

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON EL FRACASO DEL CPAP EN  
RECIÉN NACIDOS MENORES DE 33 SEMANAS CON SINDROME DE  
DIFICULTAD RESPIRATORIA POR DEFICIT DE SURFACTANTE QUE  
RECIBIERON INSURE MÁS CPAP**

**JOHANNA MARCELA GARCÍA VALBUENA**

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

**2017**

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON EL FRACASO DEL CPAP EN  
RECIÉN NACIDOS MENORES DE 33 SEMANAS CON SINDROME DE  
DIFICULTAD RESPIRATORIA POR DEFICIT DE SURFACTANTE QUE  
RECIBIERON INSURE MÁS CPAP**

**JOHANNA MARCELA GARCÍA VALBUENA**

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

**Director**

**LUIS ALFONSO PÉREZ VERA**

**Pediatra**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER**

**FACULTAD DE SALUD**

**ESCUELA DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA**

**ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

**BUCARAMANGA**

**2017**

## **DEDICATORIA**

A mi Dios quien siempre guía mis sueños y los hace realidad.

A mis padres y hermanas por su amor y apoyo incondicional.

A mile, por darme la mano para seguir.

A Oscar por su apoyo, compañía, comprensión y paciencia.

A Paula por ser esa fuerza que me mueve para lograr las cosas.

A todas las personas que creyeron y me aportaron para continuar con mi meta.

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	13
1.1 PLANEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
1.3 JUSTIFICACIÓN	14
2. OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GENERAL	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3. ESTADO DEL ARTE	18
4. METODOLOGÍA	27
4.1 TIPO DE ESTUDIO	27
4.2 POBLACIÓN	28
4.2.1 Población Objeto	28
4.2.2 Población Disponible	28
4.2.3 Criterios de Inclusión	28
4.2.4 Criterios de Exclusión	28
4.2.5 Criterios de Falla CPAP	28
4.2.6 Hipótesis y Tamaño de Muestra	29
4.3 VARIABLES	30
4.4 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	33
4.5 ESTRATEGIA DE ANÁLISIS	34
4.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS	34
5. RESULTADOS	36

6. DISCUSIÓN	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
BIBLIOGRAFÍA	54
ANEXOS	59

## LISTADO DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Tamaño de muestra para las hipótesis a probar	29
Tabla 2. Operacionalización de variables independientes	30
Tabla 3. Operacionalización de desenlace primario	31
Tabla 4. Operacionalización desenlaces secundarios	31
Tabla 5. Incidencia de fracaso de CPAP según las variables independientes disponibles	40
Tabla 6. Incidencia de desenlaces secundarios	43

## LISTADO DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
Figura 1. Edad gestacional de los pacientes incluidos en el estudio	36
Figura 2. Peso al nacer de los pacientes incluidos en el estudio	37
Figura 3. Apgar al minuto y cinco minutos de los pacientes incluidos	38
Figura 4. Función de supervivencia libre de fracaso de CPAP (panel izquierdo) y riesgo de puntual de falla de CPAP (panel derecho)	39
Figura 5. Análisis de supervivencia de fracaso de CPAP según edad gestacional (izquierda, $p < 0.001$ ) e historia materna de corioamnionitis ( $p = 0.002$ ).	42
Figura 6. Análisis de supervivencia de fracaso de CPAP según sexo neonatal (izquierda, $p = 0.007$ ) y valor de PEEP inicial ( $p = 0.083$ ).	42
Figura 7. Análisis de supervivencia de fracaso de CPAP según necesidad de reanimación (derecha, $p = 0.014$ ) y el peso al nacer ( $p = 0.040$ ).	43

## LISTADO DE ANEXOS

	<b>Pág.</b>
Anexo A. Formato de Recolección de Información	59

## RESUMEN

**TÍTULO:** FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON EL FRACASO DEL CPAP EN RECIÉN NACIDOS MENORES DE 33 SEMANAS CON SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA POR DÉFICIT DE SURFACTANTE QUE RECIBIERON INSURE MÁS CPAP\*

**AUTOR:** Johanna Marcela García Valbuena\*\*

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, presión positiva continua, surfactante pulmonar, prematuro, displasia broncopulmonar

### DESCRIPCIÓN

El CPAP más INSURE es un método probado para el manejo del déficit del surfactante en prematuros. Su falla se ha asociado con mayor mortalidad y morbilidad.

**Objetivo:** Identificar los factores de riesgo asociados con el fracaso del CPAP en prematuros menores de 33 semanas con déficit de surfactante que recibieron CPAP más INSURE nacidos en el Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia.

**Materiales y métodos:** Estudio de cohorte retrolectivo, aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Industrial de Santander, que evaluó 344 neonatos menores de 33 semanas con déficit de surfactante, con Apgar >3 a los 5 minutos, sin anomalías congénitas mayores o ruptura de membranas mayor de 3 semanas que recibieron CPAP mas INSURE

**Resultados:** La incidencia de falla de CPAP fue de 14.9%. La edad gestacional menor de 28 semanas estuvo asociada al fracaso y a la velocidad de éste. Otros factores asociados fueron la necesidad de reanimación con ventilación a presión positiva, y con menor significancia estadística el ser hombre y tener antecedente de coriamnionitis materna. La incidencia de hemorragia intraventricular grados III y IV estuvo asociada a la falla del CPAP.

**Conclusión:** Una menor edad gestacional y la necesidad de reanimación con VPP son factores de riesgo para fracaso del CPAP.

---

\* Trabajo de grado

\*\* Universidad Industrial de Santander, Facultad de salud, Escuela de Medicina, Departamento de Pediatría, Especialización en Pediatría. Director: Dr. Luis Alfonso Perez Vera

## ABSTRACT

**TITLE:** RISK FACTORS ASSOCIATED WITH CPAP FAILURE IN NEWBORNS UNDER 33 WEEKS WITH SURFACTANT DEFICIT RESPIRATORY DIFFICULTY SYNDROME WHO RECEIVED INSURE MORE CPAP\*

**AUTHOR:** Johanna Marcela García Valbuena\*\*

**KEYWORDS:** respiratory distress syndrome of the newborn, continuous positive pressure, pulmonary surfactant, premature, bronchopulmonary displasia.

### DESCRIPTION

CPAP plus INSURE is a proven method for the management of surfactant deficit in preterm infants. Its failure has been associated with increased mortality and morbidity.

**Objective:** To identify the risk factors associated with failure of CPAP in preterm infants less than 33 weeks of age with surfactant deficiency receiving CPAP plus INSURE born at the Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia.

**Materials and methods:** A retrolective cohort study, approved by the Ethics Committee of the Industrial University of Santander, which evaluated 344 neonates younger than 33 weeks with a surfactant deficit, with Apgar > 3 at 5 minutes, without major congenital anomalies or rupture of membranes greater than 3 weeks that received CPAP plus INSURE

**Results:** The incidence of CPAP failure was 14.9%. Gestational age of less than 28 weeks was associated with failure and rate of failure. Other factors associated were the need for resuscitation with positive pressure ventilation, and with a lower statistical significance, being male and having a history of maternal chorioamnionitis. The incidence of intraventricular hemorrhage grades III and IV was associated with failure of CPAP.

**Conclusion:** A lower gestational age and the need for resuscitation with PPV are risk factors for CPAP failure.

---

\* Specialization's Thesis

\*\* Industrial University of Santander, School of Health, Specialization in Pediatrics. Director: Dr. Luis Alfonso Perez Vera

# 1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

## 1.1 PLANEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mortalidad en el periodo neonatal es representativamente alta, con reporte de 4 millones de casos a nivel mundial para el año 2005, ocurriendo el 98% en los países en vía de desarrollo, en relación la mayoría de las veces a trastornos respiratorios secundarios a la prematurez.<sup>1</sup>

El síndrome de dificultad respiratoria por déficit de surfactante (SDR) es la enfermedad respiratoria más frecuente, con aumento en la incidencia y gravedad a medida que disminuye la edad gestacional, presentándose sobre todo en neonatos menores de 32 semanas, dado su inmadurez pulmonar y el déficit de surfactante que conlleva a colapso alveolar.<sup>2</sup> A medida que avanza el entendimiento de la fisiopatología de los trastornos respiratorios ha disminuido la mortalidad neonatal; sin embargo, aún persiste morbilidad a corto y largo plazo principalmente por displasia broncopulmonar (DBP) y sus complicaciones, contribuyendo a mayores costos para los servicios de salud.<sup>3,4</sup>

El abordaje de la EMH ha sido un tema de gran interés científico desde el cual se han planteado diferentes estrategias de manejo, modificadas a través del tiempo en busca de métodos menos invasivos que mantengan igualmente el adecuado volumen pulmonar e intercambio gaseoso. Con el surgimiento del surfactante pulmonar y del CPAP -presión continua en la vía aérea- la disminución en el uso de ventilación mecánica ha sido relacionada con menores tasas de injuria pulmonar secundarias a volutrauma, atelectrauma y biotrauma, traduciéndose en menor edema, inflamación, fibrosis que hacen parte de la fisiopatología de la DBP.<sup>3-6</sup>

Actualmente el uso de CPAP con administración de surfactante precoz para manejo en el recién nacido pretérmino con dificultad respiratoria por déficit de surfactante es la estrategia más eficiente consiguiendo menor tasa de DBP y muerte.<sup>7</sup> Sin embargo, la falla del CPAP podría conllevar a eventos adversos generando más morbilidad y mortalidad.<sup>8</sup>

A pesar de toda la investigación acerca del CPAP no están bien identificados los factores asociados al fracaso de esta estrategia ventilatoria, por lo que se requieren más estudios enfocados a establecer estos factores; así lograr consenso en el manejo de estos pacientes en el Hospital Universitario de Santander.

## **1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados con el fracaso del CPAP en los recién nacidos de menos de 33 semanas con síndrome de dificultad respiratoria por déficit de surfactante que recibieron INSURE más CPAP?

## **1.3 JUSTIFICACIÓN**

En el Hospital Universitario de Santander se administra surfactante de forma temprana junto con extubación a CPAP nasal como estrategia de manejo inicial en los recién nacidos prematuros con SDR por déficit de surfactante. Esta estrategia ha sido muy exitosa en la unidad neonatal, donde se atiende en promedio 95 pacientes/año; sin embargo, en un estudio de cohorte realizado con recién nacidos de 28 a 32 semanas de edad gestacional que presentaron SDR entre los años 2007 al 2011 se encontró fracaso en el 16.5% de los pacientes, requiriendo mayor tiempo en ventilación mecánica y presentando mayor riesgo de muerte.<sup>9</sup> Pero al comparar los 29 pacientes en los que fracasó el CPAP con los 147 en los que se obtuvo éxito, no se encontró ningún factor de riesgo asociado con el fracaso, aunque en cinco de los aspectos evaluados no fue posible establecer de

forma incontrovertible su no asociación dado el bajo poder y la baja incidencia de exposición que representan tales factores. Estos fueron la historia de esteroides prenatales con esquema completo (26.5% entre los pacientes exitosos y 13.8% entre quienes el CPAP fracasó;  $p=0.105$ ), el ser hijo de un embarazo que cursa con hipertensión arterial de cualquier naturaleza (19.7% vs 34.5%,  $p=0.080$ ), Apgar entre 4 y 6 a los cinco minutos de vida (2.0% vs 7.0%,  $p=0.138$ ), diagnóstico de asfixia perinatal (4.1% vs 10.3%,  $p=0.162$ ) y el diagnóstico de neumonía connatal (22.5% vs 37.9%,  $p=0.078$ ).

Por tanto, se consideró pertinente continuar esta línea de investigación adoptando los datos que ya se tienen de éste estudio anterior y junto con los registros de neonatos que ha requerido CPAP hasta el año 2015 en el hospital, establecer mediante este estudio de cohortes los factores asociados al fracaso del CPAP, que permita a futuro replantear el enfoque inicial de estos pacientes.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GENERAL**

Establecer los factores asociados al fracaso del CPAP en recién nacidos prematuros menores de 33 semanas de edad gestacional atendidos en el Hospital Universitario de Santander entre enero de 2006 a octubre de 2015 que recibieron manejo con INSURE más CPAP nasal por síndrome de dificultad respiratoria por déficit de surfactante

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- ❖ Determinar si los siguientes son factores o confusores del fracaso del CPAP nasal:
  - Edad gestacional
  - Sexo
  - Apgar al minuto y los cinco minutos
  - Peso al nacer
  - Esquema completo de corticoides prenatales
  - Ruptura prematura de membranas
  - Diabetes gestacional materna
  - HTA asociada al embarazo
  - Corioamnionitis y otras infecciones maternas activas
  - Diagnóstico de asfixia perinatal
  
- ❖ Establecer si hay diferencias entre los neonatos en quienes fracasa el CPAP frente a quienes no fracasa en cuanto a los desenlaces secundarios:
  - Letalidad
  - Incidencia de neumopatía crónica

- Incidencia de hemorragia intraventricular (HIV)
- Incidencia de sepsis
- Incidencia de enterocolitis necrotizante (ECN)
- Incidencia de síndrome de escape de aire

### 3. ESTADO DEL ARTE

De los 130 millones de nacimientos que ocurren cada año en el mundo, en alrededor de 4 millones se presenta muerte, de las cuales el 98% ocurren en los países en vía de desarrollo.<sup>1</sup> Las principales causas asociadas con esta mortalidad son nacimientos prematuros (28%), infecciones severas (36%) y complicaciones de la asfixia (23%), todas relacionadas con trastornos respiratorios neonatales, siendo éste un gran problema de salud pública que conlleva a mayores costos hospitalarios.<sup>10</sup>

El trastorno respiratorio neonatal más frecuente es el síndrome de dificultad respiratoria por déficit de surfactante (SDR), cuya incidencia y gravedad aumenta al disminuir la edad gestacional; con mayor incidencia en neonatos menores de 32 semanas de gestación, alcanzando hasta un 50% entre la semana 26 y 28.<sup>2</sup>

Desde 1959 Avery y Mead manifestaron que la deficiencia de surfactante alveolar es el principal factor en la fisiopatología del SDR, sin embargo, la alteración en la función pulmonar del prematuro no es solo por inmadurez bioquímica, déficit de surfactante, sino también por la falta de desarrollo de las vías aéreas terminales que permitan establecer el intercambio gaseoso, además de la falta de una pared torácica rígida y de una adecuada musculatura diafragmática.<sup>2,11</sup>

La displasia broncopulmonar (DBP) definida como la necesidad de oxígeno suplementario para los neonatos menores de 32 semanas a las 36 semanas de edad corregida y para los mayores de 32 semanas después de los 28 días de vida, es la enfermedad pulmonar crónica más frecuente en los recién nacidos pretérmino con muy bajo peso al nacer. Es causada por la falta de desarrollo pulmonar y la vulnerabilidad a lesiones directas como barotrauma e hiperoxia por las técnicas ventilatorias, produciendo activación de la cascada inflamatoria que junto a la sobredistensión de las vías aéreas y del parénquima pulmonar favorecen

la isquemia y necrosis. Finalmente hay una disminución de tamaño alveolar y organización anómala de su vasculatura.<sup>6</sup>

A pesar que con los avances en el cuidado perinatal ha disminuido la mortalidad, aún persiste morbilidad a corto y largo plazo principalmente por DBP y sus complicaciones, lo cual resalta el alto costo económico que las enfermedades respiratorias neonatales aportan para un país.<sup>3,4</sup> Por tanto, el abordaje del SDR ha sido un tema de gran interés científico desde hace más de 20 años, estableciendo diferentes estrategias para su manejo que han sido replanteadas en busca de métodos menos invasivos.

El surfactante pulmonar conocido desde 1990, es una herramienta importante en el manejo del SDR, con disminución de mortalidad, frecuencia de neumotórax y de displasia broncopulmonar dando un cambio en la perspectiva de manejo. Sin embargo, su administración junto a ventilación mecánica es discutida, por su implicación en el desarrollo de injuria pulmonar a causa de volutrauma, atelectrauma y biotrauma, que conlleva a edema, inflamación y fibrosis incrementando el riesgo de presentar DBP.<sup>6</sup> Además, de su efecto proinflamatorio con elevación en niveles de citoquinas provocado tan solo con un breve periodo de ventilación mecánica.<sup>12</sup> No solo predispone a DBP, también se ha descrito como factor de riesgo para parálisis cerebral y trastornos del aprendizaje en recién nacidos prematuros.<sup>13</sup>

En un estudio descriptivo realizado en Chile, se analizaron 54 recién nacidos en su mayoría pretérmino (42 pacientes), que requirieron manejo con ventilación mecánica principalmente por déficit de surfactante (46.3%); con un seguimiento de 17 meses concluyeron complicaciones de esta intervención en 57.4% de los casos, siendo las más frecuentes extubaciones, atelectasias e infecciones severas.<sup>14</sup>

Dado el mayor riesgo de enfermedad pulmonar crónica con la ventilación mecánica en prematuros con SDR, se difundió una nueva aproximación de manejo llamada INSURE -intubación, administración de surfactante y extubación a CPAP - que demostró reducción en la necesidad de ventilación mecánica y sus complicaciones.<sup>15</sup>

Así lo describió un estudio de cohorte realizado en 8 hospitales de Colombia en 2009, que incluyó 279 recién nacidos entre 27 a 31 semanas de gestación con déficit de surfactante, los cuales fueron asignados a recibir manejo con estrategia INSURE + CPAP (intervención) o CPAP solo en la primera hora de vida; reportando disminución en la necesidad de ventilación mecánica en el grupo de intervención. Igualmente reducción en la incidencia de enfermedad pulmonar crónica, y síndromes de escape de aire.<sup>7</sup>

Previamente, Verder y col. analizaron recién nacidos pretérmino menores de 35 semanas de gestación con dificultad respiratoria moderada-severa que recibieron manejo temprano con CPAP nasal y fueron aleatorizados a recibir una dosis de surfactante o a continuar con CPAP nasal solo; concluyendo que solo una dosis de surfactante redujo la necesidad de ventilación mecánica (41% vs 85%).<sup>17</sup>

Sin embargo, en 2010 un estudio internacional, CURPAP, analizó a 208 neonatos pretérmino entre 25 y 28.6 semanas de gestación que fueron aleatorizados a recibir una de dos estrategias de soporte ventilatoria al nacer; al primer grupo se le administro surfactante de forma profiláctica con extubación a CPAP y el segundo grupo se estabilizo inicialmente con CPAP con posterior administración de surfactante y de ventilación mecánica en quienes fracaso el CPAP; reportaron no encontrar diferencia significativa en la reducción de la necesidad de ventilación mecánica en los primeros 5 días de vida entre ambos grupos y tampoco de la incidencia de complicaciones.<sup>16</sup>

Sin duda, el CPAP -presión positiva continua de la vía aérea- es una de las estrategias de apoyo ventilatorio no invasivo más prometedoras, que contribuye al restablecimiento de la mecánica respiratoria en los recién nacidos pretérmino al mantener una presión positiva de soporte al final de espiración, permitiendo así el reclutamiento alveolar por aumento de la capacidad residual funcional, evitando el colapso alveolar. Además, mejora la relación ventilación-perfusión, y la oxigenación disminuyendo el trabajo respiratorio y estimulando reflejos pulmonares que activan el centro respiratorio.<sup>15</sup>

Fue introducido en 1971 por Gregory y colaboradores, quienes reportaron en su estudio la disminución significativa en la mortalidad de los recién nacidos con SDR en quienes se utilizó de forma precoz soporte con CPAP en lugar de ventilación mecánica.<sup>5</sup>

Sin embargo, solo hasta después de 1987 toma fuerza posterior a un estudio multicéntrico realizado en 8 unidades de cuidado intensivo neonatal en Estados Unidos, realizado por Avery y col, donde compararon la incidencia de enfermedad pulmonar crónica en 1625 recién nacidos prematuros con peso entre 700 y 1500 gr, reportando los mejores resultados en el hospital de Columbia (Nueva York) el cual establecía como manejo inicial CPAP con prongs nasales a neonatos con respiración espontánea y SDR, además que evitaban hiperventilación y el uso de relajantes musculares con respecto a las estrategias de manejo de los otros centros incluidos en el estudio.<sup>18</sup>

El CPAP se ha administrado a través de una variedad de métodos para el manejo de SDR; primero a través de un tubo endotraqueal (ETT), más tarde por un solo orificio nasal a través de ETT modificado o sonda nasal sola. Posteriormente, a través de interfaces superiores como máscara nasal o cánulas nasales bilaterales cortas (prongs) con reportes de incremento de éxito de CPAP, como lo describe

un metaanálisis realizado en Cochrane en 2002, donde el uso de prongs resulto estadística y clínicamente más efectivo en prevenir la reintubación.<sup>19</sup>

Actualmente el uso de CPAP con administración de surfactante precoz para manejo de los recién nacidos pretérmino con dificultad respiratoria por déficit de surfactante es la estrategia recomendada por la guía 2010 del consenso europeo de manejo neonatal del SDR, consiguiendo reducir la necesidad de intubación y de ventilación mecánica.<sup>20</sup>

Tapia y col. en un estudio multicéntrico en 5 países de Suramérica evaluaron 256 recién nacidos prematuros entre 800 y 1500gr que fueron aleatorizados a recibir uno de dos manejos, soporte con oxígeno más ventilación mecánica o manejo inicial con CPAP y luego surfactante si se instauraba dificultad respiratoria, reportando reducción en la necesidad de ventilación mecánica (29.8% vs 50.4%) y de necesidad de surfactante (27.5% vs 46.4%) en este último grupo. No encontraron diferencias significativas con respecto a frecuencia de muerte o displasia broncopulmonar.<sup>21</sup>

El estudio SUPPORT, realizo seguimiento a 1316 recién nacidos muy pretérminos entre 24 a 27 semanas de gestación, los cuales fueron asignados para recibir una de dos estrategias al nacer, evaluando como resultado primario muerte o displasia broncopulmonar. Un grupo se asignó a recibir manejo con CPAP nasal inmediatamente después de nacer y otro grupo para recibir surfactante profiláctico más ventilación mecánica en un plazo de 1 hora al nacer. Describen que no encontraron diferencia significativa en el resultado primario en ambos grupos (47% CPAP vs 51% surfactante); por el contrario, si una disminución en el número de días de ventilación mecánica y de la necesidad de corticoides posnatales para DBP en el grupo asignado a CPAP nasal.<sup>22</sup>

Otro estudio multicéntrico realizado en Oxford con 648 recién nacidos prematuros entre 26 y 29 semanas de gestación, comparo 3 estrategias de soporte respiratorio- surfactante profiláctico más ventilación mecánica, surfactante profiláctico con extubación rápida a CPAP y solo CPAP nasal- con la incidencia de muerte o displasia broncopulmonar a las 36 semanas, no encontrando diferencia significativa en el resultado primario con alguna de las 3 estrategias.<sup>23</sup>

Recientemente una revisión de estrategias de soporte respiratorio en recién nacidos prematuros publicada en Pediatrics 2014, reafirma con nivel de evidencia 1 que el uso inmediato de CPAP en prematuros extremos asociado a surfactante temprano resulta en menor tasa de DBP y muerte comparado con el uso profiláctico de surfactante.<sup>24</sup>

Diferentes estudios han evaluado la eficacia del uso de CPAP en los recién nacidos prematuros, reportando porcentajes importantes de éxito; sin embargo, también se describe un porcentaje no despreciable de fracasos, con complicaciones como sobredistensión pulmonar por aumento del espacio muerto en relación al volumen corriente, si la presión es excesiva; también aumento del shunt intrapulmonar, aumento de aire ectópico, erosiones y deformidades de las fosas nasales y potencial necrosis del tabique nasal.<sup>8,25</sup>

Aly y col. analizaron el impacto de la experiencia del personal de salud en el fracaso del CPAP, para lo cual evaluaron en 3 periodos de tiempo el uso de CPAP en neonatos de menos de 1000 gr durante 4 años, reportando que a mayor experiencia disminuyó el porcentaje de falla de CPAP de 38.5 a 13.8 y 7.4%.<sup>25</sup> Sin embargo, se han descrito múltiples variables tanto maternas como neonatales que influyen en este resultado adverso.

Ammari y col. en 2006 realizaron un estudio de cohortes retrospectivo con historias clínicas de 261 neonatos con peso menor de 1250 gr con SRD que

fueron manejados con CPAP, identificando como factores de riesgo significativamente asociados con falla temprana de CPAP la edad gestacional (<26 semanas), bajo peso (menor de 750gr) y la severidad del SDR. Reportaron falla de CPAP en las primeras 72 horas en 24% de los neonatos con menos 1250gr y en 50% de los neonatos de menos 750gr; considerando como criterios de falla FIO<sub>2</sub> > 0.6 o más, pH <7.2, PaCO<sub>2</sub> >65, y episodios recurrentes de apnea. Además describen un incremento en la mortalidad en el grupo en que fracasó el CPAP 33% (18/55 pacientes) con respecto al grupo en que fue exitoso 1% (2/174 pacientes), una mayor frecuencia de neumotórax, enfermedad pulmonar crónica, hemorragia intraventricular también fueron asociados con el fracaso del CPAP.<sup>8</sup>

Ahmed y col. analizaron 109 historias clínicas de neonatos entre 27 y 34 semanas de gestación que recibieron manejo para SDR por déficit de surfactante con método INSURE reportando 32.1% de fracasos de CPAP, con mayor riesgo de ductus arterioso persistente y muerte en éstos pacientes. Las variables asociadas a este resultado fueron el nivel de presión parcial de CO<sub>2</sub>, presión arterial y alveolar de O<sub>2</sub> y cambios radiográficos severos.<sup>26</sup>

Koti y col. reportaron en 2010 un fracaso del CPAP del 25%, asociando la no exposición a esteroides antenatales, cambios radiográficos severos, ductus arterioso persistente, sepsis/neumonía y FIO<sub>2</sub> elevadas posterior a 20 minutos de estabilización en CPAP como factores predictores para este fracaso. El análisis fue realizado en 56 neonatos entre 28 y 34 semanas de gestación que recibieron manejo inicial con CPAP en UCIN. Con respecto a otros resultados evaluados, la incidencia de neumotórax, hemorragia intraventricular, retinopatía del prematuro, estancia hospitalaria y mortalidad no se encontraron asociados de manera significativa al fracaso; a excepción de la mortalidad.<sup>27</sup>

Pillai y col. realizaron un estudio observacional prospectivo en una unidad de cuidados intensivos de Nueva Delhi incluyendo 62 neonatos pretérmino de bajo

peso que presentaron dificultad respiratoria en las primeras 24 horas de vida y recibieron manejo con solo CPAP. Reportaron 3 variables como predictoras de fracaso, edad gestacional <28 semanas, ruptura prematura de membranas y necesidad de altas concentraciones de FIO<sub>2</sub>; con un porcentaje de fracaso de 25.8% requiriendo manejo con ventilación mecánica.<sup>28</sup>

En un estudio de cohortes retrospectivo realizado en nuestra institución, entre enero/07 a diciembre/11 se analizaron 323 historias clínicas de recién nacidos de 28 a 32 semanas de edad gestacional que presentaron SDR por déficit de surfactante, de los cuales 147 recibieron surfactante más ventilación mecánica y 176 surfactante más CPAP. Se reportó fracaso del CPAP en el 16.5% de los pacientes, principalmente en hijos de madres con HTA, neonatos con Apgar de 4-6 a los 5 minutos, con asfixia perinatal y neumonía connatal, datos sin significancia estadística debido al tamaño de la muestra y a presencia de otros factores que no se midieron.<sup>4</sup>

Igualmente se reportó que los recién nacidos con fracaso del CPAP necesitaron mayor tiempo de ventilación mecánica que aquellos que la recibieron inmediatamente. Con respecto a la tasa de mortalidad, considerada hasta los 30 primeros días de vida, se reportó que entre los pacientes con CPAP exitoso fue de 0.93 muertes por mil-días persona (IC 95% 0.35 a 2.47) mientras que en fracaso de CPAP fue de 3.8 (IC 95% 1.22 a 11.77).<sup>4</sup>

Dado que aún no hay consenso en estudios mundiales ni locales con respecto a las características neonatales, maternas y de manejo asociadas con fracaso de CPAP, se consideró preciso continuar el análisis de las historias clínicas de recién nacidos con menos de 33 semanas de gestación que presentaron SDR hasta el año 2011 revisadas en 2 estudios de cohorte previos realizados en el Hospital Universitario de Santander y continuar captando los pacientes hasta el 2015, para

determinar factores de riesgo que se puedan configurar como predictores de fracaso del CPAP y así replantear el manejo inicial de estos pacientes.

## 4. METODOLOGÍA

En el Hospital Universitario de Santander se sigue el protocolo para reanimación de la Academia Americana de Pediatría para la atención del recién nacido con buen esfuerzo respiratorio que presenta signos de dificultad respiratoria, iniciando soporte con CPAP nasal con fracción inspirada de oxígeno (FIO<sub>2</sub>) al 40% por medio de un Neopuff. Esta FIO<sub>2</sub> se va ajustando según pulsoximetría para mantener una saturación de oxígeno sobre 90%.<sup>29</sup>

Según evolución de la dificultad respiratoria y con requerimiento de FIO<sub>2</sub> >40% se administra surfactante pulmonar, en la mayoría de los casos de origen natural (Survanta) a dosis de 100mg/kg, por medio de un procedimiento llamado INSURE (intubación, surfactante, extubación) más CPAP. Previamente a la intubación orotraqueal se realiza sedación con midazolam a 0.1-0.2 mg/kg en una única dosis endovenosa; posteriormente, se revisan los signos de adecuada intubación.

Durante la administración del surfactante pulmonar se lleva a cabo ventilación a presión positiva con 20 mmHg por Neopuff. Una vez finalizado el procedimiento y se corrobore patrón respiratorio espontáneo se extuba y bajo asistencia con Neopuff se suministra CPAP con PEEP de 4-5 cm de H<sub>2</sub>O, y de inmediato se traslada a la unidad de recién nacidos donde son colocados en CPAP nasal de burbuja con igual PEEP y una FIO<sub>2</sub> de 70-80% la cual se va disminuyendo progresivamente durante 24 horas según evolución clínica del paciente. Se adicionó al manejo Aminofilina 5 mg/kg IV de bolo inicial, y luego 2.5 mg/kg cada 12 horas de mantenimiento durante el tiempo que estuvieron con CPAP.

### 4.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio retrolectivo de cohortes.

## 4.2 POBLACIÓN

**4.2.1 Población Objeto.** Recién nacidos prematuros menores de 33 semanas de gestación que presentaron síndrome de dificultad respiratoria por déficit de surfactante y fueron manejados con maniobra INSURE más CPAP nasal.

**4.2.2 Población Disponible.** Recién nacidos prematuros menores de 33 semanas de gestación que presentaron dificultad respiratoria por déficit de surfactante y fueron manejados con maniobra INSURE más CPAP nasal en el Hospital universitario de Santander desde enero de 2006 a octubre de 2015.

**4.2.3 Criterios de Inclusión.** Recién nacidos menores de 33 semanas de gestación, con buen esfuerzo respiratorio, que presentaron síndrome dificultad respiratoria temprana por déficit de surfactante y recibieron manejo con INSURE más CPAP.

No se incluyeron recién nacidos con Apgar de  $\leq 3$  a los 5 minutos, necesidad de intubación durante los primeros 15 minutos de vida, diagnóstico prenatal de anomalías congénitas mayores o de ruptura prolongada de membranas mayor de 3 semanas de duración.

**4.2.4 Criterios de Exclusión.** Diagnóstico tardío de anomalías congénitas mayores, excepto persistencia del ductus arterioso. Paciente que durante el seguimiento se descartó déficit de surfactante como causa de la dificultad respiratoria.

**4.2.5 Criterios de Falla CPAP.** Recién nacidos prematuros que cumplieron los criterios de elegibilidad y que presentaron en las primeras 48 horas de instalado el CPAP al menos uno de los siguientes parámetros:

- Acidosis respiratoria (PCO<sub>2</sub> >65mmHg y pH <7.22)
- Apneas que requieran reanimación con VPP y sean recurrentes
- Desaturación persistente o recurrente por debajo de 80% que no responda al manejo de secreciones y a VPP
- Necesidad de FIO<sub>2</sub> >0.75 por más 30 minutos para mantener SO<sub>2</sub> >92%

**4.2.6 Hipótesis y Tamaño de Muestra.** Las hipótesis fueron las derivadas de la necesidad de descartar los cinco factores en las que en el estudio previo fue imposible hacerlo sin lugar a dudas y que se relacionan en la tabla 1, teniendo en cuenta que la relación de fracaso: éxito del CPAP es de 1:5, bajo una probabilidad  $\alpha=0.05$  y  $\beta=0.20$ .

Dado que se contaba con 178 pacientes captados, y que se atienden en promedio 95 pacientes al año, se incluyeron 166 más, completando 344 pacientes, cantidad suficiente para confirmar o descartar los cinco potenciales factores de riesgo.

Tabla 1. Tamaño de muestra para las hipótesis a probar

<b>Aspecto a evaluar</b>	<b>Pacientes con éxito del CPAP</b>	<b>Pacientes con fracaso del CPAP</b>	<b>Total pacientes a seguir</b>
Esquema prenatal completo de esteroides	26.5%	13.8%	224
Historia materna de embarazo con hipertensión arterial	19.7%	34.5%	201
Apgar a los cinco minutos entre 4 y 6	2.0%	7.0%	399
Diagnóstico de asfixia perinatal	4.1%	10.3%	395
Diagnóstico de neumonía connatal	22.5%	37.9%	198

### 4.3 VARIABLES

Tabla 2. Operacionalización de variables independientes

Variable	Tipo	Escala	Descripción
Edad gestacional	Cuantitativa, continua, de intervalo	Semanas	Semanas de gestación calculada a partir de la FUR o ecografía
Peso	Cuantitativa, continua, de razón	Gramos	Peso en gramos tomado en sala de partos al nacer
Sexo	Cualitativa, nominal, dicotómica	Femenino Masculino	Diferenciación de genitales externos al examen
Apgar al minuto y 5 minutos de vida	Cualitativa, ordinal, politómica	Apgar asignado al nacer	Test de evaluación clínica de la vitalidad al nacer
Esquema completo corticoides antenatales	Cualitativa, nominal, dicotómica	Si No	2 dosis intramusculares de Betametasona, cada una de 12 mg separadas por 24 horas
Ruptura prematura membranas (RPM)>18 horas	Cualitativa, nominal, dicotómica	Si No	Horas transcurridas desde ruptura espontanea membranas hasta el nacimiento
Vía del parto	Cualitativa, nominal, dicotómica	Vaginal Cesárea	Modalidad del parto: vaginal o cesárea
Corioamnionitis	Cualitativa, nominal, dicotómica	Si No	Definida por Fiebre más 2 o más de los siguientes: - Sensibilidad uterina - Líquido amniótico fétido - Taquicardia materna - Taquicardia fetal (>160lpm) - Leucocitos >15000

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Descripción</b>
Reanimación neonatal	Cualitativa, nominal, dicotómica	Si No	Procedimientos establecidos en la guía de reanimación neonatal AHA/AAP
Diabetes gestacional	Cualitativa, nominal, dicotómica	Si No	Alteración de la tolerancia a la glucosa de severidad variable que comienza o es reconocida por primera vez durante el embarazo en curso
HTA en el embarazo	Cualitativa, nominal, dicotómica	Si No	Tensión arterial igual o mayor a 140/90, ya sea clasificada como HTA asociada al embarazo, preclampsia, HTA crónica, eclampsia y síndrome HELLP
Infección vía urinaria	Cualitativa, nominal, dicotómica.	Si No	Infección del tracto urinario en la gestante, confirmada en el momento del parto

Tabla 3. Operacionalización de desenlace primario

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Descripción</b>
Falla CPAP	Cualitativa, nominal, dicotómica	Si No	Está presente alguno de los criterios definidos atrás.

Tabla 4. Operacionalización desenlaces secundarios

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Descripción</b>
Neumonía Connatal	Cualitativa, nominal, dicotómica	Si No	Dificultad respiratoria más hallazgo radiográfico de consolidación con broncograma aéreo

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Descripción</b>
Neumopatía Crónica	Cualitativa, nominal, dicotómica	Si No	Necesidad de oxígeno suplementario por al menos 28 días al momento del alta o a las 36 semanas de edad postmenstrual asociado a cambios clínicos y radiográficos
Clasificación Neumopatía Crónica	Cualitativa, ordinal, politómica	Leve Moderada Severa	Leve: aire ambiente Moderada: FIO2 <30% Severa: FIO2 >30%
Hemorragia Interventricular (HIV)	Cualitativa, nominal, dicotómica	Si No	Sangrado de la matriz germinal en prematuros. Diagnostico por ecografía
Clasificación HIV	Cualitativa, ordinal, politómica	Grado I Grado II Grado III Grado IV	Según criterios ecográficos: GI: hemorragia limitada a la matriz germinal GII: hemorragia que invade menos del 50% del ventrículo lateral GIII: hemorragia que invade más del 50% del ventrículo lateral y causa dilatación GIV: hemorragia parenquimal adyacente al ventrículo lateral
Enterocolitis necrotizante (ECN)	Cualitativa, nominal, dicotómica	Si No	Proceso gastrointestinal agudo definido por los criterios de Bell a partir del estadio IIA
Clasificación ECN	Cualitativa, ordinal, politómica	Grado I Grado II Grado III	Criterios de Bell
Síndrome escape de aire	Cualitativa, nominal, dicotómica	Si No	Presencia de enfisema intersticial, neumotórax, neumopericardio o neumomediastino en radiografía

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Descripción</b>
Sepsis	Cualitativa, nominal, dicotómica	Si No	Síndrome clínico derivado de la invasión y proliferación de bacterias, hongos y virus en el torrente sanguíneo.
Días soporte ventilatorio	Cuantitativa, continua, de razón	Valor numérico	Días de permanencia en CPAP o ventilación mecánica
Muerte	Cualitativa, nominal, dicotómica	Si No	Establecida por criterios clínicos

#### **4.4 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Se obtuvo la información de dos maneras:

1. Información de pacientes con éxito o falla del CPAP de una base de datos ya existente elaborada para un estudio previo que evaluó la eficacia de surfactante más CPAP vs ventilación mecánica en la unidad neonatal, con prematuros atendidos en los años 2006 al 2011.
2. Datos desde 2012 a 2015 de los pacientes que estuvieron hospitalizados con CPAP en la unidad neonatal, donde se registró entre otros, si presentó falla o éxito del CPAP y conducta que realizó. Con estos registros se buscó en la oficina de estadística el archivo en físico de las historias clínicas que se realizaron antes de instaurarse el registro digital. Igualmente, con los registros se buscó en el programa Dinámica Gerencial las historias clínicas de los demás pacientes y se registraron los datos pertinentes en el formato propuesto para este estudio (anexo A).

#### **4.5 ESTRATEGIA DE ANÁLISIS**

El análisis se realizó en Stata/SE 12.1 para Windows® (StataCorp, College Station, 2013). Las variables nominales y ordinales se describieron con las proporciones de cada una de sus categorías, mientras que las discretas y continuas con medianas y recorrido intercuartil (RIQ) dado que no tenían distribución normal. Se estimó la función de supervivencia libre de fracaso de CPAP y el riesgo de puntual de falla de CPAP por medio de la estrategia de Kaplan y Meier. La asociación entre los factores estudiados y el fallo del CPAP se estimó desde las perspectivas de incidencia acumulada con regresión binomial para estimar el riesgo relativo (RR), de densidad de incidencia con la regresión de Cox para estimar el hazard ratio (HR), y de supervivencia sin falla del CPAP según Kaplan y Meier. Se evaluó la significancia estadística de las posibles diferencias por medio de las pruebas  $X^2$  para las proporciones y log-rank para las curvas de supervivencia, aceptando como significativo un  $\alpha < 0.05$ .

#### **4.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este proyecto de investigación se basó en los principios éticos promulgados en la declaración internacional de Helsinki modificadas en el año 2013,<sup>30</sup> protegiendo los derechos de los pacientes participantes, procediendo de la siguiente manera:

- a) Se analizaron los datos de historias clínicas de recién nacidos prematuros hospitalizados en la unidad de cuidado intermedio del HUS los cuales presentaron síndrome dificultad respiratoria por déficit de surfactante y requirieron manejo con surfactante más CPAP. Los datos de los neonatos atendidos entre 2006 a 2011 estaban en una base de datos previamente elaborada para un estudio de cohorte ya presentado. Los datos de esta fecha hasta 2015 se encontraban en un registro en la unidad neonatal.

b) Una vez se identificaron estos registros, se procedió a buscar las historias clínicas, en archivo general las realizadas antes del 2012, y las restantes en el sistema Dinámica Gerencial. Una vez se seleccionaron los pacientes según los criterios de inclusión, se asignó un código el cual facilitó el manejo de los datos y era imposible la identificación de cualquier paciente del estudio.

Con esta investigación se pretendió contribuir con evidencia para que a futuro se replantee el enfoque inicial de los pacientes con factores asociados a fracaso de CPAP y así evitar desenlaces adversos.

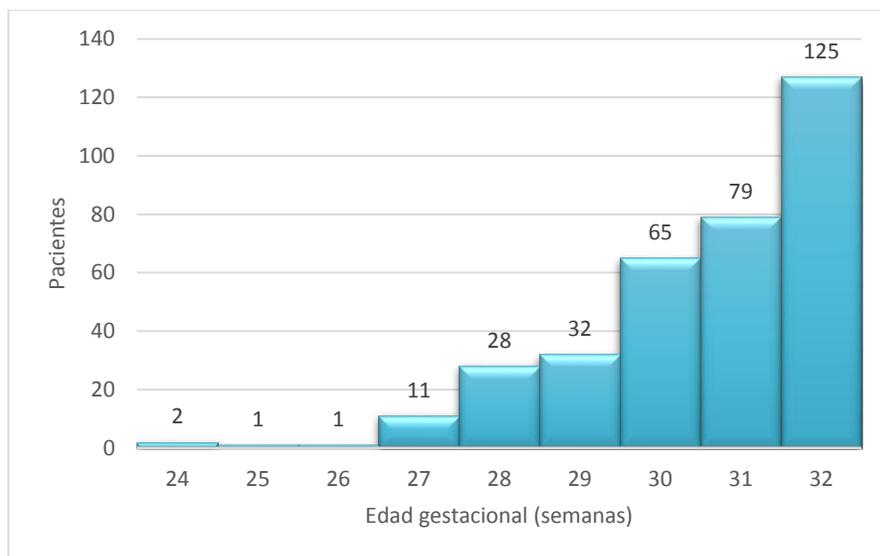
Esta investigación siguió las normas establecidas en la Resolución 0008430 de 1993 del Ministerio de Salud, considerándose el presente estudio sin riesgo, teniendo en cuenta el artículo 11, dado que la información se obtuvo de forma retrolectiva de historias clínicas de recién nacidos prematuros que requirieron manejo con CPAP.

## 5. RESULTADOS

Entre 2006 y 2015 fueron atendidos 395 recién nacidos prematuros menores de 33 semanas de edad gestacional en el Hospital Universitario de Santander por dificultad respiratoria de aparición temprana y progresiva y se les administró INSURE con CPAP de burbuja. De esta población, 51 tuvieron Apgar menor de 3 a los 5 minutos de vida o malformaciones congénitas mayores, de tal forma que 344 pacientes cumplieron criterios de inclusión.

En total 146 (42.4%) fueron de sexo femenino y 198 (57.6%) masculino. La mediana de la edad gestacional fue 31 (RIQ 30 a 32) semanas (figura 1); 15 (4.3%) tenían menos de 28 semanas, 60 (17.4%) entre 28 y 29 semanas y 269 (78.2%) 30 o más semanas.

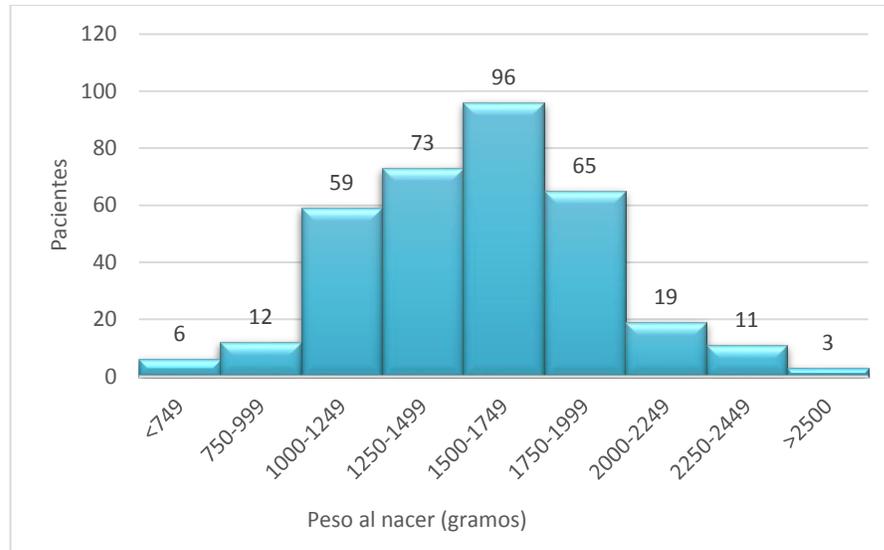
Figura 1. Edad gestacional de los pacientes incluidos en el estudio



La mediana del peso al nacer fue de 1550 (RIQ 1295 a 1780) gr (figura 2); 18 (5.2%) tenían menos de 1000 gr, 291 (84.6%) entre 1000 y 2000 gr y 33 (9.6%)

mayor de 2000 gr; 320 (93.0%) de los neonatos tenía un peso adecuada para la edad gestacional, 17 (4.9%) bajo peso y 7 (2.0%) grandes para la edad gestacional.

Figura 2. Peso al nacer de los pacientes incluidos en el estudio

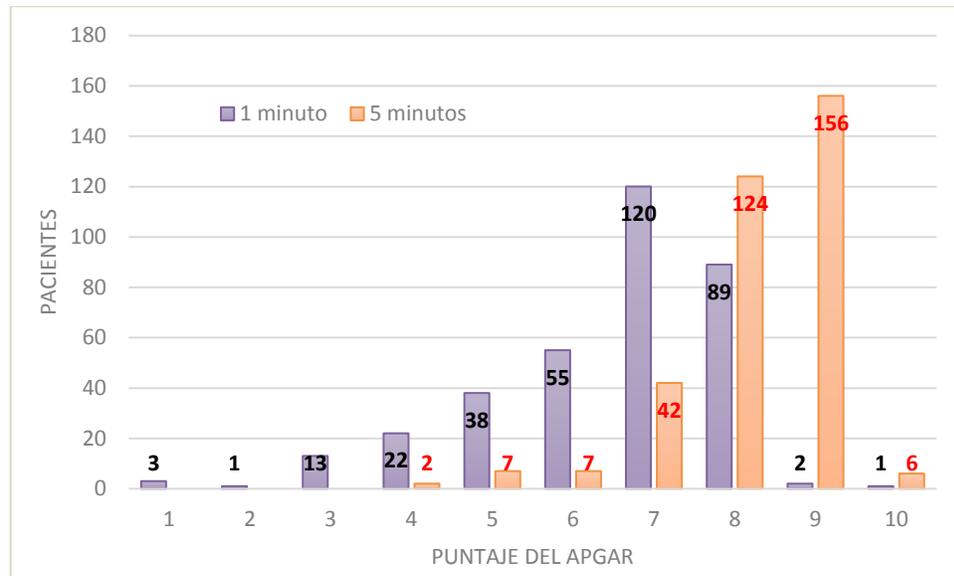


La comorbilidad materna más frecuente fueron los trastornos hipertensivos del embarazo en 83 (24.1%) pacientes, seguido de 69 (17.4%) con ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas de evolución, 49 (14.2%) con corioamnionitis, 39 (11.3%) con infección de vías urinarias y 6 (1.7%) pacientes con diabetes.

Un total de 119 (34.6%) pacientes recibieron betametasona con esquema completo, 113 (32.8%) esquema incompleto y 112 (32.6%) no recibieron dosis alguna.

La escala de Apgar al minuto fue menor de 3 en 17 (5.0%) pacientes, de 4 a 6 en 115 (33.4%) y mayor de 7 en 212 (61.6%); y a los 5 minutos menor de 7 en 16 (4.7%) y mayor en 328 (95.3%) pacientes (figura 3).

Figura 3. Apgar al minuto y cinco minutos de los pacientes incluidos



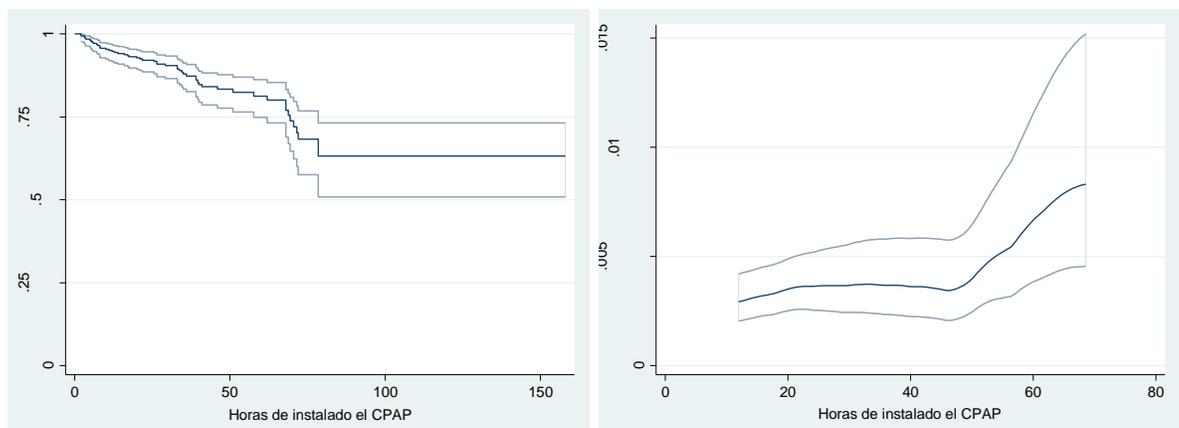
De los 344 pacientes, 190 (55.2%) necesitaron reanimación neonatal, 178 (93.7%) sólo con ventilación a presión positiva (VPP), 9 (4.7%) con VPP y compresiones torácicas, y 4 (2.1%) con VPP, compresiones torácicas (CT) y medicamentos (adrenalina). Adicional a dificultad respiratoria por déficit de surfactante, en estos recién nacidos prematuros se hizo también el diagnóstico de neumonía connatal en 68 (19.8%).

La incidencia de falla del CPAP se estimó tanto como incidencia acumulada como número de eventos por cada mil horas de CPAP instalado.

Un total de 53 pacientes cumplieron criterios de falla de CPAP, 25 (47.2%) en las primeras 24 horas luego de instalado este y 28 (52.8%) posteriormente. Esto representa una incidencia acumulada de fracaso de 14.9% y una densidad de incidencia de 3.90 fracasos por cada 1000 horas de CPAP instalado. El panel izquierdo de la figura 4 muestra la función de supervivencia libre de fracaso de CPAP, en el que es evidente que el fallo del mismo se da entre las 2 horas y las 78.5

horas de instalado, tiempo luego del cual no se dan eventos nuevos; sin embargo, el panel derecho de esta misma figura muestra que el riesgo puntual de falla de CPAP es relativamente similar en las primeras 48 horas de instalado el dispositivo, pero mucho mayor luego de este tiempo de instalación.

Figura 4. Función de sobrevivida libre de fracaso de CPAP (panel izquierdo) y riesgo de puntual de falla de CPAP (panel derecho)



Los eventos de fracaso del CPAP correspondieron a 16 de las 146 mujeres (10.9%) y 37 de los 198 hombres (18.7%), con un RR de fracaso de CPAP hombres vs mujeres de 1.71 (IC 95% 0.99 a 2.94;  $p=0.055$ ), diferencia en el límite de la significancia estadística. En la tabla 5 se aprecia la comparación por cada variable independiente de la incidencia de fracaso de CPAP. Hay mayor fracaso de CPAP en pacientes de menor edad gestacional, de menor peso al nacer, que tengan necesidad de reanimación, con diagnóstico de neumonía connatal, con antecedente de coriamnionitis materna, que se les colocara mayor PEEP al momento de instalar el CPAP y los de sexo masculino.

Tabla 5. Incidencia de fracaso de CPAP según las variables independientes disponibles

Variable	Fracaso CPAP	Valor p
Sexo	Femenino	16/146 (11.0%)
	Masculino	37/198 (18.7%)
Parto	Vaginal	13/73 (17.8%)
	Cesárea	40/271 (14.8%)
Peso	<1000 gr	8/18 (44.4%)
	1000-1499 gr	22/132 (16.7%)
	1500-1999 gr	20/161 (12.4%)
	≥2000 gr	3/33 (9.1%)
Peso al nacer según edad gestacional	Adecuado	48/320 (15.0%)
	Pequeño	3/17 (17.7%)
	Grande	2/7 (17.7%)
Edad gestacional	<28 sem	7/15 (46.7%)
	28- 29.6 sem	13/60 (21.7%)
	≥30 sem	33/269 (12.3%)
Diabetes materna	Si	1/6 (16.7%)
	No	52/338 (15.4%)
HTA	Si	13/83 (15.7%)
	No	40/261 (15.4%)
RPM	Si	8/69 (11.6%)
	No	45/275 (16.4%)
IVU	Si	9/39 (23.0%)
	No	44/305 (14.4%)
Corioamnionitis	Si	13/49 (26.5%)
	No	40/295 (13.6%)
Corticoides antenatales	No	19/212 (17.0%)
	Esq incompleto	19/113 (16.8%)
	Esq completo	15/119 (12.6%)

Variable		Fracaso CPAP	Valor p
Apgar minuto 5	7 a 10	49/328 (15.0%)	0.276
	4 a 6	4/16 (25.0%)	
Reanimación	Ninguna	14/154 (9.1%)	<b>0.009</b>
	VPP	36/178 (20.2%)	
	VPP+CT	1/8 (12.5%)	
	VPP+CT+Medic	2/4 (50.0%)	
Neumonía connatal	Si	17/68 (25.0%)	<b>0.014</b>
	No	36/276 (13.0%)	
PEEP inicial	4	43/308 (14.0%)	<b>0.043</b>
	5	6/26 (23.0%)	
	6	4/10 (40.0%)	
Año aplicación CPAP	<2008	23/104 (22.0%)	0.270
	2009-2011	18/132 (13.6%)	
	>2012	12/108 (11.0%)	

Al ajustar los posible factores asociados con el fracaso del CPAP, se encuentran que son factores de riesgo la edad gestacional inferior 28 semanas (RR 2.62, IC95% 1.39 a 4.94) y la necesidad de reanimación con ventilación a presión positiva independientemente de que se necesiten otras acciones de reanimación (RR 1.97, IC95% 1.09 a 3.54); a su vez, quedan en el límite de la significancia estadística el sexo masculino (RR 1.61, IC95% 0.95 a 2.70) y el antecedente de corioamnionitis materna (RR 1.58, IC95% 0.93 a 2.66).

Ahora bien, el riesgo de tiempo a la falla del CPAP con la regresión de Cox, los factores asociados con la velocidad del evento son tanto la edad gestacional <28 semanas (HR 4.02, IC95% 1.73 a 9.34) como que esta estuviese al nacer entre 28 y 29 semanas (HR 1.93, IC95% 1.00 a 3.71), todo comparado con lo que sucede en los neonatos de 30 a 32 semanas de edad gestacional; el antecedente materno de corioamnionitis (HR 2.60, IC95% 1.36 a 4.96), sexo masculino (HR 2.22, IC95% 1.22 a 4.05) y un PEEP inicial de 6 cm de agua (HR 2.96, IC95% 1.01 a 8.68); la

necesidad de reanimación no se asocia con la velocidad de falla de CPAP (HR 1.69, IC95% 0.90 a 3.14). Estos hallazgos se reafirman al analizar la velocidad en que se produce el fracaso del CPAP en las curvas de Kaplan-Meier (figuras 4 y 5), aunque según peso al nacer y necesidad de reanimación son significativas (figura 6).

Figura 5. Análisis de sobrevida de fracaso de CPAP según edad gestacional (izquierda,  $p < 0.001$ ) e historia materna de corioamnionitis ( $p = 0.002$ ).

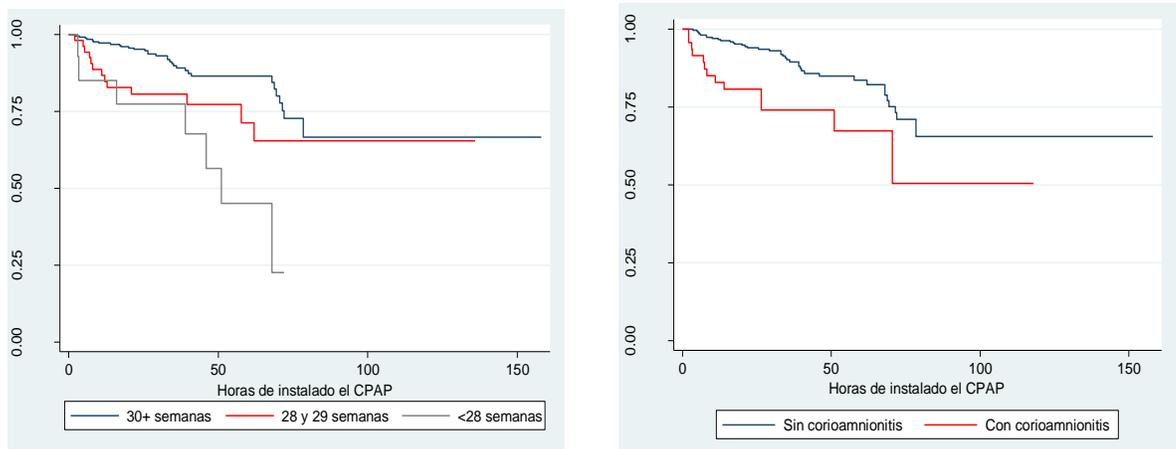


Figura 6. Análisis de sobrevida de fracaso de CPAP según sexo neonatal (izquierda,  $p = 0.007$ ) y valor de PEEP inicial ( $p = 0.083$ ).

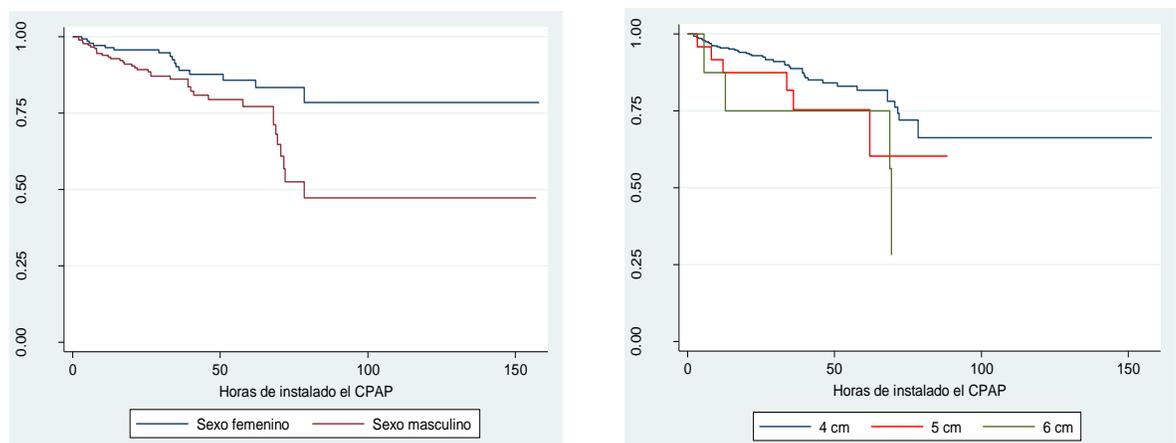
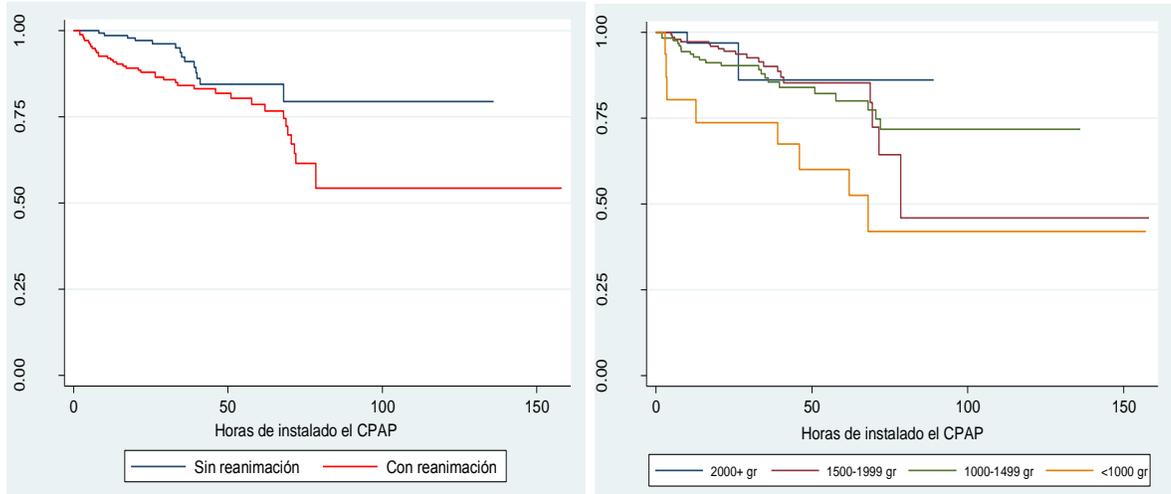


Figura 7. Análisis de supervivencia de fracaso de CPAP según necesidad de reanimación (derecha,  $p=0.014$ ) y el peso al nacer ( $p=0.040$ ).



En la tabla 6 se describe la incidencia de los desenlaces adversos secundarios. Los más frecuentes fueron sepsis y neumopatía crónica. Diez de las veinte muertes ocurrieron en las primeras dos semanas de vida; estos 20 fallecimientos estuvieron relacionados con insuficiencia respiratoria (12 pacientes), sepsis (8 pacientes) y con HIV (3 pacientes), de tal forma que tres de estos pacientes presentaron más de una causa de mortalidad.

Tabla 6. Incidencia de desenlaces secundarios

Desenlace secundario	Total pacientes (n= 344)	Desenlace del CPAP		Valor de p
		Éxito (n=291)	Fracaso (n=53)	
Neumopatía crónica	48 (14.0%)	37 (12.7%)	11 (20.7%)	0.120
HIV GIII-IV	6 (1.7%)	1 (0.3%)	5 (9.4%)	<0.001
ECN	17(4.5%)	15 (5.1%)	2 (3.7%)	0.670
Neumotórax	7 (2.0%)	5 (1.7%)	2 (3.8%)	0.330
Sepsis	100 (29.1%)	80 (27.5%)	20 (37.7%)	0.131
Muerte	20 (5.8%)	14 (4.8%)	6 (11.3%)	0.063

El fracaso del CPAP está relacionado con la incidencia de HIV grados III y IV, aún luego de ajustar por la edad gestacional, con OR de 16.46 (IC95% 1.74 a 155.46), aunque los menores de 28 semanas de edad gestacional también tiene mayor riesgo (OR 29.37, IC95% 2.53 a 341.12). Este fenómeno no se repite en relación con la letalidad, el OR del fracaso del CPAP para muerte es de 1.91 (IC95% 0.49 a 4.61) mientras que es de 9.89 (IC95% 2.72 a 35.95) entre los menores de 28 semanas de edad gestacional.

## 6. DISCUSIÓN

Este estudio encontró falla de CPAP en 14.9% de los pacientes, 47.2% en las primeras 24 horas de instalado este y el 52.8% posteriormente. Los factores asociados fueron una edad gestacional inferior de 28 semanas y la necesidad de reanimación con ventilación a presión positiva, independiente de la necesidad de otras maniobras de reanimación.

Evaluando la velocidad en la que ocurre la falla del CPAP, se encontró igualmente que una menor edad gestacional, el antecedente de coriamnionitis y el sexo masculino están directamente asociados, incluyendo también el CPAP inicial > 6 cm de agua, y en este caso la reanimación no fue predictor.

Los desenlaces adversos secundarios más frecuentes fueron sepsis, neumopatía crónica y muerte, ésta última relacionada a insuficiencia respiratoria, sin embargo, sin diferencia estadística entre el éxito o falla del CPAP con ninguno de estos desenlaces. Igualmente sin relación el neumotórax se encontró en 3.8% de los fracasos. Por el contrario, la incidencia de HIV grados III y IV sí estuvo asociada a la falla del CPAP.

Este trabajo fue realizado en un hospital de III nivel, con un servicio de obstetricia exclusivamente de alto riesgo obstétrico, centro de referencia de la red pública del nororiente Colombiano, donde se atienden en promedio 180 partos al mes, la mayoría con una comorbilidad materna o fetal asociada. En esta institución la falla de CPAP se ha mantenido estable desde el 2006, y es menor que la reportada en otros estudios.

El estudio COIN, reportó fracaso en el 46% de recién nacidos entre 25-28.5 semanas de gestación que recibieron CPAP sin surfactante, con una mediana de tiempo de 6.6 horas y 9.1% de neumotórax en estos que fracasaron. La mayor

falla de CPAP puede estar relacionada con la menor edad gestacional, factor de riesgo descrito, sin embargo, hay que tener en cuenta que estos pacientes no recibieron surfactante.<sup>31</sup> Posteriormente, el estudio CURPAP encontró falla en un 33% y neumotórax en 6.7% al evaluar pacientes menores de 28 semanas, en este caso compararon la administración profiláctica de surfactante más CPAP o solo éste como estrategia inicial.<sup>16</sup>

Con respecto a los factores relacionados con el fracaso de CPAP, Ammari y col. hallaron falla en 24% y 50% de recién nacidos con peso menor de 1250 gr y 750 gr respectivamente, e identificaron una menor edad gestacional (<26 semanas), un bajo peso al nacer(<750gr) y la severidad del SDR como factores de riesgo.<sup>8</sup>

En nuestro estudio, la edad gestacional también fue un factor predictor importante; sin embargo, las edades gestacionales fueron mayores y todos recibieron surfactante antes de la instalación del CPAP. Ahmed y col. describieron 109 pacientes que recibieron surfactante más CPAP con falla en 32.1%, el doble que la nuestra, asociando un peso menor de 1000 gr, el nivel de presión parcial de CO<sub>2</sub> y cambios radiográficos severos como predictores.<sup>26</sup> No tuvieron en cuenta parámetros clínicos como el Apgar al minuto y la necesidad de reanimación, pero si parámetros gasométricos y radiográficos que no se contemplaron en el actual estudio.

Koti y col. reportan fracaso del CPAP en el 25% de 56 pacientes, los cuales sólo la mitad recibió surfactante; los cambios radiográficos severos, el no recibir corticoides prenatales, tener ductus arterioso persistente, sepsis/neumonía y FiO<sub>2</sub> ≥50% después de 20 minutos fueron los factores asociados a este fracaso.<sup>27</sup> En nuestro estudio el uso de corticoides no mostró estar asociado con la incidencia del fracaso del CPAP y no se asumió la FiO<sub>2</sub> como variable, ni el ductus arterioso, dada la baja frecuencia de este diagnóstico en nuestra población (1 paciente). Pillai y col. también encontraron falla de CPAP en 25.8%,<sup>28</sup> la edad

gestacional menor de 28 semanas al igual que en nuestro estudio fue asociada con este fracaso, además de la ruptura prematura de membranas y la necesidad de altas concentraciones de  $\text{FiO}_2$ ; estos pacientes tampoco recibieron surfactante.

Rocha y col. hallaron falla en 20.6%, asociado a la necesidad de  $\text{FiO}_2 > 0.3$  en la reanimación, a una presión  $>6$  cm de  $\text{H}_2\text{O}$ , necesidad de  $\text{FiO}_2 > 0.4$  en las primeras 4 horas de vida, requerir  $\text{FiO}_2 > 0.25$  en las primeras 4 horas en hombres, y tener SDR con criterios para surfactante.<sup>32</sup> En nuestro estudio se administró surfactante en todos los pacientes previo a la instalación del CPAP y se utilizaron  $\text{FiO}_2$  más altas, pero no se realizó análisis por horas de la  $\text{FiO}_2$  requerida. Dargaville y col, recientemente reportaron fracaso del CPAP en el 43 y 21% de recién nacidos entre 25 a 28 y 29 a 32 semanas respectivamente, con incremento en neumotórax (8.1 y 11% vs 0.36 y 0.37%), en la duración del soporte ventilatorio y estancia hospitalaria 2-3 veces más en los pacientes que recibieron soporte con CPAP sin surfactante vs ventilación mecánica inicial.<sup>33</sup>

Rojas y col. realizó un estudio multicéntrico del cual hicimos parte, comparó CPAP sin surfactante vs CPAP mas surfactante en prematuros entre 27 y 32 semanas de gestación, encontrando disminución en el fracaso de 39 % a 26%, escape de aire de 9% a 2%, neumopatía crónica de 59% a 40% respectivamente a favor de los que se usó surfactante.<sup>7</sup>

Nuestra baja frecuencia en falla de CPAP y de desenlaces adversos puede estar relacionado al uso temprano de surfactante en los recién nacidos que recibieron CPAP, lo que impacta en la fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria del prematuro. Sin embargo, el no tener disponible gases de cordón para el diagnóstico de asfixia, ni evaluar el tiempo al que fue instalado el CPAP, variables que podrían estar asociadas y no fueron medidas, son una debilidad en este estudio.

En conclusión, una edad gestacional menor de 28 semanas y la necesidad de reanimación con ventilación a presión positiva son factores asociados al fracaso del CPAP.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LAWN JE, COUSENS S, ZUPAN J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why?. *Lancet* 2005; 365:891–900.
2. AINSWORTH SB. Pathophysiology of Neonatal Respiratory Distress syndrome Implications for Early Treatment Strategies. *Treat Respir Med* 2005; 4(6):423-37.
3. KLINGER G, SIROTA L, LUSKY A, REICHMAN B. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants is associated with prolonged hospital stay. *J Perinatol* 2006; 26(10):640-44.
4. ROJAS MX, RODRÍGUEZ DC, TAMAYO R, DENNIS RJ, LOZANO JM, ROJAS C, et al. Costos médicos directos del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido en Colombia. *Coyuntura económica: investigación económica y social* 2013; 2:167-183.
5. DUNN, P. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) using the Gregory Box. *Proc Roy Soc Med* 1974; 67:245-7.
6. O'REILLY M, SOZO F, HARDING R. Impact of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia on the developing lung: Long-term consequences for respiratory health. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2013; 40:765–73.
7. ROJAS MA, LOZANO J, ROJAS MX, LAUGHON M, BOSE C, RONDON M. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: A randomized, controlled Trial. *Pediatrics* 2009; 123:137-42.

8. AMMARI A, SURI M, MILISAVLJEVIC V, SAHNI R, BATEMAN D, SANOCKA U. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *Newborn Infant Nurs Rew* 2006; 6:68-75.
9. PÉREZ LA, GONZÁLEZ DM, ÁLVAREZ KM, DÍAZ LA. CPAP nasal vs ventilación mecánica en prematuros de 28 a 32 semanas de edad gestacional con administración precoz de surfactante pulmonar. *Biomédica* 2014; 34:612-23
10. BECK S, WOJDYLA D, SAY L, BETRAN A, MERIALDI M, REQUEJO H, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010; 88:31–38.
11. AVERY ME, MEAD MD. Surface Properties in Relation to Atelectasis and Hyaline Membrane Disease. *Am J Dis Child* 1959; 97:517-23.
12. BOHRER B, SILVEIRA RC, NETO EC, PROCIANOY RS. Mechanical ventilation of newborns infant changes in plasma pro- and anti-inflammatory cytokines. *J Pediatr* 2010; 156:16-19.
13. ALY, H. Mechanical ventilation and cerebral palsy. *Pediatrics* 2005; 115(6): 1765–67.
14. RODRIGUEZ S, BANCALARI A, PANDOLFI E. Ventilación Mecánica en una Unidad de Neonatología. *Rev Chil Pediatr* 198; 4:350-54.
15. VERDER H, BOHLIN K, KAMPER J, LINDWALL R, JONSSON B. Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress síndrome and prevention of bronchopulmonary displasia. *Acta Paediatrica* 2009; 98:1400–08.

16. SANDRI F, PLAVKA R, ANCORA G, SIMEONI U, STRANK Z, MARTINELLI S. Prophylactic or early selective surfactant combined with CPAP in very preterm infants. *Pediatrics* 2010; 125:1402-09.
17. VERDER H, ROBERTSON B, GREISEN G, EBBESEN F, ALBERTSEN P, LUNDSTROM K. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1994; 331:1051-55.
18. AVERY ME, TOOLEY WH, KELLER JB, HURD SS, BRYAN MH, COTTON RB. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987; 79:26-30.
19. DE PAOLI AG, DAVIS PG, FABER B, MORLEY CJ. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; 3:1-10.
20. SWEET DG, CARNIELLI V, GREISEN G, HALLMAN M, OZEK E, PLAVKA R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants 2010. *Update Neonatology*. 2010; 97:402–17.
21. TAPIA J, URZUA S, BANCALARI A, MERITANO J, TORRES G, FABRES J, et al. Randomized Trial of Early Bubble Continuous Positive Airway Pressure for Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr* 2012; 161(1):75-80.
22. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm Infants. *N Engl J Med* 2010;362:1970-9.

23. DUNN M, KAEMPF J, KLERK A, KLERK R, REILLY M, HOWARD D, et al. Randomized Trial Comparing 3 Approaches to the Initial Respiratory Management of Preterm Neonates. *Pediatrics* 2011; 128:1069-76
24. PAPILE LA, POLIN R, CARLO W, TAN R. Respiratory Support in Preterm Infants at Birth. *Pediatrics* 2014; 133, 170-74.
25. ALY H, MILNER JD, PATEL K, EL-MOHANDES AA. 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.
26. CHERIF A, HACHANI C, KHROUF N. Risk Factors of the Failure of Surfactant Treatment by Transient Intubation during Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Preterm Infants. *American journal of perinatology* 2008; 25(10):647-52.
27. KOTI J, MURKI S, GADDAM P, REDDY A, RAMI D. Bubble CPAP for Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants. *Indian pediatrics* 2010; 47(17):139-43.
28. PILLAI M, SANKAR M, MANI K, AGARWAL R, PAUL V, DEORARI A. Clinical Prediction Score for Nasal CPAP Failure in Pre-term VLBW Neonates with Early Onset Respiratory Distress. *Journal of tropical pediatrics* 2011; 57:274-9.
29. AMERICAN HEART ASSOCIATION AND AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Manual de reanimación neonatal. 5ª ed. 2010.
30. DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Octubre 2013.

31. MORLEY CJ, DAVIS PG, DOYLE LW, BRION LB, HASCOET JM, CARLIN JB. Nasal CPAP or Intubation at Birth for Very Preterm Infants. *N Engl J Med* 2008; 358:700-8.
32. ROCHA G, FLOR-DE-LIMA F, PROENCA E, CARVALHO C, QUINTAS C, MARTINS T, et al. Failure of early nasal continuous positive airway pressure in preterm infants of 26 to 30 weeks gestation. *Journal of Perinatology* 2013; 33: 297–301.
33. DARGAVILLE PA, GERBER A, JOHANSSON S, DE PAOLI AG, KAMLIN OF, ORSINI F, et al. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics* 2016; 138:e20153985.

## BIBLIOGRAFÍA

AINSWORTH SB. Pathophysiology of Neonatal Respiratory Distress syndrome Implications for Early Treatment Strategies. *Treat Respir Med* 2005; 4(6):423-37.

ALY H, MILNER JD, PATEL K, EL-MOHANDES AA. 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.

ALY, H. Mechanical ventilation and cerebral palsy. *Pediatrics* 2005; 115(6): 1765–67.

AMERICAN HEART ASSOCIATION AND AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Manual de reanimación neonatal. 5ª ed. 2010.

AMMARI A, SURI M, MILISAVLJEVIC V, SAHNI R, BATEMAN D, SANOCKA U. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *Newborn Infant Nurs Rew* 2006; 6:68-75.

AVERY ME, MEAD MD. Surface Properties in Relation to Atelectasis and Hyaline Membrane Disease. *Am J Dis Child* 1959; 97:517-23.

AVERY ME, TOOLEY WH, KELLER JB, HURD SS, BRYAN MH, COTTON RB. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987; 79:26-30.

BECK S, WOJDYLA D, SAY L, BETRAN A, MERIALDI M, REQUEJO H, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010; 88:31–38.

BOHRER B, SILVEIRA RC, NETO EC, PROCIANOY RS. Mechanical ventilation of newborns infant changes in plasma pro- and anti-inflammatory cytokines. J Pediatr 2010; 156:16-19.

CHERIF A, HACHANI C, KHROUF N. Risk Factors of the Failure of Surfactant Treatment by Transient Intubation during Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Preterm Infants. American journal of perinatology 2008; 25(10):647-52.

DARGAVILLE PA, GERBER A, JOHANSSON S, DE PAOLI AG, KAMLIN OF, ORSINI F, et al. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. Pediatrics 2016; 138:e20153985.

DE PAOLI AG, DAVIS PG, FABER B, MORLEY CJ. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; 3:1-10.

DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Octubre 2013.

DUNN M, KAEMPF J, KLERK A, KLERK R, REILLY M, HOWARD D, et al. Randomized Trial Comparing 3 Approaches to the Initial Respiratory Management of Preterm Neonates. Pediatrics 2011; 128:1069-76

DUNN, P. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) using the Gregory Box. Proc Roy Soc Med 1974; 67:245-7.

KLINGER G, SIROTA L, LUSKY A, REICHMAN B. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants is associated with prolonged hospital stay. J Perinatol 2006; 26(10):640-44.

KOTI J, MURKI S, GADDAM P, REDDY A, RAMI D. Bubble CPAP for Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants. *Indian pediatrics* 2010; 47(17):139-43.

LAWN JE, COUSENS S, ZUPAN J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why?. *Lancet* 2005; 365:891–900.

MORLEY CJ, DAVIS PG, DOYLE LW, BRION LB, HASCOET JM, CARLIN JB. Nasal CPAP or Intubation at Birth for Very Preterm Infants. *N Engl J Med* 2008; 358:700-8.

O'REILLY M, SOZO F, HARDING R. Impact of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia on the developing lung: Long-term consequences for respiratory health. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2013; 40:765–73.

PAPILE LA, POLIN R, CARLO W, TAN R. Respiratory Support in Preterm Infants at Birth. *Pediatrics* 2014; 133, 170-74.

PÉREZ LA, GONZÁLEZ DM, ÁLVAREZ KM, DÍAZ LA. CPAP nasal vs ventilación mecánica en prematuros de 28 a 32 semanas de edad gestacional con administración precoz de surfactante pulmonar. *Biomédica* 2014; 34:612-23

PILLAI M, SANKAR M, MANI K, AGARWAL R, PAUL V, DEORARI A. Clinical Prediction Score for Nasal CPAP Failure in Pre-term VLBW Neonates with Early Onset Respiratory Distress. *Journal of tropical pediatrics* 2011; 57:274-9.

ROCHA G, FLOR-DE-LIMA F, PROENCA E, CARVALHO C, QUINTAS C, MARTINS T, et al. Failure of early nasal continuous positive airway pressure in preterm infants of 26 to 30 weeks gestation. *Journal of Perinatology* 2013; 33: 297–301.

RODRIGUEZ S, BANCALARI A, PANDOLFI E. Ventilación Mecánica en una Unidad de Neonatología. Rev Chil Pediatr 198; 4:350-54.

ROJAS MA, LOZANO J, ROJAS MX, LAUGHON M, BOSE C, RONDON M. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: A randomized, controlled Trial. Pediatrics 2009; 123:137-42.

ROJAS MX, RODRÍGUEZ DC, TAMAYO R, DENNIS RJ, LOZANO JM, ROJAS C, et al. Costos médicos directos del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido en Colombia. Coyuntura económica: investigación económica y social 2013; 2:167-183.

SANDRI F, PLAVKA R, ANCORA G, SIMEONI U, STRANK Z, MARTINELLI S. Prophylactic or early selective surfactant combined with CPAP in very preterm infants. Pediatrics 2010; 125:1402-09.

SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm Infants. N Engl J Med 2010;362:1970-9.

SWEET DG, CARNIELLI V, GREISEN G, HALLMAN M, OZEK E, PLAVKA R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants 2010. Update Neonatology. 2010; 97:402–17.

TAPIA J, URZUA S, BANCALARI A, MERITANO J, TORRES G, FABRES J, et al. Randomized Trial of Early Bubble Continuous Positive Airway Pressure for Very Low Birth Weight Infants. J Pediatr 2012; 161(1):75-80.

VERDER H, BOHLIN K, KAMPER J, LINDWALL R, JONSSON B. Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatrica* 2009; 98:1400–08.

VERDER H, ROBERTSON B, GREISEN G, EBBESEN F, ALBERTSEN P, LUNDSTROM K. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1994; 331:1051-55.

## ANEXOS

### Anexo A. Formato de Recolección de Información

DATOS GENERALES				
Nombre del paciente:				
Historia Clínica:				
Fecha de nacimiento:	día:	mes:	año:	
Peso al nacer:				
Edad gestacional (obstétrica)				
Fecha de ingreso:	día:	mes:	año:	
Fecha de egreso:	día:	mes:	año:	
INFORMACIÓN CLÍNICA				
Patología materna:	Diabetes:	<input type="checkbox"/>	Hipertensión arterial:	
	Coriamnionitis:	<input type="checkbox"/>	IVU:	
			Ruptura prolongada de membranas:	
			Otra:	
Esquema completo esteroides antenatales	SI:	<input type="checkbox"/>	No: <input type="checkbox"/>	
Modalidad de parto:	Vaginal:	<input type="checkbox"/>	Cesárea: <input type="checkbox"/>	
Apgar:	1 min:	<input type="checkbox"/>	5 min: <input type="checkbox"/>	
Reanimación	SI:	<input type="checkbox"/>	No: <input type="checkbox"/>	
	Ventilación presión positiva:			<input type="checkbox"/>
	Ventilación presión positiva + masaje cardiaco:			<input type="checkbox"/>
	Ventilación presión positiva + masaje + medicamentos:			<input type="checkbox"/>
	Tipo de medicamento:			
Neumonía connatal:	<input type="checkbox"/>			
CPAP +surfactante:	Dias:	Horas:		
Fracaso del CPAP:	Dias:	Horas:		
Parámetros iniciales del CPAP				
Dias totales de oxígeno:	<input type="checkbox"/>			

Oxígeno a las 36 semanas de edad corregida (<32 semanas):		Si: <input type="checkbox"/>	No: <input type="checkbox"/>
		FiO2 a las 36 semanas: <input type="checkbox"/>	
Oxígeno a los 28 días (>32 semanas):		Si: <input type="checkbox"/>	No: <input type="checkbox"/>
		FiO2 a los 28 días: <input type="checkbox"/>	
Neumopatía crónica:	Leve (aire ambiente): <input type="checkbox"/>	Moderada (FiO2<30%): <input type="checkbox"/>	Severa (FiO2>30%): <input type="checkbox"/>
Asistencia ventilatoria para el tratamiento de neumopatía crónica:		Si: <input type="checkbox"/>	No: <input type="checkbox"/>
		Con CPAP: <input type="checkbox"/>	
		Con ventilación macánica: <input type="checkbox"/>	
Asistencia ambulatoria con oxígeno		Si: <input type="checkbox"/>	No: <input type="checkbox"/>
		FiO2 requerida: <input type="checkbox"/>	
Hemorragia intraventricular:		Si: <input type="checkbox"/>	No: <input type="checkbox"/>
		Grado I: <input type="checkbox"/>	
		Grado II: <input type="checkbox"/>	
		Grado III: <input type="checkbox"/>	
		Grado IV: <input type="checkbox"/>	
Esterocolitis Necronizante:		Si: <input type="checkbox"/>	No: <input type="checkbox"/>
		Grado 2A: <input type="checkbox"/>	
		Grado 2B: <input type="checkbox"/>	
		Grado 3A: <input type="checkbox"/>	
		Grado 3B: <input type="checkbox"/>	
Síndrome de escape de aire:		Si: <input type="checkbox"/>	No: <input type="checkbox"/>
		Neumotorax: <input type="checkbox"/>	
		Efinsema intersticial: <input type="checkbox"/>	
		Neumomediastino: <input type="checkbox"/>	
		Neumopericardio: <input type="checkbox"/>	

Sepsis:	Si:	<input type="checkbox"/>	No:	<input type="checkbox"/>
	Clínica:	<input type="checkbox"/>		
	Comprobada:	<input type="checkbox"/>		
Reingreso:	Si:	<input type="checkbox"/>	No:	<input type="checkbox"/>
	Fecha:			
Muerte	Si	<input type="checkbox"/>	No:	<input type="checkbox"/>
	Edad de fallecimiento:			
	Causa de fallecimiento:			
	Sepsis:	<input type="checkbox"/>	Neumotorax:	<input type="checkbox"/>
	Insuficiencia respiratoria:	<input type="checkbox"/>	Hemorragía intraventricular:	<input type="checkbox"/>
	Otra:			