

**FACTORES PERINATALES COMO PREDICTORES DE SEVERIDAD  
DE LA ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**INVESTIGADORES PRINCIPALES:**

**María Caballero Díaz, MD  
Martha Lucía Báez Camacho, MD  
Humberto Blanco Galindo, MD**

**ASESOR METODOLÓGICO:**

**Johny Beltrán, MD**

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario  
Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría  
Bogotá, 2009.

- Universidad: Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.
- Facultad: Medicina / Departamento: Pediatría.
- Título de la Investigación: Factores perinatales como elementos predictores de severidad de la enfermedad de membrana hialina en una unidad de recién nacidos.
- Instituciones Participantes: Clínica Colsubsidio Orquídeas.
- Servicios Participantes: Servicio de Pediatría, Neonatología.
- Investigadores:
  - María Caballero Díaz, MD
  - Martha Lucía Báez Camacho, MD
  - Humberto Blanco Galindo, MD

**“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por su infinita bondad y amor.

A los Doctores Martha Lucía Báez Camacho y Humberto Blanco Galindo por su asesoría, tutoría y participación activa en la realización de éste estudio.

A la Clínica Colsubsidio Orquídeas por permitir la realización de ésta investigación en sus instalaciones.

A la Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, por abrir sus puertas y brindarme la oportunidad de realizarme como profesional.

A mis padres, hermanos y amigos por su amor y apoyo.

## **GUÍA DE CONTENIDO**

1. RESUMEN
2. INTRODUCCIÓN
3. MARCO TEÓRICO
4. JUSTIFICACIÓN
5. OBJETIVOS
6. METODOLOGÍA
  - 6.1. TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO
  - 6.2. DEFINICIONES OPERACIONALES
  - 6.3. POBLACIÓN DE REFERENCIA
  - 6.4. MUESTRA
  - 6.5. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD
  - 6.6. VARIABLES
  - 6.7. HIPÓTESIS
  - 6.8. PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN
  - 6.9. INSTRUMENTOS A UTILIZAR
  - 6.10. MÉTODOS PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS
7. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS
  - 7.1. MÉTODOS DE ANÁLISIS DE DATOS
  - 7.2. PROGRAMAS A UTILIZAR PARA EL ANÁLISIS DE DATOS
8. PROCEDIMIENTO PARA GARANTIZAR LOS ASPECTOS ÉTICOS
9. PRESUPUESTO
10. RESULTADOS
11. DISCUSION
12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS
13. ANEXOS
  - 13.1 TABLA DE VARIABLES
  - 13.2 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCION DE LA INFORMACION
  - 13.3 CLASIFICACION RADIOLOGICA DE LA ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA

## **FACTORES PERINATALES COMO PREDICTORES DE SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA.**

**Objetivo:** Determinar los factores de riesgo asociados a la mayor severidad de EMH.

**Materiales y Métodos:** Estudio observacional con componente analítico tipo casos y controles.

**Resultados:** Total de pacientes 64, 13 (20.3%) con EMH severa y 51 EMH leve moderada. Se encontró relación entre la ruptura prematura de membranas, la cesárea sin trabajo de parto, la asfixia-acidosis fetal y la infección neonatal temprana con mayor requerimiento surfactante  $p<0.05$ . La PMVA requerida fue mayor en los hijos de madre diabética y los recién nacidos con asfixia-acidosis fetal  $p<0.05$ . El tiempo de ventilación mecánica fue menor en los que recibieron esteroides antenatales  $p<0.05$ . Se encontró una tendencia para presentar EMH severa en los pacientes con diabetes gestacional, quienes tuvieron un parto por cesárea sin haber iniciado el trabajo de parto o tuvieron el antecedente de hemorragia del tercer trimestre.

**Conclusiones:** No se encontraron diferencias significativas en las variables de Diabetes gestacional, Hemorragia del tercer trimestre y cesárea sin trabajo de parto, probablemente por el tamaño de la muestra. Se considera entonces la posibilidad de realizar más estudios a futuro que relacionen estos factores con la severidad de la enfermedad de membrana hialina.

**Palabras Claves:** Enfermedad de membrana hialina, ruptura prematura de membranas, diabetes gestacional.

## 2. INTRODUCCIÓN

El parto prematuro es un importante problema de salud pública. Según datos en los países industrializados, el parto prematuro es responsable del 70% de la mortalidad neonatal y el 75% de morbilidad neonatal, y contribuye a largo plazo problemas de desarrollo neurológico, pulmonar, disfunción y deterioro visual (1,2).

La enfermedad de membrana hialina (EMH) o síndrome de distres respiratorio (SDR) neonatal es una de las patologías que más frecuente afecta a nuestros recién nacidos pretérminos.

Estudios sobre la tasa de mortalidad neonatal por síndrome de dificultad respiratoria en Estados Unidos ha mostrado una notable reducción en las últimas décadas, con una tasa de mortalidad infantil por SDR neonatal de 2,6 por 1000 nacidos vivos en 1970 a 0,4 por 1000 en 1995. El estudio realizado por el grupo del centro para la epidemiología perinatal en Children's hospital y publicado en 1999 mostró que el factor más importante en este descenso fue asociado con el uso generalizado de la terapia con surfactante (3). Según datos de la Organización Panamericana de la salud la tasa de mortalidad para el 2006 para Estados Unidos fue de 6,9 x 1000, para el área andina de 25,3 para Colombia 17.2 (4). América Latina en general registra una notable caída en la tasa de mortalidad infantil en las últimas décadas. Las tasas de mortalidad infantil en la región fluctuaron de 81 por mil nacidos vivos entre 1970 y 1975 a 38 por mil en el período 1990-1995. En tanto, se espera que disminuya a 22 por mil entre 2005 y 2010.

Pese a la notable caída de la mortalidad aún los datos son muy desiguales según reportes de la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) distan mucho de los países desarrollados y aun hay que hacer muchos esfuerzos para mejorar estas cifras (5), los esfuerzos y la investigación futura debería centrarse en

prevenir los nacimientos prematuros mejorar la calidad de atención en las unidades neonatales, reducir secuelas a largo plazo y los problemas de desarrollo entre los sobrevivientes (1).

La incidencia encontrada en pretérminos para algunos factores como ruptura prematura de membrana (RPM) es de un 30-40% (6), cesárea electiva del 31,1% (7), placenta previa 0,3 a 0,5 % (8).

Estudios publicados en Cochrane en el 2003 apoya el uso continuado de un solo curso de corticoesteroides prenatales para acelerar la maduración del pulmón fetal en mujeres con riesgo de parto prematuro lo cual disminuiría la severidad del SDR (9,10, 11). Varios estudios han demostrado que la cesárea (CS), especialmente cuando se llevan a cabo antes del comienzo del trabajo de parto, se asocia con un mayor riesgo de problemas respiratorios que conduce a la expresión de "SDR iatrogénico"(12).

El papel de la infección perinatal y otros factores perinatales como diabetes gestacional, ruptura prematura de membranas en relación con la severidad de la enfermedad están todavía por ser elucidados. Varios estudios han descrito muchos factores de riesgo tanto maternos como del recién nacido en incidencia de SDR e incidencia de parto pretérmino (13,14) si existe una asociación definitiva entre estos factores y la severidad de EMH no se ha establecido aún. En Colombia tampoco se han realizado estudios al respecto.

Este trabajo busca dentro de un conjunto de variables ya conocidas que influyen en la morbilidad y mortalidad de los recién nacidos pretérminos las de mayor impacto en la severidad de la EMH.



### 3. MARCO TEÓRICO

La Enfermedad de Membrana Hialina también llamada la Enfermedad por déficit de Surfactante o Síndrome de Distres Respiratorio (SDR) es un cuadro clínico que ocurre en recién nacidos especialmente prematuros, y que esta asociado al déficit de surfactante alveolar en el pulmón inmaduro de estos neonatos. (15, 16,17) Su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional, ya que está relacionada con la inmadurez pulmonar.

Así se describe una incidencia aproximada del 80% en neonatos con edad gestacional de 28 semanas o menos, un 75% en neonatos entre 29 y 30 semanas, 48% en aquellos con 31 a 32 semanas de edad gestacional y 33% en los mayores de 33 semanas. Después de las 33 a 36 semanas de edad gestacional la incidencia es del 15 al 30%, mientras que en los mayores de 37 semanas es de apenas un 5% (18), siendo la EMH la causa más común de dificultad respiratoria en el período neonatal. De los factores de riesgo asociados con RDS incluye menor la edad gestacional, asfixia perinatal, y la diabetes materna (19,20).

Las tasas de supervivencia de los recién nacidos prematuros y de muy bajo peso reflejan la calidad de la atención prenatal, del cuidado proveído durante el parto y la infraestructura para la atención neonatal en las distintas regiones y países de la mundo. Se espera que los países más ricos tengan menores tasas de mortalidad neonatal temprana y tardía que los países donde la asistencia sanitaria es menos fuerte. En contraste, la frecuencia de la prematuridad es mayor en los países más pobres, porque precisamente las condiciones de salud de la futura madres son menos estables. (21) El parto prematuro es el determinante más importante de la mortalidad infantil entre países. (21) Tanto en hospitales de países desarrollados como en vía de desarrollo, la prematuridad es también el principal factor determinante de la mortalidad neonatal. En 2004, los nacimientos antes de 24 semanas en los Estados Unidos fue 0,8% del total de nacidos vivos y fueron responsables de 46,3% de las muertes infantiles. La frecuencia de la prematuridad está aumentando en todo el mundo, con la posible excepción de Francia y Finlandia. En Brasil, en 2004, hubo 3.026.548

nacimientos, de los cuales 34.012 (1,1%) pesaron <1.500 G.5. Durante el mismo año, 54.183 niños murieron antes de 1 año de edad, 15.560 (29%) de los cuales su peso al nacer era <1.500 g y 11.426 (73%) de estos murieron antes de completar los 7 días de vida.(22,23) Con el fin de analizar la tasa de mortalidad neonatal precoz de los prematuros recién nacidos , es necesario tener en cuenta el contexto en el que se obtuvieron los datos, es decir la calidad de la atención prenatal, la calidad de la atención prestada durante el trabajo y la entrega, la infraestructura en términos de material físico, los recursos humanos y la prevalencia del uso de las intervenciones basadas en pruebas, además de la participación de la familia en cuidados intensivos neonatales (22)

Avery y Mead (24) fueron los primeros en demostrar que la disminución del surfactante pulmonar es crítica en el desarrollo de SDR. El surfactante pulmonar es una sustancia producida a partir de la semana 20 de edad gestacional por las células alveolares tipo II (neumocitos tipo II), pero no es liberada a la superficie alveolar sino hasta las 24 semanas, con una tasa más alta de producción después de las 34 semanas de gestación. El surfactante pulmonar se ha asociado a varias funciones tanto biofísicas como no biofísicas (25) Entre las primeras se encuentra la capacidad para disminuir la tensión superficial, dada su alta actividad de superficie confiere estabilidad al alveolo en condiciones de bajo volumen y presión pulmonar (final de la espiración), evitando el colapso del mismo en estas circunstancias. Igualmente contrarresta las fuerzas físicas que promueven al flujo de contenido intravascular (proteínas, líquido, etc.) hacia el espacio alveolar. Entre sus funciones no biofísicas se destacan su capacidad inmunomoduladora y modificadora de la respuesta inflamatoria, específicamente por las proteínas del surfactante. Al nacer, la primera respiración requiere de la mayor presión inspiratoria del ser humano (alrededor de 10-20cm de H<sub>2</sub>O), con lo cual los alvéolos se expanden por primera vez. En presencia de una adecuada cantidad de surfactante pulmonar que impide el colapso alveolar al final de la espiración, los pulmones retienen hasta un 40% del volumen residual, de tal manera, que para las siguientes respiraciones no se necesitan presiones inspiratorias tan elevadas (alrededor de 4cm H<sub>2</sub>O)(25). En el pulmón del prematuro no ocurre esto, pues al tener un déficit de surfactante pulmonar ocurre colapso alveolar al final de la espiración

conduciendo a atelectasia de alvéolos y bronquiolos terminales; de modo que este neonato debe realizar un esfuerzo mayor con cada respiración subsiguiente para lograr la presión inspiratoria necesaria para la apertura alveolar. Este proceso conduce a lesión alveolar y bronquiolar, fenómeno conocido como recorex (expansión y colapso alveolar repetido) que se traduce en fuga de contenido plasmático, compuesto principalmente por proteínas y fibrina dentro del alvéolo, dando origen a las llamadas “membranas hialinas”(26).

Habitualmente, los neonatos con SDR presentan manifestaciones clínicas al nacer o dentro de las dos primeras horas de vida. En ausencia de tratamiento la dificultad respiratoria se agrava pudiendo desaparecer el quejido para dar paso a apnea, hipotensión, palidez, deterioro neurológico y cianosis que no responde a la administración de oxígeno, y finalmente conducen a paro respiratorio y muerte. Los signos clínicos suelen ser más marcados mientras menor sea la edad gestacional; El uso de surfactante pulmonar exógeno ha modificado el curso natural de la enfermedad, acelerando la mejoría y disminuyendo la mortalidad (27,28).

El SDR es la condición clínica más común que se maneja en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Es la patología más común de los recién nacidos pretérmino menores de 32 semanas de gestación, su curso y sus complicaciones todavía dan cuenta de una sustancial mortalidad y morbilidad a largo plazo. La severidad de la enfermedad esta asociada con una menor edad gestacional, asfixia perinatal, género masculino, hipotermia, la ausencia de tratamiento materno con corticoides prenatales y, probablemente el nacimiento por cesárea (29). El papel de la infección perinatal en relación con la severidad de la enfermedad esta todavía por ser elucidado. Varios estudios han demostrado que la cesárea (CS), especialmente cuando se llevan a cabo antes del comienzo del trabajo de parto, se asocia con un mayor riesgo de problemas respiratorios que conduce a la expresión de "SDR iatrogénico"(30).

Otras revisiones como la realizada por Cochrane 2003 apoya el uso continuado de un solo curso de corticoesteroides prenatales para acelerar la maduración del pulmón fetal en

mujeres con riesgo de parto prematuro lo cual disminuiría la severidad del SDR (31,31, 33) Estudios histopatológicos han demostrado hay una significativa reducción en la severidad de la enfermedad de membrana hialina con la terapia combinada de esteroides antenatales y uso de surfactante pulmonar (34).

El manejo postnatal del pretérmino puede considerarse como un cuidado de soporte mientras la inmadurez fisiológica y anatómica se adapta al medio postnatal independiente de la circulación placentaria. Las demandas asociadas del sistema respiratorio y cardiovascular, su transición a la liberación oxígeno tisular y eliminación del dióxido de carbono tienen que tener lugar muy rápidamente. En general, con el incremento de la edad gestacional, particularmente en las gestaciones mayores de 32 semanas, la mayoría de prematuros son capaces de manejar la transición con mínima ayuda. Por debajo de las 32 semanas de gestación aumenta la predisposición para desarrollar SDR más severo y frecuentemente requieren algunas medidas de soporte respiratorio (35,36) Mientras muchas alternativas o apoyos respiratorios complementarios existen, la evidencia para comparar la efectividad individualmente y para estrategias clínicas tienen una base limitada. Hay preocupación semejante sobre las potenciales secuelas respiratorias y neurológicas de varias de las estrategias y modalidades de tratamiento. Avances en el cuidado intensivo neonatal y el muy difundido uso de esteroides prenatales, soporte ventilatorio y uso de surfactante han aumentado considerablemente la supervivencia de los prematuros extremos (36). A pesar de estos adelantos, las consecuencias del déficit de surfactante y su manejo (lesión pulmonar epitelial e inflamación llevando finalmente a BPD) no se han reducido significativamente (36). La discusión de la prevención prenatal de la prematuridad y el SDR está más allá del alcance de esta revisión.

Estudios clínicos han mostrado que el tratamiento materno con corticoides disminuye la incidencia de SDR hasta en un 50%, y los infantes que desarrollan SDR tienden a tener una enfermedad menos severa (37). No existe ninguna duda respecto al beneficio importante para el tratamiento prematuro con esteroides antenatales, en cuanto a la disminución en la incidencia y severidad de la enfermedad de membrana hialina. En cuanto al sinergismo

existente entre esteroides antenatales y surfactante postnatal (el hecho que se cuente con la terapia con surfactante, no implica que no siga siendo igual de importante el tratamiento con esteroides antenatales), debido al incremento en el volumen pulmonar, los fetos tratados con corticoides tienen una mayor respuesta al surfactante postnatal, al disminuir la inhibición del surfactante por proteínas plasmáticas (38). Hay un efecto aditivo o sinérgico entre los pulmones expuestos a corticoide y el tratamiento con surfactante, con un efecto adicional de la disminución en la incidencia de edema pulmonar y hemorragia periventricular (38).

Las respuestas de los pulmones fetales a los corticoesteroides son múltiples y afectan muchos sistemas diferentes que pueden influir en la evolución clínica. La respuesta particular depende en especial, de la dosis de corticoides y la edad gestacional. En general, los corticoides inducen una maduración estructural pulmonar por incremento de la superficie de áreas para el intercambio de gas como es reflejado por medición del volumen pulmonar. Aunque el principal efecto de los corticoides en los pulmones fetales parece ser inducir la síntesis de surfactante, efectos en las enzimas de la vía de la síntesis no han sido demostrados de forma consistente, y el pool de surfactante no se incrementa hasta 4 días después de que el tratamiento materno con corticoides se ha instaurado (39). La función pulmonar puede mejorar tras el tratamiento materno con glucocorticoides aunque el surfactante no se haya incrementado por cambios en la estructura pulmonar. El último consenso de la Academia Americana de Obstetricia recomienda el uso de esteroides antenatales desde la semana 24 hasta la semana 36, inclusive (Recomendación Grado A) (39).

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

La epidemiología de muchas condiciones que afectan al recién nacido entre ellas la prematuridad y la EMH está influenciada por la salud de la madre y los efectos de manejo médico y obstétrico (40).

Se han realizado estudios evaluando factores como uso de corticoides y la cesárea electiva en la incidencia de S.D.R (41). Factores como embarazo múltiple (42) la diabetes preexistente y la gestacional (43) , hipertensión (43), poli u oligohidramnios, la cirugía abdominal en el segundo o tercer trimestre finales, (44) y la infección sistémica o regional(45), placenta previa y desprendimiento de la placenta (46) ,se ha descrito en relación con la incidencia del parto prematuro. No se han realizado hasta el momento estudios que describan estos factores en cuanto a la severidad de la EMH. Tampoco se han realizado estudios en nuestra población.

Es importante conocer el impacto real de los diferentes factores de riesgo pre y post natales sobre la severidad de la EMH para conocer su comportamiento en nuestra población y poder identificar los pacientes que son de mayor riesgo para desarrollarla y posiblemente tomar decisiones terapéuticas más tempranas que puedan disminuir la severidad de la patología y así menos secuelas y menor costo en el manejo.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. OBJETIVO GENERAL**

- Determinar los factores de riesgo asociados a la mayor severidad de EMH en la población pediátrica que nace en la Clínica Colsubsidio Orquídeas, buscando ser marco de referencia para diseñar una opción terapéutica que cumpla las necesidades de esta población.

### **5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características socio demográficas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de EMH en la institución participante, durante el año 2009.
- Describir las principales características clínicas y patológicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de EMH en la institución participante, durante el año 2009.
- Determinar la relación de asociación entre los factores sociodemográficos, clínicos y patológicos y la EMH en los pacientes pediátricos en la institución participante, durante el año 2009.

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1 TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

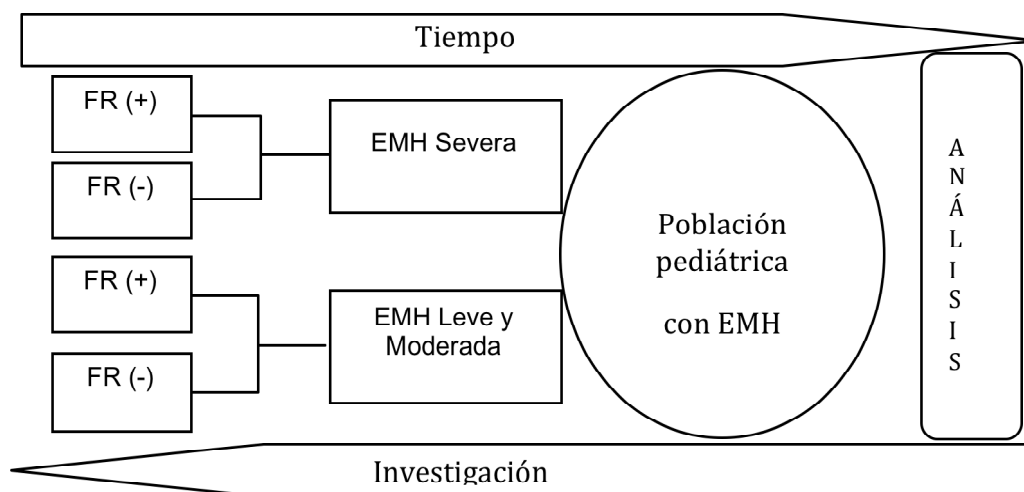
Se realizó un estudio observacional con componente analítico tipo casos y controles en pacientes con Enfermedad de Membrana Hialina que se hospitalizaron en la unidad de cuidado intensivo neonatal de la Clínica Colsubsidio Orquídeas, se seleccionaron los casos y controles así:

Caso: Pacientes con enfermedad de Membrana Hialina severa, definida como: pacientes con EMH grado III y IV.

Control: Pacientes con EMH leve y moderada, definida como: pacientes con EMH Grado I y II.

La información se recolectó de las historias clínicas de los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad y se almacenó en una base de datos previamente diseñada. En cada uno de los dos grupos se verificó si estuvieron expuestos a los factores de interés y al final se realizó el análisis estadístico. (*Figura 1*).

Figura 1. Tipo de estudio.





- Variables dependientes:
  - Enfermedad de Membrana Hialina severa: Se definió como Enfermedad de Membrana Hialina grado III y IV
  - Enfermedad de Membrana Hialina leve y moderada: Se definió como Enfermedad de Membrana Hialina grado I y II.
  
- Variables como factor de riesgo a considerar en el modelo:
  - Diabetes gestacional.
  - Ruptura prematura de membranas.
  - Hemorragia del tercer trimestre.
  - Infección materna.
  - Cesárea sin trabajo de parto.
  
- Variables independientes:
  - Socio – demográficas: Fecha de nacimiento, edad, género.
  - Patológicos: diabetes gestacional, ruptura prematura de membranas, hemorragia del tercer trimestre, infección materna y asfixia-acidosis fetal, infección neonatal temprana,
  - Clínicas: control prenatal, embarazo múltiple, vía de parto, cesárea sin trabajo de parto, peso al nacer, edad gestacional al nacer, administración prenatal de esteroides, número de dosis de surfactante, tiempo de ventilación mecánica y PMVA máxima requerida.

## 6.2 DEFINICIONES OPERACIONALES

- Enfermedad de Membrana Hialina: se origina en la deficiencia de surfactante pulmonar, responsable de la estabilización distal del alvéolo a volúmenes pulmonares bajos al final de la espiración, gracias a que reduce la tensión superficial. Cuando existe déficit de surfactante, el recién nacido puede no ser capaz de generar el aumento de la presión inspiratoria requerido para insuflar las unidades alveolares, lo que resulta en el desarrollo de atelectasia progresiva.
- Fecha de nacimiento: día, mes y año en que nació
- Enfermedad de Membrana Hialina leve y moderada: Se definió según la clasificación radiológica grado I y II (ver anexo 3).
- Enfermedad de Membrana Hialina Severa: Se definió según la clasificación radiológica grado III y IV (ver anexo 3).
- Edad: número de días desde el nacimiento
- Genero: características fenotípicas sexuales
- Diabetes gestacional: nivel de la glicemia elevado y otros síntomas de la diabetes que aparecen durante el embarazo en una mujer que no ha sido diagnosticada con diabetes previamente.
- Ruptura prematura de membranas: ruptura de membrana ocurrida antes de haberse iniciado el trabajo de parto y antes de la semana 37 de gestación
- Hemorragia del tercer trimestre: sangrado que se produce a través de la vagina hacia el tercer trimestre de embarazo.
- infección materna: infección presente durante el trabajo de parto y/o documentada en el puerperio inmediato.
- Asfixia-acidosis fetal: alteración del intercambio gaseoso persistente que lleva a hipoxia, hipercapnia progresiva con acidosis.

- Infección neonatal temprana: infección que se presenta durante los primeros cinco a siete días de vida.
- Control prenatal: conjunto de acciones y procedimientos sistemáticos y periódicos, destinados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de los factores que puedan condicionar morbimortalidad materna y perinatal.
- Embarazo múltiple: es el desarrollo simultáneo en el útero de dos o más fetos.
- Vía de parto: nacimiento por cesárea o parto vaginal
- Cesárea sin trabajo de parto: recién nacidos que nacieron por cesárea y no tuvieron trabajo de parto previo.
- Peso al nacer: peso en gramos al nacer
- Edad gestacional al nacer: la edad de un recién nacido desde el primer día de la última regla.
- Administración prenatal de esteroides: uso de esteroides con el fin de inducir la maduración pulmonar fetal.
- Número de dosis de surfactante: cantidad de dosis que fueron administradas para el tratamiento de la enfermedad por membrana hialina
- Tiempo de ventilación mecánica: tiempo en días que requirió ventilación mecánica.
- PMVA máxima requerida: el valor en mmHg de la presión promedio en las vías aéreas durante un ciclo respiratorio calculada por el ventilador o a través de la fórmula PMVA:  $Ti/Tt + PEEP (Te/Tt)$ .

### 6.3 POBLACIÓN DE REFERENCIA

La *población de referencia*, corresponden a todos los pacientes recién nacidos, con edad gestacional por Ballard entre 28 y 36 semanas y quienes ingresaron a la Unidad de cuidado intensivo neonatal y desarrollaron EMH con requerimiento de soporte ventilatorio y uso de surfactante pulmonar.

La *población blanco*, corresponden a todos los pacientes recién nacidos, con edad gestacional por Ballard entre 28 y 36 semanas y quienes ingresaron a la Unidad de cuidado intensivo neonatal y desarrollaron EMH con requerimiento de soporte ventilatorio y uso de surfactante pulmonar, de la Clínica Colsubsidio Orquídeas.

La *población muestra*, corresponden a todos los pacientes recién nacidos, con edad gestacional por Ballard entre 28 y 36 semanas y quienes ingresaron a la Unidad de cuidado intensivo neonatal y desarrollaron EMH con requerimiento de soporte ventilatorio y uso de surfactante pulmonar, de la Clínica Colsubsidio Orquídeas, durante el periodo comprendido entre primero de enero de 2008 y 31 de enero de 2009, que cumplieron con los criterios de elegibilidad (inclusión y exclusión).

### 6.4 MUESTRA

El tamaño de la muestra fue calculado en el software de Epi-info, versión 6, según los parámetros establecidos por el diseño del estudio (casos y controles).

Considerando una menor incidencia del factor de riesgo (RPM) en los casos versus los controles del 20%, un error tipo I del 0.05 y un poder del 80%, se necesitaría una muestra de 234 pacientes, considerando unas pérdidas del 10%.

Sample Sizes for 20.00 % Disease in Exposed Group						
Conf.	Power	Not ill:ill	Exposure Ill group	OR	Not ill / Ill	Sample size
95%	80%	2:1	20%	4.0	78 156	234

Tabla 1. Tamaño de muestra. Adaptado de Epi-info, Versión 6

Se recolectaron pacientes entre enero de 2008 y enero de 2009 para un total de 64 pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad (inclusión y exclusión). Se realizó el análisis estadístico interino con este número de pacientes.

## 6.5 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Para éste estudio se tuvo en cuenta el obligatorio cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, definidos para todos los pacientes, para la participación en ésta investigación, permitiendo seleccionar la muestra de individuos a ser estudiada.

### 6.5.1 Criterios de inclusión

- Recién nacidos egresados de la Unidad entre el 1de enero del 2008 y el 31 de enero del 2009 con diagnostico de Enfermedad de Membrana Hialina.
- Edad gestacional por Ballard entre 28 y 36 semanas.
- Quienes desarrollaron EMH.
- Quienes hayan requerido soporte ventilatorio y uso de surfactante.
- Quienes recibieron surfactante de tipo natural ( en la clínica se utilizan las marcas survanta y curosurf )

### 6.5.2 Criterios de exclusión.

- Recién nacidos con peso menor a 750 gramos.
- Recién nacidos con malformaciones del árbol traqueobronquial.

## 6.6 VARIABLES

La medición de las diferentes variables proporciona como resultado un tipo de dato específico a tener en cuenta en la actual investigación, basándose en las preguntas del instrumento a utilizar en la recolección de los datos, refiriendo para cada una: número de la variable, nombre de la variable, la definición operativa, su naturaleza, la operacionalización y cada una de las unidades de medición y codificación, de acuerdo al tipo de variable, realizando una matriz para tal fin (Anexo 1).

## 6.7 HIPÓTESIS

- **Hipótesis nula 1 (Ho1):** no existe diferencia en el antecedente de Diabetes gestacional entre los pacientes pediátricos con EMH severa y los pacientes pediátricos con EMH leve y moderada, que consultan a la Clínica Colsubsidio Orquídeas, en el periodo estudiado.
- **Hipótesis alterna 1 (Ha1):** Existe diferencia en el antecedente de Diabetes gestacional entre los pacientes pediátricos con EMH severa y los pacientes pediátricos con EMH leve y moderada, que consultan a la Clínica Colsubsidio Orquídeas, en el periodo estudiado.
- **Hipótesis nula 2 (Ho2):** no existe diferencia en el antecedente de Ruptura prematura de membranas entre los pacientes pediátricos con EMH severa y los pacientes

pediátricos con EMH leve y moderada, que consultan a la Clínica Colsubsidio Orquídeas, en el periodo estudiado.

- **Hipótesis alterna 2 (Ha2):** Existe diferencia en el antecedente de Ruptura prematura de membranas entre los pacientes pediátricos con EMH severa y los pacientes pediátricos con EMH leve y moderada, que consultan a la Clínica Colsubsidio Orquídeas, en el periodo estudiado.
- **Hipótesis nula 3 (Ho3):** no existe diferencia en el antecedente de Hemorragia del tercer trimestre entre los pacientes pediátricos con EMH severa y los pacientes pediátricos con EMH leve y moderada, que consultan a la Clínica Colsubsidio Orquídeas, en el periodo estudiado.
- **Hipótesis alterna 3 (Ha3):** Existe diferencia en el antecedente de Hemorragia del tercer trimestre entre los pacientes pediátricos con EMH severa y los pacientes pediátricos con EMH leve y moderada, que consultan a la Clínica Colsubsidio Orquídeas, en el periodo estudiado.
- **Hipótesis nula 4 (Ho4):** no existe diferencia en el antecedente de Infección materna entre los pacientes pediátricos con EMH severa y los pacientes pediátricos con EMH leve y moderada, que consultan a la Clínica Colsubsidio Orquídeas, en el periodo estudiado.
- **Hipótesis alterna 4 (Ha4):** Existe diferencia en el antecedente de Infección materna entre los pacientes pediátricos con EMH severa y los pacientes pediátricos con EMH leve y moderada, que consultan a la Clínica Colsubsidio Orquídeas, en el periodo estudiado.

- **Hipótesis nula 5 (Ho5):** no existe diferencia en el antecedente de Cesárea sin trabajo de parto entre los pacientes pediátricos con EMH severa y los pacientes pediátricos con EMH leve y moderada, que consultan a la Clínica Colsubsidio Orquídeas, en el periodo estudiado.
- **Hipótesis alterna 5 (Ha5):** Existe diferencia en el antecedente de Cesárea sin trabajo de parto entre los pacientes pediátricos con EMH severa y los pacientes pediátricos con EMH leve y moderada, que consultan a la Clínica Colsubsidio Orquídeas, en el periodo estudiado.

#### 6.8 PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes población blanco y se incluyeron todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y no tuvieron ninguno de exclusión.

Se recolectó la información de manera escrita en papel a través de un instrumento diseñado para la recolección de la información CRF (Anexo 2) y posteriormente se registró en una base de datos generada en EPI-INFO versión 6.04, estableciendo el rango de valores permitidos en el caso de las variables cuantitativas, permitiendo en posteriores etapas codificación y análisis de los datos capturados.

#### 6.9 INSTRUMENTOS A UTILIZAR

Se utilizó un instrumento para la recolección de la información CRF previamente diseñado, el cual se utilizó para la recolección de los diferentes datos directamente de la historia clínica. (Anexo 2).



## 6.10 MÉTODOS PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS

Se realizó una prueba piloto del instrumento de recolección de la información (CRF) y se hicieron los ajustes necesarios de acuerdo a los resultados de dicha prueba. Una vez ajustado el CRF, se procedió a la recolección total de los datos.

El control de calidad de los datos, se realizó con la verificación y corrección de aquellos que se consideren inconsistentes, recogiendo nuevamente esa información, si el caso lo amerita; lo que permitiendo llevar a cabo tanto el proceso de entrada de datos como la verificación de sus inconsistencias. El observador diligenció el instrumento de recolección de la información (CRF) y en un segundo tiempo alimentó la base de datos.

Durante el proceso de digitación se tomó una muestra aleatoria del 10% de los registros incluidos para controlar posibles inconsistencias, las cuales se verificaron de la historia clínica, si los errores hubiesen superado el 20% se hará nuevamente la totalidad de la recolección de los datos.

Se realizaron el respectivo control de sesgos y errores respecto de éste estudio:

- Sesgos de selección:

Se incluyeron en el estudio todas las personas que cumplieron os criterios de inclusión/exclusión los cuales fueron definidos por los investigadores del estudio con anterioridad.

No se espera sesgo de referencia ya que todos los pacientes pertenecen a la misma institución, mismo servicio y misma unidad de cuidados intensivos.

Se incluyeron casos incidentes para evitar que la exposición o factores asociados, determinen o condicionen la participación en el estudio.

No se espera Sesgo de Neymann (de prevalencia o incidencia) ya que los pacientes no tienen seguimiento a largo plazo.

No se espera Sesgo de Berkson (de admisión) ya que se controlará la escogencia de los controles por los criterios de elegibilidad los cuales todos son de la misma unidad de cuidados intensivos y todos tienen EMH.

No se espera sesgo de no respuesta o efecto del voluntario ya que no se trata de una intervención y del interrogatorio no depende la respuesta clínica.

No se espera sesgo de sobre vigilancia médica ya que los pacientes, tanto casos como controles, ingresarán al estudio en su fase aguda.

- Sesgo de información:

Se espera el sesgo de información ya que la información es de fuente secundaria, la historia clínica. Se asumirá este sesgo como no aleatorio ya que la información de los pacientes expuestos como de los pacientes no expuestos es de la historia clínica.

Sesgo de Feinstein: Las variables fueron definidas previamente haciendo que los pacientes fueran evaluados de la misma forma, por ello consideramos es no diferencial o aleatorio.

- Sesgo de confusión:

Se controló dejando al grupo control los pacientes con EMH leve y moderada diagnosticada por criterios universales y se excluyeron los pacientes que no se les administro surfactante ya que el mismo un factor protector y al no administrar surfactante genera por si mismo mayor severidad en la EMH.

Los datos extremos se controlarán en el análisis estadístico.

## **7. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**

### **7.1 MÉTODOS DE ANÁLISIS DE DATOS**

Los resultados son expresados como frecuencias absolutas y frecuencias relativas para variables cualitativas como el sexo. Frecuencias absolutas, frecuencias relativas, promedio, desviaciones estándar para variables cuantitativas como edad, peso entre otras y cuando sean aplicables.

Se comparó la variable dependiente de los casos y los controles, determinando si existen diferencias estadísticamente significativas mediante pruebas de medias-medianas-diferencias, como por ejemplo una prueba  $t$  para diferencia de medias o Mann-Whitney para diferencias de medianas.

Para determinar la probabilidad de tener el factor de riesgo cuando se tiene EMH severa en relación con la probabilidad de no tener el factor de riesgo (razón de probabilidades), se utilizo el cálculo de un Riesgo Relativo del tipo Chance u Odds Ratio (OR) y su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC95%).

Se consideró significancia estadística cuando el valor de P es: menor o igual a 0.05.

## 7.2 PROGRAMAS A UTILIZAR PARA EL ANÁLISIS DE DATOS

Se escogió para el presente proyecto de investigación, el programa estadístico Epi-info versión 6.04 para la realización del análisis descriptivo de los resultados obtenidos, debido a que combina herramientas de gestión de bases de datos y herramientas de análisis estadístico.

## 8. PROCEDIMIENTO PARA GARANTIZAR LOS ASPECTOS ÉTICOS

El estudio sigue los lineamientos jurídicos y éticos del país y también aquellos contemplados en la última modificación (Edimburgo, Escocia, Octubre de 2000) de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (“Principios éticos para la investigación que involucra sujetos humanos”).

De acuerdo con lo establecido en la resolución 008430 de 1993 (“Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”) del Ministerio de Salud, este estudio puede ser clasificado como una “Investigación sin riesgo”.

En ningún caso se tomó información que pueda lesionar la privacidad de los pacientes; para tal efecto se asignó un numero de orden para cada uno de los pacientes (1, 2, 3, etc.) y, en un listado aparte se relacionará dicho numero de orden con la historia.

Además los autores, conocen, acatan y cumplen con los principios éticos básicos, como lo son el respeto por las personas, la beneficencia, no maleficencia y la justicia, más aún teniendo en cuenta que el actual proyecto de investigación se desarrollará en población pediátrica.

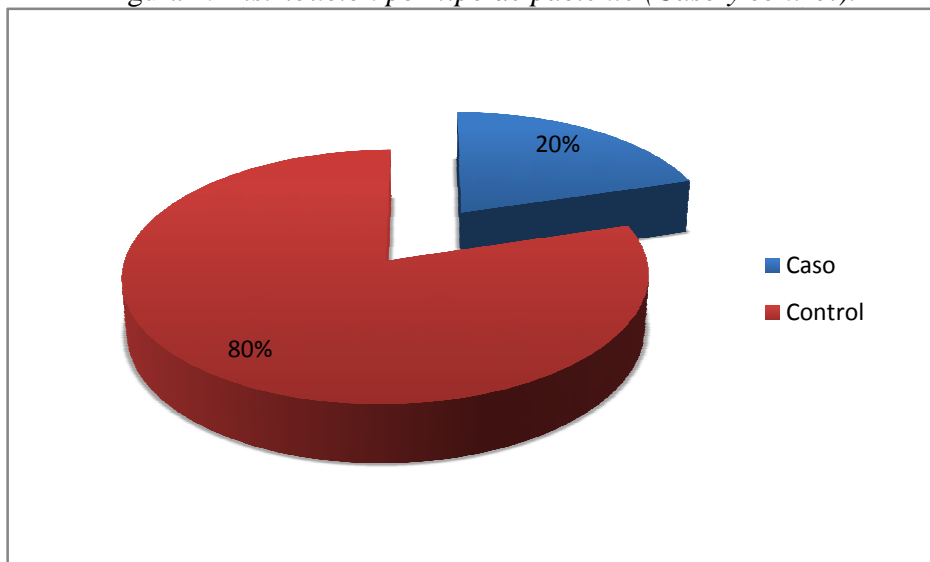
Así mismo éste protocolo de investigación luego de su aprobación por parte de la oficina de Investigaciones de la Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, se sometió a la evaluación del comité de revisión científica correspondiente antes del inicio del estudio, así como por el *comité de Investigaciones de la Clínica Colsubsidio Orquídeas*, con la finalidad de garantizar el cumplimiento de todas las normas éticas correspondientes para éste estudio tal como consta en carta adjunta del 24 mayo 2009.

## 9. RESULTADOS

### 9.1 Fase descriptiva

El total de pacientes analizados en el estudio con diagnóstico de Enfermedad de Membrana Hialina fue de 64 pacientes, de los cuales 13 (20.3%) pacientes presentaron EMH severa (casos) y 51 EMH leve moderada (controles). (**Figura 2**). Los 64 pacientes tenían entre 28 y 38 semanas de edad gestacional y entre 750 y 2500 gramos de peso al nacer.

Figura 2. Distribución por tipo de paciente (Caso y control).



En los pacientes con EMH severa la edad gestacional más frecuente fue la mayor de 37 semanas con un 46%, seguido de la edad gestacional entre 30 y 34 semanas y en los pacientes con EMH leve moderada fue la edad gestacional entre 30 y 34 semanas con un 61%. En relación al peso al nacer en los pacientes con EMH severa fue la mayor de 2500 gr. con un 38%, seguido del peso entre 1750 a 2500 gr. con un 23% y en menor proporción los pacientes con peso entre 1500 y 1749 gr. Los pacientes con EMH leve moderada el

peso al nacer más prevalente fue el peso entre 1750 a 2500 gr. con un 41%, seguido por el peso entre 1500 y 1749 gr. y en menor proporción el peso entre 1000 y 1249 gr.

Se utilizó esteroides prenatales en el 38% de los pacientes con EMH severa y en el 61% en los pacientes con EMH leve moderada sin encontrar diferencias significativas (Chi2= 2.1;  $p=0.14$ ). Los pacientes con EMH severa presentaron asfixia con acidosis fetal en el 23% y los pacientes con EMH leve moderada en el 27% (Chi2= 0.10;  $p=0.74$ ). Se evidenció hipotermia en los pacientes con EMH severa en el 46% y en el 71% en los pacientes con EMH leve moderada (Chi2= 2.74;  $p=0.09$ ). (*Tabla 2*).

Tabla 2. Variables sociodemográficas y antecedentes.

VARIABLE	Caso		Control		CHI2	Valor de p
	N	%	N	%		
<b>EDAD GESTACIONAL</b>						
< 30SEM	2	15%	6	12%	0,1**	0,9
30-34 SEM	3	23%	31	61%	5,91	0,01
35-36 SEM	2	15%	7	14%	0,09**	0,76
>37 SEM	6	46%	7	14%	4,88**	0,02
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>100%</b>	<b>51</b>	<b>100%</b>		
<b>PESO AL NACER (gr)</b>						
< 1000 gr.	2	15%	4	8%	0,09**	0,76
1000-1249 gr.	2	15%	1	2%	-	-
1250-1499 gr.	0	0%	8	16%	NA	NA
1500-1749 gr.	1	8%	9	18%	0,21**	0,64
1750gr-2500 gr.	3	23%	21	41%	0,78**	0,37
>2500 gr.	5	38%	8	16%	2**	0,15
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>100%</b>	<b>51</b>	<b>100%</b>		
<b>ESTEROIDES PRENATAL</b>						
SI	5	38%	31	61%	2,1	0,14
NO	8	62%	20	39%		
<b>CONTROL PRENATAL</b>						
SI	13	100%	50	98%	0,26	0,61
NO	0	0%	1	2%		
<b>ASFIXIA / ACIDOSIS FETAL</b>						
SI	3	23%	14	27%	0,10	0,74
NO	10	77%	37	73%		
<b>HIPOTERMIA</b>						
SI	6	46%	36	71%	2,74	0,09
NO	7	54%	15	29%		

\*\* CHI2 corrección de Yates. NA no aplica

Se encontró una mayor incidencia de diabetes gestacional en el grupo de los casos que en los controles, alrededor de 4 veces más (7.7% vs 1.9%). La gestación múltiple fue similar para los casos y los controles (caso 7.7%, control 9.8%). (**Tabla 3**).

Tabla 3. Factores de riesgo.

Factor de Riesgo	Caso		Control		Total	Chi2	Valor de p
	N=13	%	N=51	%	%		
Diabetes gestacional	1/13	7.7%	1/51	1.9%	3.1%	1.12	0.28
Gestación múltiple	1/13	7.7%	5/51	9.8%	9.4%	0.05	0.81
RPM*	3/13	23.1%	12/51	23.5%	23.4%	0.00	0.97
Hemorragia 3 trimestre	4/13	30.8%	5/51	9.8%	14.1%	3.77	0.05
Infección materna	3/13	23.1%	12/51	23.5%	23.4%	0.00	0.97
Profilaxis con esteroides**	5/13	38.5%	31/51	60.8%	56.3%	2.10	0.14
Asfixia perinatal	3/13	23.1%	14/51	27.4%	26.6%	0.10	0.74
Inf. Neonatal temprana	7/13	53.8%	33/51	64.7%	62.5%	0.52	0.47

\* Ruptura prematura de membranas

\*\* Esteroides como profilaxis de EMH.

Los antecedentes de ruptura prematura de membranas e infección materna se distribuyeron de igual forma intergrupos con un 23.1% para los casos y un 23.5% para los controles sin diferencias entre los grupos. La hemorragia del tercer trimestre fue el factor que mayor diferencia mostró con una incidencia para los casos del 30.8% y para los controles del 9.8% ( $p=0.05$ ). (**Tabla 3**).

Se encontró relación estadísticamente significativa entre la ruptura prematura de membranas ( $p=0.018$ ), la cesárea sin trabajo de parto ( $p= 0.026$ ), y la infección neonatal temprana ( $p= 0.044$ ) con el mayor requerimiento de dosis de surfactante ( $p<0.05$ ).

Se observó que la PMVA requerida fue mayor en los recién nacidos con asfixia-acidosis fetal ( $p= 0.001$ ) con valor de  $p< 0.05$ .



El tiempo de ventilación mecánica fue menor en los pacientes que recibieron esteroides antenatales con valor de  $p= 0.038$  (*Tabla 4*).

Tabla 4. *Correlación de variables de interés Factores.*

Factor de Riesgo	Numero de dosis surfactante	Tiempo de ventilación mecánica	Máxima PMVA
Diabetes Materna	0.481	0.574	0.085
Gestación Múltiple	0.221	0.120	0.345
Isoinmunización	0.748	0.260	0.247
Ruptura prematura de Membranas	0.018	0.332	0.875
Hemorragia del Tercer trimestre	0.067	0.131	0.323
Infección Materna	0.687	0.211	0.177
Esteroides Antenatales	0.884	0.038	0.641
Control Prenatal	0.748	0.543	0.247
Cesárea sin trabajo de Parto	0.026	0.313	0.846
Asfixia, acidosis fetal	0.075	0.561	0.001
Infección neonatal Temprana	0.044	0.284	0.216

## 9.2 Fase analítica. Análisis comparativo de los resultados (OUTCOMES):

Los pacientes del estudio con diabetes gestacional muestran un riesgo de hacer EMH severa de 4.17 veces respecto a los pacientes sin diabetes gestacional, sin embargo el intervalo de confianza invalida la significancia de este resultado por lo que se puede hablar solamente de tendencia (IC 95%, 0.24 – 71.4).

De igual forma la tendencia para los pacientes quienes tuvieron un parto por cesárea sin haber iniciado el trabajo de parto tienen 2.3 veces el riesgo de EMH severa (IC 95%, 0.57 – 9.5), y 4 veces el riesgo por haber tenido el antecedente de hemorragia del tercer trimestre. (OR = 4; IC 95%, 0.91 – 18,2)(*Tabla 5*).

Tabla 5. Factores de riesgo considerados en el modelo.

Variable	Caso	Control	OR* IC(95%)
Diabetes gestacional	1	1	OR = 4.17; IC 95%, 0.24 – 71.4
Ruptura prematura de membranas	3	12	OR = 0.97; IC 95%, 0.23 – 4.1
Infección materna	3	12	OR = 0.95; IC 95%, 0.2 – 4
Hemorragia del tercer trimestre	4	5	OR = 4; IC 95%, 0.91 – 18,2
Cesárea sin trabajo de parto	10	30	OR = 2.3; IC 95%, 0.57 – 9.5

OR\* IC(95%): Odds ratio IC: Intervalo de confianza.

Estas tendencias interesantes pero no conclusivas son el resultado de tener un tamaño de muestra pequeño por lo que se hace necesario validarlo con muestras más grandes de pacientes.

## 10. DISCUSION

La disminución en el tiempo de ventilación mecánica en los pacientes que recibieron esteroides antenatales en nuestro estudio justifica continuar con esta medida terapéutica en las mujeres embarazadas con riesgo de parto pretérmino (47,48).

Crowther y Harding (49) actualizaron recientemente de la Biblioteca Cochrane de ensayos controlados sobre el uso de corticoesteroides prenatales y encontró que tenían menos incidencia de enfermedad pulmonar grave (RR 0,64, IC del 95% 0.44-0.93) y menor tasa de uso de surfactante (RR 0,64, IC del 95% 0.44-0.93) en comparación con el grupo placebo. Blickstein et al (50) encontró una menor incidencia de síndrome de dificultad respiratoria neonatal. En nuestro trabajo también se encontró también menores dosis de surfactante pulmonar en relación con el uso de corticoides prenatales y de severidad de EMH.

La no relación encontrada en el estudio entre la gestación múltiple, la isoimmunización y la infección materna con las variables de severidad de EMH, probablemente es debida al mayor control y avance en el manejo de estas patologías.

H.M. Tanir et al (51) no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los recién nacidos prematuros nacidos con RPM con aquellos con membranas intactas y SDR neonatal en nuestro trabajo no se encontró tampoco una diferencia significativa entre la severidad de la EMH.

Se considera que junto con los corticoides prenatales los avances en la reanimación neonatal inmediata, el uso más temprano de surfactante y en el soporte ventilatorio (extubación más temprana, uso ventilación no invasiva, hipercapnia permisiva, y manejo de Saturaciones arteriales de O<sub>2</sub> más bajos respecto a años anteriores, etc.) han cambiado

la evolución de los pacientes con EMH (52), en nuestro estudio se encontró menos casos de enfermedad de membrana hialina severa que los casos de leve a moderada.

Los pacientes con cesárea sin trabajo de parto tuvieron más riesgo de sufrir EMH severa en nuestro estudio similar a lo encontrado Camille Le Ray (53), encontró una mayor frecuencia en la severidad de SDR en pacientes entre las 34 y 37 semanas.

Los pacientes con antecedentes de diabetes gestacional en nuestro estudio tuvieron mayor riesgo de EMH severa que los pacientes sin diabetes, estudios realizados sobre este tema han encontrado una mayor mortalidad neonatal (54).

Los recién nacidos con antecedentes de ruptura prematura de membranas, cesárea sin trabajo de parto o infección neonatal temprana, requieren mayor número de dosis de surfactante y los hijos de madre diabética, requieren mayor PMVA; los recién nacidos con asfixia-acidosis fetal necesitan más número de dosis de surfactante y mayor PMVA, lo que permite proponer que es importante iniciar manejo temprano y vigilar estas variables de severidad de la EMH en forma rutinaria en los recién nacidos con estos antecedentes por la mayor probabilidad de desarrollar un cuadro clínico más grave.

No fue posible demostrar la asociación entre los factores de riesgo de interés para este estudio y la severidad de la membrana hialina (Diabetes gestacional, Hemorragia del tercer trimestre y cesárea sin trabajo de parto) por la disponibilidad de historias clínicas en el sitio de la investigación, es importante resaltar que con los resultados obtenidos existe una tendencia a que estos factores de riesgo aumenten el riesgo de EMH severa.

En conclusión, no se encontraron diferencias significativas solo tendencias en las variables de diabetes gestacional, hemorragia del tercer trimestre y cesárea sin trabajo de parto. Estas tendencias interesantes pero no conclusivas encontradas en nuestro estudio, son el resultado de tener un tamaño de muestra pequeño por lo que se hace necesario validarlo con muestras más grandes de pacientes.

Se recomienda entonces más estudios a futuro que relacione estos factores con la severidad de la enfermedad de membrana hialina con mayor número de pacientes.

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shi Wu Wena, Graeme Smithc. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* (2004) 9, 429-435.
2. Bohin D, J. Field. The epidemiology of neonatal respiratory disease. *Early Human Development* Volume 37, Issue 2, May 1994, Pages 73-90.
3. Kwang-sun Lee, MD, Babak Khoshnood, MD, MPH, Stephen N. Wall .Trend in mortality from respiratory distress syndrome in the United States, 1970-1995. *J Pediatrics* 1999; 134:434-40.
4. Organización panamericana de la salud Situación de la Salud en las Américas Indicadores Básicos. [www.clap.ops-oms.org/web\\_2005/estadisticasdelregión/index.htm](http://www.clap.ops-oms.org/web_2005/estadisticasdelregión/index.htm).
- 5.La edición Número 6 del boletín Desafíos. [www.cepal.org/desafios](http://www.cepal.org/desafios) y [www.uniceflac.org/desafios](http://www.uniceflac.org/desafios).
6. H.M. Tanir ,T. Sener, N. Tekin, A. Aksit, N. Ardic. Preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome prior to 34 weeks of gestation. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 82 (2003) 167–172.
7. Alan T.N. Tita, M.D., Ph.D., Mark B. Landon, M.D., Catherine Y. Spong, M.D., Yinglei Lai, Ph.D., Kenneth J. Leveno, M.D.,Michael W. Varner, M.D.,et al. Timing of Elective Repeat Cesarean Delivery at Term and Neonatal Outcomes. *The New England Journal of Medicine*, January 8, 2009 vol. 360 no. 2.
8. Chyi-H. Lina ,Shan-T. Wangb,Yu-C. Hsua, Yuh-J. Lina , Tsu-F. Yeh , Fong-M. Chang. Risk for respiratory distress syndrome in preterm infants born to mothers complicated by placenta previa. *Early Human Development* 60 (2001) 215–224.
9. Devender Roberts, Stuart R Dalziel. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3, 2009.
- 10.Joice Fabíola Meneguel, Ruth Guinsburg, Milton Harumi Miyoshi, et al. Antenatal treatment with corticosteroids for preterm neonates: impact on the incidence of respiratory distress syndrome and intra-hospital mortality discipline neonatal pediatrics, *Sao Paulo Med J* 2003; 121(2):45-52.

11. Beverly A. Banks, Avital Cnaan, Mark A. Morgan, Julian T. Parer, Jeffrey D. Merrill, Philip L. Ballard, et al., Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 181, Issue 3, 1999, Pages. 709-717.
12. Matthias Roth-Kleiner, Bendicht Peter Wagner, Denis Bachmann, Jürg Pfenninger. Respiratory distress syndrome in near-term babies after caesarean section. *Swiss Med Wkly*; 133:283–288.
13. Firmino F. Rubaltelli, Luisa Bonafè, Massimo Tangucci, Amedeo Spagnolo et al. Epidemiology of Neonatal Acute Respiratory Disorders. A Multicenter Study on Incidence and Fatality Rates of Neonatal Acute Respiratory Disorders According to Gestational Age, Maternal Age, Pregnancy Complications and Type of Delivery. *Biol Neonate* 1998; 74:7-15.
14. C. Dani, M.F. Reali and G. Bertini et al., Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants. *Italian Group of Neonatal Pneumology, Eur Respir J* 14 (1999), pp. 155–159.
15. Avery ME, Mead J: surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 97:517, 1959.
16. Sinha SK, Gupta S, Donn S. Immediate respiratory management of preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13: 24–9.
17. Dunn MS, Reilly MC. Approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Paediatr Respir Rev* 2003; 4: 2–8.
18. Nicole Pickerd, Sailesh Kotecha. Pathophysiology of respiratory distress syndrome *Paediatrics and Child Health*, Volume 19, Issue 4, 2009. Pages 153-157.
19. M.B. García Arias, P. Zuluaga Arias, M.<sup>a</sup>C. Arrabal Terán, J. Arizcun Pineda Factores en la morbilidad respiratoria de los recién nacidos de muy bajo peso con membrana hialina *Anales de Pediatría*, Volume 66, Issue 4, 2007, Pages 375-381.
20. M.B. García Arias, P. Zuluaga Arias, M. C. Arrabal Terán, J. Arizcun Pineda. Factores de riesgo en la mortalidad de los recién nacidos de muy bajo peso con membrana hialina *Anales de Pediatría*, Volume 63, Issue 2, 2005, Pages 109-115.
21. Godoy Ramírez Rafael. Atención al recién nacido pretérmino. Mc Graw Hill. 2002.

22. Perinatal factors associated with early deaths of preterm infants born in Brazilian Network on Neonatal Research centers. *Jornal de Pediatria* - Vol. 84, No. 4, 2008.
23. Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE, et al. Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age less than 32 weeks): the Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996–1997. *Pediatrics* 2005; 115: 396–405.
24. Avery ME, Mead J: surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 97:517,1959.
25. Nicole Pickerd , Sailesh Kotecha Pathophysiology of respiratory distress syndrome *Paediatrics and Child Health*, Volume 19, Issue 4, 2009 , Pages 153-157.
26. Godoy Ramírez Rafael. Atención al recién nacido pretérmino. Mc Graw Hill. 2002.
27. Ozlem Teksam, GulsevKale. The effects of surfactant and antenatal corticosteroid treatment on the pulmonary pathology of preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pathology Research and Practice* 205 (2009) 35–41.
28. Ismael Mingarro, Dunja Lukovic<sup>1</sup>, Marçal Vilar<sup>1</sup> and Jesús Pérez-Gil, Universitat de València, Universidad Complutense Madrid, Spain Synthetic Pulmonary Surfactant Preparations: New Developments and Future Trends . *Current Medicinal Chemistry*, 2008, 15, 393-403.
29. Levine EM, Ghai V, Barton JJ, Strom CM. Mode of delivery and risk of respiratory diseases in newborns. *Obstet Gynecol* 2001;97: 439–42.
30. Roth-Kleiner M, Wagner BP, Bachmann D, Pfenninger J. Respiratory distress syndrome in near-term babies after caesarean section. *Paediatric Intensive Care Unit, University Children's Hospital, Bern, Switzerland. Swiss Med Wkly.* 2003; 133(19-20):283-8.
31. Simonetta Costa, Enrico Zecca, Daniele De Luca, Maria Pia De Carolis, Costantino Romagnoli. Efficacy of a single dose of antenatal corticosteroids on morbidity and mortality of preterm infants *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 131, Issue 2, 2007, Pages 154-157.
32. Rashmi Jeenakeri, Mark Drayton. Management of respiratory distress syndrome *Paediatrics and Child Health*, Volume 19, Issue 4, 2009, Pages 158-164



33. Christian L. Hermnsen , MD, and Kevin N. Lorah, MD Respiratory Distress in the Newborn. *Am Fam Physician* 2007; 76:987-94.
34. A. Valls Solera, S. Páramo Andrés, B. Fernández-Ruanova y Grupo Colaborativo Español Surfactante Unidades Neonatal y de Epidemiología Neonatal. Tratamiento con corticoides prenatales y surfactante precoz en recién nacidos de igual o menos de 30 semanas de gestación. Vasco/EHU. Baracaldo. Bilbao. España.
35. Nicole Pickerd, Sailesh Kotecha. Pathophysiology of respiratory distress syndrome *Paediatrics and Child Health* , Volume 19 ,Issue 4,2009 , Pages 153-157.
36. Torresin M, Zimmermann LJ, Cogo PE, Cavicchioli P, Badon T, Giordano G, et al. Exogenous surfactant kinetics in infant respiratory distress syndrome: A novel method with stable isotopes. [*Am J Respir Crit Care Med*, ISSN: 1073-449X, 2000;Vol. 161 (5), pp. 1584-9.
37. Rodríguez RJ, Martin RJ, Fanaroff AA. The respiratory distress syndrome and its management. *Neonatal-perinatal medicine*, 7th ed. St Louis: Mosby-Year Book; 2002.
38. Ventolini G, Neiger R, Mathews L, Adragna N, Belcastro M. Incidence of respiratory disorders in neonates born between 34 and 36 weeks of gestation following exposure to antenatal corticosteroids between 24 and 34 weeks of gestation. *Am J Perinatol* 2008; 25:79–83.
39. Isaac Blickstein, MD, Eric S. Shinwell, MD, Ayala Lusky, MSc, Brian Reichman, MBChB in collaboration with the Israel Neonatal Network. Plurality-dependent risk of respiratory distress syndrome among very-low-birth-weight infants and antepartum corticosteroid treatment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2005) 192,360–4.
40. Cande V. Ananth & Anthony M. Vintzileos. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, december 2006; 19(12): 773–782.
41. Epidemiology of Neonatal Acute Respiratory Disorders. A Multicenter Study on Incidence and Fatality Rates of Neonatal Acute Respiratory Disorders According to Gestational Age, Maternal Age, Pregnancy Complications and Type of Delivery Firmino F. Rubaltelli, Luisa Bonafè, Massimo Tangucci, Amedeo Spagnolo, Carlo Dani, and the Italian Group of Neonatal Pneumology. *Biol Neonate* 1998; 74: 7-15.

42. F.G. Cunningham, N.F. Gant, K.J. Leveno, L.C. Gilstrap III, J.C. Hauth and K.D. Wenstrom, Editors, Williams obstetrics (21st ed.), McGraw Hill, New York (2001), p. 780.
43. B.M. Sibai, S.N. Caritis, J.C. Hauth, C. McPherson, J.P. Van Dorsten and M. Klebanoff et al., Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies, *Am J Obstet Gynecol* 183 (2000), pp. 1520–1524.
44. T.S. Gerstenfeld, D.T. Chang, A.R. Pliego and D.A. Wing, Nonobstetrical abdominal surgery during pregnancy in Women's Hospital, *J Matern Fetal Med* 9 (2000), pp. 170–172
45. R. Romero, E. Oyarzun, M. Mazor, M. Sirtori, J.C. Hobbins and M. Bracken, Meta-analysis of relationship between asymptomatic bacteruria and preterm delivery/birth weight, *Obstet Gynecol* 73 (1989).
46. Chyi-H. Lina, Shan-T. Wangb, Yu-C. Hsua, Yuh-J. Lina, Tsu-F. Yeh , Fong-M. Chang. Risk for respiratory distress syndrome in preterm infants born to mothers complicated by placenta previa. *Early Human Development* 60 (2001) 215–224.
47. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000065.
48. Crane J, Armson A, Brunner M, De La Ronde S, Farine D, Keenan-Lindsay L, et al. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:45-52.
49. Crowther CA, Harding J. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD003935.
50. Isaac Blickstein, MD, Eric S. Shinwell, MD, Ayala Lusky, MS, Brian Reichman, MBChB, in collaboration with the Israel Neonatal Network. Plurality-dependent risk of respiratory distress syndrome among very-low-birth-weight infants and antepartum corticosteroid treatment *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2005) 192,360–4.
51. H.M. Tanir, T. Senera, N. Tekinb, A. Aksitb, N. Ardica. Preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome prior to 34 weeks of gestation. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 82 (2003) 167–172.
52. Rashmi Jeenakeri, Mark Drayton. Management of respiratory distress síndrome. *Paediatrics and Child Health* 19: 4 2009.

53. Camille Le Ray, Claire Boithias, Vanina Castaigne-Meary, Laurence Foix l'He´lias, Miche`le Vial, Rene´ Frydman. Caesarean before labour between 34 and 37 weeks: What are the risk factors of severe neonatal respiratory distress? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 127 (2006) 56–60.
54. Annunziata Lapolla, Maria Grazia Dalfra, Graziano Di Cianni, Matteo Bonomo, Elena Parretti, Giorgio Mello, for the Scientific Committee of the GISOGD Group. Nutrition A multicenter Italian study on pregnancy outcome in women with diabetes. *Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2008) 18, 291-297.

### 13. ANEXOS

#### 12. 1 TABLA DE VARIABLES

Nombre de la Variable.	Definición operativa	Naturaleza	Operacionalización	Unidad de medición
<b>Fecha de nacimiento</b>	Fecha de nacimiento: Día, mes, año de nacimiento	Cualitativa, Nominal	Valor real: día, mes año.	Ninguna
<b>Género</b>	Masculino o femenino	Cualitativa, Nominal	Codificación Dummy Hombre=1; Mujer=0	Ninguna
<b>Edad</b>	Tiempo en días desde el nacimiento y el inicio de la EMH	Cuantitativa continua y de razón	Valor real	Días
<b>Diabetes gestacional</b>		Cualitativa, dicotómica	Si__ No__	Ninguna
<b>Ruptura prematura de membranas</b>		Cualitativa, dicotómica	Si__ No__	Ninguna
<b>Hemorragia del tercer trimestre</b>		Cualitativa, dicotómica	Si__ No__	Ninguna
<b>infección materna</b>		Cualitativa, dicotómica	Si__ No__	Ninguna
<b>Asfixia-acidosis fetal</b>		Cualitativa, dicotómica	Si__ No__	Ninguna
<b>Infección neonatal temprana</b>		Cualitativa, dicotómica	Si__ No__	Ninguna
<b>Control prenatal</b>		Cualitativa, dicotómica	Si__ No__	Ninguna
<b>Embarazo múltiple</b>		Cualitativa, dicotómica	Si__ No__	Ninguna
<b>Vía de parto</b>		Cualitativa, Nominal	Vaginal__ Cesárea__	Ninguna
<b>Cesarea sin trabajo de parto</b>		Cualitativa, dicotómica	Si__ No__	Ninguna
<b>Peso al nacer</b>		Cuantitativa continua	Valor real	Kg.

<b>Edad gestacional al nacer</b>		Cuantitativa continua	Valor real	semanas
<b>Administración prenatal de esteroides</b>		Cualitativa, dicotómica	Si__ No__	Ninguna
<b>Número de dosis de surfactante</b>		Cuantitativa discreta	Valor real	#
<b>Tiempo de ventilación mecánica</b>		Cuantitativa discreta	Valor real	Horas
<b>PMVA máxima requerida:</b>		Cuantitativa continua	Valor real	

**a. INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Fecha: ___/___/___	Iniciales: ___/___/___	Número de Paciente: ___ ___
--------------------	------------------------	-----------------------------

**ANTECEDENTE MATERNO DEL EMBARAZO ACTUAL**

Diabetes Gestacional Si \_\_\_ No\_\_\_

Gestación múltiple Si \_\_\_ No\_\_\_

Isoimmunización Rh Si \_\_\_ No\_\_\_

Hemorragia vaginal del tercer trimestre Si \_\_\_ No \_\_\_

Infección materna en el momento del parto Si \_\_\_ No \_\_\_

Uso de esteroides neonatales Si\_\_\_ No \_\_\_

Ruptura Prematura de Membranas Si\_\_\_ No\_\_\_

Control Prenatal Si\_\_\_ No\_\_\_

Antecedente de Hermano prematuro con EMH Si\_\_\_ No\_\_\_

**FACTORES DURANTE EL NACIMIENTO**

Cesárea no precedida de trabajo de parto Si \_\_\_ No \_\_\_

Asfixia y Acidosis fetal Si \_\_\_ No\_\_\_

**EVENTOS DEL RECIEN NACIDO**

Sexo: M\_\_\_ F\_\_\_\_\_ Si es gemelo: RN #1\_\_\_ RN # 2\_\_\_

Edad Gestacional. Menor de 30 semanas \_\_\_\_\_

30-34 semanas \_\_\_\_\_

35-36 semanas \_\_\_\_\_

Peso al nacer: menor de 1000 gr \_\_\_\_\_

1000 – 1249 gr \_\_\_\_\_

1250 - 1499 gr \_\_\_\_\_

1500 - 1749 gr \_\_\_\_\_

Mayor o igual a 1750 gr

Asfixia: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ Sin datos \_\_\_\_\_

Hipotermia. SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ Sin datos \_\_\_\_\_

Infección neonatal temprana Si\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

## RESULTADOS

EMH grado: I\_\_\_\_\_ II\_\_\_\_\_ III\_\_\_\_\_ IV\_\_\_\_\_

Dosis surfactante: 1\_\_\_\_\_ 2\_\_\_\_\_ 3\_\_\_\_\_ 4\_\_\_\_\_

Tiempo de ventilación Mecánica: < 24 hr\_\_\_\_\_ 25-72 hr\_\_\_\_\_ >72 hr \_\_\_\_\_

PMVA máxima requerida: menor de 8 \_\_\_\_ mayor de 8 \_\_\_\_

HVF Si\_\_ No\_\_

Yo, \_\_\_\_\_ certifico que toda la información registrada en este Formato de Recolección de Datos es precisa, correcta y verificable.

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador.

CC:

### 13.3 CLASIFICACIÓN RADIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD MEMBRANA HIALINA

GRADO	I	II	III	IV
Imagen reticulonodular	Fino localizado	Todo el campo pulmonar	Nódulos confluentes	No se observa
Broncograma	Discreto	Bien visible	Muy visible bronquios 2 y 3 orden	Total
Imagen cardiopulmonar	Conservada	Alterada por broncograma	Muy alterada pero distinguible	No se observa
Transparencia pulmonar	Conservada	Disminuida	Muy disminuida	Opacidad total

Sola A. Rodrigo M, Cuidados especiales del feto y el recién nacido 2001; I: 976-978