



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado

**Utilidad del sildenafil en la prevención del daño pulmonar en recién nacidos
pretérmino**

TESIS

Para obtener el grado en la subespecialidad de

Neonatología

PRESENTA:

M.E. Dra. Claudia Berenice Terán Magallanes

Residente de segundo año de Neonatología

TUTOR DE TESIS:

Dra. en C. Dra. María de Lourdes Lemus Varela

Ciudad Universitaria, Ciudad de México. 23 de Febrero de 2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE	PÁGS.
1. TÍTULO.....	4
2. INVESTIGADORES.....	4
3. RESUMEN.....	5
4. MARCO TEÓRICO.....	7
5. JUSTIFICACIÓN.....	15
- 5.1 MAGNITUD.....	15
- 5.2 TRASCENDENCIA.....	16
- 5.3 FACTIBILIDAD.....	16
- 5.4 VULNERABILIDAD.....	16
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
7. OBJETIVOS.....	18
- 7.1 GENERAL.....	18
- 7.2 ESPECÍFICOS.....	18
8. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	18
9. MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
- 9.1 DISEÑO DE ESTUDIO.....	18
- 9.2 UNIVERSO DE ESTUDIO.....	19
- 9.2.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	19
- 9.2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	19
- 9.2.3 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.....	19
- 9.2.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	19
- 9.2.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	19

- 9.3	MUESTRA DE ESTUDIO.....	20
- 9.3.1	TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	20
- 9.3.2	FORMA DE SELECCIÓN DE LOS CASOS AL GPO. DE ESTUDIO....	20
- 9.4	VARIABLES DE DESENLACE	21
- 9.5	DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS.....	21
- 9.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	22
10.	ASPECTOS ÉTICOS.....	22
11.	RECURSOS Y FINANCIAMIENTO.....	22
- 11.1	RECURSOS.....	22
- 11.1.1	RECURSOS HUMANOS.....	22
- 11.1.2	RECURSOS MATERIALES.....	23
- 11.1.3	RECURSOS FINANCIEROS.....	23
12.	CALENDARIO: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	24
13.	RESULTADOS.....	26
14.	DISCUSIÓN.....	32
15.	CONCLUSIONES.....	35
16.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
17.	ANEXOS	40
17.1	Anexo 1. Ballard modificado.....	40
17.2	Anexo 2. Consentimiento informado.....	41
17.3	Anexo 3. Formato de recolección de datos.....	44
17.4	Anexo 4. Operacionalización de variables.....	45

1.- TÍTULO:

“Utilidad del sildenafil en la prevención del daño pulmonar en recién nacidos pretérmino”.

2.- INVESTIGADORES:

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

ME Claudia Berenice Terán Magallanes

Residente de segundo año de Neonatología

Departamento de Neonatología

UMAE Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS

Correo electrónico: pediateran007@hotmail.com

ASESOR DE TESIS:

Dra. en C. Lemus Varela María de Lourdes

Investigador Asociado A

SIN Nivel I

Pediatra Neonatóloga, Departamento de Neonatología

UMAE Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS

Correo electrónico: lulalemus@hotmail.com

3. RESUMEN

Título.- Utilidad del sildenafil en la prevención del daño pulmonar en los recién nacidos pretérmino.

Introducción.- La Displasia Broncopulmonar (DBP) es la patología respiratoria más frecuente en los recién nacidos pretérmino extremos (RNPE) sobrevivientes y contribuye considerablemente en la morbilidad y mortalidad de este grupo de pacientes. La DBP es una enfermedad pulmonar crónica secundaria a daño pulmonar; con fisiopatología compleja y multifactorial, mayormente se reconocen como principales factores responsables a la ventilación mecánica y la oxigenoterapia, actualmente no existe un tratamiento específico para esta patología.

Objetivo.- Evaluar la utilidad del sildenafil para prevenir el daño pulmonar de los recién nacidos pretérmino de 27 a 32 semanas de gestación y menores de 1,500 gramos de peso al nacer.

Metodología.- se trata de un ensayo clínico, aleatorizado y cegado, se incluyeron 16 RNPE, distribuidos al azar en dos grupos: 8 en el grupo de estudio que recibió sildenafil a razón de 1 mg/Kg/dosis cada 8 horas, y 8 en el grupo testigo, que recibió placebo o solución glucosada al 5% a razón de 0.3 ml/Kg/dosis. Tanto el sildenafil como el placebo iniciaron entre el 6o y 7o día de edad postnatal, previa autorización del consentimiento informado y se administraron vía enteral hasta cumplir 30 días de edad postnatal. La principal variable de desenlace fue la DBP y las secundarias: tiempo bajo soporte ventilatorio, requerimientos de oxígeno adicional, morbilidad concomitante, especialmente, Retinopatía del Prematuro (ROP), Persistencia de Conducto Arterioso (PCA), Enterocolitis Necrosante (ECN) y Hemorragia Intraventricular (HIV). Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Mann-Whitney para muestras independientes entre el grupo sildenafil *versus* grupo placebo y se consideró un valor estadísticamente significativo cuando $p < 0.05$, con nivel de confianza de 95%.

Resultados.- No encontramos diferencias con significancia estadística en relación al género, peso al nacer y semanas de edad gestacional de ambos grupos. La edad gestacional, en el grupo de estudio o sildenafil: 30 ± 2.13 semanas y en el grupo placebo o testigo: 30.28 ± 2.29 semanas, el peso al nacer en el grupo de estudio: $1,114 \pm 278.7$ g y grupo control de $1,136 \pm 244.3$ g.

En relación a ventilación mecánica convencional, los pacientes del grupo de estudio que recibió sildenafil, permanecieron bajo la misma, una mediana de 1.50, intervalo de confianza (IC) inferior: -2.15 y superior: 24.15, en contraste con el grupo testigo que recibió placebo: mediana: 6.0, IC: -1.35 - 35.60. El tiempo de permanencia con CPAP nasal, en el grupo sildenafil resultó con mediana de 2.50, IC: 0.01-6.24, mientras que el grupo testigo o placebo mediana: 2.50, IC: 0.40 - 6.10. Destacó que ningún paciente del grupo sildenafil requirió ventilación nasal con presión positiva intermitente, en contraste con el grupo placebo, en el cual dos neonatos requirieron ventilación nasal con presión positiva intermitente.

Finalmente, acerca de los días que recibieron oxígeno adicional; en el grupo sildenafil, con una mediana de 29.5, IC: 21.64 - 47.11, y en el grupo placebo, mediana de 31.50, IC: 17.68 - 52.57 (gráficas 2 y 3).

En relación a la principal variable de desenlace todos los RNPE del grupo placebo desarrollaron DBP moderada a severa, mientras que el grupo sildenafil el 38% presentó DBP leve y el 62% moderada a severa, diferencia que resultó significativa ($p=0.03$)

La co-morbilidad propia del RNPE, fue menos frecuente en el grupo sildenafil.

Conclusiones.- en el presente estudio y con la metodología empleada se logró disminuir la severidad de DBP en el grupo que recibió la intervención propuesta, correlacionado con menor tiempo de permanencia bajo soporte ventilatorio, menor falla a la extubación, consecuentemente con menor frecuencia de PCA, ROP y HIV. Es menester incrementar la muestra.

4.- MARCO TEÓRICO:

En 1967, William Northway y su grupo de colaboradores, describieron por primera vez a la Displasia Broncopulmonar (DBP) como el daño pulmonar de los recién nacidos pretérmino extremos (RNPE) secundario a la oxigenoterapia y a la ventilación mecánica. El diagnóstico de DBP se integraba con base a tres condiciones clínicas: a) Dependencia de oxígeno adicional posterior al tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) neonatal. b) Persistencia de sintomatología respiratoria a los 28 días de edad postnatal y c) Alteraciones radiográficas ¹⁻³.

La estadificación radiográfica y concordancia histopatológica emitida, marcó un punto importante en la historia de esta patología, ya que a partir de ese momento fué aceptada mundialmente. La radiografía consistía en aumento de volumen pulmonar, áreas quísticas hiperinsufladas y zonas de atelectasia. En análisis histopatológicos *postmortem*, era común encontrar áreas de destrucción alveolar y de las vías aéreas, además de hipertrofia del músculo bronquial y metaplasia de la mucosa de la vía aérea, así como afectación de la vasculatura, con pérdida de las arteriolas y capilares pulmonares y característicamente fibrosis pulmonar ^{3,4}.

Todos los pacientes en la descripción original fueron pretérmino, tuvieron en común SDR grave y recibieron ventilación prolongada con presión positiva intermitente; dentro de los parámetros ventilatorios utilizados, la presión de las vías aéreas y la fracción inspirada de oxígeno fueron muy altas. La característica de estos recién nacidos fué la persistencia de la dificultad respiratoria con hipoxemia, hipercapnia, insuficiencia cardíaca y alteraciones radiográficas. Los autores sugirieron que la toxicidad del oxígeno, el barotrauma ocasionado por la ventilación asistida, resultaban en el desarrollo de esta grave patología ^{3,4}.

En 1968, Sheppard y su grupo de colaboradores describieron la *fibroplasia pulmonar* con características semejantes a la DBP en el parénquima pulmonar pero sin afeción de la vía aérea y, en 1976, Reynolds y Taghizadeh llegaron a la conclusión en su estudio de necropsias de pacientes con DBP, que se debía a sobredistensión de los bronquiolos terminales por la elevada presión de insuflación requerida ya que no se contaba con surfactante exógeno ².

En 1984, Toce, reportó su estudio que incluyó 110 pacientes con SDR que ameritaron ventilación mecánica, el objetivo era clasificarlos con dos escalas de gravedad de la DBP, una clínica que incluía: frecuencia respiratoria, retracciones torácicas, requerimientos de fracción inspirada de oxígeno (FiO₂), nivel de presión arterial de bióxido de carbono (PaCO₂), ganancia ponderal y la otra, radiográfica, que incluía: anormalidades intersticiales, aspecto subjetivo de enfermedad pulmonar crónica que clasificó en leve moderada y severa ⁵.

En 1985, la fisiopatología de la DBP fué revisada por O'Brodivich y se consideró como principal factor predisponente al oxígeno⁶. Posteriormente, se demostró con modelos experimentales que los pulmones de los recién nacidos pretérmino son altamente susceptibles de daño pulmonar, tanto por oxígeno (radicales libres de oxígeno) como por ventilación mecánica, y resulta en interferencia o inhibición del desarrollo alveolar y vascular pulmonar, hallazgo consistente en análisis morfológico pulmonar en necropsias de recién nacidos ^{7, 8}.

Con el advenimiento del surfactante exógeno al inicio de la década de los noventas, la clásica DBP descrita por el grupo de Northway, se modificó clínica, radiológica e histopatológicamente, se observaron formas más leves del daño pulmonar ⁹.

En el 2001 se informó el resultado del consenso auspiciado por el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI, por sus siglas en inglés), en el cual acordaron definir a la "nueva DBP" como la necesidad de oxígeno suplementario o ventilación mecánica a las 36 semanas de edad gestacional postmenstrual, con o sin hallazgos anormales característicos en la radiografía de tórax, definición validada para RNPE menores de 32 semanas de edad gestacional y clasificada como leve, moderada y severa de acuerdo a su gravedad y requerimientos de oxígeno adicional, tal como se muestra en el cuadro 1 ^{10,11}.

Cuadro 1.**Definición de Displasia Broncopulmonar. Criterios Diagnósticos.**

Edad de gestación	< 32 semanas	≥ 32 semanas
Edad al diagnóstico	36 semanas EGC o alta domiciliaria, lo que se cumpla primero.	> 28 días pero < 56 días de vida o alta domiciliaria lo que se cumpla primero
Tratamiento con O ₂	> 21 % por al menos 28 días más.	
DBP leve	Respirando aire ambiental a las 36 semanas EGC o al alta.	Respirando aire ambiental a los 56 días de vida o al alta.
DBP moderada	Necesidad de O ₂ < 30% a las 36 semanas EGC o al alta.	Necesidad de O ₂ < 30% a los 56 días de vida o alta.
DBP grave	Necesidad de O ₂ ≥ 30% y/o presión positiva (CPAP o VM) a las 36 semanas de EGC o al alta.	Necesidad de O ₂ ≥ 30% y/o presión positiva (CPAP o VM) a los 56 días de vida o al alta.

EGC, Edad gestacional corregida. CPAP, presión positiva continua a las vías aéreas. VM, Ventilación Mecánica.

Tomado y modificado de: Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 1723-1729.

La nueva forma de DBP o la llamada “nueva DBP” se presenta en recién nacidos pretérmino de menor peso y edad gestacional que recibieron corticoesteroides prenatales como inductores de madurez pulmonar y/o terapia sustitutiva con surfactante exógeno; con lo cual, los pacientes desarrollan menor daño pulmonar, atribuido a menor exposición a concentraciones altas de oxígeno y al manejo cada vez “más gentil” y mesurado del soporte ventilatorio. Sin embargo, se ha demostrado que coexisten factores que actúan sinérgicamente en el daño pulmonar, tales como: procesos inflamatorios y/o infecciosos, incremento del flujo sanguíneo pulmonar debido a conducto arterioso permeable,

predisposición genética o polimorfismos, desnutrición, deficiencias vitamínicas y enzimáticas; por tanto, la combinación de estos factores en el pulmón inmaduro, impactará negativamente en el desarrollo estructural del árbol traqueobronquial, alvéolos y lecho vascular.^{8-10, 12,13}

El grupo de RNPE de mayor riesgo para desarrollar DBP, son los menores de 32 semanas de edad gestacional, cuyo desarrollo pulmonar intra útero ha sido interrumpido, debido a que nacen al final de la fase canalicular e inicio de la fase sacular, es decir, cuando inician los procesos paralelos de alveolización y desarrollo del lecho capilar alveolar, razón por la cual en la histología pulmonar se ha descrito detención del desarrollo alveolar o simplificación alveolar (pocos y grandes alvéolos y disminución de septos) y crecimiento vascular dismórfico, con disminución de la densidad capilar, principales características de la DBP¹⁴.

Indudablemente la DBP es una de las complicaciones más graves y desafiantes de los RNPE, su incidencia se ha incrementado en los últimos años paralelamente con la mejoría en la sobrevivencia de esta población, sin embargo las estrategias terapéuticas tanto preventivas como de manejo y sostén una vez establecida esta grave patología, no han logrado impactar positivamente en la morbilidad y mortalidad elevada de este grupo de pacientes, no obstante los grandes avances en el conocimiento de la patogénesis¹⁵.

Se ha dedicado considerable esfuerzo en el desarrollo de estrategias para reducir la incidencia de la DBP, que incluyen medicamentos, terapias nutricionales y manejo ventilatorio. Uno de los tratamientos cuya eficacia se ha evidenciado en estudios aleatorizados, es la administración parenteral de vitamina A, retinoide que parece desempeñar un papel importante en la regulación y promoción de crecimiento y diferenciación de células epiteliales pulmonares, particularmente durante el proceso de reparación del daño. En una revisión de Cochrane, 9 estudios que examinan la eficacia de vitamina A, reportaron disminución en mortalidad al mes de edad con un Riesgo relativo (RR): 0.93; (Intervalo de confianza (IC) 95%: 0.88-0.99) con un número necesario para tratar (NNT) de 20: (IC 95%: 10-100), así mismo, se reportó disminución en la incidencia de DBP: RR: 0.87: (IC 95%: 0.77-0.98) NNT: 13 (IC 95%: 7-100).¹⁶

En el estudio CAP (caffeine for apnea of prematurity, por sus siglas en inglés) incluyeron 2006 RNPE con peso al nacer entre 500 y 1,250 g, asignados al azar para recibir cafeína

o placebo, encontraron que de los 963 sobrevivientes del grupo cafeína, el 36% desarrolló DBP, contra el 47% en el grupo placebo ($P < 0.001$), (OR: 0.63, IC 95%: 0.52-0.76). Además, la presión positiva a la vía aérea fue descontinuada más tempranamente en el grupo de cafeína que en el grupo placebo ($P < 0.001$).¹⁷

Existen estudios que se basan en la propiedad de las células madre para renovarse, diferenciarse en múltiples células importantes no sólo para la organogénesis en etapas tempranas del desarrollo, sino que también contribuyen a la regeneración de los órganos. El pulmón tiene 40 tipos o más de células. Las prácticas actuales simularían al trasplante de médula ósea que se realiza en patologías hematológicas, ya utilizadas en adultos en patologías pulmonares. Dado el entendimiento del nivel de afectación en la vasculogénesis pulmonar debido a la interrupción del desarrollo in útero normal, la exposición a altas concentraciones de oxígeno, lo que nos lleva al “arresto pulmonar”, se ha sugerido la posibilidad de administración vía intravenosa y endotraqueal de células madre mesenquimales como opción para disminuir la inflamación, daño alveolar y vascular, ya sea de la médula ósea, de cordón umbilical o líquido amniótico, sin embargo, aún en modelo experimental, con roedores.¹⁸

Entre los estudios que existen acerca del uso del óxido nítrico, uno de ellos reportó tasa de supervivencia sin displasia broncopulmonar a las 36 semanas de edad postmenstrual de 43.9% en el grupo que recibió óxido nítrico contra el 36.8% del grupo placebo ($p = 0.042$). Los que recibieron óxido nítrico también fueron egresados en menos tiempo ($p = 0.04$) y requirieron menos tiempo el apoyo con oxígeno suplementario ($p = 0.006$).¹⁹ Otro trabajo sobre óxido nítrico en RNPE no encontró diferencia estadística significativa en la principal variable de desenlace mixta DBP y muerte, (59% vs 61%: riesgo relativo [RR]: 0.96 [95% intervalo de confianza (CI): 0.92–1.01]; $p = .11$).²⁰

Existe otra publicación sobre el uso de óxido nítrico donde se analizaron los beneficios en la mejoría de la función pulmonar de los pretérmino; a corto plazo mejora el tono vascular pulmonar, regula la permeabilidad vascular y adhesión de los neutrófilos que juegan un papel importante en la inflamación de la DBP. Otros autores encontraron que el óxido nítrico protege contra la disfunción de la proteína del surfactante, así como su administración, a largo plazo, mantiene la estructura y función del músculo liso y permite el desarrollo alveolar, reduce la remodelación vascular y reduce el estrés oxidativo.

Kinsella y su grupo reportaron resultados de un estudio multicéntrico que evaluó el efecto de dosis bajas de óxido nítrico (5 ppm) en neonatos pretérmino con SDR severo, encontraron que el óxido nítrico mejora la PaO₂ pero no reduce la mortalidad o la incidencia de DBP (IC 95%, RR 0.7 1.03). Sin embargo, otro estudio más, mostró reducción en la tasa de mortalidad o DBP en los subgrupos de 1,000-1,250 gramos con reducción del RR 40% p=0.004. ²¹

En relación al desarrollo pulmonar intra útero, se ha demostrado que para formar una apropiada superficie de intercambio de gases entre la vía respiratoria y la circulación, el endodermo pulmonar experimenta gran morfogénesis de bifurcación, alveolización, acoplada con angiogénesis y vasculogénesis; así mismo se ha informado que en este delicado proceso de desarrollo, existe participación directa de factores como los receptores tirosina quinasa y sus ligandos que modulan positivamente el crecimiento pulmonar; el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en inglés) el cual desempeña un papel fundamental en la vasculogénesis; el factor de crecimiento de transformación β (TGF- β , por sus siglas en inglés) y la interrelación entre estos factores y estímulos físicos como los movimientos respiratorios fetales ²².

En estudios experimentales se ha demostrado que el desarrollo vascular pulmonar y alveolización, están estrechamente coordinados y modulados por el VEGF, factor trófico y promitogénico que se expresa abundantemente en pulmón, con lo cual representa un potencial terapéutico para patologías pulmonares caracterizadas por la pérdida irreversible de estructuras alveolares ²³.

Las fases de desarrollo pulmonar varían en temporalidad entre distintas especies, la fase alveolar en el humano inicia en la semana 36 de gestación y continúa hasta los 2 años de edad, de tal forma que el recién nacido de término cuenta con una fracción menor de alvéolos que la del adulto ²⁴.

Hoy por hoy, lamentablemente no existen estrategias terapéuticas basadas en la evidencia, para prevenir DBP, el profundo conocimiento de la forma en cómo se desarrollan los sáculos, alvéolos y la red capilar, así como los mecanismos por los cuales este desarrollo es interrumpido en la DBP, resulta fundamental para desarrollar terapias

efectivas y eficientes para prevenir el daño pulmonar o regenerar el ya establecido. El hecho de que las interacciones entre vías aéreas y vasos sanguíneos son críticas para el desarrollo pulmonar normal y que la combinación de anomalías entre la vasculatura y las vías aéreas ocurre en DBP, sugiere fuertemente que la angiogénesis es necesaria para que se lleve a cabo la alveolización, en otras palabras, favorecer la angiogénesis, promueve la alveolización y podría revertir el daño patológico de la DBP ^{14, 25}.

Schwartz y su grupo de colaboradores, demostraron que la inhibición de la neovascularización con polipéptido II activador del monocito endotelial (EMAP II por sus siglas en inglés), ocasiona interrupción en la morfogénesis de las vías aéreas ²⁶.

Se ha descrito que el desarrollo vascular pulmonar, depende de interacciones recíprocas con el epitelio pulmonar; Gebb y Shannon mostraron que las células mesenquimales cultivadas en ausencia de células epiteliales degeneraban significativamente y se observaban pocas células positivas para el VEGFR-2 (receptor 2 del VEGF). En contraste, el mesénquima pulmonar recombinado con epitelio pulmonar, contiene abundantes células positivas para VEGFR-2. En el estudio *in vivo* de pulmón encontraron células precursoras vasculares, con expresión positiva del VEGFR-2 en el mesénquima en proximidad al desarrollo del epitelio ²⁷.

La vascularización pulmonar incluye tres procesos: angiogénesis, que da lugar a los vasos centrales por brotes de nuevos vasos a partir de vasos pre-existentes; vasculogénesis, que da lugar a vasos periféricos por diferenciación *in situ* de células mesenquimales en hemangioblastos; y fusión entre los sistemas central y periférico creando la circulación pulmonar ^{28, 29}.

Varios estudios han puesto de manifiesto que uno de los factores más importantes relacionados con el proceso de vasculogénesis pulmonar es el VEGF. Se ha informado que el tratamiento con VEGF recombinante humano (rhVEGF) en ratas expuestas a hiperoxia, favorece crecimiento vascular y consecuentemente mejora alveolización ³⁰.

El VEGF es mediado en parte vía óxido nítrico (ON), existe fuerte evidencia que el ON también promueve cambios estructurales en el desarrollo pulmonar, que incluye morfogénesis bronquiolar y alveolización, además preserva el crecimiento pulmonar

normal en modelo experimental con características estructurales y funcionales de DBP ³¹, ³², lo cual explicaría los efectos benéficos observados en algunos ensayos clínicos aleatorizados que utilizaron temprano y por tiempo prolongado dosis bajas de ON inhalado ¹⁹, ³³. Sin embargo, algunos meta-análisis han informado que la estrategia terapéutica preventiva con ON inhalado en RNPE, no demostró disminución en la mortalidad ni en la incidencia de DBP ³⁴.

El sildenafil, potente y selectivo inhibidor de la fosfodiesterasa 5, favorece la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS por sus siglas en inglés), lo cual podría contribuir a la sobre-expresión de VEGF, así mismo, se ha sugerido que el sildenafil activa los canales K_{ATP} e induce efectos “nitrate-like” (similares a los nitratos), con lo cual se produce adenosina intersticial que incrementa el VEGF. Finalmente se ha propuesto que el sildenafil ocasiona inducción de tioridoxina-1 y hemoxigenasa-1 y ambos incrementan la expresión de VEGF ³⁵.

5. JUSTIFICACIÓN

Gracias a los grandes avances humanos y tecnológicos en los Cuidados Intensivos Neonatales en los últimos años, cada vez sobreviven más RNPE inmaduros, con lo cual pareciera que se ha incrementado la incidencia de la DBP; los Neonatólogos en todo el mundo encaran cotidianamente un reto terapéutico mayor no sólo porque en la última década se ha incrementado la sobrevida en este vulnerable grupo de población neonatal, sino también su morbilidad, y resulta en estancias hospitalarias prolongadas (días/cama), reingresos frecuentes, efectos deletéreos en ganancias ponderales y neurodesarrollo, además de incremento en costos de atención, y desafortunadamente, no existen terapias específicas para prevenirla o tratarla ³⁶.

5.1 Magnitud del problema:

La DBP es una patología crónica grave que pone en peligro la vida de los lactantes que la desarrollan. Su incidencia es cada vez mayor debido a que se ha incrementado la sobrevivencia de los RNPE. Avery y su grupo informaron en 1987, una incidencia de DBP de 13% para los sobrevivientes con peso entre 1,250 y 1,500 g, y de 75% para los menores de 1,000 gramos³⁷. Recientemente se informó que en los Estados Unidos de Norteamérica la incidencia de prematuridad es 12.5% y que el 43% de los pretérmino menores de 1,500 gramos desarrollan DBP ³⁸. En 16 Unidades de Sudamérica, la incidencia de DBP varió entre 8.6 y 44.6% y se informó que aproximadamente el 75% de los lactantes portadores de DBP pesaron menos de 1,000 g al nacer, y la incidencia puede llegar hasta 85% en aquellos pretérmino que pesaron entre 500 y 699 gramos al nacimiento ³⁹.

El trasfondo intra y extrahospitalariamente que representa un paciente con DBP es muy serio, ya que no sólo tiene un costo en la propia salud del lactante sino que se convierte en un trastorno que ocasiona graves problemas alrededor de él; su ambiente familiar se ve afectado, entre los padres y demás familiares que lo atienden se despiertan diversos sentimientos como culpabilidad, depresión, estrés físico y mental, entre otros; de igual forma la convivencia social es mínima, las readmisiones hospitalarias son múltiples, costosas para el sistema de salud gubernamental y desgastantes para la dinámica familiar.

5.2 Trascendencia:

El descubrimiento de nuevos manejos o en este caso, fármacos que se puedan emplear en la disminución del daño pulmonar tendría impacto positivo significativo en disminuir la morbilidad de los pacientes pretérmino, así como muy probablemente sus días de estancia en las unidades de terapia intensiva, atención hospitalaria de reingresos, con los beneficios subsecuentes en elevar la calidad de vida de ellos, la familia y la disminución de los costos de inversión mencionados.

5.3 Factibilidad:

La Unidad de Terapia Intensiva Neonatal de la UMAE del Centro Médico Nacional de Occidente recibe constantemente pacientes en condición de prematuridad extrema con cuadros de dificultad respiratoria severa, meritorios de soporte ventilatorio, si bien, es un centro de referencia, se ingresan generalmente dentro de su primera semana de vida. El sildenafil se encuentra incluido en el cuadro básico de medicamentos del Instituto Mexicano del Seguro Social con clave: 4308.

5.4 Vulnerabilidad:

Ante la elevada morbilidad y mortalidad que acompaña a la DBP y la pobre o nula respuesta a las diferentes opciones terapéuticas, las múltiples readmisiones hospitalarias, los elevados gastos económicos, el desequilibrio en la dinámica familiar, etc, consideramos que merece la pena continuar con la búsqueda de cómo modificar la historia natural de la enfermedad antes de su presentación, ya que durante el desarrollo pulmonar del recién nacido, se podría favorecer la angiogénesis y consecuentemente el arresto alveolar, vía óxido nítrico-GMPc (monofosfato de guanosina cíclico), mediante la administración de sildenafil.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DBP es una de las patologías más frecuentes en los recién nacidos pretérmino extremos (RNPE); se define como la necesidad de oxígeno suplementario o ventilación mecánica a las 36 semanas de edad gestacional postmenstrual. Resulta de la conjunción de una serie de factores que suceden tanto prenatalmente como posterior al nacimiento; mayormente se reconoce como uno de los principales factores, a la ventilación mecánica y la oxigenoterapia, utilizados para tratar la falla respiratoria aguda que sufren la gran mayoría de los RNPE.

El daño pulmonar por hiperoxia durante la fase canalicular y sacular, interrumpe la secuencia de desarrollo, lo cual resulta en simplificación alveolar (pocos alvéolos, grandes, con disminución en la septación) y formación vascular alterada. Existe evidencia reciente que sugiere una fuerte correlación entre angiogénesis, el desarrollo de los vasos y alveolización. En diferentes modelos experimentales de DBP, con desarrollo alveolar alterado, se ha demostrado que muestran también alteraciones en desarrollo vascular, con disminución en la densidad de capilares e incremento de muscularización de arterias periféricas. En la histología pulmonar de mandriles y corderos prematuros, tratados con ventilación mecánica y oxigenoterapia, encontraron “arresto” del desarrollo alveolar y disminución de la vasculatura capilar pulmonar, características observadas en las necropsias de RNPE que fallecieron con DBP.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en inglés), es un factor angiogénico, crucial para el apropiado desarrollo vascular, hallazgos recientes sugieren que el VEGF, contribuye al desarrollo pulmonar. Es mediado en parte vía GMPc/óxido nítrico. Existe fuerte evidencia que el óxido nítrico (ON) promueve cambios estructurales en el desarrollo pulmonar, que incluyen morfogénesis bronquiolar y alveolización, además preserva el crecimiento pulmonar normal en modelo experimental con características estructurales y funcionales de DBP. Nosotros hipotetizamos que el sildenafil, un inhibidor específico de la fosfodiesterasa 5, con lo cual se disminuye la degradación de GMPc, favorece la expresión de VEGF, el cual podría favorecer el desarrollo pulmonar.

Es por ello que se planteó la siguiente pregunta de Investigación: ***¿Es útil el sildenafil en la prevención del daño pulmonar en los recién nacidos pretérmino de 27-32 semanas de gestación y menores de 1,500 gramos de peso al nacer?***

7. OBJETIVOS

7.1 GENERAL

Evaluar la utilidad del sildenafil para prevenir el daño pulmonar de los recién nacidos pretérmino de 27 a 32 semanas de gestación y menores de 1,500 gramos de peso al nacer.

7.2 ESPECÍFICOS:

- a) Determinar frecuencia y estadificar la Displasia broncopulmonar.
- b) Determinar tiempo de requerimiento de soporte ventilatorio.
- c) Evaluar la co-morbilidad como: persistencia de conducto arterioso, retinopatía del prematuro, enterocolitis necrosante y hemorragia intraventricular.
- d) Comparar tiempo de estancia hospitalaria entre grupo sildenafil y grupo placebo.

8. HIPÓTESIS DE TRABAJO:

El sildenafil atenúa el daño pulmonar en los recién nacidos pretérmino extremos.

9. MATERIAL Y MÉTODOS:

9.1 DISEÑO DE ESTUDIO:

Ensayo clínico, aleatorizado y cegado.

Aleatorización: posterior a cumplir los criterios de inclusión, previo consentimiento informado firmado por los padres y mediante el empleo de sobres opacos sellados; se le fué asignado a cada RNPE como intervención A, o intervención B.

Cegamiento: se cegó al investigador principal, registrándose por una tercera persona el código asignado del sobre y en su respectivo formato de captura de datos donde se especifica qué grupo pertenecía de acuerdo al código correspondiente. Tanto el sildenafil como el placebo se colocaron en frascos color ámbar, exactamente iguales y etiquetados con el código conocido por la tercera persona y que pertenecía al sildenafil y al placebo.

9.2 UNIVERSO DE ESTUDIO:

9.2.1 Criterios de selección:

Recién nacidos pretérmino de 27 a 32 semanas de gestación, de acuerdo a la fecha de última menstruación y/o Ballard modificado (anexo 1), con peso menor de 1,500 gramos al nacer y que ingresaron a la sala de Neonatología del Hospital de Pediatría UMAE del CMNO del IMSS, en su primera semana de edad posnatal.

9.2.2 Criterios de inclusión:

- Edad gestacional entre 27 y 32 semanas.
- Menores de 7 días de edad posnatal.
- Requerimientos de $FiO_2 \geq 0.3$.
- Autorización o consentimiento informado por escrito del padre o tutor (anexo 2).

9.2.3 Criterios de no inclusión:

- Cromosomopatías y/o aneuploidias.
- No autorización de consentimiento informado para ingresar al protocolo de estudio.

9.2.4 Criterios de Exclusión:

- Contraindicación absoluta para la vía enteral.
- Malformaciones congénitas que contraindiquen vía enteral, diagnosticadas posterior al ingreso al protocolo.

9.2.5 Criterios de Eliminación:

- Transferencia a otra Unidad Médica o alta voluntaria.
- Pérdida o baja de la seguridad social del Instituto.
- Declinar el consentimiento previamente autorizado por el padre o tutor.
- Fallecimiento durante las administración de las intervenciones.

9.3 MUESTRA DE ESTUDIO:

9.3.1 Tamaño de la muestra: cálculo muestral para comparación de dos proporciones:

En la determinación del tamaño de muestra de este estudio, se tomó en cuenta:

Nivel de significancia estadística (error alfa) Elegido: alfa=0.05

Probabilidad de no detectar el efecto real (error beta) Elegido: beta =0.20

Fórmula empleada para el cálculo del tamaño de muestra:

$$n = \left(\frac{z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}{p_1 - p_2} \right)^2$$

Donde: n es el número de sujetos necesario en cada una de las muestras

Z_{α} es el valor Z correspondiente al riesgo α

Z_{β} es el valor Z correspondiente al riesgo β

P_1 es el valor de la proporción en el grupo de referencia (placebo)

P_2 es el valor de la proporción en el grupo del tratamiento propuesto

P es la media de las dos proporciones: P_1 y P_2

$$Z_{\alpha} = 1.96 \quad P_1 = 0.9 \quad P = 0.75$$

$$Z_{\beta} = 0.842 \quad P_2 = 0.6$$

$$n = \frac{[1.645 * \sqrt{2 * 0.8(1 - 0.8)} + 0.842 * \sqrt{0.7(1 - 0.7) + 0.9(1 - 0.9)}]^2}{(0.7 - 0.9)^2}$$

$n = 31$ por cada grupo.

9.4 VARIABLES DE DESENLACE:

La principal variable de desenlace fué: displasia broncopulmonar. Las variables secundarias fueron: tiempo bajo soporte ventilatorio, tiempo con oxígeno adicional, días de estancia hospitalaria, morbilidad concomitante, especialmente, Retinopatía del prematuro (ROP), Persistencia de Conducto Arterioso (PCA), Enterocolitis Necrosante (ECN) y Hemorragia Intraventricular (HIV).

9.5 DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS:

Tanto el sildenafil como el placebo fueron preparados en farmacia autorizada para tal fin. La solución de sildenafil a razón de 3 mg por cada mL en viales de 10 mL, la solución placebo o solución glucosada al 5% igualmente en viales de 10 mL, ambos en frascos color ámbar, sellados con anillo de aluminio y caucho blando, etiquetados con su código correspondiente y permanentemente mantenidos en refrigeración.

Formación de grupos que se integraron al azar:

Grupo 1 o grupo de estudio.- se administró sildenafil a razón de 1 mg/Kg/dosis cada 8 horas, a partir de la solución previamente preparada, por vía oral a través de sonda orogástrica de silicona.

Grupo 2 o grupo testigo.- se administró solución glucosa al 5% vía oral a través de sonda orogástrica, se consideró al igual que la solución de sildenafil: cada décima 0.3 mg y se calculó 1 mg/Kg/dosis.

Ambas intervenciones se administraron durante 24 días.

A los sujetos que cumplían los criterios de inclusión, se les solicitó a los padres o tutores, previa explicación detallada, la autorización del consentimiento informado (anexo 2).

Los datos del seguimiento se registraron en la hoja de captura de datos (anexo 3) por el período establecido a la edad corregida de 36 semanas y se vaciaron en página electrónica de captura de SPSS.

La eficacia fué medida indirectamente de acuerdo al impacto en relación a gradaje o estatificación de la displasia broncopulmonar.

9.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos cuantitativos se presentan como promedio \pm desviación estándar. La comparación de las variables cualitativas se llevó a cabo con la prueba χ^2 y exacta de Fisher y las variables cuantitativas con la prueba t de Student, Mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov se evaluó la distribución de los datos; la cual resultó significativa en la gran mayoría de las variables, esto significa que los datos no presentaron distribución normal, por tanto, fueron analizados con estadística inferencial no paramétrica y la n o tamaño de muestra incluida en cada grupo ($n=8$) fortalece esta decisión, con lo cual las comparaciones se hicieron mediante la prueba de Mann-Whitney para muestras independientes entre el grupo sildenafil *versus* grupo placebo.

Se consideró un valor estadísticamente significativo cuando p fué < 0.05 con nivel de confianza de 95%.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22.

10. ASPECTOS ÉTICOS:

Título Segundo. De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos: Capítulo I Disposiciones comunes. Artículo 17. Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio para efectos de este reglamento, las investigaciones se clasifican en diferentes categorías. La presente correspondería a una investigación con riesgo superior al mínimo al tratarse de un medicamento contra placebo, por lo que se solicitó consentimiento informado (anexo 2) a los padres previo a la inclusión al estudio.⁴⁰

11. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO:

11.1.1 RECURSOS HUMANOS

Investigador responsable: Dra. en Cs. Lourdes Lemus Varela

Investigador principal: M.E. Claudia Berenice Terán Magallanes.

11.1.2 RECURSOS MATERIALES:

Computadoras Laptop Toshiba y Mac

Impresora HP Deskjet D2660

Cartuchos de tinta para impresora HP

Material de oficina: lápiz, plumas, hojas blancas, carpetas, fotocopias.

Sildenafil tabletas de 50 mg.

Sondas orogástricas 5 y 6.5 Fr de silicona.

Preparación de sildenafil y placebo

11.1.3 RECURSOS FINANCIEROS:

Fueron proporcionados por los investigadores, específicamente consumibles como las sondas orogástricas de silicona, y papelería necesaria para los consentimientos informados, hoja de recolección de datos, sobres sellados para la aleatorización. El sildenafil se encuentra en el cuadro básico del IMSS con clave 4308, así como la solución glucosa al 5% y fueron preparados y envasados en campana de flujo laminar en la Farmacia Vidrio.

12. CALENDARIO: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2013 - 2015

ACTIVIDAD POR MES	2013					2014				2015		
	May	Jun	Jul	Ago Sep	Oct Nov Dic	Ene Feb Mzo	Abr May Jun	Jul- Ago	Sep Oct	Nov	Dic	Ene
Planeación	✓											
Elaboración del protocolo	✓	✓	✓									
Montaje e instrumentación			✓	✓								
Presentación del protocolo			✓	✓								
Aceptación del protocolo ♣				✓	✓							
Desarrollo de la metodología				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Procesamiento de datos							✓	✓	✓	✓	✓	
Análisis e interpretación de resultados											✓	
Reporte preliminar												✓
Redacción del informe final												✓

♣ Sujeto a decisión de las autoridades

Durante el período del desarrollo del presente trabajo que comprendió a partir de septiembre 2013 a diciembre 2014, ingresaron a la sala 24 recién nacidos candidatos para incluir al proyecto, ya que reunían los criterios de inclusión, sin embargo, dos de ellos no autorizaron el consentimiento los padres; dos más fallecieron por sepsis neonatal temprana en la primer semana de edad posnatal; otros dos pacientes reunieron criterios de exclusión debido a que se diagnosticaron durante su hospitalización como hallazgo con malformaciones congénitas mayores, uno con cardiopatía congénita compleja y el segundo por páncreas anular, por tanto se suspendió la intervención correspondiente; de los 18 restantes dentro del estudio, a uno se le dió de baja por intolerancia enteral, períodos de ayuno frecuentes y la administración irregular de la intervención asignada de forma aleatoria; otro más por inestabilidad hemodinámica que condicionó ayuno total por más de 48 horas.

Figura 1.

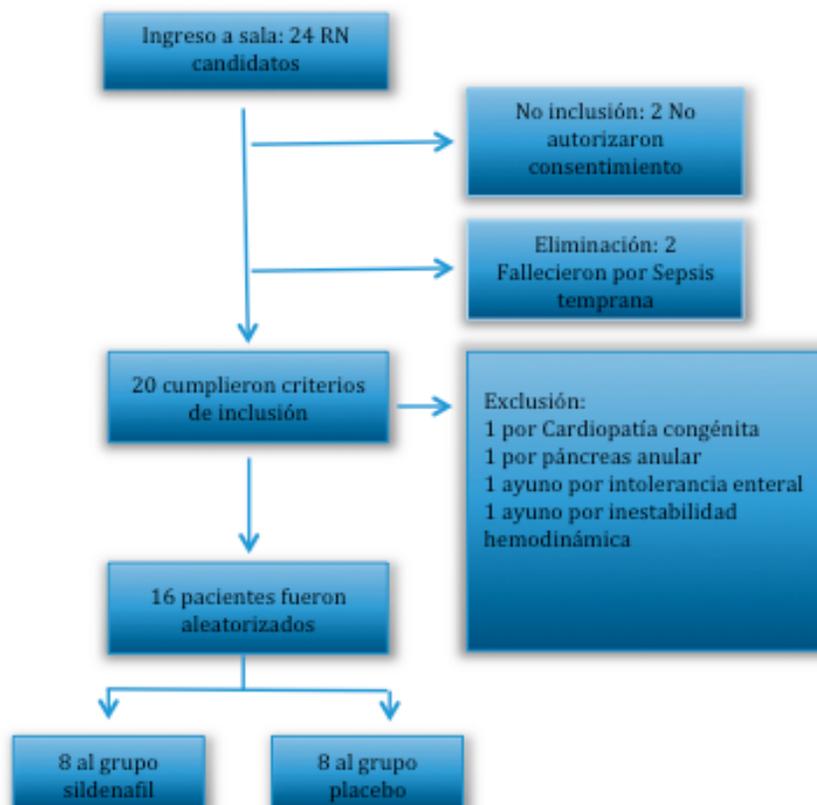
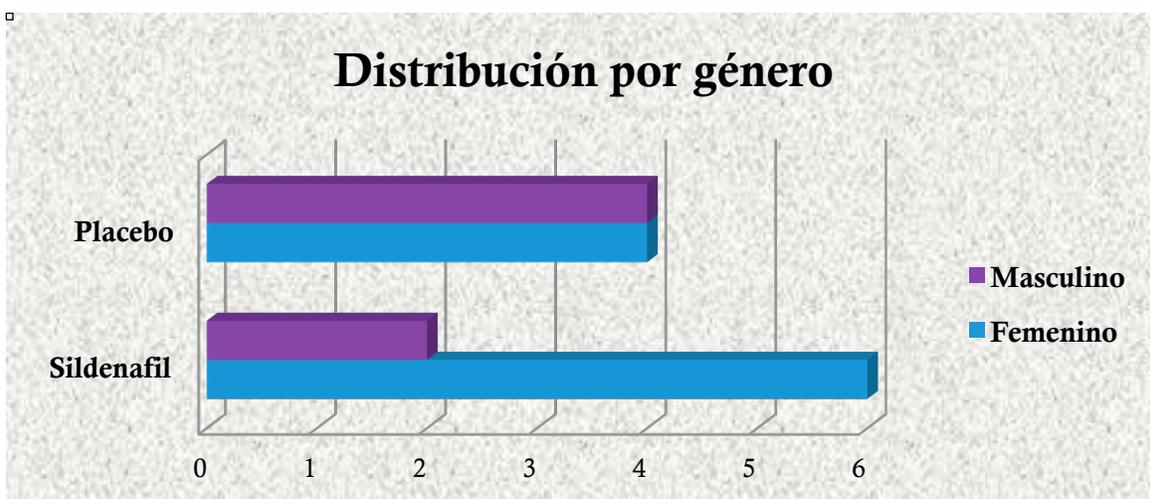


Figura 1. Distribución de los pacientes elegibles para la aleatorización.

13. RESULTADOS:

En el presente estudio se incluyeron 16 recién nacidos, en el período comprendido de septiembre del 2013 al 31 de diciembre del 2014. Se asignaron al azar 8 recién nacidos al grupo de estudio o sildenafil y 8 al grupo placebo o testigo. No observamos diferencias con significancia estadística ($p= 0.78$) en relación al género, peso al nacer y semanas de edad gestacional entre ambos grupos. En el grupo de estudio fueron dos (25%) masculinos y 6femeninos (75%) y en el grupo placebo: 4 masculinos (50%) y 4 femeninos (50%) (gráfica1).



Gráfica 1. Distribución por género de acuerdo a cada uno de los grupos de estudio.

La edad gestacional, expresada en semanas (SEG), en el grupo de estudio que recibió sildenafil mostró promedio y desviación estándar de: 30 ± 2.13 semanas y en el grupo placebo o testigo: 30.28 ± 2.29 semanas; el peso al nacer en el grupo de estudio fué de $1,114 \pm 278.7$ gramos, sin diferencia significativa con el grupo control de $1,136 \pm 244.3$ gramos. Así mismo, en relación a la evaluación o calificación de Apgar no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos, tal como se muestra en el Cuadro 2, por tanto, consideramos ambos grupos homogéneos.

Cuadro 2.**Aspectos demográficos**

Variables	Sildenafil (n=8)	Placebo (n=8)
Edad gestacional $\bar{x} \pm DE$	30.00 \pm 2.1	30.28 \pm 2.29
Peso al nacer $\bar{x} \pm DE$	1114.38 \pm 278.72	1136.75 \pm 244.37
Apgar 1 minuto $\bar{x} \pm DE$	6.38 \pm 1.76	6.13 \pm 1.55
Apgar 5 minutos $\bar{x} \pm DE$	7.88 \pm 0.99	7.75 \pm 1.03

Cuadro 2. Promedio y desviación estándar (DE) de edad gestacional en semanas, peso al nacimiento en gramos y evaluación de Apgar al minuto y a los 5.

En el grupo sildenafil las madres de dos neonatos recibieron corticoesteroides como inductores de madurez pulmonar previos al nacimiento, mientras que en el grupo testigo fueron 4. Diez recién nacidos recibieron surfactante al nacer, 4 en el grupo sildenafil y 6 en el grupo placebo.

No se confirmó diagnóstico de corioamnionitis en ningún caso de los recién nacidos objetos de estudio, aunque 15 de las 16 madres presentaron algún tipo de infección durante el embarazo (93.75%).

Ninguno de los pacientes ingresados en el presente estudio falleció antes de las 37 SEG corregidas.

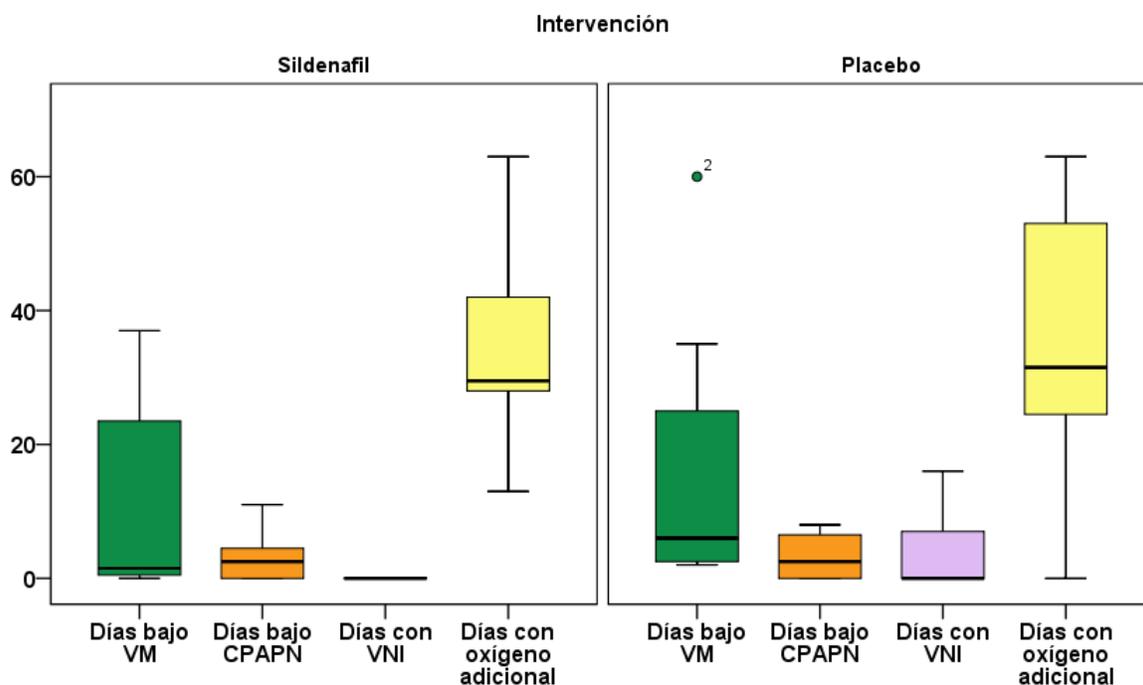
No encontramos diferencia significativa en términos de requerimientos de soporte ventilatorio y oxígeno adicional expresados en días; tal como se representa en la gráfica de cajas (gráfica 2), mediante mediana y límite de intervalo de confianza inferior y superior, ya que la distribución de los datos no resultó homogénea.

En relación a ventilación mecánica convencional, en el grupo de estudio que recibió sildenafil, se mantuvieron bajo la misma, una mediana de 1.50, intervalo de confianza (IC) inferior: -2.15 y superior: 24.15, en contraste con el grupo testigo que recibió placebo: mediana: 6.0, IC: -1.35 - 35.60.

La permanencia en CPAP nasal en el grupo sildenafil resultó con mediana de 2.50, IC: 0.01-6.24, mientras que en el grupo testigo o placebo, mediana: 2.50, IC: 0.40 - 6.10. Destacó que ningún paciente del grupo sildenafil requirió ventilación nasal con presión positiva intermitente (NIPPV), en contraste con el grupo placebo, en el cual dos neonatos requirieron NIPPV por fracasos a los intentos de extubación. Finalmente, acerca de los días que recibieron oxígeno adicional; en el grupo sildenafil, resultó una mediana de 29.5, IC: 21.64 - 47.11, y en el grupo placebo, mediana de 31.50, IC: 17.68 - 52.57 (gráficas 2 y 3).

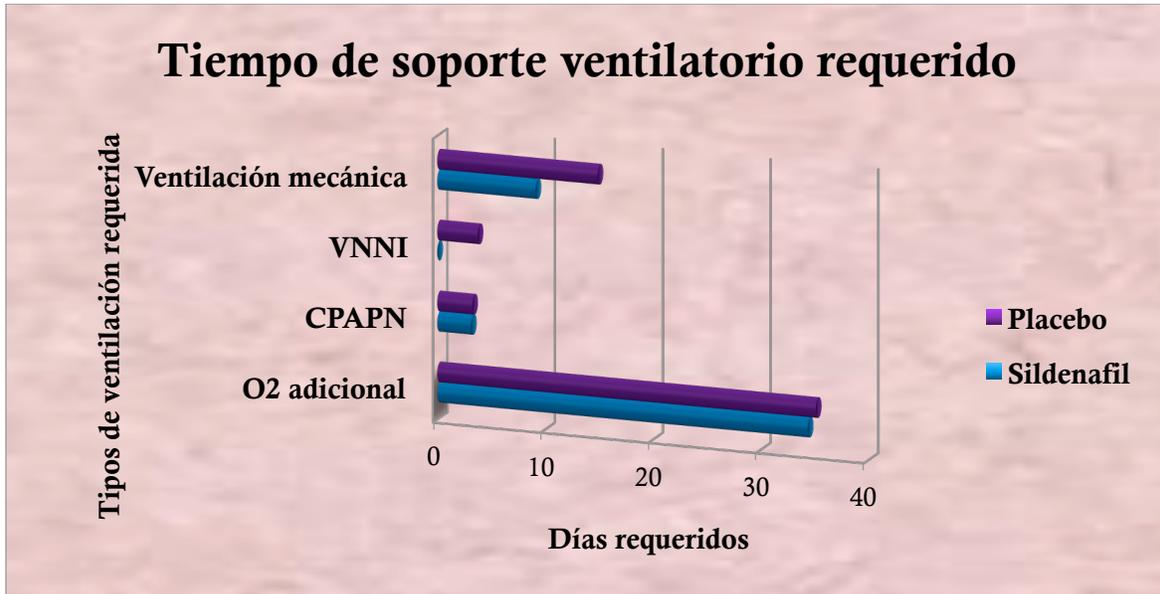
Gráfica 2.

Requerimientos de soporte ventilatorio y oxígeno adicional



Gráfica 2. Gráfica de cajas que esquematiza mediana con intervalo de confianza inferior y superior en relación al tiempo de permanencia bajo soporte ventilatorio y oxígeno adicional en ambos grupos.

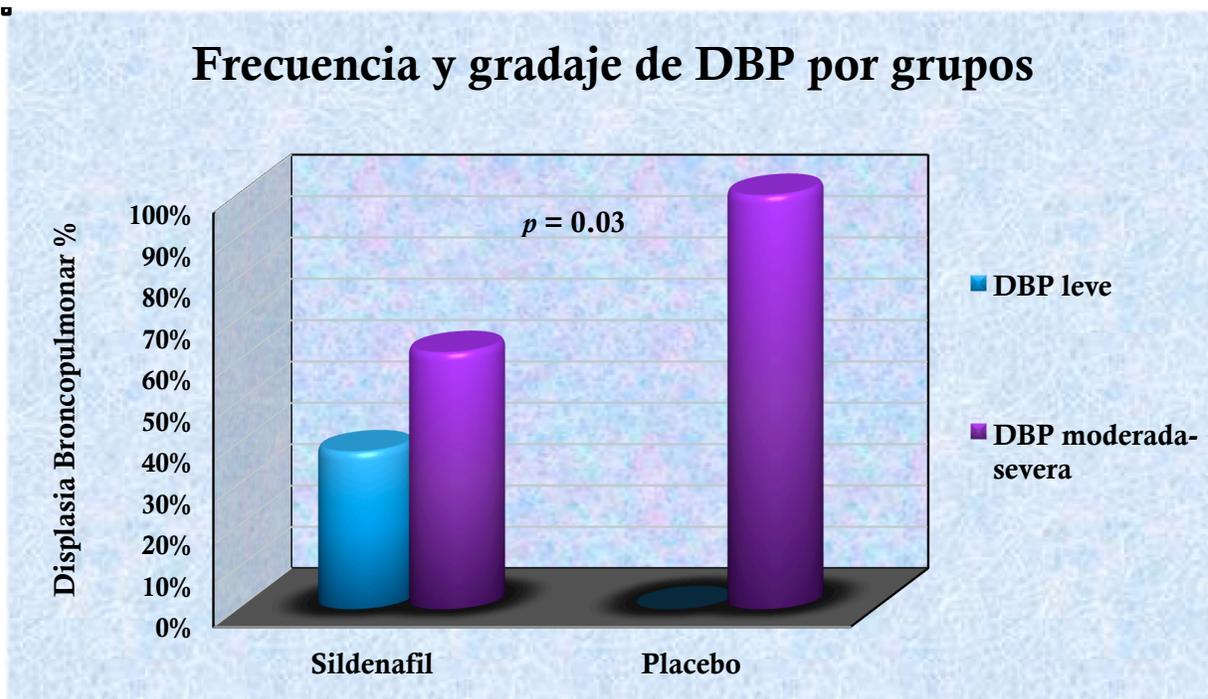
Gráfica 3.



Gráfica 3. Representa el tiempo que se mantuvieron bajo los diferentes tipos de soporte ventilatorio y oxígeno adicional, en ambos grupos de estudio.

Uno de los hallazgos que consideramos de mayor relevancia en el presente trabajo, es que en el grupo placebo todos los neonatos (100%) desarrollaron DBP moderada a severa, en contraste con el grupo sildenafil donde el 38% presentó DBP leve y el 62% moderada a severa, diferencia que resultó con significancia estadística $p = 0.03$ (gráfica 4).

Gráfica 4.



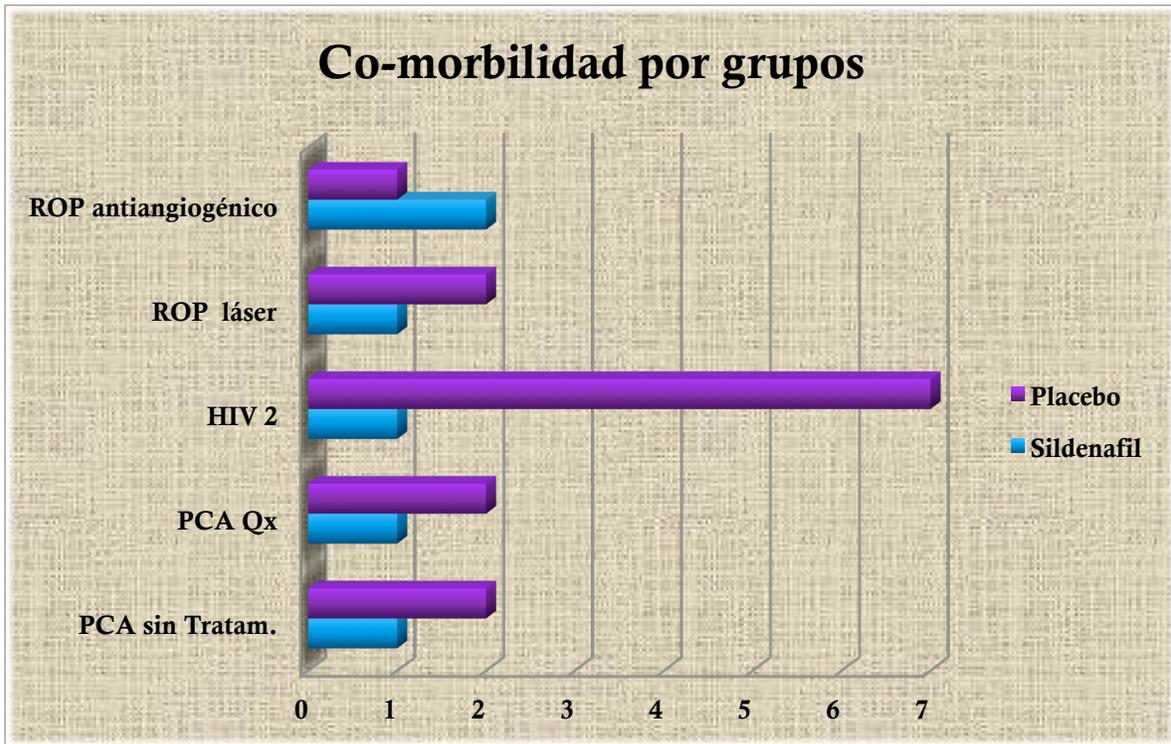
Gráfica 4. Se muestra la frecuencia y el gradaje de la DBP por grupo.

Acerca de la co-morbilidad identificada, si bien no encontramos diferencias significativas, cabe destacar que en el grupo placebo el 50% presentó persistencia de conducto arterioso (PCA) con repercusión hemodinámica y el 25% de ellos requirieron cierre quirúrgico, mientras que en el grupo sildenafil, en el 25% se diagnosticó PCA y solamente en un paciente fue necesario el cierre quirúrgico (12.5%). Tanto la PCA como requerimientos de soporte ventilatorio, explicarían en parte la tendencia a mayor severidad en el desarrollo de la hemorragia intraventricular que observamos en el grupo placebo, ya que el 87.5% de ellos, presentaron hemorragia grado II, en contraste con el 12.5% del grupo sildenafil. Ninguno de los pacientes desarrolló ventriculomegalia.

En relación a la retinopatía del prematuro (ROP) en el grupo placebo 2 pacientes (25%) requirieron fotocoagulación con láser, uno más (12.5%) recibió aplicación de antiangiogénico (bevacizumab) intraocular; en contraste con el grupo sildenafil, solamente un paciente (12.5%) requirió fotocoagulación con láser.

Ninguno de los pacientes incluidos desarrolló enterocolitis necrosante.

Gráfica 5.



Gráfica 5. Co-morbilidad observada en ambos grupos. ROP: retinopatía del prematuro. HIV: hemorragia intraventricular. PCA: persistencia del conducto arterioso. Qx: quirúrgico. Tratam: Tratamiento.

14.DISCUSIÓN

La Displasia Broncopulmonar es una de las patologías más frecuentes en los recién nacidos pretérmino mayormente asociada a la ventilación mecánica y la oxigenoterapia, que a su vez, son necesarios para tratar la falla respiratoria aguda³⁷⁻³⁹.

Su incidencia se ha incrementado paralelamente con la mejoría en la sobrevivencia de este grupo de población en las últimas décadas, no así las estrategias terapéuticas para disminuir esta patología³⁹.

Se refiere que en los Estados Unidos de Norteamérica la incidencia de prematuridad es 12.5% y que el 43% de los pretérmino menores de 1,500 gramos desarrollan DBP³⁸. En 16 Unidades de Sudamérica, la incidencia de DBP varió entre 8.6 y 44.6%, mientras que en el presente reporte preliminar observamos elevada incidencia en general de DBP (81.2%), sin embargo, estadificados de acuerdo a la clasificación de la nueva DBP, 5 neonatos de los 16 incluidos (31.2 %) desarrollaron DBP severa, de los cuales, 4, (80%) pertenecían al grupo placebo y solamente uno (20%) al grupo que recibió sildenafil.

El daño pulmonar resulta en simplificación alveolar y formación vascular alterada¹⁴. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), es un factor angiogénico, fundamental para el apropiado desarrollo vascular³⁰.

El sildenafil, potente y selectivo inhibidor de la fosfodiesterasa 5, favorece la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), lo cual podría contribuir a la sobre-expresión de VEGF involucrado en vasculogénesis y desarrollo alveolar; así mismo, se ha sugerido que el sildenafil activa los canales K_{ATP} e induce efectos "nitrate-like" con lo cual se produce adenosina intersticial que incrementa el VEGF. Finalmente se ha propuesto que el sildenafil ocasiona inducción de tiroidoxina-1 y hemoxigenasa-1 y ambos incrementan la expresión de VEGF³⁵. Por tanto en el presente trabajo se planteó la posibilidad de administrar sildenafil a recién nacidos pretérmino que nacen en la fase sacular del desarrollo pulmonar, para tratar de favorecer desarrollo vascular, alveolar y bronquiolar, y así, atenuar el daño pulmonar o DBP^{14, 25}.

En la población incluida en el presente trabajo, tanto en antecedentes maternos, como género, edad gestacional, peso y evaluación de Apgar, no se encontró diferencia

significativa, por tanto consideramos que ambos grupos de estudio fueron muy homogéneos, tal como se muestra en el cuadro 2.

Actualmente es de todos conocido que las acciones que mantienen la vida de los RNPE, pueden ocasionar efectos adversos, tal es el caso de la ventilación mecánica y del oxígeno adicional que representan alto riesgo para desarrollar DBP. La patogénesis de la DBP está vinculada al uso de ventilación asistida en el pulmón inmaduro, relacionado principalmente con barotrauma, volutrauma y endotrauma ocasionado por el tubo endotraqueal que además coloniza e infecta vías respiratorias (biotrauma), aunque existe poca evidencia que apoye que evitar intubación (ventilación no invasiva) disminuye la incidencia de DBP, es ampliamente aceptado que cuando se requiere intubación, esta debe ser lo más breve posible y cuanto más daño se produzca, mayor dificultad para retirar soporte ventilatorio ⁴¹.

En el presente trabajo si bien no encontramos diferencias significativas en relación a soporte ventilatorio, tanto invasivo como no invasivo y en requerimientos de oxígeno adicional expresados en días (gráfica 2), observamos tendencias a disminuir tiempo de permanencia en ventilación convencional, (grupo sildenafil: mediana 1.50, intervalo de confianza (IC) inferior: -2.15 y superior: 24.15, *versus* grupo placebo: mediana: 6.0, IC: -1.35 - 35.60. Así mismo, menos días con oxígeno adicional (grupo sildenafil, mediana 29.5, IC: 21.64 - 47.11, *versus* grupo placebo, mediana 31.50, IC: 17.68 - 52.57) y menor incidencia de fracaso a la extubación, ya que en el Departamento de Neonatología, empleamos la ventilación nasal con presión positiva intermitente (NIPPV) cuando existe antecedente de fracaso a la extubación y destacó que ningún paciente del grupo de intervención o sildenafil, requirió NIPPV (gráficas 2 y 3).

En el 2004 se publicó en la literatura un reporte de caso que alertó a la comunidad médica acerca de la asociación de administración de sildenafil y ROP en pacientes prematuros, con hipertensión pulmonar, sin embargo, en reportes posteriores y recientes no se confirmó tal asociación y concluyen que la administración de sildenafil en RNPE no afecta la vasculatura retiniana ni coroidea y en caso de administrarse en pacientes con ROP establecida, no incrementa su progreso o severidad ^{43,44}, no obstante en el presente estudio solicitamos revisión inicial de retina a partir de los 21 días de edad postnatal y revisiones secuenciales de acuerdo a hallazgos y no encontramos diferencia significativa

en la incidencia y severidad de ROP en los pacientes de ambos grupos e incluso en el grupo sildenafil hubo menos pacientes con esta patología.

En relación a la principal variable de desenlace: la DBP encontramos diferencia significativa ($p = 0.03$) en el gradaje o estadificación de la misma, toda vez que el grupo sildenafil desarrolló DBP de moderada a severa el 62%, mientras que el grupo testigo o placebo el 100% (gráfica 4), situación que se correlaciona con los hallazgos en comorbilidad del grupo de estudio, ya que explicaría en parte la causa por la cual el grupo de la intervención propuesta presentó menor frecuencia en persistencia de conducto arterioso y menor necesidad de cierre quirúrgico del mismo, menor frecuencia de Retinopatía del Prematuro y de Hemorragia Intraventricular, resultados similares a los reportados en el excelente estudio "CAP" en el cual emplearon otra intervención farmacológica (cafeína) para disminuir incidencia y severidad de DBP ¹⁷.

15.CONCLUSIONES:

- En el presente trabajo se disminuyó la severidad de la Displasia Broncopulmonar en el grupo de estudio que recibió sildenafil.
- En el grupo de estudio que recibió la intervención propuesta, requirieron menos tiempo de soporte ventilatorio y presentaron menos falla a la extubación.
- No encontramos diferencias con significancia estadística en co-morbilidad, sin embargo, el grupo placebo o testigo presentó mayor incidencia de: persistencia de conducto arterioso, hemorragia intraventricular y retinopatía del prematuro.
- La tolerancia enteral al sildenafil fue excelente.
- Es absolutamente necesario incrementar la muestra.
- De acuerdo a nuestro conocimiento, no existen reportes en la literatura que exploren la intervención propuesta en el presente trabajo para atenuar el daño pulmonar en los RNPE.

16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Greenough A. Bronchopulmonary Dysplasia-long term follow up. *Pediatr Res Rev.* 2006; 7: 189 - 191.
2. Hansen T, Corbet A. Enfermedad pulmonar crónica En: Taeusch HW, Ballard RA ed. Tratado de neonatología de Avery. 7o ed. Madrid: Hartcourt, 2000: 634 - 47.
3. Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30: 219 - 226.
4. Bancalari E, Nelson C. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30:164 -170.
5. Guzmán J, Peralta ML. Displasia broncopulmonar. En: Ahued JR, ed. Prematurez un enfoque perinatal. Ciudad de México: Editores de textos mexicanos, 2004: 363 - 388.
6. O'Brodivich HM, Mellins RB. Bronchopulmonary Dysplasia: unresolved neonatal acute lung injury. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 132: 694 – 709.
7. Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Yoder BA. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 1333 – 1346.
8. Kushal YB, Stark AR. Management of chronic lung disease of the premature infant. *Curr Pediatr* 2006; 16: 165 –171.
9. Bancalari E. Epidemiology and risk factors for the “New” bronchopulmonary dysplasia. *NeoReviews* 2000;1: 2 - 5.
10. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 1723 – 1729.
11. Bancalari, A. Actualización en presentación y patogénesis de la Displasia Broncopulmonar. *Rev Chil Pediatr* 2009; 80 (3): 213-224
12. Bancalari E, Claire N, González A. Patent Ductus Arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonato* 2005; 88: 192 - 201.
13. Chess PR, D'Angio TD, Pryhuber GS, Maniscalco WM. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *SeminPerinatol* 2006; 30: 171 - 78.
14. Thebaud B. Angiogenesis in lung development, injury and repair: implications for chronic lung disease of prematurity. *Neonatology.* 2007; 91: 291 – 297.
15. Tin W, Wiswell TE. Drug therapies in bronchopulmonary dysplasia: debunking the myths. *Semin fetal Neonatal Med.* 2009: 14: 383 – 390.

16. Darlow BA, Graham PJ, Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; Issue 10 Art No. CD000501, Doi: 10.1002/14651858.
17. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *N Engl J Med* 2006; 354: 2112-2121.
18. Rajesh SA, Thébaud Bernard. Growth factors, Stem cells and Bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2011;99:326–337 DOI: 10.1159/000326621
19. Ballard RA, Truog WE, Chan A, Martin RJ, Ballard PL, Merrill JD, Walsh MC, Durand DJ, Mayock DE, Eichenwald EC, Null DR, Hudak ML, Puri AR, Golombek SG, Courtney SE, Stewart DL, Welty SE, Phibbs RH, Hibbs AM, Luan X, Wadlinger SR, Asselin JM, Coburn CE. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J med* 2006; 4: 343-53.
20. Askie LM, Ballard RA. Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants: An Individual-Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials. *Pediatrics* 2011;128:729–739
21. Steinhorn, RH, Kinsella, JP. Use of Inhaled Nitric Oxide in the Preterm Infant. *Neoreviews* 2007;8:e247 DOI: 10.1542/neo.8-6-e247
22. Warburton D, Schwarz M, Tefft D, Flores-Delgado G, Anderson KD, Cardoso WV. The molecular basis of lung morphogenesis. *Mech Dev*. 2000; 92: 55-81.
23. Thébaud B, Ladha F, Michelakis ED, Sawicka M, Thurston G, Eaton F, Hashimoto K, Harry G, Haromy A, Korbitt G, Archer SL. Vascular endothelial growth factor gene therapy increases survival, promotes lung angiogenesis, and prevents alveolar damage in hyperoxia-lung injury. Evidence that angiogenesis participates in alveolarization. *Circulation*. 2005; 112: 2477-2486.
24. Burri PH. Structural aspects of postnatal lung development-alveolar formation and growth. *Biol Neonate*. 2006; 89: 313-322.
25. Jiun-Song J, Yaw-Dong L, Hsiu-Chu Ch, Chwen-Ming S, Meng-Ying W, Chung-Ming Ch, Leng-Fang W. Activation of the renin-angiotensin system in hyperoxia-induced lung fibrosis in neonatal rats. *Neonatology*. 2012; 101: 47 – 54.
26. Schwarz MA, Zhang F, Gebb S, Starnes V, Warburton D. Endothelial monocyte activating polypeptide II inhibits lung neovascularization and airway epithelial morphogenesis. *Mech Dev*. 2000; 95: 123 – 132.
27. Gebb SA, Shannon JM. Tissue interactions mediate early events in pulmonary vasculogenesis. *DevDyn* 2000; 217: 159 – 169.

28. Papaioannou AI, Kostikas K, Kollia P, Gourgoulis KI. Clinical implications for vascular endothelial growth factor in the lung: friend or foe? *Respir Res.* 2006; 7: 128.
29. Akeson AL, Wetzel B, Thompson FY, Brooks SK, Paradis H, Grendon RL. Embryonic vasculogenesis by endothelial precursor cells derived from lung mesenchyme. *DevDyn.* 2000; 217: 11 – 23.
30. Kunig A, Balasubramanian V, Markham NE, Seedorf G, Gien J, Abman SH. Recombinant human VEGF treatment transiently increases lung edema but enhances lung structure after neonatal hyperoxia. *Am J Physiol*, 2006; 291: L1068 – L 1078.
31. Ladha F, Bonnet S, Eaton F, Hashimoto K, Korbitt G, Thébaud B. Sildenafil improves alveolar growth and pulmonary hypertension in hyperoxia-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 750 - 754.
32. Thébaud B, Ladha F, Michelakis ED, Sawika M, Thurston G, Eaton F, Hashimoto K, Harry G, Haromy A, Korbitt G, Archer SL. Endothelial growth factor gene therapy increases survival, promotes lung angiogenesis, and prevents alveolar damage in hyperoxia-induced lung injury: Evidence that angiogenesis participates in alveolarization. *Circulation* 2005;112; 2477-86.
33. Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, Gerstman DR, Bose CL, Hart C, Sekar KC, Auten RL, Bhutani VK, Gerdes JS, George TM, Southgate WM, Carriedo H, Couser RJ, Mammel MC, Hall DC, Pappagallo M, Sardesai S, Strain JD, Baier M, Abman SH. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med* 2006; 4: 354-64.
34. Barrington KJ, Finer NN. Inhaled nitric oxide for preterm infants: a systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006: Jan 25 :(1). CD 000509.
35. Luong C, Rey-Perra J, Vadivel A, Gilmour G, Sauve Y, Koonen D, Walker D, Todd KG, Gresens P, Kassiri Z, Nadeem K, Morgan B, Eaton F, Dyck JR, Archer SL, Thébaud B. Antenatal sildenafil treatment attenuates pulmonary hypertension in experimental congenital diaphragmatic hernia. *Circulation.* 2011; 123: 2120 – 2131.
36. Hartling L, Lian Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor bronchopulmonary dysplasia: a systemic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012; 97: F8 – F 17.
37. Yunes-Zárraga JL, Enfermedad pulmonar crónica. *PAC Neonatología* 2003; 3: 175 - 181.

38. Wright CJ, Kirpalani H. Targeting inflammation to prevent bronchopulmonary dysplasia: Can new insights be translated into therapies? *Pediatrics*. 2011; 128: 111 – 126.
39. Bancalari A. Actualización en la presentación y patogénesis de la Displasia Broncopulmonar. *Rev Chil Pediatr*. 2009; 80: 213 – 224.
40. Ley General de Salud. Decimosexta edición. México: tomo I Editorial Porrúa; 2000: 6.
41. De Winter JP, De Vries MAG, Zimmermann LJI. Clinical practice. Noninvasive respiratory support in newborns. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 777-782.
42. Marsh CS, Newsom MR. Severe retinopathy of prematurity (ROP) in a premature baby treated with sildenafil acetate (Viagra) for pulmonary hypertension. *Br J Ophthalmol* 2004;88:298–315
43. Fang AY, Guy KJ, König K. The effect of sildenafil on retinopathy of prematurity in very preterm infants. *Journal of Perinatology*.2013;**33**: 218-221.
44. Pierce MC, Petros AJ, Fielder. No evidence for severe retinopathy of prematurity following sildenafil *Br J Ophthalmol*.2005; 89:250.

17. ANEXOS

17.1 Anexo 1. Ballard modificado

Lanugo	Ausente	Escaso	Abundante	Fino	Áreas libres	Casi no hay lanugo
Superficie plantar	Talón-dedo gordo 40-50 mm: -1 < 40 mm: -2	> 50 mm no hay pliegues	Marcas rojas mortecinas	Sólo pliegues transversos anteriores	Pliegues en los 2/3 anteriores	Los pliegues cubren toda la planta
Mamas	Imperceptibles	Apenas perceptibles	Areola plana, no hay glándula	Areola granulosa, glándula de 1-2 mm	Areola sobreelevada, glándula de 3-4 mm	Areola completa, glándula de 5-10 mm
Ojo/oreja	Párpados fusionados levemente: -1 fuertemente: -2	Párpados abiertos, pabellón liso, permanece arrugada	Pabellón ligeramente incurvado, blando, despliegue lento	Pabellón bien incurvado, blando pero con despliegue rápido	Formado y firme, despliegue instantáneo	Cartilago grueso, oreja erizada
Genitales masculinos	Escroto aplanado, liso	Escroto vacío, con vagas rugosidades	Testículos en la parte alta del conducto, pliegues muy escasos	Testículos en descenso, rugosidades escasas	Testículos descendidos, rugosidades abundantes	Testículos colgantes, rugosidades profundas
Genitales femeninos	Clitoris prominente, labios aplanados	Clitoris prominente y labios menores pequeños	Clitoris prominente, labios menores de mayor tamaño	Labios mayores y menores igualmente prominentes	Labios mayores grandes, labios menores pequeños	Los labios mayores cubren el clitoris y los labios menores

Puntuación	Semanas
- 10	20
- 5	22
0	24
5	26
10	28
15	30
20	32
25	34
30	36
35	38
40	40
45	42
50	44

TABLA 1. Nuevo test de Ballard¹. Parámetros de madurez neuromuscular y físicos

Madurez neuromuscular	-1	0	1	2	3	4	5
Postura							
Ventana cuadrada (muñeca)							
Rebote de brazos							
Ángulo popliteo							
Síngulo de la bufanda							
Talón-oreja							
Madurez física	-1	0	1	2	3	4	5
Piel	Pegajosa, quebradiza, transparente	Cebitínica, venas transúcida	Rosa pálido, venas visibles	Descamación superficial y/o eritema, pocas venas	Áreas pálidas y agrietadas, venas raras	Engrosamiento, agrietado profundo, no venas	Dura, agrietada y arrugada

17.2 Anexo 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO



***INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION ESTATAL EN JALISCO
HOSPITAL DE PEDIATRIA, UMAE C.M.N.O.
DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGIA
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO***

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La Ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14: En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró con riesgo superior al mínimo, de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

Su hijo (a) nació entre 8 y 12 semanas antes de completar su madurez, por lo cual entre otras cosas sus pulmones son muy inmaduros e incapaces de llevar a cabo su función por sí solos, por lo cual requiere de una máquina o respirador que haga las veces de los pulmones y oxigene su sangre para llevarla a todos sus órganos y recoja el bióxido de carbono el cual en exceso es dañino para el organismo. Una vez que pueda retirarse el respirador, continuará con oxígeno adicional, tanto el respirador como el oxígeno necesarios para soporte vital, en conjunto con otros factores, como la propia prematuridad, infecciones, persistencia de conducto arterioso, por mencionar algunos, ocasionan daño pulmonar, conocido como Displasia Broncopulmonar, que se manifiesta por dependencia al oxígeno, al respirador, dificultades para ganar peso, cuadros respiratorios, similares a una patología de niños mayores llamada Asma Bronquial. Existe un medicamento en el cuadro básico del IMSS, llamado sildenafil que favorece el desarrollo de vasos y vías respiratorias que debería haber continuado dentro del útero materno y se interrumpió al nacer, con la administración del sildenafil podría disminuir el riesgo de desarrollar Displasia Broncopulmonar y/o el grado de severidad de la misma.

Procedimientos: Si decide aceptar que su hijo recién nacido participe en esta investigación, para evaluar resultados adecuadamente, podría corresponderle sildenafil o solución glucosada al 5% y así comparar resultados, en cualquier caso, vigilarémos estrechamente la evolución y los niveles de oxígeno y de bióxido de carbono en su sangre, el tiempo que requerirá el respirador y el oxígeno, o si lo necesitará en casa, así como el desarrollo de otras enfermedades comunes en los prematuros, como hemorragia intraventricular, retinopatía del prematuro, para revisar la respuesta a corto y a largo plazo del sildenafil.

Molestias esperadas: Le informamos que la administración de sildenafil, será a través de una sonda que se coloca por su boca hacia el estómago y por la cual se alimenta, el medicamento es seguro y está aprobado en recién nacidos prematuros por la organización en América conocida como FDA cuyas siglas en inglés significan Food Drug Administration.

Por lo anterior y como padre, madre o responsable legal del recién nacido declaro lo siguiente:

- Se me ha asegurado que puedo preguntar hasta mi complacencia todo lo relacionado con el estudio y mi participación.
- Se me aclaró que puedo decidir no participar, sin que ello afecte la atención de parte del médico o del hospital a mi bebé. La decisión de que mi hijo participe en el estudio es voluntaria y puedo retirarlo de este estudio en cualquier momento que desee.
- Autorizo la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantendrá el secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará la identidad de mi hijo.
- Se me ha aclarado que el sildenafil y los estudios necesarios para revisar la respuesta al mismo no tendrán ningún costo para mí ni para mi hijo recién nacido.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto que mi hijo participe en el estudio intitulado:

Utilidad del sildenafil en la prevención del daño pulmonar en recién nacidos pretérmino.

DATOS Y FIRMA DEL PADRE O RESPONSABLE LEGAL

Nombre:	Firma o Huella Digital
Dirección	

DATOS Y FIRMA DEL TESTIGO 1

Nombre:	Firma o Huella Digital
Dirección	Relación que guarda con el paciente

DATOS Y FIRMA DEL TESTIGO 2

Nombre:	Firma o Huella Digital
Dirección	Relación que guarda con el paciente

Este documento se extiende por duplicado y un ejemplar queda en poder del sujeto de investigación o de su tutor y el otro en poder del investigador.

Responsable del Proyecto
Lemus Varela Ma. de Lourdes
Pediatra Neonatóloga
Doctora en Ciencias
Tel. 3668-3000 ext. 31730, Hospital de Pediatría UMAE
Tel. Cel. 0443334408054

17.3 Anexo 3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

UTILIDAD DEL SILDENAFIL EN LA PREV. DEL DAÑO PULMONAR EN RN PRE			
Fecha elaboración:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Folio	
	día mes año	a) Placebo	
		b) Sildenafil	
Nombre del paciente			
Fecha de nacimiento	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
	día mes año		
No. Afiliación	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
Fecha ingreso a Neonatología	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
	día mes año		
Edad Postnatal	<input type="text"/> <input type="text"/>		
Género	1 <input type="checkbox"/> F 2 <input type="checkbox"/> M	Edad Gest.	<input type="text"/> <input type="text"/>
		Semanas	<input type="text"/> <input type="text"/>
Peso en gramos:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Apgar:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Antecedentes:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
1.- Corticoesteroides maternos			
2.- Surfactante exógeno			
3.- Coriarnionitis			
4.- Infecciones maternas			
Diagnósticos de ingreso:	1.- <input type="text"/>	<input type="text"/>	
	2.- <input type="text"/>	<input type="text"/>	
	3.- <input type="text"/>	<input type="text"/>	
	4.- <input type="text"/>	<input type="text"/>	
Días bajo soporte ventilatorio:			
	CPAP n:		
	Vent nasal NI:		
	O2 adicional:		
Síndrome de fuga aérea:			
Hemorragia Intraventricular:			
Retinopatía del prematuro:			
Enterocolitis Necrosante:			
Defunción, diagnósticos finales:			
Observaciones:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Estado respiratorio a las 36 SEGC			
Depende de O2	Si	No	
Desenlace.-	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

17.4 Anexo 4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN	REL. CAUSAL	ESCALA	ESTADÍSTICA
DEPENDIENTES				
DISPLASIA BRONCOPULMONAR	a) si b) no	Descriptiva	Nominal	Inferencial
DBP GRADO	Expresado en grados	Descriptiva	Cualitativa ordinal	Inferencial
INDEPENDIENTES				
Placebo	a) si b)no		Nominal	Inferencial
Sildenafil	a) si b)no		Nominal	Inferencial
INTERVINIENTES				
GÉNERO	a) Mas b) Fem	Descriptiva	Nominal	Proporciones
EDAD GESTACIONAL	Expresado en semanas	Descriptiva	Intervalos	Media y DE
PESO AL NACER	Expresado en gramos	Descriptiva	Intervalos	Media y DE
ESTEROIDES ANTENATALES	a) si b) no	Descriptiva	Nominal	Proporciones
PERSISTENCIA DE CONDUCTO ARTERIOSO	a) si b) no	Descriptiva	Nominal	Proporciones
ENTEROCOLITIS NECROSANTE	a) si b) no	Descriptiva	Nominal	Proporciones
HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR (HIV)	a) si b) no	Descriptiva	Nominal	Proporciones
RETINOPATIA DEL PREMATURO(ROP)	a) si b) no	Descriptiva	Nominal	Proporciones