

**SEGUIMIENTO A UN AÑO A RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO A QUIENES SE
APLICÓ TÉCNICA INSURE (INTUBACIÓN, SURFACTANTE, EXTUBACIÓN) EN
UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATAL DE CARTAGENA DE
INDIAS, COLOMBIA**

Cohorte BREATHING

LUIS ALFONSO CAICEDO CAICEDO

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA
CARTAGENA, COLOMBIA
2017**

**SEGUIMIENTO A UN AÑO A RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO A QUIENES SE
APLICÓ TÉCNICA INSURE (INTUBACIÓN, SURFACTANTE, EXTUBACIÓN) EN
UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATAL DE CARTAGENA DE
INDIAS, COLOMBIA**

Cohorte BREATHING

LUIS ALFONSO CAICEDO CAICEDO

ASESOR

HERNANDO BUSTAMANTE

Pediatra. Neonatólogo. Docente Universidad de Cartagena.

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA
CARTAGENA, COLOMBIA
2017**

Nota de aceptación

Nombre y firma del
Presidente del jurado

Nombre y firma del Jurado

Nombre y firma del Jurado

HERNANDO SAMUEL PINZON REDONDO
Médico. Infectologo Pediatra. Jefe del Departamento de Pediatría.
Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

Cartagena, 27 de junio de 2017

Cartagena, 27 de junio de 2017

Doctora

VIRNA CARABALLO

Jefe Departamento de Postgrado y Educación Continua

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

La presente tiene como fin el dar a conocer la nota cuantitativa del informe final del proyecto de investigación: **SEGUIMIENTO A UN AÑO A RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO A QUIENES SE APLICÓ TÉCNICA INSURE POR SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATAL DE CARTAGENA DE INDIAS, COLOMBIA.** Realizado por el estudiante de postgrado: **LUIS ALFONSO CAICEDO CAICEDO**, del programa de: PEDIATRÍA

Calificación obtenida: _____

Atentamente,

HERNANDO BUSTAMANTE,

Médico. Pediatra neonatólogo. Profesor asociado Departamento de pediatría.

Facultad de Medicina Universidad de Cartagena. Colombia

Cartagena, 27 de junio de 2017

Doctor

ZENEN CARMONA

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

Por medio de la presente, autorizo que nuestro trabajo de investigación titulado: **SEGUIMIENTO A UN AÑO A RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO A QUIENES SE APLICÓ TÉCNICA INSURE POR SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATAL DE CARTAGENA DE INDIAS, COLOMBIA**. Realizado por **LUIS ALFONSO CAICEDO CAICEDO**, bajo la asesoría de **DR. HERNANDO BUSTAMANTE**, sea digitalizado y colocado en la web en formato PDF, para la consulta de toda la comunidad científica. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012:

Atentamente,

LUIS ALFONSO CAICEDO CAICEDO

Estudiante de Postgrado de Pediatría

C.C 80.115.536 de Bogotá

HERNANDO BUSTAMANTE,

Médico. Pediatra neonatólogo. Profesor asociado Departamento de pediatría.

Facultad de Medicina Universidad de Cartagena. Colombia

Cartagena, 27 de junio de 2017

Doctor

ZENEN CARMONA

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual del trabajo de investigación de nuestra autoría titulado: **SEGUIMIENTO A UN AÑO A RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO A QUIENES SE APLICÓ TÉCNICA INSURE POR SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATAL DE CARTAGENA DE INDIAS, COLOMBIA**. Realizado por **LUIS ALFONSO CAICEDO CAICEDO**, bajo la asesoría de **DR. HERNANDO BUSTAMANTE** a la Universidad de Cartagena para la consulta y préstamos a la biblioteca únicamente con fines académicos y/o investigativos descartándose cualquier fin comercial, permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad por cualquier reclamo de tercero que invoque autoría de la obra. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012.

Hago énfasis de que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

LUIS ALFONSO CAICEDO CAICEDO

Estudiante de Postgrado de Pediatría

C.C 80.115.536 de Bogotá

HERNANDO BUSTAMANTE,

Médico. Pediatra neonatólogo. Profesor asociado Departamento de pediatría.

Facultad de Medicina Universidad de Cartagena. Colombia

Cartagena, 27 de junio de 2017

Doctor(a)

ZENEN CARMONA

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

Con el fin de optar por el título de: **PEDIATRIA**, he presentado a la Universidad de Cartagena el trabajo de grado titulado: **SEGUIMIENTO A UN AÑO A RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO A QUIENES SE APLICÓ TÉCNICA INSURE POR SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATAL DE CARTAGENA DE INDIAS, COLOMBIA.**

Por medio de este escrito autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a la Universidad de Cartagena para situar en la biblioteca un ejemplar del trabajo de grado, con el fin de que sea consultado por el público.

Igualmente autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a publicar en forma electrónica o divulgar por medio electrónico el texto del trabajo en formato PDF con el fin de que pueda ser consultado por el público.

Toda persona que consulte ya sea en la biblioteca o en medio electrónico podrá copiar apartes del texto citando siempre la fuente, es decir el título y el autor del trabajo. Esta autorización no implica renuncia a la facultad que tengo de publicar total o parcialmente la obra. La Universidad no será responsable de ninguna reclamación que pudiera surgir de terceros que reclamen autoría del trabajo que presento.

Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012.

Atentamente,

LUIS ALFONSO CAICEDO CAICEDO

Estudiante de Postgrado de Pediatría

C.C 80.115.536 de Bogotá

HERNANDO BUSTAMANTE

Médico. Pediatra neonatólogo.

Profesor asociado Departamento de pediatría.

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

Cartagena, 27 de junio de 2017

Señores
REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS
Departamento de Investigaciones
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena

Estimados señores:

Es mi deseo que el informe final del trabajo de grado: **SEGUIMIENTO A UN AÑO A RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO A QUIENES SE APLICÓ TÉCNICA INSURE POR SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATAL DE CARTAGENA DE INDIAS, COLOMBIA**, que realizado en conjunto con mis asesores y del cual los abajo firmantes somos autores:

SI _____ sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de MEDICINA DE LA Universidad de Cartagena.

NO _____ sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de MEDICINA DE LA Universidad de Cartagena.

Atentamente,

LUIS ALFONSO CAICEDO CAICEDO
Estudiante de Postgrado de Pediatría
C.C 80.115.536 de Bogotá

HERNANDO BUSTAMANTE,
Médico. Pediatra neonatólogo. Profesor asociado Departamento de pediatría.
Facultad de Medicina Universidad de Cartagena. Colombia

AGRADECIMIENTOS

A Dios, Por no soltar mi mano en este camino.

A mi madre por su amor y su preocupación constante por el feliz término de este proyecto.

A mi amada esposa Rocio por su amor, comprensión y apoyo inquebrantable.

A mi hermosa hija Lucianita que ha llegado para iluminar nuestras vidas.

A mi familia, por su apoyo incondicional.

A mis profesores de la especialidad, por su invaluable papel en mi formación como pediatra.

Al Dr. Hernando Bustamante, por su orientación y por incentivar nuestro interés por la neonatología.

Al departamento de investigación de la Universidad de Cartagena por la asesoría brindada.

Al equipo de coinvestigadores de BREATHING, los Dres. Hernando Bustamante, Lader Rojas, Paola Pianeta, Angélica Arias, Gisselle Molina, Ivonne Pájaro, por su colaboración en el diseño de este estudio y la recolección de los datos. Especialmente a María Irene Benavides, siempre dispuesta a encontrar un hueco en su apretada agenda para contribuir al buen término de este trabajo, por su importante aporte en el análisis estadístico y aspectos metodológicos de este trabajo.

Y a todas aquellas personas, que contribuyeron al desarrollo y culminación exitosa de este proyecto.

CONFLICTOS DE INTERESES: Ninguno que declarar.

FINANCIACION: Recursos propios de los autores.

**SEGUIMIENTO A UN AÑO A RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO A QUIENES SE APLICÓ TÉCNICA INSURE (INTUBACIÓN, SURFACTANTE, EXTUBACIÓN) EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATAL DE CARTAGENA DE INDIAS, COLOMBIA
Cohorte BREATHING**

**ONE-YEAR FOLLOW-UP OF PRETERM INFANTS WHO WERE APPLIED INSURE METHOD (INTUBATION, SURFACTANT, EXTUBATION) IN A NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT OF CARTAGENA DE INDIAS, COLOMBIA
BREATHING Cohort**

Caicedo Caicedo Luis Alfonso (1)
Bustamante Mantilla Hernando (2)

1) Médico. Estudiante de Postgrado. Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

(2) Médico. Pediatra neonatólogo. Profesor asociado Departamento de pediatría. Facultad de Medicina Universidad de Cartagena. Colombia

RESUMEN

Introducción: A pesar de los avances en la perinatología y la neonatología se presenta aun hoy gran morbilidad y mortalidad en pacientes prematuros. El síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (SDR) es la causa más frecuente de morbilidad en el periodo neonatal. Uno de los métodos más novedosos en el manejo es la técnica INSURE que ha demostrado ser efectiva en reducir la necesidad de ventilación mecánica. Sin embargo existe preocupación por los resultados tardíos de estas intervenciones. Este trabajo se propone determinar los resultados en el seguimiento a un año de pacientes prematuros con estas características.

Objetivos: Determinar los resultados en el neurodesarrollo, frecuencia de retinopatía de la prematuridad (ROP) y morbilidad pulmonar a un año de seguimiento en un grupo de recién nacidos prematuros a quienes se aplicó la técnica INSURE por SDR, atendidos en UCI del Caribe y Programa Madre Canguro de la ciudad de Cartagena entre 2012 y 2015 y, determinar las diferencias en los resultados de los grupos INSURE exitoso frente a no exitoso.

Métodos: Estudio de cohorte no concurrente, no basada en la población, cerrado. La cohorte BREATHING está conformada por todos los recién nacidos con SDR por deficiencia de surfactante tratados con método INSURE, atendidos en la UCIN del Caribe entre julio de 2012 y julio de 2015. Las dos primeras fases de esta línea de investigación evaluaron los efectos a corto plazo y los factores relacionados

con el fracaso de la técnica. El presente trabajo corresponde a la fase 3 del seguimiento de esta cohorte e incluye a los pacientes que continuaron su seguimiento en Programa Madre Canguro. Se determinaron las mediciones iniciales y los desenlaces a estudiar, los datos se obtuvieron de la revisión de historias clínicas y paraclínicos. Se realizó el análisis estadístico describiendo todas las variables estudiadas. Se compararon los desenlaces entre los pacientes en los que el método INSURE fue exitoso y aquellos en los que no; por último se compararon las mediciones iniciales entre los pacientes que desarrollaron o no las complicaciones.

Resultados: La cohorte BREATHING Fase 3 está conformada por 54 pacientes. La edad gestacional y peso al nacer promedio fueron de 31,9 semanas y de 1736 gramos, respectivamente. En el 77,7% de los casos, la técnica INSURE fue exitosa y el 25,9% requirió ventilación mecánica invasiva.

El 7,4 % de los casos desarrollaron displasia broncopulmonar (DBP), el 14,8 % ROP; 11,1% ROP grave, y el 4,3 % trastornos del neurodesarrollo. La DBP fue más frecuente en el grupo INSURE fallido (25% frente al 2,38%, $p = 0,030$). Hubo una mayor proporción de casos de ROP y ROP grave en el grupo INSURE fallido, pero esto no fue estadísticamente significativo.

Los pacientes con complicaciones tuvieron promedios menores de edad gestacional, peso al nacer y APGAR. Con mayor frecuencia tuvieron ductus que recibió manejo farmacológico.

Conclusiones: El método INSURE contribuye a disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros.

La retinopatía de la prematuridad es la complicación más frecuente en nuestro estudio, siendo la forma grave muy frecuente, por lo que se debe hacer énfasis en el uso cuidadoso del oxígeno suplementario en las unidades neonatales. Son importantes los programas de seguimiento en estos pacientes para planear intervenciones oportunas.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de dificultad respiratoria del Recién Nacido; trastornos del neurodesarrollo; Retinopatía de la prematuridad; Displasia broncopulmonar; Estudios de Seguimiento. (Fuente DeCS).

SUMMARY.

Introduction: In spite of advances in perinatology and neonatology, there is still great morbidity and mortality in premature patients. Newborn respiratory distress syndrome (RDS) is the most frequent cause of morbidity in the neonatal period. One of the newest methods in handling is the INSURE technique that has proven to be effective in reducing the need for mechanical ventilation. However, there is concern about the late results of these interventions. This paper aims to determine the results in the one-year follow-up of premature patients with these characteristics.

Objectives: To determine neurodevelopmental outcomes, frequency of retinopathy of prematurity (ROP), and lung morbidity at one year of follow-up in a group of preterm infants Subjected to the INSURE method Due to SDR, admitted to the UCI Del Caribe and Mother Kangaroo Program Of the Cartagena since 2012 to 2015;

To determine the differences of the results of the successful versus the unsuccessful INSURE groups.

Methods: Nonconcurrent non-population cohort study, closed. The BREATHING cohort comprises all infants with surfactant-deficient RDS treated by the INSURE method, admitted to the UCI Del Caribe between July 2012 and July 2015. The first two phases of this research line short-term effects and the failure related factors of the method. This study corresponds to phase 3 of the follow-up of this cohort and includes the patients who continued their follow-up in the Kangaroo Mother Program. Initial measurements and outcomes were determined, data were obtained from the review of clinical and paraclinical records. Statistical analysis was performed describing all variables studied. The outcomes were compared between patients in whom the INSURE method was successful and those in which it was not; Finally, initial measurements were compared between patients who developed complications or not.

Results: The BREATHING Phase 3 cohort is made up of 54 patients. The gestational age and average birth weight were 31.9 weeks and 1736 grams, respectively. In 77.7% of cases, the INSURE technique was successful. 25.9% required invasive mechanical ventilation.

The 7.4% of the cases developed bronchopulmonary dysplasia (BPD), the 14.8% ROP; 11.1% severe ROP, and 4.3% neurodevelopmental disorders. The BPD was more frequent in the failed INSURE group (25% vs 2.38%, $p = 0.030$). There was a greater proportion of cases of ROP and severe ROP in the failed INSURE group, but this was not statistically significant.

Patients with complications had lower gestational age, birth weight and APGAR. More frequently they had ductus that received pharmacological management.

Conclusions: The INSURE method contributes to decrease the incidence of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants.

The retinopathy of prematurity is the most frequent complication found in our study, being the severe form very frequent, so it is necessary to emphasize the careful use of supplemental oxygen in the neonatal units. Follow-up programs in these patients are important for planning timely interventions.

KEY WORDS: Respiratory Distress Syndrome; Newborn; Neurodevelopmental Disorder; Retinopathy of Prematurity; Bronchopulmonary Dysplasia; Follow-Up Studies. (source MeSH, NLM)

INTRODUCCIÓN

Según datos de noviembre de 2015 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que cada año 15 millones de bebés nacen prematuramente (antes de las 37 semanas completas de gestación), y este número va en aumento tanto en países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo. Sin embargo los desenlaces son distintos dadas las diferencias en la disponibilidad de recursos para su adecuada atención. Las complicaciones derivadas del parto prematuro son la principal causa de muerte entre los niños menores de cinco años. Adicionalmente muchos sobrevivientes se enfrentan a una vida de discapacidad,

incluyendo problemas de aprendizaje, trastornos visuales y auditivos.^{1,2,3} En Colombia la tasa de mortalidad neonatal ha venido en descenso en los últimos años: de 9,8 por cada 1000 nacidos vivos en 2005 a 8,4 para el año 2009, y para el 2014 fue de 7,2 por cada 1000 nacidos vivos, aportando el 62% de las muertes ocurridas antes del año de vida⁴ y sin datos confiables sobre discapacidad relacionada con patologías de la prematuridad.

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es un problema frecuente asociado a la prematuridad. Su incidencia aumenta de manera inversamente proporcional a la edad gestacional. El manejo del SDR neonatal se puede dividir a grandes rasgos en la atención prenatal con el uso de corticoides antenatales, el manejo inicial en sala de partos que incluye el uso de surfactante pulmonar exógeno y diferentes modalidades de ventilación, en especial la introducción de ventilación mecánica no invasiva; y por último los cuidados de soporte^{5,6,7}.

La técnica INSURE (Intubación - Surfactante – Extubación) combina las ventajas de surfactante exógeno y la ventilación mecánica no invasiva; observándose disminución de la necesidad de una dosificación de repetición de tensoactivo, necesidad de oxígeno, y sobre todo de ventilación mecánica invasiva posterior en los recién nacidos⁸.

Existe una preocupación creciente sobre la relación entre el aumento en la supervivencia de los recién nacidos prematuros y un eventual aumento en las tasas de discapacidad, en especial con respecto a trastornos del neurodesarrollo, retinopatía de la prematuridad (ROP) y morbilidad pulmonar, y otras condiciones relacionadas con la inmadurez de los órganos al nacer. Los estudios preliminares sugieren que la ganancia en términos de sobrevivientes sanos es mucho mayor que el aumento de la carga de la discapacidad en la población. Sin embargo aunque la mayoría de los sobrevivientes están libres de las principales condiciones de discapacidad, muchas condiciones más sutiles en los ámbitos del aprendizaje, las habilidades motoras y comportamiento son ahora evidentes en los supervivientes, estrechamente relacionados con el grado de inmadurez al nacer.^{9,10} Otro aspecto a tener en cuenta son los efectos adversos de las terapias empleadas para lograr su supervivencia como lo es el uso de la ventilación mecánica.¹¹ Estas medidas terapéuticas repercuten en la calidad de vida de los sobrevivientes con reingresos frecuentes así como diferentes grados de discapacidad^{12,13,14}, no obstante, no se encontraron estudios en la literatura médica sobre el seguimiento de pacientes tras combinar surfactante y ventilación mecánica no invasiva como lo hace el método INSURE.

La cohorte BREATHING esta formada por todos los recién nacidos con SDR por deficiencia de surfactante atendidos en la UCIN del Caribe de la ciudad de Cartagena entre julio de 2012 y julio de 2015 a los que se les aplicó la técnica INSURE. El trabajo **“TÉCNICA INSURE (INTUBACIÓN, SURFACTANTE, EXTUBACIÓN) EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATAL DE CARTAGENA DE INDIAS, COLOMBIA”**, que fue la tesis de grado para optar al título de Pediatría de la Dra. Angélica Arias,¹⁵ constituye la primera fase de esta

línea de estudio, en la cual se evaluaron los efectos a corto plazo y los factores relacionados con el fracaso de la técnica entre julio de 2012 y junio de 2013. De dicho trabajo se pudo concluir que la técnica INSURE es una alternativa para el soporte respiratorio de los prematuros con SDR secundario a deficiencia de surfactante frente al manejo convencional. En la segunda fase se amplió la población objeto de estudio hasta julio de 2015 con los mismos objetivos de la fase anterior, resultados próximos a publicar. En la fase 3 de la línea de estudio de la cohorte BREATHING, se propuso para evaluar los resultados a largo plazo de estos pacientes en el seguimiento que se hace en el Programa Madre Canguro (PMC). El objetivo principal de este estudio fue determinar resultados en el neurodesarrollo, frecuencia de retinopatía de la prematuridad y morbilidad pulmonar a un año de seguimiento en un grupo de recién nacidos pertenecientes a la cohorte BREATHING, que hayan continuado su seguimiento en Programa Madre Canguro y comparar los resultados de acuerdo a si la técnica INSURE fue exitosa o no.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio y procedimiento de selección de los pacientes

El presente es un estudio observacional, analítico, de cohorte.

La cohorte BREATHING es una cohorte no basada en la población, cerrada, formada por todos los recién nacidos (RN) con síndrome de dificultad respiratoria (SDR) por deficiencia de surfactante atendidos en la unidad de cuidado neonatal UCI Del Caribe, de la ciudad de Cartagena de Indias, entre julio de 2012 y julio de 2015 a los que se les aplicó la técnica INSURE. La primera fase de esta línea de investigación¹⁵ y la segunda en proceso de publicación, evaluaron los efectos a corto plazo y los factores relacionados con el fracaso de la técnica, (Figura 1: Fases 1 y 2). De estos, se seleccionaron para su análisis en este estudio (Fase 3), aquellos RN prematuros que cumplieron los criterios de inclusión al Programa Madre Canguro (PMC) de UCI del Caribe que fueron: Peso al nacimiento menor de 2500 gramos, y/o edad gestacional al nacer menor de 37 semanas, ausencia de patologías activas, ganancia de peso diario de 15 a 20 gramos, en dos pesajes sucesivos; presencia de reflejo succión- deglución efectivo; padres o familiar responsable y capaz de cumplir con los lineamientos del programa, aceptación por parte de los padres o familiar responsable, del programa de seguimiento ambulatorio; compromiso de permanencia en la ciudad, durante la primera etapa del programa; consentimiento escrito, por parte de los padres o familiar responsable del bebé y, que completaron su seguimiento ambulatorio durante mínimo tres meses y hasta un año de edad corregida. Se excluyeron pacientes fallecidos antes de entrar al PMC ambulatorio (en UCI) y quienes no cumplían los criterios de inclusión al PMC ya mencionados.

En la primera fase se excluyeron 10 pacientes, 9 por información insuficiente y uno que falleció; en la segunda fase se excluyeron 9 pacientes, uno de ellos por

información insuficiente y 8 pacientes fallecidos. De un total de 193 pacientes, procedentes de fase 1 y 2, solo ingresaron 89 pacientes a dicho programa, de los cuales se excluyeron 35 pacientes por información insuficiente, quedando un total de 54 pacientes incluidos para análisis de la tercera fase. Es importante anotar que hay un importante número de pacientes que no ingresaron al PMC, entre otras razones porque no todas las entidades prestadoras de salud (EPS) tienen contrato con el único Programa Madre Canguro de la ciudad y por los casos de abandono al seguimiento.

Por otro lado, aunque el PMC está diseñado para hacer el seguimiento a un año de edad corregida de los pacientes, algunas EPS tienen sus propios programas de seguimiento de alto riesgo por lo que varios pacientes se derivaron antes del año a dichos programas, por lo anteriormente descrito, se decidió distribuir a los pacientes seleccionados por periodos de seguimiento de 3, 6, 9 y 12 meses.

Definición de las variables y mediciones basales

El Distrito Turístico y Cultural de Cartagena de Indias es una ciudad suramericana, capital del departamento de Bolívar, Colombia. Cuenta con una población de 1'001.755 habitantes según estimaciones hechas en el 2015. Cartagena cuenta con un área de 60.900 has, de las que 7.590,8 (el 12,5%) corresponden a suelo urbano y 53.309 has a suelo rural (87,5%). En cuanto a su estructura político administrativa, las áreas urbanas están divididas en comunas y las zonas rurales en corregimientos, que conforman tres regiones llamadas localidades. Las comunas se dividen a la vez en una unidad mínima que se denomina "Barrio" y que comprende a los sectores residenciales que tienen una identidad y unos límites geográficos claros. En Tabla 1 y Figura 2 se aprecia la distribución por localidades donde residían los padres de los neonatos cuando nacieron.

Para la recolección de la información durante las fases 1 y 2 se procedió de la siguiente forma: las mediciones iniciales de los pacientes de fase 1 fueron recolectadas a través de la base de datos de esta fase. En la fase 2, a través de las historias clínicas y de los paraclínicos (ecografías transfontanelares, ecocardiogramas, fondos de ojo, hemogramas, cultivos, medición de bilirrubinas en sangre entre otros) realizados a los pacientes durante su estancia en UCIN. Cuando los pacientes habían nacido en la Clínica Santa Cruz también se obtuvo información de la historia materna y de las descripciones de los partos o cesáreas. Los desenlaces de los pacientes se obtuvieron de sus historias clínicas y paraclínicos (potenciales auditivos evocados, fondos de ojo) de programa Madre Canguro. Se recogió información del seguimiento de los pacientes por pediatría, oftalmología pediátrica, psicología y fisioterapia. Se revisaron los resultados de los test de Bayley, Griffiths Amiel Tison, Infanib para la evaluación del neurodesarrollo. Para todo lo anterior se obtuvo autorización de la institución. Se completó una base de datos en Excel de la que estuvieron encargados el investigador principal y los coinvestigadores de la cohorte BREATHING.

Se registraron para esta fase 3, el régimen de seguridad social, localidad de residencia, la fecha e institución de nacimiento, la edad gestacional, el sexo, la clasificación al nacer, el peso, la talla, el APGAR al minuto y a los cinco minutos, la necesidad de reanimación al nacer y el tipo de reanimación si lo hubo, la vía del parto, el tipo de embarazo, el uso de esteroides prenatales, gravedad de la dificultad respiratoria, edad al recibir INSURE, tipo de INSURE, soporte respiratorio posterior a INSURE, si la técnica INSURE fue exitosa o no, días de estancia en UCIN, diagnóstico de hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, ductus arterioso persistente con indicación de cierre farmacológico, sepsis temprana y/o tardía, presencia de cultivos positivos, necesidad de ventilación mecánica invasiva, neumonía asociada al ventilador, tiempos total de ventilación mecánica, tiempo total de soporte con oxigenación suplementaria y profilaxis con palivizumab.

Desenlaces

Los desenlaces considerados en este estudio fueron presencia de displasia broncopulmonar, dependencia de oxígeno al alta, retinopatía de la prematuridad, retinopatía grave, hipoacusia, neurodesarrollo, y pacientes fallecidos durante el seguimiento.

La institución de nacimiento se denominó “Institución”, si era la Clínica Santa Cruz de Bocagrande, lugar en donde encuentra ubicada la UCI Del Caribe. La clasificación al nacer se determinó acorde a la edad gestacional, el peso y las tablas de Lubchenko. El tipo de reanimación se clasificó así: Básica: Ventilación con presión positiva con bolsa-máscara. Intermedia: Si hubo masaje cardíaco. Avanzada: Intubación orotraqueal más Adrenalina. La gravedad de la dificultad respiratoria se clasificó según la escala de Silverman y Anderson. El INSURE se consideró temprano o tardío según lo describen Pfister y Soll⁸. La edad al recibir INSURE fue el tiempo en horas transcurrido desde la hora de nacimiento hasta la aplicación de la técnica INSURE. Se consideró que INSURE fue exitosa si no hubo necesidad de re-intubación para inicio de ventilación mecánica en las primeras 72 horas de realización de la técnica¹⁶ y los días de estancia en UCIN se calcularon restando la fecha de egreso del paciente de la de ingreso a la UCIN

Se consideró que había hipertensión pulmonar cuando se presentaba hipoxemia refractaria (índice de oxigenación >20, saturación de oxígeno postductal <80% con FiO₂: 1, ecocardiograma sin cardiopatía congénita, demostración de la presencia de cortocircuito extrapulmonar de derecha a izquierda al nivel ductal o atrial sin enfermedades graves del parénquima pulmonar, con pruebas de regurgitación en la tricúspide determinado por Doppler y presión sistólica de arteria pulmonar >30mmHg). La presencia de hemorragia pulmonar se determinó de acuerdo a presencia de secreciones sanguinolentas endotraqueales asociadas a 2 de los siguientes hechos: deterioro clínico, aumento de requerimientos de oxígeno suplementario o del soporte ventilatorio, caída del hematocrito 10% o más y cambios radiológicos compatibles. Se determinó que había hemorragia intraventricular según los hallazgos de la ecografía transfontanelar y, enterocolitis

necrotizante ante la presencia de distensión abdominal o intolerancia súbita a la vía oral más hallazgos radiológicos patognomónicos.

Se consideró ductus arterioso persistente con indicación de cierre farmacológico, si permanecía abierto por más de 72 horas con clínica sugestiva de repercusión¹⁷, y sepsis temprana a la presencia de signos de respuesta inflamatoria: Taquipnea (FR > 60 rpm) además de quejido, retracción o desaturación. Inestabilidad en la temperatura (<36° o >37.9°C). Llenado capilar mayor a 3 segundos, alteración en los leucocitos (<4000/mm³ o >34000/mm³), PCR > 10 mg/dl, más aislamiento en hemocultivos de bacterias, hongos o virus en las primeras 72 horas de vida. La se consideró sepsis tardía, se consideraba ante la presencia de los mismos criterios pero después de las 72 horas.

Se estimó neumonía asociada al ventilador si había empeoramiento del intercambio gaseoso más criterios clínicos, paraclínicos y radiológicos. El tiempo total de VM fue el tiempo en días desde el inicio hasta el retiro de la VM. El tiempo total de soporte con oxígeno fue el tiempo en días desde el inicio hasta el retiro del oxígeno. La profilaxis con palivizumab se corroboró en la revisión de las historias clínicas en los pacientes menores de 32 semanas y con displasia broncopulmonar, la cual se consideró ante la necesidad de O₂ suplementario a los 28 días de vida¹⁸.

Se determinó que había retinopatía según hallazgos de la evaluación por oftalmología en el fondo de ojo y la clasificación internacional de retinopatía de la prematuridad, considerándose retinopatía grave a aquella que requirió tratamiento. Se estimó la presencia de hipoacusia según los resultados de potenciales evocados auditivos y otoemisiones acústicas y se determinó la presencia de alteraciones del neurodesarrollo con base a los resultados de las pruebas de Bayley, Griffiths, Amiel Tison e infanib,^{26,27} en la evaluación multidisciplinaria por pediatría, psicología, fisioterapia en el Programa Madre Canguro.

Análisis estadístico

Los datos fueron registrados en una base de datos construida en Excel y analizados por medio del programa estadístico R versión 3.4.0 (*R Core Team* (2017). *R: A language and environment for statistical computing*. *R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

La base de datos fue revisada en busca de datos aberrantes. Cuando se detectaron, se verificó su causa y si se corroboraba que no se debían a un error, no se modificaban, o de lo contrario, se hacían las correcciones pertinentes.

Se describieron todas las variables estudiadas, determinando frecuencias absolutas y relativas para las categóricas, y medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión, para las cuantitativas. Se evaluó la distribución normal de las variables cuantitativas, con el Shapiro-Wilks test.

Se compararon los desenlaces entre los pacientes en lo que INSURE fue exitoso y aquellos en los que fue fallido; y las mediciones iniciales entre los pacientes que presentaron complicaciones y los que no. Se usó la prueba del χ^2 o el test exacto de Fisher para las variables categóricas, la prueba de t de Student para las variables numéricas con distribución paramétrica y el test de Wilcoxon para variables no paramétricas.

Cuando se presentaron datos ausentes, el análisis se limitó a los individuos con el dato requerido para la variable estudiada, en el caso de las cuantitativas o se asignó al grupo “Sin datos” (SD) si se trataba de una variable cualitativa.

Se consideraron estadísticamente significativos valores de p menores a 0,05.

Aspectos éticos

El presente trabajo se realizó conforme a las normas éticas consagradas en la Resolución 008430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de Colombia. Este proyecto tiene la categoría de Investigación sin riesgo de acuerdo con el Artículo 10 literal a) de la resolución en mención. Para su realización, se obtuvo autorización de los entes competentes. Se tomaron todas las precauciones para asegurar la confidencialidad de la información personal de los pacientes. El acceso a la base de datos generada fue restringido y solo pudieron acceder a ella el investigador principal y el coinvestigador encargado del análisis estadístico. Ninguno de los investigadores participantes declara algún tipo de conflicto de interés. Este proyecto no posee ningún tipo de financiación externa.

RESULTADOS

Características de los pacientes que conforman la cohorte BREATHING - Fase 3

La cohorte BREATHING Fase 3 está conformada por 54 pacientes, en donde, el 79,63% ($n = 43$) es perteneciente al régimen de salud contributivo. Hubo pacientes provenientes de todas las localidades de Cartagena, siendo la localidad Industrial de la Bahía de la que procedían el mayor porcentaje de pacientes (43,40%; $n = 23$) (Figura 2). Todos los pacientes nacieron en Cartagena. Con mayor frecuencia en la Clínica Santa Cruz de Bocagrande (83,33%; $n = 45$).

El 61,11% de los pacientes fueron del sexo femenino ($n = 33$) (Tabla 1). Sobre los antecedentes perinatales y clínicos de los pacientes se encontró que, la edad gestacional promedio fue de 31,92 semanas (DE= 1,90), el 81,48% tuvo un peso al nacer adecuado para su edad gestacional ($n = 44$), el peso al nacer promedio fue de 1.736,85 gramos (DE= 489,84) y la talla al nacer, 41,88 cms (DE=3,42) (Tabla 2).

Adicionalmente, cuatro pacientes requirieron reanimación al nacer, y esta reanimación fue básica. El 90,74% de los pacientes (n = 49) nació por cesárea, el 81,48% de las gestaciones fueron únicas (n = 44) y el 81,08% de los pacientes recibió esteroides prenatales (n = 30).

En el 84,91% de los casos los pacientes tenían dificultad respiratoria moderada al ingreso a la UCIN (n = 45) y el 68,52% recibió un INSURE temprano (n = 37), con una edad promedio al recibirlo de 2,56 horas (DE=3,42). En el 94,44% de los casos el soporte respiratorio posterior a INSURE fue el CPAP (n = 51) y en el 77,78% de los casos, la técnica INSURE fue exitosa (n=42).

El 29,63% de los pacientes tuvo un ductus arterioso que ameritó cierre farmacológico (n = 16), el 25,93% requirió ventilación mecánica invasiva (n = 14), con un tiempo total promedio de ventilación de 1,5 días (DE=3,52) y el tiempo total promedio de soporte con oxígeno (O₂) suplementario fue de 8,59 días (DE=9,09).

Desenlaces durante el seguimiento

Cuatro pacientes desarrollaron displasia broncopulmonar, ocho pacientes, retinopatía; en seis casos, grave. Cuatro pacientes tuvieron hipoacusia, y dos pacientes, alteraciones del neurodesarrollo. No hubo fallecimientos (Tabla 3).

Comparación de desenlaces entre pacientes con fracaso y éxito al aplicar INSURE

El desarrollo de displasia broncopulmonar fue más frecuente en el grupo de pacientes en los que el INSURE fue fallido (25% frente al 2,38%, $p = 0,030$). No hubo casos de dependencia de oxígeno en la cohorte, encontrándose una mayor proporción de casos de retinopatía y retinopatía grave en el grupo de pacientes en los que el INSURE fue fallido, situación que no fue estadísticamente significativa (25% frente al 11,9%, $p = 0,356$; y 16,67% frente al 9,52%, $p = 0,604$).

Hubo una mayor proporción de pacientes con hipoacusia, alteraciones o sospecha de alteraciones del neurodesarrollo en el grupo de pacientes en los que la técnica fue exitosa, pero esto tampoco fue estadísticamente significativo (16,67%, 5,88% y 11,76% frente a 0, 0 y 8,33%, $p = 0,549$ y $p = 1$) (Tabla 4).

Comparación de las mediciones iniciales entre pacientes con o sin complicaciones

Los pacientes con complicaciones tuvieron promedios menores de edad gestacional (30,49 semanas frente a 32,58, $p = 0,00006$), peso (1.418,23 gramos frente a 1.883,24, $p = 0,0013$) y talla al nacer (39,59 centímetros frente a 42,93, $p = 0,0013$), APGAR al minuto (6,65 frente a 7,45, $p = 0,016$) y a los cinco minutos (8 frente a 8,64, $p = 0,026$) que los pacientes sin complicaciones. Con mayor frecuencia tuvieron ductus que recibió manejo farmacológico (58,82% frente al 16,22%, $p = 0,0026$). Tuvieron un mayor promedio de estancia en UCIN (35,06

días frente a 16,16, $p = 0,0016$) y tiempo con soporte de oxígeno (16,06 días frente a 5,16, $p = 0,0003$). Finalmente tuvieron que ser ventilados con más frecuencia (47,06% frente al 16,22%, $p = 0,022$), teniendo también un promedio mayor de tiempo con ventilación mecánica (3,53 días frente a 0,57, $p = 0,014$) (Tabla 5).

DISCUSIÓN

La técnica INSURE reduce la necesidad de VM, así como de dosis adicionales de surfactante y mejora la oxigenación en recién nacidos con SDR por déficit de surfactante¹⁹, por lo que se espera que su uso cada vez más extendido contribuya a disminuir los potenciales efectos adversos tempranos y tardíos de la ventilación mecánica en recién nacidos prematuros.

Existen pocos trabajos que evalúan los resultados a largo plazo de prematuros que cursaron con SDR por déficit de surfactante de acuerdo a la estrategia de manejo utilizada. Walsh realizó un estudio retrospectivo en el que se proponía comparar la duración de la ventilación de mortalidad y los resultados adversos del desarrollo neurológico en 5364 recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer (501-1000g), confirmando que el riesgo de mortalidad y discapacidad del desarrollo neurológico aumenta de forma dramática si el prematuro requiere ventilación mecánica prolongada¹¹.

En la década de los 90 se publicó una serie de ensayos clínicos que buscaban hacer seguimiento a largo plazo, en especial neurodesarrollo, retinopatía y displasia broncopulmonar a prematuros con SDR que fueron tratados con surfactante exógeno versus placebo y los resultados fueron analizados en general concluyendo que no hubo diferencia significativa en los resultados en los dos grupos, sin embargo, dichos estudios no tomaron en cuenta el modo ventilatorio²⁰.

En las últimas dos décadas se ha comprobado el beneficio de la ventilación no invasiva (VNI) en el manejo de SDR y la disminución de DBP²⁹, sin embargo existen más dudas sobre su efecto en términos de ROP y alteraciones del neurodesarrollo, llevándose a cabo muy pocos estudios al respecto, los cuales están reunidos en la revisión de Belligere y colaboradores²¹. Dicha revisión incluye nueve estudios muy heterogéneos en cuanto a edad gestacional, peso al nacer, terapias empleadas y tiempo de seguimiento, concluyendo que con el aumento de la supervivencia de los bebés prematuros en los países en desarrollo existe una creciente incidencia de ROP y llama la atención su aparición en sus formas más graves y en neonatos con peso al nacer mayor de 1500 g y mayor de 32 semanas de edad gestacional, lo cual no es habitual²². Los hallazgos anteriores, se asocian a uso indiscriminado de oxígeno suplementario y pobres políticas de diagnóstico precoz. En segundo lugar, concluye que los niños con ROP, en sus estadios más avanzados, asocian alteraciones del neurodesarrollo. En resumen, este trabajo no correlaciona estos resultados con las terapias empleadas como el soporte ventilatorio o el uso de surfactante.

En el presente estudio, de la cohorte BREATHING formada por neonatos prematuros a los que se aplicó INSURE, técnica que combina el uso del surfactante y la VNI, se seleccionaron los pacientes a quienes se les hizo seguimiento mínimo de 3 meses y hasta un año, en Programa Madre Canguro, para determinar los resultados a largo plazo y su relación con el éxito o fracaso de la técnica.

La cohorte BREATHING Fase 3 conformada por 54 pacientes, en su totalidad prematuros, con edad gestacional promedio de 31,9 semanas, en su mayoría con peso adecuado para la edad y peso al nacer promedio de 1736 gramos, en general con mayor edad gestacional y peso al nacer que los pacientes incluidos en otros estudios de seguimiento de prematuros como los ya mencionados^{20,21}, situación que les confiere mejor pronóstico, y podría explicar una alta tasa de éxito de la técnica INSURE del 77,78%.

La comorbilidad asociada más frecuente fue el ductus arterioso persistente con indicación de cierre farmacológico, que podría explicar algunos de los casos de falla de la técnica y que también podría influir en los resultados a largo plazo en especial sobre el neurodesarrollo, tal como lo demostró Janz-Robinson al comparar los resultados del desarrollo neurológico de los recién nacidos extremadamente prematuros con diagnóstico de ductus arterioso permeable (PDA) que fueron tratados médica o quirúrgicamente y aquellos que no fueron diagnosticados con PDA o que no se sometieron a tratamiento para PDA, encontrando que el tratamiento para PDA puede estar asociada con un mayor riesgo de resultados adversos del desarrollo nervioso a la edad de 2-3 años²³. El tiempo total promedio de ventilación mecánica de solo 1,5 días, es mucho menor al promedio de días de ventilación mecánica en otros trabajos de seguimiento^{11,21} y confiere menor riesgo de complicaciones.

La retinopatía de la prematuridad fue la complicación más frecuente, seis de los ocho casos encontrados con retinopatía grave, evento que se correlaciona con lo descrito por Beligere^{21,21} y que sugiere se debe incentivar aún más el uso cuidadoso del oxígeno suplementario, así como protocolos estrictos de seguimiento intrahospitalarios y ambulatorios.

Se presentaron dos casos de alteración del neurodesarrollo y cinco casos con sospecha que corresponden a alteraciones sutiles o transitorias mencionadas en la literatura que ameritan un seguimiento mayor para establecer su comportamiento^{24,25,26,27}. La hipoacusia estuvo presente en un porcentaje importante de los pacientes, teniendo en cuenta la falta de datos al respecto, resaltando la importancia en mejorar el seguimiento de hipoacusia en este grupo de alto riesgo²⁸.

En la comparación entre INSURE exitoso y fallido el desarrollo de displasia broncopulmonar fue más frecuente en el grupo de pacientes en los que el INSURE fue fallido, con una diferencia estadísticamente significativa, dato que se correlaciona con lo descrito en un meta-análisis sobre la disminución del daño

pulmonar y de la displasia broncopulmonar en prematuros que se manejan con VNI²⁹, encontrándose en estos pacientes una adecuada cobertura de administración profiláctica de palivizumab con un potencial efecto favorable sobre la morbilidad por virus sincitial respiratorio en este grupo de riesgo ³⁰.

La retinopatía también fue más frecuente en el grupo de INSURE fallido, pero no fue estadísticamente significativo, sin embargo podría plantearse en nuevo estudio aumentando la muestra y controlando las variables edad gestacional y peso al nacimiento que son también factores de riesgo descritos en la literatura ³¹. Por otro lado, las variables alteración del neurodesarrollo e hipoacusia fueron las que menos se correlacionaron con INSURE fallido, variables más claramente relacionadas con la edad gestacional, con una relación inversamente proporcional³² y con hemorragia intraventricular con un solo caso en los pacientes estudiados.

Al comparar las mediciones iniciales entre pacientes con y sin complicaciones, los pacientes con complicaciones tuvieron edades gestaciones, peso al nacer menores y valoración APGAR con menores valores, con significancia estadística, factores ampliamente descritos para mayor riesgo de complicaciones. También fue más frecuente el ductus arterioso persistente con indicación de cierre farmacológico con una diferencia estadísticamente significativa, condición que sumada al SDR empeora el pronóstico y podría explicar en parte la falla de la técnica, no así la sepsis neonatal que tuvo una distribución similar en ambos grupos. Por último, los pacientes con complicaciones tuvieron mayor promedio de estancia en UCIN, tiempo con soporte de oxígeno, tuvieron que ser ventilados con más frecuencia, teniendo también un promedio mayor de tiempo con ventilación mecánica, factores todos ellos que son conocidos sobre todo para displasia broncopulmonar y retinopatía de la prematuridad.

La principal limitación del presente estudio, fue el tamaño de la muestra, una proporción importante de pacientes no llevó seguimiento en PMC, desventaja que se puede presentar en estudios de tipo cohorte lo cual puede afectar los resultados. En segundo lugar, la información insuficiente en las historias clínicas de los pacientes, que ocasionó que hubieran datos ausentes para algunas variables y que no se pudieran evaluar otras. Una de las ventajas es que los grupos INSURE exitoso e INSURE fallido son comparables por proceder de la misma cohorte. Esta tercera fase de la cohorte BREATHING, muestra por primera vez datos de seguimiento de prematuros que fueron expuestos a la técnica INSURE en una UCIN de Cartagena y permite hacer recomendaciones para optimizar el cuidado de recién nacidos prematuros y planear nuevos estudios en la misma línea.

CONCLUSIONES

La técnica INSURE es un método, que al combinar el uso del surfactante y la ventilación no invasiva, contribuye a disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros.

La retinopatía de la prematuridad es la complicación más frecuente en nuestro estudio, y aunque no se encontró una significancia estadística a favor de uso de técnica INSURE para disminuir su incidencia, si llamó la atención la frecuencia alta de la forma grave, por lo que son importantes los programas de seguimiento y el uso cuidadoso del oxígeno suplementario en las unidades de recién nacidos.

Las alteraciones del neurodesarrollo e hipoacusia fueron encontradas en nuestro estudio, sin relación con el éxito o fracaso de la técnica INSURE. Los programas de seguimiento como el Programa madre Canguro deben ser una extensión integral de cada unidad de cuidados intensivos neonatales para planear intervenciones oportunas.

El ductus arterioso persistente con repercusión fue la condición clínica más frecuentemente asociada en la evolución inicial de los pacientes estudiados y podría repercutir sobre los resultados a largo plazo.

La menor edad gestación y el menor peso al nacer son factores de riesgo para desarrollar complicaciones en pacientes prematuros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- ¹ WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. 2015
 - ² Erik A. Jensen, Aasma Chaudhary, Zulfiqar A. Bhutta, Haresh Kirpalani. Non-invasive respiratory support for infants in low- and middle-income countries. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016
 - ³ Tonse N.K. Raju, Caroline Signore. Prematurity. En: *Avery's Diseases of the Newborn*, Ninth Edition. 2012, Chapter 14, 140-145
 - ⁴ Ministerio de Salud y Protección Social. Análisis de situación de salud. Colombia 2016. Informe de análisis. Bogotá.D.C.: Imprenta Nacional de Colombia; 2016.
 - ⁵ Gregory GA, Kitterman J, Phibbs RH, et al. Treatment of idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressures. *N Engl J Med.* 1971; 284: 1330-40.
 - ⁶ Ramadan A. Mahmoud, Charles Christoph Roehr, Gerd Schmalisch. Current methods of non-invasive ventilatory support for neonates. *Paediatric Respiratory Reviews* 12 (2011) 196–205.
 - ⁷ Verder H, Robertson B, Greisen G, et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1051-5.
 - ⁸ Pfister RH, Soll RF. Initial respiratory support of preterm infants: the role of CPAP, the INSURE method, and noninvasive ventilation. *Clin Perinatol.* 2012;39(3):459-81.
 - ⁹ C. Arpino, E. Compagnone, M.L. Montanaro, D. Cacciatore, A. De Luca, A. Cerulli, et al. Preterm birth and neurodevelopmental outcome: A review *Child's Nervous System*, 26 (2010), pp. 1139–1149
 - ¹⁰ A.T. Bhutta, M.A. Cleves, P.H. Casey, M.M. Cradock, K.J.S. Anand Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: A meta-analysis *JAMA*, 288 (2002), pp. 728–737
 - ¹¹ Walsh MC, Morris BH, Wrage LA, et al. Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *J Pediatr* 2005; 146(6):798–804.
 - ¹² Kitchen WH, Ford GW, Doyle LW, et al: Health and hospital readmissions of very-low-birth-weight and normal-birth-weight children. *Am J Dis Child* 1990; 144: pp. 213-218
 - ¹³ Doyle LW, Ford G, and Davis N: Health and hospitalisations after discharge in extremely low birth weight infants. *Semin Neonatol* 2003; 8: pp. 137-145
 - ¹⁴ Nagamani B. et al. Retinopathy of prematurity and neurodevelopmental disabilities in premature infants. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 20 (2015) 346e353
 - ¹⁵ Arias A, Bustamante H, Rojas I, Molina G, Benavides M, Técnica INSURE (Intubación, surfactante, extubación) en una unidad de cuidados intensivos neonatal de Cartagena De Indias, Colombia. Cohorte BREATHING. [tesis]. Cartagena De Indias (Colombia): Universidad De Cartagena; 2013. Recuperado a partir de: <http://190.242.62.234:8080/jspui/bitstream/11227/1805/1/TRABAJO%20DE%20INVESTIGACION%20FINAL%20ANGELICA%20ARIAS.pdf>
 - ¹⁶ Dani C, Corsini I, Poggi C. Risk factors for intubation-surfactant-extubation (INSURE) failure and multiple INSURE strategy in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2012;88 Suppl 1:S3-4.
 - ¹⁷ Gien J. Controversies in the Management of Patent Ductus Arteriosus. *Neoreviews.* 2008;9(10):e477 – 82
 - ¹⁸ Sánchez M, Moreno J, Botet F, Fernández J. R., Herranz G, Rite S. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *Anales de Pediatría.* 2013.

-
- ¹⁹ Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-Salamon M, Jonsson B, Blennow M. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. *J Perinatol*. 2007;27(7):422-7.
- ²⁰ W. Long, J. Zucker, E. Kraybill. Symposium on synthetic surfactant. II: perspective and commentary. *J Pediatr*, 126 (1995), pp. S1-S4
- ²¹ Beligere N, Perumalswamy V, Tandon M, et al. Retinopathy of prematurity and neurodevelopmental disabilities in premature infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20:346–353
- ²² Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA y cols. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Br J Ophthalmol* 2002;86: 696-700.
- ²³ Janz-Robinson EM, Badawi N, Walker K, Bajuk B, Abdel-Latif ME; Neonatal Intensive Care Units N . Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated for patent ductus arteriosus: a population-based cohort study. *J Pediatr*. 2015;167:1025–1032
- ²⁴ Salt A, and Redshaw M: Neurodevelopmental follow up after preterm birth: follow up after two years. *Early Hum Dev* 2006; 82: pp. 185
- ²⁵ Wolke D, et al: The cognitive outcome of very preterm infants may be poorer than often reported: an empirical investigation of how methodological issues make a big difference. *Eur J Pediatr* 1994; 153: pp. 906
- ²⁶ Ilaria C., Myriam B, Jean-Francois T. Comparison of Griffiths-II and Bayley-II tests for the developmental assessment of high-risk infants. *Infant Behavior & Development* 41 (2015) 17–25
- ²⁷ AmielTison C, et al: Neurologic examination of the infant and newborn. New York: Masson Publishing, 1983.
- ²⁸ Hearing loss in children with very low birth weight: current review of epidemiology and pathophysiology Cristobal R, Oghalai JS. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008 Nov;93(6):F462-8.
- ²⁹ Schmolzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung PY. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5980. doi: 10.1136/bmj.f5980
- ³⁰ Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics* 1998 September;102(3 Pt 1):531-7.
- ³¹ Ann H, Lois S, Olaf D. Retinopathy of prematurity. *Lancet* 2013; 382: 1445–57
- ³² Oskoui M, et al: An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: pp. 509

TABLAS Y FIGURAS

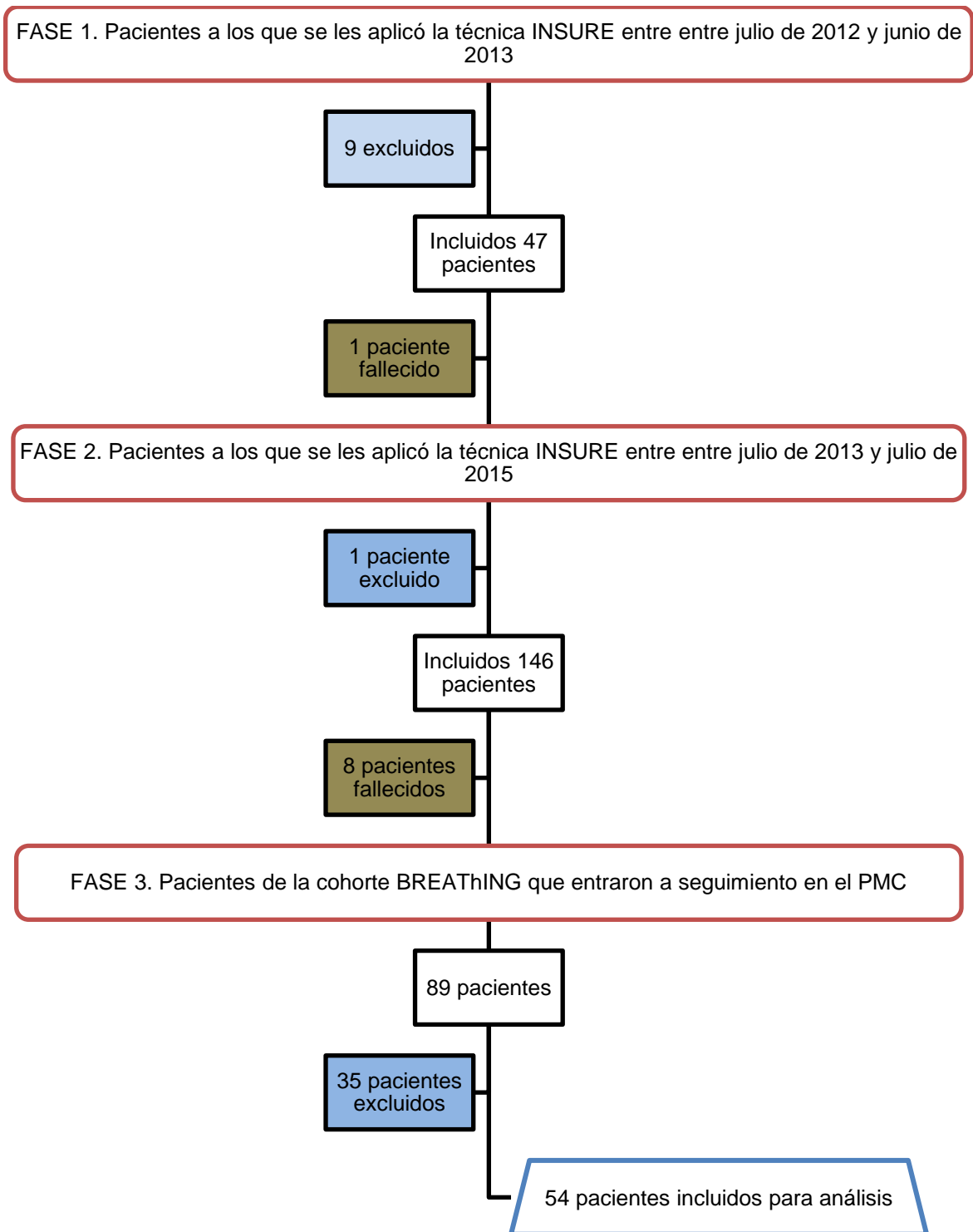


Figura 1. Flujograma de la selección de pacientes Fase 3 de la cohorte BREATHING

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes que conforman la cohorte BREATHING Fase 3.

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	(n=54)
Seguridad social	
Vinculado	0
Subsidiado	8 (14,81)
Contributivo	43 (79,63)
Prepagada	1 (1,85)
Particular	1 (1,85)
Régimen especial	1 (1,85)
Localidad residencia de los padres	
Localidad Histórica y del Caribe Norte	13 (24,53)
Localidad de la Virgen y Turística	15 (28,30)
Localidad Industrial de la Bahía	23 (43,40)
Turbaco	1 (1,89)
Santa Rosa	1 (1,89)
SD	1
Lugar de nacimiento	
Institución	45 (83,33)
Otra institución	8 (15,09)
SD	1
Cartagena de Indias	54 (100)
Sexo	
Masculino	21 (38,89)
Femenino	33 (61,11)

Las variables cualitativas se expresan como n (%). SD: Sin datos.

Tabla 2. Antecedentes perinatales y clínicos de los pacientes que conforman la cohorte BREATHING Fase 3.

ANTECEDENTES PERINATALES Y CLÍNICOS	(n=54)
Edad gestacional	31,92±1,90 (27 - 36) 32
Clasificación al nacer	
Adecuado	44 (81,48)
Grande	5 (9,26)
Pequeño	5 (9,26)
Peso al nacer (gramos)	1.736,85±489,84 (700 - 3.070) 1.755,0
Talla al nacer (centímetros)	41,88±3,42 (31 - 49) 42
Apgar al minuto	7,18±1,06 (3 - 9) 7
SD	4
Apgar a los 5 minutos	8,42±0,88 (5 - 10) 9
SD	4
Respiración espontánea al nacer	48 (94,12)
SD	3
Necesidad de reanimación al nacer	4 (7,69)
SD	2
Tipo de reanimación	
Básica	4 (100)
Vía del parto	
Cesárea	49 (90,74)
Vaginal	5 (9,26)

Tipo de embarazo	
Único	44 (81,48)
Múltiple	10 (18,52)
Uso de esteroides prenatales	30 (81,08)
SD	17
Dosis de esteroides prenatales	1,93±0,26 (1 - 2) 2
SD	1
Gravedad de la dificultad respiratoria	
Leve	4 (7,55)
Moderada	45 (84,91)
Grave	4 (7,55)
SD	1
Tipo de INSURE	
Tardío	17 (31,48)
Temprano	37 (68,52)
Edad al recibir INSURE (horas)	2,56±3,46 (0 - 15,25) 1
SD	5
Soporte respiratorio posterior a INSURE	
CPAP	51 (94,44)
NPPIV	3 (5,56)
Estancia en UCIN (Días)	22,11±15,56 (4 - 74) 18,5
Ductus arterioso que recibió cierre farmacológico	16 (29,63)
SD	10
Hemorragia pulmonar	1 (1,85)
Hipertensión pulmonar	1 (1,85)
Hemorragia intraventricular	1 (1,85)
Enterocolitis necrotizante	4 (7,41)
Sepsis temprana	6 (11,11)
Sepsis tardía	4 (7,41)
Cultivos positivos	1 (1,85)
Necesidad de Ventilación Mecánica Invasiva	14 (25,93)
Neumonía asociada al ventilador	0
Tiempo total de ventilación mecánica invasiva (Días)	1,5±3,52 (0 - 16) 0
Tiempo total de soporte con O2 (Días)	8,59±9,09 (1 - 47) 5
Profilaxis con Palivizumab	44 (84,62)
Sin indicación	8 (15,38)
SD	2

Las variables cuantitativas son expresadas como promedio más/menos su desviación estándar. Xmín: Menor valor que toma la variable. X máx: Mayor valor que toma la variable. Mediana. Las variables cualitativas se expresan como n (%). SD: Sin datos.

Tabla 3. Desenlaces de los pacientes que conforman la cohorte BREATHING Fase 3.

DESCENLACES	Total (n=54)	Pacientes seguidos hasta los 3 meses (n=17)	Pacientes seguidos hasta los 6 meses (n=11)	Pacientes seguidos hasta los 9 meses (n=2)	Pacientes seguidos hasta los 12 meses (n=24)
Displasia broncopulmonar	4 (7,41)	1 (5,88)	2 (18,18)	0	1 (4,17)
Dependencia de oxígeno	0	0		0	0
Retinopatía	8 (14,81)	2 (11,76)	1 (9,09)	0	5 (20,83)
Retinopatía grave	6 (11,11)	1 (5,88)	1 (9,09)	0	4 (16,67)
Hipoacusia	4 (12,9)	0	0	0	4 (20)
SD	23	12	6	1	4
Neurodesarrollo					
Alterado	2 (4,35)	0	0	0	2 (8,33)
Sospecha	5 (10,87)	1 (9,09)	0	0	4 (16,67)
No alterado	39 (84,78)	10 (90,91)	9 (100)	2 (100)	18 (75,0)
SD	8	6	2		
Fallecidos	0	0	0	0	0

Las variables cualitativas se expresan como n (%). SD: Sin datos.

Tabla 4. Comparación de desenlaces entre pacientes con fracaso y éxito al aplicar INSURE.

DESCENLACE	Total (n=54)	Técnica exitosa (n=42)	Fracaso en la técnica (n=12)	p
Displasia broncopulmonar	4 (7,41)	1 (2,38)	3 (25)	0,03078*
Dependencia de oxígeno	0	0	0	No aplica
Retinopatía	8 (14,81)	5 (11,9)	3 (25)	0,3561
Retinopatía grave	6 (11,11)	4 (9,52)	2 (16,67)	0,6048
Hipoacusia	4 (12,9)	4 (16,67)	0	0,5497
SD	23	18	5	
Neurodesarrollo				1
Alterado	2 (4,35)	2 (5,88)	0	
Sospecha	5 (10,87)	4 (11,76)	1 (8,33)	
No alterado	39 (84,78)	28 (82,35)	11 (91,67)	
SD	8	8		
Fallecidos	0	0	0	No aplica

Las variables cualitativas se expresan como n (%). SD: Sin datos.

Tabla 5. Comparación de las mediciones iniciales entre pacientes con o sin complicaciones.

MEDICIONES INICIALES	Sin complicaciones (n=37) (68,52)	Con complicaciones (n=17) (31,48)	p
Localidad residencia de los padres			0,7457
Localidad Histórica y del Caribe Norte	7 (19,44)	6 (35,29)	
Localidad de la Virgen y Turística	10 (27,78)	5 (29,41)	
Localidad Industrial de la Bahía	17 (47,22)	6 (35,29)	
Turbaco	1 (2,78)	0	
Santa Rosa	1 (2,78)	0	
SD	1		
Lugar de nacimiento			1
Institución	30 (83,33)	15 (88,24)	
Otra institución	6 (16,67)	2 (11,76)	
SD	1		
Cartagena de Indias	37 (100)	17 (100)	No aplica
Edad gestacional	32,58±1,70 (29 - 36) 33	30,49±1,50 (27 - 33) 31	0,00006032*
Clasificación al nacer			0,09001
Adecuado	33 (89,19)	11 (64,71)	
Grande	2 (5,41)	3 (17,65)	
Pequeño	2 (5,41)	3 (17,65)	
Sexo			0,4038
Masculino	13 (35,14)		
Femenino	24 (64,86)		
Peso al nacer (gramos)	1.883,24±445,91 (1.300 – 3.070) 1.800	1.418,23±435,91 (700 – 2.300) 1.390	0,001348*
Talla al nacer (centímetros)	42,93±2,95 (37 – 49) 43	39,59±3,32 (31 – 45) 39	0,00136*
Apgar al minuto	7,45±0,79 (5 - 9) 8	6,65±1,32 (3 - 8) 7	0,01617*
SD	4		
Apgar a los 5 minutos	8,64±0,69 (7 - 10) 9	8±1,01 (5 - 9) 8	0,0265*
SD	4		
Respiración espontánea al nacer	34 (97,14)	14 (87,5)	0,2286
SD	1	1	
Necesidad de reanimación al nacer	1 (2,86)	3 (17,65)	0,0967
SD	2		
Vía del parto			0,645
Cesárea	34 (91,89)	15 (88,24)	
Vaginal	3 (8,11)	2 (11,76)	
Tipo de embarazo			0,1441
Único	28 (75,68)	16 (94,12)	
Gemelar	9 (24,32)	1 (5,88)	
Uso de esteroides prenatales	18 (75)	12 (92,31)	0,3828
SD	13	4	
Dosis de esteroides prenatales	1,94±0,24 (1 – 2) 2	1,91±0,30 (1 – 2) 2	0,7588
SD		1	
Gravedad de la dificultad respiratoria			0,8201
Leve	3 (8,11)	1 (6,25)	
Moderada	32 (86,49)	13 (81,25)	
Severa	2 (5,41)	2 (12,50)	
SD		1	
Tipo de INSURE			0,1379
Tardío	14 (37,84)	3 (17,65)	
Temprano	23 (62,16)	14 (82,35)	
Edad al recibir INSURE (horas)	2,56±3,11 (0 - 13) 1	2,51±4,14 (0 – 15,25) 1	0,4453

SD	5		
Soporte respiratorio posterior a INSURE			0,2303
CPAP	36 (97,3)	15 (88,24)	
NPPIV	1 (2,7)	2 (11,76)	
Técnica INSURE exitosa	31 (83,78)	11 (64,71)	0,1616
Días de estancia en UCIN	16,16±7,48 (4 - 30) 17	35,06±20,39 (8 - 74) 28	0,001611*
Ductus arterioso que recibió cierre farmacológico	6 (16,22)	10 (58,82)	0,002654*†
Hemorragia pulmonar	0	1 (5,88)	0,3148
Hipertensión pulmonar	1 (2,7)	0	1
Hemorragia intraventricular	0	1 (5,88)	0,3148
Enterocolitis necrotizante	1 (2,7)	3 (17,65)	0,08708
Sepsis temprana	4 (10,81)	2 (11,76)	1
Sepsis tardía	1 (2,7)	3 (17,65)	0,08708
Cultivos positivos	0	1 (5,88)	0,3553
Necesidad de Ventilación Mecánica Invasiva	6 (16,22)	8 (47,06)	0,02299
Neumonía asociada al ventilador	0	0	No aplica
Tiempo total de ventilación mecánica invasiva (días)	0,57±1,52 (0 - 7) 0	3,53±5,42 (0 - 16) 0	0,01074*
Tiempo total de soporte con O2 (días)	5,16±3,40 (1 - 14) 3	16,06±12,71 (2 - 47) 13	0,0003056*
Profilaxis con Palivizumab	27 (100) (77,14)	17 (100)	0,042/ No aplica
Sin indicación	8 (22,86)	0	
SD	2		

Las variables cuantitativas son expresadas como promedio más/menos su desviación estándar. X mín: Menor valor que toma la variable. X máx: Mayor valor que toma la variable. Mediana. Las variables cualitativas se expresan como n (%). SD: Sin datos. * p menor a 0,05. †En este análisis se compararon solo los pacientes con y sin Ductus. Se excluyeron del análisis los pacientes que no tenían ductus o en los que no había información. No obstante, los porcentajes sí corresponden al total de los pacientes.