



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS
CAMPO DEL CONOCIMIENTO DE LAS CIENCIAS MÉDICAS

**“Factores pronósticos asociados a falla en la extubación
en recién nacidos prematuros con peso menor a 1500 gramos”**

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

Carlos Alejandro Medina Campos

TUTOR

Dra. Heladia Josefa García

Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

Dra. Carolina Elizabeth Medina Escobedo

Centro Médico Nacional Ignacio García Téllez, IMSS

Dr. José Álvarez Nemegeyi

Hospital Star Médica Mérida

Ciudad de México, mayo de 2021



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.

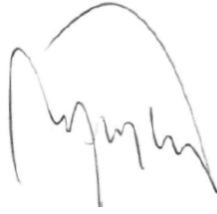


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.



Dr. César Raúl González Bonilla
Coordinador de Investigación en Salud
Responsable sede Centro Médico Nacional Siglo XII IMSS



Dra. Heladia Josefa García
Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia.
Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS
Tutor principal



Carlos Alejandro Medina Campos
Alumno Maestría en Ciencias Médicas

ÍNDICE GENERAL

Índice de abreviaturas	5
Índice de cuadros y figuras	6
Resumen.....	7
Antecedentes.....	8
Justificación.....	13
Planteamiento del problema.....	14
Objetivo.....	15
Hipótesis.....	16
Material y métodos.....	17
Criterios de selección de la muestra.....	18
Tamaño de la muestra.....	19
Variables.....	20
Descripción general del estudio.....	37
Análisis estadístico.....	38
Aspectos éticos.....	39
Recursos.....	40
Resultados.....	41
Discusión.....	43
Conclusiones.....	50
Referencias	51
Anexos.....	65

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

RNP	Recién nacido prematuro
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
CMN	Centro Médico Nacional
UMAE	Unidad Médica de Alta Especialidad
UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatales
DBP	Displasia broncopulmonar
DAP	Ducto arterioso permeable
DAP-HS	Ducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo
RCIU	Restricción del crecimiento intrauterino
SRIS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
INSURE	Intubación, surfactante, extubación
CRF	Capacidad residual funcional
VPP	Ventilación a presión positiva
RNeo	Reanimación neonatal
PIP	Presión inspiratoria pico
PMVA	Presión media de la vía aérea
PEEP	Presión positiva al final de la espiración
CPAP	Presión positiva continua de la vía aérea
FiO ₂	Fracción inspirada de oxígeno
SpO ₂	Saturación de oxígeno
pAO ₂	Presión parcial de oxígeno arterial
pCO ₂	Presión parcial de dióxido de carbono
IO	Índice de oxigenación
RSS	Respiratory Severity Score
SIMV	Ventilación mandatoria intermitente sincrónica
AC	Ventilación asistida-controlada
PSV	Ventilación con presión de soporte
VC	Ventilación controlada por volumen
VG	Volumen garantizado
ECMO	Oxigenación por membrana extracorpórea
VAF	Ventilación de alta frecuencia
IP	Índice ponderal
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
RR	Riesgo relativo
RM	Razón de momios
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%
INAI	Instituto Nacional de Acceso a la Información

ÍNDICE DE CUADROS Y FIGURAS

Cuadros

1. Definición operacional y frecuencia de falla en la extubación en recién nacidos prematuros con peso <1500 g reportado en la literatura.....	59
2. Características de la población de estudio	60
3. Motivos de la primera intubación en la población de estudio.....	61
4. Motivos de reintubación en las primeras 72 horas posterior a la extubación programada.....	62
5. Factores asociados a falla en la extubación en el análisis bivariado.....	63
6. Factores asociados a falla en la extubación en el análisis multivariado.....	64

Figuras

1. Diagrama de flujo de inclusión de los sujetos de estudio.....	58
--	----

RESUMEN

Factores pronósticos asociados a falla en la extubación en recién nacidos prematuros con peso menor a 1500 gramos.

ANTECEDENTES. La falla a la extubación es la necesidad de recolocar un tubo endotraqueal durante las 72 horas posteriores a una extubación programada. En neonatos ≤ 1500 gramos, la prevalencia varía entre 20 y 31% asociándose con muerte y otras morbilidades. La prevalencia en México ha incrementado en los últimos 10 años hasta un 40.9%.

OBJETIVO. Determinar los factores asociados a falla en la extubación en las primeras 72 horas después de la primera extubación programada en recién nacidos prematuros < 37 semanas de gestación con peso ≤ 1500 g.

MATERIAL Y MÉTODOS. Casos y controles anidado en una cohorte. Caso: recién nacido prematuro < 37 semanas de edad gestacional y con peso ≤ 1500 g con asistencia ventilatoria mecánica que haya requerido nueva intubación en las primeras 72 horas posteriores a la primera extubación programada. Se registraron las siguientes variables: edad gestacional, peso al nacer, puntuación de Apgar, restricción del crecimiento intrauterino, sepsis neonatal, índice de oxigenación, ausencia de alimentación enteral, modalidad de ventilación mecánica, hematocrito preextubación, ducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo, peso pre-extubación, pérdida ponderal preextubación, duración de la ventilación mecánica, uso de esteroide y metilxantinas pre-extubación, y desarrollo de atelectasia postextubación.

Análisis estadístico. Estadística descriptiva, análisis bivariado y análisis multivariado.

RESULTADOS: Se incluyeron 145 recién nacidos prematuros, 47 casos y 98 controles. La edad gestacional estuvo comprendida entre las 26 y 36 semanas (mediana 32), el peso al nacimiento osciló entre 600 g y 1490 g (mediana 1140) y el tiempo total de ventilación mecánica entre 1 a 59 días (mediana de 6). Los factores independientes asociados a falla a la extubación en el análisis multivariado fueron sepsis neonatal (RM 12.3, IC95% 3.2-47, $p < 0.01$), índice de oxigenación > 2 (RM 7.1, IC95% 2.7-18.5, $p < 0.01$) y falta de alimentación enteral (RM 4.6, IC95% 1.6-13.3, $p < 0.01$).

CONCLUSIONES: Los factores pronósticos asociados a falla en la extubación en las primeras 72 h después de una extubación programada en RNP < 37 semanas de gestación y con peso ≤ 1500 g encontrados en este estudio son la sepsis neonatal, el índice de oxigenación > 2 y la falta de alimentación enteral.

ANTECEDENTES

1. Introducción

La ventilación mecánica ha sido uno de los principales avances en la medicina neonatal, es un método de tratamiento ampliamente usado en las terapias intensivas, sobre todo en los recién nacidos prematuros (RNP) y con peso muy bajo para la edad gestacional. A pesar del uso de métodos no invasivos de ventilación en esta población, hasta un 83% de los RNP asignados a un método de ventilación no invasiva inmediatamente después del nacimiento, necesitarán intubación orotraqueal y ventilación mecánica durante su hospitalización.¹ A pesar de que la ventilación mecánica ofrece un soporte vital esencial durante la lesión pulmonar aguda, su uso se asocia a riesgos y complicaciones incluyendo displasia broncopulmonar (DBP), sepsis, retinopatía de la prematuridad, muerte y alteraciones en el neurodesarrollo.²

Las estrategias de extubación continúan siendo motivo de investigación. El éxito a la extubación oscila entre 60 y 73% en los recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer³ y se han reportado mayores tasas de éxito hasta del 86% en series que incluyen prematuros.⁴ Los neonatos que han fallado a la extubación se enfrentan a hipoxia, hipercarbia y alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral, por otra parte, aquellos neonatos que se extubaron incidentalmente con buena evolución habrían sido expuestos a daño pulmonar inducido por ventilación mecánica por mayor tiempo de forma innecesaria.⁵

Las intervenciones para disminuir el tiempo de ventilación mecánica y lograr éxito en la extubación pueden, por lo tanto, proporcionar beneficios a largo plazo en los RNP.

2. Extubación

Definición de extubación y de falla a la extubación

La extubación o decanulación puede definirse como el retiro del tubo endotraqueal y de la ventilación mecánica. Es importante establecer el momento adecuado para la decanulación, así se evita la prolongación innecesaria de la ventilación mecánica o una extubación prematura que incremente los riesgos de nueva invasión de la vía aérea, así como sus comorbilidades incluyendo infecciones

nosocomiales o la lesión pulmonar inducida por la ventilación.⁶ El momento preciso para hacerlo depende de las condiciones clínicas del paciente y de la resolución total o parcial de la patología causal de intubación. Sin embargo, las prácticas con relación a este proceso varían considerablemente en el mundo, la decisión depende del clínico y frecuentemente no están basadas en la evidencia.⁷ En una encuesta internacional sobre prácticas de extubación en prematuros menores a 29 semanas, Al-Mandari et al.⁸ encontraron que, entre los neonatólogos, existe una falta de consenso en el tiempo necesario para definir falla a extubación, proponiéndose un lapso entre 24 y 72 horas. Giaccone et al.⁹ en 2014 realizaron una revisión sistemática con 44 estudios que evaluaban el tiempo de falla a extubación en prematuros <32 semanas y con <1500 g, encontrando una variabilidad de entre 12 h (3.2%), 24 h (6.4%), 48 h (29%), 72 h (35.5%) y 168 h (2.8%), adicionalmente encontraron una asociación negativa entre la tasa de éxito y el período de observación postextubación en los neonatos con peso menor de un kilo, sugiriendo que en estos pacientes, los períodos cortos de observación pueden subestimar el fracaso real. Gupta et al.⁷ en un estudio sobre patrones de reintubación en prematuros, reportan que el 90% de los pacientes que presentan falla a la extubación, lo hacen en un período de 72 horas. Si se utiliza un período de seguimiento más largo, es probable que se encuentren motivos de reintubación diferentes a los asociados a problemas respiratorios.¹⁰ En el cuadro 1 se muestran los porcentajes de falla a extubación reportados en la literatura.

La definición de falla a la extubación es diferente en los diversos estudios, la primera aproximación fue el protocolo INSURE (*intubación, surfactante, extubación*) creado para los RNP con síndrome de dificultad respiratoria, definida como la necesidad de nueva invasión de la tráquea antes del día cinco del primer evento de extubación.¹¹ Sin embargo, el período de observación propuesto actualmente incluye hasta las primeras 72 horas.¹⁰

Los beneficios de la extubación temprana han sido reportados por diferentes autores. Al-Faleh et al.¹² encontraron que los neonatos con peso extremadamente bajo al nacer con extubación temprana exitosa tienen menor riesgo de mortalidad (RR=0.05; IC95%=0.0-0.79), de hemorragia intraventricular (RR 0.23; IC 95% 0.08-

0.70) y de ducto arterioso permeable (DAP) (RR 0.76, IC 95% 0.60-0.98) comparados con aquellos que permanecieron intubados por más de 48 horas.

Factores asociados a falla en la extubación

El esfuerzo de lograr una extubación exitosa ha sido motivo de investigación en neonatología. En dos estudios realizados por Dimitriou et al.¹³⁻¹⁴ en 1996 y 2000; en el primero en una cohorte de prematuros con edad gestacional entre 26 y 36 semanas, se encontró necesidad de reintubación en los neonatos con una capacidad residual funcional (CRF) promedio de 19 ml/kg, la cual fue menor comparada con los neonatos con éxito a la extubación (CRF promedio de 28 ml/kg), $p < 0.01$, estableciendo que una CRF < 26 ml/kg tiene una sensibilidad de 71% y especificidad de 77% en predecir falla a la extubación. El segundo estudio fue en prematuros de entre 25 y 33 semanas, se encontró una alta correlación entre las radiografías de tórax postextubación y la CRF, demostraron que un área pulmonar < 8.5 cm² tiene una sensibilidad de 100% como predictor de falla.

Manley et al.¹⁵ en un estudio sobre factores asociados a éxito en la extubación, reportaron como variables protectoras al mayor peso al nacimiento y los niveles pCO₂ preextubación < 43 (RM 122, IC 95% 4-180) y (RM 6.4, IC 95% 3.6-9.2) respectivamente. La falla a la extubación se asoció con intubación en la sala de partos y un pH pre-extubación < 7.28 (RM 0.3, IC95% 0.1- 0.8) y (RM 0.03, IC95% 0.01-0.05), respectivamente. Como complicaciones de la falla a la extubación, estos autores reportaron su asociación con la muerte antes del alta (RM 7.7, IC 95% 1.2-48.7), soporte respiratorio mecánico prolongado (RM 4.5, IC95% 1.9-10.9), y hospitalización prolongada (RM 2.5, IC 95% 1.0-6.3).

En otro estudio sobre factores asociados a éxito en la extubación, Chawla et al.¹⁶ reportaron su asociación con un mayor puntaje de Apgar a los 5 minutos y un mayor pH previo a la extubación (RM 1.12, IC95% 1-1.24) y (RM 1.76 IC 95% 1.17-2.66) respectivamente. El evento de falla en la extubación también se asoció con mayor tasa de mortalidad (RM 2.89, IC 95% 1.73-4.83) así como complicaciones tardías, siendo la displasia broncopulmonar (DBP) (RM 3.06, IC 95% 2.1-4.44), la

hemorragia intraventricular grado III/IV (RM 2.28, IC95% 1.42-3.66) y la sepsis tardía (RM 1.14, IC95% 0.82,1.59) las más relevantes.

Wang et al.¹⁷ reportaron falla en la extubación en una población de neonatos <1000 g con niveles de pH <7.3 (RM 4.56, IC 95% 1.25-16.4) y niveles de bicarbonato <18 mmol/L (RM 6, IC95% 1.68-22.7).

Ah-Hathlol et al.¹⁸ en una cohorte de prematuros <1500 g, asociaron falla a la extubación con un peso al nacer <1000 g (RM 3.82, IC 95% 1.98–7.37), el uso de más de dos dosis de surfactante (RM 3.69, IC95% 1.91–7.16) y la administración de dos o más agentes inotrópicos previos a la extubación programada (RM 2.51, IC95% 1.23-5.13). El fracaso a la extubación se asoció con muerte, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular grado III/IV y leucomalacia periventricular.

En México, Tapia et al.¹⁹⁻²² reportaron como factores de riesgo más importantes de falla a la extubación, la edad gestacional <32 semanas (RM 69, IC95% 7-684.3), aporte calórico <100 cal/kg/día (RM 28.35, IC95% 3.31-242.2), presión media de la vía aérea (PMVA) >4.5 cmH₂O (RM 16.28, IC95% 2.39-110.8) y presión inspiratoria pico (PIP) >14 cmH₂O (RM 3.67, IC 95% 1,06-13.11); en los pacientes con DBP, la PIP >14 cmH₂O se encontró como factor protector. Posteriormente en el 2011, se reportó para recién nacidos a término, que la PIP >18 cmH₂O (RM 20.4, IC 95% 1.7 - 244.2), los ciclos del ventilador >15 (RM 19.6, IC 95% 2 - 192.8) y una hemoglobina <13 g/dl (RM 14.5, IC 95% 1.2 - 176.8) se asocian a fracaso en la extubación.

Morales et al.²³ en 2017, reportaron a la apnea como causa de reintubación en una cohorte de prematuros <1500 g con falla a la técnica INSURE.

Mhanna et al.²⁴ reportaron al puntaje de severidad respiratoria, definido como el producto de la PMVA por la FiO₂ como un factor asociado a la falla a extubación en prematuros de muy bajo peso (RM 1.63, IC 95% 1.10-2.40); con una sensibilidad de 0.86 (IC 95% 0.72-0.94) con punto de corte de 1.26 y una especificidad de 0.88 (IC 95% 0.80-0.94) con punto de corte de 2.5. Spasojevic et al.²⁵ asociaron a falla un volumen tidal <4.3 ml/kg y un índice saturación de oxígeno (SpO₂)/FiO₂ <403.

Entre las estrategias terapéuticas con ventilación mecánica, Greenouht et al.²⁶ en un metaanálisis, encontraron que la asistencia ventilatoria sincronizada comparada con la asincrónica redujo el tiempo de ventilación mecánica. Entre los modos de ventilación mecánica sincronizada, aún existe debate acerca de cuál método proporciona mejores resultados, el mismo metaanálisis muestra que a pesar de que se reducen las horas de asistencia respiratoria usando ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV) vs asistido-controlada (AC), no hay diferencia significativa en la falla a la extubación (RR 0.78, IC95% 0.31-1.93) o en fugas aéreas (RR 0.8, IC95% 0.23-2.83).

Estrategias de soporte ventilatorio posterior a la extubación en prematuros menores a 1500 gramos.

La presión positiva continua de la vía aérea nasal (CPAPn) es la estrategia de elección para el apoyo respiratorio posterior a la extubación.²⁷ Lemyre et al.²⁸ compararon a la ventilación nasal sincrónica intermitente con CPAP nasal, encontrando reducción de la incidencia de falla a la extubación (RR 0.70, IC 95% 0.60-0.80, NNT 8) y la necesidad de nueva intubación entre 48 horas a una semana (RR 0.76, IC 95% 0.65-0.88). Así mismo, reportan que la CPAP reduce el riesgo de reintubación en comparación con el casco cefálico (RR 0.59, IC 95%, 0.48-0.72). Las metilxantinas (RR 0.48, IC 95% 0.32-0.71) y el uso de dexametasona posnatal (RR 0.18, IC 95%, 0.04-0.97) reducen el riesgo de reintubación comparadas con placebo o no tratamiento. El efecto de los corticosteroides, específicamente dexametasona, en la incidencia de reintubación y estridor laríngeo atribuido al edema de la vía respiratoria fue evaluado por Davis et al.²⁹ Estos autores reportaron que el uso de dexametasona intravenosa a dosis entre de 0.25 a 0.5 mg/kg/dosis cada 8 h antes del retiro del tubo endotraqueal reduce la necesidad de reintubación (RR 0.18, IC 95%, 0.04-0.97) y, en aquellos recién nacidos considerados con alto riesgo de edema de la vía aérea superior debido a intubaciones múltiples, traumatismo o intubación por más de 14 días, reportan una reducción del riesgo de -0.17, IC 95%, (-0.034, -0.004).

JUSTIFICACIÓN

El nacimiento prematuro tiene una atención médica compleja con implicaciones a largo plazo. La tasa de nacimientos prematuros en 184 países afiliados a la Organización Mundial de la Salud va de 5 a 18% y se ha establecido que deberá reducirse al 50% en el periodo 2010-2025 en los países con tasa de mortalidad $\geq 5 \times 1,000$ nacidos vivos, lo que evitaría que 550,000 prematuros mueran cada año para el 2025. En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se ha reportado una incidencia de nacimientos prematuros de 7.6%, y en la delegación Yucatán de 7.2%. Ajustado para unidades de tercer nivel en el IMSS esta incidencia es de 13.4%, al ser centros de referencia para este grupo de población.³⁰

La transición epidemiológica hacia la supervivencia de neonatos con menor edad gestacional y menor peso ha modificado la terapéutica de soporte ventilatorio y nutricionales, por lo que es necesaria la investigación continua para proporcionar más evidencia en las estrategias de atención médica. La mayor parte de los estudios en la literatura sobre este tema se han realizado en países desarrollados donde el acceso a la tecnología en ventilación mecánica es superior a la de México.

La identificación de factores pronósticos asociados a falla a la extubación programada es de gran relevancia para la toma de decisiones que pudiera reflejarse en la mejora de atención en los RN, sobre todo los RN prematuros. Con la incorporación del servicio de Perinatología en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Mérida, se estima que la incidencia de nacimientos prematuros pudiera incrementarse. En el Hospital de Especialidades de la UMAE del Centro Médico Nacional (CMN) Ignacio García Téllez ingresan anualmente a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) aproximadamente 50 pacientes con peso <1500 gramos, y 80% de ellos requieren intubación orotraqueal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los RNP <1500 g presentan hasta un 80% de probabilidad de necesitar intubación orotraqueal y ventilación mecánica desde el nacimiento y durante su estancia hospitalaria. En esta población, la falta de éxito tras la extubación tiene una prevalencia entre 10 y 32%.^{11,24} En México la prevalencia es mayor y se ha incrementado en casi 10 años desde 27.5% en 2007 hasta 38.9% en el 2017.²³ La transición epidemiológica hacia la supervivencia de neonatos más prematuros ha modificado las prácticas de atención médica. A pesar del reporte de factores asociados a falla en la extubación en países desarrollados, en México, la información sobre este tópico en la población neonatal <1500 g es escasa. La población de RNP que ingresan a la UMAE-IMSS en Yucatán es de 31%. Por este motivo se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores pronósticos asociados a falla en la primera extubación programada en las primeras 72 horas, en recién nacidos prematuros <37 semanas de gestación con peso ≤ 1500 g atendidos en la UCIN de la UMAE-IMSS en Yucatán?

OBJETIVO

Objetivo general

Determinar los factores pronósticos asociados a falla en la extubación, en las primeras 72 horas después de la primera extubación programada, en recién nacidos prematuros <37 semanas de gestación con peso <1500 g atendidos en la UCIN de la UMAE-IMSS en Yucatán.

HIPÓTESIS

Los factores pronósticos asociados a falla en la extubación, en las primeras 72 horas después de la primera extubación programada, en recién nacidos prematuros <37 semanas de gestación con peso ≤ 1500 gramos atendidos en la UCIN de la UMAE-IMSS en Yucatán son:

Peso preextubación menor a 1000 g.

Pérdida ponderal preextubación mayor a 10%.

Índice de oxigenación mayor a 2.

Desarrollo de atelectasia postextubación.

Duración de la ventilación mecánica mayor a 7 días.

MATERIAL Y MÉTODOS

I. Lugar de realización

El estudio se realizó en la UCIN de la UMAE del CMN "Ignacio García Téllez" del IMSS, Yucatán. Es una unidad de tercer nivel de atención que al año recibe aproximadamente entre 50 y 60 RNP con peso ≤ 1500 g procedentes del área tocoquirúrgica de la UMAE, y de dos hospitales de segundo nivel en Mérida Yucatán.

II. Universo: RNP <37 semanas de edad gestacional con peso ≤ 1500 g que ameritaron intubación orotraqueal con ventilación mecánica asistida.

III. Población: RNP <37 semanas de edad gestacional con peso ≤ 1500 g que ameritaron intubación orotraqueal con ventilación mecánica asistida y que recibieron atención médica en la UCIN de la UMAE-IMSS, Mérida Yucatán.

IV. Diseño del estudio:

Casos y Controles anidado en una cohorte. Observacional, comparativo, longitudinal, retrospectivo.

Conformación de la cohorte inicial: La cohorte estuvo formada por RNP <37 semanas de gestación y con peso ≤ 1500 g con intubación orotraqueal en las primeras 48 horas de vida y ventilación mecánica asistida, cuya atención médica fue en la UCIN de la UMAE-IMSS en Yucatán durante el período de enero 2015 a diciembre de 2019.

Tiempo de inicio: Primera intubación electiva de los recién nacidos.

Fin del Seguimiento: En los RNP que fracasaron en la extubación, el seguimiento finalizó en el momento de su reintubación dentro de un periodo máximo de 72 horas posteriores a la primera extubación programada y en los que tuvieron éxito en la extubación el seguimiento finalizó a las 72 horas posteriores a la primera extubación programada.

Definición de caso:

RNP <37 semanas de edad gestacional y con peso ≤ 1500 g con asistencia ventilatoria mecánica que, posterior a la primera extubación programada, requirió nueva intubación en las primeras 72 horas.

Definición de control:

RNP <37 semanas de edad gestacional y con peso ≤ 1500 g con asistencia ventilatoria mecánica que, posterior a la primera extubación programada no requirió nueva intubación en las primeras 72 horas.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA**Criterios de inclusión:**

1. RNP <37 semanas de edad gestacional y con peso al nacer ≤ 1500 g.
2. Que haya recibido atención médica en la UCIN de la UMAE del CMN "Ignacio García Téllez" IMSS, Mérida Yucatán.
3. Que haya requerido intubación orotraqueal de primera vez en las primeras 48 horas de vida por enfermedad respiratoria pura.
4. Que haya requerido ventilación mecánica invasiva en las primeras 48 horas de vida por enfermedad respiratoria pura.
5. Con primera extubación programada por el médico tratante en la unidad médica sede de la investigación.

Criterios de exclusión:

1. RNP con malformaciones congénitas pulmonares, del sistema nervioso central, digestivas o cardiopatías congénitas cianógenas.
2. Extubación incidental no programada.
3. Evidencia de neumotórax o neumomediastino no resueltos antes de la primera extubación.

Criterios de Eliminación:

1. Se eliminaron los RNP cuyo expediente clínico estaba incompleto, con menos del 85% de la información requerida.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó una fórmula para diseño de casos y controles para muestras independientes.³¹ El cálculo se realizó en base a la variable peso <1200 g, que es la que tiene menor diferencia entre los casos y los controles según los datos publicados por Tapia et al.¹⁹ Se usaron los siguientes parámetros:

Nivel de confianza:	95%
Poder:	80%
Frecuencia de exposición entre los casos:	36.36%
Frecuencia de exposición entre los controles:	10.52%
Relación caso/control:	1:2
Razón de momios:	4.85

Tamaño mínimo de muestra: 114 pacientes (38 casos y 76 controles).

Muestreo: Para los casos fue no probabilístico por conveniencia. Al ser una misma cohorte de estudio, los controles se seleccionaron con relación al mismo periodo de tiempo de hospitalización que los casos.

VARIABLES

Variable dependiente					
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
Falla a la extubación	Necesidad de reintubación de la tráquea en un período de 72 horas posterior a una extubación programada.	Se recabó la información del expediente clínico y se consideró como la reintubación del paciente en un período máximo de 72 horas posterior a la extubación programada y retiro de la ventilación mecánica.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Variables independientes perinatales					
Edad gestacional	Periodo de tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento. Se calcula con base en el método de Ballard extendido a través de la exploración física del recién nacido. ³²	Se registró la edad gestacional en semanas y se obtuvo de la nota de ingreso en el expediente clínico.	Cuantitativa	Razón	Semanas.
Sexo	Condición orgánica que distingue a un hombre de una mujer. Está determinado por el par de cromosomas sexuales en su genoma.	Se registró el dato de la nota de ingreso en el expediente clínico. Se determinó con base en las características físicas de los genitales externos.	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Peso al nacer	Es la medida en gramos de la masa corporal del recién nacido el día de su extubación programada.	Se registró el peso del recién nacido medido en gramos, que estaba registrado el día de su nacimiento. El dato se registró a partir de la hoja de ingreso en el expediente clínico.	Cuantitativa	Intervalo	Gramos

Peso para la edad gestacional	Relación entre la edad gestacional determinada por el método de Ballard extendido y el peso al nacimiento. ³²	Se registró el peso del recién nacido consignado en la nota de ingreso en el expediente clínico y posteriormente se clasificaron en tres categorías de acuerdo con las curvas de crecimiento intrauterino de la Universidad de Colorado. ³³ 1. Peso adecuado: peso entre las centilas 10 y 90. 2. Peso alto: peso por arriba de la centila 90. 3. Peso bajo: peso por debajo de la centila 10.	Cualitativa	Ordinal	Peso adecuado Peso bajo Peso alto
Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)	Reducción significativa de la tasa de crecimiento intrauterino que resulta en un peso al nacer por debajo de la centila 10 para la edad gestacional. Es generalmente resultado de una insuficiencia placentaria. Para su diagnóstico es necesario medir el perímetro cefálico y la talla y compararlos con las curvas de crecimiento intrauterino para la edad gestacional. ³⁴	Se registraron los datos de peso en gramos, perímetro cefálico y talla al nacimiento medidos en centímetros. Los datos se obtuvieron de la nota de ingreso en el expediente clínico. Posteriormente el investigador principal clasificó a los recién nacidos con base en las curvas de crecimiento intrauterino de la Universidad de Colorado. Se consideró RCIU en aquellos RN que cumplieron con todos los criterios siguientes: peso bajo para la edad gestacional, circunferencia cefálica por debajo de la centila 10% y un índice ponderal (IP) por debajo del límite inferior de normalidad, que va de 2.25 - 3.1. ³⁵	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente

		El IP se calculó con base en la fórmula de Roher: $\frac{(\text{Peso en gramos} \times 100)}{\text{Talla en centímetros}^3}$			
Vía de nacimiento	Método por el cual el cuerpo del feto es expulsado del útero. Pudiendo ser parto o cesárea.	Se registró si el RN se obtuvo por parto vaginal o por cesárea. El dato se tomó de la nota de ingreso del expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	Parto Cesárea
Puntuación de Apgar	La puntuación de Apgar es una prueba para evaluar a los RN inmediatamente después de su nacimiento, al minuto y a los 5 minutos. Evalúa cinco parámetros: esfuerzo respiratorio, frecuencia cardíaca, tono muscular, reflejos y color de la piel, dando un valor a cada uno de 2, 1 o 0 puntos, dependiendo de la vitalidad del recién nacido. Se usa para determinar el estado físico del RN y evaluar si necesita ayuda médica adicional o de emergencia.	Se registró la calificación de Apgar que se otorgó a RN al minuto y a los cinco minutos de vida. El dato se obtuvo de la nota de ingreso en el expediente clínico	Cuantitativa	Razón	0 - 10 puntos
Morbilidad materna	Presencia de alguna enfermedad o enfermedades en la madre antes o	Se consideró morbilidad materna como la presencia o ausencia de enfermedades crónicas previas a la gestación	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente

	durante la gestación, que pueden condicionar un pronóstico desfavorable al recién nacido.	o agudas durante la gestación, que pueden ser infecciosas, inflamatorias, neoplásicas, endocrinológicas, vasculares, entre otras. Se registró su presencia o ausencia y el tipo de estas.			
Reanimación neonatal.	La reanimación neonatal consiste en una serie de procedimientos enfocados en la atención sistematizada del recién nacido durante su nacimiento. La asistencia en el momento del nacimiento puede ir desde maniobras sencillas como la aspiración de secreciones y estimulación táctil, a otras más complejas como ventilación con presión positiva, compresiones torácicas y administración de medicamentos. El programa de reanimación neonatal fue establecido por la Academia Americana de Pediatría y la Asociación	Se consideró como presencia de reanimación neonatal a partir del uso de ventilación a presión positiva. El dato se registró de la nota de ingreso en el expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente

	Americana del Corazón para que la asistencia de los recién nacidos se proporcione de una manera organizada, apropiada y oportuna para asegurar una adecuada transición a la vida extrauterina y así disminuir los riesgos de daño neurológico. ³⁶				
Asfixia perinatal	Asfixia significa etimológicamente falta de respiración o falta de aire. Clínicamente es un estado patológico caracterizado por la interrupción o grave disminución del intercambio gaseoso a nivel de la placenta o de los pulmones lo que resulta en hipoxemia, hipercapnia e hipoxia tisular que ocasiona acidosis metabólica. La asfixia a menudo va acompañada de isquemia, la cual agrava la hipoxia tisular. Se denomina asfixia perinatal porque puede ocurrir	Se consideró asfixia perinatal con los siguientes criterios: pH de sangre de la arteria umbilical posterior a la reanimación neonatal con un pH ≤ 7.0 o un déficit de bases >12 mmol/L, algún grado de afectación cardiovascular, respiratoria o renal, de acuerdo con la Asociación Americana de Pediatría y a la Asociación Americana de Ginecología y Obstetricia. ³⁷ Se registró su presencia o ausencia según el reporte en la historia clínica perinatal del expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente

	<p>antes del nacimiento, durante el nacimiento y después del nacimiento.</p> <p>De acuerdo con el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología y la Asociación Americana de Pediatría el diagnóstico de asfixia perinatal se establece mediante los siguientes criterios.³⁷</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gasometría de arteria del cordón umbilical con pH <7.0 o déficit de base ≥ 16 mmol/L. 2. Apgar ≤ 5 a los 10 minutos después del nacimiento. 3. Manifestaciones neurológicas neonatales (convulsiones, coma o hipotonía). 				
Intubación en la sala de partos	Invasión de la vía aérea a través de un tubo endotraqueal.	Se consideró presente cuando la invasión de la vía aérea a través de un tubo endotraqueal haya sido realizada en la sala de partos y antes del traslado del recién nacido a la UCIN. Se documentó también el motivo de la intubación. El dato se	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente

		registró del reporte de la historia clínica perinatal del expediente clínico.			
Edad de la primera intubación	Tiempo en horas y minutos desde el momento de nacimiento hasta la invasión de la tráquea con un tubo endotraqueal por primera vez.	Se registró el momento en minutos y horas de la invasión de la tráquea de primera vez. El dato se tomó de la hoja de registro de ventilación mecánica y gases arteriales del expediente clínico. Su obtención fue a través del cotejo de la hora de nacimiento con la hora de registro de invasión de la tráquea. Se documentó también el motivo de intubación.	Cuantitativa	Intervalo	Horas
Uso de surfactante	El surfactante es un agente tensoactivo presente en la superficie de los alvéolos, se produce en los neumocitos tipo II y está compuesto de fosfolípidos, fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol y cuatro tipos de proteínas especializadas. En los RNP puede existir disminución en su producción o metabolismo, ocasionando colapso alveolar que clínicamente se	Se registró el uso de surfactante pulmonar en el tratamiento del recién nacido. El dato se tomó de la nota de ingreso del recién nacido o de las notas médicas de las primeras 48 horas de vida.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente

	manifiesta como el síndrome de dificultad respiratoria (SDR). El tratamiento sustitutivo con surfactante exógeno de origen animal debe administrarse por vía intratraqueal en las etapas tempranas del SDR y en ocasiones es necesaria su aplicación en la sala de partos cuando es necesaria la intubación orotraqueal del RNP para su estabilización. ³⁸				
Variables independientes previas a la extubación					
Peso previo a la extubación	Es la medida en gramos de la masa corporal del recién nacido el día de su extubación programada.	Se registró el peso del recién nacido medido en gramos en el día en que se realizó la extubación programada. El dato se obtuvo a partir de la hoja de signos vitales en el expediente clínico. El dato se registró en forma cuantitativa continua y posteriormente se clasificó en dos categorías: 1. < 1000 g 2. > 1000 g	Cualitativa.	Nominal.	<1000 g. >1000 g.
Modalidad de ventilación mecánica	Estrategia terapéutica en ventilación mecánica	Se consideró en dos grupos dependiendo de la sincronía de la fase inspiratoria de la	Cualitativa	Nominal	Sincrónica Asincrónica

	asistida, determinada por el modo de entrega de la mezcla de gases al pulmón.	respiración mecánica con el inicio de las respiraciones espontáneas del paciente. Se clasificó en dos modalidades: <i>Sincrónicos:</i> AC, SIMV, SIMV/PSV. <i>Asincrónico:</i> ventilación mandatoria intermitente. El dato se obtuvo de la hoja de registro de ventilación mecánica y gases arteriales del expediente clínico.			
Tiempo total de ventilación mecánica	Medición en días y horas del tiempo total de invasión de la tráquea por el tubo endotraqueal hasta el momento de su retiro.	El registro del tiempo total de la ventilación mecánica se obtuvo en días y horas y el dato se recabó cotejando las hojas de registro de enfermería de asistencia respiratoria en cada día desde la intubación hasta el momento de la extubación.	Cuantitativa	Intervalo	Días/horas
Pérdida ponderal máxima previa a la extubación.	Es la expresión en porcentaje de la disminución máxima del peso del RNP en relación con su peso al nacimiento y antes de su extubación. En los RNP el agua corporal total representa el 80% de su peso y disminuye progresivamente debido a la contracción del agua extracelular como resultado de las modificaciones de la	Se calculó por el investigador principal como sigue: se obtuvo el peso al nacer y el peso más bajo registrado en el expediente clínico el día de la extubación programada. Se registraron ambas medidas en gramos y se calculó el porcentaje de pérdida. Posteriormente se categorizó en dos grupos: 1. < 10% 2. > 10%	Cualitativa.	Nominal dicotómica.	< 10% > 10%

	función renal. La pérdida ponderal no es inevitable ya que con mejor nutrición temprana la disminución del agua corporal total se contrarresta por el aumento de la masa corporal magra. ³⁹				
Índice de oxigenación previo a la extubación	Índice que relaciona la PMVA, la FiO ₂ , la presión parcial de oxígeno arterial (PaO ₂). En pacientes con patología respiratoria es un indicador de severidad y se utiliza de guía terapéutica. IO mayor a 10 a 15 sugiere el uso de VAF, valores de 40 predicen mortalidad entre el 60 y 80% y sugiere el uso de oxigenación por membrana extracorpórea. ^{40,41.}	Se calculó por el investigador principal con los datos referidos en la gasometría arterial y con las variables del ventilador con que se estaba manejando el paciente antes de la extubación programada. Para el cálculo se usó la siguiente fórmula: ⁴¹ $\frac{(FiO_2 \times PMVA) \times 100}{PaO_2}$ Donde: FiO ₂ : Fracción inspirada de oxígeno, expresado en fracción, puede variar de 0.21 a 1. PMVA: Presión media de la vía aérea, expresado en centímetros agua. PaO ₂ : Presión parcial de oxígeno arterial, expresado en unidades Torr. Se registró el resultado, y posteriormente se categorizó como < 0 > a 2.	Cualitativa	Nominal	< 2 > 2

<p>Presión media de la vía aérea</p>	<p>Es la presión promedio medida en centímetros de agua a la cual el pulmón está sometido durante el ciclo respiratorio. Cuando el paciente recibe ventilación mecánica se calcula dividiendo el área bajo la curva de presión entre la duración total del ciclo respiratorio mecánico.⁴²</p>	<p>Se calculó por el investigador principal con los datos referidos en la gasometría arterial y con las variables del ventilador con que se estaba manejando el paciente antes de la extubación. Para el cálculo se usó la siguiente fórmula:⁴²</p> $\frac{(PIP-PEEP) \times Ti \times PEEP}{(Ti \times Te)}$ <p>Donde: PIP: Presión inspiratoria pico, expresada en centímetros de agua. PEEP: Presión positiva al final de la espiración, expresada en centímetros de agua. Ti: Tiempo inspiratorio, expresado en segundos. Te: Tiempo espiratorio, expresado en segundos.</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>Intervalo.</p>	<p>CmH₂O</p>
<p>Uso de esteroides previo a la extubación</p>	<p>Es el empleo de fármacos corticosteroides previo al evento de extubación, específicamente dexametasona intravenosa en un esquema de tres dosis de 0.25 mg/kg cada 8 h. El uso de este fármaco en los RNP cuya vía aérea ha sido invadida con un tubo endotraqueal</p>	<p>Se registró si se administró corticosteroide previo a la extubación programada. Así como el tipo de corticoesteroide. Los datos se obtuvieron del expediente clínico.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal dicotómica</p>	<p>Presente Ausente</p>

	contribuye a la disminución del edema de la vía respiratoria superior facilitando el proceso de extubación. ²⁹				
Número de dosis de esteroide previo a la extubación	Esquema de fármacos corticosteroides utilizados como tratamiento preextubación para evitar o disminuir el edema de la vía respiratoria.	Se registró el número total de dosis de esteroide aplicadas antes la extubación programada. Los datos se obtuvieron del expediente clínico.	Cuantitativa	Ordinal	Números absolutos
Uso de metilxantina previo a la extubación	Fármacos alcaloides antagonistas no selectivos de los receptores de adenosina A1 y A2a. Pudiendo ser aminofilina o cafeína, aplicados en tiempo previo a la extubación programada.	Se registró si se administró aminofilina o cafeína intravenosa antes de la extubación. Los datos se obtuvieron del expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
hematocrito preextubación	El hematocrito es el volumen total de glóbulos rojos en la sangre, expresado en porcentaje.	Se registró el valor del hematocrito en la última biometría hemática registrada previo al momento de la extubación. Se tomó el dato de los registros de laboratorio en el expediente clínico.	Cuantitativa	Intervalo	Porcentaje
Aporte calórico preextubación	Contenido energético medido en calorías por kilogramo.	Se obtuvo el valor en calorías/kg/día según el aporte nutricional del recién nacido en el día previo a la extubación. Se consideró la suma de	Cuantitativa	Intervalo	Calorías por kilogramo

		<p>calorías obtenidas a través de la nutrición parenteral con los siguientes valores por gramo de macronutriente: proteínas 4 cal/kg, Lípidos 9 cal/kg, Dextrosa 4 cal/kg. Por vía enteral con las siguientes densidades calóricas: leche humana 20 cal/onza, fórmula para prematuros 27 cal/onza. El total se dividió entre el peso del paciente. Los datos se obtuvieron de las indicaciones médicas nutricionales consignadas en el expediente clínico, el día previo a la extubación.</p>			
Alimentación enteral.	Nutrición que involucra el tubo digestivo a para su digestión y absorción.	Se registró el uso de alimentación enteral, a través de sonda orogástrica. Se consideró presente cuando el recién nacido reciba al menos 12.5 ml/kg/día de leche humana o fórmula para prematuro.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Ducto Arterioso Permeable (DAP).	Comunicación entre las arterias aorta y pulmonar con un cortocircuito de izquierda a derecha en recién nacidos prematuros a través del conducto arterial. La sospecha diagnóstica es clínica y con confirmación ecocardiográfica	Se registró si el RN tuvo DAP con repercusión hemodinámica diagnosticada antes o después de la extubación programada. El diagnóstico debió ser realizado por médico cardiólogo pediatra con datos clínicos y ecocardiográficos. El dato se registró del expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente

	<p>pudiendo tener o no significancia hemodinámica de acuerdo con los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Cortocircuito de izquierda a derecha por Doppler. -Gasto ventricular derecho disminuido en las primeras 24 h. -Bajo flujo en la vena cava superior. – Flujo continuo a través de DAP. – Flujo retrógrado holosistólico en la aorta descendente. – Distensión de la aurícula izquierda. – Diámetro ductal superior a 1,5-2,0 mm. – Relación tamaño del ducto/diámetro de la aorta descendente superior a 0,5.⁴³ 				
Sepsis Neonatal.	Se define como un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) en presencia o como resultado de infección probada o sospechada durante el primer mes de vida	Se registró si el RN presentó sepsis. Para considerar sepsis el diagnóstico debió encontrarse anotado en el expediente clínico y corroborado por el investigador principal de acuerdo con los siguientes criterios establecidos por los CDC (<i>Centers for Disease Control</i>	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente

	<p>extrauterina.^{44,45}</p> <p>Según la edad de presentación puede ser clasificada de manera arbitraria en sepsis temprana, si aparece en los primeros 3 días de vida,⁴⁶ (para algunos autores hasta los 7 días de vida), que es debida generalmente a microorganismos adquiridos de vía materna y sepsis tardía, la cual se presenta después de los 3 días de vida extrauterina y es causada frecuentemente por microorganismos adquiridos después del nacimiento; esta última puede ser de adquisición intrahospitalaria o de la comunidad.^{46,47}</p> <p>Los signos clínicos y de laboratorio son:^{48,49}</p> <p>-Frecuencia respiratoria <60 por minuto, además de quejido, retracción o desaturación.</p>	<p><i>and Prevention, por sus siglas en inglés</i>).⁴⁹</p> <p>Debe haber por lo menos uno de los siguientes criterios:</p> <p>a. Aislamiento de un patógeno reconocido en uno o más hemocultivos, y que el organismo cultivado en sangre no esté relacionado con alguna infección en otro sitio.</p> <p>b. Por lo menos uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre (>38 °C), hipotermia (<36 °C), apnea, bradicardia, hipotensión, y que los signos y síntomas y resultados positivos de laboratorio no estén relacionados con infección en otro sitio y que los contaminantes comunes de la piel (<i>Bacillus</i> spp, estafilococos coagulasa negativa [incluyendo <i>S epidermidis</i>], <i>Streptococcus viridans</i>, <i>Aerococcus</i> spp, y <i>Micrococcus</i> spp) se recuperen en dos o más hemocultivos tomados con al menos 15 minutos de diferencia entre uno y otro.</p>			
--	---	--	--	--	--

	<p>-Inestabilidad en la temperatura (<36° o >37.9°).</p> <p>-Llenado capilar mayor a 3 segundos.</p> <p>-Leucocitos:< 4000/mm3 o > 34000/mm3.</p> <p>-Proteína C Reactiva >10mg/dl.</p>				
Variables independientes posteriores a la extubación					
Uso de CPAP	<p>La presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en pacientes que respiran espontáneamente, consiste en una modalidad de ventilación mecánica no invasiva.</p> <p>La CPAP mantiene la vía aérea abierta, aumenta la capacidad funcional respiratoria y disminuye el colapso alveolar a través de elementos de conexión entre el niño y el sistema o ventilador, situados en la superficie facial, en la nariz o faringe, lo que resulta en un mejor intercambio</p>	Se registró si se usó CPAP en los RNP posterior a la extubación programada. El dato se obtuvo de las notas médicas del expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente

	gaseoso. Aplicado de manera preventiva después la extubación reduce la necesidad de apoyo ventilatorio invasivo. ^{50,51}				
Atelectasia posterior a extubación.	Colapso de las unidades alveolares por obstrucción, con disminución del volumen pulmonar. Radiografía de tórax con imagen radio opaca sin broncograma aéreo pulmonar, con desplazamiento mediastinal ipsilateral.	Se registró si los RNP desarrollaron atelectasia en las primeras 72 horas posteriores a la primera extubación programada. Se consideró el diagnóstico de atelectasia cuando fue realizado por el médico tratante y haya estado reportado en las notas médicas del expediente clínico.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Presente Ausente

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Posterior a la autorización del protocolo por el comité de Investigación y Ética en Salud se procedió a realizar lo siguiente:

1. Formación de la cohorte inicial. Se revisó la base de datos con que cuenta la UCIN de la UMAE-IMSS Mérida, de ella se registró el nombre y número de seguridad social de los sujetos de estudio, así como sus características basales, mismas que se corroboraron con la revisión documental del expediente clínico.
2. El tesista acudió al archivo clínico del hospital para la revisión de los expedientes clínicos. Los datos se recabaron en una hoja de recolección de datos diseñada para el proyecto de investigación (anexo 1).
3. Con los datos completos se conformó la cohorte inicial para la identificación de los casos y los controles. La información se pasó a una base de datos electrónica para su análisis posterior.
4. Para la elaboración de la base de datos y el análisis estadístico se usó el programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences, por sus siglas en inglés*), versión 23.
5. Al tener el análisis estadístico se procedió a la redacción del documento final.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

I. Análisis descriptivo

Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas tuvieron una distribución libre, identificada a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnoff, por lo que se calculó mediana y rango como medida de tendencia central y de dispersión.

II. Análisis bivariado.

Para la comparación de grupos se usó la prueba la U de Mann-Whitney en las variables cuantitativas y para las cualitativas se usó la prueba de chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher en caso de no se hayan cumplido los supuestos de la primera, un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo. Como medida de asociación se calculó la razón de momios y su intervalo de confianza al 95%.

III. Análisis multivariado.

Las variables que en el análisis bivariado resultaron con una $p \leq 0.10$ se sometieron a análisis de regresión logística no condicionada para la identificación de los factores independientes y control de los factores de confusión.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para a salud⁵² el presente trabajo es una investigación sin riesgo.

Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. No requiere carta de consentimiento informado, pero se solicitó al director de la UMAE, IMSS Mérida una carta de no inconveniencia para la realización de la investigación. El protocolo de investigación fue abrobado el Comité Local de Ética e Investigación en Salud 3203, del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Lic. Ignacio García Téllez, IMSS, con el número de registro R-2019-3203-007.

Se cumplió con las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el Consejo de Organizaciones Internacionales para Investigación con Seres Humanos. En México, cumple con lo establecido por la Ley General de Salud (título primero, capítulo uno, artículo 3 y en el título segundo, capítulo uno, artículos 13, 14 y 17)⁴⁹ así como del Instituto Nacional de Acceso a la Información (INAI), en Materia de Investigación para la Salud y Protección de Datos Personales

Confidencialidad: La información e identidad de los pacientes es conservada bajo confidencialidad; por lo tanto, el acceso a la información como los datos personales del paciente, así como datos de la institución y del personal médico y paramédico, solo fue permitido al grupo de trabajo. A cada paciente le asignó un número de identificación y se capturó en una matriz de datos que sólo está a disposición de los investigadores o de las instancias judiciales que así lo requieran.

RECURSOS

Humanos:

Participaron en el desarrollo del proyecto el Médico Cirujano con especialidad en Neonatología, **Carlos Alejandro Medina Campos**, alumno del Programa en Maestría en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la tutoría de la **Dra. Heladia J. García**, Pediatra Neonatóloga, Maestra en Ciencias Médicas, investigadora asociada C, adscrita a la Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia, del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Cd. de México.

Físicos:

Se dispuso de una oficina en el Departamento Clínico de Neonatología, para el trabajo documental. La revisión de expedientes clínicos se realizó en el Departamento del Archivo Clínico de la UMAE, IMSS, Mérida Yucatán, previa autorización y registro del protocolo por los comités de investigación y ética locales.

Financieros:

Los gastos generados por la presente investigación corrieron a cargo de los investigadores y corresponden a dos equipos de cómputo, una tableta electrónica y papelería.

RESULTADOS

I. Descripción de los pacientes

Durante el período de estudio, comprendido de enero de 2015 a diciembre de 2019 ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales un total de 277 RNP <37 semanas de edad gestacional y con peso al nacer ≤ 1500 gramos.

La cohorte inicial se conformó con 213 RNP <37 semanas de edad gestacional y con peso al nacer ≤ 1500 g que necesitaron asistencia ventilatoria mecánica a través de un tubo endotraqueal.

De la cohorte inicial (n=213), se excluyeron 23 recién nacidos con malformaciones congénitas, 9 por extubación incidental y 25 que murieron sin lograr una extubación programada de primera vez. También se eliminaron 11 por contar con expediente clínico incompleto, específicamente por falta de la hoja de registro de las variables del ventilador mecánico y de las gasometrías.

Se incluyeron en el estudio 145 RNP que cumplieron los criterios de selección, 47 presentaron falla en la extubación en las primeras 72 horas posteriores a la extubación programada, y constituyeron el grupo de casos y 98 conformaron el grupo control (figura 1).

En los RNP del grupo de casos, predominó el sexo masculino 53.2% (n=25), la edad gestacional fue entre 26 y 35 semanas con una mediana (md) de 32 semanas, el peso al nacimiento osciló entre 600 g y 1490 g con una md de 1089 g. No se encontró diferencia significativa entre las variables previas a la extubación como el uso de surfactante o el tipo de ventilación mecánica entre los RNP del grupo de casos y los controles (cuadro 2). Ningún paciente murió durante las 72 horas posteriores a la primera extubación programada. Entre los motivos de la primera intubación, la más frecuente entre los casos fue la dificultad respiratoria en 46.8% de los RNP. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los casos y controles con relación a los motivos de la primera intubación (cuadro 3). El motivo más frecuente de reintubación fue la dificultad respiratoria, en 38.3% (cuadro 4).

II. Análisis bivariado

Las variables con escala de medición continua fueron dicotomizadas a través de la elaboración de curvas ROC (*receiver operating characteristic curve*, por sus siglas en inglés), para encontrar el punto de corte ideal. Los factores asociados a falla en la extubación fueron la calificación de Apgar <8 a los 5 minutos, IO >2, la PMVA >6.5cmH₂O, FiO₂ >30%, el hematocrito ≤35%, desarrollo de atelectasia post-extubación, sepsis neonatal, falta de alimentación enteral y el RCIU. La magnitud de la asociación y la significancia estadística se muestran en el cuadro 5.

III. Análisis multivariado

Las variables que en el análisis bivariado tuvieron un valor de $p \leq 0.10$, se sometieron a análisis de regresión logística no condicionada.

Los factores que permanecieron significativos en el análisis multivariado fueron sepsis neonatal (RM 12.3, IC95% 3.2-47, $p < 0.01$), IO >2 (RM 7.1, IC95% 2.7-18.5, $p < 0.01$), y la falta de alimentación enteral previo a la extubación (RM 4.6, IC95% 1.6-13.3).

La prueba de bondad de ajuste del modelo, con la prueba de Hosmer-Lemeshow, mostró una $p = 0.892$ ($\chi^2 = 3.5$ con ocho grados de libertad), una tasa de clasificación correcta de 82.1% y una R^2 de Nagelkerke de 0.478.

La magnitud de la asociación y la significancia estadística de todas las variables del modelo se muestra en el cuadro 6.

DISCUSIÓN

La asistencia ventilatoria mecánica invasiva, es decir, a través de un tubo endotraqueal, es uno de los principales componentes de la atención médica en los recién nacidos críticamente enfermos, sobre todo en los prematuros con peso muy bajo al nacer. En la actualidad la terapéutica en asistencia ventilatoria se orienta a estrategias no invasivas, no obstante, un 50% a 70% de los recién nacidos prematuros con peso muy bajo al nacer necesitarán ventilación mecánica en el momento agudo de su enfermedad.^{1,12,53} El retiro exitoso del respirador es un objetivo terapéutico fundamental, ya que la ventilación mecánica prolongada está asociada con el desarrollo de comorbilidades y muerte. La práctica médica en el proceso de extubación es objetiva, sin embargo, alrededor del mundo existen controversias y la decisión del momento óptimo para realizarla es responsabilidad del médico tratante.⁵³ Existen publicaciones a nivel internacional sobre factores asociados al éxito o fracaso de la extubación, pero la neonatología es una ciencia en constante avance que enfrenta el reto de recién nacidos cada vez más pequeños, así como el desarrollo de estrategias de tratamiento que en conjunto pueden mejorar la calidad de atención médica.^{11,15-17,19}

El objetivo del presente estudio fue identificar los factores asociados a la falla en la primera extubación programada de RNP <37 semanas de gestación y con peso ≤ 1500 g.

El tiempo de observación de 72 horas posteriores a la extubación programada es un período óptimo para la identificación de causas respiratorias como motivo de nueva intubación.^{9,15} Estudios previos han demostrado que la falla en la extubación de recién nacidos prematuros ocurre con mayor frecuencia entre las 24 y 48 horas.¹⁶ Shalish et al.⁵³ en un estudio sobre patrones de reintubación en RNP extremos con peso <1000 g, encontró una especificidad de 97% para la identificación de causas no respiratorias de reintubación a un punto de corte de 72 horas de observación, esta especificidad se reduce a medida que se incrementa al período de seguimiento. Gupta et al.⁷ reportaron en una cohorte de 312 RNP <1250 g, que el 89% fueron reintubados por causas respiratorias en las primeras 72 horas de seguimiento.

En el análisis multivariado se identificaron tres variables independientes asociadas a falla en la extubación programada, la sepsis neonatal, el IO >2 previo a la extubación y la falta de alimentación enteral previo a la extubación.

El IO es una medida de resumen obtenida a través del producto de la PMVA y la FiO_2 dividido entre la PaO_2 . Es un marcador objetivo de la oxigenación en respuesta al soporte respiratorio otorgado al paciente; en donde la mayor puntuación refleja mayor severidad de la patología respiratoria aguda. En el escenario clínico es útil en la toma de decisiones para la selección de estrategias terapéuticas como el uso de óxido nítrico con valores >30⁵⁴ u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) con cifras >40 durante un período de cuatro horas continuas.⁵⁵ También es un predictor de mortalidad con valores >40.⁴⁰ En este estudio se identificó que el valor del IO >2 se asocia de forma independiente con la falla a la extubación.

El uso de índices, como una medida objetiva para evaluar las intervenciones terapéuticas en la asistencia ventilatoria, han sido revisados en algunos estudios como el de Gupta et al.⁸ donde se reporta el uso del puntaje de severidad respiratoria *RSS* (*por sus siglas en inglés, Respiratory Severity Score*) el cual es un marcador objetivo de la oxigenación en respuesta al soporte respiratorio otorgado al paciente. En ese estudio el RSS se utilizó como una variable subrogada, es decir, como un sustituto de una variable clínicamente significativa y en este contexto sustituyó al cuadro clínico de la severidad de la enfermedad respiratoria del RNP en sus primeras seis horas de edad. El valor del RSS se asoció con éxito en la extubación a 5 días (RM 0.88, IC 95% 0.78-0.98, $p= 0.048$), fue analizada de forma cuantitativa continua y dado que la variable de respuesta de ese estudio fue el éxito a la extubación, la interpretación de la RM refleja su disminución por cada incremento de 1 unidad del RSS.

Es importante hacer notar que la PMVA, la FiO_2 y la PaO_2 fueron variables consideradas en este estudio; la cuales solo las dos primeras mostraron significancia estadística en el análisis bivariado, la PaO_2 no tuvo diferencia entre los RNP con éxito o fracaso en la extubación, lo cual sugiere que la integración de estas variables, es decir, el IO, puede ser un elemento útil para la identificación de RNP

en riesgo de falla en la extubación ya que representa una medida de resumen objetiva en lugar de considerar cada variable en forma independiente. El valor del IO >2 como factor independiente asociado a falla en la extubación en los RNP identificado en este estudio es similar al reportado por Tapia-Rombo et al.²¹ en México, el único estudio en la literatura que reporta al IO como factor asociado a la falla en la extubación.

En el presente estudio la sepsis neonatal resultó ser un factor independiente asociado a falla en la extubación. La sepsis fue definida de acuerdo con los criterios de la CDC,⁴⁹ es decir, con la presencia de síndrome séptico y el aislamiento de microorganismo, lo que permite la unificación del criterio diagnóstico con los estudios internacionales. Se identificó que el 79% del total de los RNP con sepsis fueron diagnosticados antes de la extubación, 8 días en promedio (intervalo 2-20) y solo cinco RNP fueron diagnosticados posterior a la extubación, similar a lo reportado por Hiremath et al.⁵⁷ en donde la sepsis previa a la extubación se asoció como factor de riesgo para fracaso a la misma.

En la práctica médica diaria, el IO y la presencia de sepsis son variables clínicas relevantes en la toma de decisiones, incluyendo, el proceso de extubación. A pesar de que en el presente reporte se encontró su asociación significativa con la falla en la extubación, aún es necesario demostrar su consistencia en estudios de temporalidad prospectiva, es por ello que, con estos hallazgos, aún no se recomienda su uso para tomar la decisión categórica de extubar o no a un RNP, sin embargo, su presencia debe servir para orientar las acciones clínicas hacia una valoración hemodinámica y respiratoria integral del RNP para optimizar su estado de salud general.

Los factores relacionados con la terapia nutricional en los RNP y su posible asociación con la falla en la extubación han tenido una evaluación limitada en la literatura. En este estudio se encontró asociación con la falta de alimentación enteral previa a la extubación, entendida como el aporte mínimo de 12.5 ml/kg/día de leche humana o sucedáneo. La plausibilidad biológica de este hallazgo radica en que la falta de estímulo enteral incrementa el riesgo de infección en los pacientes hospitalizados al disminuir la tasa de regeneración epitelial intestinal, atrofia de las

vellosidades, inflamación celular y aumento de la permeabilidad capilar que es un factor predisponente a traslocación bacteriana y sepsis.⁵⁸ Este hallazgo sugiere que la falta de alimentación enteral y su asociación con falla en la extubación puede estar en función de contribuir al riesgo de infección. Por otra parte, a diferencia de otros autores, no se encontró asociación entre la pérdida ponderal máxima del RNP o el aporte calórico total previo a la extubación.¹⁹

Por otro lado, el aporte nutricional es necesario para contribuir al fortalecimiento de los músculos respiratorios. En los RNP, durante la inspiración, el diafragma tiene un papel fundamental al generar una presión intratorácica negativa que conduce al aire dentro de la cavidad torácica, los músculos intercostales, los escalenos y los esternocleidomastoideos contribuyen a la inspiración elevando la caja torácica, pero, sobre todo la estabilizan, ya que su estructura ósea aún no está cien por ciento osificada haciéndola más propensa a la distorsión. Además, el diafragma de los RNP está conformado por fibras musculares de tipo I, las cuales son menos resistentes a la fatiga y tienen menor capacidad oxidativa. Dassios et al⁵⁵ reportan que entre los factores que impactan positivamente la función de los músculos respiratorios se encuentran la mayor edad gestacional y peso del RNP, Por ello es biológicamente plausible que el adecuado soporte nutricional, incluyendo la vía enteral, tenga un papel fundamental en el fortalecimiento de la musculatura respiratoria que conduzca al éxito en la extubación.⁵⁹ Sin embargo, en el presente estudio no se encontró asociación significativa entre la edad gestacional <32 semanas, el peso al nacer <1000 g o el peso al momento de la extubación <1000 g con falla en la misma, similar a lo reportado por Wang et al.¹⁷ En México, Tapia-Rombo et al.¹⁹ reportan la asociación entre la edad gestacional <32 semanas y el peso al nacimiento <1500 g como factores asociados a falla en la extubación, siendo significativa sólo la edad gestacional en el análisis multivariado RM 69 IC95% 7-684 p= 0.003, es de notar la amplitud del intervalo de confianza y pérdida de precisión de la estimación posiblemente secundario a su tamaño de muestra reducido.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores de la gasometría como el pH, PaO₂, presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂), bicarbonato o déficit de base preextubación con la falla, a diferencia de otros

estudios como el de Manley et al.¹⁵ quienes reportan que los niveles de la PaCO₂ <47 mmHg previos a la extubación disminuye el riesgo de falla (RM 0.93 IC95% 0.89, 0.98 p= 0.003). La diferencia de resultados puede explicarse por el hecho de que este autor realizó un subanálisis en 174 RNP <1000 g y <27 semanas en un ensayo clínico cuyo objetivo fue comparar dos estrategias de asistencia respiratoria no invasiva postextubación, en donde la muestra de RNP tuvo una edad gestacional y peso al nacer menores en comparación con el presente estudio. Esto tiene particular relevancia porque en la población de RNP con peso <1000 g se emplea frecuentemente la estrategia terapéutica de hipercapnia permisiva, que tolera niveles de PaCO₂ arterial que van de >45 mmHg hasta de 60 mmHg, siempre y cuando el pH arterial se mantenga superior a 7.2.⁶⁰ Las prácticas médicas en la unidad médica sede de esta investigación no contemplan esta estrategia de tratamiento como puede observarse en los niveles de PaCO₂, cuya mediana fue de 35 mmHg (intervalo, 11 - 59).

Ventajas del estudio

El diseño de casos y controles anidado en una cohorte garantiza la homogeneidad, representatividad y simultaneidad de los controles en relación con los casos, a diferencia del diseño de casos y controles puro, donde la selección de los controles puede estar sesgada.⁶¹ Como se mencionó con anterioridad, no se encontró diferencia significativa entre los grupos de estudio en las características perinatales, reanimación neonatal, uso de CPAP temprano, uso de surfactante o el tiempo de ventilación mecánica, características que de ser diferentes hubieran producido un sesgo de selección de los pacientes, se asume que toda la población de estudio inició su período de observación en situación semejante, además que los controles fueron seleccionados cuando se encontraban en el mismo período de riesgo de reintubación que los casos. También se evitaron posibles sesgos de medición a través del desconocimiento del resultado de la variable de desenlace al momento de la revisión documental por parte del observador, ya que el conocimiento de la existencia del resultado puede afectar la determinación, registro

o calidad de la medición.⁶¹ Estas características del diseño hacen que la comparabilidad entre los grupos sea menos propensa a un error sistemático.

En este estudio, la población fue extubada rutinariamente a CPAP nasal, no encontrando diferencia significativa entre los casos y los controles. Esta estrategia terapéutica es la recomendación actual para el apoyo respiratorio posterior a la extubación.^{27,28} Por lo que la población de estudio estuvo sujeta a los lineamientos internacionales de forma homogénea.

La evaluación de la oxigenación arterial en función de los parámetros del ventilador mecánico es compleja, es por ello por lo que consideramos el uso del IO como una medida de resumen objetiva a través de la interacción de la PMVA, la FiO₂ y PaO₂. La interpretación del IO registrada inicialmente en escala continua y posteriormente categorizada a valores mayores o menores de 2 será una herramienta útil para la toma de decisiones del clínico, así como elemento de análisis en investigaciones posteriores.

Limitaciones del estudio.

La revisión documental de expedientes, dada la naturaleza retrospectiva del estudio, representa limitaciones en la precisión de las mediciones, produciendo en cierta medida un sesgo, sin embargo, como se mencionó anteriormente, la naturaleza general del diseño puede minimizar esta desventaja al distribuirse homogéneamente entre los casos y los controles.

Otra limitante del estudio es el tamaño de la muestra. Esta fue calculada para disminuir la probabilidad de cometer un error aleatorio, es decir identificar asociaciones significativas con la falla en la extubación cuando en realidad no existen. Sin embargo, debido al tamaño reducido de la población de RNP en la unidad médica sede del estudio, por factibilidad, esta muestra se calculó con base en una razón de momios de 4.8, lo cual puede limitar la identificación de asociaciones entre la falla en la extubación y las variables de interés con una razón de momios inferior.

Recomendaciones

Se sugiere tomar en consideración los hallazgos de este estudio en la evaluación clínica del RNP con peso ≤ 1500 g durante el proceso de retiro de la ventilación mecánica, pero aún no deben ser utilizados de forma categórica para la decisión clínica de extubar. Dada las limitaciones del estudio, se recomienda la realización de investigaciones con temporalidad prospectiva, que incluyan en su análisis, las variables independientes asociadas a falla en la extubación encontradas en este reporte, para evaluar su consistencia.

CONCLUSIONES

1. Los factores pronósticos asociados a falla en la extubación en las primeras 72 h después de una extubación programada en RNP <37 semanas de gestación y con peso ≤ 1500 g encontrados en este estudio fueron aquellos relacionados con comorbilidad, como la sepsis neonatal; los relacionados con factores respiratorios previos a la extubación, como el índice de oxigenación y los relacionados con la nutrición, específicamente la falta de una adecuada alimentación enteral antes de la extubación.

2. La sepsis neonatal fue el factor más relevante asociado a falla en la extubación. El mayor porcentaje de eventos de sepsis se presentó antes de la extubación, similar a lo reportado en la literatura.

REFERENCIAS

1. Brown MK, DiBlasi RM. Mechanical ventilation of the premature neonate. *Respir Care* 2011;56(9):1298–313.
2. Ferguson NK, Roberts CT, Manley BJ, Davis PG. Interventions to improve rates of successful extubation in preterm infants. *JAMA Pediatrics* 2017;171(2):165.
3. Stefanescu BM, Murphy WP, Hansell BJ, Fuloria M, Morgan TM, Aschner JL. A randomized, controlled trial comparing two different continuous positive airway pressure systems for the successful extubation of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112(5):1031-8.
4. Dimitriou G, Fouzas S, Vervenioti K, Tzifas S, Mantagos S. Prediction of extubation outcome in preterm infants by composite extubation indices. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(6):242-9.
5. Veldman A, Trautschold T, Weiss K, Fischer D, Baver K. Characteristics and outcome of unplanned extubation in ventilated preterm and term newborns on a neonatal intensive care unit. *Paediatr Anaesth* 2006;16(9):968-73.
6. De Prost N, Ricard J, Saumon G, Dreyfuss D. Ventilator induced lung injury: historical perspectives and clinical implications. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):28.
7. Gupta D, Greenberg R, Sharma A, Natarajan G, Cotten M, Thomas R. A predictive model for extubation readiness in extremely preterm infants. *J Perinatol* 2019;39(12):1663-69.
8. Al-Mandari H, Shalish W, Dempsey E, Kesler M, Davis PG, Sant' Anna G. International survey on periextubation practices in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100(5):428-31.
9. Giaccone A, Jensen E, Davis P, Schmidt B. Definitions of extubation success in very premature infants: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99(2):124-27.
10. Manley B, Davis P. Solving the extubation equation: successfully weaning infants born extremely preterm from mechanical ventilation. *J Pediatr* 2017;87(1):17-18.

11. Brix N, Sellmer A, Jensen S, Vad-Pedersen L, Henriksen T. Predictors of an unsuccessful INTubation-SURfactant-EXTubation procedure: a cohort study. *BMC Pediatr* 2014;14:155.
12. Al Faleh K, Liew K, Anabrees J, Thevathasan K, Paes B. Success rate and neonatal morbidities associated with early extubation in extremely low birth weight infants. *Ann Saudi Med* 2011;31(6):577-80.
13. Dimitriou G, Greenough A, Laubscher B. Lung volume measurements immediately after extubation and prediction of extubation failure in premature infants. *Pediatr Pulmonol* 1996;21(4):250-4.
14. Dimitriou G, Greenough A. Computer assisted analysis of the chest radiograph lung area and prediction of failure of extubation from mechanical ventilation in preterm neonates. *Br J Radiol* 2000;73(866):156-9.
15. Manley B, Doyle L, Owen L, Davis P. Extubating extremely preterm infants; predictors of success and outcomes following failure. *J Pediatr* 2016; 173(5):45-9.
16. Chawla S, Natarajan G, Shankaran S, Carper B, Brion L, Kesler N, et al. Markers of successful extubation in extremely preterm infants and morbidity after failed extubation. *J Pediatr* 2017;189:113-19.
17. Wang SH, Liou JY, Chen CY, Chou HC, Hsieh WS, Tsao PN. Risk factors for extubation failure in extremely low birth weight infants. *Pediatr Neonatol* 2017;58(2):145-50.
18. Al-Hathlol K, Saleem N, Khawaji M, Al-Saif S, Abdelhakim I, Al-Hathlol B, et al. Early extubation failure in very low birth weight infants: clinical outcomes and predictive factors. *J Neonatal Perinatal Med* 2017;10(2):163-69.
19. Tapia-Rombo CA, Galindo-Alvarado AM, Saucedo-Zavala VJ, Cuevas-Urióstegui NL. Factores predictores de falla en la extubación en recién nacidos de pretérmino. *Gac Méd Méx* 2007; 143(2):101-08.
20. Tapia-Rombo CA, Hernández-Gutiérrez AL. Factores asociados a falla en la extubación de recién nacidos y lactantes con displasia broncopulmonar. *Rev Invest Clin* 2012;64(3):262-74.

21. Tapia-Rombo CA, De León-Gómez N, Ballesteros-Del-Olmo JC, Ruelas-Vargas C, Cuevas-Urióstegui M, Castillo-Pérez J. Factores predictores para falla en la extubación en dos o más ocasiones en el recién nacido de pretérmino. *Rev Invest Clin* 2010; 62(5):412-23.
22. Tapia-Rombo CA, Cortés-Ortiz RE, Uscanga-Carrasco H, Tena-Reyes D. Factores asociados para falla en la extubación de recién nacidos de término de una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Rev Invest Clin* 2011; 63(5):484-93.
23. Morales-Barquet D, Ortega-Vargas AJ, Lara-Canul J, Arreola-Ramírez G, Fernández-Carrocerá L. Factores de riesgo asociados a la falla en el procedimiento INSURE (Intubación-Surfactante- Extubación) para la administración de surfactante en recién nacidos prematuros <1,500 gramos. *Perinatol Reprod Hum* 2017;31(3):124-30.
24. Mhanna MJ, Iyer NP, Piraino S, Jain M. Respiratory severity score and extubation readiness in low-birth-weight Infants. *Pediatr Neonatol* 2017; 58(6):523-28.
25. Spasojevic S, Doronjski A. Risk factors associated with failure of extubation in very-low-birth-weight newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31(3):300-4.
26. Greenough A, Dimitriou G, Prendergast M, Milner A. Synchronized mechanical ventilations for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD000456.
27. Sherlock LG, Wright CJ. Preventing extubation failure in preterm infants: nasal CPAP remains the standard of care. *Acta Paediatr* 2017;106(8):1364.
28. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD003212.
29. Davis P, Henderson-Smart D. Intravenous dexamethasone for extubation of newborn infants (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001 ;4:CD000308.

30. Minguet-Romero R, Cruz-Cruz P, Ruíz-Rosas R, Hernández-Valencia M. Incidencia de nacimientos pretérmino en el IMSS. *Ginecol Obstet Mex* 2014;82(7):465-71.
31. Fleiss JL, Levin B. Sample size determination in studies with matched pairs. *J Clin Epidemiol* 1988;41(8): 727-30.
32. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119(3):419-23.
33. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32(5):793-800.
34. Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM, Pinnamaneni R, Foran A, Alderdice F. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: A systematic review. *Pediatrics* 2015;135(1):126-41.
35. Santos AM, Thomaz AC, Rocha JE. Intrauterine growth retardation diagnosed by Rohrer's ponderal index and its association with morbidity and early neonatal mortality. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005;27(6):303-9.
36. Aziz K, Lee H, Escobedo M, Hoover A, Kamath-Rayne B, Kapadia V, et al. Part 5: Neonatal resuscitation 2020 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2020;142(16):524-50.
37. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists, March of Dimes Birth Defects Foundation. Guidelines for perinatal care. 8th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2017.
38. Sweet D, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome 2019 update. *Neonatology* 2019;115(4):432-50.
39. Elstgeest L, Martens S, Lopriore E, Walther F, te Pas A. Does parenteral nutrition influence electrolyte and fluid balance in preterm infants in the first days after birth? *PLoS ONE* 2010;5(2): e9033.

40. Rawat M, Chadrasekharan P, Williams A, Gugino S, Koenigsnecht C, Swartz D. Oxygen saturation index and severity of hypoxic respiratory failure. *Neonatology* 2015;107(3):161-66.
41. Kumar D, Super D, Fajardo R, Stork E, Moore J, Saker F. Predicting outcome in neonatal respiratory failure with the score of neonatal acute physiology (SNAP) and highest oxygen index (OI) in the first 24 hours of admission. *J Perinatol* 2004;24(6):376-81.
42. Carlo WA, Ambalavanan N. Conventional Mechanical Ventilation: traditional and new strategies. *Pediatr Rev* 1999;20(12): e117-26.
43. Golombek S, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabañas F, Fajardo C, et al. Primer Consenso Clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. *An Pediatr (Barc)* 2008;69(5):454-81
44. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath P. Neonatal Sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005;90(3):220-24.
45. Robinson DT, Kumar P, Cadichon SB. Neonatal sepsis in the emergency department. *Clin Ped Emerg Med* 2008; 9(3):160-68.
46. Calandra T, Cohen J. The International Sepsis Forum Consensus Conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;33(7):1538-48.
47. Bentlin MG, Rugolo MSS. Late-onset Sepsis: epidemiology, evaluation, and outcome. *NeoReviews* 2010;11(8); e426-e35.
48. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(3):45-49.
49. Horan T, Andrus M, Dudeck M. CDC Surveillance definition of healthcare associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36(5):309-32.
50. Martínez C, Barrio B, Antero C, Martínez-Carrasco C, Barrio-Gómez I, Antelo-Landeira C, et al. Ventilación nasal en pacientes pediátricos. *An Esp Pediatr* 1997;44(1):269-73.

51. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal Continuous Positive Pressure immediately after extubation for preventing morbidity in premature infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD000143.
52. Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. *Diario Oficial de la Federación*, 7 de enero de 1984, modificada en abril de 2014.
53. Shalish W, Kanbar L, Keszler M, Chawla S, Kovacs L, Rao S, et al. Patterns of reintubation in extremely preterm infants: a longitudinal cohort study. *Pediatr Res* 2018;83(5):969-75.
54. Golfar A, Bhogal J, Kamstra B, Hudson A, Qureshi M, Schmölder G, et al. Outcome of preterm neonates with a birth weight <1,500 g with severe hypoxemic respiratory failure rescued by inhaled nitric oxide therapy and high-frequency oscillatory ventilation. *Neonatology* 2017;112(3):274-80.
55. Fletcher K, Chapman R, Keene S. An overview of medical ECMO for neonates. *Semin Perinatol* 2018;42(2):68-79.
56. Muniraman HK, Song AY, Ramanathan R, Fletcher K, Kibe R, Ding L, et al. Evaluation of Oxygen saturation index compared with oxygenation index in neonates with hypoxemic respiratory failure. *JAMA Network Open* 2019;2(3): e191179.
57. Hiremath G, Mukhopadhyay K, Narang A. Clinical risk factors associated with extubation failure in ventilated neonates. *Indian Pediatr* 2009;46(10):887-90.
58. García H, Torres-Gutiérrez J, Peregrino-Bejarano L, Cruz-Castañeda M. Factores de riesgo asociados a infección nosocomial (IN) en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de tercer nivel. *Gac Méd Méx* 2015;151(6):711-19.
59. Dassios T, Vervenioti A, Dimitriou, G. Respiratory muscle function in the newborn: a narrative review. *Pediatr Res (serial on the Internet)*. 2021 Apr 19 (cited 2021 May 15); Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-021-01529-z>.
60. Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rohde O, et al. Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants

(PHELBI): a randomized controlled multicenter trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3(7):534-43.

61. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Hernández-Ávila M. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. *Salud pública Méx* 2001;43(2):135-50.

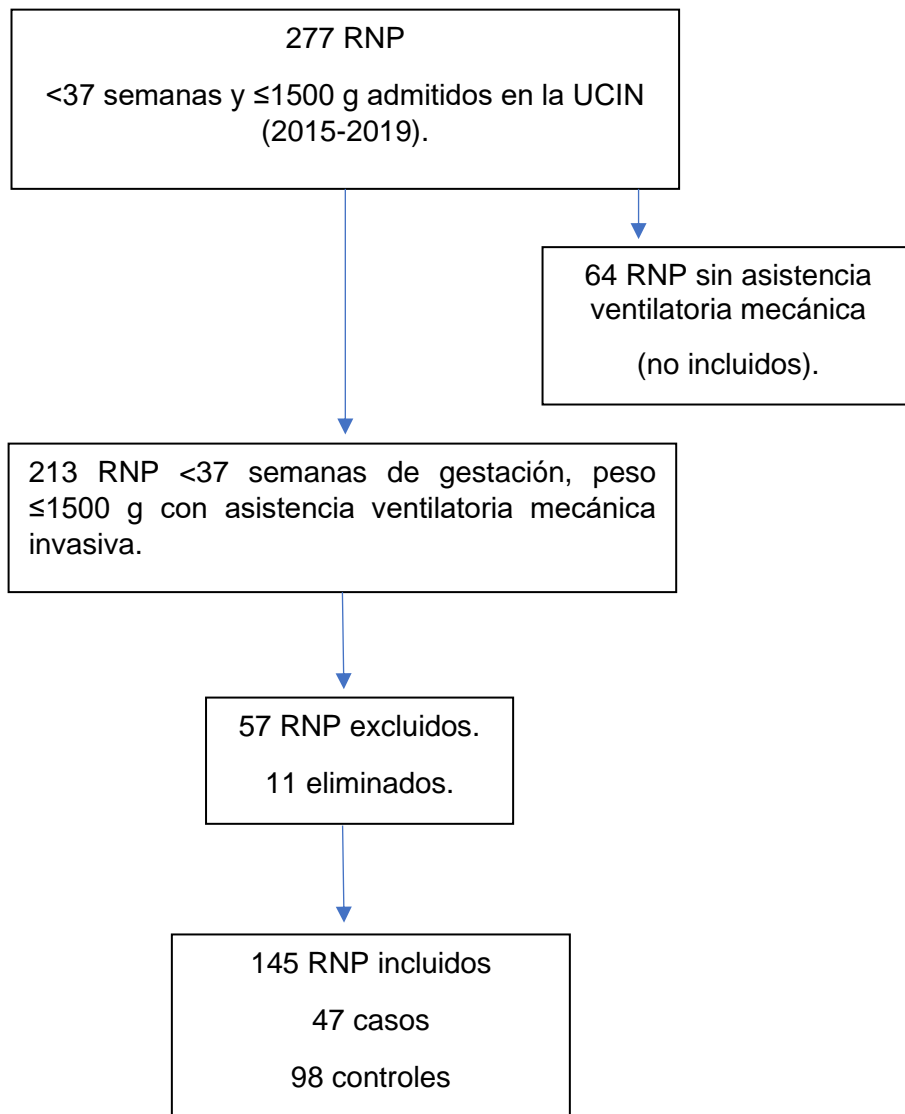


Figura 1. Diagrama de flujo de inclusión de los sujetos de estudio.

RNP. Recién nacidos prematuros. UCIN. Unidad de cuidados intensivos neonatales.

Cuadro 1. Definición operacional y frecuencia de falla en la extubación en recién nacidos prematuros con peso <1500 g reportado en la literatura.

Autor	País	Frecuencia de falla en la extubación (%)	Definición operacional de falla en la extubación
Tapia, 2007	México	27.5	72 h
Bricks, 2014	Dinamarca	10	72 h
Manley, 2016	Australia	32	7 días
Al-Hahtiol, 2017	Arabia Saudita	12	72 h
Chawla, 2017	Estados Unidos	41.9	5 días
Wang, 2017	Taiwán	23.5	7 días
Mahnna, 2017	Estados Unidos	32	48 h
Morales, 2018	México	38.9	72 h
Spasojevic, 2018	Serbia	28	72 h

Cuadro 2. Características de la población de estudio.

Variable	Extubación fallida		p^{Ω}
	Casos (si) (n=47)	Controles (no) (n=98)	
	Mediana (intervalo)	Mediana (intervalo)	
Edad gestacional (semanas)	32 (26-35)	32 (27-36)	0.58
Peso al nacimiento (g)	1089 (600-1490)	1190 (700-1485)	0.09
Apgar minuto 1	6 (1-8)	7 (2-9)	0.09
Apgar minuto 5	8 (3-9)	8 (4-9)	0.09
Edad de primera intubación (horas)	1 (1-90)	1 (1-210)	0.48
	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	p^{μ}
Sexo			
Masculino	25 (53.2)	42 (42.9)	0.24
Femenino	22 (46.8)	46 (57.1)	
Vía de nacimiento			
Parto	15 (31.9)	21 (21.4)	0.17
Cesárea	28 (70)	66 (80.5)	
Morbilidad materna	36 (76.6)	80 (81.6)	0.47
Esteroide prenatal	33 (70.2)	75 (76.5)	0.41
Reanimación neonatal ^a	29 (61.7)	48 (49)	0.15
Asfixia perinatal	3 (6.4)	5 (5.1)	0.71 ^ε
Intubación en sala de partos	29 (61.7)	49 (50)	0.18
Surfactante	36 (76.6)	75 (76.5)	0.99
CPAP temprano ^b	7 (15)	19 (19.4)	0.50
Tipo de ventilación mecánica			
Sincrónica	15 (32)	46 (47)	0.08
Asincrónica	32(68)	52 (53.1)	

^a Reanimación neonatal avanzada.

^b Presión positiva continua de la vía aérea desde la sala de partos.

^Ω U de Mann-Whitney.

^μ Chi cuadrada de Pearson.

^ε Prueba exacta de Fisher.

Cuadro 3. Motivos de la primera intubación en la población de estudio.

Variable	Extubación fallida		p^{Ω}
	Casos (n =47)	Controles (n=98)	
Dificultad respiratoria (n, %)	22 (46.8)	42 (42.9)	0.65
VPP ^a prolongada en RNeo ^b (n, %)	10 (15.3)	15 (21.3)	0.37
Apnea (n, %)	9 (19.1)	22 (22.4)	0.65
Electiva (n, %)	5 (10.6)	13 (13.3)	0.65
Falla a CPAP ^c (n, %)	0	6 (6.1)	0.18 ^ε
Inestabilidad hemodinámica (n, %)	1 (2.1)	0	0.64 ^ε

^a Ventilación con presión positiva con mascarilla.

^b Reanimación neonatal.

^c Presión positiva continua de la vía aérea desde la sala de partos.

^Ω Chi cuadrada de Pearson.

^ε Prueba exacta de Fisher.

Cuadro 4. Motivos de reintubación en las primeras 72 horas posterior a la extubación programada.

Motivo	<i>n</i>	%
Dificultad respiratoria	18	38.3
Apnea	16	34
Inestabilidad hemodinámica	5	10.7
Falla a CPAP ^a	4	8.5
Atelectasia	3	6.4
Acidosis respiratoria	1	2.1
Total	47	100

^a Presión positiva continua de la vía aérea con FiO₂ > 60% para lograr PaO₂ de 60 mmHg.

Cuadro 5. Factores asociados a falla en la extubación en el análisis bivariado.

	Extubación fallida				p^a
	Casos (n=47)	Controles (n=98)	RM ^Ω	IC 95% ^μ	
<i>Variables perinatales</i>					
Sexo (masculino)	25	42	1.51	0.7-3	0.24
Peso nacer (<1000 g)	18	28	1.55	0.7-3.2	0.23
Edad gestacional (<28 semanas)	5	6	1.82	0.5-6.3	0.33
Restricción crecimiento intrauterino	37	59	2.44	1.1-5.4	0.02
Nacimiento por cesárea	32	77	0.58	0.2-1.2	0.17
Apgar <8 (5 minutos)	15	15	2.59	1.1-5.9	0.02
Morbilidad materna	36	80	0.73	0.3-1.7	0.47
Sin esteroide prenatal	14	23	1.38	0.6-3.0	0.41
Reanimación neonatal avanzada	29	48	1.67	0.8-3.4	0.15
Asfixia perinatal	3	5	1.26	0.2-5.5	0.71 ^ε
Intubación en la sala de partos	29	49	1.61	0.7-3.2	0.18
Uso de CPAP ^a nasal temprano	7	19	0.72	0.2-1.8	0.50
<i>Variables respiratorias</i>					
<i>Previas a la extubación</i>					
Surfactante (no)	12	24	1.05	0.4-2.3	0.89
Esteroides posnatales (no)	34	74	0.848	0.3-1.8	0.68
Ventilación mecánica asincrónica	32	52	1.88	0.9-3.9	0.08
Presión media vía aérea (>6.5)	28	26	4.08	1.9-8.	<0.01
FiO ₂ (>0.30) ^b	7	4	4.11	1.1-14.8	0.02 ^ε
IO (>2) al momento de extubación ^c	34	26	7.24	3.3-15.8	<0.01
Tiempo de ventilación mecánica (>7 días)	20	34	1.39	0.6-2.8	0.36
Acidosis metabólica	12	16	1.75	0.7-4.1	0.18
Hematocrito (≤35%)	12	12	2.45	1-5.9	0.04
<i>Posteriores a la extubación</i>					
CPAP ^a nasal (si)	45	91	1.73	0.3-8.6	0.50
Atelectasia	12	9	3.39	1.3-8.7	<0.01
Peso pre-extubación (<1000 g)	20	32	1.60	0.7-3.2	0.19
Pérdida ponderal máxima (>10%)	26	45	1.45	0.7-2.9	0.28
Aporte calórico (<78 calorías)	25	44	1.39	0.6-2.8	0.34
Alimentación enteral (no)	31	41	2.69	1.3-5.5	<0.01
<i>Comorbilidad</i>					
Sepsis neonatal	16	8	5.8	2.2-14.8	<0.01
DAP-HS ^d	12	13	2.24	0.93-5.39	0.06

^a Presión positiva continua de la vía aérea.

^b Fracción inspirada de oxígeno.

^c Índice de oxigenación.

^d Ducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo.

^Ω Razón de momios.

^μ Intervalo de confianza 95%

^α Chi cuadrada.

^ε Prueba exacta de Fisher.

Cuadro 6. Factores asociados a falla en la extubación en el análisis multivariado.

Variable	Coefficiente	RM ^Ω	IC 95% ^μ	p ^ε
Sepsis neonatal	2.5	12.3	3.2-47.4	<0.01
Índice de oxigenación (>2)	1.9	7.1	2.7-18.5	<0.01
Alimentación enteral (no)	1.5	4.6	1.6-13.3	<0.01
Atelectasia	0.8	2.3	0.6-9	0.19
RCIU ^a	0.8	2.2	0.8-6	0.12
Hematocrito <35% preextubación	0.1	1.6	0.2-3.8	0.92
Apgar <8 a los 5 minutos	0.4	1.5	0.4-4.7	0.46
Ventilación mecánica asincrónica	0.2	1.3	0.5-3.3	0.53
DAP-HS ^b	0.05	1	0.1-2.1	0.43
Constante	-3.1	0.04		0.02

^a Restricción del crecimiento intrauterino.

^b Ducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo.

^Ω Razón de momios.

^μ Intervalo de confianza al 95%.

^ε Prueba de Wald.

Anexo 1. Dictamen aprobatorio por el Comité de Ética e Investigación en Salud.

SIRELCIS

Página 1 de 1



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3203.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ

Registro COFEPRIS 17 CI 31 050 033
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 31 CEI 005 2017121

FECHA Lunes, 11 de noviembre de 2019

Dr. Carlos Alejandro Medina Campos

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A FALLA EN LA EXTUBACIÓN EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS CON PESO MENOR A 1500 GRAMOS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2019-3203-007

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética e Investigación al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


ROBERTO ABRAHAM BETANCOURT ORTIZ
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud



IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Anexo 2. Hola de recolección de datos (1/2)

Factores pronósticos asociados a falla en la extubación en recién nacidos prematuros con peso menor a 1500 gramos.

Nombre: _____ Folio: _____

Fecha nacimiento (día/mes/año): _____ Sexo: _____ 0) Femenino 1) Masculino

VARIABLES PERINATALES

Edad gestacional (semanas): _____ Peso al nacer (gramos): _____ Talla (cm): _____

Vía de: _____ 0) vaginal Apgar 1' _____ Morbilidad materna: _____ 0) No 1) Si

nacimiento 1) Cesárea Apgar 5' _____ Tipo de morbilidad materna _____

Esteroide prenatal: _____ 0) Sí Tipo de esteroide prenatal: _____ Número
1) No _____ de dosis _____

Reanimación neonatal: _____ 0) No 1) Sí Tipo de reanimación _____

Asfixia _____ 0) No Surfactante _____ 0) Si Tipo _____ No. dosis _____
perinatal _____ 1) Si 1) No

Intubación en sala de partos: _____ 0) No Motivo de intubación: _____

1) Sí CPAP temprano: _____ 0) No 1) Sí

Presión: _____ FiO2: _____ Tiempo (horas) _____

VARIABLES RESPIRATORIAS

Edad de la primera intubación(h): _____ Motivo de 1ª intubación: _____

Uso de esteroide posnatal: _____ 0) Sí Tipo de esteroide: _____ No. dosis _____
1) No _____

Dosis ponderal _____ Vía de administración: _____ 0) Intravenosa Tiempo de la última dosis previo
1) Nebulizada a extubación (horas) _____

Administración de metilxantina: _____ 0) Si Tipo de metilxantina: _____
1) No Número de dosis: _____ Dosis ponderal _____

Tiempo de la última dosis de metilxantinas previo a extubación (horas): _____

Hemoglobina pre-extubación (en BH): _____

Variables Ventilador pre-extubación: Tipo de ventilación mecánica de ventilador: _____

PIP: _____ PEEP: _____ Ti: _____ Te: _____ Ciclado: _____ PMVA: _____ FiO2: _____

Variables gasométricas pre-extubación:

pH: _____ PaO2: _____ PaCO2: _____ HCO3: _____ EB: _____ Índice de oxigenación: _____

