



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

TESIS DE MAESTRÍA
**EFICACIA DE LA ADICIÓN DE BUDESONIDA A PORACTANT ALFA PARA PREVENIR
DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN PREMATUROS CON SINDROME DE
DIFICULTAD RESPIRATORIA (ECCA ADD-ON).**

RAUL HECTOR ROQUE SANCHEZ

DIRECTOR DE TESIS
D en C Leticia Yañez Estrada
CO-DIRECTOR DE TESIS
M en C Mauricio Pierdant Pérez

ASESOR
M en C Francisco Jesús Escalante Padrón
San Luis Potosí, S.L.P.

Diciembre 2019

DIRECTOR DE TESIS	
D. en C. Leticia Yañez Estrada	
CO-DIRECTOR DE TESIS	
M. en C. Mauricio Pierdant Pérez	
ASESOR	
M. en C. Francisco Jesús Escalante Padrón	
SINODALES	
D. en C. Antonio Augusto Gordillo Moscoso	
M.en C. Amado Nieto Caraveo	
Dra. Ana Ruth Mejía Elizondo	
Dra. Liz Wendy Baca Rodríguez	
M. en C. Ma. Del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico, Facultad de Medicina UASLP	D. en C. Antonio Augusto Gordillo Moscoso Coordinador de la Maestría en Ciencias en Investigación Clínica

INDICE

	Página
Lista de cuadros	4
Lista de figuras	4
Lista de tablas.....	4
Lista de anexos.....	4
Lista de abreviaturas.....	4
Lista de definiciones	6
Antecedentes.....	7
1. Prematurez.....	7
2. Síndrome de dificultad respiratoria.....	9
3. Displasia broncopulmonar.....	13
4. Prevención de DBP.....	17
Pregunta de investigación.....	20
Justificación	20
Objetivos	21
Hipótesis	21
Sujetos y métodos	22
Análisis estadístico.....	23
Plan de trabajo.....	27
Aspectos éticos	29
Cronograma de actividades.....	30
Resultados.....	32
Conclusiones.....	50
Bibliografía	51
Anexos.....	63

Lista de cuadros.

Cuadro 1. Definición de displasia broncopulmonar: Criterios diagnósticos.

Cuadro 2. Actualización propuesta a la definición de DBP.

Cuadro 3. Variables de estudio.

Cuadro 4. Cronograma de actividades.

Cuadro 5. Cuadro comparativo de los estudios con budesonida y surfactante.

Lista de figuras.

Figura 1. Tendencias del nacimiento prematuro en países desarrollados, Latinoamérica y el Caribe, proyectadas a 2025.

Figura 2. Apariencia radiográfica típica del SDR.

Figura 3. Diagrama de flujo del plan de trabajo.

Figura 4. Diagrama de flujo de la selección de pacientes.

Figura 5. Incidencia de DBP (Forest plot).

Figura 6. Análisis de supervivencia.

Figura 7. Análisis de sodio sérico.

Figura 8. Variable de desenlace: DBP.

Figura 9. Variable de desenlace: Defunción.

Figura 10. Variable de desenlace: DBP/Defunción.

Lista de tablas.

Tabla 1. Características maternas y neonatales.

Tabla 2. Incidencia de DBP.

Tabla 3. Incidencia de DBP en pacientes que sobrevivieron al egreso.

Tabla 4. Grado de DBP.

Tabla 5. Soporte respiratorio inicial.

Tabla 6. Uso de CPAP.

Tabla 7. Soporte ventilatorio durante la hospitalización.

Tabla 8. Número de dosis de surfactante.

Tabla 9. Duración del soporte ventilatorio.

Tabla 10. Complicaciones respiratorias.

Tabla 11. Hemorragia intraventricular.

Tabla 12. Retinopatía del prematuro.

Tabla 13. Complicaciones infecciosas

Tabla 14. Días de estancia.

Lista de anexos.

Anexo 1. Consecuencias a largo plazo de la prematurez.

Anexo 2. Fisiopatología del SDR.

Anexo 3. Diagnóstico diferencial del SDR.

Anexo 4. Fisiopatología de la DBP.

Anexo 5. Factores de riesgo para DBP.

Anexo 6. Complicaciones de la DBP.

Anexo 7. Efectos del uso de dexametasona en DBP.

Anexo 8. Estudios experimentales de budesonida y surfactante.

Anexo 9. Resumen de los estudios clínicos de budesonida y surfactante.

Anexo 10. Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis.

Anexo 11. Efectos adversos relacionados con budesonida.

Anexo 12. Otras variables de interés.

Anexo 13. Lista de aleatorización.

Anexo 14. Consentimiento informado.

Anexo 15. Análisis de concordancia.
Anexo 16. Carta de autorización del Comité de Investigación y del Comité de ética.
Anexo 17. Hoja de captura de datos.
Anexo 18. Análisis de efectos adversos.
Anexo 19. Markdown.

Lista de abreviaturas

CA: Corioamnioitis.
CPAP: Presión de distensión continua de la vía aérea (Continuous Positive Airway Pressure).
DBP: Displasia broncopulmonar.
ECN: Enterocolitis necrosante.
ELBWI: Neonato de extremadamente bajo peso al nacimiento (Extremely low birth weight infant).
EPM: Edad postmenstrual.
FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno.
GPC: Guía de práctica clínica.
ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular 1 (Intercellular Adhesion Molecule 1)
INSURE: Intubación, surfactante, extubación.
IL-1 β : Interleucina 1 beta
IL-6: Interleucina 6.
IL-8: Interleucina 8.
IL-10: Interleucina 10.
IVH: Hemorragia intraventricular
LBWI: Neonato de bajo peso al nacimiento (Low birth weight infant).
NICHD: Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development.
NHLBI: National Heart, Lung, and Blood Institute
NNTB: Número necesario para beneficiar.
O₂: Oxígeno.
OR: Razón de momios (odds ratio)
ORD: Office of Rare Diseases.
PBEG: Peso bajo para la edad
PCA: Persistencia del conducto arterioso.
RCIU: Retraso en el crecimiento intrauterino. gestacional
ROP: Retinopatía del prematuro.
RR: Riesgo relativo.
SDR: Síndrome de dificultad respiratoria.
SDG: Semanas de gestación.
SPM: Semanas postmenstruales.
SPO₂: Saturación capilar periférica de oxígeno.
TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.
VEGFA: Factor de crecimiento vascular endotelial subunidad A.
PDGFA: Factor de crecimiento derivado de plaquetas subunidad A.
FGF: Factor de crecimiento de fibroblastos.
VLBWI: Neonato de muy bajo peso al nacimiento (very low birth weight infant).
VM: Ventilación mecánica.

Lista de definiciones

Budesonida: Glucocorticoide inhalado con elevada potencia anti-inflamatoria local y baja actividad glucocorticoide sistémica.

Displasia broncopulmonar: Enfermedad crónica pulmonar, caracterizada por la presencia de insuficiencia respiratoria crónica, requerimiento de oxígeno suplementario y anormalidades radiográficas a las 36 semanas postmenstruales (SPM).

Edad postmenstrual (EPM): Suma de la edad gestacional más la edad cronológica, expresada en semanas.

Poractant alfa: Extracto de surfactante natural de origen porcino.

Prematurez: Nacimiento que ocurre antes de las 37 semanas de gestación.

Síndrome de dificultad respiratoria: Trastorno por deficiencia de surfactante, que produce insuficiencia respiratoria al nacimiento.

Surfactante pulmonar: Sustancia natural o exógena que disminuye la tensión superficial del revestimiento de la capa mucoide del alveolo pulmonar.

ANTECEDENTES.

1. Prematurez

La prematurez, nacimiento antes de las 37 semanas de gestación (sdg), es la principal causa de mortalidad neonatal y la segunda causa de mortalidad infantil antes de los 5 años de edad^[1].

Se estima que nacen al año aproximadamente 15 millones de prematuros, en la mayoría de los países la incidencia aumenta anualmente^[2] (Figura 1).

Las medidas para prevenir el nacimiento prematuro a nivel global han sido inefectivas, por lo que es primordial mejorar el pronóstico en estos neonatos para reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con la prematurez^[3].

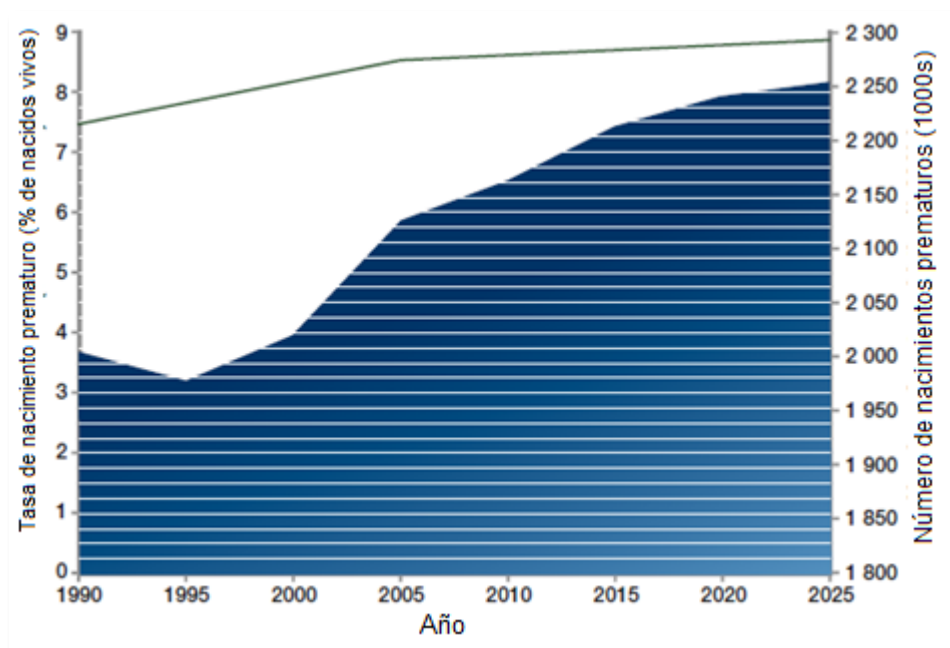


Figura 1. Tendencias del nacimiento prematuro en países desarrollados, Latinoamérica y el Caribe, proyectadas a 2025. World Health Organization; March of Dimes; The Partnership for Maternal, Newborn & Child Health; Save the Children. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. 2012. ISBN: 9789241503433

Los recién nacidos prematuros se clasifican de acuerdo a su peso al nacimiento en^[4]:

- **Neonatos de bajo peso al nacimiento (LBWI):** Cuando el peso al nacer es menor a 2500g
- **Neonatos de muy bajo peso al nacimiento (VLBWI):** Peso al nacer menor a 1500g.
- **Neonatos de extremadamente bajo peso al nacimiento (ELBWI):** Peso al nacer menor a 1000g.

Además se han definido los límites de viabilidad de esta población de acuerdo a la sobrevivencia y el pronóstico neurológico, estableciendo:^[5]

- **No viable:** Edad gestacional <23 semanas y peso al nacimiento <500g.
- **Zona gris:** Edad gestacional 23 a 24^{6/7} semanas y peso al nacimiento de 500 a 599g.
- **Viable:** Edad gestacional ≥25 semanas y peso al nacimiento ≥600g.

MORBILIDAD Y MORTALIDAD.

En el mundo, ocurren 3.1 millones de muertes neonatales al año, el 35% (1.08 millones) son causadas por complicaciones de la prematuridad. ^[2].

La morbilidad y mortalidad incrementan conforme disminuye la edad gestacional^[6], y varía de acuerdo a las condiciones socioeconómicas. La sobrevivencia de los menores de 32 sdg, es de 90% en los países desarrollados contra el 10% en los subdesarrollados^[2].

Los padecimientos más frecuentes asociados con la prematuridad son: apnea del prematuro, síndrome de dificultad respiratoria (SDR), enterocolitis necrosante (ECN), hemorragia intraventricular (IVH), infección y asfixia^[2].

A largo plazo, se asocia con mayor riesgo de parálisis cerebral, trastornos de aprendizaje y visuales; así como de enfermedades crónicas (hipertensión pulmonar, asma, falla de crecimiento, obesidad). Esto genera un alto costo social y económico en la familia, sociedad y los sistemas de salud ^[2]. (Anexo 1)

2. Síndrome de dificultad respiratoria

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) anteriormente llamado enfermedad de membrana hialina, es la principal patología en los recién nacidos pretérmino.

Se origina por la deficiencia o inactivación de la síntesis y secreción del surfactante, que es una sustancia que disminuye la tensión superficial del revestimiento de la capa mucosa del alveolo pulmonar, evitando su colapso^[7].

INCIDENCIA DEL SDR.

En países desarrollados se estima que se presenta en^[8]:

- 44% en neonatos entre 501 y 1500g
- 71% entre los neonatos de 501-750g
- 55% entre 751 y 1000g
- 37% entre 1001 y 1250g
- 23% entre 1251 y 1500g

Mientras que en países en vías de desarrollo la incidencia es mayor^[9]:

- 74% en neonatos entre 500 y 1500g
- 89% en menores de 750g
- 87% entre 750 y 999g
- 75% entre 1000 y 1249g
- 63.2% entre 1250 y 1500g

En el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, la incidencia de SDR en menores de 1500g fue de 63.8% en el año 2016^[10].

FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo son: sexo masculino, menor edad gestacional, menor peso al nacimiento y falta de esteroides prenatales^[7].

FISIOPATOLOGÍA DEL SDR.

La síntesis de surfactante es un proceso dinámico que depende de múltiples factores como; pH, temperatura y perfusión tisular, puede ser afectada por; frío, hipovolemia,

hipoxemia y acidosis, así como por la exposición a ventilación mecánica y a concentraciones elevadas de oxígeno^[7].

El resultado de estos eventos es la disminución en la distensibilidad pulmonar, hipoventilación alveolar, alteración en la relación ventilación/perfusión, hipoxemia severa e hipoperfusión sistémica (Anexo 2)^[7].

La historia natural del SDR es modificada actualmente por la aplicación de surfactante exógeno y la ventilación no invasiva al nacimiento^[7].

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SDR.

Los signos clínicos de SDR son:

- Quejido espiratorio por cierre parcial de la glotis durante la espiración como un mecanismo de atrapamiento de aire para mantener la capacidad residual funcional.
- Retracción esternal por colapso de la caja torácica.
- Aleteo nasal.
- Cianosis y requerimiento de oxígeno por cortocircuito de derecha a izquierda a través del foramen oval y el conducto arterioso
- Frecuencia respiratoria aumentada por encima del valor normal de 30 a 60 respiraciones por minuto.

Estos signos aparecen en etapa temprana, generalmente al nacimiento o dentro de las primeras 6 horas de vida.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS (figura 2)^[7].

- Presencia de patrón reticulogranular difuso con apariencia en “vidrio esmerilado”.
- Broncogramas aéreos.
- Distribución típicamente homogénea y simétrica en ambos campos pulmonares.
- La aplicación previa de surfactante puede modificar esta distribución, presentándose de manera asimétrica.



Figura 2. Apariencia radiográfica típica del SDR. Tomado de: Wambach J, Hamvas A. Pathophysiology and Management of Respiratory Distress Syndrome. FANAROFF AND MARTIN'S NEONATAL-PERINATAL MEDICINE. 10th edition. 2015;1074-1086.

DIAGNÓSTICO DE SDR.

Aunque puede establecerse por documentación bioquímica o por estudio histopatológico, la mayoría de las publicaciones se basan en[7]:

- Presencia de signos clínicos.
- Prematurez.
- Apariencia radiográfica característica.
- Exclusión de otras causas de dificultad respiratoria (anexo 3).

Sin embargo, la apariencia radiográfica clásica, se ve con menor frecuencia en la actualidad debido al tratamiento temprano con surfactante y al uso de presión positiva continua de la vía aérea (CPAP)[11].

TRATAMIENTO DEL SDR.

Consiste en ofrecer soporte a la transición a la vida extrauterina mediante estabilización y suplementando con surfactante exógeno[11].

En bebés que respiran espontáneamente se utiliza soporte no invasivo con CPAP, mediante mascarilla o puntas nasales. Los que presentan apnea o bradicardia requieren ventilación gentil con presión positiva intermitente[11].

Aproximadamente la mitad de los recién nacidos con SDR tendrán falla al tratamiento y requerirán ventilación mecánica (VM)[12].

Tratamiento con surfactante exógeno.

El surfactante exógeno se administra mediante una sonda de calibre pequeño a través de un tubo endotraqueal colocado por intubación^[11].

Con el objetivo de evitar o disminuir el uso de ventilación mecánica, se recomienda utilizar la estrategia INSURE (intubación, surfactante, extubación a CPAP) cuando los neonatos muestren signos de SDR y requieran más de 30% de oxígeno para mantener saturaciones normales en las primeras 2 horas de vida^[11], ya que ha demostrado ser predictivo de falla respiratoria a las 6 horas de vida^[13].

En los últimos años, se han desarrollado técnicas menos invasivas para la administración de surfactante, introduciendo un catéter delgado en la tráquea por laringoscopia directa o video (LISA, *Less Invasive Surfactant Administration*)^[14]. Los estudios sugieren que pudiera ser un método superior para reducir la necesidad de ventilación mecánica y muerte o DBP, en sitios con personal experimentado en esta técnica^[15].

Si se requiere intubación durante la estabilización, debe administrarse surfactante cuanto antes, verificando la correcta colocación del tubo endotraqueal por auscultación^[11].

Existen dos preparaciones de surfactante disponibles en nuestro medio, derivadas de animales; beractant, de origen bovino y poractant alfa, de origen porcino^[16].

La aplicación de poractant alfa, comparado beractant, ha demostrado disminuir^[17]:

- Riesgo combinado de muerte/requirimiento de O₂ a las 36 spm (RR1.30 [1.04, 1.64]).
- PCA que requiera tratamiento (RR 1.86 [1.28, 2.70]).
- Necesidad de segunda dosis de surfactante (RR1.57 [1.29, 1.92]).

En nuestro país, en la GPC “Tratamiento con surfactante en el síndrome de dificultad respiratoria aguda del neonato pretérmino en el segundo y tercer nivel de atención” ISSSTE-308-13, se describe que el beneficio es mayor para los pacientes con surfactante de origen porcino (poractant alfa) que bovino (beractant).^[16]

Debido a las ventajas de poractant alfa sobre beractant, en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” se está utilizando para el tratamiento de SDR en neonatos menores de 1500g desde el año 2012.

Los efectos secundarios a la administración del surfactante incluyen^[18]:

- Obstrucción transitoria de la vía aérea
- Desaturación
- Bradicardia
- Alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral
- Alteraciones en la actividad eléctrica cerebral.

Además, por la rápida mejoría del volumen pulmonar, la capacidad residual funcional y la distensibilidad, se pueden requerir cambios rápidos en la ventilación mecánica para minimizar el riesgo de daño pulmonar y de fuga aérea^[18].

COMPLICACIONES DEL SDR.

Las principales complicaciones en neonatos que padecieron SDR son; persistencia del conducto arterioso (PCA), 30%, ^[19] displasia broncopulmonar (DBP), 23%^[19], sepsis tardía 21%,^[20] hemorragia intracraneana (IVH): 20% ^[21] y hemorragia pulmonar 11%^[22].

3. Displasia broncopulmonar

FISIOPATOLOGÍA DE LA DBP.

La respuesta pulmonar al oxígeno y a la ventilación mecánica en el prematuro, se caracteriza por un desbalance de factores pro-inflamatorios y anti-inflamatorios^[23] (Anexo 4).

Esta interacción induce daño tisular pulmonar, apoptosis celular e inactivación del surfactante, y puede ocurrir incluso in útero, como en los casos de coriamnioitis.

El uso de presiones elevadas de oxígeno puede causar adicionalmente, daño pulmonar por la producción de especies reactivas, que generan peroxidación de lípidos y agravan el daño tisular por proteasas

EPIDEMIOLOGÍA DE LA DBP.

En la NICHD Neonatal research network, la incidencia fue de 22%, con variaciones entre las instituciones del 10% al 50% [8].

En el Instituto Nacional de Perinatología, la incidencia de DBP en menores de 1500g oscila entre el 20% y el 40%, y en menores de 1000g de 40 a 60% [24].

En el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, la incidencia de DBP en menores de 1500g en el año 2016 fue de 80%^[10].

FACTORES DE RIESGO PARA DBP.

Los principales factores de riesgo para DBP son; retraso en el crecimiento intrauterino, falta de esteroides prenatales, presencia de infecciones in útero, menor edad gestacional y peso, sexo masculino, nivel de atención hospitalario, necesidad de ventilación mecánica y oxígeno suplementario y persistencia del conducto arterioso (Anexo 5).^[25]

DEFINICIÓN DE DBP

DBP “clásica”

El término displasia broncopulmonar (DBP), lo utilizó por primera vez Northway en 1967^[26]. Se caracterizaba por daño predominante de las vías aéreas, metaplasia epitelial, hipertrofia de músculo liso y fibrosis parenquimatosa alternada por enfisema. Se estadificaba con base en los cambios radiográficos y al requerimiento de oxígeno a los 28 días de vida^[27].

En esa época se demostró que las causas primarias eran la ventilación mecánica y la exposición al oxígeno de los recién nacidos prematuros^[28].

El uso de CPAP, esteroides prenatales, así como mejores técnicas de alimentación y equipo respiratorio, han incrementado la sobrevida y el pronóstico de los recién nacidos de muy bajo peso (<1500g), produciendo cambios en la progresión clínica y radiológica de la DBP, que no concuerdan con la descripción original de Northway^[29].

En 1988, se usó el término “*Enfermedad crónica pulmonar*” en los prematuros con requerimiento de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual (EPM), ya que era

un mejor predictor de anomalías pulmonares a los 2 años de edad (Sensibilidad 63%, Especificidad 91%)[30].

En 1999, Jobe, utilizó el término de “*Nueva DBP*”, para describir la interrupción del desarrollo pulmonar que es prominente en esta forma de la enfermedad[31]. Se encuentra daño pulmonar y fibrosis mínimos, pero con una importante disminución en la septación alveolar normal y en el desarrollo microvascular, demostrando que la “*nueva*” *DBP* es menos una lesión y más un síndrome resultante de procesos que interfieren con el desarrollo pulmonar[32].

Definición actual de DBP.

La falta de una definición precisa de DBP ha sido un factor confusor en los estudios sobre DBP, ya que a la mayoría de los recién nacidos no se les realiza biopsia pulmonar o pruebas fisiológicas, y por lo tanto su problema pulmonar se define en forma clínica con base a la necesidad sostenida de oxígeno a las 36 semanas de EPM[33].

La definición de DBP fue revisada en junio de 2000, y es la que se utiliza actualmente, además se propuso continuar refiriéndose al padecimiento como displasia broncopulmonar, ya que es claramente diferente de las múltiples enfermedades crónicas en otras etapas de la vida[34]. Se define como displasia broncopulmonar a la necesidad de oxígeno durante al menos 28 días y se categoriza en leve, moderada o severa de acuerdo al requerimiento de oxígeno a la edad gestacional y postnatal. (Cuadro 1).

Actualización propuesta a la definición de DBP (NICHD 2016)[35].

En el año 2016, se propuso modificar la definición de DBP en los neonatos prematuros <32 sdg, aunque no ha sido adoptada universalmente, sugiriéndose:

- Confirmación radiográfica de enfermedad parenquimatosa pulmonar.
- Requerimiento de FiO_2 a las 36 sgm ≥ 3 días consecutivos para mantener saturación arterial de oxígeno en 90-95%, de acuerdo a los criterios establecidos (Cuadro 2).

Cuadro 1. Definición de displasia broncopulmonar: Criterios diagnósticos^[34].

Edad gestacional	<32 semanas	≥32 semanas
Tiempo de la evaluación	36 semanas postmenstruales o egreso a casa, lo que ocurra primero	>28 días, pero <56 días de edad postnatal o egreso a casa, lo que ocurra primero
Tratamiento con oxígeno >21% por al menos 28 días, más		
DBP Leve	Respira en aire ambiente a las 36 semanas o al egreso a casa, lo que ocurra primero	Respira en aire ambiente a los 56 días de edad postnatal o al egreso a casa, lo que ocurra primero
DBP moderada	Requiere <30% de oxígeno a las 36 semanas postmenstruales o al egreso, lo que ocurra primero	Requiere <30% de oxígeno a los 56 días de edad postnatal o al egreso, lo que ocurra primero.
DBP grave	Requiere >30% de oxígeno y/o presión positiva (VPP o CPAP) a las 36 semanas postmenstruales o al egreso, lo que ocurra primero	Requiere >30% de oxígeno y/o presión positiva (VPP o CPAP) a los 56 días de edad postnatal o al egreso, lo que ocurra primero

Cuadro 2. Actualización propuesta a la definición de DBP.

Grado	VPPI invasiva	n-cpap, NIPPV, canula nasal ≥3 l/min	Cánula nasal con flujo de 1 a <3 l/min	O ₂ por casco cefálico	Cánula nasal <1 l/min
I	-	21%	22-29%	22-29%	22-70%
II	21%	22-29%	≥30%	≥30%	>70%
III	>21%	≥30%			
III(A)	Muerte temprana (entre los 14 días postnatales y las 36 spm) debido a enfermedad parenquimatosa persistente y falla respiratoria que no pueda ser atribuída a otras mobildades (ECN, HIV, redirección del tratamiento, sepsis, etc.).				

COMPLICACIONES DE LA DBP.

La DBP es causa de complicaciones importantes en el período neonatal, como soporte respiratorio prolongado, mayor estancia hospitalaria, mortalidad y rehospitalización pero además se puede asociar con cambios en la función cardiopulmonar, falla en el crecimiento y peor pronóstico neurológico^[36] (Anexo 6).

4. Prevención de DBP.

La prevención de la DBP se ha enfocado principalmente en evitar el nacimiento prematuro, si esto no es posible se recomienda utilizar esteroides prenatales para maduración pulmonar. En el período neonatal se han estudiado diversas estrategias de soporte respiratorio con el uso de surfactante, así como esteroides postnatales^[35].

USO DE CORTICOSTEROIDES SISTEMICOS EN DBP.

El uso de dexametasona intravenosa ha demostrado facilitar la extubación y disminuir la DBP tanto a los 28 días de vida como a las 36 sdg.^{[37][38]}

Desafortunadamente, debido a los efectos secundarios tanto a corto como a largo plazo, principalmente en el neurodesarrollo, su uso está reservado para neonatos que no puedan ser retirados de la ventilación mecánica, y se recomienda minimizar la dosis y la duración del tratamiento ^[39] (Anexo 7)

USO DE CORTICOSTEROIDES INHALADOS EN DBP.

La budesonida es un glucocorticoide inhalado con elevada potencia anti-inflamatoria local y baja actividad glucocorticoide sistémica ^[40].

El empleo de budesonida nebulizada, en neonatos pretérmino con peso $\leq 1500\text{g}$, ha demostrado disminuir el resultado combinado de DBP/muerte a las 36 semanas de EPM, sin embargo la relevancia clínica es cuestionable. (RR 0.86 [0.75-0.99]; NNTB 17 [9 - ∞])^[41].

En neonatos <28 sdg se ha encontrado una reducción modesta de DBP al iniciarla en las primeras 24 h de vida (27.8% vs 38%, 0.74; 95% CI, 0.60 to 0.91; $P=0.004$), a cambio de un incremento no significativo de la mortalidad (16.9% vs. 13.6%, RR 1.24; 95% CI, 0.91 to 1.69; $P=0.17$)^[42].

BUDESONIDA Y SURFACTANTE EN BDP.

La rápida distribución del surfactante hacia la periferia de los pulmones, hace que pueda ser usado como vehículo de budesonida en forma eficiente y confiable ^[43].

Los estudios experimentales de la mezcla de budesonida y surfactante, han demostrado que no se alteran las propiedades del surfactante al ser adicionado con budesonida, tanto con beractant como poractant alfa (Anexo 8).

ESTUDIOS CLINICOS.

Yeh et al, realizaron dos ensayos clínicos aleatorizados, en los que compararon beractant 100 mg/kg, contra beractant 100 mg/kg con budesonida 0.25 mg/kg. (Anexo 9). [44][45]

Incluyeron recién nacidos con peso <1500g, con alto riesgo para DBP: SDR severo por radiografía, ventilación mecánica en las primeras 4 horas de vida y FiO₂ elevada (0.6 en el estudio piloto, 0.5 en el multicéntrico).

El metaanálisis de los dos estudios (Anexo 10), mostró que, en los prematuros que recibieron budesonida con surfactante disminuyó 21% la incidencia de DBP y además tuvieron: [46]

- 43% de reducción en el riesgo de DBP (RR: 0.57 [0.43-0.76], p = 0.0002).
- 40% de reducción en el resultado compuesto de DBP/muerte (RR: 0.60 [0.49-0.74], p<0.00001).
- No disminución en la mortalidad (OR: 0.61 [0.34-1.04]).

No encontraron efectos adversos inmediatos ni clínicamente significativos (Anexo 11), así como tampoco se encontró diferencia en la incidencia de PCA, NEC, sepsis, ROP o IVH, o en el desarrollo neurocognitivo en el seguimiento a 2 años[47][45].

También estudiaron los aspirados traqueales de 40 recién nacidos del estudio, encontrando valores significativamente menores de:

- IL-1 (2.0 vs 16.5, p=0.02)
- IL-6 (32.0 vs 79, p=0.01)
- IL-8 a las 12 h de vida (53.0 vs 198.0 p=0.03), en los días 3-5 (60.0 vs 422.0, p=0.01) y en los días 7-8 (146.0 vs 785.0, p=0.02).

En estos estudios se demostró la asociación de budesonida con beractant para prevenir DBP, sin embargo el manejo podría no estar acorde con las recomendaciones actuales, ya que:

- Sólo se incluyeron pacientes intubados y se les dio tratamiento cuando cumplían criterios radiológicos de severidad, así como de FiO_2 más alta que la que se recomienda para iniciar el tratamiento con surfactante, lo que pudo retrasar el inicio del tratamiento.
- El estudio multicéntrico fue realizado en 3 centros de 2 países (China y EUA), se desconocen las prácticas clínicas entre estos hospitales, lo que puede afectar la validez externa de los resultados.
- La población incluyó 75-85% de pacientes que recibieron esteroides prenatales, lo que en nuestro medio ocurre en 20-30% de los pacientes.
- Se utilizó beractant como tipo de surfactante, al momento no se han realizado estudios de budesonida con poractant alfa en neonatos con SDR.

PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿La adición de budesonida a poractant alfa, disminuirá la incidencia de displasia broncopulmonar en pacientes prematuros menores de 1500g con SDR?

JUSTIFICACION.

Los avances en el manejo de los prematuros, han permitido la sobrevivencia de neonatos cada vez mas pequeños, incrementando la incidencia de displasia broncopulmonar.

En el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” constituye la complicación más frecuente de este grupo de recién nacidos.

Las estrategias de prevención de esta enfermedad han sido ineficientes o tienen efectos secundarios, como ocurre con los esteroides sistémicos, cuya administración puede aumentar el riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo.

Se ha demostrado que el uso de budesonida con beractant como vehículo, no altera las propiedades del surfactante, y disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar en neonatos intubados con síndrome de dificultad respiratoria grave.

Se requieren estudios que evalúen la eficacia de este tratamiento en poblaciones con bajo uso de esteroides prenatales, así como con ventilación no invasiva, en etapas más tempranas de la enfermedad, y con surfactantes de nueva generación como poractant alfa.

Si se demuestra la eficacia de esta asociación, permitirá ofrecer un mejor pronóstico a esta población tan vulnerable.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la eficacia de budesonida con poractant alfa para disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar en prematuros menores de 1500g con síndrome de dificultad respiratoria.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la incidencia de displasia broncopulmonar en prematuros menores de 1500g con SDR que se les administra poractant alfa, de acuerdo a los criterios de NICHD.
- Determinar la incidencia de displasia broncopulmonar en prematuros menores de 1500g con SDR que se les administra budesonida con poractant alfa, de acuerdo a los criterios de NICHD.
- Comparar la incidencia de displasia broncopulmonar en ambos grupos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Comparar las características de los prematuros menores de 1500g con SDR que se les administra poractant alfa con y sin adición de budesonida:
 - Grado de severidad de DBP.
 - Incidencia de displasia broncopulmonar con y sin aplicación de esteroides prenatales.
 - Complicaciones (mortalidad, duración de ventilación mecánica, días de oxígeno, neumotórax, persistencia del conducto arterioso, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, retinopatía del prematuro, sepsis neonatal, días de estancia hospitalaria).

HIPÓTESIS.

La adición de budesonida a poractant alfa, disminuirá en 20% la incidencia de displasia broncopulmonar en prematuros menores de 1500g con SDR.

SUJETOS Y METODOS.

Diseño del estudio.

Ensayo clínico controlado aleatorizado de tratamiento añadido (ECCA add-on).

Lugar de realización.

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Universo del estudio.

Recién nacidos con peso menor de 1500g, cuyo nacimiento ocurra en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Tipo de muestreo.

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

Criterios de selección.

Criterios de inclusión.

- Peso menor a 1500g
- Nacimiento por parto o cesárea en el servicio de obstetricia.
- Que sean candidatos a tratamiento con surfactante en las primeras 6 horas de vida.
- Padres acepten la inclusión al estudio y firmen carta de consentimiento informado.

Criterios de no inclusión.

- Edad gestacional menor de 26 sdg.
- Malformaciones congénitas mayores.
- Cardiopatías congénitas.
- Cromosopatías.
- Depresión respiratoria secundaria a anestesia general materna.
- Asfixia perinatal: pH de arteria umbilical <7.0, Apgar ≤ 3 a los 5 minutos de vida, secuelas neurológicas (convulsiones, coma, hipotonía), daño orgánico múltiple.
- Recién nacidos que se les administre beractant.

Criterios de eliminación.

- Recién nacidos trasladados a otras salas fuera del servicio de neonatología antes de cumplir la edad para diagnóstico de DBP.

Cuadro 3. Variables de estudio.

VARIABLES DE ESTUDIO				
DEPENDIENTE				
CODIGO	NOMBRE	SIGNIFICADO	ESCALA DE MEDICION	VALOR
DBP	Displasia broncopulmonar	Diagnóstico de displasia broncopulmonar de acuerdo a la definición de la NICHD (a).	Dicotómica	0 = no 1 = si
INDEPENDIENTE				
BUDE	Tratamiento con budesonida	Aplicación intratraqueal de budesonida con poractant alfa, o de poractant alfa sin budesonida de acuerdo a los criterios de tratamiento (b).	Dicotómica	0 = Poractant alfa 1 = Budesonida + poractant alfa

a) Diagnóstico de displasia broncopulmonar (NICHD):

- En los menores de 32 sdg, tratamiento con oxígeno (mayor de 21%), por más de 28 días a las 36 semanas de edad postmenstrual o al egreso.
- En los mayores de 32 sdg, tratamiento con oxígeno (mayor de 21%), por más de 28 días, antes de los 56 días de vida o al egreso.

b) Criterios de tratamiento

- FiO₂ mayor de 30% después de las 2 horas de vida en CPAP nasal.
- Intubación y ventilación mecánica en área tocoquirúrgica o dentro de las primeras 6 horas de vida.

Otras variables de interés (Anexo 12).

ANALISIS ESTADISTICO.

Análisis de las variables.

El análisis estadístico se realizó con el programa R® versión 3.5.0 y R studio® version 1.1.383.

El análisis descriptivo fue de acuerdo al tipo de variable; las continuas se expresan como promedio $\pm$ DE, o mediana [rango IQ], y las categóricas como proporciones.

Se realizaron pruebas de normalidad mediante Q-Q plot y Shapiro-Wilk.

Las variables continuas se analizaron mediante T de student para muestras independientes o su equivalente no paramétrico (U de Mann-Whitney).

Las variables categóricas se compararon mediante Chi cuadrada, o su equivalente no paramétrico (prueba exacta de Fisher).

Se consideró significativo un valor de $p \leq 0.05$.

Tamaño de la muestra.

En el año 2016, ingresaron 105 recién nacidos menores de 1500g, con una incidencia de DBP de 84 pacientes (80%). Se les aplicó surfactante por SDR a 67 pacientes (63.8%), con una mortalidad de 15 pacientes (22%). La incidencia de DBP en los 52 sobrevivientes menores de 1500g que recibieron surfactante fue de 100%.

El tamaño de la muestra para 2 proporciones^[48], con un nivel de significancia del 5%, poder de 80%, a dos colas se calculó mediante el programa R® versión 3.4.2 y R studio® version 1.1.383. De acuerdo al los estudios de Yeh et al^[46], con una disminución esperada de 20%.

```
> power.prop.test(p1 = 1, p2 = 0.8, power= .8)
```

```
Two-sample comparison of proportions power calculation
```

```
  n = 34.11675
```

```
  p1 = 1
```

```
  p2 = 0.8
```

```
sig.level = 0.05
```

```
  power = 0.8
```

```
alternative = two.sided
```

NOTE: n is number in *each* group

El tamaño de la muestra inicial requerido fué de 35 pacientes por cada grupo, sin embargo se realizó un análisis interino, decidiéndose finalizar el estudio con 30 pacientes por grupo, debido a los resultados obtenidos.

Concordancia de DBP

Se realizó un análisis de concordancia utilizando kappa de Fleiss para el diagnóstico de DBP, así como para el grado de DBP, mediante el uso de viñetas con casos clínicos entre 3 neonatólogos (investigador principal, asesor clínico y un neonatólogo ajeno a la investigación), encontrando concordancia perfecta tanto para diagnóstico de DBP ($\kappa=1$, $p<0.001$), como para el grado de DBP ($\kappa=1$, $p<0.001$). (Anexo 12).

Aleatorización.

Los pacientes se aleatorizaron en 2 grupos, en bloques de tamaño aleatorio de 2, 4, 6 y 8, con el programa R® versión 3.4.2 y R studio® version 1.1.383, mediante el paquete *blockrand* (anexo 13).

Cegamiento.

Se pre-llenó una jeringa con 1.5 ml de budesonida ó 1.5 ml de solución salina, de acuerdo a la tabla de aleatorización.

Al requerir tratamiento con surfactante se ajustó el volumen de la solución de acuerdo al peso (1 ml/kg, 0.25 mg/kg).

Se agregó la dosis de poractant alfa necesaria (2.5 ml/kg, 200 mg/kg).

El personal a cargo del paciente no tuvo conocimiento de grupo asignado ni de la tabla de aleatorización.

Factibilidad.

El estudio se llevó a cabo en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, en la ciudad de San Luis Potosí, S.L.P.

En el año 2016, ingresaron 105 recién nacidos menores de 1500g, con una incidencia de DBP de 84 pacientes (80%), se les aplicó surfactante por SDR a 67 pacientes (63.8%), con una mortalidad de 15 pacientes (22%). La incidencia de DBP en los 52 sobrevivientes menores de 1500g que recibieron surfactante fue de 100%.

La unidad de cuidados intensivos neonatales cuenta con los recursos materiales y el personal para atender a recién nacidos prematuros de alto riesgo, incluyendo CPAP

nasal, ventilación mecánica, incubadoras, cunas térmicas, nutrición parenteral, etc. Así como la capacidad de realizar interconsultas a otros servicios de subespecialidad.

El tratamiento de los recién nacidos prematuros durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales es cubierto por el seguro popular, incluyendo poractant alfa.

Recursos financieros: Los costos del medicamento fueron cubiertos por el investigador principal. Se utilizó el medicamento original de budesonida (pulmicort®)

Recursos materiales: Jeringas de 5 ml, sobres para esterilización, computadora personal, hojas, impresora.

Recursos humanos: Investigador principal, asesor clínico, asesor metodológico, residentes de la subespecialidad de neonatología.

Reporte de efectos adversos.

Se realizó el registro de efectos adversos en forma diaria.

Conflicto de interés.

Los investigadores de este protocolo declaramos no tener conflicto de interés para la realización del mismo.

PLAN DE TRABAJO

1. Detección de embarazo con producto prematuro menor de 1500g en sala de ginecología y obstetricia.
2. Obtención de consentimiento informado.
3. Atención de recién nacido en área tocoquirúrgica.
 - a. Se detectaron los recién nacidos que presentaron características clínicas de SDR:
 - i. Quejido espiratorio
 - ii. Retracción torácica
 - iii. Aleteo nasal
 - iv. Cianosis
 - v. Frecuencia respiratoria mayor de 60 por minuto
 - vi. Requerimiento de oxígeno
 - b. En recién nacidos que respiraban espontáneamente se les colocó CPAP nasal, si se requirió FiO_2 mayor de 0.30 después de las 2 horas de vida, se realizó la intervención.
 - c. A los recién nacidos que requirieron intubación en área tocoquirúrgica, o en la unidad de cuidados intensivos dentro de las primeras 12 horas de vida se les realizó la intervención.
4. Intervención:
 - a. En pacientes en CPAP nasal, se utilizó la técnica INSURE.
 - b. En pacientes intubados, se administró el tratamiento intratraqueal y continuaron su manejo en ventilación mecánica.
 - c. Cuando se cumplieron los criterios de tratamiento con surfactante, al residente de neonatología se le proporcionó la jeringa pre-llenada, se ajustó el volumen de la solución de acuerdo al peso (1 ml/kg) y adicionó poractant alfa (2.5 ml/kg).
5. Se realizó seguimiento diario del paciente hasta el egreso o fallecimiento.
6. Se registraron los efectos secundarios de budesonida a las 24 h, 48 h, 72 h y cada semana hasta su egreso.

- a. Sodio, potasio, glucosa, urea séricos, leucocitos, linfocitos y eosinófilos totales.
 - b. Tensión arterial sistólica y diastólica.
 - c. Peso, talla, perímetro cefálico.
7. Al cumplir la edad para el diagnóstico de displasia broncopulmonar, de acuerdo a los criterios de NICHD, se registró la presencia o ausencia de la misma, y se clasificó en leve, moderada o grave.
8. Se registró la mortalidad, necesidad de ventilación, días totales de oxígeno, complicaciones (neumotórax, persistencia del conducto arterioso, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, retinopatía del prematuro, sepsis neonatal), días de estancia hospitalaria.

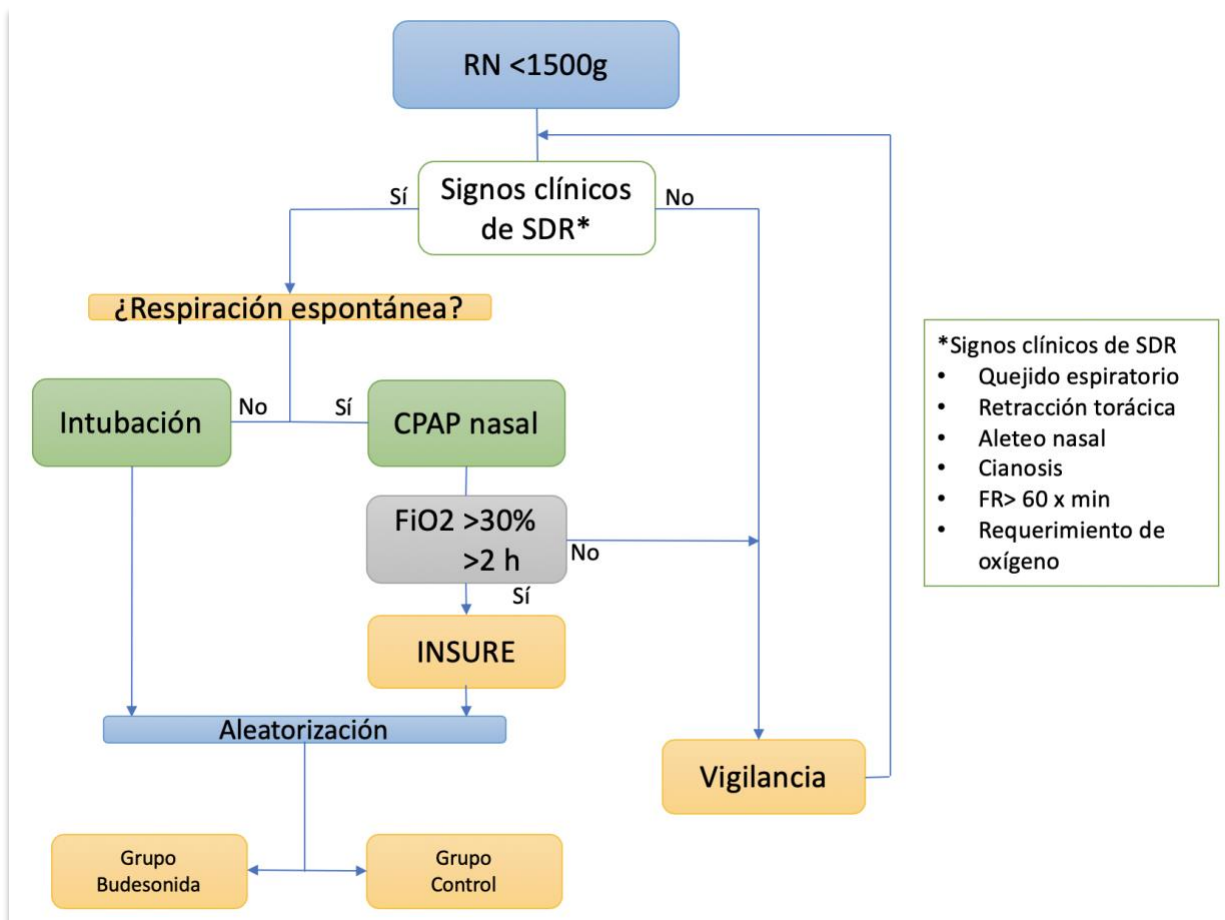


Figura 3. Diagrama de flujo del plan de trabajo.

ASPECTOS ÉTICOS.

Se sometió el protocolo a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, y fue dictaminado como “Aprobado” con el número de registro 86-17, con fecha 21 de diciembre de 2017 (Anexo 14).

El protocolo se encuentra registrado en *clinicaltrials.gov* con el número de identificación NCT03521063^[49].

La investigación se llevó a cabo tomando en cuenta las normas establecidas para investigaciones de seres humanos marcadas por la OMS, a la norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012 ^[50], y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud^[51], que concuerda con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, y el Protocolo de Estambul.

En el protocolo de investigación, prevalecieron los criterios de respeto a la dignidad del sujeto de investigación, la protección de sus derechos, principalmente el de la protección de la salud, así como el bienestar y la conservación de su integridad física.

Se garantiza que no se expuso al sujeto de investigación a riesgos innecesarios y que los beneficios esperados eran mayores que los riesgos predecibles, inherentes a la maniobra experimental.

De conformidad con el artículo 17 del Reglamento, se considera como investigación con riesgo mayor que el mínimo, ya que emplea métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos.

Por tratarse de investigaciones en menores de edad, se considerarán los artículos 38 y 39 del Reglamento, que establecen que las investigaciones clasificadas como de riesgo y con probabilidad de beneficio directo para el menor, serán admisibles cuando;

I.- El riesgo se justifique por la importancia del beneficio que recibirá el menor, y

II.- El beneficio sea igual o mayor a otras alternativas ya establecidas para su diagnóstico y tratamiento.

De acuerdo al artículo 65, se considera una investigación farmacológica a las actividades científicas tendientes al estudio de medicamentos y productos biológicos para uso en humanos, registrados y aprobados para su venta, cuando se investigue su caso con modalidades, indicaciones, dosis o vías de administración diferentes de las establecidas, incluyendo en empleo en combinaciones.

Se realizó vigilancia de los posibles efectos adversos relacionados con la administración de budesonida: alteraciones de electrolitos (sodio, potasio), glucosa, nitrógeno ureico, leucocitos, linfocitos y eosinófilos, tensión arterial, efectos sobre el crecimiento (peso, talla, perímetro cefálico).

Se obtuvo consentimiento de los padres o tutores legales a través de un documento en donde se especificó el objetivo del estudio, el tiempo de duración, así como los métodos y técnicas que se utilizaran.

Se aseguró la confidencialidad de los datos obtenidos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Cuadro 4. Cronograma de actividades					
Actividades	2017			2018	2019
	Mar - Jun	Jul - Ago	Sep - Dic	Ene - Dic	Ene - Dic
Elaboración del protocolo					
Presentación ante el comité académico de la MCIC					
Presentación comités de investigación y bioética del Hospital Central					
Inicio del protocolo - Inclusión de pacientes					
Análisis de datos					
Interpretación de datos y redacción de resultados					
Entrega de tesis.					

RESULTADOS.

Durante el período del 1 de enero de 2018 al 31 de octubre de 2019, ingresaron a la sala de neonatología 163 pacientes menores de 1500g, 61 cumplieron los criterios de inclusión (Figura 4).

No cumplieron los criterios de inclusión 102 pacientes no incluidos, de los cuáles 40 (39.2%) no requirieron administración de surfactante, 36 (35.2%) no presentaron SDR, 14 (13.7%) fueron menores de 26 sdg, 4 (3.9%) nacieron en otro hospital, 3 (2.9%) tuvieron el diagnóstico de asfixia, en 3 (2.9%) no se pudo obtener el consentimiento informado, y 2 (1.9%) tenían diagnóstico prenatal de cardiopatía congénita.

De este grupo de pacientes no incluidos, 50 (49.1%) egresaron sin DBP, 29 (28.4%) presentaron DBP y 23 (22.5%) pacientes fallecieron, con un resultado combinado de DBP/muerte de 52 (50.9%) casos.

Se incluyeron 61 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y fueron aleatorizados, 31 (50.8%) correspondieron al grupo control, y 30 (49.2%) al grupo de intervención con budesonida.

Las características maternas y neonatales de los grupos de estudio se muestran en la tabla 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, por lo que ambos grupos fueron comparables.

Objetivo general.

La incidencia global de DBP fue de 46 (75.4%) pacientes, en el grupo control se presentaron 22 casos (70.9%) y en el grupo de intervención 24 (80%) , RR 1.09 (IC 0.81 – 1.46, $p=0.41$), se encontraron diferencias no estadísticamente significativas en el egreso sin DBP, 0 (0%) vs 3 (10%), $p=0.11$; y en la mortalidad, 9 (29.1%) vs 3 (10%), RR 0.34 (IC 0.10 – 1.15, $p=0.06$), respectivamente. El resultado combinado de DBP/muerte fue de 31 casos (100%) en el grupo control y de 27 casos (90%) en el grupo de intervención (RR 0.90, 0.79 – 1.01, $p=0.11$) (tabla 2, figuras 5 y 6).

El subanálisis de los pacientes que sobrevivieron (tabla 3), mostró una incidencia de DBP de 22 pacientes (100%) en el grupo control vs 24 pacientes (88.9%) en el grupo

de intervención (RR 0.88, IC 0.77 – 1.01, p=0.24, NNT 9). Se encontró diferencia estadísticamente significativa en el egreso con oxígeno, 22 (100%) en el grupo control, vs 22 (81.4%) en el grupo de intervención (RR 0.81, IC 0.68 – 0.97, p=0.05).

Tabla 1. Características maternas y neonatales.

	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	p
Características maternas				
Edad materna (años) †	26 [13]	25 [9]	28.5 [14.8]	0.99 *
Enfermedad hipertensiva del embarazo	19 (31.1%)	10 (32.2%)	9 (30%)	0.84 §
Corioamnioitis	6 (9.8%)	3 (9.6%)	3 (10%)	1.0 ¶
RCIU	9 (14.7%)	5 (16.1%)	4 (13.3%)	1.0 ¶
Diabetes gestacional	2 (3.3%)	0 (0%)	2 (6.89%)	0.22 ¶
Esteroides prenatales	47 (77%)	25 (80.6%)	22 (73.3%)	0.49 §
Esquema completo	20 (32.7%)	10 (32.2%)	10 (33.3%)	0.92 §
Betametasona	25 (53.2%)	13 (52%)	12 (54.5%)	0.86 §
Cesárea	52 (85.2%)	25 (80.6%)	27 (90%)	0.47 ¶
Características neonatales				
Peso (g) ¥	984 ± 218	981 ± 234	987 ± 204	0.91 ‡
EG (sdg)	29 [4]	30 [4.2]	29 [3.8]	0.36 *
Talla (cm)	34.2 ± 4.2	34.1 ± 4.8	34.3 ± 3.5	0.88 ‡
PC (cm)*	25.6 ± 2.4	25.4 ± 2.4	25.8 ± 2.3	0.53 ‡
Sexo (M)	32 (52.4%)	15 (48.3%)	17 (56.6%)	0.51 §
Neumonía congénita	41 (67.2%)	21 (67.74%)	20 (66.6%)	0.92 §

†Mediana (RIC), ¥ Media±DE, * U Mann-Whitney, § Chi cuadrada, ¶ Prueba exacta de Fisher, ‡ T-student, RCIU= Retraso en el crecimiento intrauterino, EG= Edad gestacional, PC=Perímetro cefálico.

Tabla 2. Incidencia de DBP y Mortalidad.

	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	RR	IC	p
Sin DBP	3 (4.9%)	0 (0%)	3 (10%)	1.09	-	0.11 ¶
DBP	46 (75.4%)	22 (70.9%)	24 (80%)	1.09	0.81 – 1.46	0.41 §
Defunción	12 (19.6%)	9 (29.1%)	3 (10%)	0.34	0.10 – 1.15	0.06 §
DBP/Muerte	58 (95.1%)	31 (100%)	27 (90%)	0.90	0.79 – 1.01	0.11 §

¶ Prueba exacta de Fisher, § Chi cuadrada

Figura 5. Incidencia de DBP (Forest plot).

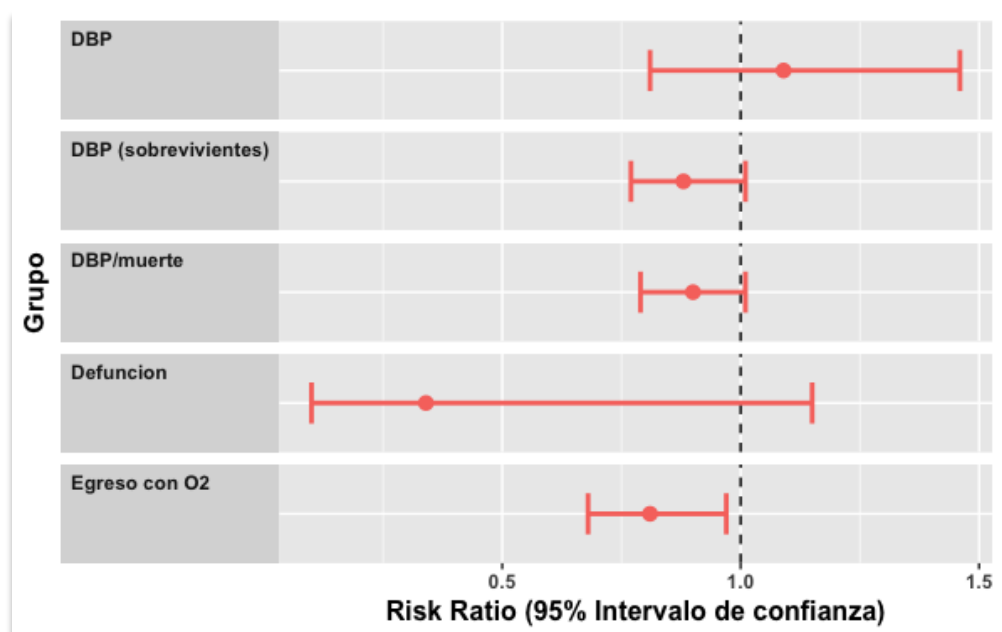
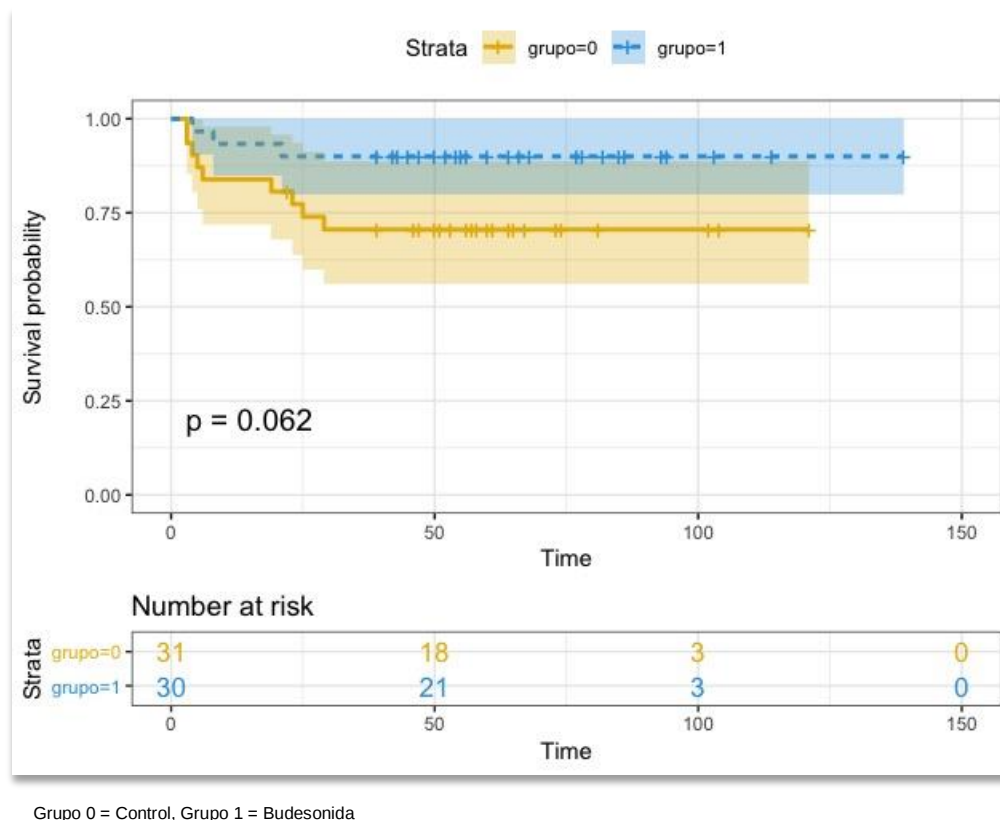


Tabla 3. Incidencia de DBP en pacientes que sobrevivieron al egreso.

	Total (n=49)	Control (n=22)	Budesonida (n=27)	RR	IC	p ¶
DBP	46 (93.8%)	22 (100%)	24 (88.9%)	0.88	0.77 - 1.01	0.24
Egreso con O ₂	44 (89.8%)	22 (100%)	22 (81.4%)	0.81	0.68 – 0.97	0.05

¶ Prueba exacta de Fisher,

Figura 6. Análisis de supervivencia.



Objetivos secundarios

El grado de DBP se muestra en la tabla 4, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Tabla 4. Grado de DBP.

Grado DBP	Total (n=49)	Control (n=22)	Budesonida (n=27)	p¶
Leve	3 (6.5%)	1 (4.5%)	2 (8.3%)	0.49
Moderada	39 (84.7%)	18 (81.8%)	21 (87.5%)	
Grave	4 (8.6%)	3 (13.6%)	1 (4.1%)	

¶ Prueba exacta de Fisher

El soporte respiratorio inicial durante la estabilización, fue comparable entre ambos grupos, predominó la intubación endotraqueal en 32 casos (52.4%) vs CPAP nasal en 29 casos (47.6%), $p = 0.37$ (tabla 5).

Tabla 5. Soporte respiratorio inicial.

	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	p*
Intubación	32 (52.4%)	18 (58.1%)	14 (46.7%)	0.37
CPAP	29 (47.6%)	13 (41.9%)	16 (53.3%)	

*Chi cuadrada

De los pacientes en que se utilizó CPAP como método de estabilización inicial, 7 (24%), requirieron intubación por falla para mantener una ventilación adecuada, y a 22 (75.9%) se les administró la combinación con el método INSURE (tabla 6).

Tabla 6. Uso de CPAP.

	Total (n=29)	Control (n=13)	Budesonida (n=16)	p
INSURE	22 (75.9%)	9 (69.2%)	13 (81.2%)	0.66 †
Falla a CPAP	7 (24%)	4 (30.7%)	3 (18.7%)	

† Prueba exacta de Fisher,

Durante la hospitalización, la mayoría de los pacientes, 51 casos (83.6%), requirieron ventilación mecánica asociada a CPAP nasal post-extubación. Se encontró que en el grupo de intervención se utilizó con mayor frecuencia CPAP nasal sin ventilación 8 (26.7%) vs 2 (6.4%) en el grupo control, $p=0.04$ (tabla 7).

Tabla 7. Soporte ventilatorio durante la hospitalización.

	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	RR	IC	p†
CPAP	10 (16.39%)	2 (6.4%)	8 (26.7%)	0.78	0.61 - 0.99	0.04
VM + CPAP	51 (83.6%)	29 (93.5%)	22 (73.3%)			

† Prueba exacta de Fisher,

La mayoría de los pacientes, 57 (93.4%) requirieron sólo 1 dosis de surfactante, sin embargo 4 pacientes (12.9%) del grupo control requirieron 2 dosis, mientras que ninguno en el grupo de intervención, sin embargo esta diferencia no alcanzó significancia estadística ($p=0.11$) (tabla 8).

Tabla 8. Número de dosis de surfactante.

	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	RR	IC	p [¶]
1 dosis	57 (93.4%)	27 (87.1%)	30 (100%)	1.14	1.0 – 1.31	0.11
2 dosis	4 (6.5%)	4 (12.9%)	0 (0%)			

¶ Prueba exacta de Fisher,

El número de días con oxígeno en los sobrevivientes fue similar en ambos grupos, con una mediana de 59.5 días (RIC 21.8) para el grupo control, vs 65 días (RIC 35) para el grupo de intervención, $p=0.76$.

En la tabla 9, se muestra la duración de los métodos de soporte ventilatorio, no hubo diferencias significativas en la duración de la ventilación mecánica, CPAP, cánula nasal u otros métodos de aporte de oxígeno.

Tabla 9. Duración del soporte ventilatorio.

Días de O ₂	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	p*
VM [†]	9 [23.5]	11 [12]	7 [30.8]	0.4
CPAP [†]	6 [8]	5 [11.5]	6 [7]	0.76
Cánula nasal [†]	30.4 ± 15.5	28.1 ± 14.8	32.3 ± 16.1	0.2
Otro [†]	13.5 [18]	14 [19.5]	13 [11.5]	0.4
Total [†]	61 [29]	59.5 [21.8]	65 [35]	0.76

†Mediana (RIC), * U Mann-Whitney

No se encontraron diferencias entre los grupos en la incidencia de PCA y neumotórax, sin embargo el diagnóstico de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HTAPP) sólo se presentó en el grupo control (29.03%, $p=0.001$), con mayor uso de ventilación de alta frecuencia (19.35% vs 3.3%), sin ser significativo estadísticamente, se utilizó óxido nítrico inhalado en 1 caso en el grupo control (tabla 10).

Tabla 10. Complicaciones respiratorias.

	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	RR	IC	p
PCA	25 (40.9%)	14 (45.1%)	11 (36.6%)	0.81	0.44 – 1.49	0.5 §
Neumotórax	4 (6.5%)	2 (6.4%)	2 (6.6%)	1.03	0.15 – 6.87	1.0 ¶
HTAPP	9 (14.7%)	9 (29.03%)	0 (0%)	-	-	0.001 ¶
VAFO	7 (11.4%)	6 (19.35%)	1 (3.3%)	0.17	0.02 – 1.34	0.1 ¶
iNO	1 (1.6%)	1 (3.2%)	0 (0%)	-	-	1.0 ¶

§ Chi cuadrada, ¶ Prueba exacta de Fisher

Se presentó hemorragia intraventricular en 15 (24.6%) de los pacientes, 9 (29%) en el grupo control y 6 (20%) en el grupo de intervención, siendo comparable entre ambos grupos ($p=0.41$), sin embargo al analizar la gravedad de la hemorragia, se encontró que los pacientes del grupo de intervención presentaron hemorragias menos graves comparados con el grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.005$) (tabla 11).

Tabla 11. Hemorragia intraventricular.

	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	RR	IC	p
Hemorragia intraventricular	15 (24.6%)	9 (29 %)	6 (20%)	0.68	0.27 – 1.69	0.41 §
Grado 1	4 (26.6%)	0 (0%)	4 (66.6%)	-	-	0.005 ¶
Grado 2	4 (26.6%)	2 (22.2%)	2 (33.3%)	1.03	0.15 – 6.8	
Grado 3	2 (13.3%)	2 (22.2%)	0 (0%)			
Grado 4	5 (33.3%)	5 (55.5%)	0 (0%)			

§ Chi cuadrada, ¶ Prueba exacta de Fisher

La incidencia de retinopatía del prematuro (ROP) fue similar en ambos grupos, sin diferencia estadística entre los grupos (Tabla 12).

Tabla 12. Retinopatía del prematuro.

	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	RR	IC	p
ROP	21 (34.4%)	9 (29 %)	12 (40%)	1.37	0.68 – 2.78	0.36 §
Estadio 1	5 (23.81%)	3 (33.3%)	2 (16.6%)	0.68	0.12 – 3.83	0.61 ¶
Estadio 2	16 (76.2%)	6 (66.6%)	10 (83.3%)	1.72	0.71 – 4.14	

§ Chi cuadrada, ¶ Prueba exacta de Fisher

Se encontró una tendencia menor en los diagnósticos de sepsis temprana (63.3% vs 83.9%, p=0.06) y sepsis tardía (20% vs 41.9%, p=0.06) en el grupo de intervención, sin embargo no se alcanzó diferencia estadísticamente significativa. No se encontraron diferencias en la presencia de neumonía y enterocolitis necrosante entre los grupos (Tabla 13).

Tabla 13. Problemas infecciosos.

	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	RR	IC	p
Sepsis temprana	45 (73.7%)	26 (83.9%)	19 (63.3%)	0.75	0.55 – 1.03	0.06 §
Neumonía	23 (37.7%)	12 (38.7%)	11 (36.6%)	0.94	0.49 – 1.80	0.86 §
Sepsis tardía	19 (31.1%)	13 (41.9%)	6 (20%)	0.47	0.2 – 1.09	0.06 §
Enterocolitis necrosante	15 (24.5%)	7 (22.5%)	8 (26.6%)	0.90	0.79 – 1.01	0.71 §
Estadio 1	12 (80%)	5 (71.4%)	7 (87.5%)	1.18	0.48 – 2.85	0.71 ¶
Estadio 2	1 (6.6%)	1 (14.2%)	0 (0%)	-	-	
Estadio 3	2 (13.3%)	1 (14.2%)	1 (12.5%)	1.09	0.81 – 1.46	

§ Chi cuadrada, ¶ Prueba exacta de Fisher

El análisis de los días de estancia muestra que el grupo de intervención tiene una tendencia a tener más días de hospitalización, sin embargo al analizar solamente los sobrevivientes, esta tendencia es menor (Tabla 14).

Tabla 14. Días de estancia.

Días de estancia	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	p
Total	56.3 ± 30.5	49.3 ± 30.6	63.5 ± 29.2	0.09 *
Sobrevivientes	67 ± 23.3	64.1 ± 22.3	69.3 ± 24.3	0.56 *

* U Mann-Whitney

Análisis de efectos adversos.

Se compararon los posibles efectos adversos en ambos grupos, mediante el análisis seriado de sodio, potasio, glucosa y urea séricos; así como la cuenta de leucocitos, linfocitos y eosinófilos, la tensión arterial sistólica diastólica y media, el peso, la talla y el perímetro cefálico. Los resultados se muestran en el anexo 18.

Solamente se encontró diferencia estadísticamente significativa a las 48 h de vida en el sodio sérico (mediana de 136.6 (4) en el grupo control vs 138.5 (8.8), $p=0.03$ en el grupo de budesonida) (figura 6). En el resto de los parámetros no se encontraron diferencias.

Figura 7. Análisis de sodio sérico.

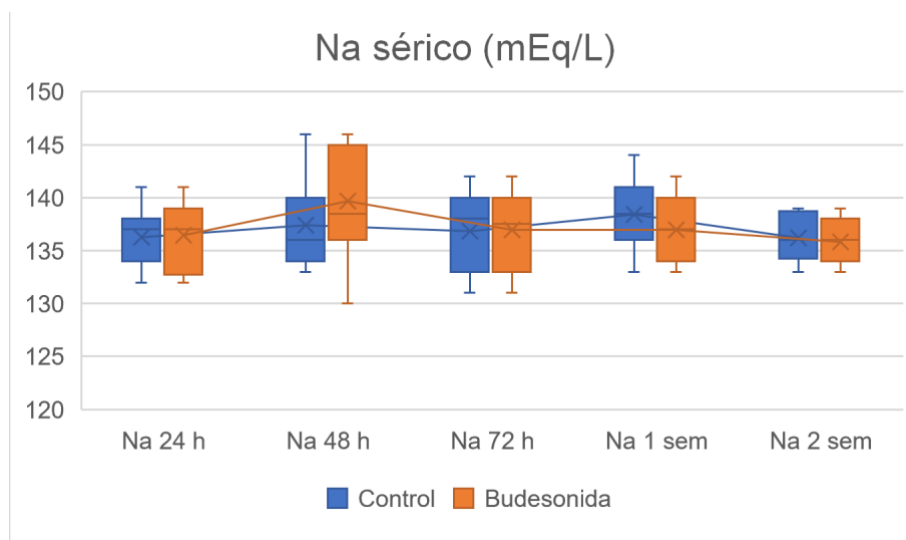
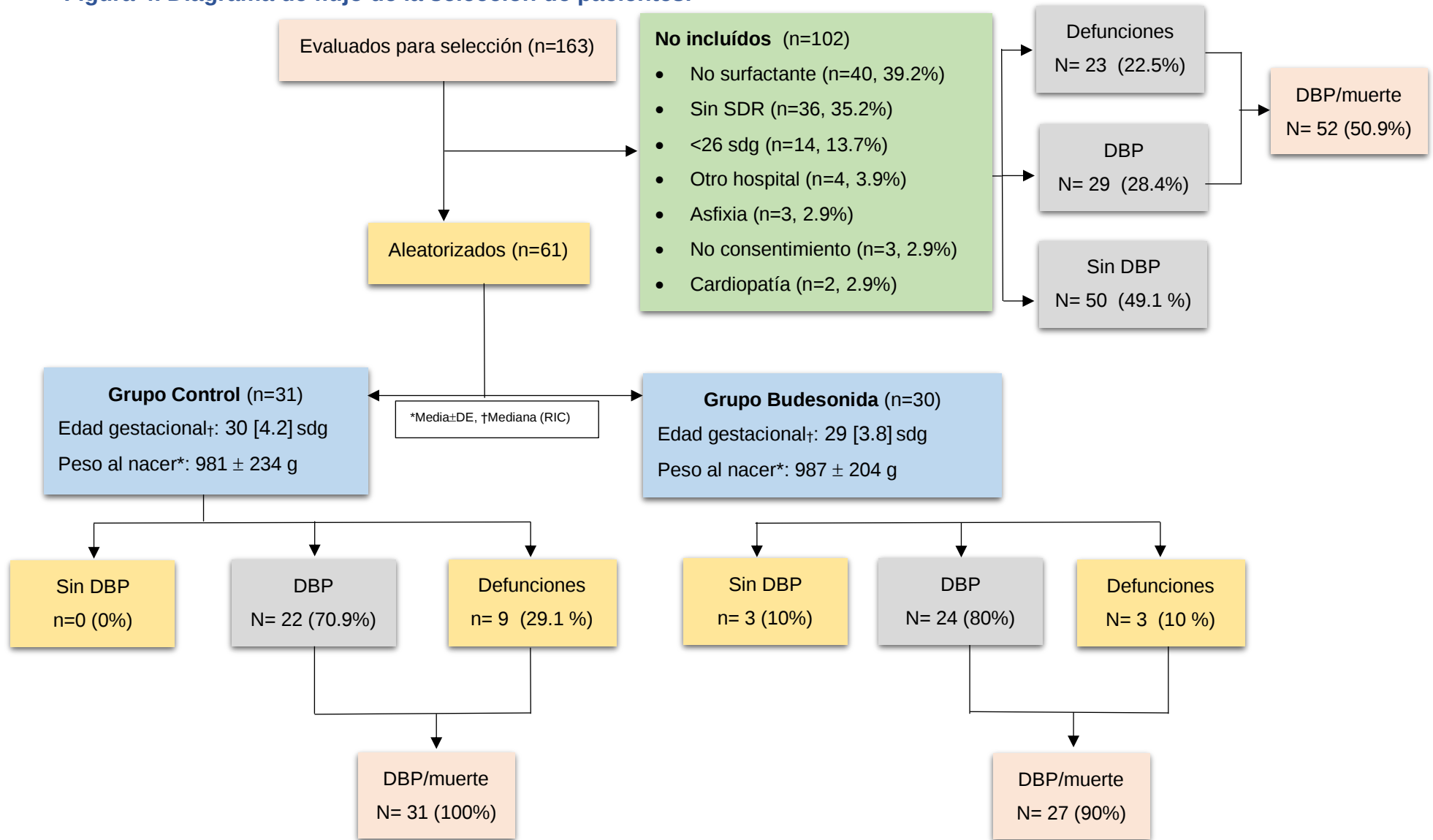


Figura 4. Diagrama de flujo de la selección de pacientes.



DISCUSION.

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad crónica que se presenta en los recién nacidos prematuros. La sobrevivencia de los neonatos más pequeños e inmaduros, que se encuentran en una etapa crítica de desarrollo pulmonar, ha contribuido al incremento de su incidencia^[35].

Los problemas ocasionados por esta enfermedad incluyen; alteraciones cardiopulmonares crónicas, problemas respiratorios persistentes, hipertensión pulmonar, retraso en el crecimiento, peor pronóstico en el neurodesarrollo a largo plazo, incremento en la duración de la hospitalización, además de ocasionar trastornos en el entorno social y familiar^[52].

No existe una forma de tratamiento o prevención definitiva. Las estrategias utilizadas varían entre los centros hospitalarios, y la mayoría no han sido estudiadas en forma rigurosa para asegurar su eficacia y seguridad, por lo que se basan más en la experiencia que en la evidencia^[53].

El papel de la inflamación es clave en la fisiopatología de esta enfermedad, y el uso de antiinflamatorios potentes como los corticosteroides, se ha utilizado como estrategia tanto preventiva como de tratamiento^[54].

El uso temprano de dexametasona sistémica (<1 semana de vida), ha demostrado disminuir la incidencia de DBP, así como la mortalidad y la retinopatía del prematuro (ROP). Sin embargo, los efectos secundarios (perforación gastrointestinal, hipertensión arterial, cardiomiopatía hipertrófica e incremento en el riesgo de parálisis cerebral), hacen que no se justifique el riesgo vs el beneficio obtenido^[37].

Con el objetivo de evitar o disminuir los efectos indeseables, la administración tópica de esteroides se ha estudiado como alternativa a la administración sistémica. La revisión Cochrane del uso de esteroides inhalados vs placebo antes de los 14 días de vida, encontró una disminución en la incidencia combinada de DBP/muerte, pero no de DBP. La budesonida inhalada utilizada desde las primeras 24 h de vida en neonatos de extremadamente bajo peso al nacimiento, demostró también una reducción en DBP/muerte, sin embargo, la mortalidad a los 2 años de vida fue mayor^[41].

La administración intratraqueal de budesonida combinada con surfactante bovino (beractant), como alternativa a la inhalada, fue estudiada por Yeh et al^{[44][45]}, en neonatos con peso ≤ 1500 g con SDR que requirieron ventilación mecánica con $FiO_2 > 50\%$. Se demostró disminución en la incidencia de DBP/muerte en el grupo que recibió la intervención vs el grupo control (42% vs 66%)^[45].

No obstante, en un estudio observacional reciente^[55], en neonatos con peso ≤ 1250 g, sólo se encontró disminución de la severidad de la DBP, sin diferencia en la incidencia global ni en el resultado combinado de DBP/muerte.

En el presente ensayo clínico, realizado en neonatos con peso ≤ 1500 g con SDR, que se encontraban en etapas más tempranas de la enfermedad, se planteó evaluar la eficacia de budesonida intratraqueal, combinada con surfactante porcino (poractant alfa), para disminuir la incidencia de DBP, iniciando el tratamiento al momento de requerir intubación, o cuando la FiO_2 fuera mayor de 40% si se encontraban en ventilación no invasiva (CPAP nasal).

Se encontró disminución de la mortalidad con el uso de budesonida (29% vs 19%, $p=0.06$), a cambio de un incremento en la incidencia global de DBP (70.9% vs 80%). El resultado combinado de DBP/muerte (100% vs 90%, $p=0.11$), sí muestra disminución con la intervención, aunque sin alcanzar significancia estadística. Al analizar a los sobrevivientes, se observó también una disminución no estadísticamente significativa en la incidencia de DBP (100% vs 88.9%, $p=0.24$).

Al analizar el poder estadístico ($\pi= 0.80$, $\alpha= 0.05$) observamos que, sería necesario un grupo de al menos 132 pacientes sobrevivientes, para demostrar diferencia estadística en la incidencia de DBP en nuestra población, siendo poco factible realizarlo en un solo centro hospitalario, y plantea la necesidad de comunicación y organización entre las diferentes unidades de la región, para la realización de estudios multicéntricos que nos permitan establecer un diagnóstico situacional y dirigir los esfuerzos a la prevención y tratamiento de este padecimiento.

Sin embargo, algunos puntos importantes a considerar respecto a los resultados obtenidos en la presente investigación son:

La incidencia de DBP encontrada difiere de lo reportado en los estudios en otros países, ya que en el grupo control fue de 70.9%, comparada con el estudio de Yeh, que fue de 50% y el de Kothe de 71%; mientras que en el grupo de intervención fue de 80% vs 29% y 69.3% respectivamente. Se considera que la incidencia de DBP en países en desarrollo se encuentra entre el 15% a 65% y se incrementa conforme disminuye la edad gestacional, pudiendo alcanzar hasta el 93.8% en menores de 24 sdg.

Al compararse los estudios, se puede observar su heterogeneidad, tanto en las características de los pacientes, como en los resultados (cuadro 5, figuras 7-9).

Cuadro 5. Cuadro comparativo de los estudios con budesonida y surfactante.

Autor (año)	Grupo			DBP		Muerte		DBP/muerte	
		Peso (g)	EG (sdg)	n/total (%)	RR [95% IC]	n/total (%)	RR [95% IC]	n/total (%)	RR [95% IC]
Yeh ^[44] (2008)	B	881 ± 245	26.4 ± 2.2	9/60 (15%)	0.53 [0.25, 1.09]	10/60 (16%)	0.57 [0.28, 1.14]	19/60 (31.6%)	0.52 [0.34, 0.80]
	C	919 ± 272	26.7 ± 2.3	16/56 (28.5%)		18/56 (32.1%)		34/56 (60.7%)	
Yeh ^[45] (2016)	B	882 ± 249	26.5 ± 2.2	38/131 (29%)	0.58 [0.42, 0.80]	17/131 (13%)	0.79 [0.44, 1.4]	55/131 (41.9%)	0.63 [0.50, 0.80]
	C	935 ± 283	26.8 ± 2.2	67/134 (50%)		22/134 (16%)		89/134 (66.4%)	
Kothe ^[55] (2019)	B	863 ± 214	26.7 ± 2.1	120/173 (69.3%)	0.97 [0.86, 1.10]	15/173 (9%)	0.82 [0.45, 1.4]	135/173 (78%)	0.95 [0.86, 1.05]
	C	846 ± 205	26.7 ± 2.1	209/294 (71%)		31/294 (11%)		240/294 (81.6%)	
Roque (2019)	B	987 ± 204	29.1 ± 2.1	24/30 (80%)	1.09 [0.81, 1.46]	3/30 (10%)	0.34 [0.1, 1.15]	27/30 (90%)	0.90 [0.79, 1.01]
	C	981 ± 234	29.6 ± 2.2	22/31 (70.9%)		9/31 (29%)		31/31 (100%)	

B=Budesonida, C=Control

Esto nos lleva a la necesidad de replantear la etiopatogenia de esta enfermedad en nuestro medio, así como las características propias de nuestra población, y a considerar que, los principales mecanismos que contribuyen a generar este padecimiento pudieran ser diferentes de acuerdo a características regionales, y que las medidas de prevención efectivas en un lugar pueden no ser aplicables en otros sitios, considerando los factores de riesgo que se han asociado con mayor incidencia de DBP en diversos estudios epidemiológicos^[56].

Figura 8. Variable de desenlace: DBP.

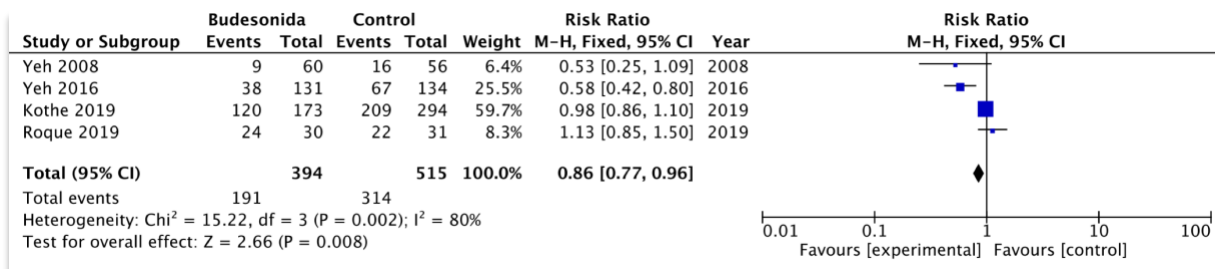


Figura 9. Variable de desenlace: Defunción.

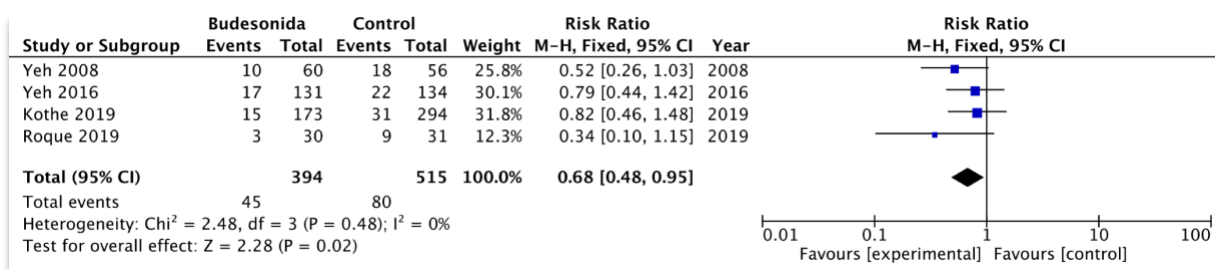
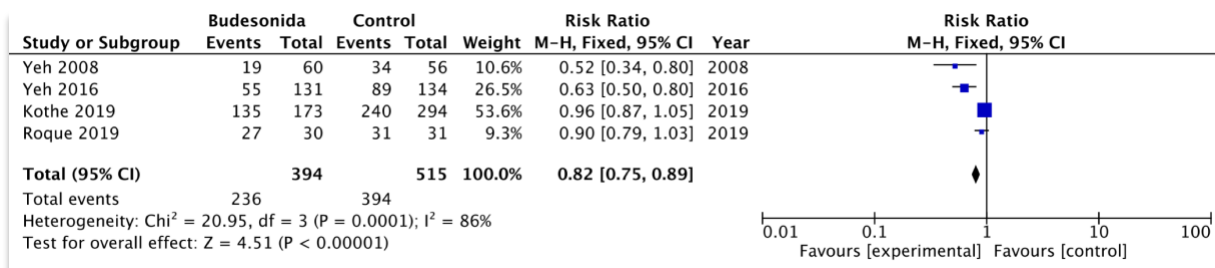


Figura 10. Variable de desenlace: DBP/Defunción.



La edad materna es un factor de riesgo encontrado en países en vías de desarrollo; en una cohorte de neonatos <1500g en Israel [25], se demostró que los neonatos con DBP, tenían madres significativamente más jóvenes. En nuestro estudio, la edad materna no difirió en forma estadísticamente significativa (25 años vs 28.5 años), sin embargo, el 45.9% de las madres tuvieron una edad menor a 25 años.

El tabaquismo materno se ha asociado tanto con prematuridad como con problemas pulmonares en la infancia[57], en México el porcentaje de mujeres que reporta fumar durante el embarazo es del 4.7%[58], sin embargo se considera que existe un

subreporte de esta adicción durante la gestación, no siendo reportada por las madres en nuestro estudio.

La educación materna también se ha asociado en forma inversamente proporcional a la incidencia de DBP^[25], nuestro hospital es un hospital que atiende población principalmente de medio socioeconómico bajo, que esta asociado con un menor nivel educativo, así como menor acceso a niveles de atención superiores^[59], aunque no se estudio esta variable en forma directa.

El sexo masculino ha sido identificado en forma consistente como factor asociado a DBP en múltiples estudios^{[25][60]}, en nuestro estudio la población fue predominantemente de sexo masculino (52.4%), sin diferencia estadísticamente significativa.

La hipertensión materna es otro de los factores de riesgo asociados con DBP, presente en el 31.1% de las madres, así como retraso en el crecimiento intrauterino, posiblemente por las alteraciones que puede producir en el desarrollo alveolar y vascular del feto^[61], encontrándose en el 14.7% de nuestras pacientes.

El papel de la corioamnioitis no se ha podido demostrar en forma consistente en el desarrollo de la DBP^[62], ya que parece depender de la respuesta inflamatoria fetal, el tipo de organismo causal, así como la duración y severidad del proceso infeccioso, pudiendo ser causa tanto de inflamación como de maduración pulmonar^[63]. En nuestro estudio, solamente al 9.8% de las madres se les diagnosticó corioamnioitis, lo que contrasta con la alta incidencia de sepsis temprana y neumonía congénita en el recién nacido, pudiendo sugerir que las infecciones maternas sean más frecuentes, y se requieran intervenciones dirigidas a diagnosticarlas y tratarlas en la etapa perinatal.

El manejo perinatal de las infecciones es importante, el uso prolongado de antibióticos iniciados en forma empírica durante la primera semana de vida, es un factor que puede contribuir con resultados adversos en los recién nacidos, ya que se ha asociado con mayor número de días en ventilación mecánica y mayor concentración de oxígeno (FiO₂) a los 7 días de vida, así como mayor riesgo de sepsis tardía, enterocolitis necrosante o muerte^[64]. El 100% de los pacientes de nuestro estudio recibieron

antibióticos iniciales, ya sea por sepsis temprana (74.4%), neumonía intrauterina (76.5%) o ambos (42.6%). Aunque el uso de antibióticos en neonatos pretérmino es común, es importante establecer criterios rigurosos para su uso, que permitan retirarlos cuando los cultivos sean negativos y la evolución clínica y los exámenes de laboratorio orienten hacia un riesgo bajo de sepsis.

La maduración pulmonar con esteroides prenatales, ha demostrado disminuir la morbilidad y mortalidad neonatal, disminuyendo la incidencia de SDR, requerimiento de oxígeno y soporte respiratorio, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante^[65]. Las recomendaciones actuales sugieren utilizar dos dosis de betametasona intramuscular de 12 mg en 24 h, o 4 dosis de dexametasona intravenosa cada 6 h. En la población estudiada, se encontró que solamente el 32.7% de las madres cumplían con esta recomendación, mientras que el 44.3% recibieron una sola dosis, horas antes del nacimiento, y el 23% no recibió ninguna dosis.

La sobredistensión pulmonar causada por la ventilación con presión positiva, ha sido un factor determinante en la fisiopatología de la DBP^[66], los metanálisis han demostrado que las estrategias no invasivas de ventilación y administración de surfactante durante la reanimación de los recién nacido prematuros, como CPAP nasal, INSURE y LISA, permiten disminuir la incidencia de DBP^[67]. En nuestro grupo de pacientes, la principal estrategia de reanimación fue intubación en área tocoquirúrgica (52.4%), lo que podría predisponer a daño pulmonar subsecuente en esta población.

El consenso actual para el manejo de SDR^[15], sugiere el tratamiento temprano de rescate con surfactante cuando los neonatos con SDR requieran intubación, o FiO₂ mayor de 0.30 con CPAP de al menos 6 cm H₂O. Por esta razón es importante que los protocolos utilizados en las unidades neonatales sean revisados en forma permanente, para desarrollar además estrategias educativas en el personal de salud que eviten retraso o falta de tratamiento, que pueda ocasionar que se incremente la presencia de DBP.

La lesión al pulmón inmaduro por exposición prolongada a altas concentraciones de oxígeno, depende de diversos factores como la edad gestacional, el estado nutricional

y la duración. La recomendación actual al usar oxígeno suplementario, es mantener la SpO₂ entre 90 - 94%^[68], contar con mezcladores de oxígeno en las salas de parto y en las unidades de cuidados intensivos neonatales, así como tener acceso a monitoreo continuo con pulsoximetría y niveles de CO₂^{[15][69]}. Las características de las unidades de cuidados intensivos neonatales en el país hacen que no sea posible seguir estas recomendaciones en muchos casos.

El manejo de líquidos intravenosos en las etapas iniciales del SDR ha sido relacionado con el riesgo de desarrollar DBP^[70], el exceso de líquidos aumenta el flujo sanguíneo pulmonar a través del conducto arterioso (PCA), incrementando el líquido intersticial que produce edema pulmonar, lo que daña el endotelio capilar pulmonar activando la cascada inflamatoria^[71]. Además la presencia de disnatremias en la primera semana de vida, también ha sido relacionado con resultados adversos neonatales^[72].

El diagnóstico de DBP continua siendo motivo de debate, la definición actual más aceptada en las publicaciones, incluye la evaluación estandarizada de la necesidad de oxígeno y su clasificación de acuerdo a la severidad en leve, moderada o severa; debido a que puede haber margen para diferentes grados de severidad en cada categoría, puede estar sujeta a una interpretación subjetiva dependiendo de la edad gestacional y de la asociación con otras patologías como hipertensión pulmonar, cor pulmonale e hipertrofia ventricular derecha^[70]. Esto puede ocasionar que la incidencia reportada de DBP varíe entre los centros hospitalarios y las publicaciones.

Para tratar de hacer más objetiva la definición de DBP, se ha propuesto una definición “fisiológica” mediante una prueba validada en diversos estudios, que consiste en reducir gradualmente la FiO₂ hasta el aire ambiente (0.21)^[33]. El uso de esta prueba disminuye la incidencia de DBP en aproximadamente 10%^[73]. Sin embargo, se utilizaron valores arbitrarios de FiO₂ (0.30) para establecer la severidad, y de SpO₂ (<90%) para el diagnóstico. Esto puede ocasionar que algunos neonatos sean clasificados como “no DBP” aún cuando se mantengan en rangos limítrofes de SpO₂ (90 – 94%) en aire ambiente, cuando los niveles de SpO₂ normales respirando aire ambiente son $\geq 93\%$ en el recién nacido^[74].

Se ha intentado precisar el diagnóstico de DBP mediante una evaluación estructural y funcional con técnicas de imagen. La utilización de tomografía computarizada, resonancia magnética o ambas, ha producido grandes avances en el entendimiento de la fisiopatología y evolución de este padecimiento^[75]. Sin embargo, estas técnicas están limitadas por el costo elevado, la exposición a la radiación, la necesidad de anestesia y la disponibilidad de la tecnología directamente en las salas de neonatología. Además se requiere experiencia en la interpretación de los resultados, como es el caso del ultrasonido pulmonar, que es una herramienta mas accesible, y que puede ser útil tanto en la evaluación del SDR y su progresión a DBP, pero que no esta exenta de falsos positivos, sobretodo en presencia de neumonía, por lo que su papel aún esta por establecerse^[76].

CONCLUSIONES

El uso de budesonida asociado a poractant alfa, disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar en prematuros menores de 1500g que sobreviven a síndrome de dificultad respiratoria.

El uso de budesonida asociado a poractant alfa, disminuye la mortalidad de prematuros menores de 1500g con síndrome de dificultad respiratoria, a cambio de un incremento en la incidencia global de displasia broncopulmonar.

El uso de budesonida asociado a poractant alfa, disminuye la necesidad de egreso con oxígeno, el número de dosis necesarias de surfactante, así como la falla a CPAP nasal, la incidencia de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, hemorragia intraventricular grave y los diagnósticos de sepsis temprana y tardía.

Se requieren estudios regionales multicéntricos con mayor poder de muestra, que ayuden a demostrar la eficacia de esta asociación.

BIBLIOGRAFIA.

1. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet] 2016;21(2):68–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.011>
2. March of Dimes, PMNCH, Save the Children W. Born too soon. The Global Action Report on Preterm Birth. CP Howson, MV Kinney, JE Lawn Eds World Heal Organ Publ Geneva [Internet] 2012;(5):1–126. Available from: http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf
3. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet] 2016;21(2):74–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.007>
4. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967;71(2):159–63.
5. Seri I, Evans J. Limits of viability: Definition of the gray zone. *J Perinatol* 2008;28:S4–8.
6. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *Jama* [Internet] 2015;314(10):1039–51. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=26348753&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/doi/10.1001/jama.2015.10244%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26348753%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender>
7. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. FANAROFF AND MARTIN ' S NEONATAL-PERINATAL MEDICINE 10th edition Diseases of the Fetus and Infant. 2015.
8. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(2).

9. Fehlmann E, Tapia JL, Fernández R, Bancalari A, Fabres J, D'Apremont I, et al. Impacto del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento: estudio multicéntrico sudamericano TT - Impact of respiratory distress syndrome in very low birth weight infants: a multicenter South-American study. Arch Argent Pediatr [Internet] 2010;108(5):393–400. Available from:
<http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2010/v108n5a04.pdf>
10. Servicio de Neonatología. Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto.” Concentrado de Información Estadística Neonatal (CIEN). 2017;
11. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. Neonatology 2017;111(2):107–25.
12. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. N Engl J Med 2010;362(21):1970–9.
13. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, Dalton RGB, Kuschel CA, Kamlin CO, et al. Continuous positive airway pressure failure in preterm infants: incidence, predictors and consequences. Neonatology 2013;104(1):8–14.
14. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017;102(1):F17–23.
15. Sweet DG, 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.
16. Udaeta E, Peña M, Vizzuet R. Tratamiento con surfactante en el síndrome de dificultad respiratoria aguda del neonato pretérmino en el segundo y tercer nivel de atención. Mex Secr salud [Internet] 2013;Available from:
http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/issste_308_

13_factorsurfactante/issste_308_13_gpc_er_surfactante.pdf

17. Singh N, Halliday HL, Stevens TP, Suresh G, Soll R, Rojas-Reyes MX. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 2015;(12). Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010249.pub2>
18. Polin RA, Carlo WA, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics* [Internet] 2014;133(1):156–63. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24379227>
19. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001;107(1):E1.
20. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110(2 Pt 1):285–91.
21. Jain NJ, Kruse LK, Demissie K, Khandelwal M. Impact of mode of delivery on neonatal complications: trends between 1997 and 2005. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(6):491–500.
22. Yen TA, Wang CC, Hsieh WS, Chou HC, Chen CY, Tsao PN. Short-Term outcome of pulmonary hemorrhage in Very-Low-Birth-Weight preterm infants. *Pediatr Neonatol* [Internet] 2013;54(5):330–4. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.04.005>
23. Shahzad T, Radajewski S, Chao C-M, Bellusci S, Ehrhardt H. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia: when inflammation meets organ development. *Mol Cell Pediatr* [Internet] 2016;3(1):23. Available from:
<http://molcellped.springeropen.com/articles/10.1186/s40348-016-0051-9>

24. Duck Hernández E, Cullen Benítez JP, Salgado Ruiz E, Guzmán Cisneros B. Displasia broncopulmonar en el recién nacido pretérmino: revisión bibliográfica. *An médicos* 2012;57(3):223–31.
25. Klinger G, Sokolover N, Boyko V, Sirota L, Lerner-Geva L, Reichman B. Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a national cohort of very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(2):115.e1-9.
26. Northway WHJ, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276(7):357–68.
27. Day CL, Ryan RM. Bronchopulmonary dysplasia: new becomes old again! *Pediatr Res [Internet]* 2017;81(1–2):210–3. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/pr.2016.201>
28. Bonikos DS, Bensch KG, Ludwin SK, Northway WHJ. Oxygen toxicity in the newborn. The effect of prolonged 100 percent O₂ exposure on the lungs of newborn mice. *Lab Invest* 1975;32(5):619–35.
29. Jobe a. H. The New BPD. *Neoreviews* 2006;7(10):e531–45.
30. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988;82(4):527–32.
31. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999;46(6):641–3.
32. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8(1):73–81.
33. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, Reliability, and Validity of a Physiologic Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Perinatol [Internet]* 2003;23(6):451–6. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/sj.jp.7210963>

34. Jobe AH, Bancalari E. NICHD / NHLBI / ORD Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723–9.
35. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert T V., et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr* [Internet] 2018 [cited 2019 Jan 17];197:300–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347618300672?via%3Dihub>
36. D'Angio CT, Maniscalco WM. Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: pathophysiology and management strategies. *Paediatr Drugs* 2004;6(5):303–30.
37. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane database Syst Rev* 2010;(1):CD001146.
38. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 2009;(5). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001145.pub2>
39. Hurley M, Bhatt JM. Where Are We Now with the Role of Steroids in the Management of Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Premature Babies? *Front Pediatr* [Internet] 2016;4(August):3–5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fped.2016.00085/abstract>
40. Berger WE. Budesonide inhalation suspension for the treatment of asthma in infants and children. *Drugs* 2005;65(14):1973–89.
41. Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates. *Cochrane database Syst Rev* 2017;1:CD001969.
42. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau P-H, Carnielli V, et al. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *N*

Engl J Med [Internet] 2015;373(16):1497–506. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoA1501917>

43. Fajardo C, Levin D, Garcia M, Abrams D, Adamson I. Surfactant versus saline as a vehicle for corticosteroid delivery to the lungs of ventilated rabbits. *Pediatr Res* 1998;43(4 Pt 1):542–7.
44. Yeh TF, Lin HC, Chang CH, Wu TS, Su BH, Li TC, et al. Early Intratracheal Instillation of Budesonide Using Surfactant as a Vehicle to Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants: A Pilot Study. *Pediatrics* [Internet] 2008;121(5):e1310–8. Available from:
<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2007-1973>
45. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Husan Z, Li TC, Hsieh WS, et al. Intratracheal administration of budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(1):86–95.
46. Venkataraman R, Kamaluddeen M, Hasan SU, Robertson HL, Lodha A. Intratracheal Administration of Budesonide-Surfactant in Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Pulmonol* 2017;(November 2016):1–8.
47. Kuo HT, Lin HC, Tsai CH, Chouc IC, Yeh TF. A Follow-up Study of Preterm Infants Given Budesonide Using Surfactant as a Vehicle to Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants. *J Pediatr* [Internet] 2010;156(4):537–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.10.049>
48. Dalgaard P. *Introductory statistics with R* [Internet]. 2nd ed. New York: Springer; 2008. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-79054-1>
49. Roque R. Efficacy of Adding Budesonide to Poractant Alfa to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. [Internet]. 2018; Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03521063>
50. Salud S de. NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012. Que establece

los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Diario Oficial de la Federación de 04-01-2013. D Of 2012;

51. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Diario oficial de la Federación. 02-05-2014.
52. Vom Hove M, Prenzel F, Uhlig HH, Robel-Tillig E. Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: a case-control follow-up at school age. *J Pediatr* 2014;164(1):40-45.e4.
53. Poets CF, Lorenz L. Prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age neonates: current evidence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018;0:1–7.
54. Balany J, Bhandari V. Understanding the Impact of Infection, Inflammation, and Their Persistence in the Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. *Front Med [Internet]* 2015;2(December):1–10. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fmed.2015.00090/abstract>
55. Kothe TB, Sadiq FH, Burleyson N, Williams HL, Anderson C, Hillman NH. Surfactant and budesonide for respiratory distress syndrome: an observational study. *Pediatr Res [Internet]* 2019;(September):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-019-0663-6>
56. Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: Changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003;8(1):63–71.
57. Isayama T, Shah PS, Ye XY, Dunn M, Da Silva O, Alvaro R, et al. Adverse Impact of Maternal Cigarette Smoking on Preterm Infants: A Population-Based Cohort Study. *Am J Perinatol* 2015;32(12):1105–11.
58. Sánchez-Zamorano LM, Téllez-Rojo MM, Hernández-Avila M. Efecto del tabaquismo durante el embarazo sobre la antropometría al nacimiento. *Salud Publica Mex [Internet]* 2004 [cited 2019 Sep 24];46(6):529–33. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-

59. Lapcharoensap W, Gage SC, Kan P, Profit J, Shaw GM, Gould JB, et al. Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort. *JAMA Pediatr* 2015;169(2):e143676.
60. Morrow LA, Wagner BD, Ingram DA, Poindexter BB, Schibler K, Cotten CM, et al. Antenatal determinants of bronchopulmonary dysplasia and late respiratory disease in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196(3):364–74.
61. Rozance PJ, Seedorf GJ, Brown A, Roe G, O'Meara MC, Gien J, et al. Intrauterine growth restriction decreases pulmonary alveolar and vessel growth and causes pulmonary artery endothelial cell dysfunction in vitro in fetal sheep. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol* 2011;301(6):860–71.
62. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(1):F8–17.
63. Jobe AH. Effects of chorioamnionitis on the fetal lung. *Clin Perinatol* 2012;39(3):441–57.
64. Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr* 2011;159(5):720–5.
65. Committee on OP. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol* 2017;130(2):e102–9.
66. Bjorklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res* 1997;42(3):348–55.
67. Poets CF, Lorenz L. Prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age neonates: current evidence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018;103(3):F285–91.

68. Saugstad OD. Oxygenation of the Immature Infant: A Commentary and Recommendations for Oxygen Saturation Targets and Alarm Limits. *Neonatology* 2018;114(1):69–75.
69. Salud S de. NORMA Oficial Mexicana NOM-025-SSA3-2013, para la organización y funcionamiento de las unidades de cuidados intensivos. D Of 2013;
70. Sola A, Fariña D, Mir R, Golombek S. Recomendaciones del VIII consenso clínico de SIBEN para la displasia broncopulmonar. *Neoreviews* 2018;19(11):e712–34.
71. Varsila E, Hallman M, Venge P, Andersson S. Closure of patent ductus arteriosus decreases pulmonary myeloperoxidase in premature infants with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 1995;67(3):167–71.
72. Monnikendam CS, Mu TS, Aden JK, Lefkowitz W, Carr NR, Aune CN, et al. Dysnatremia in extremely low birth weight infants is associated with multiple adverse outcomes. *J Perinatol* 2019;39(6):842–7.
73. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 2004;114(5):1305–11.
74. Castillo A, Sola A, Baquero H, Neira F, Alvis R, Deulofeut R, et al. Pulse oxygen saturation levels and arterial oxygen tension values in newborns receiving oxygen therapy in the neonatal intensive care unit: Is 85% to 93% an acceptable range? *Pediatrics* 2008;121(5):882–9.
75. Walkup LL, Woods JC. Newer Imaging Techniques for Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol* [Internet] 2015;42(4):871–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2015.08.012>
76. Semple T, Akhtar MR, Owens CM. Imaging bronchopulmonary dysplasia-A multimodality update. *Front Med* 2017;4(JUN):1–7.
77. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for

accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane database Syst Rev 2017;3:CD004454.

78. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics* 2009;123(5):1314–9.
79. Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, Faye-Petersen O, Cliver SP, Carlo WA, et al. The Alabama Preterm Birth Study: Umbilical cord blood *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* cultures in very preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(1):1–5.
80. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol* 2014;100(3):145–57.
81. Ambalavanan N, Van Meurs KP, Perritt R, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stevenson DK, et al. Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure. *J Perinatol* [Internet] 2008;28(6):420–6. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2776028&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
82. Lorch M.; Ahlberg, C. E.; Small, D. S. SA. B. The differential impact of delivery hospital on the outcomes of premature infants. *Pediatrics* [Internet] 2012;130(2):270–8. Available from:
<http://pediatrics.aappublications.org/content/130/2/270.full.pdf+html>;
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed10&AN=2012454522>;
<http://lib.exeter.ac.uk:4556/resserv?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1542/peds.2011-2820>
83. Rabi Y, Singhal N, Nettel-Aguirre A. Room-Air Versus Oxygen Administration for Resuscitation of Preterm Infants: The ROAR Study. *Pediatrics* [Internet] 2011;128(2):e374–81. Available from:
<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-3130>

84. Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, Simes J, Juszczak E, Askie L, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368(22):2094–104.
85. Schmolzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung P-Y. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *Bmj* [Internet] 2013;347(oct17 3):f5980–f5980. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.f5980>
86. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol* [Internet] 2010;30(4):241–52. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/jp.2010.3>
87. D'Angio CT, Sinkin RA, Stevens TP, Landfish NK, Merzbach JL, Ryan RM, et al. Longitudinal, 15-year follow-up of children born at less than 29 weeks' gestation after introduction of surfactant therapy into a region: neurologic, cognitive, and educational outcomes. *Pediatrics* 2002;110(6):1094–102.
88. Greenough A. Long-term respiratory consequences of premature birth at less than 32 weeks of gestation. *Early Hum Dev* 2013;89 Suppl 2:S25-7.
89. Landry JS, Chan T, Lands L, Menzies D. Long-term impact of bronchopulmonary dysplasia on pulmonary function. *Can Respir J* [Internet] 2011;18(5):265–70. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3267603&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
90. Chang D, Chang CH, Lin Y, Yeh TF. Influence of budesonide (B) on the dynamic surface tension behavior of surfactant (survanta) (s) at pulsating air–liquid interface. *Pediatr Res* 2002;51(4):346A.
91. Yang CF, Lin CH, Chiou SY, Yang YC, Tsao PC, Lee YS, et al. Intratracheal budesonide supplementation in addition to surfactant improves pulmonary outcome in surfactant-depleted newborn piglets. *Pediatr Pulmonol* 2013;48(2):151–9.

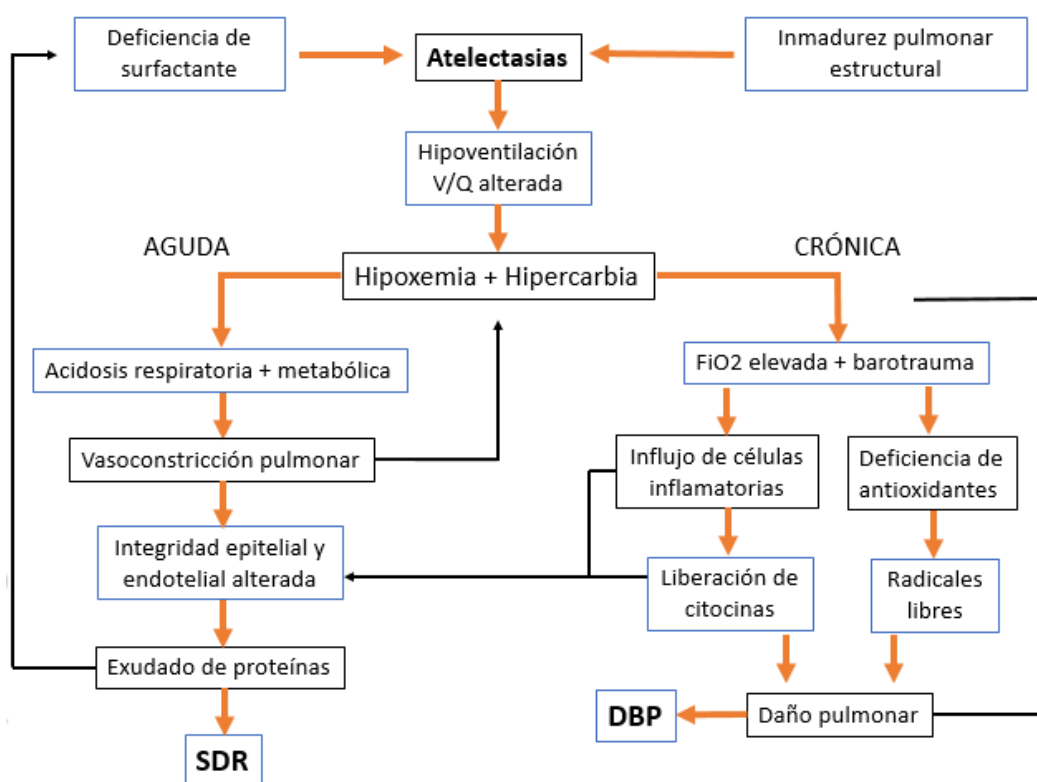
92. Ullah Z, Yeh TF, Gupta S, Wu SY, Cheng JC. Suppression of Lung Inflammation and Decreases of IL-1, IL-6 and IL-8 in Tracheal Aspirates (TA) of Infants Treated with Intratracheal Instillation of Budesonide(B) Using Surfactant (S) as a Vehicle. Paper presented at: PAS/ASPR meeting. 2011;abstract:(4528.404).
93. Zuo YY, Zhang H, Wang YE, Neal CR. Differential effects of cholesterol and budesonide on biophysical properties of clinical surfactant. *Pediatr Res* 2012;71(4):316–23.
94. Kothe TB, Royse E, Kemp M, Salomone F, Musk G, Schmidt A, et al. Surfactant plus budesonide decreases lung and systemic inflammation over 24 hours of mechanical ventilation in preterm sheep. *E-PAS2018:31608* 2018;

ANEXOS.

Anexo 1. Consecuencias a largo plazo de la prematurez.

Pronóstico a largo plazo	Ejemplos		Frecuencia en sobrevivientes
Efectos físicos específicos	Trastornos visuales	Ceguera o miopía elevada por retinopatía del prematuro Mayor miopía o hipermetropía	Aproximadamente el 25% de los RN extremadamente prematuros También existe riesgo en los pretérminos moderados si no se monitoriza el oxígeno
	Trastornos auditivos		Hasta el 10% de los extremadamente prematuros
	Enfermedad crónica pulmonar (Displasia broncopulmonar)	Desde menor tolerancia al oxígeno a necesidad de oxígeno en casa	Hasta el 40% de los extremadamente prematuros
	Trastornos cardiovasculares y otras enfermedades crónicas	Aumento en la presión arterial Función pulmonar disminuida Mayor frecuencia de asma Falla de crecimiento en la infancia, aumento de peso en la adolescencia	Efectos aún no cuantificados completamente
Trastornos del neurodesarrollo	Leve. Trastornos de la función ejecutiva	Trastornos de aprendizaje específicos, dislexia, menor aprovechamiento académico	
	Moderado a severo. Retraso global del desarrollo.	Trastornos cognitivos moderados Trastornos motores Parálisis cerebral	Dependiente de la edad gestacional y la calidad de los servicios de salud
	Secuelas psiquiátricas y de comportamiento	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad Mayor ansiedad y depresión	
Efectos familiares, económicos y sociales	Impacto en la familia. Impacto en los servicios de salud. Impacto intergeneracional.	Psicosocial, emocional y económico Costo del tratamiento agudo y a largo plazo Riesgo de prematurez en descendientes	Común Varía con los factores de riesgo, discapacidad y estado socioeconómico

Anexo 2. Fisiopatología del SDR.



Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine. 10th edition. 2015;1074-1086

Anexo 3. Diagnóstico diferencial del SDR.

- Taquipnea transitoria del recién nacido.
- Neumonía bacteriana.
- Fuga aérea.
- Cardiopatías congénitas.
- Trastornos no pulmonares: hipotermia, hipoglucemia, anemia, policitemia o acidosis metabólica.

Anexo 4. Fisiopatología de la DBP.

Factores Pro-inflamatorios	Factores anti-inflamatorios
Citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α)	IL-10
Proteínas quimio-atrayentes de monocitos	Factores de crecimiento alveolar y vascular (VEGFA, PDGFA, FGF)
Proteínas inflamatorias macrófágicas	
Sobrerregulación de moléculas de adhesión (ICAM-1, L-selectina)	
incremento en proteínas quimiotácticas	

Anexo 5. Factores de riesgo para DBP.

Factores de riesgo maternos	OR/RR (IC 95%)
RCIU / PBEG ^[25]	OR 2.65 (2.24–3.12)
Esteroides prenatales ^[77]	RR 0.86 (0.42–1.79)
Corioamnioitis (CA) y sepsis neonatal ^[78]	
• Corioamnioitis clínica ^[62]	OR 1.07 (0.74 – 1.54)
• Cultivo(+) para <i>Ureaplasma urealyticum</i> y <i>Mycoplasma hominis</i> ^[79]	OR 1.99 (0.91–4.37)
• CA histológica sin sepsis	OR 0.58 (0.51–0.67)
• CA histológica con sepsis	OR 1.98 (1.15–3.39)
• Sepsis sin CA ^[80]	OR 2.71 (1.64–4.51)
Factores de riesgo neonatales	OR/RR (IC 95%)
Edad gestacional ^[81]	
• Prematuro con SDR	OR 0.77/semana (0.71 – 0.984)
Peso ^[81]	
• Prematuro con SDR	OR 0.89/100g (0.86 – 0.94)
Sexo masculino ^[81]	OR 2.54 (1.50 – 4.28)
Nivel hospitalario de atención neonatal ^[82]	RR 0.29 (0.12–0.52)
Ventilación mecánica y oxígeno suplementario.	
• Reanimación con oxígeno (O ₂ bajo vs O ₂ moderado vs O ₂ elevado) ^[83]	54.5% vs 59.3% vs 59.4% p>0.05
• Saturación de oxígeno elevada durante la estancia (spO ₂ 85-89% vs 91-95%) ^[84]	RR 0.99 (0.85 – 1.16)
• Ventilación no invasiva (CPAP temprano vs intubación y VM) ^[85]	RR, 0.91 (0.82–1.01)
Persistencia de conducto arterioso	
• Cierre farmacológico o quirúrgico de PCA ^[86]	OR: 1.01, (0.88–1.12)

(RCIU= Retraso en el crecimiento intrauterino. PBEG= Peso bajo para la edad gestacional)

Anexo 6. *Complicaciones de la DBP.*

Complicaciones a corto plazo [36][87].

- Requerimiento de oxígeno y ventilación mecánica prolongada
- Enfermedad central de las vías aéreas
 - Hiperreactividad de la vía aérea
 - Traqueobroncomalacia
 - Daño glótico y subglótico
 - Estenosis y formación de granulomas traqueales y bronquiales
- Hipertensión arterial pulmonar
- Hipertensión sistémica
- Hospitalización prolongada
- Pobre crecimiento
- Mortalidad: 18%

Complicaciones a largo plazo [88][89].

- Función cardiopulmonar anormal 50%
 - Hipertrofia ventricular derecha
 - Hipertensión sistémica
 - Pérdida del potencial alveolar
 - Síntomas parecidos a asma
 - Hipoxemia del sueño
 - Enfermedades cardiovasculares crónicas
 - Disminución de la tolerancia al ejercicio
- Re-hospitalización por infecciones respiratorias 50% (VSR, rinovirus)
- Pobre pronóstico neurológico
 - Parálisis cerebral: 15%
 - CI <70: 19%
 - Educación especial: 32%
 - Déficit de visión y audición
- Falla en el crecimiento
- Mortalidad tardía: 4%

Anexo 7. Efectos del uso de dexametasona en DBP [37][38]

<i>Dexametasona</i>		
Uso temprano (≤7 días de vida)	Efectos	RR (IC 95%)
	Facilitar extubación	0.73 (0.62 - 0.86)
	DBP a los 28 días	0.87 (0.81 - 0.93)
	DBP a las 36 sdg	0.79 (0.71 - 0.88)
	PCA	0.79 (0.72 - 0.85)
	Mortalidad	1.02 (0.88 - 1.19)
	Efectos secundarios	
	Sangrado intestinal	1.86 (1.35 - 2.55)
	Perforación gastrointestinal	1.81 (1.33 - 2.48)
	Hiperglucemia	1.33 (1.20 - 1.47)
	Hipertensión	1.85 (1.54 - 2.22)
	Cardiomiopatía hipertrófica	4.33 (1.40 - 13.4)
	Falla de crecimiento	6.67 (2.27 - 19.6)
	Alteración del examen neurológico	1.81 (1.33 - 2.47)
	Parálisis cerebral	1.45 (1.06 -1.98)
Uso tardío (>7 días de vida)	Efectos	
	Necesidad de asistencia ventilatoria	0.76 (0.64 - 0.89)
	DBP a los 28 días	0.87 (0.81- 0.94)
	DBP a las 36 sdg	0.76 (0.66 - 0.88)
	Mortalidad	0.86 (0.66 - 1.13)
	Efectos secundarios	
	Hiperglucemia	1.50 (1.25 - 1.80)
	Hipertensión	2.12 (1.45 - 3.10)
	Sangrado intestinal	1.38 (0.99 - 1.93)
	Perforación gastrointestinal	1.60 (0.28 - 9.31)
	Cardiomiopatía hipertrófica	2.76 (1.33 - 5.74)
	Retinopatía del prematuro	1.38 (1.07 - 1.79)
	Examen neurológico anormal	1.81 (1.05 - 3.11)
	Parálisis cerebral	1.12 (0.79-1.60)

Anexo 8. Estudios experimentales de budesonida y surfactante.

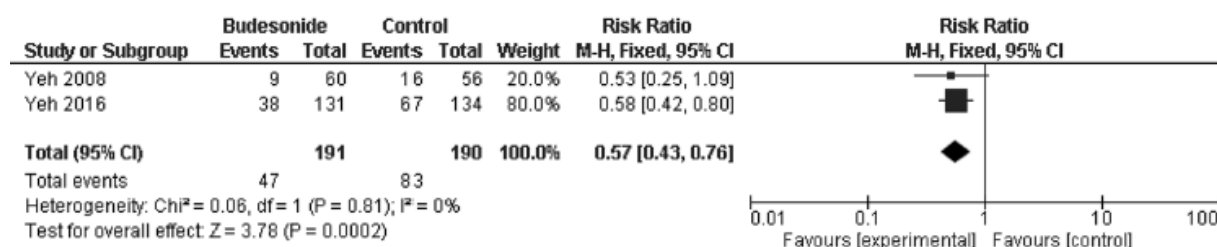
	Objetivo	Resultados
Chang et al [90]	Comportamiento in vitro de la absorción competitiva de la suspensión de budesonida y surfactante. Evaluación de la tensión superficial dinámica de budesonida, beractant y sus mezclas mediante surfactómetro	Budesonida no disminuye la capacidad de beractant para disminuir la tensión superficial a una concentración de 50:1 o más.
Yang et al [91]	Efectos fisiopatológicos de budesonida intratraqueal combinada con beractant en un modelo neonatal porcino con pulmones depletados de surfactante.	Beractant, solo o en combinación con budesonida, mejora oxigenación, protección histopatológica. Budesonida intratraqueal no altera la función del surfactante exógeno.
Ullah et al [92]	Recién nacidos que recibieron budesonida y surfactante	Supresión de inflamación pulmonar. Niveles significativamente menores de IL-1, IL-6 e IL-8 en aspirados traqueales en las primeras 48 h.
Zhang et al [93]	Efectos de budesonida sobre las propiedades biofísicas de poractant alfa	A concentraciones del 10%, la budesonida sólo fluidifica, con efectos limitados sobre la tensión superficial.
Kothe T [94]	Efectos de budesonida y poractant alfa sobre el daño por ventilación mecánica en corderos prematuros.	La adición de budesonida a poractant alfa disminuye la respuesta de citocinas proinflamatorias en el pulmón, hígado y cerebro.

Anexo 9. Resumen de los estudios clínicos de budesonida y surfacante.

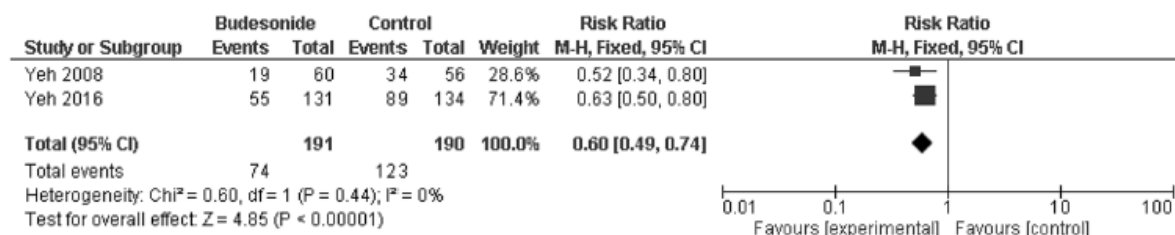
	Resultado	p
Yeh et al 2008 ^[44]	• Mejoría del estado respiratorio en los primeros 3 días de vida	
	• Pacientes sin ventilación mecánica	
	○ Semana 1	42.8% vs 11.1 %
	○ Semana 2	49.1% vs 22.5%
	• Mortalidad	16.6% vs 32.1%
	• DBP	15% vs 28.5%
	• DBP/muerte	31.7% vs 60.7%
Yeh et al 2016 ^[45]	• Sobrevida sin DBP	82% vs 58%
	• DBP	29.0% vs 50.0%
	• DBP/muerte	42.0% vs. 66%
	• Mortalidad	11.1% vs 25%
	• Requerimiento de O ₂ día 28	0.83 [0.69–0.98]
	• Incidencia de PCA	30.5% vs. 44%
		RR, 0.70; [0.58–0.86]; p=0.001
		RR, 0.58 [0.44–0.77] p= 0.001; NNT, 4.1).
		p=0.41
		p = 0.044
		OR 0.69 [0.49–0.97] p = 0.032)

Anexo 10. Resultados de la revisión sistemática y metaanálisis.^[46]

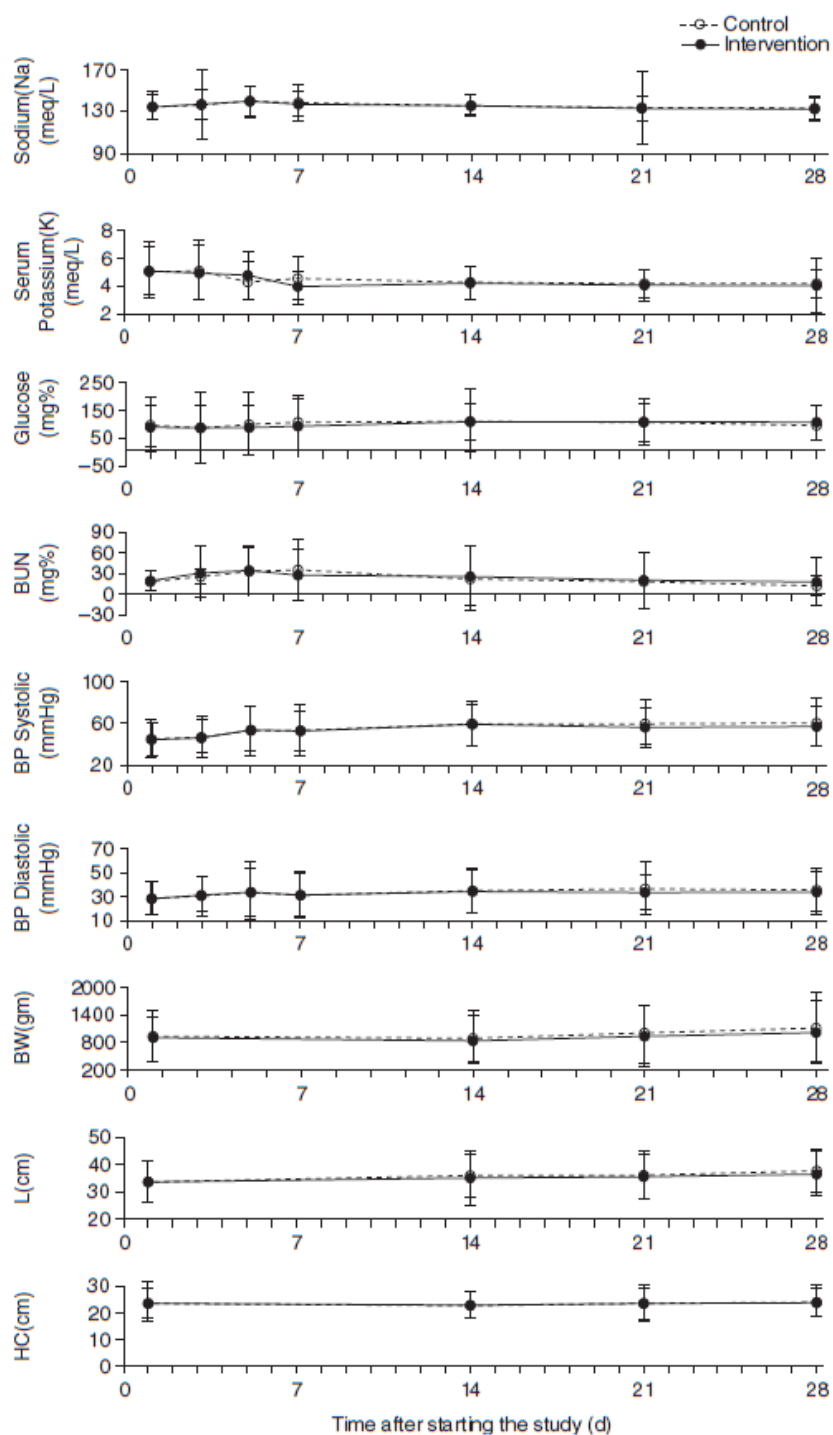
Outcome: Bronchopulmonary dysplasia (BPD)



Outcome: Death/Bronchopulmonary dysplasia



Anexo 11. Efectos adversos relacionados con budesonida[45].



Anexo 12. Otras variables de interés

Código	Nombre	Tipo de variable	Escala de medición	Valor
Edadmat	Edad materna	Numérica	Razón	0-100
ehe	Enfermedad hipertensiva del embarazo	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
corio	Corioamnioitis	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
rciu	RCIU	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
diages	Diabetes gestacional	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
estpn	Esteroides prenatales	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
ciclocomp	Esquema completo de esteroide prenatal	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
tipoest	Tipo de esteroide prenatal	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
cesarea	Cesárea	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
peso	Peso (g)	Numérica	Razón	0-1500
eg	Edad gestacional (sdg)	Numérica	Razón	0-40
talla	Talla (cm)	Numérica	Razón	0-50
pc	Perímetro cefálico (cm)	Numérica	Razón	0-50
sexo	Sexo	Categórica	Nominal	M/F Dicotómica
niu	Neumonía congénita	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
intatq	Intubación	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
insure	Intubación – surfactante - extubación	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
intneo	Falla a CPAP	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
cpap	Presión continua de las vías aéreas	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
diascpap	Número de días en CPAP	Numérica	Razón	0-150
diasvm	Número de días en ventilación mecánica	Numérica	Razón	0-150

diaspuntas	Número de días en cánula nasal	Numérica	Razón	0-150
diasotro	Número de días en otro método de oxigenación.	Numérica	Razón	0-150
pca	PCA	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
neumotx	Neumotórax	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
htap	HTAPP	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
vafo	VAFO	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
ino	iNO	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
hiv	Hemorragia intraventricular	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
rop	ROP	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
septemp	Sepsis temprana	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
nacs	Neumonía	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
septar	Sepsis tardía	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
ecn	Enterocolitis necrosante	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica
desta	Días de estancia	Categórica	Nominal	0/1 Dicotómica

Anexo 13. Lista de aleatorización.

```
library(blockrand)
blockrand(n=108, num.levels=2, levels <-c(0,1))
##      id block.id block.size treatment
## 1      1         1          8          1
## 2      2         1          8          0
## 3      3         1          8          0
## 4      4         1          8          0
## 5      5         1          8          1
## 6      6         1          8          0
## 7      7         1          8          1
## 8      8         1          8          1
## 9      9         2          2          0
## 10     10         2          2          1
## 11     11         3          8          1
## 12     12         3          8          1
## 13     13         3          8          0
## 14     14         3          8          1
## 15     15         3          8          0
## 16     16         3          8          0
## 17     17         3          8          0
## 18     18         3          8          1
## 19     19         4          4          0
## 20     20         4          4          1
## 21     21         4          4          1
## 22     22         4          4          0
## 23     23         5          6          1
## 24     24         5          6          0
## 25     25         5          6          0
## 26     26         5          6          1
## 27     27         5          6          1
## 28     28         5          6          0
## 29     29         6          4          0
## 30     30         6          4          1
## 31     31         6          4          1
## 32     32         6          4          0
## 33     33         7          8          1
## 34     34         7          8          0
## 35     35         7          8          0
## 36     36         7          8          1
## 37     37         7          8          1
## 38     38         7          8          0
## 39     39         7          8          0
## 40     40         7          8          1
## 41     41         8          8          0
## 42     42         8          8          1
## 43     43         8          8          0
## 44     44         8          8          0
## 45     45         8          8          1
## 46     46         8          8          1
## 47     47         8          8          1
## 48     48         8          8          0
## 49     49         9          4          0
## 50     50         9          4          1
## 51     51         9          4          0
## 52     52         9          4          1
## 53     53         10         8          1
## 54     54         10         8          1
## 55     55         10         8          1
## 56     56         10         8          1
## 57     57         10         8          0
## 58     58         10         8          0
```

##	59	59	10	8	0
##	60	60	10	8	0
##	61	61	11	8	0
##	62	62	11	8	1
##	63	63	11	8	0
##	64	64	11	8	1
##	65	65	11	8	1
##	66	66	11	8	0
##	67	67	11	8	1
##	68	68	11	8	0
##	69	69	12	6	1
##	70	70	12	6	0
##	71	71	12	6	1
##	72	72	12	6	0
##	73	73	12	6	1
##	74	74	12	6	0
##	75	75	13	2	0
##	76	76	13	2	1
##	77	77	14	6	1
##	78	78	14	6	0
##	79	79	14	6	0
##	80	80	14	6	0
##	81	81	14	6	1
##	82	82	14	6	1
##	83	83	15	2	1
##	84	84	15	2	0
##	85	85	16	8	0
##	86	86	16	8	1
##	87	87	16	8	1
##	88	88	16	8	0
##	89	89	16	8	0
##	90	90	16	8	1
##	91	91	16	8	0
##	92	92	16	8	1
##	93	93	17	4	1
##	94	94	17	4	0
##	95	95	17	4	1
##	96	96	17	4	0
##	97	97	18	8	1
##	98	98	18	8	0
##	99	99	18	8	0
##	100	100	18	8	1
##	101	101	18	8	1
##	102	102	18	8	0
##	103	103	18	8	1
##	104	104	18	8	0
##	105	105	19	4	1
##	106	106	19	4	0
##	107	107	19	4	0
##	108	108	19	4	1

Anexo 14. Consentimiento informado.



21 Dic. 2017

COMITE DE ETICA
EN INVESTIGACION
SAN LUIS POTOSÍ, S.L.P.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

Comité de Ética en Investigación



Título: "EFICACIA DE LA ADICION DE BUDESONIDA A PORACTANT ALFA PARA PREVENIR DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN PREMATUROS CON SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA"

San Luis Potosí, S.L.P. a _____

Nº de identificación del participante: _____

El Departamento de Neonatología del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto realiza el estudio de investigación titulado **"EFICACIA DE LA ADICION DE BUDESONIDA A PORACTANT ALFA PARA PREVENIR DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN PREMATUROS CON SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA"** con el objetivo de saber si añadir el medicamento budesonida al tratamiento con surfactante, en los bebés prematuros de menos de un kilo y medio, disminuye las complicaciones a futuro de sus pulmones y que le pueden ocasionar problemas para respirar a largo plazo.

Debido a que su hijo(a) es un bebé prematuro, que nació antes de cumplir el tiempo de gestación normal, que pesa menos de un kilo y medio, y que tiene problemas para respirar porque sus pulmones no maduraron (síndrome de dificultad respiratoria), necesita recibir un tratamiento con el medicamento surfactante (poractant alfa) para ayudarlo a respirar.

Sin embargo, a pesar de este tratamiento, su hijo(a), puede tener una enfermedad que le ocasione problemas para respirar a largo plazo, que se llama displasia broncopulmonar, que es causada por la inflamación de los pulmones.

Si usted acepta que su bebé participe en este estudio, puede ser elegido al azar; es decir, como si se lanzara una moneda al aire, para recibir el tratamiento habitual con surfactante, o bien para que a su tratamiento se le agregue además el medicamento budesonida, que puede hacer que se inflamen menos sus pulmones y así evitar que se produzca esta complicación.

Este estudio nos ayudará a saber cuál es el mejor tratamiento para los bebés prematuros con problemas para respirar, y así poder aplicarlo en un futuro con mayor precisión.

Ambos medicamentos han sido utilizados de manera segura en los bebés prematuros, tanto en este como en otros hospitales de todo el mundo, por lo que puede usted como padre o tutor del recién nacido, tener la confianza de que no se pondrá en riesgo la salud de su hijo(a).

Procedimientos:

Si usted acepta que su hijo (a) sea incluido en este estudio de investigación, se elegirá al azar cual tratamiento se le dará, ya sea el tratamiento habitual con surfactante, o el tratamiento con surfacante y budesonida.

Una vez elegido el tratamiento, se le dará como es habitual en estos casos, por medio de una sonda directamente en los pulmones. El procedimiento será realizado por médicos especializados en la atención de recién nacidos prematuros (neonatólogo) y su bebé continuará siendo atendido en la sala de neonatología.

También le solicitaremos su autorización para revisar el expediente médico de su hijo (a) y obtener algunos datos importantes para este estudio, como el número de semanas de gestación, el peso y la talla. Toda la información obtenida será resguardada con un código de identificación para mantener todos los datos anónimos y proteger la identidad de su hijo (a).

Beneficios:

Al añadir este medicamento a su tratamiento, esperamos que su bebé requiera menor ayuda para respirar y por menos tiempo, ya sea con oxígeno, o bien con apoyo de aparatos especiales, y que el desarrollo de sus pulmones sea mejor.

Potenciales riesgos:

Es necesario que usted conozca los riesgos potenciales de colocar un medicamento en los pulmones a su hijo (a) y pregunte si tiene alguna duda con respecto al procedimiento o a los riesgos de este procedimiento.

Los posibles riesgos del medicamento budesonida son: alteraciones en el azúcar, presión arterial y menor incremento de peso.

Su hijo puede ser retirado del estudio en caso de que sea trasladado a otro hospital o que se le diagnostique alguna enfermedad hereditaria o malformación congénita.

Al darle el medicamento puede ocurrir que se obstruya el tubo que se usa para ayudarle a respirar, lo que puede ocasionar que baje su oxigenación y su latido cardíaco, además existe el riesgo que se pueda romper un pulmón porque se utiliza oxígeno con presión.

Es importante que le comentemos que estos riesgos serán exactamente los mismos si usted decide que su hijo no sea incluido en este estudio de investigación, ya que debido a las condiciones de su nacimiento; es decir, que nació prematuro, con bajo peso y problemas para respirar, es necesario colocarle este tubo en los pulmones para poder ayudarle a respirar y administrar el surfactante.

El personal que realiza el estudio y el procedimiento para colocar el tubo y el medicamento en los pulmones de su hijo (a) está altamente capacitado y calificado. El investigador responsable de este estudio y el equipo de médicos que participan en todo momento estarán también, bajo la supervisión del jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos del Servicio de Neonatología del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Usted no recibirá ningún pago por aceptar que su hijo (a) sea incluido en este estudio de investigación y tampoco implicará un costo de ningún tipo para usted.

Participación o retiro:

La participación de su hijo (a) en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en la libertad de negarse a que su hijo (a) sea incluido o en el caso de que haya autorizado su participación, en cualquier momento y sin la necesidad de dar ninguna explicación al investigador principal, puede revocar el consentimiento que ahora otorga y que firmará al final de este documento. Su decisión de participar o no, o de retirarse en algún momento si así lo desea, no afectará de ninguna manera el trato y la atención médica que reciba su hijo (a) en esta institución de salud.

En el caso de que alguna de las complicaciones antes mencionadas llegase a presentarse durante o posterior al procedimiento en el que se le administrará a su hijo (a) el medicamento en los pulmones, y aun cuando usted decida que su hijo no sea incluido en este estudio, serán inmediatamente atendidas por el investigador responsable del estudio y/o por el personal médico del Servicio de Neonatología de este hospital y no generarán algún costo para usted.

Privacidad y confidencialidad:

Todos los datos obtenidos de este estudio de investigación serán confidenciales, es decir serán utilizados únicamente por el investigador principal y su equipo de trabajo y bajo ninguna circunstancia serán comentados a alguien ajeno a este estudio sin su consentimiento.

El nombre y/o los datos personales de usted y/o de su hijo (a) no serán mencionados en el reporte del estudio ya que se le asignará un código de identificación que sólo conocerán el investigador principal y su equipo de trabajo. En todo momento la identidad, registros e información médica de su hijo (a) serán confidenciales aun cuando los resultados del estudio se publiquen en revistas científicas que ayudan a difundir este tipo de información médica, para el apoyo de otros médicos, investigadores u hospitales.

Existen instituciones u organismos mexicanos como la Secretaría de Salud, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos sanitarios (COFEPRIS), la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOETICA) o incluso el Comité de Ética en Investigación (CEI) de este hospital, que se encargan de vigilar el buen manejo de los procedimientos y de los datos personales y médicos que usted y los demás pacientes han autorizado para que sean utilizados en la realización de estudios de investigación como el presente. Estas instituciones u organismos pueden solicitar en cualquier momento a los investigadores de este estudio, la revisión de los procedimientos que se realizan con su información y con sus muestras, con la finalidad de verificar que se haga un uso correcto y ético de los mismos; por lo que podrán tener acceso a esta información que ha sido previamente asignada con un código de identificación, cuando así lo requieran.

Datos de contacto

En caso de que usted tenga dudas o requiera alguna aclaración relacionadas cerca de este estudio de investigación, podrá dirigirse con:

Dr. (a) RAUL HECTOR ROQUE SANCHEZ

Responsable del proyecto y/o Investigador (a) Principal

Servicio de Neonatología

Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

Carranza 2395, Colonia Universitaria, C.P. 78290

Tel. 8342701 ext. 1522



Si usted tiene alguna pregunta con respecto sus derechos o a los derechos de su hijo (a) como participante en este estudio de investigación, también puede ponerse en contacto con una persona no involucrada con el equipo de investigadores de este estudio:

Dr. Josué Sidonio Rodríguez Cuevas

Presidente del Comité de Ética en Investigación

Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

Av. Venustiano Carranza 2395, Col. Zona Universitaria

San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290

Tel (444) 8 34 27 01, ext. 1710



DECLARACIÓN DE ACEPTACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Si usted acepta de manera voluntaria que su hijo (a) sea incluido (a) en este estudio de investigación, por favor proporcione su nombre, firma y fecha en este documento en los espacios proporcionados en la parte inferior. Su firma significa que usted acepta lo siguiente:

1. Se me ha dado la información completa y adecuada en forma verbal y por escrito sobre el objetivo del estudio y me han explicado los riesgos y beneficios que mi hijo (a) tendrá al participar en este estudio, en lenguaje claro.
2. Me han informado que puedo retirar mi consentimiento y terminar la participación de mi hijo (a) en este estudio en cualquier momento sin afectar su derecho a recibir atención médica.
3. Es mi responsabilidad preguntar para aclarar cualquier punto que no entienda en relación a la participación de mi hijo (a) en este estudio. He hecho todas las preguntas a la persona que realiza el proceso de consentimiento y he recibido respuestas satisfactorias.
4. Soy mayor de edad y legalmente responsable para dar este consentimiento para que mi hijo (a) participe en este estudio de investigación. En el caso de que los padres del paciente menor de edad no estén presentes o con la capacidad de otorgar el consentimiento, el representante o tutor legal será quien otorgue el consentimiento para la participación del paciente en este estudio.
5. Acepto que mi hijo (a) sea incluido en este estudio de investigación de manera voluntaria sin que me hayan presionado u obligado. Entiendo que si me niego a que mi hijo (a) participe desde el principio o si después de aceptar ya no quiero que mi hijo (a) participe, se lo puedo comunicar en cualquier momento a los investigadores responsables del estudio, y no implicará penalidad o pérdida de beneficios a los que de otra forma tiene derecho.
6. Estoy consciente y acepto que debido a como se realizará este estudio, mi hijo (a) puede quedar incluido en el grupo de bebés a los que se les administrará únicamente el medicamento surfactante, que es el tratamiento común o puede quedar incluido en el grupo de bebés a los que se les administrará además del surfactante el medicamento budesonida.
7. Entiendo y estoy de acuerdo en que la información obtenida a partir del presente estudio puede ser utilizada para la publicación de estos resultados como parte de la divulgación científica y como apoyo a la práctica clínica.
8. Me han explicado que la información personal y clínica que he consentido en proporcionar de mi hijo (a), conservará nuestra privacidad y que se utilizará solo para los fines que deriven de este estudio. Los datos relacionados con mi privacidad familiar serán manejados en forma confidencial ya que se utilizará un código asignado para mantener mi anonimato y la confidencialidad de todos los datos.
9. Los investigadores que participan en este proyecto se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que pueda ser importante para la salud de mi hijo (a) y que se obtenga durante el estudio en el momento en el que lo solicite y me entregarán una copia de este documento de consentimiento informado.

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este proyecto puedan revisar el expediente clínico de su hijo (a) y utilizar los datos clínicos que se encuentran descritos en el mismo, de manera anónima para este protocolo de investigación y cuyos objetivos y procedimientos se le han explicado previamente. Marque con una X su respuesta:



___ Sí, doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso de los datos en mi expediente clínico en el estudio de investigación que me han explicado.

___ No doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso de los datos en mi expediente clínico en el estudio de investigación que me han explicado.

Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto participar en el estudio médico denominado **"EFICACIA DE LA ADICION DE BUDESONIDA A PORACTANT ALFA PARA PREVENIR DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN PREMATUROS CON SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA"**, de manera libre y voluntaria.

Nombre del padre, tutor o representante legal

Firma del padre, tutor o representante legal

Fecha

Dirección o teléfono de contacto

Nombre del Testigo 1

Firma del Testigo 1

Fecha

Dirección o teléfono de contacto

Parentesco

Nombre del Testigo 2

Firma del Testigo 2

Fecha

Dirección o teléfono de contacto

Parentesco

Dr. RAUL HECTOR ROQUE SANCHEZ

Investigador Principal

Servicio de Neonatología, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto

Cédula Profesional 2867976

(Nota: La persona que otorga el consentimiento informado y los testigos deberán firmar al margen de cada una de las hojas que integran este documento)



Hospital Central
Dr. Ignacio Morones Prieto



21 Dic. 2017



**COMITE DE ETICA
EN INVESTIGACION**
SAN LUIS POTOSI, S.L.P.



Hospital Central
Dr. Ignacio Morones Prieto

**COMITE
DE
INVESTIGACION**

Anexo 15. Análisis de concordancia.

```
data <- read.csv("concordancia.csv")
library(knitr)
kable(data[1:20,])
CASO NEO1 NEO2 NEO3 NEO1GRADO NEO2GRADO NEO3GRADO
1 N N N NA NA NA
2 S S S 2 2 2
3 N N N NA NA NA
4 N N N NA NA NA
5 S S S 3 3 3
6 S S S 2 2 2
7 S S S 1 1 1
8 S S S 2 2 2
9 S S S 1 1 1
10 N N N NA NA NA
11 N N N NA NA NA
12 S S S 2 2 2
13 S S S 2 2 2
14 S S S 2 2 2
15 S S S 1 1 1
16 N N N NA NA NA
17 S S S 2 2 2
18 S S S 1 1 1
19 S S S 2 2 2
20 S S S 1 1 1
library(irr)
## Loading required package: lpSolve
dbp <- data[,c(2,3,4)]
kappam.fleiss(dbp, detail=TRUE)
## Fleiss' Kappa for m Raters
##
## Subjects = 20
## Raters = 3
## Kappa = 1
##
## z = 7.75
## p-value = 9.55e-15
##
## Kappa z p.value
## N 1.000 7.746 0.000
## S 1.000 7.746 0.000
dbpgrado <- data[,c(5,6,7)]
kappam.fleiss(dbpgrado)
## Fleiss' Kappa for m Raters
##
## Subjects = 14
## Raters = 3
## Kappa = 1
##
## z = 7.74
## p-value = 9.99e-15
```

Anexo 16. Carta de autorización del Comité de Investigación y del Comité de Ética en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.



HOSPITAL CENTRAL
“DR. IGNACIO
MORONES PRIETO”

San Luis Potosí, S.L.P., a 21 de diciembre de 2017

Dr. Raúl Héctor Roque Sánchez
Investigador Principal:

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado “Eficacia de la adición de budesonida a poractant alfa para prevenir displasia broncopulmonar en prematuros con síndrome de dificultad respiratoria (ECCA ADD-ON)”, fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:

APROBADO

El número de registro es **86-17**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

De igual forma pido sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe final pertinente.

*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado.

Atentamente


Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal
Sub-Directora de Educación e Investigación en Salud
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”



C.C.P. Archivo

Av. Venustiano Carranza No. 2395
Zona Universitaria
San Luis Potosí, S.L.P. C.P. 78290
Tel. 01 (444) 198-10-00
www.hospitalcentral.gob.mx

San Luis Potosí, S.L.P., a 21 de diciembre de 2017

Dr. Raúl Héctor Roque Sánchez
Investigador Principal
Departamento de Pediatría
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
PRESENTE.

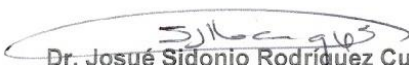
Estimado Investigador:

Por este conducto se le comunica que el protocolo de investigación titulado "Eficacia de la adición de budesonida a poractant alfa para prevenir displasia broncopulmonar en prematuros con síndrome de dificultad respiratoria (ECCA ADD-ON)", fue evaluado por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución, con registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427. El dictamen para este protocolo fue el siguiente:

APROBADO

El investigador principal deberá comunicar a este Comité la fecha de inicio y término del proyecto, y presentar el informe final correspondiente. Asimismo, el Comité de Ética e Investigación podrá solicitar información al investigador principal referente al avance del protocolo en el momento que considere pertinente.

Atentamente,


Dr. Josué Sidonio Rodríguez Cuevas
Presidente del Comité de Ética en Investigación
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

 **Hospital Central**
Dr. Ignacio Morones Prieto
 21 Dic. 2017 
COMITE DE ETICA
EN INVESTIGACION
SAN LUIS POTOSI, S.L.P.

c.c.p. Archivo

Anexo 17. Hoja de captura de datos.

EFICACIA DE LA ADICIÓN DE BUDESONIDA A PORACTANT ALFA PARA PREVENIR DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN PREMATUROS CON SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA (ECCA ADD-ON).

NUMERO DE ALEATORIZACION: _____

IDENTIFICACION:

NOMBRE: _____

F. NACIMIENTO: ____/____/____

EDAD GESTACIONAL: _____ PESO: _____ TALLA: _____

PC: _____ SEXO: (M)(F) REGISTRO: _____

FACTORES DE RIESGO PRENATALES:

EDAD DE LA MADRE: _____

RCIU: () CORIOAMNIOITIS: () CLINICA: () HISTOLOGICA: ()

PRECLAMPSIA: () ECLAMPSIA: () DIABETES: ()

ESTEROIDES PRENATALES: () COMPLETO: () INCOMPLETO: ()

VIA DE NACIMIENTO: () PARTO () CESAREA

SURFACTANTE:

INTUBACION / SURFACTANTE ATQ: ()

INSURE ATQ: ()

INSURE SALA NEO: ()

HORAS DE VIDA AL MOMENTO DE SURFACTANTE: _____

COMPLICACIONES:

SEPSIS TEMPRANA: () NEUMONIA IU: () SEPSIS TARDIA: ()

NACS: ()

NEUMOTORAX: ()

PCA TRATADA: () MEDICO: () QUIRURGICO: ()

HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR: () GRADO: _____

ENTEROCOLITIS NECROSANTE: () ESTADIO _____

RETINOPATIA DEL PREMATURO: () GRADO: _____

SOPORTE RESPIRATORIO:

DIAS CPAP: _____ DIAS VM: _____ DIAS PUNTAS NASALES: _____

DIAS CASCO CEFALICO: _____ DIAS FLUJO LIBRE: _____

VAFO: () OXIDO NITRICO: ()

EGRESO

DBP: () GRADO: _____

FECHA DE EGRESO: ____/____/____

EGRESA CON OXIGENO: ()

DEFUNCION: ()

	24 h	48 h	72 h	1 sem	2 sem	3 sem	4 sem	8 sem	Egreso
Sodio									
Potasio									
Glucosa									
BUN									
Leucocitos									
Linfocitos									
Eosinófilos									
TAS									
TAD									
TAM									
Peso									
Talla									
PC									

Anexo 18. Análisis de efectos adversos.

Sodio sérico.

	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	p*
Na 24 hrs†	137 [5]	137[4]	137 [5.8]	0.79
Na 48 hrs†	138 [8]	136 [6]	138.5[8.8]	0.03
Na 72 hrs†	138 [7]	138 [6]	137.5[6.8]	0.9
Na 7 días†	137[5]	138.5[5]	137[6]	0.08
Na 14 días†	136 [4]	136[3.5]	136[4]	0.46

†Mediana [RIC], ¥ Media±DE, * U Mann-Whitney

Potasio sérico.

	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	p*
K 24 hrs†	4.3 [0.5]	4.2 [0.4]	4.3 [0.4]	0.17
K 48 hrs†	5 [1.2]	4.8 [1.1]	5.0 [1.5]	0.86
K 72 hrs†	3.9 [0.7]	3.9 [0.8]	4.0 [0.5]	0.74
K 7 días†	4.3 [1.2]	4.3 [1]	4.3 [1.3]	0.86
K 14 días¥	5.0 ± 0.5	5 ± 0.5	5.0 ± 0.6	0.95‡

†Mediana [RIC], ¥ Media±DE, * U Mann-Whitney, ‡ T-student

Glucosa.

	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	p*
Glucosa 24 hrs†	65 [68]	66 [46.5]	60.5 [85]	0.80
Glucosa 48 hrs†	139 [58]	132 [58.5]	151.5 [55.5]	0.37
Glucosa 72 hrs†	140 [60]	133 [59.5]	147.5 [57.2]	0.29
Glucosa 7 días†	130 [119.5]	136.5 [138.8]	126.5 [117.8]	0.49
Glucosa 14 días†	80 [30.8]	82 [24.5]	79.5 [33.5]	0.98

†Mediana [RIC], ¥ Media±DE, * U Mann-Whitney

Urea.

	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	p*
Urea 24 hrs†	31 [23.2]	32 [21]	27.9 [22.1]	0.81
Urea 48 hrs†	47.4 [27.4]	46.8 [30]	49 [25.7]	0.80
Urea 72 hrs†	66.9 [68]	74.2 [67.5]	65.8 [62]	0.48
Urea 7 días†	72.3 [28.8]	71.5 [29.6]	72.3 [26.2]	0.60
Urea 14 días¥	59.6 ± 17.6	63.7 ± 13.8	55.8 ± 20.1	0.09‡

†Mediana [RIC], ¥ Media±DE, * U Mann-Whitney, ‡ T-student

Leucocitos.

	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	p*
Leucocitos 24 hrs†	19,528 [16029]	189,90 [13,780]	22,841 [18,000]	0.40
Leucocitos 48 hrs†	24,109 [17378]	24371 [18135]	23,563 [15845]	0.91
Leucocitos 72 hrs†	17,996 [15716]	20,998 [13,074]	16,044 [17,252]	0.40
Leucocitos 7 días¥	13,379 ± 5564	14,551 ± 5049	12,329 ± 5877	0.13‡
Leucocitos 14 días†	12,470 [3608]	12,371 [2951]	12,906 [4207]	0.87

†Mediana [RIC], ¥ Media±DE, * U Mann-Whitney, ‡ T-student

Linfocitos.

	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	p*
Linfocitos 24 hrs†	5,250 [4,607]	5,445 [5,100]	5,171 [3,162]	0.26
Linfocitos 48 hrs†	4,716 [3,163]	4,949 [3,275]	4713 [2,530]	0.63
Linfocitos 72 hrs†	9,727 [7,532]	18,040 [9,774]	8,567 [5,653]	0.11
Linfocitos 7 días†	3,848 [2000]	3,818 [2,067]	4,012 [1,857]	0.74
Linfocitos 14 días¥	5007 ± 1624	5926 ± 1546	4989 ± 1721	0.93‡

†Mediana [RIC], ¥ Media±DE, * U Mann-Whitney, ‡ T-student

Eosinófilos.

	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	p*
Eosinófilos 24 hrs†	147 [159]	126 [157.5]	165 [165]	0.54
Eosinófilos 48 hrs†	133 [152]	143 [157]	113 [118]	0.55
Eosinófilos 72 hrs†	393 [442]	401 [423]	316 [433]	0.84
Eosinófilos 7 días†	511 [492]	501 [530]	521 [405]	0.99
Eosinófilos 14 días†	422 [294]	434 [310]	408 [297]	0.47

†Mediana [RIC], ¥ Media±DE, * U Mann-Whitney, ‡ T-student

Tensión arterial sistólica.

	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	p*
TAS 24 hrs†	49 [49]	49.5 [13]	49 [14.5]	0.52
TAS 48 hrs†	58 [22]	57 [16.2]	61 [22]	0.87
TAS 72 hrs†	65 [7]	66 [8.5]	65 [5]	0.38
TAS 7 días†	67 [14]	63 [15.2]	69 [13.5]	0.43
TAS 14 días¥	64 [12]	63.5 [13.5]	65 [10]	0.68‡

†Mediana [RIC], ¥ Media±DE, * U Mann-Whitney, ‡ T-student

Tensión arterial diastólica.

	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	p*
TAD 24 hrs†	28 [14]	30 [14]	28 [13.2]	0.54
TAD 48 hrs†	38 [19]	38 [17]	37 [19.8]	0.96
TAD 72 hrs†	45 [6]	45 [6]	44.5 [5.8]	0.51
TAD 7 días†	44 [14.5]	39.5 [13.2]	49 [13]	0.11
TAD 14 días¥	45.3 ± 6.6	44.9 ± 6.8	45.6 ± 6.6	0.70‡

†Mediana [RIC], ¥ Media±DE, * U Mann-Whitney, ‡ T-student

Tensión arterial media.

	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	p*
TAM 24 hrs†	36 [13]	37 [13]	34.5 [12]	0.54
TAM 48 hrs†	45 [21]	49 [17]	44.5 [22]	0.92
TAM 72 hrs†	51 [6]	50 [6.5]	51.5 [5.5]	0.34
TAM 7 días†	52 [13.5]	48 [12]	55 [12]	0.17
TAM 14 días†	51.5 [9.8]	50.5 [10.2]	52.5 [9.2]	0.62

†Mediana [RIC], ¥ Media±DE, * U Mann-Whitney, ‡ T-student

Peso.

	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	p‡
Peso 24 hrs¥	965.8 ± 224.8	964.8 ± 237.3	966.9 ± 215.1	0.749
Peso 1 semana¥	923.5 ± 218.7	923.4 ± 242.8	923.7 ± 198.9	0.996
Peso 2 semanas¥	994.6 ± 228.6	995 ± 253.8	994.3 ± 207.2	0.991
Peso 3 semanas¥	1141 ± 267.8	1147.3 ± 296.4	1134.9 ± 242.7	0.867
Peso 4 semanas¥	1337.5 ± 293.7	1334.6 ± 342.7	1339.9 ± 253.8	0.952
Peso 8 semanas¥	1991.4 ± 301	2076.4 ± 355	1916.4 ± 229.2	0.148

†Mediana [RIC], ¥ Media±DE, * U Mann-Whitney, ‡ T-student

Talla.

	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	p‡
Talla 24 hrs¥	34.2 ± 4.2	34.1 ± 4.8	34.3 ± 3.5	0.886
Talla 1 semana¥	35. ± 4.4	35.7 ± 4.7	35.1 ± 3.3	0.562
Talla 2 semanas¥	37.3 ± 4.4	37.9 ± 4.9	36.7 ± 3.8	0.331
Talla 3 semanas¥	39.3 ± 4.5	39.9 ± 5	38.8 ± 4.1	0.382
Talla 4 semanas¥	40.4 ± 4.5	41.3 ± 4.9	39.7 ± 4.1	0.242
Talla 8 semanas¥	42 ± 4.2	42.7 ± 4.6	41.3 ± 3.5	0.349

†Mediana (RIC), ¥ Media±DE, * U Mann-Whitney, ‡ T-student

Perímetro cefálico.

	Total (n=61)	Control (n=31)	Budesonida (n=30)	p‡
PC 24 hrs¥	25.6 ± 2.3	25.4 ± 2.5	25.7 ± 2.2	0.674
PC 1 semana¥	26.3 ± 2.5	26.4 ± 2.5	26.2 ± 2.5	0.852
PC 2 semanas¥	26.8 ± 2.5	26.8 ± 2.4	26.7 ± 2.5	0.951
PC 3 semanas¥	27.5 ± 2.4	27.7 ± 2.4	27.3 ± 2.5	0.586
PC 4 semanas¥	28.8 ± 2.4	29.3 ± 2.3	28.5 ± 2.5	0.271
PC 8 semanas¥	30.5 ± 2.1	30.9 ± 2.1	30.1 ± 2	0.292

†Mediana (RIC), ¥ Media±DE, * U Mann-Whitney, ‡ T-student

Anexo 19. Markdown.

```
---
title: "EFICACIA DE LA ADICIÓN DE BUDESONIDA A PORACTANT ALFA PARA PREVENIR DISPLASIA
BRONCOPULMONAR EN PREMATUROS CON SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA (ECCA ADD-ON)"
author: "Raul Roque"
date: "1/12/2019"
output: html_document
editor_options:
chunk_output_type: console
---
```{r}
library(car)
library(marcomtzuaslp)
library(pastecs)
library(ggplot2)
library(sm)
library(gmodels)
library(dplyr)
library(knitr)
library(epitools)
library(summarize)
library(survival)
library(survminer)
```

```{r}
data <- read.csv("budesonida.csv")
names(data) <- tolower(names(data))
data$grupo <- as.factor(data$grupo)
data$outcome <- as.factor(data$outcome)
data$dbp <- as.factor(data$dbp)
data$sindpb <- as.factor(data$sindpb)
data$dbpdef <- as.factor(data$dbpdef)
data$dbpgrado <- as.factor(data$dbpgrado)
data$egresao2 <- as.factor(data$egresao2)
data$defuncion <- as.factor(data$defuncion)
data$rciu <- as.factor(data$rciu)
data$corio <- as.factor(data$corio)
data$ehe <- as.factor(data$ehe)
data$diages <- as.factor(data$diages)
data$estpn <- as.factor(data$estpn)
data$ciclocomp <- as.factor(data$ciclocomp)
data$cicloincomp <- as.factor(data$cicloincomp)
data$tipoest <- as.factor(data$tipoest)
data$parto <- as.factor(data$parto)
data$cesarea <- as.factor(data$cesarea)
data$intatq <- as.factor(data$intatq)
data$insure <- as.factor(data$insure)
data$insureatq <- as.factor(data$insureatq)
data$insureneo <- as.factor(data$insureneo)
data$intneo <- as.factor(data$intneo)
data$dosissurf <- as.factor(data$dosissurf)
data$cafeina <- as.factor(data$cafeina)
data$septemp <- as.factor(data$septemp)
data$niu <- as.factor(data$niu)
data$septar <- as.factor(data$septar)
data$snacs <- as.factor(data$snacs)
data$neumotx <- as.factor(data$neumotx)
data$pca <- as.factor(data$pca)
data$pcamed <- as.factor(data$pcamed)
data$pcqax <- as.factor(data$pcqax)
data$htap <- as.factor(data$htap)
data$hiv <- as.factor(data$hiv)
data$gradohiv <- as.factor(data$gradohiv)
data$ecn <- as.factor(data$ecn)
data$ecnest <- as.factor(data$ecnest)
data$rop <- as.factor(data$rop)
data$ropgrado <- as.factor(data$ropgrado)
data$vafo <- as.factor(data$vafo)
data$ino <- as.factor(data$ino)
```

```

data$solocpap <- as.factor(data$solocpap)
```

#### Estadística descriptiva
```{r}
SDStats(data)
by(data, data$grupo, SDStats)
```

#### Sobrevivientes
data1 <- subset(data, outcome!= 2)
SDStats(data1)
by(data1, data1$grupo, SDStats)
```

Edad materna
```{r}
qqPlot(data$edadmat)
shapiro.test(data$edadmat)
stat.desc(data$edadmat, basic=F, norm=T)
by(data$edadmat, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$edadmat~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$edadmat))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$edadmat), sd=sd(data$edadmat)), colour="red")
wilcox.test(data$edadmat~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, edadmat))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=edadmat, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Edad materna") + theme(legend.position = "none")
```

Enfermedad hipertensiva del embarazo
```{r}
CrossTable(data$ehe, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
```

Corioamniotitis
```{r}
CrossTable(data$corio, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
```

RCIU
```{r}
CrossTable(data$rciu, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
```

Diabetes gestacional
```{r}
CrossTable(data$diages, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
```

Esteroides prenatales
```{r}
CrossTable(data$estpn, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
```

Ciclo completo de esteroides prenatales
```{r}
CrossTable(data$sciclocomp, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
```

Tipo de esteroide
```{r}
data2 <- subset(data, estpn!=0)
CrossTable(data2$tipoest, data2$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
```

Nacimiento por cesarea
```{r}
CrossTable(data$cesarea, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
```

Peso
```{r}
qqPlot(data$peso)
shapiro.test(data$peso)
stat.desc(data$peso, basic=F, norm=T)
by(data$peso, data$grupo, shapiro.test)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, peso))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +

```

```

stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
t.test(data$peso~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=peso, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Peso") + theme(legend.position = "none")
...

####Edad gestacional
```{r}
qqPlot(data$eg)
shapiro.test(data$eg)
stat.desc(data$eg, basic=F, norm=T)
by(data$eg, data$grupo, shapiro.test)
densidad <- ggplot(data, aes(data$eg))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$eg), sd=sd(data$eg)), colour="red")
wilcox.test(data$eg~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, eg))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=eg, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Edad gestacional") + theme(legend.position =
"none")
...

####Talla
```{r}
qqPlot(data$talla)
shapiro.test(data$talla)
stat.desc(data$talla, basic=F, norm=T)
by(data$talla, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$talla~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$talla))
graph <- ggplot(data, aes(grupo, talla))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=talla, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Talla") + theme(legend.position = "none")
...

####Perimetro cefalico
```{r}
qqPlot(data$pc)
shapiro.test(data$pc)
stat.desc(data$pc, basic=F, norm=T)
by(data$pc, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$pc~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$pc))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$pc), sd=sd(data$pc)), colour="red")
wilcox.test(data$pc~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, pc))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=pc, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Perimetro cefálico") + theme(legend.position =
"none")
...

####Sexo
```{r}
CrossTable(data$sex, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
...

####Neumonía intrauterina
```{r}
CrossTable(data$niu, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
...

####DBP
```{r}
CrossTable(data$dbp, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
CrossTable(data$outcome, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
CrossTable(data$sindbp, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
CrossTable(data1$dbp, data1$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")

```

```

power.prop.test(p1 = 1, p2 = 0.889, power= .8)
####risk ratio DBP
DBP <- matrix(c(9, 7, 22, 24), nrow = 2)
dimnames(DBP) <- list("Group" = c("Control", "Budesonida"), "DBP" = c("No", "Si"))
DBP
rr.out <- riskratio(DBP)
rr.out$measure
####risk ratio defuncion
Mortalidad <- matrix(c(22, 27, 9, 3), nrow = 2)
dimnames(Mortalidad) <- list("Group" = c("Control", "Budesonida"), "Defuncion" = c("No", "Si"))
Mortalidad
rr.out <- riskratio(Mortalidad)
rr.out$measure
####RR sindbp
NoDBP <- matrix(c(31, 27, 0, 3), nrow = 2)
dimnames(NoDBP) <- list("Group" = c("Control", "Budesonida"), "NoDBP" = c("No", "Si"))
NoDBP
rr.out <- riskratio(NoDBP)
rr.out$measure
####RR kothe
kothe <- matrix(c(85, 53, 209, 120), nrow = 2)
dimnames(kothe) <- list("Group" = c("Control", "Budesonida"), "DBP" = c("No", "Si"))
kothe
rr.out <- riskratio(kothe)
rr.out$measure
...

####Grado DBP
```{r}
data3 <- subset(data1, outcome!= 0)
CrossTable(data3$dbpgrado, data3$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPS
S")
...

####Defunciones
```{r}
CrossTable(data$defuncion, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
...

####DBP o defuncion
```{r}
CrossTable(data$dbpdef, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
####risk ratio DBP/muerte
DBPM <- matrix(c(0, 3, 31, 27), nrow = 2)
dimnames(DBPM) <- list("Group" = c("Control", "Budesonida"), "DBPM" = c("No", "Si"))
DBPM
rr.out <- riskratio(DBPM)
rr.out$measure
power.prop.test(p1 = 0.29032, p2 = 0.1, power= .8)
power.prop.test(p1 = 1, p2 = 0.9, power= .8)
...

####Análisis de supervivencia
```{r}
bude <- data
Surv(bude$desta, bude$outcome==2)
fit <- survfit(Surv(desta, outcome==2)~1, data = bude)
print(fit)
summary(fit)$table
fit <- survfit(Surv(desta, outcome==2)~grupo, data = bude)
print(fit)
summary(fit)$table
ggsurvplot(fit, pval = TRUE, conf.int = TRUE, risk.table = TRUE, risk.table.col = "strata", linetype = "strata", surv.median.line =
"hv", ggtheme = theme_bw(), palette = c("#E7B800", "#2E9FDF"))
...

####DBP en sobrevivientes
```{r}
data1 <- subset(data, defuncion!= 1)
CrossTable(data1$dbp, data1$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
####risk ratio DBP sobrevivientes
DBP <- matrix(c(0, 3, 22, 24), nrow = 2)
dimnames(DBP) <- list("Group" = c("Control", "Budesonida"), "DBP" = c("No", "Si"))
DBP
rr.out <- riskratio(DBP)

```

```

rr.out$measure
power.prop.test(p1 = 1, p2 = 0.86957, power= .8)
```

####Egreso con O2
```{r}
CrossTable(data1$egresao2,data1$grupo,fisher=T,chisq=T,expected=T,prop.c=T,prop.t=T,prop.chisq=F,sresid=T,format="SPS
S")
####risk ratio egresa con O2
O2 <- matrix(c(0, 5, 22, 22), nrow = 2)
dimnames(O2) <- list("Group" = c("Control","Budesonida"), "O2" = c("No","Si"))
O2
rr.out <- riskratio(O2)
rr.out$measure
```

####Intubacion en ATQ
```{r}
CrossTable(data$intatq,data$grupo,fisher=T,chisq=T,expected=T,prop.c=T,prop.t=T,prop.chisq=F,sresid=T,format="SPSS")
```

####INSURE en ATQ
```{r}
CrossTable(data$insureatq,data$grupo,fisher=T,chisq=T,expected=T,prop.c=T,prop.t=T,prop.chisq=F,sresid=T,format="SPSS")
```

####INSURE en sala de Neonatologia
```{r}
CrossTable(data$insureneo,data$grupo,fisher=T,chisq=T,expected=T,prop.c=T,prop.t=T,prop.chisq=F,sresid=T,format="SPSS")
```

####Intubacion en sala de Neonatologia
```{r}
CrossTable(data$intneo,data$grupo,fisher=T,chisq=T,expected=T,prop.c=T,prop.t=T,prop.chisq=F,sresid=T,format="SPSS")
```

####CPAP
```{r}
data4 <- subset(data, intatq!= 1)
CrossTable(data4$insure,data4$grupo,fisher=T,chisq=T,expected=T,prop.c=T,prop.t=T,prop.chisq=F,sresid=T,format="SPSS")
```

####Número de dosis de surfactante
```{r}
CrossTable(data$dosisurf,data$grupo,fisher=T,chisq=T,expected=T,prop.c=T,prop.t=T,prop.chisq=F,sresid=T,format="SPSS")
```

####Soporte ventilatorio
```{r}
CrossTable(data$solocpap,data$grupo,fisher=T,chisq=T,expected=T,prop.c=T,prop.t=T,prop.chisq=F,sresid=T,format="SPSS")
```

####Dias totales de O2 (sobrevivientes)
```{r}
qqPlot(data1$diaso2)
shapiro.test(data1$diaso2)
stat.desc(data1$diaso2, basic=F,norm=T)
by(data1$diaso2,data1$grupo,shapiro.test)
t.test(data1$diaso2~data1$grupo, paired=F,var.equal=F)
wilcox.test(data1$diascpap~data1$grupo)
graph <- ggplot(data1,aes(grupo, diaso2))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data1, aes(x=grupo, y=diaso2, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Dias en flujo libre de O2")
+theme(legend.position = "none")
```

####Dias en ventilación mecánica
```{r}
data8 <- subset(data, diasvm!= 0)
qqPlot(data8$diasvm)
shapiro.test(data8$diasvm)
stat.desc(data8$diasvm, basic=F,norm=T)
by(data8$diasvm,data8$grupo,shapiro.test)
wilcox.test(data8$diasvm~data8$grupo)
graph <- ggplot(data8,aes(grupo, diasvm))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=diasvm, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),

```

```

labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Dias en Ventilación mecánica")
+theme(legend.position = "none")
SDStats(data8)
by(data8, data8$grupo, SDStats)
```

####Dias en ventilación mecánica (sobrevivientes)
```{r}
data9 <- subset(data1, diasvm!= 0)
qqPlot(data9$diasvm)
shapiro.test(data9$diasvm)
stat.desc(data9$diasvm, basic=F,norm=T)
by(data9$diasvm,data9$grupo,shapiro.test)
wilcox.test(data9$diasvm~data9$grupo)
graph <- ggplot(data9,aes(grupo, diasvm))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data9, aes(x=grupo, y=diasvm, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Dias en Ventilación mecánica")
+theme(legend.position = "none")
ggplot(data = data1) + stat_summary(
mapping = aes(x = grupo, y = diasvm),
fun.ymin = function(z) { quantile(z,0.25) },
fun.ymax = function(z) { quantile(z,0.75) },
fun.y = median)
SDStats(data9)
by(data9, data9$grupo, SDStats)
```

####OUTLIERS
boxplot(data1$diasvm)$out
outliers <- boxplot(data1$diasvm, plot=FALSE)$out
data1o <- data1[-which(data1$diasvm %in% outliers),]
ggplot(data1o, aes(x=grupo, y=diasvm, fill=grupo)) + geom_boxplot() +
scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Dias en Ventilación mecánica")
+theme(legend.position = "none")
wilcox.test(data1o$diasvm~data1o$grupo)
```

####Dias en CPAP
```{r}
data10 <- subset(data1, diascpap!= 0)
qqPlot(data10$diascpap)
shapiro.test(data10$diascpap)
stat.desc(data10$diascpap, basic=F,norm=T)
by(data10$diascpap,data10$grupo,shapiro.test)
wilcox.test(data10$diascpap~data10$grupo)
graph <- ggplot(data10,aes(grupo, diascpap))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data10, aes(x=grupo, y=diascpap, fill=grupo)) + geom_boxplot() +
scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Dias en CPAP") +theme(legend.position = "none")
SDStats(data10)
by(data10, data10$grupo, SDStats)
```

####Dias en CPAP (sobrevivientes)
```{r}
qqPlot(data1$diascpap)
shapiro.test(data1$diascpap)
stat.desc(data1$diascpap, basic=F,norm=T)
by(data1$diascpap,data1$grupo,shapiro.test)
wilcox.test(data1$diascpap~data1$grupo)
graph <- ggplot(data1,aes(grupo, diascpap))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data1, aes(x=grupo, y=diascpap, fill=grupo)) + geom_boxplot() +
scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Dias en CPAP") +theme(legend.position = "none")
```

####Dias en puntas nasales
```{r}
data11 <- subset(data1, diaspuntas!= 0)

```

```

qqPlot(data11$diaspuntas)
shapiro.test(data11$diaspuntas)
stat.desc(data11$diaspuntas, basic=F, norm=T)
by(data11$diaspuntas, data11$grupo, shapiro.test)
t.test(data11$diaspuntas~data11$grupo, paired=F, var.equal=F)
wilcox.test(data11$diaspuntas~data11$grupo)
graph <- ggplot(data11, aes(grupo, diaspuntas))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data11, aes(x=grupo, y=diaspuntas, fill=grupo)) + geom_boxplot() +
scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Dias en Puntas nasales") + theme(legend.position
= "none")
SDStats(data11)
by(data11, data11$grupo, SDStats)
```

Dias en oxigeno otro


```

```{r}
data12 <- subset(data1, diasotro!= 0)
qqPlot(data12$diasotro)
shapiro.test(data12$diasotro)
stat.desc(data12$diasotro, basic=F, norm=T)
by(data12$diasotro, data12$grupo, shapiro.test)
wilcox.test(data12$diasotro~data12$grupo)
graph <- ggplot(data12, aes(grupo, diasotro))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data12, aes(x=grupo, y=diasflujo, fill=grupo)) + geom_boxplot() +
scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Dias en flujo libre de O2")
+ theme(legend.position = "none")
SDStats(data12)
by(data12, data12$grupo, SDStats)
```

```


Dias en casco cefálico


```

```{r}
qqPlot(data1$diascasco)
shapiro.test(data1$diascasco)
stat.desc(data1$diascasco, basic=F, norm=T)
by(data1$diascasco, data1$grupo, shapiro.test)
wilcox.test(data1$diascasco~data1$grupo)
graph <- ggplot(data1, aes(grupo, diascasco))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data1, aes(x=grupo, y=diascasco, fill=grupo)) + geom_boxplot() +
scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Dias en casco cefálico") + theme(legend.position
= "none")
```

```


Dias totales de O2


```

```{r}
qqPlot(data$diaso2)
shapiro.test(data$diaso2)
stat.desc(data$diaso2, basic=F, norm=T)
by(data$diaso2, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$diaso2~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, diaso2))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data1, aes(x=grupo, y=diaso2, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Dias totales de O2") + theme(legend.position =
"none")
```

```


Egresos con O2


```

```{r}
CrossTable(data1$egresao2, data1$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPS
S")
```

```


Sepsis temprana


```

```{r}

```


```

```

CrossTable(data$semp, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
```
Neumonia hospitalaria
```{r}
CrossTable(data$nacs, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
```
Sepsis tardia
```{r}
CrossTable(data$semp, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
```
Enterocolitis necrosante
```{r}
CrossTable(data$ec, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
```
Estadio ECN
```{r}
data5 <- subset(data, ecn!= 0)
CrossTable(data5$ec, data5$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
```
Hemorragia intraventricular
```{r}
CrossTable(data$hiv, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
```
Grado de hemorragia intraventricular
```{r}
data6 <- subset(data, gradohiv!= 0)
CrossTable(data6$gradohiv, data6$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
```
Retinopatía del prematuro
```{r}
CrossTable(data$rop, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
```
Grado de ROP
```{r}
data7 <- subset(data, ropgrado!= 0)
CrossTable(data7$ropgrado, data7$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
```
Persistencia del conducto arterioso
```{r}
CrossTable(data$aca, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
```
Neumotorax
```{r}
CrossTable(data$neumotx, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
```
Hipertensión pulmonar
```{r}
CrossTable(data$htap, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
```
Ventilación de alta frecuencia
```{r}
CrossTable(data$vafo, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
```
Óxido nítrico
```{r}
CrossTable(data$ino, data$grupo, fisher=T, chisq=T, expected=T, prop.c=T, prop.t=T, prop.chisq=F, sresid=T, format="SPSS")
```
Dias de estancia
```{r}
qqPlot(data$desta)
shapiro.test(data$desta)
stat.desc(data$desta, basic=F, norm=T)
by(data$desta, data$grupo, shapiro.test)
densidad <- ggplot(data, aes(data$desta))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$desta), sd=sd(data$desta)), colour="red")
wilcox.test(data$desta~data$grupo)

```

```

t.test(data$desta~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, desta))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=desta, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Días de estancia") +theme(legend.position =
"none")
```

####Días de estancia sobrevivientes
```{r}
qqPlot(data1$desta)
shapiro.test(data1$desta)
stat.desc(data1$desta, basic=F,norm=T)
by(data1$desta,data1$grupo,shapiro.test)
densidad <- ggplot(data1, aes(data1$desta))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data1$desta), sd=sd(data1$desta)),colour="red")
wilcox.test(data1$desta~data1$grupo)
t.test(data1$desta~data1$grupo, paired=F, var.equal=F)
graph <- ggplot(data1,aes(grupo, desta))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data1, aes(x=grupo, y=desta, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Días de estancia") +theme(legend.position =
"none")
```

####Cafeina
```{r}
CrossTable(data$cafeina,data$grupo,fisher=T,chisq=T,expected=T,prop.c=T,prop.t=T,prop.chisq=F,sresid=T,format="SPSS")
```

####Forest DBP
```{r}
RR_data <- read.csv("forestdbp.csv")
p = ggplot(data=RR_data,
aes(x = Grupo,y = RiskRatio, ymin = LowerLimit, ymax = UpperLimit ))+
geom_pointrange(aes(col=Grupo))+
geom_hline(aes(fill=Grupo),yintercept =1, linetype=2)+
xlab('Grupo')+ ylab("Risk Ratio (95% Intervalo de confianza)")+
geom_errorbar(aes(ymin=LowerLimit, ymax=UpperLimit,col=Grupo),width=0.5,cex=1)+
facet_wrap(~Condition,strip.position="left",nrow=9,scales = "free_y") +
theme(plot.title=element_text(size=16,face="bold"),
axis.text.y=element_blank(),
axis.ticks.y=element_blank(),
axis.text.x=element_text(face="bold"),
axis.title=element_text(size=12,face="bold"),
strip.text.y = element_text(hjust=0,vjust = 1,angle=180,face="bold"))+
coord_flip()
p
```

####Na24
```{r}
qqPlot(data$na24)
shapiro.test(data$na24)
stat.desc(data$na24, basic=F,norm=T)
by(data$na24,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$na24~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$na24))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$na24), sd=sd(data$na24)),colour="red")
wilcox.test(data$na24~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, na24))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=na24, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") +theme(legend.position = "none")
```

####Na48
```{r}

```

```

qqPlot(data$na48)
shapiro.test(data$na48)
stat.desc(data$na48, basic=F, norm=T)
by(data$na48, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$na48~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$na48))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$edadmat), sd=sd(data$edad)), colour="red")
wilcox.test(data$na48~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, na48))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=na48, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") + theme(legend.position = "none")
'''

####Na72
'''{r}
qqPlot(data$na72)
shapiro.test(data$na72)
stat.desc(data$na72, basic=F, norm=T)
by(data$na72, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$na72~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$na72))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$na72), sd=sd(data$edad)), colour="red")
wilcox.test(data$na72~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, na72))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=na72, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") + theme(legend.position = "none")
'''

####Na1
'''{r}
qqPlot(data$na1)
shapiro.test(data$na1)
stat.desc(data$na1, basic=F, norm=T)
by(data$na1, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$na1~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$na1))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$na1), sd=sd(data$na1)), colour="red")
wilcox.test(data$na1~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, na1))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=na1, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") + theme(legend.position = "none")
'''

####Na2
'''{r}
qqPlot(data$na2)
shapiro.test(data$na2)
stat.desc(data$na2, basic=F, norm=T)
by(data$na2, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$na2~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$na2))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$na2), sd=sd(data$na2)), colour="red")
wilcox.test(data$na2~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, na2))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=na2, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") + theme(legend.position = "none")
'''

```

```

####K24
```{r}
qqPlot(data$k24)
shapiro.test(data$k24)
stat.desc(data$k24, basic=F, norm=T)
by(data$k24, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$k24~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$k24))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$k24), sd=sd(data$k24)), colour="red")
wilcox.test(data$k24~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, k24))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=k24, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") + theme(legend.position = "none")
```

####K48
```{r}
qqPlot(data$k48)
shapiro.test(data$k48)
stat.desc(data$k48, basic=F, norm=T)
by(data$k48, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$k48~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$k48))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$k48), sd=sd(data$k48)), colour="red")
wilcox.test(data$k48~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, k48))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=k48, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") + theme(legend.position = "none")
```

####K72
```{r}
qqPlot(data$k72)
shapiro.test(data$k72)
stat.desc(data$k72, basic=F, norm=T)
by(data$k72, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$k72~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$k72))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$k72), sd=sd(data$k72)), colour="red")
wilcox.test(data$k72~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, k72))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=k72, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") + theme(legend.position = "none")
```

####K1
```{r}
qqPlot(data$k1)
shapiro.test(data$k1)
stat.desc(data$k1, basic=F, norm=T)
by(data$k1, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$k1~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$k1))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$k1), sd=sd(data$k1)), colour="red")
wilcox.test(data$k1~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, k1))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=k1, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),

```

```

labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") +theme(legend.position = "none")
```

####K2
```{r}
qqPlot(data$k2)
shapiro.test(data$k2)
stat.desc(data$k2, basic=F,norm=T)
by(data$k2,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$k2~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$k2))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$k2), sd=sd(data$k2)),colour="red")
wilcox.test(data$k2~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, k2))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=k2, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") +theme(legend.position = "none")
```

####Glucosa 24h
```{r}
qqPlot(data$glu24)
shapiro.test(data$glu24)
stat.desc(data$glu24, basic=F,norm=T)
by(data$glu24,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$glu24~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$glu24))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$glu24), sd=sd(data$glu24)),colour="red")
wilcox.test(data$glu24~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, glu24))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=glu24, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") +theme(legend.position = "none")
```

####Glucosa 48h
```{r}
qqPlot(data$glu48)
shapiro.test(data$glu48)
stat.desc(data$glu48, basic=F,norm=T)
by(data$glu48,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$glu48~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$glu48))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$glu48), sd=sd(data$glu48)),colour="red")
wilcox.test(data$glu48~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, glu48))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=glu48, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") +theme(legend.position = "none")
```

####Glucosa 72h
```{r}
qqPlot(data$glu72)
shapiro.test(data$glu72)
stat.desc(data$glu72, basic=F,norm=T)
by(data$glu72,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$glu72~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$glu72))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$glu72), sd=sd(data$glu72)),colour="red")
wilcox.test(data$glu72~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, glu72))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +

```

```

stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=glu72, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") + theme(legend.position = "none")
...

####Glucosa 7 dias
```{r}
qqPlot(data$glu1)
shapiro.test(data$glu1)
stat.desc(data$glu1, basic=F, norm=T)
by(data$glu1, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$glu1~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$glu1))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$glu1), sd=sd(data$glu1)), colour="red")
wilcox.test(data$glu1~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, glu1))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=glu1, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") + theme(legend.position = "none")
...

####Glucosa 14 dias
```{r}
qqPlot(data$glu2)
shapiro.test(data$glu2)
stat.desc(data$glu2, basic=F, norm=T)
by(data$glu2, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$glu2~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$glu2))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$glu2), sd=sd(data$glu2)), colour="red")
wilcox.test(data$glu2~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, glu2))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=glu2, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") + theme(legend.position = "none")
...

####Urea 24 hrs
```{r}
qqPlot(data$bun24)
shapiro.test(data$bun24)
stat.desc(data$bun24, basic=F, norm=T)
by(data$bun24, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$bun24~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$bun24))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$bun24), sd=sd(data$bun24)), colour="red")
wilcox.test(data$bun24~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, bun24))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=bun24, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") + theme(legend.position = "none")
...

####Urea 48 hrs
```{r}
qqPlot(data$bun48)
shapiro.test(data$bun48)
stat.desc(data$bun48, basic=F, norm=T)
by(data$bun48, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$bun48~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$bun48))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$bun48), sd=sd(data$bun48)), colour="red")
wilcox.test(data$bun48~data$grupo)

```

```

graph <- ggplot(data,aes(grupo, bun48))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=bun48, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") +theme(legend.position = "none")
'''

####Urea 72 hrs
'''{r}
qqPlot(data$bun72)
shapiro.test(data$bun72)
stat.desc(data$bun72, basic=F,norm=T)
by(data$bun72,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$bun72~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$bun72))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$bun72), sd=sd(data$bun72)),colour="red")
wilcox.test(data$bun72~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, bun72))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=bun72, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") +theme(legend.position = "none")
'''

####Urea 7 dias
'''{r}
qqPlot(data$bun1)
shapiro.test(data$bun1)
stat.desc(data$bun1, basic=F,norm=T)
by(data$bun1,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$bun1~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$bun1))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$bun1), sd=sd(data$bun1)),colour="red")
wilcox.test(data$bun1~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, bun1))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=bun1, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") +theme(legend.position = "none")
'''

####Urea 14 dias
'''{r}
qqPlot(data$bun2)
shapiro.test(data$bun2)
stat.desc(data$bun2, basic=F,norm=T)
by(data$bun2,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$bun2~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$bun2))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$bun2), sd=sd(data$bun2)),colour="red")
wilcox.test(data$bun2~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, bun2))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=bun2, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") +theme(legend.position = "none")
'''

####Leucocitos 24 h
'''{r}
qqPlot(data$leu24)
shapiro.test(data$leu24)
stat.desc(data$leu24, basic=F,norm=T)
by(data$leu24,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$leu24~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$leu24))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1

```

```

densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$leu24), sd=sd(data$leu24)),colour="red")
wilcox.test(data$leu24~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, leu24))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=leu24, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") +theme(legend.position = "none")
```

#### Leucocitos 48 h
```{r}
qqPlot(data$leu48)
shapiro.test(data$leu48)
stat.desc(data$leu48, basic=F,norm=T)
by(data$leu48,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$leu48~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$leu48))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$leu48), sd=sd(data$leu48)),colour="red")
wilcox.test(data$leu48~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, leu48))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=leu48, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") +theme(legend.position = "none")
```

#### Leucocitos 72 h
```{r}
qqPlot(data$leu72)
shapiro.test(data$leu72)
stat.desc(data$leu72, basic=F,norm=T)
by(data$leu72,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$leu72~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$leu72))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$leu72), sd=sd(data$leu72)),colour="red")
wilcox.test(data$leu72~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, leu72))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=leu72, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") +theme(legend.position = "none")
```

#### Leucocitos 1 semana
```{r}
qqPlot(data$leu1)
shapiro.test(data$leu1)
stat.desc(data$leu1, basic=F,norm=T)
by(data$leu1,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$leu1~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$leu1))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$leu1), sd=sd(data$leu1)),colour="red")
wilcox.test(data$leu1~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, leu1))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=leu1, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") +theme(legend.position = "none")
```

#### Leucocitos 2 semanas
```{r}
qqPlot(data$leu2)
shapiro.test(data$leu2)
stat.desc(data$leu2, basic=F,norm=T)
by(data$leu2,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$leu2~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$leu2))

```

```

densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$leu2), sd=sd(data$leu2)),colour="red")
wilcox.test(data$leu2~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, leu2))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=leu2, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") +theme(legend.position = "none")
```
###Linfocitos 24h
```{r}
qqPlot(data$lin24)
shapiro.test(data$lin24)
stat.desc(data$lin24, basic=F,norm=T)
by(data$lin24,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$lin24~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$lin24))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$lin24), sd=sd(data$lin24)),colour="red")
wilcox.test(data$lin24~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, lin24))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=lin24, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") +theme(legend.position = "none")
```
###Linfocitos 48h
```{r}
qqPlot(data$lin48)
shapiro.test(data$lin48)
stat.desc(data$lin48, basic=F,norm=T)
by(data$lin48,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$lin48~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$lin48))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$lin48), sd=sd(data$lin48)),colour="red")
wilcox.test(data$lin48~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, lin48))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=lin48, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Linfocitos 48 h") +theme(legend.position =
"none")
```
###Linfocitos 72h
```{r}
qqPlot(data$lin72)
shapiro.test(data$lin72)
stat.desc(data$lin72, basic=F,norm=T)
by(data$lin72,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$lin72~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$lin72))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$lin72), sd=sd(data$lin72)),colour="red")
wilcox.test(data$lin72~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, lin72))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=lin72, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Na 24 h") +theme(legend.position = "none")
```
###Linfocitos 1 semana
```{r}
qqPlot(data$lin1)
shapiro.test(data$lin1)
stat.desc(data$lin1, basic=F,norm=T)

```

```

by(data$lin1,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$lin1~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$lin1))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$lin1), sd=sd(data$lin1)),colour="red")
wilcox.test(data$lin1~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, lin1))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=lin1, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Linfocitos 7 dias") +theme(legend.position =
"none")
```

####Linfocitos 2 semanas
```{r}
qqPlot(data$lin2)
shapiro.test(data$lin2)
stat.desc(data$lin2, basic=F,norm=T)
by(data$lin2,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$lin2~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$lin2))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$lin2), sd=sd(data$lin2)),colour="red")
wilcox.test(data$lin2~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, lin2))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=lin2, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Linfocitos 14 dias") +theme(legend.position =
"none")
```

####Eosinofilos 24h
```{r}
qqPlot(data$eos24)
shapiro.test(data$eos24)
stat.desc(data$eos24, basic=F,norm=T)
by(data$eos24,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$eos24~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$eos24))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$eos24), sd=sd(data$eos24)),colour="red")
wilcox.test(data$eos24~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, eos24))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=eos24, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Eosinofilos 24h") +theme(legend.position =
"none")
```

####Eosinofilos 48
```{r}
qqPlot(data$eos48)
shapiro.test(data$eos48)
stat.desc(data$eos48, basic=F,norm=T)
by(data$eos48,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$eos48~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$eos48))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$eos48), sd=sd(data$eos48)),colour="red")
wilcox.test(data$eos48~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, eos48))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=eos48, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Eosinofilos 48h") +theme(legend.position =
"none")

```

```

...
####Eosinofilos 72 h
```{r}
qqPlot(data$eos72)
shapiro.test(data$eos72)
stat.desc(data$eos72, basic=F, norm=T)
by(data$eos72, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$eos72~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$eos72))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$eos72), sd=sd(data$eos72)), colour="red")
wilcox.test(data$eos72~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, eos72))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=eos72, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Eosinofilos 72h") + theme(legend.position =
"none")
...

####Eosinofilos 1 semana
```{r}
qqPlot(data$eos1)
shapiro.test(data$eos1)
stat.desc(data$eos1, basic=F, norm=T)
by(data$eos1, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$eos1~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$eos1))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$eos1), sd=sd(data$eos1)), colour="red")
wilcox.test(data$eos1~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, eos1))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=eos1, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Eosinofilos 7 días") + theme(legend.position =
"none")
...

####Eosinofilos 2 semanas
```{r}
qqPlot(data$eos2)
shapiro.test(data$eos2)
stat.desc(data$eos2, basic=F, norm=T)
by(data$eos2, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$eos2~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$eos2))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$eos2), sd=sd(data$eos2)), colour="red")
wilcox.test(data$eos2~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, eos2))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=eos2, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Eosinofilos 14 días") + theme(legend.position =
"none")
...

####TAS 24 h
```{r}
qqPlot(data$tas24)
shapiro.test(data$tas24)
stat.desc(data$tas24, basic=F, norm=T)
by(data$tas24, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$tas24~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$tas24))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$tas24), sd=sd(data$tas24)), colour="red")
wilcox.test(data$tas24~data$grupo)

```

```

graph <- ggplot(data,aes(grupo, tas24))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=tas24, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="TAS 24 h") +theme(legend.position = "none")
'''

####TAS 48 h
'''{r}
qqPlot(data$tas48)
shapiro.test(data$tas48)
stat.desc(data$tas48, basic=F,norm=T)
by(data$tas48,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$tas48~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$tas48))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$tas48), sd=sd(data$tas48)),colour="red")
wilcox.test(data$tas48~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, tas48))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=tas48, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="TAS 48 h") +theme(legend.position = "none")
'''

####TAS 72 h
'''{r}
qqPlot(data$tas72)
shapiro.test(data$tas72)
stat.desc(data$tas72, basic=F,norm=T)
by(data$tas72,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$tas72~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$tas72))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$tas72), sd=sd(data$tas72)),colour="red")
wilcox.test(data$tas72~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, tas72))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=tas72, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="TAS 72 h") +theme(legend.position = "none")
'''

####TAS 7 dias
'''{r}
qqPlot(data$tas1)
shapiro.test(data$tas1)
stat.desc(data$tas1, basic=F,norm=T)
by(data$tas1,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$tas1~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$tas1))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$tas1), sd=sd(data$tas1)),colour="red")
wilcox.test(data$tas1~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, tas1))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=tas1, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="TAS 7 dias") +theme(legend.position = "none")
'''

####TAS 14 dias
'''{r}
qqPlot(data$tas2)
shapiro.test(data$tas2)
stat.desc(data$tas2, basic=F,norm=T)
by(data$tas2,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$tas2~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$tas2))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1

```

```

densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$tas2), sd=sd(data$tas2)),colour="red")
wilcox.test(data$tas2~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, tas2))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=tas2, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="TAS 14 dias") +theme(legend.position = "none")
```

####TAD 24 h
```{r}
qqPlot(data$stad24)
shapiro.test(data$stad24)
stat.desc(data$stad24, basic=F,norm=T)
by(data$stad24,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$stad24~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$stad24))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$stad24), sd=sd(data$stad24)),colour="red")
wilcox.test(data$stad24~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, tad24))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=tad24, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="TAD 24 h") +theme(legend.position = "none")
```

####TAD 48 h
```{r}
qqPlot(data$stad48)
shapiro.test(data$stad48)
stat.desc(data$stad48, basic=F,norm=T)
by(data$stad48,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$stad48~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$stad48))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$stad48), sd=sd(data$stad48)),colour="red")
wilcox.test(data$stad48~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, tad48))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=tad48, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="TAD 48 h") +theme(legend.position = "none")
```

####TAD 72 h
```{r}
qqPlot(data$stad72)
shapiro.test(data$stad72)
stat.desc(data$stad72, basic=F,norm=T)
by(data$stad72,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$stad72~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$stad72))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$stad72), sd=sd(data$stad72)),colour="red")
wilcox.test(data$stad72~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, tad72))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=tad72, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="TAD 72 h") +theme(legend.position = "none")
```

####TAD 7 dias
```{r}
qqPlot(data$stad1)
shapiro.test(data$stad1)
stat.desc(data$stad1, basic=F,norm=T)
by(data$stad1,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$stad1~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$stad1))

```

```

densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$stad1), sd=sd(data$stad1)),colour="red")
wilcox.test(data$stad1~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, tad1))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=tad1, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="TAD 7 dias") +theme(legend.position = "none")
```


###TAD 14 dias



```

```{r}
qqPlot(data$stad2)
shapiro.test(data$stad2)
stat.desc(data$stad2, basic=F,norm=T)
by(data$stad2,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$stad2~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$stad2))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$stad2), sd=sd(data$stad2)),colour="red")
wilcox.test(data$stad2~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, tad2))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=tad2, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="TAD 14 dias") +theme(legend.position = "none")
```

```



###TAM 24 h



```

```{r}
qqPlot(data$tam24)
shapiro.test(data$tam24)
stat.desc(data$tam24, basic=F,norm=T)
by(data$tam24,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$tam24~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$tam24))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$tam24), sd=sd(data$tam24)),colour="red")
wilcox.test(data$tam24~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, tam24))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=tam24, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="TAM 24 h") +theme(legend.position = "none")
```

```



###TAM 48h



```

```{r}
qqPlot(data$tam48)
shapiro.test(data$tam48)
stat.desc(data$tam48, basic=F,norm=T)
by(data$tam48,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$tam48~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$tam48))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$tam48), sd=sd(data$tam48)),colour="red")
wilcox.test(data$tam48~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, tam48))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=tam48, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="TAM 48 h") +theme(legend.position = "none")
```

```



###TAM 72h



```

```{r}
qqPlot(data$tam72)
shapiro.test(data$tam72)
stat.desc(data$tam72, basic=F,norm=T)
by(data$tam72,data$grupo,shapiro.test)

```


```

```

t.test(data$tam72~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$tam72))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$tam72), sd=sd(data$tam72)), colour="red")
wilcox.test(data$tam72~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, tam72))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=tam72, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="TAM 72 h") + theme(legend.position = "none")
...

####TAM 7 dias
```{r}
qqPlot(data$tam1)
shapiro.test(data$tam1)
stat.desc(data$tam1, basic=F, norm=T)
by(data$tam1, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$tam1~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$tam1))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$tam1), sd=sd(data$tam1)), colour="red")
wilcox.test(data$tam1~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, tam1))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=tam1, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="TAM 7 dias") + theme(legend.position = "none")
...

####TAM 14 dias
```{r}
qqPlot(data$tam2)
shapiro.test(data$tam2)
stat.desc(data$tam2, basic=F, norm=T)
by(data$tam2, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$tam2~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$tam2))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$tam2), sd=sd(data$tam2)), colour="red")
wilcox.test(data$tam2~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, tam2))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=tam2, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="TAM 14 dias") + theme(legend.position = "none")
...

####Peso 24h
```{r}
qqPlot(data$peso24)
shapiro.test(data$peso24)
stat.desc(data$peso24, basic=F, norm=T)
by(data$peso24, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$peso24~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$peso24))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$peso24), sd=sd(data$peso24)), colour="red")
wilcox.test(data$peso24~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, peso24))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=peso24, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Peso 24h") + theme(legend.position = "none")
...

####Peso 1 semana
```{r}
qqPlot(data$peso1)
shapiro.test(data$peso1)

```

```

stat.desc(data$peso1, basic=F, norm=T)
by(data$peso1, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$peso1~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$peso1))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$peso1), sd=sd(data$peso1)), colour="red")
wilcox.test(data$peso1~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, peso1))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=peso1, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Peso 1 sem") + theme(legend.position = "none")
...

####Peso 2 semanas
```{r}
qqPlot(data$peso2)
shapiro.test(data$peso2)
stat.desc(data$peso2, basic=F, norm=T)
by(data$peso2, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$peso2~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$peso2))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$peso2), sd=sd(data$peso2)), colour="red")
wilcox.test(data$peso2~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, peso2))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=peso2, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Peso 2 sem") + theme(legend.position = "none")
...

####Peso 3 semanas
```{r}
qqPlot(data$peso3)
shapiro.test(data$peso3)
stat.desc(data$peso3, basic=F, norm=T)
by(data$peso3, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$peso3~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$peso3))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$peso3), sd=sd(data$peso3)), colour="red")
wilcox.test(data$peso3~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, peso3))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=peso3, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Peso 3 sem") + theme(legend.position = "none")
...

####Peso 4 semanas
```{r}
qqPlot(data$peso4)
shapiro.test(data$peso4)
stat.desc(data$peso4, basic=F, norm=T)
by(data$peso4, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$peso4~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$peso4))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$peso4), sd=sd(data$peso4)), colour="red")
wilcox.test(data$peso4~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, peso4))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=peso4, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Peso 4 sem") + theme(legend.position = "none")
...

####Peso 8 semanas
```{r}

```

```

qqPlot(data$peso8)
shapiro.test(data$peso8)
stat.desc(data$peso8, basic=F, norm=T)
by(data$peso8, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$peso8~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$peso8))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$peso8), sd=sd(data$peso8)), colour="red")
wilcox.test(data$peso8~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, peso8))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=peso8, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Peso 8 sem") + theme(legend.position = "none")
...

####talla 24h
```{r}
qqPlot(data$talla)
shapiro.test(data$talla)
stat.desc(data$talla, basic=F, norm=T)
by(data$talla, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$talla~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$talla))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$talla), sd=sd(data$talla)), colour="red")
wilcox.test(data$talla~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, talla))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=talla, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Talla 24h") + theme(legend.position = "none")
...

####talla 1 semana
```{r}
qqPlot(data$talla1)
shapiro.test(data$talla1)
stat.desc(data$talla1, basic=F, norm=T)
by(data$talla1, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$talla1~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$talla1))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$talla1), sd=sd(data$talla1)), colour="red")
wilcox.test(data$talla1~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, talla1))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=talla1, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Talla 1 semana") + theme(legend.position =
"none")
...

####talla 2 semanas
```{r}
qqPlot(data$talla2)
shapiro.test(data$talla2)
stat.desc(data$talla2, basic=F, norm=T)
by(data$talla2, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$talla2~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$talla2))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$talla2), sd=sd(data$talla2)), colour="red")
wilcox.test(data$talla2~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, talla2))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=talla2, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Talla 2 semanas") + theme(legend.position =

```

```

"none")
```
####talla 3 semanas
```{r}
qqPlot(data$talla3)
shapiro.test(data$talla3)
stat.desc(data$talla3, basic=F, norm=T)
by(data$talla3, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$talla3~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$talla3))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$talla3), sd=sd(data$talla3)), colour="red")
wilcox.test(data$talla3~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, talla3))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=talla3, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Talla 3 semanas") + theme(legend.position =
"none")
```
####talla 4 semanas
```{r}
qqPlot(data$talla4)
shapiro.test(data$talla4)
stat.desc(data$talla4, basic=F, norm=T)
by(data$talla4, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$talla4~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$talla4))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$talla4), sd=sd(data$talla4)), colour="red")
wilcox.test(data$talla4~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, talla4))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=talla4, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Talla 4 semanas") + theme(legend.position =
"none")
```
####talla 8 semanas
```{r}
qqPlot(data$talla8)
shapiro.test(data$talla8)
stat.desc(data$talla8, basic=F, norm=T)
by(data$talla8, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$talla8~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$talla8))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$talla8), sd=sd(data$talla8)), colour="red")
wilcox.test(data$talla8~data$grupo)
graph <- ggplot(data, aes(grupo, talla8))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=talla8, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo", breaks=c("0", "1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="Talla 8 semanas") + theme(legend.position =
"none")
```
####Perímetro cefálico 24 h
```{r}
qqPlot(data$pc24)
shapiro.test(data$pc24)
stat.desc(data$pc24, basic=F, norm=T)
by(data$pc24, data$grupo, shapiro.test)
t.test(data$pc24~data$grupo, paired=F, var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$pc24))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..), colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$pc24), sd=sd(data$pc24)), colour="red")

```

```

wilcox.test(data$pc24~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, pc24))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=pc24, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="PC 24 h") +theme(legend.position = "none")
...

####Perímetro cefálico 1 semana
```{r}
qqPlot(data$pc1)
shapiro.test(data$pc1)
stat.desc(data$pc1, basic=F,norm=T)
by(data$pc1,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$pc1~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$pc1))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$pc1), sd=sd(data$pc1)),colour="red")
wilcox.test(data$pc1~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, pc1))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=pc1, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="PC 1 semana") +theme(legend.position = "none")
...

####Perímetro cefálico 2 semanas
```{r}
qqPlot(data$pc2)
shapiro.test(data$pc2)
stat.desc(data$pc2, basic=F,norm=T)
by(data$pc2,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$pc2~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$pc2))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$pc2), sd=sd(data$pc2)),colour="red")
wilcox.test(data$pc2~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, pc2))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=pc2, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="PC 2 semanas") +theme(legend.position = "none")
...

####Perímetro cefálico 3 semanas
```{r}
qqPlot(data$pc3)
shapiro.test(data$pc3)
stat.desc(data$pc3, basic=F,norm=T)
by(data$pc3,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$pc3~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$pc3))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$pc3), sd=sd(data$pc3)),colour="red")
wilcox.test(data$pc3~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, pc3))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=pc3, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="PC 3 semanas") +theme(legend.position = "none")
...

####Perímetro cefálico 4 semanas
```{r}
qqPlot(data$pc4)
shapiro.test(data$pc4)
stat.desc(data$pc4, basic=F,norm=T)
by(data$pc4,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$pc4~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$pc4))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()

```

```

densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$pc4), sd=sd(data$pc4)),colour="red")
wilcox.test(data$pc4~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, pc4))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=pc4, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="PC 4 semanas") +theme(legend.position = "none")
'''

####Perímetro cefálico 8 semanas
'''{r}
qqPlot(data$pc8)
shapiro.test(data$pc8)
stat.desc(data$pc8, basic=F,norm=T)
by(data$pc8,data$grupo,shapiro.test)
t.test(data$pc8~data$grupo, paired=F,var.equal=F)
densidad <- ggplot(data, aes(data$pc8))
densidad1 <- densidad + geom_density(aes(y=..density..),colour="black", fill="yellow") + theme_bw()
densidad1
densidad1 + stat_function(fun=dnorm, args= list(mean=mean(data$pc8), sd=sd(data$pc8)),colour="red")
wilcox.test(data$pc8~data$grupo)
graph <- ggplot(data,aes(grupo, pc8))
graph + stat_summary(fun.y=mean, geom="bar") +
stat_summary(fun.data=mean_cl_normal, geom="errorbar", width=0.1)
ggplot(data, aes(x=grupo, y=pc8, fill=grupo)) + geom_boxplot() + scale_x_discrete(name="Grupo",breaks=c("0","1"),
labels=c("Control", "Budesonida")) + scale_y_continuous(name="PC 8 semanas") +theme(legend.position = "none")
'''

```