

**EVALUACIÓN DE DESENLACES EN PREMATUROS ENTRE 33 y 36,6
SEMANAS CON DIFICULTAD RESPIRATORIA TEMPRANA SEGÚN
DIFERENTES MÉTODOS DE SOPORTE VENTILATORIO**

MARÍA CAMILA ALARCÓN OLAVE

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
BUCARAMANGA**

2019

**EVALUACIÓN DE DESENLACES EN PREMATUROS ENTRE 33 y 36,6
SEMANAS CON DIFICULTAD RESPIRATORIA TEMPRANA SEGÚN
DIFERENTES MÉTODOS DE SOPORTE VENTILATORIO**

MARÍA CAMILA ALARCÓN OLAVE

Trabajo de Grado para optar al Título de Especialista en Pediatría

Director:

LUIS ALFONSO PÉREZ VERA
Pediatra Neonatólogo

Codirector(a):

MARTHA LUCIA AFRICANO LEÓN
Pediatra Neonatóloga

Asesor Epidemiológico:

LUIS ALFONSO DÍAZ MARTÍNEZ
Pediatra Epidemiólogo

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
BUCARAMANGA

2019

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	12
1. OBJETIVOS.....	14
1.1 OBJETIVO GENERAL	14
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
2. MARCO REFERENCIAL.....	15
2.1 INCIDENCIA DE LA PREMATURIDAD TARDÍA	16
2.2 FISIOLÓGÍA DE TRANSICIÓN NEONATAL	18
2.3 MORBILIDADES RESPIRATORIAS.....	20
2.4 MANEJO DEL SDR	24
2.4.1 Presión positiva continua de la vía aérea (CPAP)	24
2.4.2 Método INSURE (Intubar-Surfactante-Extubar)	24
2.4.3 Cánula nasal.....	26
2.4.4 Ventilación mecánica.....	28
3. METODOLOGÍA	29
3.1 TIPO DE ESTUDIO.....	29
3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO	29
3.3 HIPÓTESIS.....	29
3.3.1 Tamaño de muestra.....	30
3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	30
3.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	30

3.6 PLAN DE RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE DATOS	30
3.7 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	31
4. RESULTADOS.....	32
5. CONCLUSIÓN	42
BIBLIOGRAFÍA.....	43
ANEXOS.....	51

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Caracterización de la población según los diferentes métodos	35
Tabla 2. Comparación CPAP VS. INSURE.....	39

LISTA DE GRÁFICAS

	Pág.
Gráfica 1. Distribución de los diferentes métodos.....	40
Gráfica 2. Escala Silverman-Anderson	40
Gráfica 3. Falla primer método.....	41

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
ANEXO A. VARIABLES ESTUDIADAS.....	52

RESUMEN

TITULO: EVALUACIÓN DE DESENLACES EN PREMATUROS ENTRE 33 y 36,6 SEMANAS CON DIFICULTAD RESPIRATORIA TEMPRANA SEGÚN DIFERENTES MÉTODOS DE SOPORTE VENTILATORIO*.

AUTOR: MARIA CAMILA ALARCÓN OLAVE**

PALABRAS CLAVE: PRETERMINOS TARDIOS, SURFACTANTE PULMONAR

DESCRIPCION:

Los recién nacidos prematuros tardíos representan una población que ha sido subestimada en la práctica clínica, sin embargo, la evidencia ha demostrado que tienen un mayor riesgo de morbilidad respiratoria en comparación con recién nacidos a término, un hecho que ha planteado la controversia de igualar estas dos poblaciones en la selección del método de soporte ventilatorio en caso de dificultad respiratoria. Actualmente, ningún estudio en la literatura ha proporcionado evidencia sobre el método ventilatorio óptimo para el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) en la población de prematuros tardíos. El objetivo de este estudio es comparar los resultados de recién nacidos prematuros tardíos con SDR de acuerdo con el método de soporte ventilatorio recibido. Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en la unidad de cuidados neonatales del Hospital Universitario de Santander y la Clínica Materno-Infantil San Luis. Se incluyeron todos los recién nacidos con edades gestacionales entre 33-36 6/7 semanas que nacieron en el período 2013-2016 y desarrollaron un RDS temprano. Se realizó un análisis de regresión logística multinomial. En total se incluyeron 382 pacientes. Se identificaron siete métodos de soporte ventilatorio como la opción de inicio para el manejo del SDR, entre ellos, solo el tratamiento con INSURE mostró un menor riesgo de fracaso estadísticamente significativo. En Conclusión el uso de INSURE como terapia de primera línea para SDR en recién nacidos prematuros tardíos mostró un beneficio significativo sobre otros métodos ventilatorios incluso cuando se ajustaron mediante variables de confusión, con tasas similares de complicaciones. INSURE debe tenerse en cuenta para el tratamiento del SDR temprano en esta población.

* Trabajo de Grado.

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Director: Luis Alfonso Pérez Vera, Pediatra Neonatólogo. Codirector: Martha Lucia Africano León, Pediatra Neonatóloga.

ABSTRACT

TITLE: EVALUATION OF OUTCOMES IN PREMATURES FROM 33 TO 36.6 WEEKS WITH EARLY RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME ACCORDING TO DIFFERENT METHODS OF VENTILATORY SUPPORT*.

AUTHOR: MARIA CAMILA ALARCÓN OLAVE**

KEY WORDS: LATE PRETERMS, SURFACTANT

DESCRIPTION:

Late preterm infants represent a population that has been underestimated in clinical practice, however, evidence has shown that has a higher risk of respiratory morbidity compared to term newborns , a fact that has raised the controversy of equaling these two populations in the selection of ventilatory support method in case of respiratory distress. Currently, no study in the literature has provided evidence on the optimal ventilatory method for respiratory distress syndrome (SDS) in the population of late preterm infants. The aim of this study is to compare the outcomes of late preterm infants with RDS according to the method of ventilatory support they received. A retrospective study was conducted in the neonatal care unit of the University Hospital of Santander and the Clínica Materno Infantil San Luis. All newborns with gestational ages between 33-36 6/7 weeks who were born in the 2014-2016 period that develop early RDS were included. A multinomial logistic regression analysis was performed. In total, 382 patients were included. Seven methods of ventilatory support were identified as the starting option for managing SDR, among them, treatment with INSURE therapy shows a significant statistically lower risk of failure. In conclusion the INSURE therapy as the first line therapy for SDR in late preterm infants must be taken into account for the treatment of early SDR in this population.

* Degree Work.

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Director: Luis Alfonso Pérez Vera, Pediatra Neonatólogo. Codirector: Martha Lucia Africano León, Pediatra Neonatóloga.

INTRODUCCIÓN

Los recién nacidos prematuros constituyen un problema de salud creciente¹. Específicamente los pretérminos tardíos son una población vulnerable, que ha sido subestimada en la práctica clínica. Este hecho deriva de la menor incidencia absoluta de morbi-mortalidad que presentan en comparación con los recién nacidos de menor edad gestacional, favorecido una menor prioridad inferior para su estudio^{2,3}. Sin embargo estudios recientes han mostrado que comparados con los neonatos a término los prematuros tardíos tienen mayor riesgo de presentar hipoglicemia, problemas de alimentación, hiperbilirrubinemia e hipotermia^{4,5}. De manera similar este grupo etario presenta una mayor morbilidad respiratoria respecto a los neonatos a término, con un mayor riesgo de desarrollar taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN) y síndrome de dificultad respiratoria (SDR)^{6,7}. Respecto a este último, es bien sabido que la deficiencia de surfactante es la principal causa de SDR en prematuros, y desde el inicio de la implementación de la terapia con surfactante de reemplazo se ha evidenciado una reducción importante tanto en la incidencia de este síndrome como en la frecuencia complicaciones asociadas, como neumotórax, displasia broncopulmonar y muerte⁸. Sin embargo, la anterior estrategia ha sido ampliamente estudiada en pretérminos extremos o

¹ OLIVEROS, Miguel; CHIRINOS, Jorge. Prematuridad: epidemiología, morbilidad y mortalidad perinatal. Pronóstico y desarrollo a largo plazo. Revista peruana de Ginecología y obstetricia, 2008, vol. 54, no 1. pp. 7-1.

² FERNÁNDEZ LÓPEZ, T., et al. El prematuro tardío: el gran olvidado. Pediatría Atención Primaria, 2012, vol. 14, no 55, p. e23-e29.

³ HELLMEYER, Lars, et al. The underestimation of immaturity in late preterm infants. Archives of gynecology and obstetrics, 2012, vol. 286, no 3, p. 619-626.

⁴ *Ibíd.*

⁵ ACADEMY OF BREASTFEEDING MEDICINE. ABM clinical protocol #10: breastfeeding the late preterm infant (34(0/7) to 36(6/7) weeks gestation) (first revision June 2011). Breastfeeding Medicine, 2011, vol. 6, no 3.

⁶ OLIVEROS, Miguel; CHIRINOS, Jorge. Op. Cit. 2008, vol. 54, no 1. pp. 7-1.

⁷ HELLMEYER, Lars, et al. The underestimation of immaturity in late preterm infants. Archives of gynecology and obstetrics, 2012, vol. 286, no 3, p. 619-626.

⁸ SURESH, Gautham K.; SOLL, Roger F. Overview of surfactant replacement trials. Journal of perinatology, 2005, vol. 25, no S2, p. S40.

menores de 32 semanas, quedando los prematuros mayores de 33 semanas de edad gestacional fuera de estos estudios⁹.

Por otra parte, el apoyo respiratorio con presión positiva continua en la vía aérea (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) ha venido reemplazando a la ventilación mecánica invasiva como la modalidad de soporte respiratorio de elección para el manejo de recién nacidos pretérmino con SDR, estableciéndose como una alternativa de bajo costo, no invasiva y eficaz con resultados positivos como la reducción en el tiempo de manejo de la enfermedad de membrana hialina, disminución de la exposición a FiO₂ elevadas y de la necesidad de intubación y ventilación mecánica^{10,11}. Otros métodos de soporte utilizados también incluyen el uso de cánula nasal ya sea convencional o de alto flujo. Sin embargo, a pesar de la amplia investigación en esta área, actualmente no existe unanimidad en determinar cuál método de soporte ventilatorio es el más adecuado en este grupo de pacientes, teniendo en cuenta ciertos desenlaces como días de exposición a oxígeno, la displasia broncopulmonar, hipertensión pulmonar persistente, síndrome de fuga de aire, desarrollo de hemorragia intraventricular y mortalidad. Dado lo anterior, la línea de investigación del grupo Paidós “Dificultad respiratoria neonatal” pretende contribuir a aclarar el panorama al estudiar los diferentes desenlaces en pretérminos entre las 33 y 36,6 semanas de edad gestacional con dificultad respiratoria temprana y progresiva dependiendo el método de soporte ventilatorio recibido.

⁹ *Ibíd.*

¹⁰ TAGLIAFERRO T.; BATEMAN D, RUZAL-SHAPIRO C, POLIN RA. Early radiologic evidence of severe respiratory distress syndrome as a predictor of nasal continuous positive airway pressure failure in extremely low birth weight newborns. *Journal of Perinatology*, 2015, vol. 35, no 2, p. 99.

¹¹ ROJAS, Mario Augusto, et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 2009, vol. 123, no 1, pp. 137-142.

1. OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GENERAL

¿Cuál es la mejor estrategia de soporte ventilatorio utilizada en prematuros nacidos entre las 33 y 36,6 semanas de edad gestacional con síndrome de dificultad respiratoria temprana y progresiva, de acuerdo al riesgo de desarrollar: síndrome de fuga de aire, hemorragia intraventricular (HIV), displasia broncopulmonar (DBP), hipertensión pulmonar persistente (HTPP), enterocolitis necrosante (ECN), retinopatía del prematuro (ROP) y falla del método?

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Caracterizar la población de pretérminos nacidos entre las semanas 33 y 36,6 de edad gestacional con síndrome de dificultad respiratoria temprana y progresiva.
- ✓ Describir la frecuencia de uso de las diferentes estrategias de soporte ventilatorio (cánula nasal convencional, cánula nasal de alto flujo, CPAP o CPAP mas surfactante y ventilación mecánica).
- ✓ Establecer la incidencia y factores asociados a los desenlaces adversos mencionados.
- ✓ Evaluar el beneficio del uso del surfactante pulmonar asociado a CPAP comparado con el uso únicamente de CPAP, en los casos en los que estos fueron utilizados como primer método de soporte ventilatorio.

2. MARCO REFERENCIAL

El principal factor determinante para la morbi-mortalidad neonatal es la prematuridad¹². Todo neonato que nazca antes de la semana 37 de embarazo se considera prematuro y tiene mayor probabilidad de desarrollar desenlaces adversos¹³. Durante años los prematuros menores a 32 semanas de edad gestacional, considerados como prematuros extremos, han sido ampliamente estudiados, siendo los prematuros de mayor edad gestacional (aquellos nacidos en la semana 33 de edad gestacional) un grupo considerado como de moderado o bajo riesgo¹⁴. Sin embargo en la actualidad se sabe que pese a ser considerados de menor riesgo respecto a los prematuros de menor edad gestacional, los préterminos tardíos son fisiológicamente inmaduros, presentando mayor morbi-mortalidad respecto a los neonatos a término^{15,16} y su importancia radica en que son en gran medida los responsables del incremento observado en la tasa de prematurez durante los últimos años¹⁷. Pese a que en su abordaja muchas veces son tratados como un recién nacido (RN) a término este grupo continúa siendo susceptible a complicaciones respiratorias como la TTRN y el SDR. Lo anterior producto de la inmadurez funcional de sus pulmones que conlleva a la lenta absorción del líquido pulmonar fetal, a la deficiencia de surfactante y a un intercambio gaseoso ineficaz¹⁸. El riesgo de déficit de surfactante es inverso a la edad gestacional, con un estimado de 3,3% a las 34 semanas de edad gestacional, 1,7% a las 35 semanas y de 0,8%

¹² OLIVEROS, Miguel; CHIRINOS, Jorge. Prematuridad: epidemiología, morbilidad y mortalidad perinatal. Pronóstico y desarrollo a largo plazo. Revista peruana de Ginecología y obstetricia, 2008, vol. 54, no 1. pp. 7-1.

¹³ GUASCH, X. Demestre, et al. Prematuros tardíos: una población de riesgo infravalorada. En *Anales de Pediatría*. Elsevier Doyma, 2009. pp. 291-298.

¹⁴ *Ibíd.*

¹⁵ *Ibíd.*

¹⁶ MAHONEY, Ashley Darcy; JAIN, Lucky. Respiratory disorders in moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clinics in perinatology*, 2013, vol. 40, no 4, pp. 665-678.

¹⁷ GUASCH, X. Demestre, et al. *Op. Cit.* 2009. pp. 291-298.

¹⁸ HELLMEYER, Lars, et al. The underestimation of immaturity in late preterm infants. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2012, vol. 286, no 3, p. 619-626.

a las 36 semanas. Se ha visto que los prematuros tardíos presentan mayor riesgo de desarrollar dificultad respiratoria temprana secundaria al déficit de surfactante tras el nacimiento y esta condición ocurre con más frecuencia respecto a los recién nacidos a término, con un porcentaje del 28,9% versus 5,3% respectivamente¹⁹.

Por otra parte, se ha observado que, en comparación con los nacidos a término, la tasa de morbimortalidad es más alta y el proceso de adaptación a la vida extrauterina se da de manera más lenta²⁰, esto evidenciado en la necesidad de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN) en donde alrededor del 50% de los pretérmino de 34 semanas de gestación, 15% de los de 35 y 8% de los de 36 semanas requieren ser admitidos²¹.

2.1 INCIDENCIA DE LA PREMATURIDAD TARDÍA

La incidencia de partos prematuros ha venido en aumento, en Estados Unidos pasó del 7,3% en 1990 a 9,14% en 2006; correspondiendo el 71,4% pretérminos tardíos²². En 2002 la tasa de mortalidad de los prematuros tardíos triplicó la de los neonatos a término y el riesgo de mortalidad precoz en estos pacientes fue cuatro veces mayor²³.

Se cree que el aumento en la incidencia de la prematurez es debido a diversos factores como el aumento de intervenciones obstétricas, o secundario a complicaciones maternas como la diabetes gestacional y los trastornos

¹⁹ MAHONEY, Ashley Darcy; JAIN, Lucky. Respiratory disorders in moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clinics in perinatology*, 2013, vol. 40, no 4, pp. 665-678.

²⁰ KALYONCU, Özlem, et al. Neonatal morbidity and mortality of late-preterm babies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2010, vol. 23, no 7, p. 607-612.

²¹ MAHONEY, Ashley Darcy; JAIN, Lucky. Op. Cit. 2013, vol. 40, no 4, pp. 665-678.

²² ADAMKIN, David H., et al. Clinical report—postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics*, 2011. pp. 2010-3851.

²³ FURZÁN, Jaime A.; SÁNCHEZ, Hanny L. Recién nacido prematuro tardío: incidencia y morbilidad neonatal precoz. *Archivos Venezolanos de puericultura y pediatría*, 2009, vol. 72, no 2, p. 59-67.

hipertensivos asociados al embarazo²⁴. En Colombia según las cifras del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) el 11,4% de los nacimientos corresponden a niños prematuros (aproximadamente 100,000 niños anualmente), siendo el eje cafetero el departamento que presenta las tasas más altas.

Un estudio retrospectivo realizado en España analizó 769 RN pretérminos tardíos y los comparó con 1460 recién nacidos a término encontrando que el primer grupo tuvo seis veces más riesgo de tener un ingreso hospitalario, y dos veces más riesgo que este fuera en la UCIN. Adicionalmente el riesgo de presentar una estancia hospitalaria prolongada también fue mayor en el grupo de los pretérminos tardíos. Los dos motivos más frecuentes de ingreso a UCIN fueron el la dificultad respiratoria y la presencia de ictericia. La necesidad de surfactante y el soporte ventilatorio con CPAP o ventilación mecánica convencional fue mayor en los pretérminos tardíos, así como los días a de exposición a oxigenoterapia²⁵.

Otro estudio retrospectivo español realizado en la ciudad de Barcelona, realizó una revisión por un lapso de 16 años (1992 a 2008) de los RN préterminos tardíos y los comparó con los RN a término, evidenciando un aumento marcado de la tasa de prematurez de 3,9 a 9,8% a lo largo de los años, siendo casi exclusivamente atribuida al grupo de pretérminos cerca al término (79% del total). Tanto la tasa de mortalidad (5% versus 1,1% de los recién nacidos a término), como el ingreso a UCIN fue mayor en el grupo de pretérminos tardíos. El riesgo de problemas respiratorios como enfermedad de membrana hialina, TTRN y neumotórax, fue también significativamente superior en los pretérminos tardíos así como la necesidad de asistencia ventilatoria²⁶.

²⁴ MENDOZA TASCÓN, Luís Alfonso, et al. Morbilidad asociada a la edad, gestacional en neonatos prematuros tardíos. *Revista Cubana de Pediatría*, 2012, vol. 84, no 4.

²⁵ FERIA, P. Rojas, et al. Complicaciones a corto plazo de los recién nacidos pretérmino tardíos. En *Anales de Pediatría*. Elsevier Doyma, 2011. pp. 169-174.

²⁶ GUASCH, X. Demestre, et al. Prematuros tardíos: una población de riesgo infravalorada. En *Anales de Pediatría*. Elsevier Doyma, 2009. pp. 291-298.

En Colombia Mendoza-Tascón y colaboradores compararon la morbilidad a corto plazo de RN pretérminos tardíos hospitalizados en la UCIN de la ciudad de Buga, Valle del Cauca, durante septiembre de 2005 y septiembre de 2011 mediante un estudio de cohorte retrospectivo, encontrando que las morbilidades respiratorias fueron las más comunes (32,5%) seguidas de la presencia de ictericia (29%). Así mismo se demostró que los pretérminos tardíos requerían con mayor frecuencia uso de ventilación mecánica y las horas de exposición a oxígeno fueron mayores en este grupo²⁷.

2.2 FISIOLÓGÍA DE TRANSICIÓN NEONATAL

Las últimas semanas de vida intrauterina son fundamentales para que se dé una transición exitosa a la vida extrauterina, ya que la principal causa de dificultad respiratoria es la inhabilidad del pulmón del neonato para adaptarse al ambiente extrauterino. Conocer las diferentes etapas del desarrollo embrionario pulmonar, así como los pasos para que se dé una adecuada adaptación neonatal es relevante para entender como la prematuridad repercute de manera negativa alterando el curso normal y los pasos previos para que el feto se encuentre preparado a su paso a la vida neonatal²⁸.

La primera fase del desarrollo pulmonar se denomina fase embrionaria, la cual tiene lugar entre la tercera y séptima semana de vida intrauterina. En ella se inicia el desarrollo de los arcos branquiales, hasta tener una estructura pulmonar primitiva y se inicia el desarrollo de los componentes vasculares del sistema respiratorio. Durante las semanas 5 a 17 tiene lugar la fase pseudoglandular; en ella la tasa de proliferación celular está aumentada de manera que a su finalización todas las

²⁷ MENDOZA TASCÓN, Luís Alfonso, et al. Morbilidad asociada a la edad, gestacional en neonatos prematuros tardíos. *Revista Cubana de Pediatría*, 2012, vol. 84, no 4.

²⁸ MAHONEY, Ashley Darcy; JAIN, Lucky. Respiratory disorders in moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clinics in perinatology*, 2013, vol. 40, no 4, pp. 665-678.

divisiones bronquiales están formadas. Adicionalmente el epitelio respiratorio inicia su diferenciación, aparecen los cilios en las vías aéreas proximales y se inicia la formación de cartílago²⁹. La siguiente fase denominada canalicular abarca desde la semana 16 a la 26 y en ella se da la proliferación de capilares y la diferenciación entre neumocitos tipo uno y tipo dos. Entre la semana 24 y 38 se da la denominada fase sacular, cuya principal característica es la maduración de los neumocitos tipo dos y el inicio de la síntesis del surfactante pulmonar. Finalmente está la fase alveolar, que abarca desde la semana 36 a los 8 años de edad aproximadamente, y en ella se termina el desarrollo pulmonar con la formación de los alveolos secundarios³⁰.

Una vez se da el nacimiento, la reabsorción rápida del líquido pulmonar es la clave para que se dé una transición exitosa³¹. Sin embargo los recién nacidos pretérminos tardíos nacen en la fase sacular del periodo embrionario en donde aún se encuentra en desarrollo el surfactante pulmonar, implicado directamente en la reducción de la tensión superficial alveolar y el líquido pulmonar aún no ha sido aclarado totalmente. Entre las semanas 34 y 36 de edad gestacional las unidades respiratorias terminales aún se encuentran en formación, lo cual también influye en la ausencia de la adecuada absorción del líquido pulmonar, en el déficit de surfactante y en la alteración en el intercambio gaseoso. Otro factor que repercute negativamente es que en las últimas semanas de gestación el feto empieza a establecer el control sobre la respiración y el nacer antes de tiempo hace que la maduración de este mecanismo no esté completa y lo predisponga al desarrollo de apnea de la prematuridad^{32,33}. Adicionalmente se ha visto relación entre niveles elevados de epinefrina y esteroides durante el parto con una reabsorción más rápida del líquido

²⁹ DAVIS, Ryan P.; MYCHALISKA, George B. Neonatal pulmonary physiology. En *Seminars in pediatric surgery*. WB Saunders, 2013. p. 179-184.

³⁰ *Ibíd.*

³¹ *Ibíd.*

³² MAHONEY, Ashley Darcy; JAIN, Lucky. Respiratory disorders in moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clinics in perinatology*, 2013, vol. 40, no 4, pp. 665-678.

³³ DAVIS, Ryan P.; MYCHALISKA, George B. *Op. Cit.* 2013. p. 179-184.

pulmonar mediante la activación de los canales de sodio. Sin embargo, para que este proceso se lleve a cabo, la gestación debe estar a término, por lo que en los prematuros tardíos la falla en este mecanismo predispone al desarrollo de TTRN y de SDR³⁴.

2.3 MORBILIDADES RESPIRATORIAS

Múltiples estudios han mostrado que el riesgo de presentar SDR aumenta con cada semana menor de las 39 semanas de edad gestacional^{35,36,37}. Durante los años 2002 y 2008 se realizó en Estados Unidos el denominado “Consortio para un trabajo de parto seguro”, un estudio retrospectivo de recolección de historias clínicas en 12 instituciones de salud, en donde se evaluaron los desenlaces respiratorios de 233.844 neonatos de más de 34 semanas de edad gestacional. El estudio encontró que tras el nacimiento los recién nacidos de 34 semanas fueron los que presentaron mayor requerimiento de oxígeno (8,3%) y de compresiones torácicas (0,9%). Respecto a los desenlaces respiratorios, el SDR fue la morbilidad más común en prematuros de 34 semanas, ocurriendo en el 10,5%. Otras comorbilidades respiratorias como la hipertensión pulmonar persistente (HTPP) fue del 0,5% en los RN de 34 semanas *versus* el 0,07% en los RN de 39 semanas, el neumotórax fue del 0,8% a las 34 semanas *versus* el 0,07% a las 39 semanas y la falla respiratoria varió del 1,6% a las 34 semanas a 0,09% a las 39 semanas. Respecto a los diferentes métodos de soporte ventilatorio utilizados, a las 34 semanas el 9,6% de los pacientes fueron manejados con cánula nasal, el 8,5% con CPAP y el 6,6%

³⁴ HILLMAN, Noah H.; KALLAPUR, Suhas G.; JOBE, Alan H. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clinics in perinatology*, 2012, vol. 39, no 4, p. 769-783.

³⁵ GUASCH, X. Demestre, et al. Prematuros tardíos: una población de riesgo infravalorada. En *Anales de Pediatría*. Elsevier Doyma, 2009. pp. 291-298.

³⁶ MAHONEY, Ashley Darcy; JAIN, Lucky. Respiratory disorders in moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clinics in perinatology*, 2013, vol. 40, no 4, pp. 665-678.

³⁷ KALYONCU, Özlem, et al. Neonatal morbidity and mortality of late-preterm babies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2010, vol. 23, no 7, p. 607-612.

terminaron en ventilación mecánica. Las horas de exposición a oxígeno eran en promedio de 24 horas. En el grupo de pacientes entre 35 y 36 semanas los resultados fueron similares, siendo el oxígeno por cánula nasal el más utilizado (6,5 y 3,3% respectivamente), seguido del CPAP (5 y 2,2%), así como las horas exposición a ventilación siendo la mayoría menor de 24 horas y en menor proporción mayor a 48 horas, seguido de una duración de 24 a 48 horas. La administración de surfactante pulmonar fue mayor en los pacientes nacidos a las 34 semanas (7,4%) respecto a los pacientes de 39 semanas (0,2%)³⁸.

La TTRN, es catalogada como una de las principales causas de insuficiencia respiratoria temprana. Fisiopatológicamente se debe a un retardo en la adecuada reabsorción del líquido pulmonar y su prevalencia en los pretérminos tardíos es aproximadamente el 10%, respecto a un 5% en el recién nacido a término³⁹. Dentro de los signos clínicos que la definen está la frecuencia respiratoria >60 respiraciones por minuto en las primeras 6 horas de vida con una duración de mínimo 12 horas y las alteraciones en la radiografía de tórax como la congestión vascular, el diafragma aplanado, la hiperinsuflación pulmonar, entre otras⁴⁰. Por otra parte, a pesar de considerarse una patología de buen pronóstico se ha observado que puede permanecer por más tiempo cuando progresa a hipertensión pulmonar persistente, la cual es considerada una de sus principales complicaciones⁴¹. Finalmente, se ha determinado que esta entidad implica un mayor riesgo de presentar sibilancias durante la infancia⁴².

³⁸ HIBBARD, Judith U., et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 2010, vol. 304, no 4, p. 419.

³⁹ LIU, Jing, et al. Diagnosis of neonatal transient tachypnea and its differentiation from respiratory distress syndrome using lung ultrasound. *Medicine*, 2014, vol. 93, no. 27.

⁴⁰ GOLSHANTAFTI, Mohammad; YAVARI, Tahereh; AFRAND, Mohammadhosain. Risk of Wheezing Attacks in Infants with Transient Tachypnea Newborns. *Iranian journal of pediatrics*. 2016, vol. 26, no. 1.

⁴¹ DEHDASHTIAN, Masoud, et al. Restricted versus standard maintenance fluid volume in management of transient Tachypnea of newborn: a clinical trial. *Iranian journal of pediatrics*, 2014, vol. 24, no 5, p. 575.

⁴² GOLSHANTAFTI, Mohammad; YAVARI, Tahereh; AFRAND, Mohammadhosain. Op. Cit. 2016, vol. 26, no. 1.

Ahora bien, el SDR es un daño alveolar difuso que desencadena una respuesta inflamatoria aguda generalizada en respuesta a un insulto pulmonar o sistémico que va a generar alteraciones en el intercambio gaseoso y en la mecánica pulmonar, ya que característicamente suscita una reducción en la distensibilidad pulmonar^{43, 44}. La inmadurez pulmonar, incluyendo la deficiencia del surfactante, el desarrollo estructural y funcional pulmonar incompleto y la disminución de la compliancia pulmonar contribuyen al desarrollo del SDR en el recién nacido⁴⁵.

La deficiencia del factor surfactante es la principal causa del SDR⁴⁶. La importancia de éste radica en reducir la tensión superficial alveolar, facilitar la retención del gas alveolar al final de la espiración, dar estabilidad a los alveolos (incluso en los espacios alveolares de aire más pequeños) en todo el ciclo respiratorio, y así reducir la probabilidad de formación de atelectasias por colapso. Otras funciones de éste factor son disminuir el edema pulmonar producido por incremento en la tensión superficial alveolar, y proteger el epitelio de disrupción e infección. Por lo tanto, en ausencia de esta sustancia, como el volumen pulmonar disminuye durante la deflación, la presión aumenta en los alveolos más pequeños. De esta manera, se crea un gradiente de presión hacia los alveolos más grandes y así cuando la presión intraalveolar excede la presión transpulmonar, que se opone al colapso alveolar, se producen atelectasias alveolares, lesionando el epitelio y ocasionando inflamación que posteriormente progresa a edema⁴⁷.

⁴³ WAMBACH, Jennifer A., et al. Single ABCA3 mutations increase risk for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, 2012, p. peds. 2012-0918.

⁴⁴ ROTTA, Alexandre. Progress and perspectives in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015; 27(3):266-73. p. 28.

⁴⁵ HELLMAYER, Lars, et al. The underestimation of immaturity in late preterm infants. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2012, vol. 286, no 3, pp. 619-626.

⁴⁶ LÓPEZ DE HEREDIA Goya J. y VALLS I SOLLER, A. Síndrome de dificultad respiratoria. *Protocolos diagnósticos de la AEP: Neonatología*. 2008, pp. 305-310. 29.

⁴⁷ VERMA, Rita P. Respiratory distress syndrome of the newborn infant. *Obstetrical & gynecological survey*, 1995, vol. 50, no 7, pp. 542-555.

El hecho de ser prematuro, y encontrarse en la fase sacular donde aún no se ha dado adecuadamente el desarrollo del surfactante pulmonar, hace que se afecte tanto la cantidad como la calidad en la actividad de esta sustancia. Así, el surfactante de estos recién nacidos está compuesto en menor proporción de fosfatidilglicerol, el cual normalmente favorece su actividad. Además de esto, la cantidad de proteínas que lo componen es significativamente menor, pues la expresión de éstas varía con la edad gestacional. Por ejemplo, el nivel de la proteína SP-A se incrementa en la semana 32 de gestación y el de la proteína SP-B después de la semana 34. Las mutaciones de los genes de estas proteínas también constituyen otra causa del déficit de surfactante pulmonar⁴⁸.

En cuanto a los signos y síntomas se describe un aumento temprano y progresivo en el trabajo respiratorio dado por el aleteo nasal, retracciones subcostales, subesternales y supraclaviculares, quejido y taquipnea, siendo esta última un síntoma poco específico del SDR ya que se origina como un mecanismo compensatorio de la hipercapnia, hipoxemia o acidosis (metabólica como respiratoria), que finalmente puede ser generada por múltiples patologías. Finalmente se ha evidenciado que el 15% de los recién nacidos a término y el 29% de los prematuros tardíos evolucionan a un compromiso respiratorio significativo que puede comprometer la vida⁴⁹, posicionándose como la primera causa de morbilidad y mortalidad en menores de 1 año⁵⁰.

⁴⁸ SCHMITZ, Gerd y MÜLLER, G. Structure and function of lamellar bodies, lipid-protein complexes involved in storage and secretion of cellular lipids. *Journal of lipid research*, 1991, vol. 32, no 10, pp. 1539-1570.

⁴⁹ REUTER, S., MOSER, CH y BAACK, M. Respiratory Distress in the Newborn. *Pediatrics in Review*. 2014; Vol. 35(10): pp. 417-28.

⁵⁰ WAMBACH, Jennifer A., et al. Single ABCA3 mutations increase risk for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, 2012, p. peds. pp. 2012-0918.

2.4 MANEJO DEL SDR

2.4.1 Presión positiva continua de la vía aérea (CPAP). La CPAP, hace referencia al uso sostenido de la presión de expansión que se le ofrece a un RN cuya respiración ha sido espontánea, generando un incremento en la capacidad residual funcional pulmonar⁵¹, mejorando el intercambio gaseoso (aumento de la presión arterial de oxígeno y disminución de presión arterial de dióxido de carbono), ocasionando un reclutamiento gradual de los alvéolos, así como insuflación de los alvéolos colapsados con disminución del cortocircuito intrapulmonar como resultado del mejoramiento en la oxigenación de los tejidos que revierte la vasoconstricción del lecho vascular pulmonar y por tanto reduce su resistencia⁵². Se ha demostrado que el uso de CPAP como método de ventilación no invasiva empleado en la estabilización inicial del recién nacido pretérmino reduce considerablemente el riesgo de mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica, el uso de surfactante, la permanencia intrahospitalaria y la presencia de enfermedades como enterocolitis necrosante y hemorragias intraventriculares^{53,54,55,56}.

2.4.2 Método INSURE (Intubar-Surfactante-Extubar). Otro punto a destacar es el método INSURE, el cual se describe como una técnica basada en la intubación endotraqueal como vía de administración del surfactante exógeno, seguido de la extubación inmediata e implementación de la CPAP, constituyendo así, una

⁵¹ THUKRAL, A., et al. Efficacy and safety of CPAP in low-and middle-income countries. *Journal of perinatology*, 2016, vol. 36, no S1, p. S21.

⁵² MÜHLHAUSEN, M. Uso actual de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en recién nacidos. *Pediatría (Santiago)*, 2004, vol. 1, no 1.

⁵³ ROJAS, Mario Augusto, et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 2009, vol. 123, no 1, pp. 137-142.

⁵⁴ THUKRAL, A., et al. *Op. Cit.* 2016, vol. 36, no S1, p. S21.

⁵⁵ PÉREZ, Luis Alfonso, et al. Presión positiva continua en la vía aérea comparada con la respiración mecánica asistida en prematuros de 28 a 32 semanas de gestación con administración precoz de surfactante pulmonar. *Biomédica*, 2014, vol. 34, no 4.

⁵⁶ NAKHSHAB, Maryam, et al. Comparison of the effect of surfactant administration during nasal continuous positive airway pressure with that of nasal continuous positive airway pressure alone on complications of respiratory distress syndrome: a randomized controlled study. *Pediatrics & Neonatology*, 2015, vol. 56, no 2, pp. 88-94.

estrategia útil y eficaz en la reducción de las necesidades de ventilación mecánica^{57,58,59}. Este procedimiento tiene como fin suplir la deficiencia presente en los recién nacidos pretérmino de surfactante pulmonar⁶⁰. Con respecto a ello puede haber una instilación temprana (<2 horas) y tardía (>2 horas), documentándose que el uso precoz de este agente tensoactivo reduce la estancia hospitalaria y las lesiones ocasionadas al parénquima pulmonar por los diferentes mecanismos ventilatorios, ya que la necesidad de ellos disminuye principalmente en la primera semana de vida de los RNP con SDR^{61, 62}. Por otro lado, en comparación con el uso de CPAP sola, la necesidad de ventilación mecánica es considerablemente menor⁶³, por tanto es de gran ayuda identificar a los prematuros que requerirán esta intervención para realizarse de manera anticipada y optimizar sus resultados⁶⁴. Adicionalmente, reduce la hemorragia intraventricular y la presencia de neumotórax, contrario a lo que sucede con la displasia broncopulmonar (BDP) en donde no se ha identificado diferencia en comparación con el suministro retardado del surfactante⁶⁵. En animales esta estrategia ha demostrado ser de gran ayuda en la transición de la vida uterina a la extrauterina, ya que aplicado en el momento del

⁵⁷ PRIYADARSHI, Archana, et al. Is it feasible to identify preterm infants with respiratory distress syndrome for early extubation to continuous positive airway pressure post-surfactant treatment during retrieval? *Journal of paediatrics and child health*, 2015, vol. 51, no 3, pp. 321-327.

⁵⁸ TAGARE, Amit, et al. Outcome of intubate surfactant rapidly extubate (InSuRE): an Indian experience. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2014, vol. 81, no 1, pp. 20-23.

⁵⁹ NASEH, Ali; GHORBANI-YEKTA, Batool. INSURE method (INTubation-SURfactant-Extubation) in early and late premature neonates with respiratory distress: factors affecting the outcome and survival rate. *Turkish Journal of Pediatrics*, 2014, vol. 56, no 3.

⁶⁰ WAMBACH, Jennifer A., et al. Single ABCA3 mutations increase risk for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, 2012, p. peds. 2012-0918.

⁶¹ OKULU, Emel, et al. Early or later prophylactic INSURE in preterm infants of less than 30 weeks' gestation. *The Turkish journal of pediatrics*, 2015, vol. 57, no 1, p. 1.

⁶² LÓPEZ, Emmanuel, et al. Exogenous surfactant therapy in 2013: what is next? Who, when and how should we treat newborn infants in the future? *BMC pediatrics*, 2013, vol. 13, no 1, p. 165.

⁶³ NAKHSHAB, Maryam, et al. Comparison of the effect of surfactant administration during nasal continuous positive airway pressure with that of nasal continuous positive airway pressure alone on complications of respiratory distress syndrome: a randomized controlled study. *Pediatrics & Neonatology*, 2015, vol. 56, no 2, pp. 88-94.

⁶⁴ LÓPEZ, Emmanuel, et al. Op. Cit. 2013, vol. 13, no 1, p. 165.

⁶⁵ OKULU, Emel, et al. Op. Cit. 2015, vol. 57, no 1, p. 1.

nacimiento, el líquido que aún contienen los pulmones se comporta como medio de propagación, haciendo que la adaptación se genere más rápidamente⁶⁶.

2.4.3 Cánula nasal. La cánula nasal es un mecanismo que permite el suministro de oxígeno, de bajo y de alto flujo, a través de una tubería con dos partes blandas que van insertadas en las fosas nasales del paciente. El oxígeno circula hasta la nasofaringe mezclándose con el aire ambiente y su concentración va a depender principalmente de la frecuencia respiratoria, la tasa de flujo de oxígeno, la apertura de la boca y el volumen corriente⁶⁷. Actualmente se ha convertido en uno de los elementos de soporte ventilatorio de nivel intermedio más utilizado en las unidades de cuidados intensivos neonatales y pediátricas ya que al limitar la re inhalación de CO₂, reducir el espacio muerto anatómico mediante la creación de una reserva faríngea de aire fresco para la siguiente inspiración, reduce la resistencia inspiratoria en la nasofaringe y aporta cierto grado de presión positiva de final de espiración (PEEP) evitando el colapso de la vía aérea pequeña y por ende disminuyendo el trabajo respiratorio. También se ha observado que el calentar y humidificar el aire permite atenuar la inflamación de las vías aéreas y mejorar el drenaje de las secreciones respiratorias^{68,69}.

En la actualidad se han reportado pocos estudios evaluando el uso de la cánula nasal de alto flujo en los recién nacidos pretérmino. Recientemente se publicó una revisión sistemática en la cual se valoró el impacto de su uso en distintas condiciones⁴⁶, como por ejemplo en el soporte ventilatorio primario posterior al nacimiento, en el cual se evidenció según cuatro estudios (con un total de 439

⁶⁶ *Ibíd.*

⁶⁷ BATEMAN N. T. y LEACH, R. M. ABC of oxygen. Acute oxygen therapy. *BMJ* 1998. Vol. 317: pp. 798-804.

⁶⁸ MIKALSEN, Ingvild Bruun; DAVIS, Peter; ØYMAR, Knut. High flow nasal cannula in children: a literature review. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2016. Vol. 24, no 1, p. 93.

⁶⁹ MILANI, Gregorio P., et al. Using a high-flow nasal cannula provided superior results to low-flow oxygen delivery in moderate to severe bronchiolitis. *Acta Pediátrica*, 2016, vol. 105, no 8, p. e368-e372.

infantes) que no hubo diferencias en las tasas de mortalidad o displasia broncopulmonar al compararla con el CPAP nasal, mientras que la frecuencia de presentación de otros desenlaces como el trauma nasal, la duración del oxígeno suplementario, tasa de hospitalización, neumotórax y sepsis fue similar en ambos grupos^{70,71}. Sin embargo, el uso de cánula nasal de alto flujo se asoció a una estancia hospitalaria prologada en uno de los estudios⁷². De manera similar, al compararse con la ventilación nasal por presión positiva intermitente no se evidenció diferencia en el fracaso del soporte ventilatorio, DBP o muerte, a pesar de esto aquellos que recibieron soporte por cánula nasal reportaron mayor tiempo de suplementación de oxígeno⁷³. Finalmente, otro aspecto de importancia que han evaluado los estudios en esta área es el impacto del uso de la cánula nasal de alto flujo en la tasa de fracaso del procedimiento de extubación, en donde la tendencia ha sido positiva para este método de soporte, pues en seis estudios publicados se encontró que en comparación con el CPAP no hubo diferencias en los desenlaces principales como la muerte o la DBP, así como en la tasa de fracaso del tratamiento, necesidad de reintubación, hemorragia intraventricular o retinopatía de la prematuridad. Adicionalmente, se evidenció que aquellos en los grupos que recibían ventilación por cánula nasal presentaban menor trauma nasal y una reducción leve en la tasa de neumotórax^{74,75,76}.

⁷⁰ YODER, Bradley A., et al. Heated, humidified high-flow nasal cannula versus nasal CPAP for respiratory support in neonates. *Pediatrics*, 2013, p. peds. pp. 2012-2742.

⁷¹ NAIR, G.; KARNA, P. Comparison of the effects of VapoTherm and nasal CPAP in respiratory distress in preterm infants. *E-PAS*. Washington, DC. 2005, vol. 57, p. 2054. Disponible en: <http://www.abstracts2view.com/pas/>

⁷² YODER, Bradley A., et al. *Op. Cit.* 2013, p. peds. pp. 2012-2742.

⁷³ KUGELMAN, Amir, et al. A randomized pilot study comparing heated humidified high-flow nasal cannulae with NIPPV for RDS. *Pediatric pulmonology*, 2015, vol. 50, no 6, pp. 576-583.

⁷⁴ YODER, Bradley A., et al. *Op. Cit.* 2013, p. peds. pp. 2012-2742.

⁷⁵ COLLINS, Clare L., et al. A randomized controlled trial to compare heated humidified high-flow nasal cannulae with nasal continuous positive airway pressure postextubation in premature infants. *The Journal of pediatrics*, 2013, vol. 162, no 5, pp. 949-954.

⁷⁶ MOSTAFA-GHAREHBAGHI, Manizheh and MOJABI, Hooshyar. Comparing the effectiveness of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) and high flow nasal cannula (HFNC) in prevention of post extubation assisted ventilation. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 2015, vol. 17, no 6.

2.4.4 Ventilación mecánica. Desde la década de 1960, la introducción de la ventilación mecánica se ha convertido en una de las mayores intervenciones en la neonatología, dado que provee soporte a neonatos con falla respiratoria e inmadurez pulmonar⁷⁷. Sin embargo, pese a ser una técnica que en determinados casos es crucial para salvar la vida del neonato, su asociación con injuria pulmonar crónica y volutrauma con el posterior desarrollo de DBP ha hecho que los esfuerzos recientes se enfoquen en nuevas técnicas de asistencia ventilatoria. Específicamente en el SDR el modo óptimo de ventilación mecánica no está claro, contando con diferentes estrategias tales como ventilación con presión de control, control de volumen, y alta frecuencia de ventilación con presión positiva⁷⁸.

⁷⁷ SAKONIDOU, Susanna and DHALIWAL, Jagdeesh. The management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants (European Consensus Guidelines—2013 update). *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*, 2015, vol. 100, no 5, pp. 257-259.

⁷⁸ *Ibíd.*

3. METODOLOGÍA

3.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio cohorte retrospectiva, en dos centros hospitalarios de Bucaramanga: Hospital Universitario de Santander (HUS) y Clínica materno infantil San Luis (CMISL), a partir de la revisión de las historias clínicas de recién nacidos prematuros nacidos entre las 33 y 36 6/7 semanas que hayan desarrollado dificultad respiratoria temprana (definida como aquella que aparece en la primera hora de vida) y progresiva entre los años 2014 y 2016.

3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Recién nacidos pretérmino entre las 33 y 36 6/7 semanas que hayan nacido en el Hospital Universitario de Santander o en la clínica Materno Infantil San Luis, y que hayan desarrollado dificultad respiratoria temprana y progresiva entre los años 2014 y 2016.

3.3 HIPÓTESIS

Con la realización de este estudio se pretende demostrar que en los prematuros entre las 33 y 36,6 semanas de edad gestacional, el uso de surfactante pulmonar más CPAP como medida de manejo estandarizada de forma temprana en el desarrollo de dificultad respiratoria temprana y progresiva secundaria a déficit de surfactante, es la mejor estrategia de manejo respecto a otros métodos de asistencia ventilatoria.

3.3.1 Tamaño de muestra. Se tendrán en cuenta todos los recién nacidos con fecha de nacimiento entre 2014 y 2016 en el HUS y la CMISL que cumplan con los criterios de inclusión.

3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Prematuros entre 33 y 36 6/7 semanas de edad gestacional
- Hospital Universitario de Santander - Clínica Materno Infantil San Luis (2014 a 2016).
- Dificultad respiratoria temprana (definida como aquella que aparece en la primera hora de vida) y progresiva.

3.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Malformaciones incompatibles con la vida al nacer.
- Cardiopatía congénita compleja.
- Malformaciones u otras patologías pulmonares que expliquen la dificultad respiratoria.
- Falta de información en la historia con imposibilidad para recuperarla.

3.6 PLAN DE RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE DATOS

Se diseñará un formulario en el programa REDCap para la recolección y registro de la información a partir de la historia clínica. El instrumento será descargado en un dispositivo móvil (tablet, portátil), donde estará etiquetada y codificada cada una de las variables que conformarán la base de datos. Los autores encargados de la recolección de los datos serán entrenados en el manejo del instrumento por medio

de seminarios teóricos, orientados a la profundización del conocimiento en temas de síndrome de dificultad respiratoria y soporte ventilatorio en neonatos pretérminos tardíos, y talleres prácticos, estos últimos con el objetivo de optimizar la estrategia de recopilación de la información, todas estas actividades serán dirigidas por médicos pediatras y neonatólogos del Departamento de Pediatría de la Escuela de Medicina de la Universidad Industrial de Santander. Posteriormente se realizará una prueba piloto con el fin de valorar las competencias de los recolectores y los posibles errores en el instrumento, implementando el mismo para la recolección de las variables a evaluar en doce historias clínicas de pacientes que cumplan los criterios requeridos para su inclusión en el estudio y seguidamente realizando una retroalimentación del desempeño durante esta fase. Una vez finalizada esta etapa se procederá a la recolección de los datos aplicando una doble digitación de los mismos.

3.7 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas, nominales y ordinales, serán presentadas como proporciones en sus respectivos intervalos de confianza (IC 95%). Por su parte, las variables cuantitativas se presentarán por medio de medidas de tendencia central y de dispersión (promedio y sus respectivas desviaciones estándar [DE] o Rango intercuartílico [RIQ] en el caso de que su distribución no fuera normal). Posteriormente, se llevará a cabo un análisis bivariado por medio de la prueba χ^2 y la estimación de riesgo relativo (RR) con el fin evaluar la asociación entre el soporte ventilatorio y los desenlaces establecidos. A partir de allí se tomarán las variables con un RR relevante o error tipo I < 0.20 para su inclusión en un modelo de análisis multivariado en donde se evaluará la relación entre estas y los distintos desenlaces elegidos. El análisis se llevará a cabo por medio del programa estadístico REDCap. Se tomarán como significativas las asociaciones con error tipo I menor a 0,05

4. RESULTADOS

Un total de 382 prematuros entre 33 y 36+6 semanas cumplieron con los criterios de inclusión; 68.06% (n=260) nacieron en la CMISL y 31.94% (n=122) en el HUS. Los recién nacidos masculinos representaron el 60.73% (n=232) del total de la población. La mediana del peso fue de 2440 gramos (RI 2150-2700). Después de la estabilización inicial con Neopuff™ 23 pacientes recibieron como soporte inicial CNAF (95.65%, n=22 en la CMISL y 4.35%, n=1 en el HUS), 33 pacientes recibieron CNBF (75.76%, n=25 en la CMISL y 24.24%, n=8 en el HUS), 58 pacientes fueron tratados con solo CPAP (94.33%, n=55 en la CMISL y 5.17%, n=5 en el HUS), 101 pacientes recibieron manejo con cámara cefálica (100%, n=101 en la CMISL y ninguno en el HUS, y 153 pacientes recibieron método INSURE (28.76%, n=44 en la CMISL y 71.24%, n=108 en el HUS), ver figura 1. Respecto a la ventilación mecánica, en un total de 11 pacientes (90.91%, n=10 en la CMISL y 9.09%, n=1 en el HUS) fue necesario utilizarla como primer método y 3 pacientes de la CMISL recibieron ventilación mecánica con previa aplicación de una dosis de surfactante. Las características socio-demográficas y las variables evaluadas en cada de soporte ventilatorio se muestran en la tabla 1.

La mediana de la edad gestacional al momento del parto fue de 35 semanas (RI 34-36) y de la edad materna fue de 25 años (RI 21-31). La preeclampsia fue la comorbilidad materna más comúnmente encontrada en un total de 90 pacientes (23.56%). Únicamente el 25.92% de las maternas recibieron maduración pulmonar, y de estas el 82.65% recibieron el ciclo completo. La vía del parto más común fue la cesárea (76.53%)

La mediana del APGAR asignado al minuto de vida fue de 8 (RI 7-8) y a los 5 minutos fue de 9 (RI 8-9) y del puntaje de Silverman-Anderson fue de 5 (RI 4-7), ver figura 2. Aquellos pacientes que recibieron solo CPAP como estrategia de manejo

inicial tuvieron una mediana presión de 5 cm de H₂O (RI 4-5). La duración en horas de los pacientes manejados con cánula tuvo una mediana de 36 horas (RI 18-86), en aquellos manejados con CPAP fue de 25 horas (RI 21-37) y de 48 horas (RI 24-96) en el grupo manejado con ventilación mecánica.

Respecto a los métodos de soporte inicial se observó un mayor porcentaje de comorbilidades maternas en el grupo que recibió terapia INSURE (86.21%) y en el grupo de ventilación mecánica se observó un mayor porcentaje de maduración pulmonar (45.45%). Del total de los pacientes el 15.71% (n=60) ameritaron maniobras de reanimación al nacer y de estos el 10% (n=6) tuvo reanimación avanzada (necesidad de compresiones torácicas o dosis de adrenalina). Los pacientes que ameritaron como primer método la ventilación mecánica y surfactante fueron los que tuvieron una mayor necesidad de reanimación inicial (66.67%). Del total de pacientes en el 28.67% (n=80) fue necesario escalar el método de soporte ventilatorio, observándose que en la totalidad de los pacientes que iniciaron con CNBF hubo necesidad de escalar el mismo.

Los desenlaces adversos más comúnmente evidenciados fueron hipertensión pulmonar en el 12.14% (n=46) seguido de neumotórax en el 5.25% (n=20), los cuales se presentaron con mayor frecuencia en los paciente manejados con ventilación mecánica; 33.33% y 18.18% respectivamente.

En el análisis de regresión multinomial se evidenció que, en comparación del riesgo de falla de la cánula nasal de bajo flujo, el CPAP (RRR 0.298;IC 95% 0.105-0.846) y la terapia INSURE (RRR 0.086;IC 95% 0.031-0.250) presentaron un riesgo significativamente menor de falla como primer método de soporte ventilatorio, siendo este resultado ajustado por variables confusoras (edad gestacional, peso, apgar y silverman), ver figura 3.

Al evaluar el riesgo de neumotórax en esta población el valor de presión positiva al final de la espiración (PEEP) (RRR 1.253;IC 95% 1.311-6.797) y el fallo del primer método de soporte ventilatorio (RRR 4.018;IC 95% 1.083-14.896) se relacionaron a un mayor riesgo de presentar esta condición. Por su parte, los factores asociados al desarrollo de hipertensión pulmonar persistente fueron el valor de la PEEP (RRR 1.953;IC 95% 1.133-3.366), el tiempo de exposición a oxígeno (RRR 1.012;IC 95% 1.007-1.016) y la falla del primer método de soporte ventilatorio (RRR 3.475;IC 95% 1.417-8.518).

Al evaluar los desenlaces el grupo que recibió solo CPAP tuvo una tasa más alta de fracaso de CPAP (26.3% frente a 11.9%; $p = 0.011$), neumotórax (10.5% frente a 3.3%; $p = 0.038$) e hipertensión pulmonar (21.4% frente a 9.3 %; $p = 0.02$) en comparación con los recién nacidos tratados con CPAP e INSURE (Tabla 2)

Finalmente, el tiempo de exposición a oxígeno suplementario se asoció en esta cohorte a un mayor riesgo de desarrollar hemorragia intraventricular (RRR 1.006;IC 95% 1.001-1.0129) y displasia broncopulmonar (RRR 1.011;IC 95% 1.005-1.017).

Tabla 1. Caracterización de la población según los diferentes métodos

Variable	CNBF (n=33)	CNAF (n=23)	OH (n=101)	CPAP (n=58)	VM (n=11)	INSURE (n=153)	MVS (n=3)
Hospital Universitario de Santander	8 (24,24%)	1 (4,35%)	0 (0,00%)	3 (5,17%)	1 (9,09%)	109 (71,24%)	0 (0,00%)
Clínica Materno Infantil San Luis	25 (75,76%)	22 (95,65%)	101 (100%)	55 (94,83%)	10 (90,91%)	44 (28,76%)	3 (100%)
Edad gestacional (semanas)	35 (IQR 35-36)	35 (IQR 34-36)	35 (IQR 35-36)	35 (IQR 34-36)	35 (IQR 34 -35)	35 (IQR 34-36)	35 (IQR 34 -35)
Hombres	20 (60,61%)	16 (69,57%)	55 (54,46%)	32 (55,17%)	9 (81,82%)	98 (64,05%)	2 (66,67%)
Peso (gramos)	2290 (1985 - 2575)	2360 (2190 - 2590)	2550 (2260- 2850)	2495 (2120 - 2670)	2450 (2390- 2520)	2370 (2120 - 2645)	2660 (2225 - 2820)
Comorbilidades maternas	26 (81,25%)	19 (82,61%)	78 (78,00 %)	44 (75,86%)	9 (81,82%)	132 (86,27%)	1 (33,33%)
Infección del tracto urinario	0 (0,00%)	2 (8,70%)	6 (5,94%)	3 (5,17%)	1 (9,09%)	7 (4,58%)	0 (0,00%)

Variable	CNBF (n=33)	CNAF (n=23)	OH (n=101)	CPAP (n=58)	VM (n=11)	INSURE (n=153)	MVS (n=3)
Diabetes gestacional	3 (9,09%)	3 (13,04%)	11 (10,89%)	5 (8,62%)	1 (9,09%)	3 (1,96%)	0 (0,00%)
Ruptura prematura de membranas	6 (18,18%)	3 (13,04%)	11 (10,89%)	11 (18,97%)	1 (9,09%)	20 (13,07%)	0 (0,00%)
Oligoamnios	0 (0,00%)	1 (4,35%)	13 (12,87%)	3 (5,17%)	1 (9,09%)	10 (6,54%)	0 (0,00%)
Preeclampsia	7 (21,21%)	3 (13,04%)	24 (23,76%)	14 (24,14%)	4 (36,36%)	37 (24,18%)	1 (33,33%)
RCIU	8 (24,24%)	2 (8,70%)	11 (10,89%)	4 (6,90%)	0 (0,00%)	29 (18,95%)	0 (0,00%)
Corioamnionitis	0 (0,00%)	0 (0,00%)	3 (2,97%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	5 (3,27%)	0 (0,00%)
Trabajo de parto pretermino	10 (30,30%)	11 (47,83%)	26 (25,74%)	19 (32,76%)	3 (27,27%)	56 (36,60%)	0 (0,00%)
Consumo de sustancias psicoactivas	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (1,31%)	0 (0,00%)

Variable	CNBF (n=33)	CNAF (n=23)	OH (n=101)	CPAP (n=58)	VM (n=11)	INSURE (n=153)	MVS (n=3)
Embarazo gemelar	12 (36.36%)	2 (8.70%)	9 (8.91%)	4 (6.90%)	1 (9.09%)	24 (15.69%)	0 (0.00%)
Esquema de esteroides para maduración pulmonar	6 (18.18%)	6 (26.09%)	18 (17.82%)	17 (29.31%)	5 (45.45%)	47 (30.72%)	0 (0.00%)
No usado	27 (81.82%)	17 (73.91%)	83 (82.18%)	41 (70.69%)	6 (54.55%)	107 (69.93%)	3 (100.00%)
Incompleto	1 (3.03%)	0 (0.00%)	2 (1.98%)	1 (1.72%)	1 (9.09%)	12 (7.84%)	0 (0.00%)
Completo	5 (83,33%)	6 (100%)	16 (88,89%)	16 (94,12%)	4 (80,00%)	34 (73,91%)	0 (0.00%)
Parto vaginal	6 (18,18%)	10 (43,48%)	20 (19,80%)	11 (18,97%)	2 (18,18%)	32 (20,92%)	1 (33,33%)
Puntuación APGAR al primer minuto	8 (IQR 7-8)	8 (IQR 8-8)	8 (IQR 7-8)	8 (IQR 7-8)	5 (IQR 5-8)	8 (IQR 7-8)	7 (IQR 6-8)
Puntuación APGAR a los 5 minuto	9 (IQR 8-9)	9 (IQR 9-9)	9 (IQR 9-9)	9 (IQR 8-9)	7 (IQR 6-9)	9 (IQR 8-9)	9 (IQR 8-9)

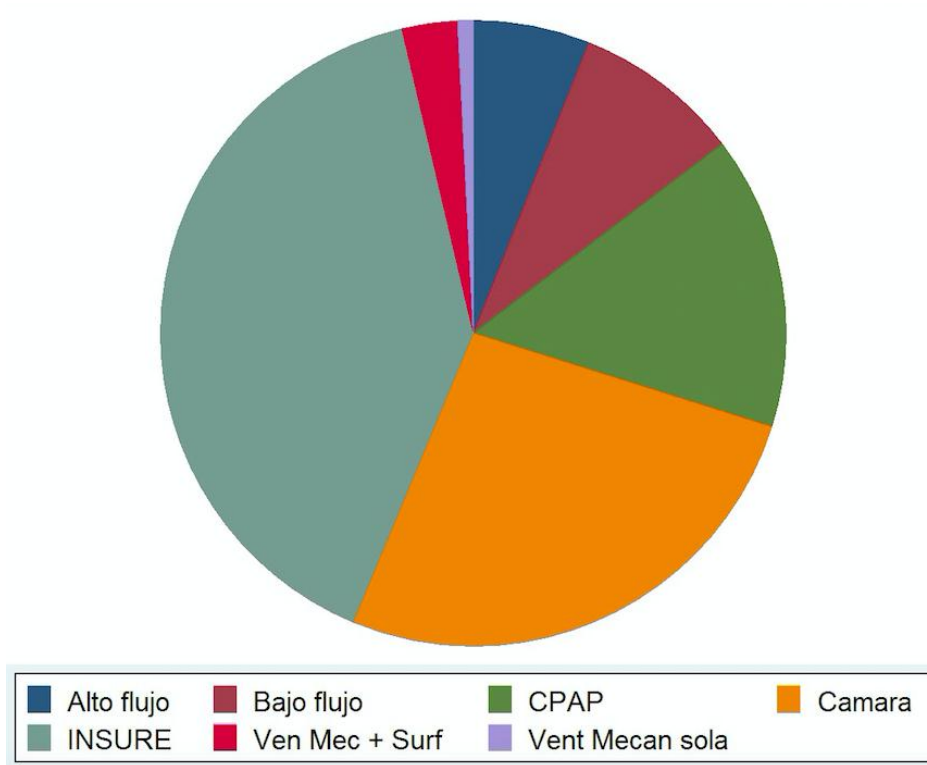
Variable	CNBF (n=33)	CNAF (n=23)	OH (n=101)	CPAP (n=58)	VM (n=11)	INSURE (n=153)	MVS (n=3)
Escala Silverman-Anderson	3 (IQR 2-5)	4 (IQR 3-6)	4 (IQR 3-5)	5.5 (IQR 4-6)	6 (IQR 4-7)	6 (IQR 5-8)	7 (IQR 6-8)
Necesidad de reanimación	5 (15.15%)	0 (0%)	10 (17.24%)	15 (14.85%)	25 (16.34)	3 (27.27)	2 (66.7)
Surfactante instilado durante la primera hora de SDR	-	-	-	-	-	117 (76,47%)	6 (54,55%)
CPAP PEEP	-	-	-	5 (IQR 5-5)	-	4 (IQR 4-5)	-
FiO2	-	-	0.28 (IQR 0.28-0.35)	0.35 (IQR 0.3-0.45)	0.6 (IQR 0.4-0.6)	0.6 (IQR 0.4-0.8)	0.35 (IQR 0.35-0.45)
Flujo (litros por minuto)	1 (IQR 0.2-1)	5 (IQR 3-6)	5 (IQR 5-5)	-	-	-	-

Variable	CNBF (n=33)	CNAF (n=23)	OH (n=101)	CPAP (n=58)	VM (n=11)	INSURE (n=153)	MVS (n=3)
Falla del primer método de soporte ventilatorio	9 (27.2%)	11 (47.8%)	28 (27.7%)	15 (25,86%)	0 (0%)	17 (11.1%)	0 (0%)

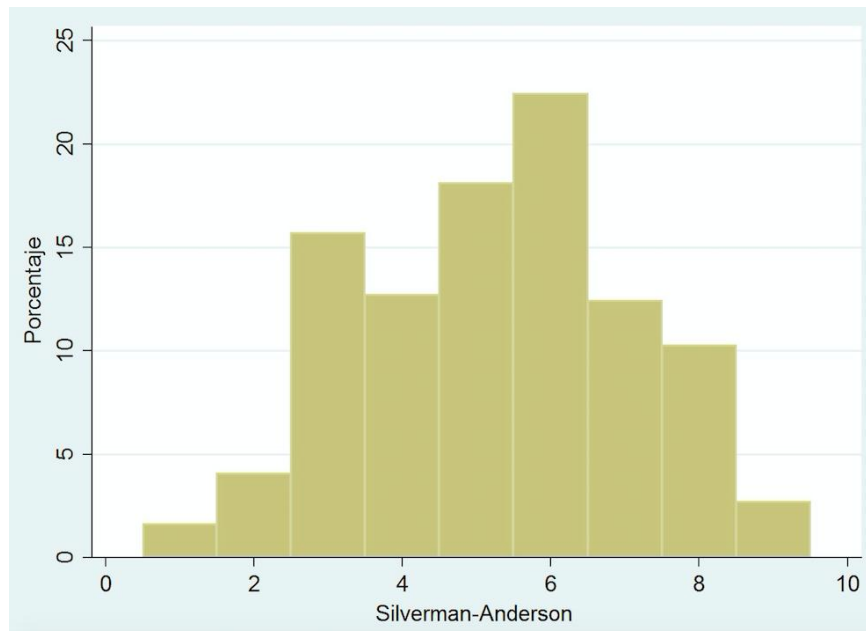
Tabla 2. Comparación CPAP VS. INSURE

Característica	CPAP (n=57)	INSURE (n=151)	Valor p
Desenlace			
Falla de <i>CPAP</i>	15 (26.3%)	18 (11.9%)	0.011
Otros desenlaces			
<i>Enterocolitis necrosante</i>	1 (1.75%)	1 (0.66%)	0.593
<i>Neumotórax</i>	6 (10.53%)	5 (3.31%)	0.038
<i>Displasia broncopulmonar</i>	1 (1.75%)	-	0.202
<i>Hipertensión pulmonar</i>	12 (21.05%)	14 (9.27%)	0.020
Leve	6 (10.5%)	7 (4.63%)	
Moderada	2 (3.5%)	4 (2.64%)	
Severa	4 (7.05%)	3 (1.98%)	

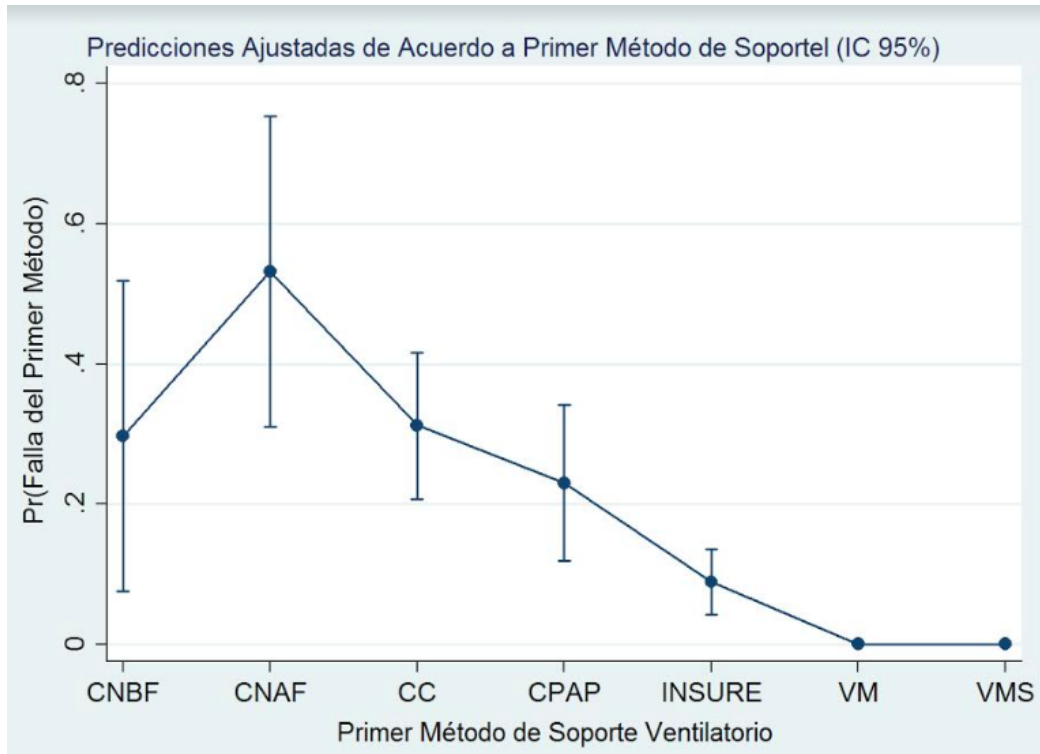
Gráfica 1. Distribución de los diferentes métodos



Gráfica 2. Escala Silverman-Anderson



Gráfica 3. Falla primer método



5. CONCLUSIÓN

La terapia selectiva temprana con CPAP e INSURE se asoció con una menor tasa de fracaso de CPAP, neumotórax e hipertensión pulmonar en los recién nacidos prematuros tardíos con SDR de moderado a grave. Es necesario realizar ensayos controlados aleatorizados para confirmar los hallazgos de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

ACADEMY OF BREASTFEEDING MEDICINE. ABM clinical protocol #10: breastfeeding the late preterm infant (34(0/7) to 36(6/7) weeks gestation) (first revision June 2011). *Breastfeeding Medicine*, 2011, vol. 6, no 3.

ADAMKIN, David H., et al. Clinical report—postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics*, 2011. pp. 2010-3851.

BAHADUE, Felicia L.; SOLL, Roger. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane database of systematic reviews*, 2012, no 11.

BATEMAN N. T. y LEACH, R. M. ABC of oxygen. Acute oxygen therapy. *BMJ* 1998. Vol. 317: pp. 798 44.

CAMPBELL, D. M.; SHAH, P. S.; SHAH, V, and KELLY, E. N. Nasal continuous positive airway pressure from high flow cannula versus Infant Flow for Preterm infants. *J Perinatol*. 2006. Vol. 26(9). pp. 546-549.

COLLINS, Clare L., et al. A randomized controlled trial to compare heated humidified high-flow nasal cannulae with nasal continuous positive airway pressure postextubation in premature infants. *The Journal of pediatrics*, 2013, vol. 162, no 5, pp. 949-954.

DANI, Carlo, et al. Effects of surfactant treatment in late preterm infants with respiratory distress syndrome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2018, vol. 31, no 10, pp. 1259-1266.

DAVIS, Ryan P.; MYCHALISKA, George B. Neonatal pulmonary physiology. En *Seminars in pediatric surgery*. WB Saunders, 2013. p. 179-184.

DEHDASHTIAN, Masoud, et al. Restricted versus standard maintenance fluid volume in management of transient Tachypnea of newborn: a clinical trial. *Iranian journal of pediatrics*, 2014, vol. 24, no 5, p. 575.

DUNN, Michael S., et al. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics*, 2011, p. peds. 2010-3848.

FERIA, P. Rojas, et al. Complicaciones a corto plazo de los recién nacidos pretérmino tardíos. En *Anales de Pediatría*. Elsevier Doyma, 2011. pp. 169-174.

FERNÁNDEZ LÓPEZ, T., et al. El prematuro tardío: el gran olvidado. *Pediatría Atención Primaria*, 2012, vol. 14, no 55, pp. e23-e29.

FINER, N. N., et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *New England Journal of Medicine*, 2010, vol. 362, no 21, pp. 1970-1979.

FURZÁN, Jaime A.; SÁNCHEZ, Hanny L. Recién nacido prematuro tardío: incidencia y morbilidad neonatal precoz. *Archivos Venezolanos de puericultura y pediatría*, 2009, vol. 72, no 2, p. 59-67.

GOLSHANTAFTI, Mohammad; YAVARI, Tahereh; AFRAND, Mohammadhosain. Risk of Wheezing Attacks in Infants with Transient Tachypnea Newborns. *Iranian journal of pediatrics*, 2016, vol. 26, no 1.

GOUYON, J. B.; IACOBELLI, S.; FERDYNUS, C. y BONSANTE, F. Neonatal problems of late and moderate preterm infants. En *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. WB Saunders, 2012. p. 146-152.

GUASCH, X. Demestre, et al. Prematuros tardíos: una población de riesgo infravalorada. En *Anales de Pediatría*. Elsevier Doyma, 2009. pp. 291-298.

HELLMEYER, Lars, et al. The underestimation of immaturity in late preterm infants. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2012, vol. 286, no 3, pp. 619-626.

HIBBARD, Judith U., et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 2010, vol. 304, no 4, p. 419.

HILLMAN, Noah H.; KALLAPUR, Suhas G.; JOBE, Alan H. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clinics in perinatology*, 2012, vol. 39, no 4, p. 769-783.

KALYONCU, Özlem, et al. Neonatal morbidity and mortality of late-preterm babies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2010, vol. 23, no 7, p. 607-612.

KUGELMAN, Amir, et al. A randomized pilot study comparing heated humidified high-flow nasal cannulae with NIPPV for RDS. *Pediatric pulmonology*, 2015, vol. 50, no 6, pp. 576-583.

LAMPLAND, Andrea L., et al. Observational study of humidified high-flow nasal cannula compared with nasal continuous positive airway pressure. *The Journal of pediatrics*, 2009, vol. 154, no 2, p. 177-182. e2.

LIU, Jing, et al. Diagnosis of neonatal transient tachypnea and its differentiation from respiratory distress syndrome using lung ultrasound. *Medicine*, 2014, vol. 93, no 27.

LÓPEZ DE HEREDIA Goya J. y VALLS I SOLLER, A. Síndrome de dificultad respiratoria. Protocolos diagnósticos de la AEP: Neonatología. 2008, pp. 305-310. 29.

LÓPEZ, Emmanuel, et al. Exogenous surfactant therapy in 2013: what is next? Who, when and how should we treat newborn infants in the future? *BMC pediatrics*, 2013, vol. 13, no 1, p. 165.

MAHONEY, Ashley Darcy; JAIN, Lucky. Respiratory disorders in moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clinics in perinatology*, 2013, vol. 40, no 4, pp. 665-678.

MENDOZA TASCÓN, Luís Alfonso, et al. Morbilidad asociada a la edad, gestacional en neonatos prematuros tardíos. *Revista Cubana de Pediatría*, 2012, vol. 84, no 4.

MIKALSEN, Ingvild Bruun; DAVIS, Peter; ØYMAR, Knut. High flow nasal cannula in children: a literature review. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2016. Vol. 24, no 1, p. 93.

MILANI, Gregorio P., et al. Using a high-flow nasal cannula provided superior results to low-flow oxygen delivery in moderate to severe bronchiolitis. *Acta Pediátrica*, 2016, vol. 105, no 8, p. e368-e372.

MOSTAFA-GHAREHBAGHI, Manizheh and MOJABI, Hooshyar. Comparing the effectiveness of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) and high flow nasal cannula (HFNC) in prevention of post extubation assisted ventilation. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 2015, vol. 17, no 6.

MOSTAFA-GHAREHBAGHI, Manizheh; MOJABI, Hooshyar. Comparing the effectiveness of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) and high flow

nasal cannula (HFNC) in prevention of post extubation assisted ventilation. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 2015, vol. 17, no 6.

MÜHLHAUSEN, M. Uso actual de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en recién nacidos. *Pediatrics (Santiago)*, 2004, vol. 1, no 1.

NAIR, G.; KARNA, P. Comparison of the effects of Vapotherm and nasal CPAP in respiratory distress in preterm infants. *E-PAS*. Washington, DC. 2005, vol. 57, p. 2054. Disponible en: <http://www.abstracts2view.com/pas/>

NAKSHAB, Maryam, et al. Comparison of the effect of surfactant administration during nasal continuous positive airway pressure with that of nasal continuous positive airway pressure alone on complications of respiratory distress syndrome: a randomized controlled study. *Pediatrics & Neonatology*, 2015, vol. 56, no 2, pp. 88-94.

NASEH, Ali; GHORBANI-YEKTA, Batool. INSURE method (INTubation-SURfactant-Extubation) in early and late premature neonates with respiratory distress: factors affecting the outcome and survival rate. *Turkish Journal of Pediatrics*, 2014, vol. 56, no 3.

OKULU, Emel, et al. Early or later prophylactic INSURE in preterm infants of less than 30 weeks' gestation. *The Turkish journal of pediatrics*, 2015, vol. 57, no 1, p. 1.

OLIVEROS, Miguel; CHIRINOS, Jorge. Prematuridad: epidemiología, morbilidad y mortalidad perinatal. Pronóstico y desarrollo a largo plazo. *Revista peruana de Ginecología y obstetricia*, 2008, vol. 54, no 1. pp. 7-1.

OLIVIER, François, et al. Efficacy of minimally invasive surfactant therapy in moderate and late preterm infants: A multicentre randomized control trial. *Paediatr Child Health*. 2017. Vol. 22(3): pp. 120-124.

PALENCIA, Alexis. Parto prematuro. *Sociedad colombiana de pediatría*, 2009, vol. 9, no 4, pp. 10-9.

PÉREZ, Luis Alfonso, et al. Nasal CPAP versus mechanical ventilation in 28 to 32-week preterm infants with early surfactant administration. *Biomédica*, 2014, vol. 34, no 4, p. 612-623.

PÉREZ, Luis Alfonso, et al. Presión positiva continua en la vía aérea comparada con la respiración mecánica asistida en prematuros de 28 a 32 semanas de gestación con administración precoz de surfactante pulmonar. *Biomédica*, 2014, vol. 34, no 4.

PRIYADARSHI, Archana, et al. Is it feasible to identify preterm infants with respiratory distress syndrome for early extubation to continuous positive airway pressure post-surfactant treatment during retrieval? *Journal of paediatrics and child health*, 2015, vol. 51, no 3, pp. 321-327.

REUTER, S., MOSER, CH y BAACK, M. Respiratory Distress in the Newborn. *Pediatrics in Review*. 2014; Vol. 35(10): pp. 417-28.

ROJAS, Mario Augusto, et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 2009, vol. 123, no 1, pp. 137-142.

ROJAS, Mario Augusto, et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 2009, vol. 123, no 1, p. 137-142.

ROTTA, Alexandre. Progress and perspectives in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015; 27(3):266-73. p. 28.

SAKONIDOU, Susanna and DHALIWAL, Jagdeesh. The management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants (European Consensus Guidelines—2013 update). *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*, 2015, vol. 100, no 5, pp. 257-259.

SASLOW, J. G., et al. Work of breathing using high-flow nasal cannula in preterm infants. *Journal of Perinatology*, 2006, vol. 26, no 8, p. 476.

SCHMITZ, Gerd y MÜLLER, G. Structure and function of lamellar bodies, lipid-protein complexes involved in storage and secretion of cellular lipids. *Journal of lipid research*, 1991, vol. 32, no 10, pp. 1539-1570.

SIEW, Melissa L.; VAN VONDEREN, Jeroen J.; HOOPER, Stuart B. y TE PAS, Arjan B. Very Preterm Infants Failing CPAP Show Signs of Fatigue Immediately after Birth. *PLoS ONE*. 2015; 10(6): pp. 1-15 43.

SURESH, Gautham K.; SOLL, Roger F. Overview of surfactant replacement trials. *Journal of perinatology*, 2005, vol. 25, no S2, p. S40.

TAGARE, Amit, et al. Outcome of intubate surfactant rapidly extubate (InSuRE): an Indian experience. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2014, vol. 81, no 1, pp. 20-23.

TAGLIAFERRO T.; BATEMAN D, RUZAL-SHAPIRO C, POLIN RA. Early radiologic evidence of severe respiratory distress syndrome as a predictor of nasal continuous positive airway pressure failure in extremely low birth weight newborns. *Journal of Perinatology*, 2015, vol. 35, no 2, p. 99.

TEUNE, Margreet J., et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2011, vol. 205, no 4, pp. 374, e1-374, e9.

THUKRAL, A., et al. Efficacy and safety of CPAP in low-and middle-income countries. *Journal of perinatology*, 2016, vol. 36, no S1, p. S21.

VERMA, Rita P. Respiratory distress syndrome of the newborn infant. *Obstetrical & gynecological survey*, 1995, vol. 50, no 7, pp. 542-555.

WAMBACH, Jennifer A., et al. Single ABCA3 mutations increase risk for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, 2012, p. peds. 2012-0918.

WAMBACH, Jennifer A., et al. Single ABCA3 mutations increase risk for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, 2012, p. peds. pp. 2012-0918.

WILKINSON, Dominic, et al. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, no 2. pp. 47.

YODER, Bradley A., et al. Heated, humidified high-flow nasal cannula versus nasal CPAP for respiratory support in neonates. *Pediatrics*, 2013, p. peds. pp. 2012-2742.

YODER, Bradley A., et al. Heated, humidified high-flow nasal cannula versus nasal CPAP for respiratory support in neonates. *Pediatrics*, 2013, p. peds. 2012-2742.

ANEXOS

ANEXO A. VARIABLES ESTUDIADAS

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NIVEL DE MEDICIÓN	RESUMEN VARIABLE	FUENTE	CODIFICACIÓN
Centro de nacimiento	Institución en la cual nace el neonato	Cualitativa - Nominal - Dicotómica	Proporción	Historia clínica	0=HUS; 1=San Luis
Nombre	Nombre registrado en la historia clínica	Cualitativa - Nominal	Proporción	Historia clínica	Nombre registrado
Número de identificación	Número de identificación en la historia clínica	Cuantitativa - Discreta	Medida de tendencia central y dispersión	Historia clínica	Número de identificación
Edad gestacional al nacer	Edad gestacional en semanas al nacer	Cuantitativa- Continua	Medida de tendencia central y dispersión	Historia clínica	Número de semanas
Género	Género registrado en la historia clínica	Cualitativa- Nominal- Dicotómica	Proporción	Historia clínica	0= Masculino; 1= Femenino
Peso al nacer	Peso en gramos registrado en la historia clínica al nacimiento	Cuantitativa - Continua	Medida de tendencia central y dispersión	Historia clínica	Valor en gramos
Edad de inicio de la dificultad respiratoria (minutos)	Tiempo en minutos desde el nacimiento hasta el inicio de la dificultad respiratoria	Cuantitativa- Continua	Medida de tendencia central y dispersión	Historia clínica	Valor en minutos
Clasificación de la severidad de la dificultad respiratoria	Puntaje de la escala de Silverman al momento del nacimiento	Cuantitativa- Discreta	Medida de tendencia central y dispersión	Historia clínica	Puntaje de la escala de Silverman obtenido
APGAR al minuto	Puntaje del APGAR al minuto luego del nacimiento	Cuantitativa - Discreta	Medida de tendencia central y dispersión	Historia clínica	Puntaje del APGAR obtenido

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NIVEL DE MEDICIÓN	RESUMEN VARIABLE	FUENTE	CODIFICACIÓN
APGAR a los 5 minutos	Puntaje del APGAR a los 5 minutos luego del nacimiento	Cuantitativa - Discreta	Medida de tendencia central y dispersión	Historia clínica	Puntaje del APGAR obtenido
Reanimación	Necesidad de reanimación neonatal	Cualitativa - Nominal - Dicotómica	Proporción	Historia clínica	0= No ; 1=Si
Tiempo de instalación del CPAP	Tiempo en minutos desde el nacimiento hasta el inicio del soporte con CPAP nasal	Cuantitativa - Continua	Medida de tendencia central y dispersión	Historia clínica	Valor en minutos
Tiempo de duración del apoyo con CPAP	Tiempo de duración en horas del soporte ventilatorio con CPAP	Cuantitativa - Continua	Medida de tendencia central y dispersión	Historia clínica	Valor en horas
PIP	Presión inspiratoria pico del CPAP nasal	Cuantitativa - Continua	Medida de tendencia central y dispersión	Historia clínica	Valor en milímetros de mercurio
PEEP	Presión positiva al final de la expiración	Cuantitativa - Continua	Medida de tendencia central y dispersión	Historia clínica	Valor en milímetros de mercurio
FiO2	Fracción inspirada de oxígeno ofrecida por el soporte ventilatorio	Cuantitativa - Continua	Medida de tendencia central y dispersión	Historia clínica	Valor numérico entre 0,21 y 1
Inicio terapia INSURE	Tiempo de inicio de la terapia INSURE en minutos	Cuantitativa - Continua	Medida de tendencia central y dispersión	Historia clínica	Valor en minutos
Dosis surfactante	Número de dosis de surfactante recibidas	Cuantitativa - Discreta	Medida de tendencia central y dispersión	Historia clínica	Numero de dosis

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NIVEL DE MEDICIÓN	RESUMEN VARIABLE	FUENTE	CODIFICACIÓN
Fracaso de CPAP	Cumplimiento de criterios para determinación de fracaso de CPAP	Cualitativa - Nominal - Dicotómica	Proporción	Historia clínica	0= No ; 1=Si
Exposición a oxígeno suplementario	Tiempo de exposición en horas a oxígeno suplementario	Cuantitativa - Continua	Medida de tendencia central y dispersión	Historia clínica	Valor en horas
Mortalidad	Presentación de muerte como desenlace adverso	Cualitativa - Nominal - Dicotómica	Proporción	Historia clínica	0= No; 1: Sí
Tiempo de muerte	Tiempo en horas desde el nacimiento hasta la muerte	Cuantitativa- Continua	Medida de tendencia central y dispersión	Historia clínica	Valor en horas
Necesidad de ventilación mecánica	Necesidad de ventilación mecánica	Cualitativa - Nominal - Dicotómica	Proporción	Historia clínica	0= No ; 1=Si
Duración del soporte con ventilación mecánica	Tiempo de duración en horas del soporte con ventilación mecánica	Cuantitativa- Continua	Medida de tendencia central y dispersión	Historia clínica	Valor en horas
Días de exposición a oxígeno	Tiempo en días de exposición a oxígeno suplementario	Cuantitativa - Discreta	Medida de tendencia central y dispersión	Historia clínica	Valor en días
Desarrollo de displasia broncopulmonar	Diagnóstico clínico de displasia broncopulmonar	Cualitativa - Nominal - Dicotómica	Proporción	Historia clínica	0= No ; 1=Si
Tiempo de desarrollo de displasia broncopulmonar	Tiempo en días desde el nacimiento hasta el desarrollo de displasia broncopulmonar	Cuantitativa - Discreta	Medida de tendencia central y dispersión	Historia clínica	Valor en días

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NIVEL DE MEDICIÓN	RESUMEN VARIABLE	FUENTE	CODIFICACIÓN
Desarrollo de hemorragia intraventricular	Diagnóstico clínico de hemorragia intraventricular	Cualitativa - Nominal - Dicotómica	Proporción	Historia clínica	0= No ; 1=Si
Tiempo de aparición de hemorragia intraventricular	Tiempo en horas desde el nacimiento hasta la aparición de hemorragia interventricular	Cuantitativa - Continua	Medida de tendencia central y dispersión	Historia clínica	Valor en horas
Desarrollo de hipertensión pulmonar persistente	Diagnóstico clínico de hipertensión pulmonar persistente	Cualitativa - Nominal - Dicotómica	Proporción	Historia clínica	0= No ; 1=Si
Tiempo de aparición de HPP	Tiempo en horas desde el nacimiento hasta la aparición de HPP	Cuantitativa - Continua	Medida de tendencia central y dispersión	Historia clínica	Valor en horas