

**SURFACTANTE MÁS CPAP O VENTILACIÓN MECÁNICA. ESTUDIO DE
COHORTE RETROSPECTIVA EN PREMATUROS DE 28 A 32 SEMANAS DE
EDAD GESTACIONAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER,
2007-2011**

KAREN MARGARITA DE JESÚS ÁLVAREZ LÓPEZ

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
ESPECIALIZACION EN PEDIATRÍA
BUCARAMANGA
2013**

**SURFACTANTE MÁS CPAP O VENTILACIÓN MECÁNICA. ESTUDIO DE
COHORTE RETROSPECTIVA EN PREMATUROS DE 28 A 32 SEMANAS DE
EDAD GESTACIONAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER,
2007-2011**

KAREN MARGARITA DE JESÚS ÁLVAREZ LÓPEZ

**Trabajo de grado para optar por el título de
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

Directores:

**Dr. LUIS ALFONSO PEREZ VERA
Médico Pediatra Neonatólogo**

**Dr. LUIS ALFONSO DÍAZ
Médico Pediatra, Magister En Epidemiología**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA
BUCARAMANGA**

2013

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme emprender el camino maravilloso de la pediatría

A mi familia y esposo por el apoyo incondicional

A mis profesores por su sabiduría y don de enseñar

A las Doctoras Mayerly Suelta y Diana González por su grandiosa ayuda

A mis compañeros por compartir excelentes experiencias

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	12
1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
2. JUSTIFICACIÓN	15
3. OBJETIVOS	17
3.1 OBJETIVO GENERAL	17
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	17
4. MARCO TEORICO	18
5. METODOLOGÍA	35
5.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	38
6. ASPECTOS ETICOS	40
7. RESULTADOS	41
8. DISCUSIÓN	55
9. CONCLUSIONES	61
10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	63
ANEXOS	71

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Distribución de los pacientes captados y desenlaces principales observados	47
Figura 2. Factores asociados con la mortalidad	50
Figura 3. Curvas de Kaplan y Meier de sobrevida de los pacientes atendidos.	52
Figura 4. Factores asociados con neumopatía crónica	53

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los dos grupos de pacientes al momento de iniciar las intervenciones	47
Tabla 2. Análisis estratificado del riesgo de morir al utilizar CPAP por las variables que mostraban diferencia significativa al momento de iniciar el tratamiento	49
Tabla 3. Duración en horas de las intervenciones de soporte ventilatorio empleados	50
Tabla 4. Incidencia de los desenlaces principales y secundarios evaluados	51
Tabla 5. Análisis crudo de las variables explicatorias para el fracaso de CPAP	53

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Formulario.	71
Anexo B. Cuadro de Variables.	75

RESUMEN

TITULO: SURFACTANTE CON CPAP O CON VENTILACIÓN MECÁNICA. ESTUDIO DE COHORTE RETROSPECTIVA EN PREMATUROS DE 28 A 32 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER, 2007-2011 *

AUTOR: ÁLVAREZ LÓPEZ KAREN MARGARITA DE JESÚS**

PALABRAS CLAVE: CPAP nasal burbuja, enfermedad de membrana hialina, ventilación mecánica, displasia broncopulmonar, hemorragia Intraventricular, enterocolitis necrosante.

DESCRIPCION:

JUSTIFICACIÓN: Tema controversial en manejo de neonatos prematuros que busca dilucidar cuál es la mejor estrategia para manejo inicial de recién nacidos de 28 a 32 semanas con enfermedad de membrana hialina, y establecer diferencias en los desenlaces de ambos grupos.

OBJETIVO: Comparar la incidencia de Neumopatía crónica, enterocolitis necrosante, y hemorragia intraventricular en recién nacidos prematuros entre 28 y 32 semanas de edad gestacional con enfermedad de membrana hialina manejados con CPAP y Ventilación mecánica más surfactante de Enero de 2007 a Diciembre de 2011.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte retrospectiva con 323 neonatos de 28 a 32 semanas de edad gestacional obstétrica con EMH, que recibieron aplicación de surfactante tempranamente, que cumplían los criterios de inclusión; 147 (45.5%) recibieron inicialmente Ventilación Mecánica y 176 (54.5%) CPAP, se analizaron las características de la población y la incidencia acumulada de cada una de los desenlaces primarios y secundarios en cada cohorte durante los primeros 30 días de vida.

RESULTADOS: Se encontró mayor proporción de niñas en el grupo de VM (50.3%) que en el de CPAP (36.4%), $p=0.011$; así como diferencias significativas respecto al peso al nacer, con una diferencia promedio entre los dos grupos de 184 gr (IC95% 106 a 263 gr), y en la edad gestacional con diferencia promedio de 0.82 semanas, IC95% 0.52 a 1.11 semanas.

CONCLUSIONES: El CPAP emplea menor tiempo de tratamiento comparado con la ventilación mecánica convencional, genera menor tiempo de exposición al oxígeno posterior a su suspensión, disminuye la aparición de Hemorragia Intraventricular y sépsis frente a la ventilación mecánica, asimismo reduce la incidencia de Displasia broncopulmonar y la severidad de la misma, sin embargo no redujo el riesgo de morir en los primeros 30 días de vida, pero si disminuye la velocidad a la que las muertes se presentaron.

* Proyecto de grado

** Universidad Industrial De Santander, Facultad De Salud, Escuela De Medicina, Departamento De Pediatría; Director: Luis Alfonso Pérez Vera.

ABSTRACT

TITLE: SURFACTANT WITH EITHER CPAP OR MECHANICAL VENTILATION. RETROSPECTIVE COHORT STUDY IN PRETERM INFANTS 28 TO 32 WEEKS OF GESTATION AT HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER, 2007-2011*

AUTHOR: ALVAREZ LOPEZ KAREN MARGARITA DE JESUS**

KEYWORDS: Bubble nasal CPAP, hyaline membrane disease, mechanical ventilation, bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis.

DESCRIPTION:

JUSTIFICATION: controversial topic in management of premature infants which seeks to clarify what is the best strategy for initial management of preterm infants from 28 to 32 weeks with surfactant deficiency, and to establish differences in outcomes in both groups.

OBJECTIVE: To compare the incidence of chronic lung disease, necrotizing enterocolitis, and intraventricular hemorrhage in preterm infants between 28 and 32 weeks of gestation with ARDS managed with CPAP and mechanical ventilation plus surfactant from January 2007 to December 2011.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective cohort study with 323 infants of 28-32 weeks of obstetric gestational age with surfactant deficiency and early surfactant application that met the inclusion criteria, 147 (45.5%) initially received mechanical ventilation and 176 (54.5%) CPAP, we analyzed the characteristics of the population and the cumulative incidence of each of the primary and secondary outcomes in each cohort during the first 30 days of life.

RESULTS: We found a higher proportion of girls in the VM group (50.3%) than in the CPAP (36.4%), $p = 0.011$, and significant differences in birth weight, with an average difference between the two groups of 184 gr (95% CI 106-263 g), and an average difference in gestational age of 0.82 weeks, 95% CI 0.52 to 1.11 weeks.

CONCLUSIONS: The CPAP requires less therapeutic time compared with conventional mechanical ventilation, saves oxygen exposure after its suspension, decreases the occurrence of intraventricular hemorrhage and sepsis versus mechanical ventilation, and also reduces the incidence of bronchopulmonary dysplasia and the severity of it. Although it does not reduce the risk of dying in the first 30 days of life it does lowers the rate of occurrence of death.

* Project graduation

** Universidad Industrial De Santander, Faculty of Health, School of Medicine, Department of Pediatrics, Director: Luis Alfonso Pérez Vera

INTRODUCCIÓN

El recién nacido prematuro es un ser naturalmente frágil y susceptible a todos los factores del medio, pudiendo desencadenar fenómenos biológicos que conducen a injuria en todos los sistemas de órganos, teniendo repercusión en el proceso de crecimiento y desarrollo y en el futuro adulto que, se espera, debe ser útil para la sociedad y con la capacidad de ser auto sostenible y pleno. Sin embargo, la fragilidad y la inmadurez que presenta contribuyen a que todas las conductas necesarias para su supervivencia en la etapa neonatal puedan ser tan perjudiciales a largo plazo como útiles a corto plazo (1,4).

Asimismo, la corioamnionitis asociada al parto prematuro desencadena un síndrome de respuesta inflamatoria fetal con la aparición de una cascada de eventos que incluyen la producción de citoquinas, segundos mensajeros y respuestas tisulares que hacen que la inflamación producida perdure, e incluso aumente dramáticamente el riesgo de eventos adversos y patologías desafortunadas para el neonato (2), como son la hemorragia intraventricular, que dependiendo del grado y la evolución, va a repercutir en el neurodesarrollo del niño(44); del mismo modo va a tener injerencia en la aparición de enfermedad pulmonar crónica(3), que se ve incrementada por el uso de presión positiva en el soporte ventilatorio usado (5). De igual manera condiciones al nacer frecuentemente observadas en los prematuros, tales como la asfixia perinatal, en la que algunos galenos optan por el uso de oxígeno en altas concentraciones para la reanimación, hacen que en este grupo pueda haber otro factor asociado como es la hiperoxia, con la producción de radicales de oxígeno que lesionan los tejidos del prematuro, contribuyendo al probable desenlace desfavorable (4). Sin embargo en los últimos años las técnicas de reanimación neonatal, las teorías de hipercarbia e hipoxemia permisivas han hecho que se reduzca la cantidad de prematuros con secuelas y discapacidad (4). Asimismo, el implemento de nuevos modos ventilatorios y el uso último del CPAP nasal han mostrado que disminuye la

frecuencia de desenlaces desfavorables, tales como la displasia broncopulmonar o neumopatía crónica (19,21).

En los últimos años el CPAP nasal de burbuja ha revelado ser la esperanza de poder unir la cualidad de ser un soporte ventilatorio eficaz, de bajo costo y con cada vez menor cantidad de complicaciones, comparados con el uso de la ventilación mecánica convencional. Se quiere continuar un estudio ya iniciado de la experiencia de CPAP nasal de burbuja en el Hospital Universitario de Santander y compararla con la ventilación mecánica en neonatos de 28 a 32 semanas con enfermedad de membrana hialina (EMH) para determinar la incidencia de complicaciones y el desenlace de ambos grupos.

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En prematuros de 28-32 semanas con síndrome de dificultad respiratoria y administración temprana de surfactante, ¿el uso inicial del CPAP nasal puede disminuir la incidencia de complicaciones frente al abordaje inicial con ventilación mecánica?

2. JUSTIFICACIÓN

El ascenso de la cifra de recién nacidos pre término cada vez de menor edad gestacional y por ende menor peso al nacer (1), han hecho necesarios el uso masivo de técnicas de soporte ventilatorio debido a la gran incidencia de neonatos con síndrome de dificultad respiratoria en muchos casos severa por déficit de surfactante (enfermedad de membrana hialina) (6,7,21,36), y esto ha logrado definitivamente aumentar la sobrevida de estos recién nacidos (5), sin embargo es necesario discutir la gran cantidad de complicaciones asociadas a inmadurez (1), a la cual están en riesgo de desarrollar estos pacientes, inicialmente por su misma condición ya son muy susceptibles y además incrementadas por la injuria ya sea por barotrauma, biotrauma, volutrauma, hiperoxia a la que están expuestos, durante la reanimación y/o en el tratamiento de sus patologías de base (5).

En el Hospital Universitario de Santander se ha incrementado drásticamente el uso de diferentes técnicas ventilatorias como lo es el CPAP Nasal de burbuja, cuya base científica radica en el mantenimiento de una presión positiva al final de la espiración que evita el colapso alveolar siendo un pilar en el manejo de la enfermedad por déficit de surfactante (enfermedad de de membrana hialina), en la que su fisiopatología va encaminada hacia el fenómeno opuesto (5,26), y el uso de la ventilación mecánica convencional a la que se agradecen muchos logros pero que asume un control total sobre la respiración del neonato, utiliza PIP presión inspiratoria pico, y causa daño pulmonar significativo (5).

En nuestro hospital se viene presentando un fenómeno importante haciendo referencia a la asignación de la técnica de soporte ventilatorio a utilizar en el recién nacido con síndrome de dificultad respiratoria, dependiendo de la disponibilidad de cupos en la unidad neonatal y en UCI pediátrica.

Como antecedente ya fue realizado un estudio para evaluar la eficacia del CPAP y se viene ejecutando otro para comparar incidencia de neumopatía crónica en neonatos en CPAP versus Ventilación mecánica, siendo el presente estudio la continuación y ampliación del último mencionado, haciendo énfasis la diferencia en la incidencia de otras complicaciones como enterocolitis necrosante y hemorragia intraventricular además de la neumopatía crónica, para establecer los beneficios de un sistema sobre otro, disminuyendo la incidencia de las complicaciones propias de la prematurez usando la mejor opción para nuestros pacientes.

Asimismo, establecer los factores maternos asociados a la aparición de complicaciones, la tasa de fracaso del manejo inicial con CPAP más surfactante, aparición de sepsis, y síndrome de escape de aire entre, establecer prevalencia de neumopatía crónica según el uso o no de maduración pulmonar anteparto y la mortalidad en ambos grupos.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Comparar la incidencia de neumopatía crónica, mortalidad, enterocolitis necrosante, y hemorragia intraventricular en recién nacidos prematuros entre 28 y 32 semanas de edad gestacional con enfermedad de membrana hialina manejados con CPAP y Ventilación mecánica más surfactante de Enero de 2007 a Diciembre de 2011.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Conocer los factores maternos asociados a la aparición de las patologías mencionadas en ambos grupos.
- Comparar el total de días de requerimiento soporte ventilatorio en ambos grupos.
- Comparar la duración de la exposición al oxígeno
- Establecer la tasa de fracaso del manejo inicial con CPAP más surfactante.
- Comparar la aparición de sepsis, y síndrome de escape de aire entre ambas cohortes.
- Establecer prevalencia de neumopatía crónica según el uso o no de maduración pulmonar preparto.

4. MARCO TEORICO

El Recién Nacido Pretérmino (RNPT), definido por la OMS como aquél con una edad gestacional entre 20 y 37 semanas de edad, ha aumentado en incidencia en los últimos años de forma importante, llegando a ser hasta un 11% de todos los nacidos registrados en los Estados Unidos y entre el 5 y 6% de los oficializados en Europa (1).

Según la revisión de Shi Wu Wen et al (1), en Canadá, el 70% - 75% de la mortalidad y morbilidad neonatal ocurre en recién nacidos pre término, y se ha demostrado que existe asociación entre factores de riesgo maternos para la presentación de las mismas. Es de vital importancia mencionar la gran cantidad de posibles complicaciones que puede llegar a presentar el prematuro, tales como la Displasia Broncopulmonar (DBP), hemorragia intraventricular (HIV), retinopatía(ROP) y enterocolitis necrosante (ECN), éstas con comportamiento inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacer(1).

Dentro de los distintos factores asociados al parto prematuro, se encuentran las infecciones maternas, destacándose la ruptura prematura de membranas, como una entidad que puede generar un síndrome de respuesta inflamatoria fetal, con una cascada inflamatoria que incluye la producción de citoquinas (IL-1, IL-6, TNF- α), quimioquinas y respuestas inmunológicas tipo Th1 y Th2, entre otros eventos, siendo capaces de desencadenar el trabajo de parto pre término y producir un síndrome de compromiso multi orgánico con injerencia en el desarrollo de las complicaciones neonatales, tales como inflamación del tracto respiratorio (con el subsecuente desarrollo de Displasia Broncopulmonar), aumento de la frecuencia de hemorragia intraventricular con eventos deletéreos en el neurodesarrollo de los supervivientes, entre otras (2,3).

Otro factor de injuria importante al que se exponen estos neonatos ocurre al momento de la reanimación, ya que en algunos casos debe usarse ventilación a presión positiva y oxígeno con una FiO_2 de 1, lo cual, según afirmaron en 2009 Stola y colaboradores, aumenta la lesión renal y miocárdica, y aumenta el riesgo a largo plazo de leucemia y cáncer, y demostraron que la reanimación en pre términos de menos de 1500 gr puede realizarse con una FiO_2 menor (incluso con aire ambiente) sin mayor morbilidad asociada (4). Más aún, con los avances en el cuidado intensivo neonatal, el uso de esteroides prenatales, la aplicación de surfactante pulmonar y las técnicas de soporte ventilatorio, se ha incrementado considerablemente la sobrevida de estos pacientes (5).

En los neonatos pre términos a medida que disminuye su edad gestacional aumenta la frecuencia de enfermedad de membrana hialina, debida en su fisiopatología al déficit de surfactante, ya que el pulmón aun en desarrollo no ha completado sus etapas histológicas de formación y, por lo tanto, la producción del mismo no es eficaz (especialmente en los menores de 32 semanas); para ello, se han implementado desde hace más de 20 años técnicas diversas para el manejo de esta patología (5,14). Una de estas técnicas es el CPAP (Presión positiva continua en la vía aérea), una modalidad no invasiva de soporte ventilatorio usado en neonatos con respiración espontánea, que consiste en mantener una presión positiva de soporte al final de la espiración, permitiendo así el reclutamiento alveolar por aumento de la capacidad residual funcional, lo que evita el colapso pulmonar (fenómeno fisiopatológico crucial en la EMH). La aplicación de surfactante pulmonar exógeno ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la EMH, preferiblemente con su uso temprano (5, 7, 13, 27). Hay evidencia contundente en estudios aleatorizados controlados con placebo a favor del uso de surfactante en RNPT con EMH (37).

El CPAP fue introducido en 1970 por Jen-Tien Wung y colaboradores del Columbia Presbyterian Medical Center, con el CPAP de burbuja, que proveía

presión positiva continua en la vía aérea de forma oscilante, reduciendo así el estrés mecánico del pulmón (26).

Dentro de los estudios pioneros del CPAP, se encuentran los realizados por Gregory, Avery y colaboradores, quienes tempranamente evidenciaban el surgimiento de una nueva técnica de soporte ventilatorio que traería muchas ventajas para el prematuro.

Desde los años de 1971 Gregory y colaboradores en dos estudios descriptivos, mostró una nueva técnica de soporte ventilatorio denominada CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) con tubo endotraqueal y luego con la Gregory Box, para el manejo de los recién nacidos prematuros con Enfermedad de Membrana Hialina. En el primer estudio aplicó presión positiva continua, de 12 mm Hg en la vía aérea de 20 neonatos de 930 a 3800gr con SDR severo, y quienes respiraban espontáneamente, para ello usó tubo endotraqueal, evidenciando aumento de la presión arterial de oxígeno y requiriendo FiO_2 menores, y reduciendo su tiempo de ventilación (47). En el segundo estudio la técnica consistía en tomar los recién nacidos con Síndrome de dificultad respiratoria severa diagnosticada clínicamente, luego de realizar radiografía de tórax y evidenciar hallazgos de la enfermedad, y aproximadamente a las 6 horas de vida incluirlos en una caja, con una presión de 6 mmHg, de la mezcla de gases, siendo monitoreados con gases arteriales. Los resultados mostraron una reducción de la mortalidad neonatal en un 18,1% (33% en el grupo control Vs 14.9% en el grupo estudiado), comparados con VM convencional, y una mejoría clínica y radiológica satisfactoria, por lo que concluyeron que el CPAP era una técnica efectiva y segura en el manejo del SDR- por enfermedad de membrana hialina para uso preferiblemente temprano (6).

Avery y colaboradores, en un estudio descriptivo con 12 centros con pacientes prematuros con enfermedad de membrana hialina, realizado en 1987 en Estados Unidos, observaron una reducción en la incidencia de DBP en neonatos de

Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal en los que usó CPAP, comparados con sujetos similares de ciudades vecinas en las que usaba VM (7, 47).

La ventilación mecánica convencional es otra técnica implementada en neonatos con EMH; es usada con surfactante pulmonar desde los años 80s (27) (al igual que el CPAP). Sin embargo, se ejerce un mayor o menor control sobre la respiración del neonato dependiendo del modo ventilatorio usado y el uso o no de medicamentos relajantes musculares, entre otros. El ventilador mecánico controla el ciclo respiratorio en su totalidad; además, depende de los parámetros utilizados por el clínico para ejercer su función (5). Se tienen los modos SIMV o ventilación mandatoria intermitente sincronizada, asistido controlado, ventilación con presión soporte y el modo de alta frecuencia, entre otras combinaciones. Sin embargo, está demostrado el daño que la VM produce al parénquima pulmonar por la inflamación desencadenada (5), y se ha hablado mucho de la extubación temprana de estos pacientes como una medida útil para reducir la incidencia de DBP (19,21). De igual manera se han realizado múltiples estudios comparando el desenlace de los pacientes usando CPAP versus VM, donde el resultado común ha sido la mayor incidencia de Displasia Broncopulmonar con la esta última (27). La Displasia Broncopulmonar (DBP) se define como un daño pulmonar crónico, asociado a los factores adversos de la prematurez, con un proceso inflamatorio del parénquima pulmonar, que origina una dependencia de oxígeno. Fue descrito en sus inicios por Northway como un fenómeno relacionado a la Ventilación mecánica, que ocurría por lo general en neonatos de más de 32 semanas, quienes representaban la población pretérmino viable. Actualmente debido a la mejoría de la sobrevida en neonatos menores de 32 semanas, la DBP está relacionada con la hiperoxia, el volutrauma, el barotrauma, el síndrome de respuesta inflamatoria fetal, que conllevan a una alveolización anormal y reducida, y a una angiogénesis anormal (16).

En la literatura científica se logran encontrar una gran cantidad de artículos en torno al CPAP, en sus inicios se usaba solo la presión positiva continua y más tarde cuando se evidenció el beneficio del surfactante pulmonar empezaron a aparecer estudios con CPAP más surfactante; en orden cronológico se exponen estudios realizados en este campo.

Storme, L, y colaboradores en 1999, en París, realizan una revisión de la fisiopatología de la Enfermedad de Membrana Hialina relacionada con el uso del CPAP temprano más surfactante, y concluyen que esta estrategia conjunta reduce la cantidad de atelectásias presentadas y consigo la severidad del síndrome de dificultad respiratoria, con una posible reducción de la Displasia Broncopulmonar en ellos (8).

Kamper, J, en 1999 en su artículo de revisión acerca del CPAP nasal, sostiene la teoría de la importancia del CPAP para la reducción de la mortalidad y la DBP en neonatos de muy bajo peso al nacer con enfermedad de membrana hialina (9).

Vivek Narendran, y colaboradores realizaron un estudio de cohorte en 2003 en Cincinnati, donde compararon la incidencia de Neumopatía Crónica o Displasia Broncopulmonar en neonatos de 401 gr a 1000gr atendidos en su unidad de cuidados intensivos neonatales, en los que en un grupo usaron CPAP de burbuja (la misma técnica usada en el Hospital Universitario de Santander) y el segundo grupo fue un control histórico con Ventilación mecánica convencional, y encontraron que el uso de CPAP redujo el número de intubaciones en sala de partos, el número de re-intubaciones, los días de ventilación mecánica y la DBP (7).

En 2004, Aly, Hany y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo con 146 recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer (menores de 1000gr), comparando las prácticas realizadas desde la introducción del CPAP a su institución, y el desenlace de los pacientes, encontrando una reducción

significativa en la aparición de Displasia Broncopulmonar con el uso del CPAP y en la ganancia de peso de estos neonatos (10).

En el 2004, Berger y colaboradores realizan un estudio de cohorte retrospectivo en Suiza, donde evalúan el impacto en la supervivencia de recién nacidos de muy bajo peso al nacer y la incidencia de DBP dependiendo de la estrategia ventilatoria, encontrando una incidencia de DBP de 26% en la era pre surfactante, y 11% con el uso de CPAP o Ventilación mecánica convencional y surfactante sintético (90s), y de 19% con surfactante natural y CPAP o SIMV o ventilación de Alta frecuencia. Sin embargo no discrimina cada técnica (11).

En Austria, Lieselotte Kirchner y colaboradores, llevaron a cabo un estudio comparativo entre dos centros de referencia de unidades de cuidado intensivo neonatal, que fue publicado en 2005, durante un tiempo de seguimiento de nueve años y evaluaron las diferencias en incidencia de Neumopatía crónica y Retinopatía del prematuro en neonatos de muy bajo peso al nacer, se analizaron 1299 neonatos de 401 a 1500gr, y encontraron una mayor incidencia de neumopatía crónica en el centro donde se usó mayormente la ventilación mecánica (22).

En 2007 Henrik Verder publica una revisión en *Acta paediatrica*, donde afirma como la Displasia Broncopulmonar se ha reducido en los centros donde el CPAP nasal se usa como tratamiento inicial en la enfermedad de membrana hialina en la península Escandinavia (12).

DS Patel, y A Greenough en 2008, publican un artículo donde se reitera que el uso temprano del CPAP nasal de burbuja asociado a surfactante temprano y extubación temprana disminuye la Displasia Broncopulmonar, en comparación con la ventilación mecánica continua y que debe ser comparado con las nuevas estrategias ventilatorias (13).

En los años de 1986, Rodriguez, Bancalari y Pandolfi en Chile, publicaron un estudio descriptivo de las complicaciones asociadas a la ventilación mecánica en recién nacidos pre términos, y encontraron: extubación, atelectásias, septicemia, hemorragia intracraneana, bronconeumonía, neumotórax, enfisema intersticial, ductus persistente, obstrucción del tubo endotraqueal y traumatismo de laringe en el respectivo orden de frecuencia (14).

Miksch y colaboradores en 2008, realizaron un estudio retrospectivo de cohorte en el que compararon 93 neonatos con Síndrome de Dificultad Respiratoria llevados a CPAP, con 63 niños históricamente sometidos al manejo convencional con ventilación mecánica, encontrando una disminución de las horas de ventilación de 248hs a 128hs con el CPAP y de 437 a 198 hs en menores de 1000gr, reducción de la Displasia Broncopulmonar de 55 a 18%, y de 90% a 30% en los menores de 1000gr en el grupo de CPAP, considerándolo como un procedimiento sano (15).

Bohlin K, y colaboradores publican un artículo en Neonatology en 2008, donde reafirman que la ventilación mecánica puede producir mayor lesión al pulmón inmaduro, comparado con el CPAP, y que este último logra reducir la DBP, recordando que el surfactante pulmonar es esencial en este sentido, habiéndose usado en ventilación mecánica, además menciona la técnica INSURE, (INtubation-SURfactant-Extubation) (25,27,34), actualmente usada en el Hospital Universitario de Santander, para uso con CPAP y reducir la necesidad de ventilación mecánica (7,39); así mismo en 2009, en Journal of Perinatology, HL Halliday, publicó un artículo en el que se insiste en las ventajas de esta técnica para la administración del surfactante y reafirman la disminución de la necesidad de ventilación mecánica, la reducción de la hemorragia intraventricular de 32% a 5% en los sobrevivientes (25), y así mismo una reducción patente de la mortalidad (27).

En 2009 fueron publicados en *Pediatrics* dos estudios, el primero un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado controlado, realizado en 8 diferentes unidades hospitalarias y ciudades colombianas, con la participación de la Unidad Neonatal del Hospital Universitario de Santander, se incluyeron neonatos de 27 a 31^{6/7} semanas, con síndrome de dificultad respiratoria manejados con oxígeno, aleatorizados en la administración o no de surfactante pulmonar, para luego ser todos llevados a CPAP, evaluando la necesidad de ser llevado posteriormente a ventilador o no. En una muestra de 279 neonatos, 141 al grupo de terapéutica y 138 en el grupo control, se encontró una menor tasa de necesidad de ventilación mecánica en el grupo en el que se usó surfactante (26%), comparado con el grupo sin surfactante (39%), la incidencia de neumopatía crónica fue 10% menor en el grupo con surfactante, y el síndrome de escape de aire fue 7% menor en el grupo con surfactante comparado con el grupo control (24). El segundo estudio de Nowadzky y colaboradores, en Denver, Colorado, comparó neonatos de muy bajo peso al nacer con enfermedad de membrana hialina, sometidos a CPAP, con una cohorte histórica en ventilación mecánica donde solo encontraron diferencias significativas en la reducción de requerimiento de ventilación mecánica en el grupo de CPAP (32).

A pesar de esto existen publicaciones en donde se describen estudios que no demuestran esta asociación, como el publicado por Jean-Michel Hascoet, Sandrine Espagne e Isabelle Hamon en 2008 en Francia, donde describen el estudio COIN (18), un ensayo clínico controlado aleatorizado con 610 neonatos de 25 a 28 semanas asignados a CPAP o ventilación mecánica dependiendo de si presentaban o no respiración espontánea, cianosis o aumento del esfuerzo respiratorio, ambos grupos recibieron esteroides prenatales, el CPAP se manejó con una presión positiva al final de la expiración de 8 cmH₂O, no encontraron diferencia significativa en la incidencia de Displasia Broncopulmonar, pero con menor severidad en el grupo de CPAP, no hubo diferencia en los días de oxígeno

de ambos grupos, y hubo mayor frecuencia de neumotórax en el grupo de CPAP (18,23).

El estudio IFDAS, un estudio prospectivo multicéntrico, quiso probar que el uso temprano de surfactante pulmonar reduce la necesidad de ventilación mecánica, de los pacientes pretérminos con enfermedad de membrana hialina, sin embargo, no encontró diferencias en la duración total de los días de soporte ventilatorio, y no encontró diferencias en ambos grupos con respecto a la dependencia de oxígeno al días 28 de edad o a las 36 semanas de edad gestacional corregida ni tampoco en la morbilidad neonatal (18).

En la revista New England Journal of Medicine, en Mayo de 2010, se publicó un estudio multicéntrico aleatorizado SUPPORT, con 1316 neonatos de 24 a 27^{6/7} semanas de gestación divididos en dos grupos, el primero usando surfactante pulmonar y ventilación mecánica y el segundo usando CPAP sin surfactante, no encontrando diferencias en la incidencia de DBP, ni en el requerimiento de oxígeno a las 36 semanas de edad gestacional corregida, pero hubo menor necesidad y días de VM, sin aumento de los eventos adversos (31), naturalmente, considero que el uso de surfactante en el grupo de CPAP pudo haber hecho la diferencia en este estudio, pero la severidad de la DBP en los manejados con CPAP fue mucho menor.

En el 2008, Cochrane realiza una revisión sistemática de la literatura tipo meta analítica, con 6 estudios que cumplieron los criterios, en neonatos pre términos con síndrome de dificultad respiratoria usando surfactante temprano y CPAP nasal versus ventilación mecánica convencional y concluyen varios ítems, el uso temprano de surfactante pulmonar comparado con el uso tardío, reduce la necesidad de ventilación mecánica; además que en neonatos con respiración espontánea, la intubación temprana para surfactante, con posterior extubación y uso de CPAP, es preferible a su realización tardía y reduce la DBP, necesidad de

ventilación mecánica, días de ventilación, y el síndrome de escape de aire; no se encontró diferencia en los días de oxígeno necesarios, al igual que no se encontró diferencias en la incidencia de enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular ni hemorragia pulmonar en ambos grupos (19).

En los últimos años se ha tratado de buscar una solución diferente a la ventilación mecánica para los neonatos que presentan falla de CPAP, por ejemplo por apneas y que deben ser cambiados de soporte ventilatorio por su deterioro, y se ha implementado con muy buenos resultados la Ventilación a presión positiva no invasiva o nasal (NIPPV—nasal intermittent positive-pressure ventilation), que bajo el control respiratorio del neonato, reduce el trabajo respiratorio, aumentando la eficacia de cada respiración por un mayor volumen corriente, por lo que se convierte en el paso siguiente al uso del CPAP nasal de burbuja (27), adicionando ventajas como reducción de infecciones asociadas a ventilación, el proceso inflamatorio ocurrido y la menor resistencia de la vía aérea (29, 36), así como reducción de la incidencia de DBP (38).

Amir Kugelman, y colaboradores publican un estudio aleatorizado, prospectivo y controlado, en 2007 donde se compara el CPAP nasal y la Ventilación mandatoria intermitente nasal, en 84 neonatos aleatorizados y asignados a dos grupos, con una edad gestacional de 30.6 \pm 2.3 semanas, encontrando una reducción del requerimiento de ventilación endotraqueal en el grupo de ventilación mandatoria intermitente nasal (25% versus 49%) (28).

Este año (2010) se publicaron la Guías del Consenso Europeo para el Manejo del Síndrome de Dificultad Respiratoria en recién nacidos pre términos, donde afirman que hay fuerte evidencia para implementar el uso de esteroides antenatales para prevenir el Síndrome de dificultad respiratoria, aunque no hay evidencia clara sobre los beneficios a largo plazo, consideran a la ventilación mecánica como una

medida salvadora pero con daño pulmonar demostrado, por lo tanto se recomienda que cuando sea posible, sea remplazada por otras técnicas como CPAP nasal o ventilación nasal (30).

Asimismo, ha sido determinante establecer los criterios para considerar que existe falla del CPAP y por lo tanto el neonato debe ser cambiado a otra técnica de soporte ventilatorio, es así como Amer Ammari y colaboradores en 2005, realizan un estudio de cohorte con 261 neonatos menores de 1250gr, donde encontraron diversos factores predisponentes para falla de CPAP a las 72 horas de vida, y esta se consideró cuando el requerimiento de oxígeno se mantuvo en FiO_2 0.6 o más, pH sanguíneo menor de 7.20, $PaCO_2$ mayor de 65 mmHg, o la presencia de apneas; los factores de riesgo encontrados fueron: peso menor de 750gr, edad gestacional menor de 26 semanas, severidad del SDR por enfermedad de membrana hialina, establecido con una A-a DO_2 >180 mmHg, hallazgos importantes en la radiografía de tórax, y la necesidad de reanimación con Ventilación a presión positiva en sala de partos, es muy importante conocer que en este estudio no se aplicó surfactante a todos los pacientes y cuando se hizo fue en promedio a las 18 horas de vida (33), contrario a lo evaluado previamente a favor del surfactante y su uso precoz.

Jagdish Koti, y colaboradores de la India publicaron un estudio prospectivo analítico en 2009, cuyo objetivo fue evaluar el desenlace de los prematuros llevados a CPAP previa técnica INSURE temprana, y los factores de riesgo asociados con falla del CPAP, siendo esta definida en el estudio como: SpO_2 <87%, requiriendo FiO_2 >70% y PEEP >7cmH₂O, severas retracciones con PEEP >7cmH₂O, apneas de más de 20 segundos o recurrentes(>2 episodios en 24 horas con bradicardia) y acidosis metabólica o shock con requerimiento de inotrópicos; determinaron como factores de riesgo para falla de CPAP con RR significativo, la no administración de esteroides prenatales, el ductus arterioso

persistente, sepsis o neumonía y una FiO_2 mayor de 50% después de 20 minutos de CPAP (35).

Haciendo referencia a la hemorragia intraventricular (HIV), esta es una patología relativamente frecuente en los recién nacidos pre término, y tiene gran impacto en la vida de estos pacientes siendo causante de secuelas cruciales en el neurodesarrollo; desde 1970 cuando se introdujo la ecografía transfontanelar se documentó la magnitud del problema; en los inicios de su documentación se presentaba hasta en el 40% de los recién nacidos menores de 2250gr, ocurriendo la mayoría antes de 72hs de vida y predominantemente en niños con dificultad respiratoria por enfermedad de membrana hialina (44).

La hemorragia puede estar ubicada en la matriz germinal (I), extenderse al sistema ventricular sin dilatarlo (II) o con dilatación del mismo (III) y además extenderse al parénquima o sustancia blanca (IV) (44).

Actualmente se considera está implicada en su origen la cascada inflamatoria que se genera en el neonato pre término con la producción de citoquinas, que lesionan la vasculatura (2,42), ya inmadura a nivel de la matriz germinal (44).

En 2003, Linder, N y colaboradores, en Israel, evalúan en una cohorte de 641 neonatos menores de 1500gr, los factores de riesgo para HIV, analizando 105 casos positivos, encontrando una elevada FiO_2 en las primeras 24 horas, neumotórax, tratamientos para fertilidad y sepsis temprana (39).

Un estudio similar realizado en Irán en 2007, arrojó como factores de riesgo para la presentación de HIV, al ductus arterioso persistente, la duración prolongada de la ventilación mecánica (2.8 +/- 5.8 días versus 0.5 +/- 2.1 días), la succión endotraqueal, el uso de surfactante, ventilación a presión positiva al nacer y APGAR bajo al minuto y los cinco minutos, y como factores protectores la cesárea

y el uso de esteroides antenatales (40). Un segundo estudio, de tipo retrospectivo, de casos y controles, también realizado en Irán en el año 2008, por Khodapanahandeh y colaboradores, evaluó los factores de riesgo para HIV de alto grado III y IV, obteniendo como resultados estadísticamente significativos la baja edad gestacional, el peso al nacer, la ventilación mecánica, terapia tocolítica materna con Sulfato de Magnesio, enfermedad de membrana hialina, hipotensión sintomática, el APGAR bajo a los cinco minutos y la hipercapnia (41).

En 2006 fue publicado un artículo por Tannette y colaboradores, muy interesante que pretendía logro demostrar como la respuesta inflamatoria desencadenada en recién nacidos pre términos de menos de 32 semanas con síndrome de dificultad respiratoria, influía en la aparición de hemorragia Intraventricular (42). Se ha descrito que en los pacientes con SDR, existe un aumento de la presión venosa, con variaciones en la presión arterial demostrado también en quienes presentan complicaciones asociadas como neumotórax, enfisema intersticial pulmonar y pacientes ventilados, esta última porque se afecta el retorno venoso, gasto cardíaco y el equilibrio ácido-básico (44).

Vela-Huerta y colaboradores en su estudio mexicano encuentran como factores de riesgo para HIV grado III el bajo peso y la hipotensión, y la hipercapnia con base exceso importante para la HIV grado IV (43).

En cuanto a la relación entre el uso de surfactante pulmonar y la HIV, los resultados no han sido lucidos, ya que la administración de surfactante reduce la severidad del SDR por enfermedad de membrana hialina. Así mismo su administración produce fluctuaciones hemodinámicas y gasométricas importantes, por lo que al parecer no reduce la incidencia de HIV, se necesitan estudios para aclarar este hecho (44).

Otra de las asociaciones relevantes, es el uso de soporte ventilatorio y la presentación de Enterocolitis Necrosante (ECN), en 2003, Aly Hany, y colaboradores en su estudio evaluaron de forma retrospectiva su experiencia con el CPAP, encontró una tendencia estadísticamente no significativa, al aumento de la enterocolitis necrosante y la HIV con el uso del CPAP en su institución (10), y debido a que no se había estudiado esta asociación en 2009, la misma autora y colaboradores realizan un estudio retrospectivo en neonatos menores de 1500gr manejados en dos instituciones en las que usan CPAP nasal y también ventilación mecánica en el soporte ventilatorio para neonatos con EMH, encontrando que el uso del CPAP en las primeras 72 horas de vida no está asociado a la aparición de ECN, incluso en neonatos con falla de CPAP, pero con un valor de $P > 0.05$ (45).

En el estudio de Ruth-Maria Miksch y colaboradores en 2008, un estudio de tipo retrospectivo, con neonatos de muy bajo peso al nacer en CPAP versus control histórico con ventilación mecánica, tampoco encontró diferencia estadísticamente significativa en la aparición de ECN y/o HIV (15). Por lo que se considera pertinente realizar nuestro estudio para aclarar esta situación aun sin dilucidar.

En el estudio de Navaei, F en Irán publicado en 2010, se evaluaron los factores de riesgo para la presentación de neumotórax en neonatos con una media de edad gestacional de 31 semanas, 1596 gr, la enfermedad de membrana hialina se presentó en el 93% de los casos, hubo una incidencia de neumotórax de 5,6% y el factor de riesgo asociado fue la ventilación mecánica (46).

En el estudio COIN de 2008 ya mencionado la incidencia de neumotórax fue de 9% en el grupo de CPAP comparado con 3% en el grupo de ventilación mecánica con una P significativa, sin embargo de debe tener en cuenta que el CPAP fue manejado con una PEEP de 8 cm de H₂O (18).

En el metanálisis de Cochrane de 2008, acerca del uso temprano de surfactante con CPAP Vs ventilación mecánica para neonatos pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria, se encontró que la administración temprana de surfactante y CPAP, estuvo asociada con la reducción significativa de la aparición de síndromes de escape de aire como el neumotórax (19).

En el estudio preliminar de Dargaville PA y colaboradores publicado el presente año, con una muestra de 11 neonatos de 25 a 28 semanas, y 14 de 29 a 34 semanas con CPAP nasal más surfactante porcino, una PEEP de ≥ 7 cm H₂O y FiO₂ ≥ 0.35 , fue encontrado un solo caso de neumotórax (20). Debido a esta diferencia en los datos encontrados es necesario definir cuál soporte ventilatorio está asociado con aumento o bien reducción de la presentación de neumotórax.

Otras publicaciones de los últimos años como el estudio CURPAP, en 2010 en Pediatrics, es un estudio multicéntrico internacional Europeo aleatorizado, con recién nacidos de 25 a 28 ^{6/7} semanas de edad gestacional, donde se excluyeron neonatos con asfixia severa, ruptura de membranas de más de 3 semanas y malformaciones congénitas mayores, todos estabilizados en sala de parto con pieza en T, fueron aleatorizados y estratificados de 26 a 26 semanas y de 27 a 28 semanas a dos grupos, el primero en quienes se administraba surfactante profiláctico y un segundo grupo a quienes se administraba CPAP solo con PEEP inicial de 6 a 7 cm H₂O; si en cualquiera de ellos se generaba criterios de fallo de CPAP eran llevados a Ventilación mecánica (VM) con surfactante. El desenlace primario fue la necesidad de ventilación mecánica en los 5 primeros días, encontrando que 32.4% de los niños en el grupo profiláctico requirió VM comparado con 33% de los niños en grupo de CPAP solo, no existiendo diferencia significativa en ambos grupos. Informan que la necesidad de VM fue inversamente proporcional a el peso al nacer y mayor en niños que en niñas. Además se encuentra una alta incidencia de neumotórax en el grupo de surfactante profiláctico comparado con el grupo CPAP (RR 6.82, 95%CI 0.86–53.75). (51)

El estudio de Göpel y colaboradores en Alemania publicado en Lancet en 2011, que comprende un ensayo clínico aleatorizado con 220 neonatos entre 26 a 28 semanas con peso de menos de 1500gramos, manejados en 12 unidades de cuidado intensivo de dicho país, entre el periodo de 2007 a 2010, fueron asignados al azar de forma 1:1 en dos grupos, el primer grupo con CPAP nasal; ellos fueron estabilizados al nacimiento con CPAP de 4 cm H₂O, y se les administró surfactante si requerían FIO₂ mayor de 0.30, usando la técnica INSURE con una sonda de 2.5 a 5 fr, sin intubación y con pinza de Magill, y el segundo grupo con pacientes a quienes se administró CPAP sin surfactante. Los criterios para llevar a intubación y ventilación mecánica fueron: dificultad respiratoria severa, asfixia, requerimiento de FiO₂ alta, PCO₂ de 60 a 70 o acidosis respiratoria con PH de 7.15 a 7.20; no incluyeron el día 1 en el análisis, encontrando los siguientes desenlaces: hubo falla de CPAP en el 35% de los pacientes en el grupo sin surfactante y el 26% de los pacientes en el grupo de CPAP con surfactante, la incidencia de displasia broncopulmonar fue de 8% en el grupo CPAP con surfactante y de 13% en el grupo de sin surfactante, la aparición de neumotórax de 4% en CPAP con surfactante y 7% en el grupo sin surfactante y la asociación de muerte-DBP fue de 14% en CPAP mas surfactante y 15% en el grupo sin surfactante; concluyen que no hubo diferencia significativa en los desenlaces secundarios en ambos grupos y la que observo una diferencia en la necesidad de O₂ al día 28, siendo mayor el grupo sin surfactante, pero no se repiten los datos a la semana 36 de edad corregida (52).

Y el estudio Suramericano publicado en The Journal Of Pediatrics en 2012, por Tapia y colaboradores, se trata de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico con neonatos de 800 a 1500 gramos con respiración espontanea, en 12 unidades de 5 países, Argentina, Chile, Uruguay Paraguay, Perú, donde se excluyeron pacientes con asfixia severa y malformaciones mayores. La población se aleatorizó en 2 grupos, el primero con administración de CPAP con surfactante con técnica INSURE, si no presentaban dificultad respiratoria se suspendía el CPAP 3 a 6

horas después y si requerían FiO_2 mayor de 0.35 se mantenían en CPAP. Y el segundo grupo de oxígeno y ventilación mecánica, aquellos neonatos con requerimiento de más de 0.35 de FiO_2 se llevaron a ventilación mecánica con surfactante. Fueron 256 pacientes aleatorizados, 131 en CPAP y 125 en Ventilación mecánica, se encontró que se redujo la necesidad de ventilación mecánica en el grupo CPAP –INSURE con 29.8 versus 50.4% en ventilación mecánica/ oxígeno. No hubo diferencias en cuanto a desenlaces como muerte, incidencia de neumotórax, displasia broncopulmonar y otras complicaciones, por lo que sería una herramienta útil en países con recursos económicos limitados. (53)

En definitiva es necesaria la realización de este estudio en el Hospital Universitario De Santander como continuación del que compara incidencia de DBP, y evaluar la incidencia de las otras complicaciones asociadas a cada una de las estrategias ventilatorias utilizadas, CPAP o Ventilación mecánica, dilucidar asociaciones entre ECN y HIV y los diferentes soportes ventilatorios, ya que aun en la literatura los estudios publicados y sus resultados no han encontrado significancia estadística en sus conclusiones.

5. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, con los recién nacidos pretérmino de 28 a 32 semanas con síndrome de dificultad respiratoria, nacidos en el Hospital Universitario de Santander entre Enero de 2007 y Diciembre de 2011, ya que por disponibilidad de cupo, indistintamente de su edad gestacional o estado clínico son atendidos en la Unidad Neonatal donde siempre se usa CPAP nasal de burbuja como manejo inicial luego de recibir surfactante pulmonar temprano dentro de la primera hora de vida, y no Ventilación mecánica convencional, o en la Unidad de Cuidado intensivo mixta Pediátrica y Neonatal del Hospital Universitario de Santander donde después del surfactante se emplea Ventilación mecánica y no se usa CPAP, y se comparan los desenlaces de ambas intervenciones.

Al momento del nacimiento todos los niños en sala de partos y cirugía son atendidos por el mismo personal médico y paramédico, entrenado, siguiendo el protocolo estandarizado de reanimación neonatal de la Academia americana de pediatría (50). Como conducta institucional, a estos niños de esta edad gestacional que presenten dificultad respiratoria y buen esfuerzo respiratorio, se inicia suministro de CPAP con oxígeno al 40% brindado con Neopuff (Fisher & Paykel Healthcare, Inc., Auckland, Nueva Zelanda) y posteriormente se ajusta la fracción inspirada de oxígeno según pulso oximetría para mantener saturaciones de 88 a 92%.

Se procede a evaluar la dificultad respiratoria y con la necesidad de FiO₂ mayor a 40% para saturaciones adecuadas, se procede a iniciar la administración de surfactante pulmonar, en la mayoría de los casos surfactante natural de origen bovino (Survanta®). Se realiza el procedimiento descrito como INSURE, intubación, surfactante, extubación, y CPAP, realizando sedación previa con Midazolam 0.1 a 0.2 mg/kg /dosis, vía endovenosa. Antes de la administración de surfactante, se corrobora la posición adecuada del tubo endotraqueal, con la

excursión torácica simétrica, la medición del tubo según las indicaciones de la Academia americana de pediatría y los ruidos respiratorios simétricos, y bajo monitoria no invasiva se aplica en la vía aérea el surfactante pulmonar de origen Bovino (Survanta [Abbott Laboratories, Abbott Park, IL]) la dosis administrada fue de 100 mg / kg en 2 alícuotas, instilación lenta con 2 minutos de diferencia en cada alícuota intercalado con VPP dada con Neopuff con los parámetros antes mencionados, 1 minuto después de cada alícuota, al finalizar el procedimiento y comprobar respiración espontánea se realiza la extubación, y bajo asistencia con Neopuff se suministra CPAP de 5 cm H₂O, se traslada el paciente a la unidad neonatal o la unidad de cuidados intensivos mixta. Los pacientes que recibieron CPAP nasal de burbuja, este se instaló con una presión de 4 a 6 cm H₂O y una temperatura de humidificación de 39 ° C. Este grupo de neonatos recibe uniformemente dosis de Aminofilina inicial de 5 mg / kg por vía intravenosa, seguido por una dosis de mantenimiento de 2,5 mg / kg cada 12 horas, hasta suspender el CPAP nasal de burbuja.

Estos pacientes se siguieron y se llevaron a ventilación mecánica aquellos que cumplieron con los criterios de falla de CPAP que se describen a continuación:

- FiO₂ de más de 0.75 por más de 30 minutos para mantener saturación dentro de los rangos referidos.
- Desaturación persistente o recurrente por debajo de 80% que no responde al manejo de secreciones y a la ventilación a presión positiva
- Acidosis respiratoria en gases arteriales con más de 65 mmHg de PCO₂ y pH menor de 7.22
- Presencia de Apneas que requieran reanimación con VPP y que sean recurrentes

Los pacientes que van a ventilación mecánica como manejo inicial en la unidad de cuidado intensivo mixta y los que van a ser ventilados luego de tener fallo de

CPAP, son colocados en ventilador con parámetros iniciales y subsecuentes modificaciones que dependerán del criterio del médico tratante.

Los pacientes a evaluar debían cumplir con los criterios de inclusión a continuación citados, la edad gestacional se tomó como la descrita en base a la amenorrea o edad obstétrica, ninguno de los pacientes incluidos estuvo intubado por más de 15 minutos ya que esta intervención se realizó solo para la administración del surfactante, ninguno de los pacientes debía tener Apgar menor de 3 a los 5 minutos de vida.

Criterios de inclusión:

- Ser atendidos en el HUS entre enero de 2007 y Diciembre de 2011 nacidos en esta institución.
- Edad gestacional al nacer entre 28 a 32 semanas.
- Presentar síndrome de dificultad respiratoria al nacer y requerir manejo con surfactante temprano y alguna de las dos siguientes estrategias de soporte ventilatorio: CPAP nasal de burbuja o ventilación mecánica.

Criterios de exclusión:

- Asfixia perinatal severa. Tener Apgar de menos de 3 a los 5 minutos de vida
- Permanecer intubado por más de 15 minutos
- Edad gestacional fuera del rango estudiado
- Recién nacidos en el grupo estudiado en quienes no se uso ninguna de las dos intervenciones.

Se tomaron los datos y números de historias clínicas de las bases de datos de la UCI pediátrica del Hospital Universitario de Santander y la Unidad Neonatal correspondientes al periodo descrito, se identificaron los neonatos de 28 a 32

semanas de edad gestacional, se revisaron 323 historias clínicas de prematuros atendidos en el HUS entre 2007 y 2011, que cumplían los criterios de inclusión, la información obtenida fue almacenada en el formato físico adjunto, y posteriormente fue digitada en base de datos de Excel con confirmación de la información por 2 personas.

5.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se hizo en Stata/SE 12.1 para Windows® (StataCorp, College Station, Tx, 2013). Se compararon las variables demográficas y clínicas generales de los dos grupos para establecer si eran comparables; en los casos que era pertinente, se estimó intervalo de confianza del 95% (IC95%) o recorrido intercuartil (RIQ). La evaluación de las diferencias se hizo por medio de las pruebas chi cuadrado, de Fischer o de McNemar según fuese el caso, asumiendo como significativa aquellas diferencias con $\alpha < 0.05$.

Se analizó la incidencia acumulada de cada una de los desenlaces primarios y secundarios en cada cohorte durante los primeros 30 días de vida. Se estableció la asociación mediante el riesgo relativo (RR) que representa el CPAP, como intervención evaluada, junto con su IC95%. Las variables independientes que resultaron asociadas con cada desenlace o tuviesen una $p < 0.20$ se incluyeron en un modelo multivariado binomial, siempre y cuando no fuesen colineales, ni fueran estratos heterogéneos en la incidencia del desenlace evaluado y que representaran posibles situaciones de confusión del efecto que implica el uso del CPAP. La heterogeneidad de los estratos se evaluó mediante la prueba de Woolf, en donde se espera que la probabilidad de error tipo I sea superior a 0.05 para que los estratos sean considerados homogéneos. Si esto ocurre, se considera que estas variables pueden ser incluidas en los modelos multivariados y que no es necesario estudiar cada grupo como poblaciones diferentes que no es posible considerar como una sola (49).

Adicional a lo anterior, para la mortalidad en cada grupo de manejo se calculó la tasa de incidencia (o densidad de incidencia) cada 1,000 días-persona, a partir de lo cual se estimó la razón relativa de tasa (IRR por su siglas en inglés: *incidence-rate ratio*), análisis que igualmente se ajustó por la potencial confusión de los cofactores por medio de regresión de Cox, siguiendo los mismos principios de inclusión al modelo a fin de estimar la razón de tasas (*hazard ratio* – HR – por su nombre en inglés). Como complemento de este análisis de mortalidad se estimaron curvas de sobrevida de Kaplan-Meier, las cuales se compararon con la prueba log-rank.

6. ASPECTOS ETICOS

En el cumplimiento de lo establecido por la Resolución número 8430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud y guiados por la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial, se establece que en la presente investigación, de tipo cohorte retrospectiva, en neonatos pretérmino de 28 a 32 semanas, prevalecerá la protección de los derechos de privacidad, dignidad y bienestar de los pacientes incluidos, no siendo divulgados datos de identificación de los sujetos a estudio.

Haciendo referencia al artículo 11 de la resolución en mención, este estudio por sus características de diseño y metodológicas, corresponde al grupo de estudios clasificados como investigaciones sin riesgo, ya que las intervenciones en los pacientes ya fueron realizadas en el pasado, y el grupo investigador no puede modificarlas; está basado en la revisión de historias clínicas y consignación de la información en un formato para su posterior análisis. Por las razones anteriormente justificadas se puede dispensar el uso de consentimiento informado.

Tiene evaluación y aprobación por el comité asesor de postgrados del departamento de pediatría y el comité de ética para la investigación científica, código **8811016** del Departamento de Investigación y extensión Facultad de Salud de la Universidad industrial de Santander.

7. RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA ESTUDIADA

Se revisaron 323 historias clínicas de prematuros atendidos en el HUS entre 2007 y 2011, que cumplían los criterios de inclusión; 147 (45.5%) que recibieron inicialmente VM más surfactante y 176 (54.5%) CPAP más surfactante (figura 1).

Se encontró mayor proporción de niñas en el grupo de VM (50.3%) que en el de CPAP (36.4%, $p=0.011$; tabla 1), así como diferencias significativas respecto al peso al nacer, con una diferencia promedio entre los dos grupos de 184 gr (IC95% 106 a 263 gr), y en la edad gestacional (diferencia promedio de 0.82 semanas, IC95% 0.52 a 1.11 semanas). A su vez, las niñas fueron más pequeñas que los niños, con una diferencia promedio de 132 (IC95% 51 a 212) gramos a favor de los varones ($p=0.001$).

El Apgar al primer y quinto minuto fue inferior en el grupo de VM; no se encontraron pacientes con puntaje de Apgar a los 5 minutos ≤ 3 , lo cual habla de que no se incluyeron sistemáticamente pacientes con asfixia severa en este estudio. Con todo, las necesidades de reanimación fueron mayores en el grupo de VM que en el de CPAP, pero sin que cualquiera de los pacientes incluidos en el grupo de CPAP permaneciera intubado luego de los primeros 15 minutos de vida. La prevalencia de Apgar adecuado (7 a 10 puntos) al minuto y a los cinco minutos fue similar entre niños y niñas: 59.5% vs 50.0% ($p=0.404$) el primer minuto, y 93.5% vs 89.9% ($p=0.468$) a los cinco minutos.

Respecto a las patologías maternas, se encontró diferencia significativa en la presencia de alguna enfermedad materna siendo mayor en el grupo de ventilación mecánica (85.7% entre los de VM vs 76.7% entre los de CPAP, $p=0.041$); sin embargo, no hubo diferencias en el diagnóstico de las entidades específicas

indagadas en los dos grupos. Entre las entidades neonatales, solo la impresión diagnóstica inicial de asfixia perinatal fue mayor en el grupo de VM, diferencia en el límite de la significancia ($p=0.053$).

ÉXITO DEL CPAP, MORTALIDAD Y TIEMPO DE USO DE LOS MÉTODOS DE APOYO RESPIRATORIO

Entre 147 de los 176 pacientes atendidos inicialmente con CPAP resolvieron su problema de dificultad respiratoria, lo que implica una incidencia acumulada de fracaso del CPAP de **16.5%** (IC95% 11.3 a 22.8%); todos estos pacientes pasaron a ventilación mecánica, así como un paciente adicional en quién no se dio fallo del CPAP pero que presentó neumotórax espontáneo 48 horas después de desinstalado el CPAP.

En total fallecieron 29 pacientes en los primeros 30 días de vida extrauterina, 7 en el grupo de CPAP (incidencia acumulada 4.0% IC95% 1.6 a 8.0%) y 22 entre los atendidos con VM (incidencia acumulada 15.0%, IC95% 9.6 a 21.8%); estas diferencias son significativas ($p<0.001$), en donde el riesgo relativo crudo de morir del CPAP frente a la VM es de 0.266 (IC95% 0.117 a 0.605). En el grupo de CPAP, mas no en el VM, se dieron tres muertes adicionales luego del primer mes de vida extrauterina, hecho que aunque aumenta la mortalidad acumulada no hace que las diferencias sean producto del azar, al punto que, aun incluyendo estos pacientes fallecidos, hay una reducción del riesgo al usar CPAP frente a la VM del 62.0% (IC95% 22.4 a 81.4%) dado un riesgo relativo crudo de morir de 0.380 (IC95% 0.186 a 0.776).

Dado que había diferencia entre los dos grupos en cuanto a algunas variables que pudiesen influir en el riesgo de muerte, se hizo análisis estratificado según las consideraciones planteadas en la metodología, no encontrándose estratos heterogéneos en la asociación de la mortalidad con el uso de CPAP frente a la VM

(tabla 2). De esta manera se puede realizar el modelamiento binomial para establecer la fuerza de asociación entre el uso del CPAP y el riesgo de muerte en los 30 primeros días de vida, modelo en el que se incluyó el sexo del paciente. Así, el uso del CPAP no implica menor riesgo acumulado de morir en los primeros 30 días de vida (RR 0.60, IC95% 0.29 a 1.24), mientras que son factores protectores el mayor puntaje del Apgar al primer minuto de vida (RR 0.46, IC95% 0.21 a 0.99, para puntaje de 4 a 6, y RR 0.41, IC95% 0.17 a 0.98 para puntaje de 7 a 10), el peso al nacer (RR de 0.46, IC95% 0.21 a 0.99 para los neonatos de 1,000 a 1,499 gr; RR 0.14, IC95% 0.05 a 0.43 para los neonatos de 1,500 a 1,999 gr; y RR 0.28, IC95% 0.06 a 1.24. para los de más 2,000 o más grs) y la existencia de cualquier patología materna (RR 0.34, IC95% 0.21 a 0.57). (Figura 2)

En términos de tasa de mortalidad (o densidad de incidencia), y considerando este desenlace hasta los treinta primeros días de vida, se encuentra que la mortalidad entre los pacientes sometidos inicialmente a ventilación mecánica fue de 5.70 (IC95% 3.75 a 8.66) muertes por cada 1,000 días-paciente, mientras que entre los pacientes atendidos con CPAP fue de 1.37 (IC95% 0.65 a 2.88) muertes por cada 1,000 días-paciente, diferencia que es significativa ($p < 0.001$). Sin embargo, esta tasa entre los pacientes atendidos con CPAP que no falló fue de 0.93 (IC95% 0.35 a 2.47) muertes por 1,000 días-persona, mientras que entre los que el CPAP falló fue de 3.80 (IC95% 1.22 a 11.77), de tal manera que la incidencia entre los dos grupos de CPAP es significativa ($p = 0.047$), pero no entre los pacientes con CPAP que falla y los de ventilación mecánica (0.272); esta tasa entre los pacientes que reciben VM y los de CPAP que no falla es igualmente significativa ($p < 0.001$), (Figura 3).

La tasa de mortalidad representa la velocidad a la que se dan las muertes en los primeros 30 días de vida extrauterina; la velocidad de muerte es menor entre los neonatos tratados con CPAP frente a los atendidos con VM (HR 0.22, IC95% 0.07 a 0.71), pero se hace mayor en el grupo de CPAP si este fracasa (HR 4.58,

IC95% 1.00 a 20.92). Los datos son producto de ajustar por la edad gestacional, el peso al nacer, uso prenatal de esteroides, historia materna de hipertensión y realización de reanimación neonatal.

A manera de resumen del análisis de datos hasta acá realizado se encontró que en la población estudiada la instalación del CPAP no reduce el riesgo de morir en los primeros 30 días de vida pero si cambia la velocidad a la que las muertes se presentan.

Al comparar entre los prematuros sobrevivientes, el tiempo de uso de CPAP que es exitoso frente al tiempo de ventilación mecánica administrado de entrada es estadísticamente significativo ($p < 0.001$; tabla 3). Igual ocurre si se incluyeran en este análisis los bebés fallecidos. Por otro lado, los pacientes atendidos con CPAP que fracasó y sobrevivieron necesitaron mayor tiempo de VM que los que la recibieron inmediatamente ($p < 0.001$), fenómeno que es inverso cuando se analizan los pacientes que fallecieron luego de recibir una u otra intervención de entrada ($p < 0.001$).

INCIDENCIA DE NEUMOPATÍA CRÓNICA (DISPLASIA BRONCOPULMONAR)

En cuanto al diagnóstico de neumopatía crónica, y luego de excluir en este análisis a los pacientes que fallecieron antes del día 28 de vida (29 pacientes en total), se encontró que esta entidad se presentó en 38 de 125 (30.4%) pacientes tratados inicialmente con VM y en 30 de 169 (17.8%) de atendidos inicialmente con CPAP, diferencia que es significativa ($p = 0.011$; RR para CPAP de 0.713, IC95% 0.539 a 0.956). Estas diferencias son igualmente evidentes cuando se discrimina la presencia de neumopatía en grados de severidad (tabla 4).

Agrupando los desenlaces neumopatía crónica y mortalidad en uno solo, se encuentra que así se vieron afectados 97 pacientes, 60 (40.8%) de los pacientes

intervenidos inicialmente con VM y 37 (21.0%) de los atendidos con CPAP ($p < 0.001$; RR para CPAP 0.515, IC95% 0.364 a 0.928).

La asociación entre el riesgo de muerte y neumopatía crónica y recibir CPAP como primera opción está en el límite de la significancia a favor del CPAP (RR 0.74, IC95% 0.53 a 1.04), desenlaces que sí están asociados con el peso al nacer (RR de 0.69, IC95% 0.53 a 0.91 para los neonatos de 1,000 a 1,499 gr; RR 0.16, IC95% 0.09 a 0.30 para los neonatos de 1,500 a 1,999 gr; y RR 0.11, IC95% 0.03 a 0.43 para los de más 2,000 o más gramos) y el fracaso del CPAP (RR 1.57, IC95% 1.10 a 2.23), todo esto luego de ajustar por la necesidad de reanimación, el uso prenatal de esteroides y la edad gestacional.

OTROS DESENLACES

En principio entre los dos grupos de tratamiento se encontraron diferencias significativas a favor del CPAP en la incidencia de hemorragia intracraneana (RR 0.28, IC95% 0.09 a 0.84) y de sepsis (RR 0.67, IC95% 0.52 a 0.86), pero no de escapes de aire (RR 2.51, IC95% 0.83 a 7.61) o de enterocolitis necrosante (RR 1.68, IC95% 0.59 a 4.81; tabla 4). Luego de ajustar por el peso al nacer, el uso de esteroides prenatales y del Apgar al primer minuto, la asociación entre uso de CPAP y hemorragia intracraneana se mantiene (RR 0.11, IC95% 0.02 a 0.88), pero con sepsis tiende a quedar en el límite de la significancia (RR 0.80, IC95% 0.61 a 1.05); los otros dos desenlaces persisten no asociados con el uso de CPAP.

FACTORES ASOCIADOS AL FRACASO DEL CPAP

Los resultados presentados hasta acá indican que en un prematuro de 28 a 32 semanas de edad gestacional con dificultad respiratoria, la administración de entrada de VM es un riesgo para morir o desarrollar neumopatía crónica, pero también lo es un CPAP que fracasa. Por tanto, es muy importante estimar las causas de fracaso de CPAP.

En la tabla 5 se ve este análisis entre los 98 neonatos con síndrome de dificultad respiratoria atendidos de entrada con CPAP. Aunque en esta tabla pareciera que hubiese asociación entre el fracaso y algunas variables, dado que tiene $p < 0.10$, como con los puntajes Apgar o el esquema de esteroides neonatales utilizados, ninguno alcanza en el modelo multivariado a ser estadísticamente significativo.

Figura 1. Distribución de los pacientes captados y desenlaces principales observados

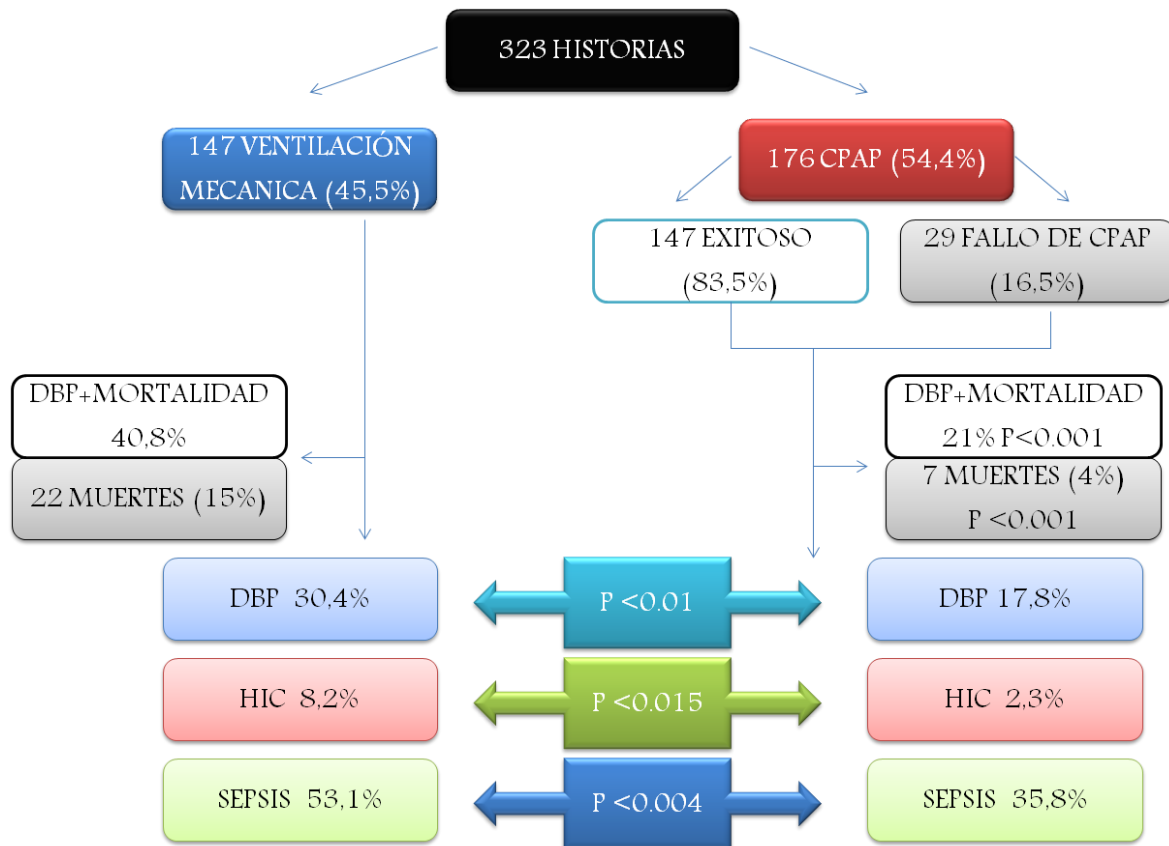


Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los dos grupos de pacientes al momento de iniciar las intervenciones

Variable	Ventilación (n=147)	CPAP (n=176)	Valor de p
Neonato femenino	74 (50.3%)	64 (36.4%)	0.011
Peso (gr)*	1,390 (1,170 a 1,650)	1,585 (1,350 a 1,820)	<0.001
Edad gestacional (semanas)*	30.0 (29.0 a 31.0)	31.0 (29.0 a 32.0)	<0.001
Apgar al 1 minuto 0 a 3	19 (13.0%)	5 (2.8%)	0.001

Variable	Ventilación (n=147)	CPAP (n=176)	Valor de p
<i>4 a 6</i>	55 (37.4%)	61 (34.7%)	
<i>7 a 10</i>	70 (47.6%)	109 (61.9%)	
<i>Desconocido</i>	3 (2.0%)	1 (0.6%)	
<hr/>			
Apgar a los 5 minutos			
<i>0 a 3</i>	-	-	
<i>4 a 6</i>	21 (14.2%)	5 (2.8%)	0.001
<i>7 a 10</i>	124 (84.4%)	170 (96.6%)	
<i>Desconocido</i>	2 (1.4%)	1 (0.6%)	
<hr/>			
Reanimación	112 (76.2%)	114 (64.8%)	0.026
<i>Ninguna</i>	34 (23.1%)	62 (35.2%)	0.003
<i>VPP</i>	98 (66.7%)	110 (62.5%)	
<i>VPP + MC</i>	9 (6.1%)	4 (2.3%)	
<i>RCP avanzada</i>	6 (4.1%)	-	
Patología materna	126 (85.7%)	135 (76.7%)	0.041
<i>Madre con diabetes</i>	2 (1.4%)	2 (1.1%)	0.856
<i>Madre con HTA</i>	42 (28.6%)	39 (22.2%)	0.186
<i>RPM</i>	43 (29.3%)	39 (22.2%)	0.145
<i>Corioamnionitis</i>	24 (16.3%)	22 (12.5%)	0.327
<i>IVU</i>	10 (6.9%)	13 (7.4%)	0.852
<hr/>			
Esteroides prenatal	98 (66.7%)	111 (63.1%)	0.500
<i>Ninguno</i>	65 (44.2%)	81 (46.0%)	0.756
<i>Incompleto</i>	49 (33.3%)	52 (29.6%)	
<i>Completo</i>	33 (22.5%)	43 (24.4%)	
Cesárea	122 (83.0%)	147 (86.5%)	0.899
<hr/>			
Diagnósticos neonatales			
realizados	143 (97.3%)	172 (97.7%)	0.796
<i>Enfermedad de membrana hialina</i>			
<i>Neumonía connatal</i>	45 (30.6%)	44 (25.0%)	0.261
<i>Taquipnea transitoria</i>	6 (4.1%)	7 (4.0%)	0.962
<i>Aspiración meconio</i>	1 (0.7%)	2 (1.1%)	0.670
<i>Asfixia perinatal</i>	16 (10.9%)	9 (5.1%)	0.053

*Mediana y recorrido intercuartil.

Tabla 2. Análisis estratificado del riesgo de morir al utilizar CPAP por las variables que mostraban diferencia significativa al momento de iniciar el tratamiento

Variabes por la que se estratifica el riesgo de muerte	RR de cada estrato (IC95%)	RR – crudo y combinado – (prueba de homogeneidad)
Peso		
<1,000 gr	1.28 (0.36 a 4.57)	RR crudo: 0.55 (0.32 a 0.92)
1,000 a 1,499 gr	0.69 (0.33 a 1.45)	RR combinado: 0.66 (0.38 a 1.16)
1,500 a 1,999 gr	0.31 (0.05 a 1.77)	p=0.621
≥ 2,000 gr	0.68 (0.17 a 2.75)	
Edad gestacional		
28 semanas	0.34 (0.09 a 1.28)	RR crudo: 0.55 (0.32 a 0.92)
29 semanas	0.74 (0.29 a 1.87)	RR combinado: 0.63 (0.38 a 1.04)
30 semanas	0.78 (0.29 a 2.12)	p=0.654
31 semanas	1.02 (0.45 a 2.30)	
32 semanas	0.58 (0.14 a 2.37)	
Apgar al 1 minuto		
0 a 3	1.62 (0.64 a 7.69)	RR crudo: 0.55 (0.32 a 0.92)
4 a 6	0.41 (0.15 a 1.12)	RR combinado: 0.61 (0.36 a 1.04)
7 a 10	0.67 (0.34 a 1.32)	p=0.336
Apgar a los 5 minutos		
4 a 6	0.68 (0.09 a 5.08)	RR crudo: 0.55 (0.32 a 0.92)
7 a 10	0.60 (0.35 a 1.02)	RR combinado: 0.61 (0.36 a 1.02)
		p=0.910
Reanimación		
Ninguna	0.50 (0.16 a 1.56)	RR crudo: 0.55 (0.32 a 0.92)
VPP	0.70 (0.40 a 1.22)	RR combinado: 0.59 (0.36 a 0.99)
VPP+MC o RCP	Indeterminado	p=0.814

VARIABLES POR LA QUE SE ESTRATIFICA EL RIESGO DE MUERTE	RR DE CADA ESTRATO (IC95%)	RR – CRUDO Y COMBINADO – (PRUEBA DE HOMOGENEIDAD)
---	----------------------------	---

avanzada

Patología materna

<i>Cualquiera</i>	0.56 (0.26 a 1.22)	RR crudo: 0.55 (0.32 a 0.92)
<i>Ninguna</i>	0.51 (0.25 a 1.01)	RR combinado: 0.53 (0.31 a 0.89)
		p=0.839

Figura 2. Factores asociados con la mortalidad

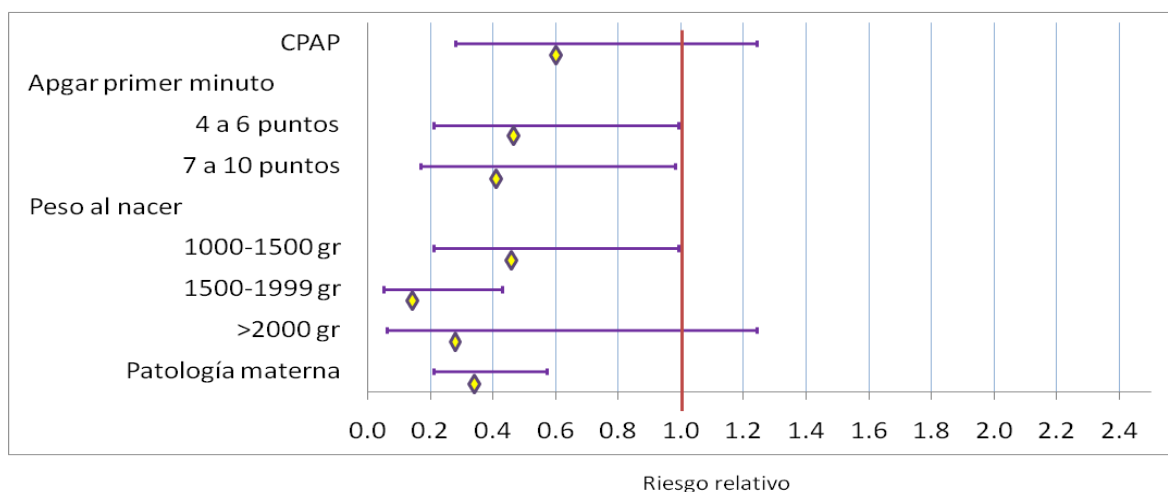


Tabla 3. Duración en horas de las intervenciones de soporte ventilatorio empleados

Tiempo CPAP (mediana y RIQ)

CPAP	Vivos	Muertos	Global
Exitoso	34.0 (21.0 a 48.3)	45.3 (24.0 a 96.1)	34.0 (24.0 a 53.5)
Fracaso	40.8 (5.2 a 120.0)	24.5 (17.0 a 44.0)	24.5 (9.5 a 48.0)
Todos	33.5 (24.0 a 48.2)	45.3 (17.0 a 96.1)	33.5 (24.0 a 50.7)

Tiempo ventilación mecánica (mediana y RIQ)

Ventilación	Vivos	Muertos	Global
De entrada	72.4 (48.2 a 141.0)	144.0 (49.2 a 230.5)	75.8 (48.2 a 163.5)
PostCPAP	96.8 (48.4 a 192.0)	36.3 (24.2 a 372.1)	84.5 (48.1 a 192.0)
<i>Todos</i>	<i>72.5 (48.2 a 153.0)</i>	<i>132.0 (48.1 a 230.5)</i>	<i>75.8 (48.2 a 168.0)</i>

Tabla 4. Incidencia de los desenlaces principales y secundarios evaluados

Desenlace	Ventilación (n=147)	CPAP (n=176)	Valor de p
Neumopatía crónica	38/125 (30.4%) ¹	30/169 (17.8%) ¹	0.011
<i>Ninguna</i>	87 (69.6%) ¹	139 (82.3%) ¹	0.023
<i>Leve</i>	22 (17.6%) ¹	16 (9.5%) ¹	
<i>Moderada</i>	13 (10.4%) ¹	14 (8.3%) ¹	
<i>Severa</i>	3 (2.4%) ¹	- ¹	
Mortalidad	22 (15.0%)	7 (4.0%)	<0.001
Causas principales de muerte	(n=22) ²	(n=7) ²	
<i>Insuficiencia respiratoria</i>	15 (68.2%)	3 (42.9%)	N/A
<i>Sepsis</i>	7 (31.8%)	5 (71.4%)	
<i>Hemorragia intracraneal</i>	3 (13.6%)	1 (14.3%)	
Neumopatía + mortalidad	60 (40.8%)	37 (21.0%)	<0.001
HIC	12 (8.2%)	4 (2.3%)	0.015
<i>Ninguna</i>	135 (91.8%)	172 (97.7%)	0.152
<i>Grado I</i>	4 (2.7%)	2 (1.1%)	
<i>Grado II</i>	2 (1.4%)	-	
<i>Grado III</i>	2 (1.4%)	1 (0.6%)	
<i>Grado IV</i>	4 (2.7%)	2 (0.6%)	
ECN	5 (3.4%)	10 (5.7%)	0.327
<i>Ninguno</i>	142 (96.6%)	166 (94.3%)	0.247
<i>Grado 2A/B</i>	4 (2.7%)	7 (3.4%)	
<i>Grado 3A/B</i>	1 (0.7%)	3 (1.7%)	
Escape de aire	4 (2.7%)	12 (6.8%)	0.091
<i>Ninguno</i>	143 (97.3%)	164 (93.2%)	0.372

Desenlace	Ventilación (n=147)	CPAP (n=176)	Valor de p
<i>Neumotórax</i>	3 (2.0%)	8 (4.6%)	
<i>Enfisema intersticial</i>	1 (0.7%)	3 (1.7%)	
<i>Neumomediastino</i>	-	1 (0.6%)	
Sepsis	78 (53.1%)	63 (35.8%)	0.004
<i>Ninguna</i>	69 (46.9%)	113 (64.2%)	0.004
<i>Clínica</i>	66 (44.9%)	48 (27.3%)	
<i>Comprobada</i>	12 (8.2%)	15 (8.5%)	

1 Incidencia neumopatía crónica excluyendo muertes antes del día 28

2 Un paciente pudo tener más de un diagnóstico

N/A: No aplica

Figura 3. Curvas de Kaplan y Meier de sobrevida de los pacientes atendidos.

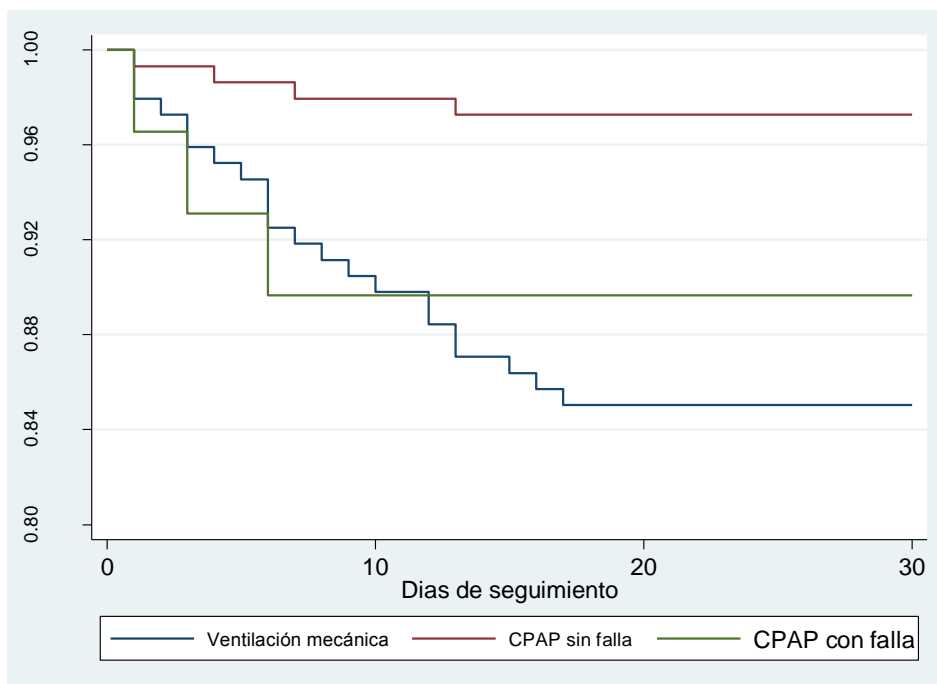


Figura 4. Factores asociados con neumopatía crónica

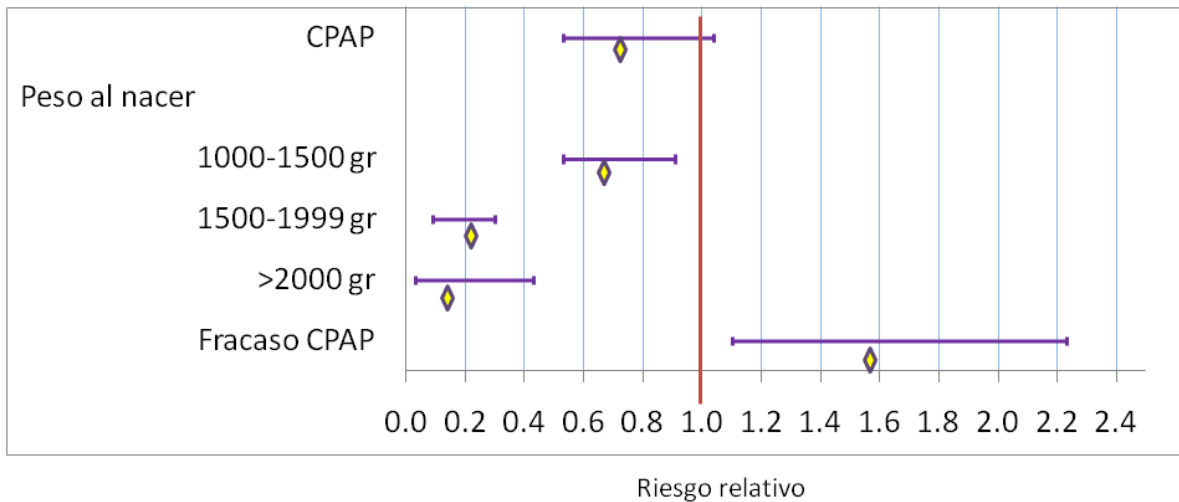


Tabla 5. Análisis crudo de las variables explicatorias para el fracaso de CPAP

Variable	No fracaso (n=147)	Fracaso (n=29)	Valor de p
RN femenino	54 (36.7%)	10 (34.5%)	0.818
Peso (gr)*	1,590 (1,360 a 1,820)	1,560 (1,210 a 1,820)	0.779
Edad gestacional (sem)*	31.0 (30.0 a 32.0)	31.0 (30.0 a 32.0)	0.431
Apgar 1 min			
0 a 3	4 (2.7%)	1 (3.5%)	0.140
4 a 6	50 (34.0%)	11 (37.9%)	
7 a 10	93 (63.3%)	16 (55.2%)	
Desconocido	-	1 (3.5%)	
Apgar 5 min			
0 a 3	-	-	0.138
4 a 6	3 (2.0%)	2 (6.9%)	
7 a 10	144 (98.0%)	26 (89.7%)	
Desconocido	-	1 (3.5%)	
Reanimación	94 (64.0%)	20 (69.0%)	0.605

Variable	No fracaso (n=147)	Fracaso (n=29)	Valor de p
Patología materna	109 (74.2%)	26 (89.7%)	0.071
<i>Madre con diabetes</i>	1 (0.7%)	1 (3.5%)	0.199
<i>Madre con HTA</i>	29 (19.7%)	10 (34.5%)	0.080
<i>RPM</i>	31 (21.1%)	8 (27.6%)	0.441
<i>Corioamnionitis</i>	17 (11.6%)	5 (17.2%)	0.398
<i>IVU</i>	10 (6.8%)	3 (10.3%)	0.505
Esteroides prenatal	91 (61.9%)	20 (69.0%)	0.472
<i>Ninguno</i>	69 (46.9%)	12 (41.4%)	0.105
<i>Incompleto</i>	39 (26.5%)	13 (44.8%)	
<i>Completo</i>	39 (26.5%)	4 (13.8%)	
Cesárea	121 (82.3%)	26 (89.7%)	0.330
Diagnósticos realizados	145 (98.6%)	27 (93.1%)	0.068
<i>Enfermedad de membrana hialina</i>			
<i>Neumonía connatal</i>	33 (22.5%)	11 (37.9%)	0.078
<i>Taquipnea</i>	6 (4.1%)	1 (3.5%)	0.873
<i>Asfixia perinatal</i>	6 (4.1%)	3 (10.3%)	0.162

*Mediana y recorrido intercuartil

8. DISCUSIÓN

El presente estudio tiene como fundamento evaluar una de las acciones para el manejo de prematuros con más controversia en los últimos años, y está relacionada con la mejor opción de tratamiento a ofrecer a los recién nacidos con déficit de surfactante (enfermedad de membrana hialina), que cada vez nacen en mayor proporción, métodos invasivos o no invasivos, ya que estas conductas influirán claramente en los desenlaces. Es en el recién nacido pretérmino donde ocurre del 70 al 75% de la morbilidad y mortalidad neonatal, (1) y es en ellos donde centramos nuestro estudio.

En cuanto a las características demográficas de la población estudiada, hubo menor frecuencia de sexo femenino en el grupo de CPAP, lo que debe ser ajustado para la evaluación de resultados ya que está bien establecido que los porcentajes de mortalidad son mayores para el sexo masculino que para el femenino a similares rangos de edad gestacional y peso de nacimiento (48). Se encontró una diferencia significativa en ambos grupos en el peso al nacer de 195 gramos promedio y la edad gestacional de 1 semana más en el grupo de CPAP que deben ser analizados y ajustados para evaluar los resultados ya que pueden influir en los mismos.

Aunque en este estudio no se incluyeron pacientes con asfixia severa, existe una diferencia de Apgar bajo 0-3 en el primer minuto y de 4 a 6 a los 5 minutos, que debe ser tenido en cuenta en el análisis estadístico. Solo un porcentaje de 14,2 % de los pacientes tiene Apgar de 4 a 6 a los 5 minutos mostrando que existe una adecuada técnica de reanimación neonatal en la institución.

Hubo mayor necesidad de reanimación en el grupo de ventilación mecánica, que se correlaciona con el hallazgo de un 76.2% de necesidad de reanimación en este grupo y un 64.5% en el grupo de CPAP, con una P de 0.026.

Ambos grupos compartían características similares de antecedentes y patologías maternas, sin diferencias en ninguna de ellas como diabetes, hipertensión, ruptura prematura de membranas, corioamnionitis e infección de vías urinarias, pero se encontró mayor frecuencia de las mismas en el grupo de ventilación mecánica, lo que debe adaptarse para el análisis de datos. La patología más frecuente en ambos grupos fue la ruptura prematura de membranas y en segundo lugar la hipertensión arterial causantes de trabajo de parto pretérmino. Hubo un porcentaje madres de 14.4% en el grupo de VM y 23.3% en el grupo de CPAP en quienes no pudo ser identificada la causa desencadenante del trabajo de parto pretérmino.

El uso de esteroides prenatales no aportó diferencias significativas en ambas cohortes, tampoco la vía de parto, siendo la más frecuente la cesárea, reflejando la alta complejidad y el tipo de pacientes con alto riesgo obstétrico que se maneja en el Hospital Universitario de Santander.

Aunando en las patologías establecidas al ingreso no hubo diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, la enfermedad de membrana hialina era característica compartida en ambos grupos, es bien sabido que en los neonatos pre términos a medida que disminuye su edad gestacional aumenta la frecuencia de la misma por déficit de surfactante, ya que el pulmón aun en desarrollo no ha completado sus etapas histológicas de formación y, por lo tanto, la producción del mismo no es eficaz (5,14).

Se encontró que en segundo lugar la patología asociada más frecuente fue la neumonía connatal, que se correlaciona con la frecuencia de RPM y corioamnionitis como patologías maternas.

En cuanto al fracaso de CPAP en nuestro estudio se presentó con una incidencia acumulada de 16,5%, comparado con la serie de Ammari y colaboradores (33), donde se encontró una falla de CPAP a las 72 hs de 24%, pero se usó CPAP sin

surfactante, y en la serie de Bohlin (27) describen un porcentaje de falla de CPAP con surfactante del 19%, por lo que consideramos la falla de CPAP menor en nuestra institución que la reportada en la literatura mundial.

En relación al tiempo de manejo con cada soporte ventilatorio, se establece por los resultados como el tiempo global de manejo en CPAP es de 34 hs en CPAP exitoso comparado con 75.8 horas en quienes de usa VM de entrada, siendo este último más del doble de tiempo que se requiere para la resolución del síndrome de dificultad respiratoria en CPAP, sin embargo el tiempo de permanencia en CPAP de los pacientes que fracasan con promedio de 24.5h, condiciona mayor tiempo posterior en VM con 84.5 horas en este grupo.

En cuanto a los desenlaces como la neumopatía crónica fue menor en el grupo de CPAP con 17.8% comparado con 30.4% en VM, excluyendo pacientes fallecidos antes de los 28 días, asimismo la severidad de la displasia fue menor en el grupo de CPAP, uniéndose al resultado común de las muchas otras series citadas donde se ha demostrado que es menor la Displasia Broncopulmonar con el uso de CPAP, tal como el estudio de Miksch y colaboradores en 2008, donde encontraron una prevalencia de 18% de DBP con CPAP mas surfactante en mayores de 1000gr y de 30% en menores de 1000gr (15) entre otros (7,8,9,12,13,19,21,22,27,47).

Sin embargo hay otros estudios que no han encontrado diferencias en cuanto a la aparición de DBP tal como el estudio COIN (18) un ensayo clínico controlado aleatorizado con 610 neonatos de 25 a 28 semanas asignados a CPAP o ventilación mecánica, el CPAP se manejó con una presión positiva al final de la espiración de 8 cmH₂O, sin surfactante, no encontraron diferencia significativa en la incidencia de Displasia Broncopulmonar, pero con menor severidad en el grupo de CPAP. Al igual que el estudio IFDAS, que no encontró diferencias en la duración total de los días de soporte ventilatorio, y no encontró diferencias en

ambos grupos con respecto a la dependencia de oxígeno al días 28 de edad o a las 36 semanas de edad gestacional corregida ni tampoco en la morbilidad neonatal. Neil N. Finer y colaboradores en 2010 publican en New England Journal of Medicine, su estudio SUPPORT, donde comparan CPAP sin surfactante y VM con surfactante temprano, no encontrando diferencias en la frecuencia de DBP en ambos grupos más si en la severidad de la misma (31), sin embargo está ampliamente demostrado como el surfactante juega un papel crucial en este desenlace.

En cuanto a la mortalidad, en nuestro estudio se encontró una incidencia acumulada que fue mayor en el grupo de ventilación mecánica con 15% versus 4% en el grupo de CPAP con valores de $p < 0.001$, y agrupando los desenlaces neumopatía crónica y mortalidad en uno solo, se encuentra que un 40.8% en el grupo de VM y 21.0% en el grupo de CPAP, sin embargo al realizar el análisis ajustado por otros factores se encontró que en la población estudiada la instalación del CPAP no reduce el riesgo de morir en los primeros 30 días de vida pero si reduce la velocidad a la que las muertes se presenta.

No se pudo demostrar significancia estadística en cuanto a la presentación de enterocolitis necrosante, pero si en cuanto a la presentación de hemorragia intracraneal, resultando en una reducción de 5,9% en el grupo de CPAP frente al de ventilación mecánica (8,2% vs 2,3%) con $p 0.015$, que se mantuvo posterior a la realización del análisis ajustado a los otros factores, manteniendo la diferencia, por lo que vemos como se ha podido dilucidar esta aspecto que ha manejado tanta controversia en diversos estudios de literatura mundial como el de Aly Hany, y colaboradores en 2003, donde evaluaron de forma retrospectiva su experiencia con el CPAP, encontrando una tendencia estadísticamente no significativa, al aumento de la enterocolitis necrosante y la HIV con el uso del CPAP en su institución (10).

El tema de la enterocolitis necrosante continua en controversia, nosotros encontramos una tendencia no significativa estadísticamente (P de 0.327) con 3,4% en el grupo de VM, versus 5,7% en el de CPAP al aumento de la presentación de ECN, que es compatible con el primer estudio de de Aly Hany, mencionado antes, pero esta misma autora en 2009 realizó un segundo estudio en neonatos menores de 1500gr manejados en dos instituciones en las que usan CPAP nasal y también ventilación mecánica, encontrando que el uso del CPAP en las primeras 72 horas de vida no está asociado a la aparición de ECN, incluso en neonatos con falla de CPAP, pero con un valor de P mayor de 0.05 (45). Otro estudio de Ruth-Maria Miksch y colaboradores en 2008, retrospectivo, con neonatos de muy bajo peso al nacer en CPAP versus control histórico con ventilación mecánica, tampoco encontró diferencia estadísticamente significativa en la aparición de ECN (15), por lo que este punto continua por esclarecerse.

Se demostró además mayor aparición de sepsis en el grupo de ventilación mecánica comparado con el grupo de CPAP, con valores de P de 0.004, lo que podría relacionarse con la menor invasión realizada a los pacientes con este tipo de soporte ventilatorio.

En relación a la aparición de síndromes de escape de aire, en nuestro estudio el más frecuente fue el neumotórax, comparando los datos reportados por estudios como el COIN de 2008 donde la incidencia de neumotórax fue de 9% en el grupo de CPAP comparado con 3% en el grupo de ventilación mecánica con una P significativa, usando en CPAP, PEEP de 8 cmH₂O (18) en nuestro estudio la frecuencia de neumotórax en el grupo de CPAP fue de 4,6% y 2.7% en el grupo de VM, pero no se encontró asociación estadística entre éste y el uso de CPAP.

Además datos a favor de la reducción del neumotórax e CPAP como el metanálisis de Cochrane de 2008, acerca del uso temprano de surfactante con CPAP Vs ventilación mecánica para neonatos pretérmino con síndrome de

dificultad respiratoria, encontró que la administración temprana de surfactante y CPAP, estuvo asociada con la reducción significativa de la aparición de síndromes de escape de aire como el neumotórax (19, 24).

En lo referente a la falla de CPAP, no se pudo establecer significancia estadística en ninguno de los factores pero se observó una tendencia a mayor falla de CPAP en los hijos de madre con HTA, quienes tenían apgar de 4 a 6 a los 5 minutos y quienes presentaban diagnóstico de asfixia perinatal y neumonía connatal, consideramos que se debió a tamaño de muestra, y también a la presencia de otros factores que no se midieron en este estudio y que pueden ser sujeto de análisis en estudios posteriores, por lo que muestras más grandes podrían dilucidar diferencias.

9. CONCLUSIONES

1. El CPAP es una herramienta que brinda tratamiento a los pacientes prematuros con síndrome de dificultad respiratoria empleando menor tiempo de intervención comparado con la ventilación mecánica convencional.
2. El CPAP genera menor tiempo de exposición al oxígeno posterior a su suspensión.
3. El CPAP no reduce el riesgo de morir en los primeros 30 días de vida, no aumenta la mortalidad, y disminuye la velocidad a la que las muertes se presentan en recién nacidos prematuros de 28 a 32 semanas con enfermedad de membrana hialina comparado con la ventilación mecánica convencional.
4. El uso de CPAP como soporte ventilatorio para los prematuros de 28 a 32 semanas con enfermedad de membrana hialina está asociado a disminución de la Hemorragia Intraventricular y aparición de sépsis frente a la ventilación mecánica.
5. El CPAP reduce la incidencia de Displasia broncopulmonar y la severidad de la misma comparado con la ventilación mecánica convencional.
6. La tasa de fracaso de CPAP mas surfactante temprano en el Hospital universitario de Santander es de 16.5%, siendo menor que muchas otras series internacionales.
7. No se pudo demostrar asociación entre el soporte ventilatorio usado y la aparición de ECN.

8. El CPAP no se asocia al incremento de presentación de síndrome de escape de aire.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. SHI WU WEN, Graeme Smith, Qiuying Yang y Mark Walker. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* (2004) 9, 429-435
2. GOTSCH F, Romero R, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Pineles B, Erez O, Espinoza J, Hassan S. The Fetal Inflammatory Response Syndrome. *Clinical Obstetrics And Gynecology* Volume 50, Number 3, 652–683. r 2007
3. CORNETTE L. Fetal and neonatal inflammatory response and adverse outcome. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* (2004) 9, 459-470
4. STOLA A, Schulman J & Perlman J. Initiating delivery room stabilization/resuscitation in very low birth weight (VLBW) infants with an FiO₂ less than 100% is feasible. *Journal of Perinatology* (2009) 29, 548–552
5. JEENAKERI R & Drayton M. Management of respiratory distress syndrome. symposium: neonatology. *Pae Diat Rics And Child Healt*, Elsevier (2009) 158-164.
6. GREGORY G A, Kitterman J A, Phibbs R H, Tooley WH & HamiltonWK (1971) *New England Journal of Medicine* 284, 1333
7. NARENDRAN V,. Donovan E, Hoath S, Akinbi H, Steichen J, y Jobe A. Early Bubble CPAP and Outcomes in ELBW Preterm Infants. *Journal of Perinatology* 2003; 23:195–199
8. STORME L, Truffert P, Rakza T, Lequien P, Pour ou contre une utilisation précóce de la pression positive continue nasale et du surfactant exogéne au

cours de la maladie des membranes hyalines. Arguments physiopathologiques. Arch Pediatr 1999 ; 6 : 549-55

9. KAMPER J. Early nasal continuous positive airway pressure and minimal handling in the treatment of very-low-birth-weight infants. Biol Neonate. 1999 Jun;76 Suppl 1:22-8.
10. HANY Aly, Joshua D. Milner, Kantilal Patel y Ayman A.E. El-Mohandes. Does the Experience With the Use of Nasal Continuous Positive Airway Pressure Improve Over Time in Extremely Low Birth Weight Infants?. Pediatrics 2004;114;697-702
11. BERGER TM, Bachmann II, Adams M, Schubiger G. Impact of improved survival of very low-birth-weight infants on incidence and severity of bronchopulmonary dysplasia. Biol Neonate. 2004;86(2):124-30. Epub 2004 Jun 10.
12. VERDER H, Nasal CPAP has become an indispensable part of the primary treatment of newborns with respiratory distress syndrome. Acta Pædiatrica, 96: 482–484
13. PATEL, D. and Greenough, A. (2008), Does nasal CPAP reduce bronchopulmonary dysplasia (BPD)?. Acta Pædiatrica, 97: 1314–1317.
14. RODRIGUEZ MS , Bancalari A, Pandolfi E. Ventilación Mecánica en una Unidad de Neonatología. Rev. Chil. Pediatr. 57 (4): 350-354, 1986
15. MIKSCH RM, Armbrust S, Pahnke J & Fusch C. Outcome of very low birthweight infants after introducing a new standard regime with the early use of nasal CPAP. Eur J Pediatr (2008) 167:909–916

16. BHANDARI, A y Bhandari, V. Pitfalls, Problems, and Progress in Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics* 2009;123;1562-1573
17. BOHLIN K, Jonsson B, Gustafsson AS, Blennow M. Continuous positive airway pressure and surfactant. *Neonatology*. 2008;93(4):309-15.
18. HASCOET JM, Espagne S, Hamon, I. CPAP and the preterm infant: Lessons from the COIN trial and other studies. *Early Human Development* 84 (2008) 791–793
19. STEVENS TP, Blennow M, Myers EH, Soll R. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome (Review). *The Cochrane Collaboration*. 2008
20. DARGAVILLE PA, Aiyappan A, Cornelius A, Williams C, De Paoli AG. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010 Oct 21.
21. RAMANATHAN R and SARDESAI S. Lung protective ventilatory strategies in very low birth weight infants. *Journal of Perinatology* (2008) 28, S41–S46
22. KIRCHNER, L. Weninger, M. Unterasinger, L. Birnbacher, R. Hayde, M. Krepler, R. Pollak, A. Is the use of early nasal CPAP associated with lower rates of chronic lung disease and retinopathy of prematurity? Nine years of experience with the Vermont Oxford Neonatal Network. *Journal of Perinatal medicine* (2005). Volume 33, Number 1.

23. COLIN J. Morley, Peter G. Davis, Lex W. Doyle, Luc P. Brion, Jean-Michel Hascoet y John B. Carlin. Nasal CPAP or Intubation at Birth for Very Preterm Infants. *N Engl J Med* 2008;358:700-8.
24. ROJAS MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, Charry L, Bastidas JA, Perez LA, Rojas C, Ovalle O, Celis LA, Garcia-Harker J y Jaramillo ML. Very Early Surfactant Without Mandatory Ventilation in Premature Infants Treated With Early Continuous Positive Airway Pressure: A Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics* 2009;123;137-142
25. KRIBS, A. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP through a thin endotracheal catheter: An option in the treatment of RDS in ELBW infants?. *Journal of Perinatology* (2009) 29, 256
26. MANILAL-REDDY, Understanding the use of continuous oscillating positive airway pressure (bubble CPAP) to treat neonatal respiratory disease: An engineering approach. *Journal of Medical Engineering & Technology*, Volume 33, Issue 3 April 2009, pages 214 - 222.
27. VERDER H, Bohlin K, Kamper J, Lindwall R y Jonsson B. Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Pædiatrica* 2009 98, pp. 1400–1408
28. KUGELMAN A, Feferkorn I, Riskin A, Chistyakov I, Kaufman B y Bader D. Nasal Intermittent Mandatory Ventilation Versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Respiratory Distress Syndrome: A Randomized, Controlled, Prospective Study. *The Journal of Pediatrics*. May 2007
29. HANY Aly. Ventilation Without Tracheal Intubation. *Pediatrics* 2009;124;786-789

30. SWEET DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Halliday HL. European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology*. 2010 Jun;97(4):402-17.
31. NEIL N. Finer et al. Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm Infants. *N Engl J Med* 2010;362:1970-9.
32. NOWADZKY T, Pantoja A y Britton JR. Bubble Continuous Positive Airway Pressure, A Potentially Better Practice, Reduces the Use of Mechanical Ventilation Among Very Low Birth Weight Infants With Respiratory Distress Syndrome. *Pediatrics* Vol. 123 No. 6 June 2009, pp. 1534-1540
33. AMMARI AMMER, Suri Mandhir, Milisavljevic Vladana, Sahni Rakesh, Bateman David, Sanocka Ulana, Ruzal-Shapiro Carrie, Jen-Tien Wung, And Polin Richard A.. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *The Journal of Pediatrics* 2005;147:341-7
34. SEKAR, KC & Corff, KE. To tube or not to tube babies with respiratory distress síndrome. *Journal of Perinatology* (2009) 29, S68–S72
35. JAGDISH Koti, Srinivas Murki, Pramod Gaddam, Anupama Reddy And M Dasaradha Rami Reddy. Bubble CPAP for Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants. *Indian Pediatrics* Volume 47; February 17, 2010
36. J. PETER DE WINTER, Machteld A. G. de Vries, LJ. I. Zimmermann. Noninvasive respiratory support in newborns. *Eur J Pediatr* (2010) 169:777–782

37. SMYTH, J. et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled Canadian multicenter trial of two doses of synthetic surfactant or air placebo in 224 infants weighing 500 to 749 grams with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1995;126:s81-9
38. BHANDARI, V. Finer, N. Richard. Ehrenkranz, Saha, S. Das, A. Walsh, M., Engle W. Krisa, P. Synchronized Nasal Intermittent Positive-Pressure Ventilation and Neonatal Outcomes. *Pediatrics* 2009;124:517–526
39. LINDER N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, Turner P, Karmazyn B, Sirota L. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics*. 2003 May;111(5 Pt 1):e590-5.
40. BADIEE Z. Intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. Associated risk factors in Isfahan, Iran. *Saudi Med J*. 2007 Sep;28(9):1362-6.
41. KHODAPANAHANDEH F, Khosravi N, Larijani T. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants in Tehran, Iran. *Turk J Pediatr*. 2008 May-Jun;50(3):247-52.
42. ANNEMIEKE KAVELAARS, Hendrik J. Vreman, Cobi J. Heijnen And Frank Van Bel. Respiratory Distress Syndrome associated inflammation is related to early but not late peri/intraventricular Hemorrhage in preterm infants. *J Pediatr* 2006;148:740-6
43. VELA-HUERTA M. M. , Amador-Licon M. , Medina-Ovando N. , Aldana-Valenzuela. Factors Associated with Early Severe Intraventricular Haemorrhage in Very Low Birth Weight Infants. *Neuropediatrics* 2009; 40(5): 224-227

44. PERLMAN C. Jeffrey M., The Relationship Between Systemic Hemodynamic Perturbations and Periventricular- Intraventricular Hemorrhage—A Historical Perspective. *Semin Pediatr Neurol* 16:191-199
45. HANY Aly, An N. Massaro, Tarek A. Hammad, Sherry Narang and Jonah Essers. Early Nasal Continuous Positive Airway Pressure and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Pediatrics* 2009;124;205-210
46. NAVAEI, F. et al. Predisposing factors, incidence and mortality, of pneumothorax in a neonatal intensive care unit in Isfahan, Iran. *Chin J Contemp Pediatr*. Vol 12; 6. 2010
47. GREGORY G.A., Kitterman J.A., Phibbs R.H., et al. Treatment of the idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 1971; 284: 1333-40.
48. HÜBNER G María Eugenia, Ramírez F Rodrigo. Sobrevida, viabilidad y pronóstico del prematuro. *Rev. méd. Chile* 2002 Ago; 130(8):931-938.:http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872002000800015&lng=es. doi: 10.4067/S0034-98872002000800015
49. MC CULLAGH P, Nelder JA. *Generalized linear models*. London: Chapman & Hall/CRC, 2 ed, 1989).
50. MANUAL DE REANIMACIÓN NEONATAL de la AMERICAN HEART ASSOCIATION Y AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, quinta edición, 2010
51. SANDRI, F. y Cols; Prophylactic Or Early Selective Surfactant Combined With Ncpap In Very Preterm Infants. *Pediatrics* Volume 125, Number 6, June 2010.

52. GÖPEL y Colaboradores; Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 1627–34

53. Tapia y colaboradores; Randomized Trial of Early Bubble Continuous Positive Airway Pressure for Very Low Birth Weight Infants. *The Journal of Pediatrics* 2012;161:75-80.

ANEXOS

Anexo A. Formulario.

FORMULARIO	
Nombre	<input type="text"/>
Historia Clínica	<input type="text"/>
Fecha de nacimiento (día/mes/año)	<input type="text"/>
Peso al nacer	<input type="text"/>
Edad gestacional (obstétrica)	<input type="text"/>
Fecha de ingreso (día/mes/año)	<input type="text"/>
Fecha de egreso (día/mes/año)	<input type="text"/>
Patología materna	
<input type="checkbox"/>	Diabetes
<input type="checkbox"/>	Hipertensión arterial
<input type="checkbox"/>	Ruptura prematura de membranas
<input type="checkbox"/>	Corioamnionitis
<input type="checkbox"/>	IVU
<input type="checkbox"/>	Otra
<input type="checkbox"/>	Cual <input type="text"/>
Esteroides prenatales	
<input type="checkbox"/>	Si
<input type="checkbox"/>	No

Betametasona esquema

Completo Incompleto

Modalidad el parto

Vaginal Cesárea

Apgar

1 min 5 min

Reanimación

Si No

Ventilación presión positiva

Ventilación presión positiva + masaje cardiaco

Ventilación presión positiva + masaje cardiaco + medicamentos

Que medicamento

Diagnóstico de enfermedad pulmonar

Enfermedad de membrana hialina

Neumonía connatal

Taquipnea transitoria

Otro diagnóstico

<input type="checkbox"/>	CPAP + surfactante	Días	<input type="text"/>	Horas	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	Ventilación mecánica + surfactante	Días	<input type="text"/>	Horas	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	Fracaso del CPAP	Días	<input type="text"/>	Horas	<input type="text"/>

Parámetros iniciales CPAP

Parámetros iniciales Ventilación mecánica

Días totales de oxígeno

Oxígeno a las 36 semanas de edad corregida (<32 semanas)

Si No

FiO₂ a las 36 semanas

Oxígeno a los 28 días (>32 semanas)

Si No

FiO₂ a los 28 días

Neumopatía crónica

Leve (aire ambiente)

Moderada (FiO₂<30%)

Severa (FiO₂>30%)

Asistencia ventilatoria para el tratamiento de neumopatía crónica

Si No

Con CPAP Con ventilación mecánica

Asistencia ambulatoria con oxígeno

Si No

FiO₂ requerida

Hemorragia intraventricular

Si No

Grado I

Grado II

Grado III

Grado IV

Enterocolitis Necrotizante

Si No

Grado 2A

Grado 2B

Grado 3A

Grado 3B

Síndrome de escape de aire

Si No

Neumotórax

Enfisema intersticial

<input type="checkbox"/>	Neumomediastino		
<input type="checkbox"/>	Neumopericardio		
Sepsis			
<input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No		
<input type="checkbox"/>	Clínica		
<input type="checkbox"/>	Comprobada		
Reingreso			
<input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No		
<input type="text"/>	Fecha reingreso (día/mes/año)		
Diagnóstico	<input type="text"/>		
<input type="checkbox"/>	Manejo con ventilación	<input type="checkbox"/>	Manejo con CPAP
Muerte			
<input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No		
Edad de fallecimiento			
<input type="text"/>			
Causa de fallecimiento			
<input type="checkbox"/>	Sepsis		
<input type="checkbox"/>	Insuficiencia respiratoria		
<input type="checkbox"/>	Neumotórax		
<input type="checkbox"/>	Hemorragia intraventricular		
<input type="checkbox"/>	Otra		
Cual	<input type="text"/>		

Anexo B. Cuadro de Variables.

CUADRO DE VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NIVEL DE MEDICIÓN	MEDIDAS DE ANÁLISIS DE LA VARIABLE	CODIFICACIÓN
Neumopatía crónica del prematuro	Terapia con oxígeno > 21% por al menos 28 días al momento del alta o a las 36 semanas de edad postmenstrual, más cambios clínicos y radiográficos compatibles. Según definición NIH.	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje (IC 95%)	Si: 1 No: 0
Clasificación de la neumopatía crónica	Leve: aire ambiente. Moderada: FiO ₂ <30% Severa: FiO ₂ >30%	Cualitativa ordinal.	Porcentaje (IC 95%)	Leve: 1 Moderada: 2 Severa: 3
Edad gestacional	Tiempo de gestación al momento del parto medido en semanas por la FURC o Ecografías tomado del registro de nacido vivo. Se tomará el rango de 28 a 32 semanas.	Cuantitativa discreta intervalar.	Medidas de tendencia central y dispersión.	Valor numérico comprendido entre 28 y 32 semanas.
Sexo	Género tomado del registro de nacido vivo.	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje (IC 95%)	Femenino: 1 Masculino:2
Peso al nacer	Medida en gramos tomada del registro de nacido vivo.	Cuantitativa continua de razón	Medidas de tendencia central y dispersión.	Valor numérico.
Diabetes Gestacional	Mención de ésta patología en la historia clínica.	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje (IC 95%)	Si: 1 No: 0
Trastorno hipertensivo del embarazo	Mención de ésta patología en la historia clínica.	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje (IC 95%)	Si: 1 No: 0

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NIVEL DE MEDICIÓN	MEDIDAS DE ANÁLISIS DE LA VARIABLE	CODIFICACIÓN
Ruptura prematura de membranas	Mención de ésta patología en la historia clínica por un tiempo >18 horas.	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje (IC 95%)	Si: 1 No: 0
Corioamnionitis	Mención de ésta patología en la historia clínica.	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje (IC 95%)	Si: 1 No: 0
Infección de vías urinarias	Mención de ésta patología en la historia clínica.	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje (IC 95%)	Si: 1 No: 0
Esteroides prenatales	Administración materna de esteroides prenatales para maduración pulmonar previa al nacimiento.	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje (IC 95%)	Si: 1 No: 0
Esquema de betametasona	Completo: dos dosis de Betametasona 12mg/kg IM cada 24 horas. Incompleto: una dosis de Betametasona 12 mg/kg IM.	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje (IC 95%)	Completo: 1 Incompleto:2
Reanimación neonatal	Procedimientos establecidos en la Guía de Resucitación neonatal de la AHA/AAP.	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje (IC 95%)	Si: 1 No: 0
Enfermedad de membrana hialina	SDR secundario a déficit de surfactante pulmonar. Radiología con infiltrado reticulogranular mas broncograma aéreo. Diagnostico hecho durante la hospitalización.	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje (IC 95%)	Si: 1 No: 0
Neumonía connatal	SDR secundario a infección perinatal. Antecedente de infección materna mas radiología con consolidación mas broncograma aéreo. Diagnostico hecho durante la hospitalización.	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje (IC 95%)	Si: 1 No: 0
Taquipnea transitoria del	SDR de duración entre 24 a 72 horas. Radiología con imagen de infiltrados para	Cualitativa nominal	Porcentaje (IC 95%)	Si: 1 No: 0

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NIVEL DE MEDICIÓN	MEDIDAS DE ANÁLISIS DE LA VARIABLE	CODIFICACIÓN
recién nacido	cardiacos. y o liquido en la cisura. Diagnostico realizado durante la hospitalización.	dicotómica		
Hemorragia intraventricular	Sangrado que ocurre en la matriz germinal en prematuros con o sin drenaje al sistema ventricular. Se tomará del reporte ecográfico.	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje (IC 95%)	Si: 1 No: 0
Clasificación de la HIV	Según criterios ecográficos de Papile. Grado I: Hemorragia limitada a la matriz germinal. Grado II: Hemorragia que invade menos del 50% del ventrículo lateral. Grado III: Hemorragia que invade mas del 50% del ventrículo lateral y causa dilatación. Grado IV: Hemorragia parenquimal adyacente al ventrículo lateral.	Cualitativa ordinal	Porcentaje (IC 95%)	Grado I: 1 Grado II: 2 Grado III: 3 Grado IV: 4
Enterocolitis necrosante	Proceso gastrointestinal agudo definido por los criterios de Bell a partir del estadio IIA	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje (IC 95%)	Si: 1 No: 0
Clasificación de la ECN	Según Criterios de Bell.	Cualitativa ordinal	Porcentaje (IC 95%)	Grado I: 1 Grado II: 2 Grado III: 3
Síndrome de escape de aire	Presencia de neumotórax, enfisema intersticial, neumomediastino o neumopericardio demostrado radiológicamente.	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje (IC 95%)	Si: 1 No: 0 Neumotórax: 1/0 Enfisema intersticial: 1/0 Neumomediastino: 1/0 Neumopericardio: 1/0

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NIVEL DE MEDICIÓN	MEDIDAS DE ANÁLISIS DE LA VARIABLE	CODIFICACIÓN
				rdio: 1/0
Sepsis	Definida sepsis clínica o comprobada por criterios clínicos establecidos por la CDC.	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje (IC 95%)	Si: 1 No: 0 Sepsis clínica: 1/0 Comprobada: 1/0.
Muerte	Establecida clínicamente.	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje (IC 95%)	Si: 1 No: 0
Modalidad del parto	Vía vaginal o cesárea.	Cualitativa nominal	Porcentaje (IC 95%)	Vaginal: 1 Cesárea: 2
Apgar al nacer	Puntaje establecido en la historia clínica al 1, 5 y 10 minutos.	Cuantitativa discreta intervalar	Medidas de tendencia central y dispersión.	Valor numérico entre 1 y 10.
Días de soporte ventilatorio	Días de permanencia en CPAP o ventilación mecánica	Cuantitativa continua de razón	Medidas de tendencia central y dispersión.	Valor numérico.