



**GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO**



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEONATOLOGÍA**

**"EFECTO DE BUDESONIDE - SURFACTANTE INTRATRAQUEAL EN
PREVENCIÓN DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN RECIÉN NACIDOS
PREMATUROS"**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL

PRESENTADO POR: DULCE MARÍA ORTEGA CABRERA

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
NEONATOLOGÍA**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. HENRY SERGIO CARRILLO ARTEAGA**

CIUDAD DE MÉXICO

- 2020 -



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.



**GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO**



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEONATOLOGÍA**

**"EFECTO DE BUDESONIDE - SURFACTANTE INTRATRAQUEAL EN
PREVENCIÓN DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN RECIÉN NACIDOS
PREMATUROS"**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL

PRESENTADO POR: DULCE MARÍA ORTEGA CABRERA

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
NEONATOLOGÍA**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. HENRY SERGIO CARRILLO ARTEAGA**

**"EFECTO DE BUDESONIDE - SURFACTANTE INTRATRAQUEAL EN
PREVENCIÓN DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN RECIÉN NACIDOS
PREMATUROS"**

AUTOR: DULCE MARÍA ORTEGA CABRERA

VO. BO.



**DRA. GUADALUPE CECILIA LOPEZ ANACLETO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGIA**

VO. BO.



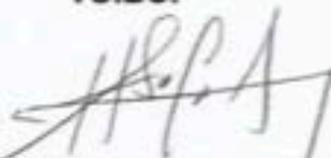
DRA. LILIA ELENA MONROY RAMÍREZ DE ARELLANO

**DIRECTORA DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO**



SECRETARÍA DE SALUD DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

VO.BO.



DR. HENRY SERGIO CARRILLO ARTEAGA

MÉDICO PEDIATRA NEONATÓLOGO

**PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEONATOLOGÍA ADSCRITO A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
NEONATALES DEL HOSPITAL BELISARIO DOMINGUEZ**

ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS

<i>Siglas</i>	<i>Descripción</i>
DBP	Displasia Broncopulmonar
NICHD	Instituto Nacional de Salud del Niño y Desarrollo Humano
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos
SDR	Síndrome de Dificultad Respiratoria
VM	Ventilación Mecánica

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Descripción	Página
Tabla I	Comparación de sexo, grado de prematurez y clasificación del peso al nacer entre grupos	47
Tabla II	Comparación de la modalidad de oxigenación utilizada en ambos grupos	49
Tabla III	Comparación de la incidencia de DBP en ambos grupos	50
Tabla IV	Complicaciones en pacientes de ambos grupos y OR para estas	51

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura</i>	<i>Descripción</i>	<i>Página</i>
Figura 1	Comparación de la mediana de edad gestacional entre grupos	45
Figura 2	Comparación de la mediana de peso al nacer entre	46
Figura 3	Comparación de la severidad del SDR entre grupos	48
Figura 4	Comparación del tiempo de administración de oxígeno por modalidad de oxigenoterapia	49
Figura 5	Comparación del tiempo de estancia hospitalaria entre grupos.	52
Figura 6	Comparación de la mortalidad entre grupos ($p=1.000$).	52

ÍNDICE

Resumen	
Introducción	1
Material y métodos	25
Resultados	33
Discusión	41
Conclusiones	43
Referencias	44

RESUMEN

"EFECTO DE BUDESONIDE - SURFACTANTE INTRATRAQUEAL EN PREVENCIÓN DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN RECIEN NACIDOS PREMATUROS"

Antecedentes: La displasia broncopulmonar (DBP) es frecuente en prematuros con síndrome de dificultad respiratoria, en especial si requirieron tratamiento prolongado con ventilación mecánica.

Objetivo General: Evaluar la eficacia de la administración intratraqueal de budesonide y surfactante para prevención de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros.

Material y métodos: Se realizó un estudio tipo ensayo clínico, ciego simple en recién nacidos prematuros de ambos géneros, los cuales fueron asignados aleatoriamente al grupo Surf + Bude o al grupo Surf. Los pacientes del grupo Surf + Bude recibieron surfactante + budesonide intratraqueal y los del grupo Surf recibieron solo surfactante intratraqueal. Se comparó entre grupos la incidencia de DBP. Se realizó un análisis descriptivo e inferencial, utilizando como pruebas inferenciales la Chi-cuadrada y la U de Mann—Whitney. Una $p < 0.05$ se consideró significativa.

Resultados: Aunque la meta inicial era de 80 pacientes, hasta el momento se han incluido 12 pacientes (8 en el grupo Bude y 4 en el grupo Surf + Bude). Al tiempo basal no hubo diferencias significativas en edad al nacimiento, peso al nacer, género y severidad de SDR; tampoco en la modalidad de oxigenación utilizada. El tiempo de administración de oxígeno fue menor en los que utilizaron ventilación mecánica sola que otras modalidades. El 50% de los pacientes que recibieron Surf + Bude desarrollaron DBP en comparación con el 75% de los que solo recibieron Surf ($p=0.547$). El RR para DBP en los

pacientes que recibieron surfactante mas budesonide intra-traqueal fue $OR=0.333$ (IC95% 0.027-4.186, $p=0.547$). Hubo una tendencia a menor frecuencia de complicaciones intrahospitalarias entre los manejados con Surf + Bude que en los manejados con Surf. También una tendencia a menor estancia hospitalaria en el grupo Surf + Bude (50.5 días) que en el grupo Surf (79 días). El RR para mortalidad en pacientes que recibieron surfactante mas budesonida fue $RR=0.556$ (IC95% 0.018 -16.770, $p= 0.735$).

Conclusiones: Con base en este estudio preliminar, el uso de budesonide mas surfactante podría ser útil para la prevención de displasia DBP en neonatos y podría asociarse con menos complicaciones, mortalidad y estancia hospitalaria, aunque se requiere ampliar el tamaño de muestra del estudio para confirmar la significancia de estos hallazgos.

INTRODUCCIÓN

Las primeras descripciones de enfermedades respiratorias crónicas en el neonato las realizaron Wilson y Mikity en 1960 con el reporte de una serie de pacientes prematuros inicialmente sin dificultad respiratoria, que posteriormente presentaban insuficiencia respiratoria progresiva y alteraciones radiológicas confirmadas por opacidades pulmonares difusas y presencia de lesiones quísticas pulmonares (1). Norhtway, en 1967, describe una serie de prematuros con enfermedad de membrana hialina y ventilación mecánica, fracciones inspiradas altas de oxígeno asociadas a daño pulmonar caracterizado por bronquiolitis necrotizante, hipertensión pulmonar, infiltración celular con zonas de fibrosis pulmonar, atelectasias y sobredistensión pulmonar, denominándola entonces Displasia Broncopulmonar (DBP).

Los cambios en la terapia de soporte con métodos ventilatorios más seguros y eficientes, el uso de esteroides prenatales, la utilización de surfactante pulmonar sintético, el manejo cuidadoso de aporte hídrico especialmente durante la primera semana de vida y el control sobre patologías asociadas, dieron paso a la aparición de una forma diferente de displasia denominada “nueva DBP”, la cual, en términos histopatológicos, corresponde a la lesión caracterizada por un importante arresto acinar y un pulmón inmaduro en crecimiento.

La definición de DBP debe usarse para aquellos niños pretérmino con cuadro de dificultad respiratoria que generalmente requirieron de soporte ventilatorio y que presentan posteriormente una enfermedad pulmonar crónica caracterizada por síntomas respiratorios, requerimientos suplementarios de oxígeno y anomalías en la radiografía de tórax. Es necesario notar que la enfermedad puede hacer su aparición aún sí el neonato no tiene antecedente de soporte ventilatorio, como lo describieron muy recientemente Bose y colaboradores,

quienes encontraron que hasta un 17% de los pacientes no ventilados habían desarrollado DBP (2).

La displasia broncopulmonar (DBP) es la enfermedad pulmonar crónica más frecuente en los recién nacidos y actualmente existen notables avances en el tratamiento y prevención de esta enfermedad con el empleo de glucocorticoides en la madre durante la etapa antenatal y el uso de surfactante al nacimiento. Sin embargo, en años recientes la sobrevivencia de recién nacidos cada vez más pequeños se ha traducido en un aumento en la incidencia de esta enfermedad. En otras palabras, la disminución de la mortalidad neonatal se acompaña de una mayor morbilidad respiratoria en los recién nacidos prematuros.

La incidencia de la DBP se encuentra relacionada con la edad gestacional, el peso del niño al nacer, el tipo de definición a la que se avoque y el tiempo del diagnóstico. A pesar de los esfuerzos terapéuticos encaminados a un mejor abordaje de la enfermedad, la incidencia general de la displasia no muestra tendencia a descender principalmente porque las tecnologías avanzadas de soporte neonatal permiten dar viabilidad y supervivencia a un mayor número de prematuros extremos. Adicionalmente, parecería observarse una leve reducción en el uso rutinario de surfactante pulmonar contrarrestado al mismo tiempo por un mayor empleo de estrategias ventilatorias no invasivas (3).

Los avances biotecnológicos han aumentado la frecuencia de la enfermedad pulmonar crónica en la infancia, la cual es mayor al 65% en los recién nacidos pretérmino con peso menor de 1000. De hecho, el 95% de los lactantes que desarrollan DBP son prematuros (4). En este sentido, existe una gran variabilidad en la incidencia de DBP en los diversos centros. Existen cifras que estiman que en los Estados Unidos se afectan 5000 a 10 000 recién nacidos cada año, alrededor de 2 a 3 por cada 1000 nacidos vivos. Más aún, en neonatos ventilados la incidencia se incrementa al 20 % (5). La prevalencia

depende de la población estudiada y de la definición utilizada para displasia broncopulmonar. Por ejemplo, en nuestro país, el Instituto Nacional de Perinatología reportó en 2 años una incidencia de 11.9% en menores de 1500g y 28% en menores de 1000 g. Por otro lado, en EUA se reporta que la incidencia varía entre 20 y 40% (6). Asimismo, se ha observado mayor riesgo de DBP en RN de raza blanca que en raza negra (7).

Concisamente, en la década de los 60's la DBP fue definida en términos de una lesión pulmonar secundaria al manejo ventilatorio de los recién nacidos a concentraciones altas de oxígeno, especialmente entre los neonatos prematuros sobrevivientes al síndrome de dificultad respiratoria (SDR) grave. Años más tarde, el Instituto Nacional de Salud del Niño y Desarrollo Humano (NICHD) de los EUA en el año 2000 reunió a un grupo de expertos para incluir en su definición clínica la necesidad de recibir suplemento de oxígeno en la semana 36 en aquellos nacidos pretérmino con menos de 32 semanas de edad gestacional corregida y a los 56 días o al egreso en recién nacido con edad gestacional mayor de 32 semanas (8). Fue así como se consideró necesario incluir en la definición la edad de gestación, la edad postnatal y la dependencia de oxígeno. Además, se incluyeron criterios de la severidad de la enfermedad de modo que se habla de displasia broncopulmonar leve cuando el paciente ya no requiere O₂ a la edad gestacional de diagnóstico y sólo tiene el antecedente del empleo de oxígeno suplementario mayor a 28 días, displasia broncopulmonar moderada cuando el requerimiento de oxígeno es menor al 30% de FiO₂ y severa cuando el paciente requiere más del 30% de FiO₂, requiere CPAP nasal o ventilación mecánica (9).

Fisiopatología

Los factores que activan un proceso inflamatorio pulmonar como barotrauma, volutrauma, hiperoxia, edema y sepsis aumentan la presencia de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. El desbalance de estas últimas a favor de la

inflamación llevará a lesión pulmonar que al ser reparada causa fibrosis y vascularización/alveolarización anormales. Esto, conlleva a una menor superficie alveolar y una relación arterio-alveolar alterada. La hipertensión pulmonar causada por hipoxia crónica también contribuye a la DBP. En modelos animales se ha identificado proliferación de fibroblastos en la adventicia hacia la capa muscular. Aun reduciendo todos los factores de riesgo al mínimo, hay bebés que desarrollan una DBP moderada o hasta severa, lo que sugiere que hay un factor genético que contribuye a esta patología (10).

La DBP es producto de factores genéticos combinados con factores ambientales. En la era pre surfactante, los factores ambientales eran principalmente las altas presiones de la ventilación mecánica (VM) y el oxígeno en altas concentraciones. En la actualidad, debido al uso de esteroides prenatales, surfactante y modas ventilatorias innovadoras como la ventilación no invasiva o la ventilación con volumen garantizado, la ventilación ya no es tan prolongada y se usa menos oxígeno, pero la edad gestacional que tiende a ser menor es el principal factor que impide que paciente deje el oxígeno con facilidad. Por ello las lesiones observadas en los niños de la era pre surfactante, conocida como «DBP clásica» es diferente a la actual, que se ha denominado «nueva DBP». En la lesión clásica hay inflamación de la vía aérea, hipertrofia del músculo liso y fibrosis del parénquima. En la lesión «nueva» en cambio, se observa menos fibrosis e hipertrofia de músculo liso, pero hay metaplasia epitelial y una reducción del lecho vascular pulmonar. Los niños con las formas nuevas pueden inicialmente requerir escaso apoyo ventilatorio con bajas concentraciones de oxígeno, pero cualquier exposición a un agente nocivo (infección, conducto arterioso, sobrecarga hídrica, etcétera.) afecta el proceso de crecimiento de vasos y alveolos, lo lleva a una detención del desarrollo pulmonar. La «hipótesis vascular» plantea que hay una disrupción en la angiogénesis en periodos críticos del desarrollo pulmonar afectando la alveolización lo que contribuye a la hipoplasia pulmonar (11).

Clínica

Las sibilancias, estertores y taquipnea con retracciones son comunes y debido a que hay una alteración en la relación ventilación-perfusión y un incremento en el espacio muerto, suele haber hipoxemia e hipercapnia. Estas características se ven exacerbadas cuando hay edema pulmonar, infecciones o insuficiencia cardiaca derecha. Gracias a los trabajos de la NICHD, se cuenta con un sistema de puntaje que debe usarse a los 28 días postnatales y a las 36 SDGC corregidas para clasificar la gravedad de la DBP basado en cinco criterios clínicos: frecuencia respiratoria, dificultad respiratoria, requerimientos de FiO_2 , PCO_2 y tasa de crecimiento. Radiográficamente Northway describió cuatro etapas de la DBP: I: síndrome de dificultad respiratoria (SDR), II: infiltrado difuso, III: patrón intersticial, IV: atrapamiento de aire, hiperlucidez local alternada con opacidad difusa; estas etapas corresponden con la progresión natural desde el SDR hasta el patrón patológico con metaplasia, atelectasias e hipertrofia muscular peribronquial y perivascular. Pero las formas leves o de la «nueva» DBP tienen un patrón diferente. Edwards y cols. elaboraron una clasificación para la severidad de la DBP con base en los hallazgos radiográficos que tiene una buena correlación a los 28 días postnatales con el puntaje clínico, la duración de ventilación mecánica y oxígeno. Recientemente se desarrolló un sistema que utiliza la tomografía axial computada de tórax para definir la gravedad de la DBP. Al compararlo con el sistema de Edwards de hallazgos radiográficos, el de la tomografía tiene mejor correlación clínica a las 36 SDGC por lo que es útil antes del egreso, pero ninguno de los dos sirve para pronóstico. Actualmente se considera que es más práctico utilizar el sistema de la NICHD y las demás clasificaciones están en desuso.

Tratamiento

El propósito del tratamiento es reducir los síntomas disminuyendo el daño en tres etapas: prevención, tratamiento de la displasia en evolución y de la

displasia establecida. La finalidad es manejar los síntomas que la caracterizan, mejorando la función pulmonar, reduciendo el daño y la inflamación, manteniendo una adecuada oxigenación y facilitando el crecimiento pulmonar. Sin embargo, muchas de las estrategias y medicamentos que se usan tienen efectos deletéreos en otros aspectos del paciente. Para lograr estos objetivos, se recurren actualmente a diferentes terapias entre las que se incluyen estrategias ventilatorias, CPAP, suplemento de oxígeno, metilxantinas, vitamina A, esteroides, diuréticos, beta-agonistas, anticolinérgicos, inmunizaciones y una estrategia nutricional integral. La DBP es una enfermedad progresiva y cambiante y el tratamiento óptimo depende de la etapa en que se encuentre. El Grupo de Displasia ha encontrado útil conceptualizar tres etapas: (12)

- Etapa 1: Prevención de la DBP. — Perinatal: antes del nacimiento y hasta los cuatro días de edad. — Postnatal temprano: hasta los siete días de edad.
- Etapa 2: Tratamiento de la DBP en evolución. — De los siete a los 14 días.
- Etapa 3: Tratamiento de la DBP establecida. — Iniciando a los 28 ± 7 días.

En la etapa 1, en la cual empieza el daño inflamatorio, las terapias se enfocan en corticosteroides antenatales y postnatales, antioxidantes y otras estrategias antiinflamatorias.

Ya se ha demostrado que la DBP puede reducirse siendo cauteloso en el manejo de líquidos especialmente en los primeros cuatro días, manteniendo PaO₂ por debajo de 70 mmHg después del cuarto día y tratar la PCA lo antes posible. Se han intentado muchas estrategias preventivas y hasta el momento sólo la vitamina A tiene eficacia demostrada, pero estrategias como la hipercapnia permisiva y el CPAP nasal ya han dado buenos resultados. A otras terapias aún les falta demostrar su seguridad y efectividad como el óxido nítrico inhalado y el «reemplazo fisiológico» de hidrocortisona.

En la segunda etapa, el objetivo es abortar el desarrollo de la DBP que está en curso. Para ello se intenta limitar la inflamación y la acumulación de líquido intersticial mediante corticoesteroides inhalados, otros agentes antiinflamatorios y diuréticos.

En la etapa 3, la BDP ya está establecida y predominan la hiperreactividad bronquial, la retención de líquido pulmonar y el defecto en la oxigenación. Suelen usarse corticoesteroides inhalados y sistémicos, así como agonistas betaadrenérgicos (13).

Oxígeno

La suplementación con oxígeno está encaminada fundamentalmente a disminuir el riesgo de apnea, a asegurar un desarrollo ponderal similar al que debería suceder si el prematuro aún continuara in útero y a impedir la aparición de hipertensión pulmonar y corpulmonar. Estudios recientes observacionales prospectivos se han diseñado con la meta de encontrar el valor promedio de saturación de oxígeno durante los primeros minutos de vida del neonato, a fin de establecer la saturación ideal para el grupo de bebés displásicos. Omar y colaboradores observaron en un grupo de 175 recién nacidos con edades gestacionales iguales o superiores a 31 semanas y quienes no requirieron oxígeno suplementario una saturación mediana al minuto de vida del 63% (RIC: 53-68) y a los cinco minutos, una mediana del 90%. De igual manera, los autores encontraron que la forma de extracción del producto influyó en valores de medias sensiblemente inferiores para los neonatos obtenidos por cesárea electiva frente a los que tuvieron parto vaginal ($p = 0,013$) (14). El análisis de Saugstad y colaboradores arrojó resultados similares a los anteriormente descritos, argumentando muy sólidamente que resulta inapropiado definir límites óptimos de saturación similares a recién nacidos sanos o prematuros sin complicaciones respiratorias, aun, a pesar de que ni siquiera estos durante sus primeras horas y días de vida, alcanzan saturaciones superiores al 95%. Con el

propósito de establecer si saturaciones más altas de oxígeno garantizaban un mejor rendimiento ponderal, menores complicaciones y desarrollo neurológico de prematuros, se realizó en Australia el estudio BOOST en 358 bebés menores de 30 semanas de gestación y quienes aún continuaban requiriendo oxígeno a las 32 semanas de edad posconcepcional. Los grupos de intervención fueron establecidos de acuerdo con los rangos de saturación. El primer grupo tenía sus oxímetros programados a saturaciones entre el 91-94%; el segundo, entre el 95 y 98%. El estudio concluyó que las saturaciones en rango más alto no fueron garantía para alcanzar una mejor velocidad de crecimiento ni desarrollo; por el contrario, los prematuros del segundo grupo demandaron un mayor número de esteroides posnatales (58 vs. 50%), mayor necesidad de diuréticos (52 vs. 44%), mayor probabilidad de ser rehospitalizados (54 vs. 48%) y un número más elevado de muertes asociadas a causa respiratoria (6 vs. 1%) (15). Recientemente, Deulofeut y colaboradores demostraron en un grupo de prematuros menores a 1.250 g con diagnóstico de DBP cómo la estrategia de fijar saturaciones entre el 89-93% logró reducir, por cada 100 pacientes tratados, 6 nuevos casos de DBP, 12 casos de retinopatías de grados II a IV, y mejorar ostensiblemente los índices de desarrollo mental. Además, el estudio concluyó que no existe mayor riesgo de hospitalización, compromiso mental ni tampoco dilatación en la adquisición de habilidades psicomotoras a pesar de perseguir niveles de saturación menores (16). En el 2011, nuevamente Saugstad y Aune pretendieron calcular el efecto de reducción de complicaciones relacionadas con el uso restrictivo de oxígeno asociado con retinopatía y DBP. Su metaanálisis incluyó 10 estudios en los que los diagramas resumieron que, si se perseguían saturaciones bajas, se reducía de manera significativa hasta en un 50% la aparición de retinopatía severa y en un 25% la presencia de DBP o complicaciones respiratorias relacionadas con esta. Con base en los estudios anteriormente señalados, niveles de saturación entre el 92 y 93% podrían considerarse apropiados, teniendo en cuenta que los oxímetros normalmente utilizados en nuestras instituciones tienen una pobre sensibilidad

para detectar hipoxemia por debajo del 80%. Los valores enunciados garantizarían un apropiado incremento ponderal sin poner en riesgo el normal desarrollo neurológico y maduración de la retina. Quizás una de las excepciones para este rango de saturación sería la presencia ya establecida de hipertensión pulmonar, ante la que se demandaría una saturación cercana al 95%, concomitantemente con un buen examen oftalmológico que nos haya indicado el grado de madurez de la retina (17).

Para el destete de oxígeno, tampoco existen estudios que soporten una estrategia universalmente aceptada, pero en lo que sí existe consenso es que cualquier cambio en las conductas de oxigenoterapia debe estar justificado por oximetrías no menores a 40 minutos, preferiblemente una hora, evaluando cuidadosamente las variaciones durante el alertamiento, succión y sueño, previa calibración del equipo (18). Se recomienda destetar cuando un prematuro sea capaz de mantener saturaciones iguales o superiores al 92% durante el sueño. La suspensión del oxígeno deberá efectuarse de manera gradual, iniciando durante el alertamiento y la succión. Si los valores de oxigenación continúan siendo normales, se procederá a reducir el oxígeno durante el sueño restando a cada día una hora de suplementación hasta suspender definitivamente. La tasa sugerida de descenso se calcula en 0,1 lpm en caso de que el flujo suministrado esté por debajo de 0,5 litros/minuto. En caso contrario, si el aporte de flujo es mayor a 1 lpm la reducción se hará de 0,25 lpm en cada sesión de oximetría. A la mitad del descenso, al finalizarlo y a la semana de haberse logrado el destete, se deberán practicar pulsioximetrías que confirmen saturaciones durante el sueño superiores al 90% durante un tiempo no menor a una hora. Se debe estar atento a la aparición de signos y síntomas que, sin importar el valor de la saturación, confirman una suspensión fallida. La taquicardia persistente, aparición de dificultad para la succión, presencia de diaforesis o cianosis, o una ganancia de peso menor a 10 g por día, indicarán al clínico que el destete no es posible y que se deberá posponer. Con respecto al tiempo promedio durante el cual el prematuro mantendrá

ambulatoriamente sus requerimientos de oxígeno suplementario, Acuña y colaboradores completaron recientemente una observación longitudinal durante dos años en 116 prematuros, con peso promedio de 1.390 g, concluyendo que, por lo menos para esta cohorte, la mediana del tiempo de oxígeno fue de 90 días (19).

En conclusión, resulta claro que, en términos de oxigenoterapia, no necesariamente más es mejor y que pretender saturaciones por encima del 93% parece ser más deletéreo que benéfico. Tampoco existen estudios concluyentes que confirmen un único valor ideal de saturación que respalde condiciones fisiológicas óptimas en el paciente con DBP. Dentro de los aspectos que deben tenerse en cuenta para definir una saturación objetivo, estarían la edad cronológica, la presión barométrica del lugar de domicilio, el grado de madurez de la retina, la asociación con comorbilidades y la presencia o no de hipertensión pulmonar. La situación parece entonces ser igual de lesiva en las dos caras de la moneda; una concentración excesivamente alta de oxígeno favorecerá la producción de radicales libres, los que a su vez serán responsables, por lo menos parcialmente, de la activación de mecanismos proinflamatorios y de arresto acinar. Del otro lado, una concentración excesivamente baja comprometerá la ganancia ponderal e incrementará la posibilidad de aparición de hipertensión pulmonar, pero también generará una excesiva cantidad de radicales libres a partir de la acidosis tisular originada en la hipoxia (20).

Ventilación mecánica.

Desde la era postsurfactante, se han comparado estrategias ventilatorias encaminadas a minimizar el daño sobre el pulmón inmaduro. Cada vez con menos frecuencia se registran complicaciones relacionadas con volutrauma y barotrauma, y seguramente pulmones fibrosados representados en su contraparte radiológica como quísticos o afectados por enfisema intersticial

difuso, hacen parte de la historia, al menos en países desarrollados. Las estrategias de ventilación mecánica han evolucionado tanto y de formas tan efectivas que la literatura todavía no es capaz de argumentar sólidamente, dentro de todas las actualmente existentes, cuál es la mejor forma para ventilar a un paciente prematuro con probabilidad de desarrollar DBP. No obstante, algunos aspectos sí son suficientemente claros. Cuando se compara la eficacia para reducir la aparición de DBP entre una estrategia de ventilación de alta frecuencia versus una estrategia de ventilación convencional permisiva, los desenlaces son, en esencia, similares. Mucho se discutió inicialmente de la obtención de desenlaces sensiblemente mejores, incluso en términos de complicaciones respiratorias a favor de la ventilación de alta frecuencia. Bastaron un par de metaanálisis para objetar esa presunción. Sin embargo, la mejor estrategia para prevenir la aparición de displasia sería precisamente prevenir la ventilación mecánica (21).

CPAP

Recientemente, el estudio COIN comparó a prematuros que ameritaban algún tipo de asistencia ventilatoria (22). Al concluir su análisis, los autores encontraron que todos los desenlaces relacionados con morbilidad respiratoria favorecieron el uso del CPAP. Estos mismos resultados fueron confirmados por el estudio Vermont-Oxford en el cual se compararon tres estrategias, con el fin de reducir la aparición de DBP y secuelas respiratorias. Dos de las estrategias incluyeron como método de ventilación al CPAP (intubación, surfactante, extubación hacia CPAP versus CPAP con administración selectiva de surfactante) y en las dos se obtuvieron mejores resultados. Sorpresivamente, al estratificar por las diferentes estrategias, la reducción fue aún más significativa, favoreciendo al último grupo, ya que solo el 46% de los colocados en CPAP necesitaron de más de siete días de ventilación frente al 99% de prematuros de la estrategia que no contempló el uso de CPAP (intubación, surfactante y ventilación mecánica).²²Un tercer estudio escandinavo denominado INSURE,

por su sigla en inglés (intubación, surfactante, extubación), demostró menor incidencia de ventilación mecánica, barotrauma y DBP. La debilidad que se le ha reconocido radica en sus criterios de inclusión completamente restrictivos a menores de 28 semanas (23). Los tres estudios anteriores demostraron que, en términos de reducción de complicaciones, número de días de soporte ventilatorio y necesidades de oxígeno, el uso de CPAP en combinación con surfactante temprano o profiláctico se comporta de manera notablemente eficiente. Sobre la incidencia de la DBP solo uno de los trabajos en los que se involucró CPAP pudo mostrar una reducción en la aparición de la enfermedad. En otras palabras, conocemos, a partir de la información obtenida de estos y otros experimentos, que la ventilación con CPAP combinada con surfactante es superior y más segura con respecto a la ventilación convencional, pero no necesariamente modifica la aparición de la DBP.

Una estrategia reciente que persigue similares propósitos es la ventilación no invasiva nasal con presión positiva intermitente (24). En teoría, permitiría una rápida extubación endotraqueal con el propósito de minimizar lesiones sobre el tejido pulmonar. Su eficacia ya ha sido comparada frente a CPAP y sus desenlaces han permitido suponer una reducción no despreciable de la incidencia de DBP. No obstante, este tipo de ventilación aún no ha sido probada en productos menores a 1.000 g. (25). En síntesis, los estudios disponibles permiten asumir que la estrategia de colocación en CPAP, concomitante con el uso de surfactante, parecería resultar en una conducta apropiada para minimizar complicaciones respiratorias, reducir costos y probablemente para modular la incidencia de la enfermedad; sin embargo, se precisan más estudios multicéntricos que soporten sólidamente esta última (26).

Cafeína

La cafeína es quizá la más reciente de las estrategias que se ha demostrado como protectora para la aparición de DBP. Su eficacia obedece no propiamente

a sus confirmadas propiedades antiinflamatorias ni a la reducción en la incidencia de apneas, sino a la notable capacidad que tiene de reducir el tiempo de soporte ventilatorio (en promedio casi una semana). Cuando se expuso a prematuros menores de 1.500 g a cafeína, se alcanzó una reducción del 37% en la aparición de la enfermedad (OR 0,63 IC 95% 0,52-0,76) y se redujo en un 23% la posibilidad de sobrevivir con compromiso neurológico (OR 0,77 IC 95% 0,64-0,93). Tomados en conjunto estos resultados resultan tentadores para generalizar el uso de cafeína, sin embargo, no se conoce el comportamiento de los desenlaces en mayores de 1.500 g. (27).

Diuréticos

No existe, definitivamente, ninguna intervención farmacológica en DBP más controversial que esta. Por un lado, el tratamiento con diuréticos tiazídicos ha demostrado, en experimentos conducidos dentro las unidades de cuidado intensivo neonatal, desenlaces muy favorables en relación con mejoría en la distensión y reducción de la resistencia pulmonar. Adicionalmente, los diuréticos tienen la propiedad de facilitar la extubación en pacientes con sobrecarga hídrica. No obstante, este efecto manifiesta un comportamiento transitorio y desaparece extraordinariamente rápido una vez se suspende la administración del medicamento. En el extremo contrario, se halla cimentado un único estudio que evaluó desenlaces de distensibilidad, resistencia y función pulmonar con diuréticos

administrados durante tres meses en un escenario estrictamente ambulatorio y con seguimiento a un año. Desafortunadamente, los resultados fueron desalentadores y confirmaron los hallazgos observados en los experimentos realizados dentro de las unidades de cuidado intensivo: efectos discretamente favorables pero transitorios sobre la distensibilidad pulmonar y carencia de ventajas significativas al finalizar el período de seguimiento, incluso con peor nivel de función pulmonar en los prematuros displásicos que habían sido expuestos a los diuréticos (28).

Broncodilatadores

Dentro de la fisiopatología de la DBP, se contemplan alteraciones fisiológicas que incluyen inflamación, broncoconstricción e hiperreactividad de la vía aérea, estas dos últimas condiciones explicadas en parte por la hipertrofia. Adicionalmente, se ha confirmado, mediante el uso de técnicas de pletismografía neonatal, la presencia de un incremento universal y sostenido en su resistencia con el consecuente descenso de su conductancia. Estas presunciones han hecho desde tiempo atrás tentador el uso rutinario de broncodilatadores para el manejo de la obstrucción bronquial en la DBP. Sin embargo, los mismos estudios han encontrado que hasta 1/3 de los pacientes se comportan como no respondedores e incluso el 15% pueden manifestar efectos paradójicos con la administración de salbutamol. Para complicar aún más el papel de los broncodilatadores en el manejo de prematuros displásicos, algunos experimentos han confirmado que la exposición al broncodilatador mejora los desenlaces intermedios “en laboratorio” con el consecuente descenso de la resistencia e incremento de la conductancia y el mejoramiento de la capacidad residual funcional, pero sin modificar la presencia de síntomas como sibilancias. Indudablemente que el tipo de técnica que se utilice para medir la función pulmonar resulta relevante, así como la aptitud para realizar la prueba, el momento en el que se practica y el tipo de displasia a la cual se le cuantifiquen los parámetros fisiológicos. Varios de los análisis que avalaban el uso de broncodilatadores se hicieron antes de la era del surfactante y de la aparición de técnicas de ventilación menos invasivas, por lo que muy seguramente evaluaron respuestas en condiciones de antigua displasia. Por las razones expuestas, son necesarios nuevos experimentos que incluyan la exposición de broncodilatadores a la nueva displasia, en donde el problema no se concentra principalmente en la vía aérea, sino en el arresto acinar. Además, es preciso reconocer que, para algunos ensayos clínicos, la administración por vía inhalada de broncodilatadores demostró mejoría en la distensibilidad

pulmonar y en la disminución de la resistencia, pero, de igual manera a como sucede con la administración de diuréticos, el efecto tiene un comportamiento estrictamente transitorio y no es universal para todos los pacientes afectados. La última actualización de la colaboración Cochrane no encontró significancias estadísticas satisfactorias para recomendar el uso rutinario de broncodilatadores ni como preventivo ni como modificador de la severidad de la enfermedad. El metaanálisis resultó insuficiente para demostrar disminución en el tiempo de ventilación mecánica y en los requerimientos de oxígeno. Basados en los argumentos fisiológicos y estadísticos mencionados, la recomendación en el uso de broncodilatadores, en el contexto del manejo ambulatorio para DBP, aplicaría tan solo para aquel subgrupo de pacientes con síndrome bronco obstructivo concurrente en quienes, después de una juiciosa prueba terapéutica, se confirme una respuesta clínica satisfactoria. En caso de ser fallida esta primera prueba, no hay razón para seguir insistiendo con su uso y se recomendaría, entonces, aunque a la luz de una evidencia aún más débil, el empleo de bromuro de ipratropio. Con respecto al uso de esteroides en cuidado intensivo, una buena opción para tratar la DBP consistiría en estimar el riesgo de esta. Si este es considerable y la condición clínica muy severa, se podría considerar la opción de administrar esteroide endovenoso a dosis bajas y en ciclos cortos. Una dosificación de 0,15 mg/kg/día por tres días con descenso rápido durante los siguientes siete días permitiría, en ese grado de severidad, obtener desenlaces favorables sin comprometer la función neurológica. Esta conducta está justificada en el metaanálisis de Doyle y colaboradores, quienes en un experimento controlado sobre impacto neurológico demostraron cómo el compromiso neurocognitivo y riesgo de parálisis cerebral se incrementaba en aquellos prematuros a quienes se les administraron esteroides endovenosos con un menor riesgo de hacer displasia. En otras palabras, el impacto nefasto sobre los desenlaces neurológicos es mucho más evidente en los prematuros displásicos que no tiene indicación de administración de esteroides por su nivel leve de severidad. Precisamente, esta tendencia a utilizar cada vez menos

esteroides es otra de las razones por las cuales en los últimos años no se ha podido reducir la incidencia de la DBP. Desde el momento en el que se conocieron los efectos adversos neurológicos, la reducción en la administración ha sido tan sostenida que, entre 1997 y 2003, se incrementó 1,4 veces la probabilidad de manifestar desenlaces desfavorables construidos como necesidad de oxígeno a los 28 días y a las 36 semanas de edad posconcepcional. Halliday y colaboradores meta analizaron hasta el momento el mayor número de estudios en los que se ha involucrado la conducta de administrar esteroide endovenoso posnatal. Se revisaron 47 estudios, enrolando un número cercano a los 5.000 prematuros. Los desenlaces se discriminaron con respecto a si el esteroide había sido administrado en forma temprana (menos de siete días de vida) o en forma tardía (más de siete días de vida). Ambas estrategias lograron reducir significativamente el riesgo de presentar muerte o DBP tanto a los 28 días de vida como a la semana 36 de edad posconcepcional. La gran diferencia entre las dos estrategias radicó en que para la primera se confirmaron mayor presencia de efectos adversos, como hiperglicemia, hipertensión, retardo en el crecimiento, cardiomiopatía hipertrófica y mayor riesgo significativo de facilitar secuelas neurológicas. En la segunda, solo se presentó hiperglicemia e hipertensión. Alternativamente, con el propósito de minimizar la aparición de efectos neurológicos, Watterberg y colaboradores condujeron un experimento multicéntrico con prematuros entre 500 y 900 g, exponiéndolos o no a hidrocortisona entre las primeras 12 y 24 horas de iniciarse la ventilación mecánica. Los análisis no pudieron demostrar ninguna diferencia significativa en la presencia de DBP. Sin embargo, al realizar un análisis de subgrupos, la hidrocortisona resultó eficaz en la reducción de la incidencia de DBP y en la mortalidad en el subgrupo de neonatos hijos de madre con diagnóstico de corioamnionitis. Así mismo, se presentó como complicación una mayor frecuencia de perforación intestinal, aunque fue un evento que no se pudo controlar con respecto a la administración de indometacina. Conociendo acerca de los efectos neurológicos con el uso de

esteroides por vía endovenosa, especialmente si son administrados temprana (antes de los cuatro días) o moderadamente temprana (entre los 7 y 14 días de vida), se ha pretendido encontrar en los esteroides inhalados la solución para prevenir la aparición de la displasia o atenuar su severidad. En teoría, existen razones suficientes que fundamentan el uso de esteroides en DBP. En primer lugar, todos los prematuros son hipocortisolémicos y tendrían una respuesta errática al estrés y los fenómenos de oxidación. Segundo, los esteroides están implícitos en la síntesis del surfactante, estabilización del lecho vascular, regulación de la respuesta facilitadora de fibrosis, y, tercero, están implicados en la activación y síntesis de receptores betaadrenérgicos. Desafortunadamente, en el caso de los esteroides inhalados no se han podido demostrar los mismos efectos benéficos observados cuando son administrados en forma endovenosa. Dos metaanálisis con diferentes dosificaciones, tipo de esteroides, formas de administración y momento del inicio de la intervención, arrojaron resultados contradictorios. El primero de ellos incluyó cinco estudios con intervención temprana antes de las dos semanas de edad y en prematuros no ventilados no concluyó ninguna diferencia relevante en relación con la reducción de la mortalidad ni el riesgo para la aparición de DBP. El segundo también evaluó cinco experimentos aleatorizados y placebo controlados, en neonatos ventilados expuestos a beclometasona, flunisolide, dexametasona y budesonide. Si bien los resultados arrojaron un significativo número menor de extubaciones fallidas RR 0,35 (IC 95% 0,20-0,72) y un descenso en el requerimiento de esteroides sistémicos, las observaciones resultaron insuficientes para demostrar reducción en los desenlaces de mortalidad o DBP. Con la evidencia actualmente disponible, resulta imposible formular una recomendación contundente tanto para el escenario de salas de cuidado intensivo neonatal como para el uso prolongado de esteroides inhalados en el ámbito ambulatorio. Los datos incipientes podrían sugerir considerarles en formas severas de DBP (altos requerimientos de oxígeno) o en prematuros hijos de padres atópicos con diagnóstico de asma y en quienes se evidencian

tempranamente síntomas y signos clínicos de alergia. Finalmente, no existe información que confirme o desvirtúe la presencia de efectos secundarios similares a los reportados con la administración endovenosa. Por los aspectos mencionados, los esteroides inhalados no hacen parte del manejo rutinario del prematuro con diagnóstico de DBP (29).

Los prematuros con DBP presentan una alta morbilidad en el primer año de vida con una elevada incidencia de reingresos hospitalarios durante los primeros 12 meses, causadas por infecciones del tracto respiratorio y cuadros sibilantes asociados a tos crónica que duran muchos años. En el 2010, Acuña y colaboradores siguieron en una cohorte prospectiva multicéntrica a 116 prematuros en la con diagnóstico de DBP, concluyendo que la incidencia de hospitalización por causa respiratoria fue del 56% durante el primer año de vida y del 23% para el segundo. Dentro de los factores de riesgo que facilitaron estas hospitalizaciones el estudio, se encontró que el género (sexo masculino), días de oxígeno dependencia (mayor a 120 días), no exposición a leche materna, necesidad de uso continuo de beta 2-agonista, estuvieron asociados a un mayor número de ingresos hospitalarios (30).

En cuanto a la asociación de asma y DBP, si bien las observaciones no afirman necesariamente que todo prematuro displásico va a ser asmático, sí existe una mayor frecuencia de síntomas respiratorios, como tos crónica y sibilancias, que pueden llegar a demandar el uso de una importante cantidad de medicamentos normalmente utilizados para el control del asma. Los estudios observacionales prospectivos han confirmado también que los síntomas respiratorios tienden a mejorar ostensiblemente con el paso de los años, aunque en términos de función pulmonar la literatura concluye que la evolución no resulta tan benévola, permaneciendo obstrucción en los flujos pulmonares especialmente en el VEF1 y los mesoflujos, aunque con una recuperación notoria y con valores muy cercanos a lo normal para los tres años de vida (31). Con referencia a este

mismo aspecto, se ha encontrado que existe un grado no despreciable de hiperinflación aérea, una alteración importante en los procesos de transferencia de gases y una limitada tolerancia al ejercicio, los cuales hacen parte de las secuelas que acompañan a la enfermedad. Narang y colaboradores confirmaron la presencia de hiperreactividad bronquial hasta en un 50 al 60% de adolescentes, que tuvieron en su infancia el antecedente de DBP. Es preciso recalcar en este punto, que no todos los prematuros displásicos necesariamente tendrán una afectación de su función pulmonar; la limitación dependerá de qué tan severa se manifieste la condición, qué estrategia ventilatoria fue utilizada y por cuánto tiempo, y cómo fue su morbilidad respiratoria una vez egresado de la unidad de cuidados neonatales (32).

Estudios recientes han demostrado que la administración intratraqueal de budesonide, utilizando surfactante como medio, ha disminuido la incidencia de displasia broncopulmonar en pacientes prematuros. En primera instancia, existen estudios en animales que demuestran la eficacia y seguridad de la administración intratraqueal del esteroide asociado a surfactante. En el estudio de Yang et al (2010) quince lechones recién nacidos recibieron lavados pulmonares repetidos con agua salina para simular el síndrome de dificultad respiratoria neonatal por déficit de surfactante. Los pacientes se dividieron de manera aleatoria en 3 grupos: un grupo control que no recibió tratamiento, un grupo a quien se le administró surfactante y un grupo a quien se le administró budesónida y surfactante de manera simultánea por vía intratraqueal. Se tomaron gasometrías seriadas cada 30 minutos por 4 horas. También se analizó el tejido pulmonar al término del experimento. Los resultados mostraron mayor oxigenación con PaO₂ más altas y una diferencia alveolo arterial de oxígeno más alta en el grupo al que se administró la asociación de budesonide con surfactante. Sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa con el grupo al que sólo se le administró surfactante. El daño pulmonar histológico se vio disminuido de manera marcada en los grupos a los que se les administró surfactante comparado con el grupo control (33).

Otro estudio multicéntrico efectuado en tres hospitales de tercer nivel por Yeh et al. en 2006, en un periodo de 4 años donde fueron estudiados pacientes con criterios para desarrollar displasia broncopulmonar incluyendo: peso menor a 1500gr, evidencia radiográfica de síndrome de dificultad respiratoria (SDR) severo (grados III-IV), ventilación mecánica, fracción inspirada de oxígeno de al menos 0.5, ausencia de malformaciones congénitas severas o enfermedad cardiopulmonar letal. En este estudio los pacientes con los criterios mencionados fueron aleatorizados para ingresar al grupo de intervención o al grupo control. El grupo control recibió solo surfactante y el grupo de intervención recibió surfactante (SURVANTA) con budesonide (0.25mg o 1ml/kg). Esta dosis otorga una tasa de concentración surfactante/budesonide mayor a 50:1 la cual, como se demostró en un estudio in vitro, no afecta las propiedades biofísicas y químicas del surfactante. Antes de la administración intratraqueal, la jeringa se agitaba de manera gentil y la mezcla de budesonide surfactante o sólo surfactante se administró de manera similar a la administración rutinaria de terapia con surfactante. Dosis repetidas fueron administradas cada 8hrs hasta que requerían fracciones de oxígeno menores a 0.3, hasta que se extubaban o hasta que recibían un máximo de 6 dosis (34). En este estudio con 256 pacientes con muy bajo peso al nacimiento y SDR se encontró que los pacientes con terapia de budesonida-surfactante tuvieron menor incidencia de DBP o muerte (55/131;42%) comparado con los pacientes tratados solo con surfactante (89/134; 66%). Un resultado secundario importante fue la incidencia menor, aunque estadísticamente significativa, de sepsis en el grupo de tratamiento (29/131; 22% vs 38/134; 28%). La mejoría del estado respiratorio en el grupo de surfactante y budesonide, así como la ausencia de efectos adversos se confirmaron en este estudio. Aspirados traqueales de los primeros 40 pacientes fueron estudiados en búsqueda de IL-1, IL-6 and IL-8. Se encontraron valores significativamente más bajos de IL-1,

IL-6 and IL-8 a las 12hrs y de IL-8 en los días 3–5 y 7–8 para el grupo de tratamiento (35).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La supervivencia de recién nacidos cada vez más prematuros debido a los avances tecnológicos y farmacológicos ha llevado a un incremento de la frecuencia de Displasia broncopulmonar, que complica la evolución de estos pacientes e incrementa su estancia hospitalaria con todos los riesgos que esto conlleva, por ello consideramos que es necesario explorar nuevas modalidades de tratamiento que puedan reducir la frecuencia de esta patología. Una de estas es la combinación de budesonide y surfactante intratraqueal, que pueden reducir en forma considerable el proceso inflamatorio relacionado con la aparición y perpetuación de esta patología.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto de la combinación Budesonide-surfactante intratraqueal en la prevención de Displasia Broncopulmonar en recién nacidos prematuros?

JUSTIFICACIÓN

Este estudio se justifica en la necesidad de contar con nuevas terapias como la administración simultánea de Budesonide-surfactante intratraqueal que permitan reducir la frecuencia de Displasia broncopulmonar, de modo que si son efectivas se incorporen como terapias de rutina en el manejo de los recién nacidos prematuros en nuestro hospital.

Es un estudio factible de realizar en nuestro hospital ya que contamos con el número suficiente de recién nacidos que pueden ser tratados, contamos con las instalaciones y los fármacos requeridos. Es interesante porque nos podría permitir contar con una nueva terapia para prevenir esta patología. Es novedoso porque no existen estudios similares en México y es relevante porque al reducir la frecuencia de displasia broncopulmonar se reduce también una serie de condiciones asociadas: como el daño pulmonar crónico por ventilación mecánica, mayor riesgo de infecciones nosocomiales y mortalidad, riesgo de retinopatía del prematuro y secuelas neurológicas además de condiciones que se presentan más tardíamente en la infancia como la neumonía, asma bronquial.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula: La administración intratraqueal de budesonide con surfactante no modifica la frecuencia de desarrollo de displasia broncopulmonar.

Hipótesis alternativa: La administración combinada de budesonide y surfactante intratraqueal reduce la frecuencia de displasia Broncopulmonar.

OBJETIVOS

General

Evaluar la eficacia de la administración intratraqueal de budesonide y surfactante para prevención de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros.

Específicos

1. Identificar el tiempo de administración de oxígeno suplementario en sus diferentes modalidades (ventilación mecánica, CPAP nasal, cámara cefálica y oxígeno indirecto) para determinar el grado de displasia broncopulmonar que presenta el paciente durante el seguimiento.
2. Identificar frecuencia de infecciones nosocomiales para descubrir si existe una relación con el desarrollo de displasia broncopulmonar.
3. Evaluar el tiempo estadía hospitalaria en ambos grupos para determinar si hay alguna diferencia.
4. Evaluar la mortalidad en ambos grupos para determinar si hay alguna diferencia.
5. Identificar las secuelas neurológicas para examinar si existe alguna relación con el uso de esteroides.

MATERIAL Y METODOS

Diseño de la investigación

Se realizó un estudio aleatorio simple, prospectivo.

Criterios de inclusión

- Paciente pretérmino con peso <1500 gramos que requieran aplicación de surfactante en las primeras dos horas de vida
- Grupo control: surfactante
- Grupo intervención surfactante + budesonide

Criterios de no inclusión

- Pacientes sin requerimiento de surfactante
- Pacientes sin dificultad respiratoria
- Pacientes sin necesidad de CPAP o ventilación mecánica
- Pacientes con más de dos horas de vida
- Pacientes con malformaciones congénitas graves

Criterios de eliminación

- Pacientes que fallecieron en las primeras 2 horas de vida.
- Pacientes que fueron trasladados a otra unidad hospitalaria
- Pacientes que no ingresen a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

Los participantes fueron asignados a cada grupo con el conocimiento previo de que anualmente en nuestro hospital se registran en promedio de 4000 nacimientos, de los cuales el 2 % son prematuros con peso menor a 1500 gramos con lo que se espera un promedio de 80 prematuros por año con esta condición. Puesto que no se cuenta con un estudio piloto, se considerará una proporción poblacional de 0.5 para los dos grupos de recién nacidos

prematuros: surfactante intratraqueal y budesonide+ surfactante intratraqueal, con intervalos de confianza del 95% y error máximo de estimación del 0.054. Se utilizará la fórmula para un muestreo sin reemplazo con corrección para población finita y proporciones: (18)

$$n = \frac{Nz^2pq}{d^2(N-1) + z^2pq} = \frac{(68) * (1.96)^2 * (0.5) * (0.5)}{(0.054) * (80 - 1) + (1.96)^2 * (0.5) * (0.5)} = 79.99$$

Tipo de muestreo

- Se utilizó el programa VassarStat para la aleatorización computarizada de los pacientes con peso menor a 1500 gramos. Los pacientes con número del 1 al 40 serán considerados como el grupo de intervención y las pacientes de 41 al 80 serán consideradas en el grupo control.
- Una sola persona designada fue la encargada de la administración del medicamento (surfactante o budesonida-surfactante).
- El medicamento o los medicamentos fueron precargados en jeringas similares para que el cegamiento fuese adecuado.
- Personal no relacionado con la aleatorización, cegamiento o administración de los medicamentos realizó el seguimiento de los recién nacidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Clasificación de variables

Prematuro	Independiente	Edad gestacional entre 28 y 36 semanas	Cuantitativa continua	< 28 semanas 28.1-32 semanas 32.1-35 semanas
Peso	Independiente	Peso del recién nacido prematuro en gramos	Cuantitativa continua	< 1000 gramos 1001-1200 gramos 1201-1499 gramos
Sexo	Independiente	Conjunto de características físicas, biológicas y corporales con las que nacen los hombres y las mujeres, son naturales y esencialmente inmodificables	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Síndrome de dificultad respiratoria	Dependiente	enfermedad caracterizada por inmadurez pulmonar anatómica y fisiológica cuyo principal componente es la deficiencia cuantitativa y cualitativa de surfactante pulmonar que causa desarrollo progresivo de daño celular pulmonar y que se diagnóstica fundamentalmente por radiografía	Cualitativa ordinal	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV
Curosurf	Independiente		Cualitativa nominal	Si No SI
Budesonide	Independiente	Surfactante natural de origen porcino, cuyo efecto primordial es la disminución de la tensión superficial del alvéolo con lo que mejora la oxigenación.	Cualitativa nominal	NO SI/NO Leve Moderado Severo
Displasia Broncopulmonar	Dependiente	La aplicación de surfactante profiláctico solo está indicada para rnpt <26 sdg, los rnpt de 28 sdg que no hayan recibido esteroide prenatal o aquellos <30 semanas de gestación que requieran intubación endotraqueal durante la reanimación, antes de tener la confirmación radiológica.	Cualitativa ordinal	1. Oxígeno indirecto 2. Cámara cefálica 3. CPAP nasal 4. Ventilación mecánica
Oxígeno suplementario	Independiente		Cualitativa nominal	1. 28-60 días 2. 60-90 días

Tiempo de administración de O ₂	Independiente	Medicamento glucocorticoide que administrado por vía intratraqueal reduce el proceso inflamatorio, que es uno de los factores etiológicos que produce displasia broncopulmonar	Cuantitativa continua	3. 90-120 días 4. > 120 días Si No SI NO
Infección nosocomial	Dependiente	Síndrome caracterizado por dificultad respiratoria y dependencia de oxígeno a las 36 semanas corregidas en <32 semanas de gestación a los 56 días o al alta en > 32 semanas de gestación.	Cualitativa nominal	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV Estadio V
Secuela neurológica				
Retinopatía del prematuro	Dependiente	Administración de oxígeno suplementaria al oxígeno ambiental, que se puede administrar en diferentes modalidades.	Cualitativa nominal	1. 30-60 días 2. 60-90 días 3. 90-120 días 4. >120 días
Estadía hospitalaria	Dependiente	Tiempo total de administración de oxígeno en sus diferentes modalidades	Cualitativa ordinal	
	Dependiente	Adquisición intrahospitalaria de proceso infeccioso bacteriano, viral o micótico que se diagnostica por clínica y cultivos Alteración en el desarrollo neurológico secundaria a injuria relacionada con la administración prolongada de oxígeno y estadía hospitalaria prolongada	Cuantitativa discreta	

		<p>Patología propia del prematuro y debida a la inmadurez de la vascularización retiniana que es exacerbada por la administración prolongada de oxígeno suplementario</p> <p>Tiempo de estancia del paciente desde el nacimiento hasta su egreso</p>		
--	--	--	--	--

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Cobertura de aspectos éticos (procedimiento para la observancia de principios éticos (invitación a participar en la introducción del instrumento) y justificación para su clasificación de riesgo. En estudios de riesgo mínimo o mayor, debe haber **Carta de Consentimiento Informado**).

Se cumplieron con los principios éticos necesarios para su realización apegándonos a:

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos: declaración de Helsinki de la asociación médica mundial (Helsinki, Finlandia 1964, última enmienda 52 asamblea general, Edimburgo, escocia, octubre 2000).

Ley general de salud en materia de investigación para la salud, artículo 17: riesgo mínimo.

Normatividad institucional.

Manual de las buenas prácticas clínicas.

Consentimiento informado.

Se respetaron los principios éticos de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.

Se solicitó consentimiento informado a los padres o tutores del recién nacido (ANEXO II)

Medidas de bioseguridad para los sujetos de estudio

Se aplicarán todas las medidas de bioseguridad establecidas para pacientes internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Medidas de bioseguridad para los investigadores o personal participante.

Los médicos que participaron en el estudio deben usar todas las medidas de bioseguridad que se aplican en caso de administración de surfactante intratraqueal.

ASPECTOS LOGISTICOS

1. Selección de pacientes: Las mujeres embarazadas que llegaron al servicio de tococirugía deben contar con un examen ginecobstétrico y de ultrasonido obstétrico para corroborar la edad gestacional del producto, que de cualquier modo debe ser corroborado por el examen físico que realice el neonatólogo.

2. Aleatorización: Los pacientes seleccionados fueron aleatorizados para participar en alguno de los siguientes grupos:

A. Pacientes que recibieron administración de Curosurf intratraqueal. Se administró dosis inicial de Curosurf a 200mg/kg/do intratraqueal. La administración de dosis subsecuentes cada 12 horas será a 100mg/kg/do. Los criterios para administrar una dosis subsecuente de Curosurf serán: falta de mejoría radiológica con la dosis previa, incremento de los parámetros de ventilador con FI02 >60%, Presión media de vía aérea >7, Relación arterio-alveolar de O₂ menor a 0.3. Se administrará un máximo de 4 dosis totales de Curosurf.

B. Pacientes que recibieron administración de Curosurf y Budesonide intratraqueal: Se administró dosis inicial de Curosurf a 200mg/kg/do intratraqueal mezclado con Budesonide suspensión a dosis de 0.25 mg. La administración de dosis subsecuentes de Budesonide será a 0.25mg y de Curosurf cada 12 horas a 100mg/kg/do. Los criterios para administrar una dosis subsecuente de Curosurf serán: falta de mejoría radiológica con la dosis previa, incremento de los parámetros de ventilador con FI02 >60%, Presión media de vía aérea >7, Relación arterio-alveolar de O₂ menor a 0.3. Se administrará un máximo de dosis combinadas de Budesonide y Curosurf.

Seguimiento:(a los 56 días de vida, 36 semanas de edad corregida o al alta del servicio)

En los pacientes a los que se administró una u otra terapia, se efectuó el seguimiento de los siguientes parámetros:

- a. Tiempo total de administración de oxígeno
- b. Tiempo de ventilación mecánica en días: Presión media máxima, FI02 máxima, PIP máxima, requirió VAFO
- c. Tiempo de CPAP nasal en días: FI02 máxima:
- d. Tiempo de cámara cefálica en días: Litros de oxígeno máximo o Fi02 máxima
- e. Tiempo de oxígeno indirecto en días
- f. Desarrollo de Displasia broncopulmonar
- g. Desarrollo de sepsis nosocomial, neumonía nosocomial, meningitis:
Identificación de germen y tratamiento instaurado
- h. Desarrollo de hemorragia intraventricular: Por ultrasonido transfontanelar

- i. Desarrollo de ROP: Diagnóstico de Zona y Estadio
- j. Identificación de secuelas neurológicas
- k. Muerte
- l. Tiempo de estadía hospitalaria en días.

RESULTADOS

Características demográficas y antropométricas de los neonatos

Del total de 10 pacientes incluidos en el presente estudio, 4 recibieron surfactante + budesonida (Grupo Surf + Bude) y 6 surfactante sin budesonida (Grupo Surf). La mediana de edad gestacional al nacimiento de los pacientes fue de 29 (rango intercuartilar 2-3) semanas de gestación (SGD) en ambos grupos ($p=0.461$, U de Mann-Whitney; Figura 1). La mediana de peso al nacer en el grupo Grupo Surf + Bude fue 855 (408) gramos y en el Grupo Surf fue 1010(193) gramos ($p=0.283$, U de Mann-Whitney; Figura 2).

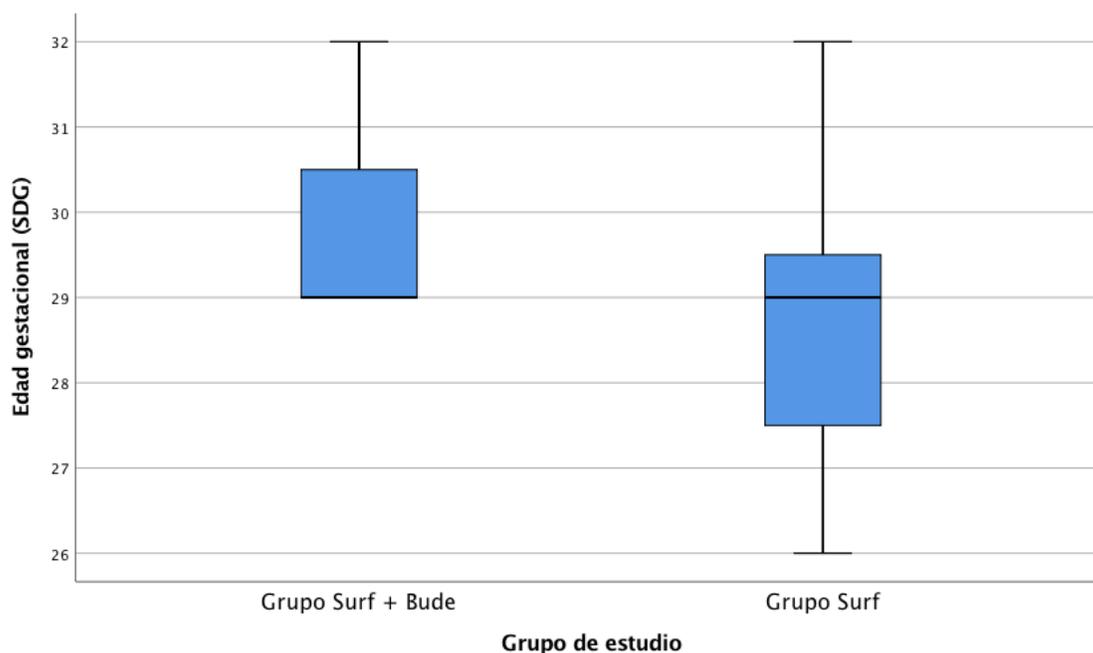


Figura 1. Comparación de la mediana de edad gestacional entre grupos ($p=0.461$, U de Mann-Whitney).

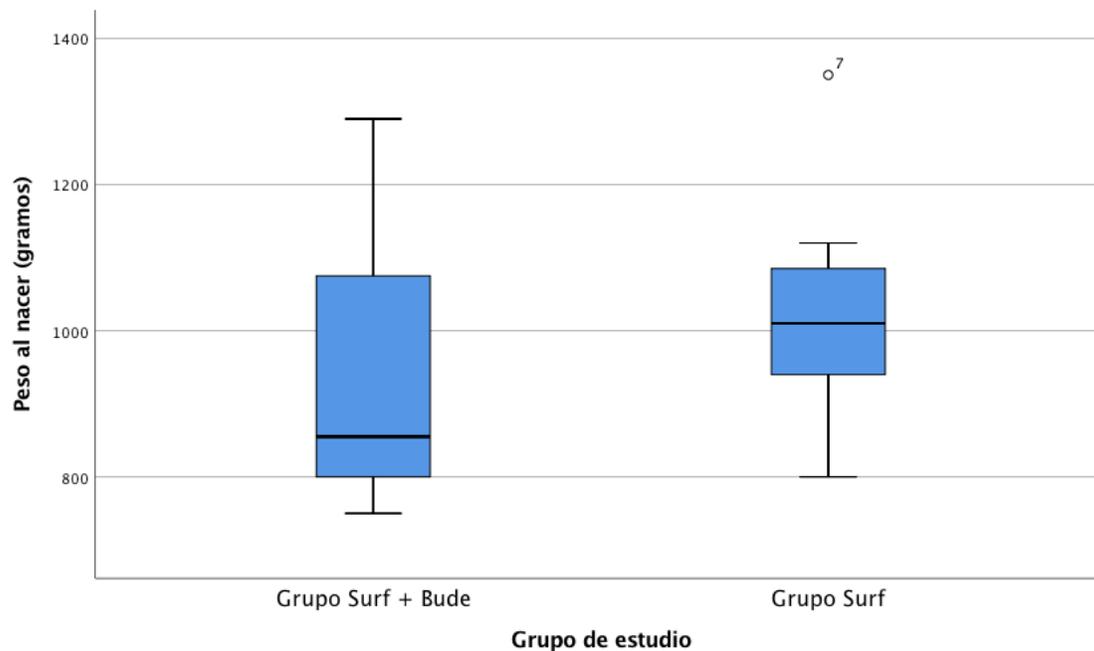


Figura 2. Comparación de la mediana de peso al nacer entre grupos ($p=0.283$, U de Mann-Whitney).

En cuanto al sexo, el 37.5% de los pacientes del grupo Surf eran femeninos y el 62.5% masculinos, mientras que en el grupo Surf + Bude el 75% eran femeninos y el 25% masculinos.

En el grado de prematuridad no hubo diferencias significativas entre grupos, ni en la clasificación de peso al nacer (Tabla 1). Aunque hubo una tendencia mayor número de pacientes menores de 1000 gramos en el grupo Surf + Bude y a más pacientes con peso >1000 gramos en el grupo Surf (Tabla 1).

Tabla I. Comparación de sexo, grado de prematurez y clasificación del peso al nacer entre grupos

Característica	Grupo Surf + Bude (n=4)	Grupo Surf (n=8)	Valor de p*
Sexo			
Mujer	75(3)	37.5(3)	0.575
Hombre	25(1)	62.5(5)	
Grado de prematurez			
<28 SDG	0(0)	25(2)	0.515
>28 SDG	100(4)	75(6)	
Clasificación según peso			
<1000g	75.0(3)	25.0(2)	0.192
1001-1200 g	0.0(0)	62.5(5)	
1200-1499 g	25.0(1)	12.5(1)	

* *Exacta de Fisher*

Severidad del SDR

Se comparó la severidad del SDR entre los neonatos participantes. En el grupo Surf + Bude el 25% tenían SDR grado I, el 50% SDR grado II y el 25% SDR grado III; mientras que, en el grupo Surf el 0% tenían SDR grado I, el 87.5% tenían SDR grado II y el 12.5% tenían SDR grado III (Figura 3). Es decir, no encontrando diferencias significativas entre grupos en la severidad de la enfermedad (SDR).

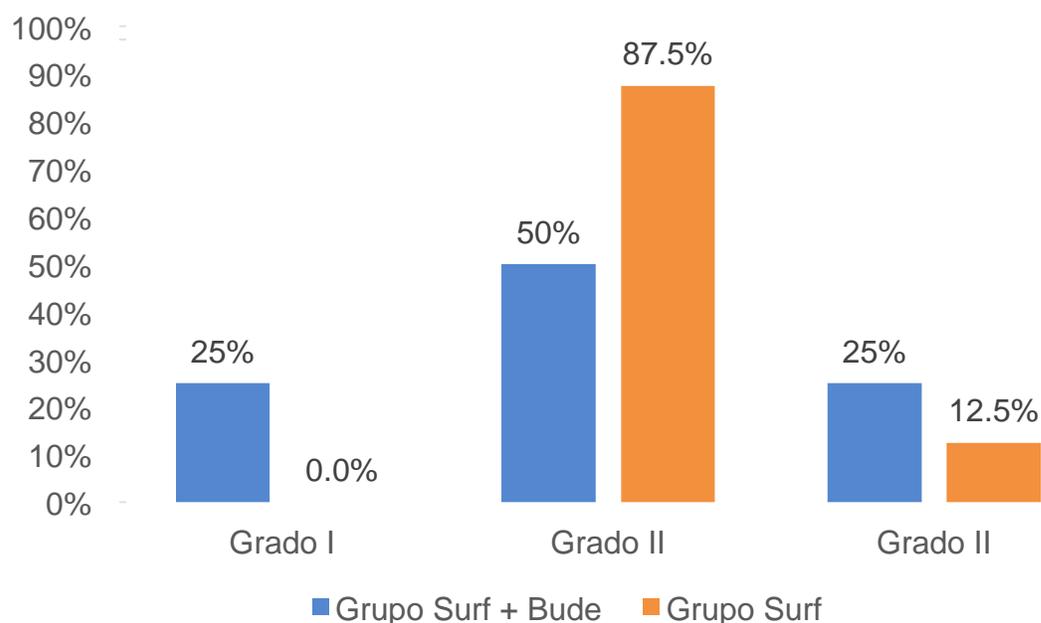


Figura 3. Comparación de la severidad del SDR entre grupos ($p=0.406$, exacta de Fisher).

Formas de administración de oxígeno suplementario y tiempo por modalidad

Las modalidades de administración de oxígeno suplementario a los pacientes del grupo Surf + Bude fueron ventilación mecánica sola en 50% de los pacientes, VM + Presión positiva continua de vía aérea (CPAP) en 25% y VM+CPAP+Cámara cefálica(CC) en el 25% de los pacientes. En los pacientes del grupo Surf las modalidades de oxigenación utilizadas fueron VM en 25%, VM+CPAP en 25% de los pacientes, VM+CPAP+CC en 25% y VM+CPAP+CC+OI en 25% de los pacientes, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos (Tabla 2).

Tabla II. Comparación de la modalidad de oxigenación utilizada en ambos grupos

	Grupo Surf + Bude	Grupo Surf	Valor de p
	%(n)	%(n)	
VM	50.0(2)	25.0(2)	1.000
VM+CPAP	25.0(1)	25.0(2)	
VM+CPAP+CC	25.0(1)	37.5(3)	
VM+CPAP+CC+OI	0.0(0)	12.5(1)	

VM=ventilación mecánica; CPAP=Presión positiva continua de vía aérea; CC= Cámara cefálica; OI: oxígeno indirecto.

La mediana de tiempo de oxigenación en los pacientes con SDR fue 54 días. En pacientes del grupo Surf + Bude fue de 50.5 días y en pacientes del grupo Surf 54 días (p=0.713). El tiempo de administración de oxígeno fue significativamente inferior en los pacientes que solo recibieron ventilación mecánica (VM), en comparación con otras modalidades de oxígeno suplementario (Figura 4).

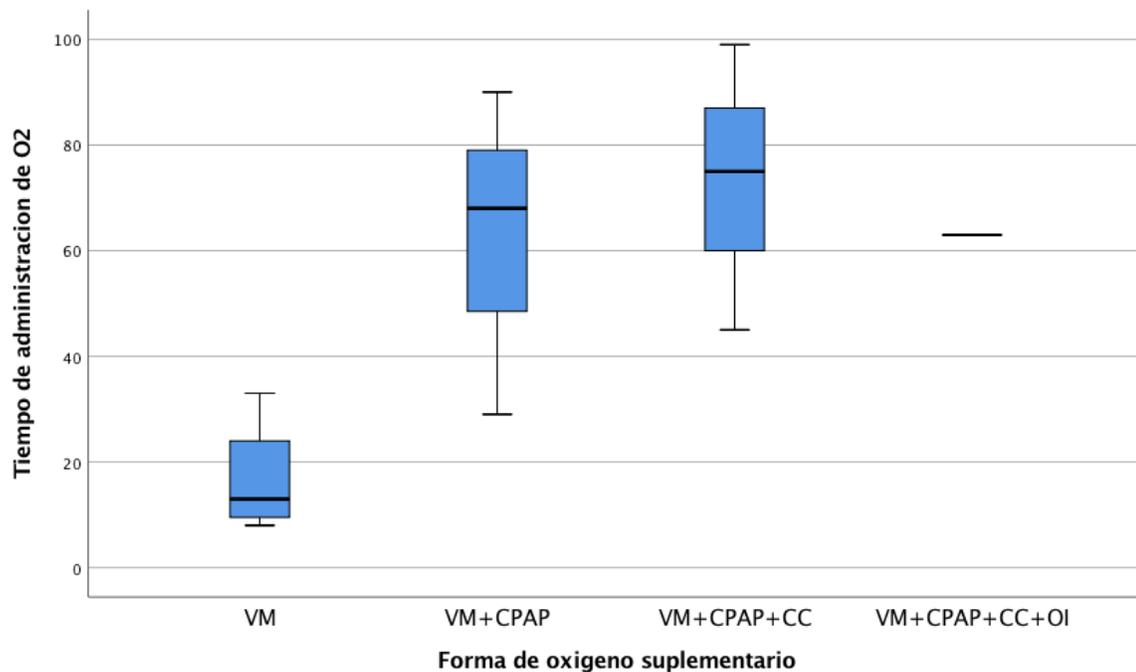


Figura 4. Comparación del tiempo de administración de oxígeno por modalidad de oxigenoterapia ($p=0.036$, Kruskal Wallis).

Incidencia y severidad de DBP en ambos grupos

Se comparó la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP) entre grupos, encontrando que, en el 50% de los pacientes que recibieron surfactante mas budesonide desarrollaron DBP en comparación con los que solo recibieron surfactante (Tabla 3).

Tabla III. Comparación de la incidencia de DBP en ambos grupos

	Grupo Surf + Bude %(n)	Grupo Surf %(n)	Valor de p
DBP	50(2)	75(6)	0.547
Severidad de DBP			
Leve	0(0)	33.3(2)	1.000
Moderada	100.0(2)	66.7(4)	

* *Exacta de Fisher*

El RR para DBP en los pacientes que recibieron surfactante mas budesonide intra-traqueal fue OR=0.333 (IC95% 0.027-4.186, $p=0.547$).

Complicaciones intrahospitalarias y RR para estas

Se compararon las complicaciones intrahospitalarias entre los manejados con ambos esquemas de tratamiento, encontrando que el 83.3% de los pacientes presentaron alguna complicación (de cualquier tipo). En los pacientes que recibieron surfactante mas budesonida el 50% presentaron infección nosocomial en comparación con quienes recibieron solo surfactante.

Presentaron secuelas neurológicas el 50% de los pacientes que recibieron surfactante mas budesonida y el 85.7% de los pacientes que recibieron solo surfactante. Desarrollaron retinopatía del prematuro el 0% de los pacientes en el grupo Surf + Bude y el 42.9% en el grupo Surf. El riesgo relativo (RR) para cada complicación en pacientes del grupo Surf + Bude se presentan en la Tabla 4, tomando como control el no haber recibido budesonida.

Tabla IV. Complicaciones en pacientes de ambos grupos y OR para estas

Complicación	Grupo Surf + Bude %(n)	Grupo Surf %(n)	RR(IC95%)	Valor de p*
Infección nosocomial	50(2)	75(6)	0.333 (0.027- 4.186)	0.547
Secuela neurológica	50.0(2)	85.7(6)	0.167(0.009- 2.984)	0.491
Retinopatía del prematuro	0.0(0)	42.9(3)	0.143(0.006- 3.642)	0.236

* *Exacta de Fisher*

Estancia hospitalaria y desenlace en ambos grupos

Se comparó la estancia hospitalaria y desenlace en ambos grupos, encontrando que la mediana de estancia hospitalaria en el grupo Surf + Bude fue menor (50.5 días) que en el grupo Surf (79 días), Figura 5 ($p=0.230$, U de Mann-Whitney).

Finalmente, se comparó la mortalidad en ambos grupos, encontrando que la única muerte que ocurrió en los pacientes que recibieron solamente surfactante

sin budesonida (Figura 6). El RR para mortalidad en pacientes que recibieron surfactante mas budesonida fue $RR=0.556$ (IC95% 0.018 -16.770, $p= 0.735$).

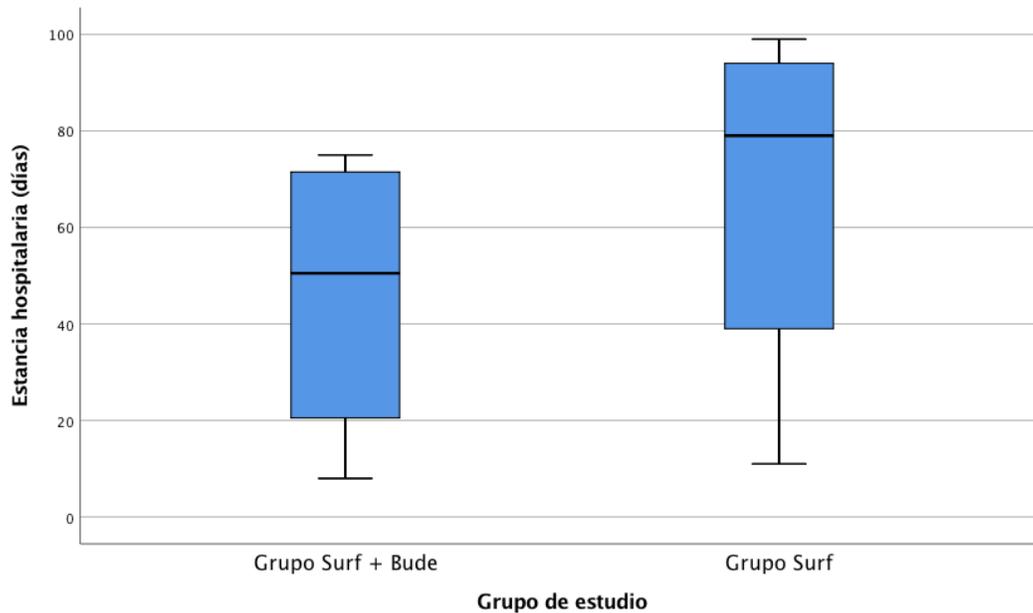


Figura 5. Comparación del tiempo de estancia hospitalaria entre grupos.

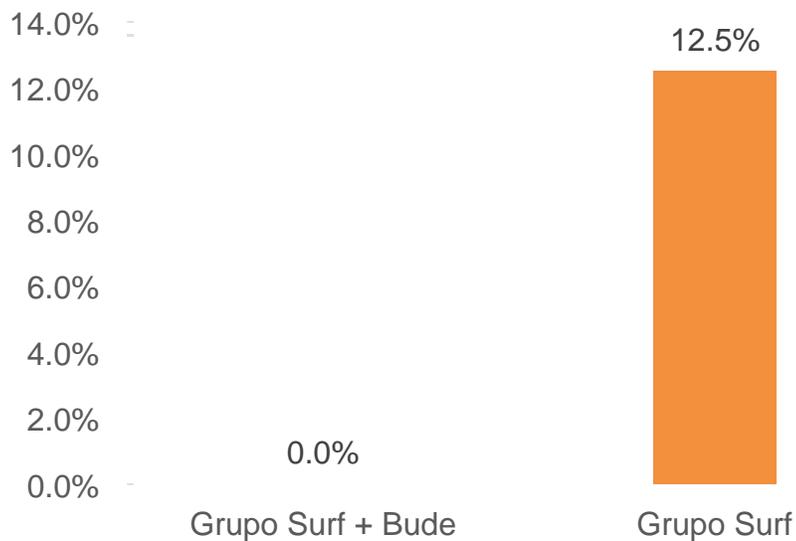


Figura 6. Comparación de la mortalidad entre grupos ($p=1.000$).

DISCUSIÓN

En el presente estudio preeliminar, con 12 paciente incluidos de 80 deseables, se evaluó la eficacia de la administración intratraqueal de budesonide más surfactante (Surf + Bude) para la prevención de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros en comparación con surfactante solamente. Se encontraron solo tendencias a una menor incidencia y riesgo de DBP en pacientes que recibieron Surf + Bude, así como a menor frecuencia y riesgo de complicaciones intrahospitalarias, menor estancia hospitalaria y menor mortalidad.

Si bien, estos hallazgos son preeliminares y no concluyentes, por el pequeño tamaño de muestra, son prometedores consideranco las consecuencias y por lo tanto, es necesario continuar con la realización del estudio hasta completar el tamaño de muestra deseable.

Estudios previos como el realizado por Yeh y cols. han reportado que la terapia de budesonida-surfactante se asocia con menor incidencia de DBP y mortalidad (55/131; 42%) en comparación con los pacientes tratados solo con surfactante (89/134; 66%, $p < 0.05$) (34,35).

En concordancia, una reciente revisión sistemática de dos ensayos clínicos que evaluaron como resultado primario DBP y mortalidad, se encontró que los que

recibieron instilación intratraqueal de la mezcla budesonida + surfactante tuvieron una reducción de 43% en el riesgo de DBP (RR: 0.57; IC95%: 0.43-0.76) (36).

En otro metanálisis de ensayos clínicos realizado por Zhang y cols, para determinar si el uso de corticoides intratraqueales son útiles para prevenir DBP, encontró que la instilación de budesonide en surfactante como vehículo son una opción efectiva y segura para prevenir DBP en neonatos prematuros (37).

Por lo tanto, en prematuros con muy bajo peso al nacer la administración intratraqueal de budesonida-surfactante se asocia con una menor incidencia de DBP sola o resultado compuesto de muerte o DBP; lo cual también se encontró como tendencia en el presente estudio.

No obstante, con base en la literatura parece haber ventaja de instilar endotraquealmente el corticoide con administrarlo de forma sistémica, de acuerdo a un metanálisis reciente (38).

Dado que, se ha encontrado que la inflamación juega un papel fundamental en el Desarrollo de DBP, se ha postulado que el uso de corticoides intratraqueales o sistémicos disminuyen esa inflamación y que mejoran la función pulmonar y ayudan a reducir la necesidad de ventilación mecánica (39).

En consecuencia, se recomienda continuar el presente estudio con la finalidad de aclarar si las tendencias observadas se confirman y buscar si otros factores tienen alguna influencia en la respuesta a tratamiento.

CONCLUSIONES

Los resultados preliminares del presente estudio indican que, el uso de budesonide más surfactante podría ser útil para la prevención de displasia DBP en neonatos y podría asociarse con menos complicaciones, mortalidad y estancia hospitalaria, aunque se requiere ampliar el tamaño de muestra del estudio para confirmar la significancia de estos hallazgos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bancalari E, Jain D, Jobe AH. Prevention of bronchopulmonary dysplasia: Are intratracheal steroids with surfactant a magi cbullet? **Am J Respir Crit Care Med**. 2016;193(1):12–3.
2. Bhandari AB and V. Division of Pulmonary Medicine, The Children’s Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA and Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, C.T. **Arch Dis Child**. 2003;(4):370–80.
3. Bland RD CJ. Clinical course and lung function abnormalities during development of neonatal chronic lung disease. En: **Chronic lung disease in early infancy**. New York: Marcel Dekker; 2000. p. 41–64.
4. Boel L, Banerjee S, Chakraborty M. Postnatal steroids in extreme preterm infants: Intra-tracheal instillation using surfactant as a vehicle. **Paediatr Respir Rev** [Internet]. 2018;25:85–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2017.05.002>
5. Chatburn R. Principlesandpractice of neonatal and pediàtric mechanical ventilation. **Respir Care** [Internet]. 1991;36(6):569–93. Disponible en: <https://ia802706.us.archive.org/28/items/respiratorycareo366amerrich/respiratorycareo366amerrich.pdf>
6. Davis PG, Thorpe K, Roberts R, Schmidt B, Doyle LW, Kirpalani H. Evaluating “old” definitions for the “new” bronchopulmonarydysplasia. **J Pediatr**. 2002;140(5):555–60.
7. Doyle LW, Cheong JLY. Postnatal corticosteroids to prevent or treat broncho pulmonary dysplasia – Who might benefit? **Semin Fetal Neonatal Med** [Internet]. 2017;22(5):290–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2017.07.003>
8. Hernández Alvidrez EF. Displasia Broncopulmonar. En: **Enfermedades Respiratorias Pediàtricas**. 2002. p. 361–7.
9. Hospital Materno Infantil Dr. Fernando Vélez Paiz. Servicio de Neonatología. **Informe anual comparativo 2003-2004**. 2004.

10. Jefferies AL, Society CP. **Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants**. 2000;17(10):1–6.
11. Jobe AH. **The New BPD**. 2011;23(2):167–72.
12. José J, Góngora G. Sp101G. 2010.
13. Lule Morales MS, Guzmán Grenfell AM, Sierra Vargas MP, Torres Ramos JD. La “nueva” displasia broncopulmonar. Parte I. **Rev del Inst Nac Enfermedades Respir**. 2008;21(3):221–34.
14. R Stark Ann CEE. Bronchopulmonary dysplasia: Management [Internet]. december. 2018. Disponible en: [https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/bronchopulmonary-dysplasia-management?search=bronchopulmonary dysplasia:management&source=search_result&selectedTitle=1~137&usage_type=default&display_rank=1](https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/bronchopulmonary-dysplasia-management?search=bronchopulmonary+dysplasia:management&source=search_result&selectedTitle=1~137&usage_type=default&display_rank=1)
15. Roberts JK, Stockmann C, Dahl MJ, Albertine KH, Lin Z, Reilly CA, et al. in Premature Lambs : Implications for Neonatal Clinical Trials. 2017;11(1):53–61.
16. Roberts JK, Stockmann C, Dahl MJ, Albertine KH, Lin Z, Reilly CA, et al. The New BPD. **Am J Respir Crit Care Med** [Internet]. 2017;193(1):85–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2017.05.002>
17. Valencia H, Valencia P. M^a Isabel Izquierdo Macián*, Juan Alonso López Andreu**, Francisco MorcilloSopena***. **Enfermería aps Com** [Internet]. 2008; Disponible en: <http://www.enfermeriaaps.com/portal/download/NEONATOLOGIA/Displasia broncopulmonar.pdf>
18. Venkataraman R, Kamaluddeen M, Hasan SU, Robertson HL, Lodha A. Intratracheal Administration of Budesonide-Surfactant in Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Pediatr Pulmonol**. 2017;52(7):968–75.
19. Voynow JA. “New” bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease. **Paediatr Respir Rev** [Internet]. 2017;24:17–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2017.06.006>

20. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Husan Z, Li TC, Hsieh WS, et al. Intratracheal administration of budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia. **Am J Respir Crit Care Med.** 2016;193(1):86–89.
36. Venkataraman R, Kamaluddeen M, Hasan SU, Robertson HL, Lodha A. Intratracheal Administration of Budesonide-Surfactant in Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Pediatr Pulmonol.** 2017; 52(7):968-975.
37. Zhang ZQ, Zhong Y, Huang XM, Du LZ. Airway administration of corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature infants: a meta-analysis with trial sequential analysis. **BMC Pulm Med.** 2017; 17(1):207.
38. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight preterm infants. **Cochrane Database Syst Rev.** 2017;10:CD002057.
39. Olaloko O, Mohammed R, Ojha U. Evaluating the use of corticosteroids in preventing and treating bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates. **Int J Gen Med.** 2018;11: 265-274.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

CUROSURF CUROSURF+ BUDESONIDE

DATOS GENERALES

NOMBRE: _____ NUMERO DE EXPEDIENTE _____
FECHA DE INGRESO _____ FECHA DE EGRESO _____ DIAS DE
EIH _____
GENERO: _____ EDAD GESTACIONAL _____ sem PESO: _____ g

SDR: si no: GRADO: I ___ II ___ III ___ IV: _____
Edad de aplicación de Curosurf primera dosis: _____ horas
Edad de aplicación de Curosurf + Budesonida primera dosis: _____ horas

SEGUIMIENTO

A. OXIGENOTERAPIA

Fecha de intubación _____ Fecha de extubación _____ Días de ventilador _____
FIO2 máxima _____ PIP máxima _____ Pmv máxima _____ Ventilación nasal _____
Ventilación sincronizada (días) _____ Ventilación con VG (días) _____ VAFO
(días) _____

CPAP nasal: Fecha instalación: _____ Fecha de retiro: _____ FIO2 máxima _____ Días CPAP _____
Cámara cefálica: Fecha instalación: _____ Fecha retiro: _____ FIO2 máxima _____ Días CC _____
Oxígeno directo: Fecha instalación: _____ Fecha retiro: _____ FIO2 máxima _____ Días O2 ind. _____
Días totales de oxígeno: _____

B. DIAGNÓSTICO DE DBP ___ SI ___ NO ___ Días de vida _____ Edad corregida _____

Clasificación: Leve _____ Moderado _____ Severo _____

Tratamiento: _____ Restricción hídrica _____ Dieta Hipercalórica _____

Hidroclorotiazida _____ Espironolactona _____
Furosemide _____ Cafeína: _____ Vitamina A _____ Macrólido _____ Esteroide
inhalado _____

Esteroides sistémicos _____

Diagnóstico de Hipertensión pulmonar: NO ___ SI ___ Tratamiento _____

Requirimiento de O2 al egreso: No ___ Si ___ Cuanto: _____

Medicación _____ al
egreso _____

Recibió Palivizumab ___ NO ___ SI _____

C. SEPSIS NOSOCOMIAL ___ SI ___ NO ___

Fecha de Diagnóstico: ___/___/___ ___/___/___ ___/___/___ ___/___/___ ___/___/___

Germen aislado: _____

Tratamiento instaurado: _____

D. NEUMONÍA NOSOCOMIAL ___ SI ___ NO ___

Fecha de Diagnóstico: ___/___/___ ___/___/___ ___/___/___ ___/___/___ ___/___/___

Germen aislado: _____

Tratamiento instaurado: _____

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR BELISARIO DOMINGUEZ”

“CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PROCEDIMIENTOS HOSPITALARIOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGIA”

Fecha: _____ Hora: _____
Nombre del paciente: _____ edad: Recién Nacido. No. Exp: _____
Nombre del familiar o representante legal: _____
domicilio: _____ Identificado con: _____

Por este medio y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica, en este acto otorgo al **Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez” SERVICIO DE NEONATOLOGIA** mi autorización, como padre, madre o tutor, directamente responsable del cuidado y atención del menor cuyo nombre y número de expediente aparecen en el recuadro superior de este documento para que se le realicen, los siguientes procedimientos:

PARTICIPACIÓN EN EL ENSAYO CLÍNICO: EFECTO DE BUDESONIDE - SURFACTANTE INTRATRAQUEAL EN PREVENCIÓN DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN RECIEN NACIDOS PREMATUROS

los cuales me han sido amplia y suficientemente explicados y no tengo ninguna duda.

Estoy enterado y acepto que tales procedimientos forman parte del manejo que el paciente requiere y que los beneficios que con ellos se pretenden obtener pueden ser: completar el estudio y diagnóstico del padecimiento, o lograr mejoría parcial o total de la función de las estructuras intervenidas, o prevenir el daño o afección de órganos y tejidos, o mejorar la calidad de vida del enfermo de acuerdo con la naturaleza del padecimiento en sí. Del mismo modo estoy consciente y acepto que la medicina, la anestesiología y la cirugía no son ciencias exactas y, por lo tanto, no hay garantías en cuanto a los resultados de la práctica de estas disciplinas.

He sido informado que los riesgos más importantes que el paciente correrá en virtud de su estado clínico actual, la naturaleza de su enfermedad y de los procedimientos a los que será sometido son: sangrado pulmonar, sepsis, choque e incluso la muerte además de los inherentes a todo procedimiento diagnóstico, terapéutico, quirúrgico o anestesiológico, pueden ser: sangrado, infección local o sistémica, lesión de estructuras vecinas, alteraciones metabólicas, hidroelectrolíticas o del equilibrio ácido base, hipoxia, reacciones de hipersensibilidad a fármacos o material de curación, dehiscencia de heridas, sepsis grave, dificultad respiratoria severa, muerte, etc. También estoy consciente y acepto que existen riesgos y contingencias adicionales, complicaciones derivadas de factores intrínsecos o extrínsecos del paciente, así como situaciones de urgencia que pueden presentarse en cualquier momento durante y posterior al manejo del paciente y que no son previsible; ante lo cual autorizo al personal de la institución para que actúe con libertad prescriptiva bajo los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica.

Estoy informado que el o los procedimientos serán efectuados por: los médicos neonatólogos a cargo del paciente, en turno matutino, vespertino, nocturno, así como el personal designado por la institución, de igual forma estoy consciente y acepto que tanto el médico como el personal que atenderá al paciente pueden ser substituidos por necesidades del hospital y/o Servicio, sin que por ello esta autorización pierda sus alcances y efectos legales.

Se autoriza al personal de salud para que lleven a cabo los actos y procedimientos necesarios en caso de contingencia y urgencia derivados del acto autorizado, atendiendo al principio de libertad de prescripción médica. Si el médico descubre algún padecimiento diferente y no sospechado durante la hospitalización, le autorizo que realice el tratamiento o procedimiento que considere necesario para éste.

La administración de medicamentos también implica riesgos; el más importante de estos, aunque poco frecuente, es el riesgo de sufrir alguna reacción a los medicamentos y que pueden causar la muerte. Autorizo el uso de estos por la persona responsable de este servicio por ser necesarios para mi paciente.

Estoy enterado (a) de que no existe garantía ni seguridad sobre los resultados del procedimiento y que es posible que pueda no curar la enfermedad que presento. Enterado (a) de todo lo anterior, otorgo mi consentimiento, ya que he leído y entendido el contenido de este formato, se me han aclarado a mi entera satisfacción todas mis dudas respecto al procedimiento a seguir, por lo que firmo el presente, siendo las _____ horas del día _____.

CEDULA, NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE O REPRESENTANTE

TESTIGO
NOMBRE Y FIRMA

TESTIGO
NOMBRE Y FIRMA