

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**“PARTO POR CESÁREA RELACIONADO A ENFERMEDAD DE
MEMBRANA HIALINA EN NEONATOS PRETERMINO.
HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO 2013-2016”.**

TESIS PARA OBTAR EL TITULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR: JORGE JOSÉ DÍAZ RODRÍGUEZ

ASESOR: Dr. PEDRO SEGUNDO DÍAZ CAMACHO

CO-ASESOR: Dr. WILLIAM YNGUIL AMAYA

Trujillo, Perú

2018

MIEMBROS DEL JURADO:

Dr. René Alcántara Ascón

Presidente

Dra. Patricia Urteaga Vargas

Secretario(a)

Dr. Hugo Peña Camarena

Vocal

Dr. Pedro Díaz Camacho

Asesor

ASESOR:

DR. PEDRO SEGUNDO DÍAZ CAMACHO

CO-ASESOR:

DR. WILLIAM YNGUIL AMAYA

DEDICATORIA

A **Irene**, mi madre, por su comprensión, su tierna compañía y por brindarme su amor tan noble e incondicional en cada segundo de mi vida.

A **Pedro**, mi padre y asesor, por amarme tanto y forjar en mí un modelo a seguir; por demostrarme y enseñarme que no hay obstáculos en la vida que un hombre no pueda vencer.

A **Fátima**, mi hermana, por su amor, apoyo y paciencia; y en especial por siempre contagiar su alegría en nuestra familia.

AGRADECIMIENTOS

A **Dios** y a la **Virgen María**, por haberme iluminado y acompañado con amor durante toda mi vida, por permitirme haber trazado metas fundamentales y cumplirlas.

A **Irene**, por siempre impulsarme con dulzura hacia adelante, por creer en mí y haber sido el pilar de mi vida incluso antes de yo nacer.

A **Pedro**, por forjar en mí responsabilidad y decisión; por compartir su sabiduría diariamente conmigo. Gracias por heredar en mí tu gran corazón.

A **Fátima**, por su apoyo y alegría, en momentos trascendentales de mi vida personal y familiar.

A **Zoilita** y **Rosita**, por su cariño y apoyo permanentes y por haberme hecho sentir siempre muy querido.

A **Lizeth**, por su amor, comprensión y apoyo incondicional; y por ser mi compañera ante todo.

RESUMEN

Objetivo: El presente estudio tuvo como objetivo determinar si el parto por cesárea es un factor de riesgo para Enfermedad de membrana hialina (EMH) en neonatos pretérmino.

Material y Método: Se realizó un estudio de tipo observacional analítico retrospectivo de diseño de casos y controles; la población de estudio estuvo constituida por 228 neonatos pretérmino atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo, con edad gestacional entre 28 y 33 semanas por examen físico mediante el test de Capurro, siendo 76 casos y 152 controles. La población de estudio fue estratificada según edad gestacional por examen físico en un estrato 1 (28, 29 y 30 semanas) y en un estrato 2 (31, 32 y 33 semanas). En ambos estratos, se investigó la relación entre el parto por cesárea y la EMH.

Resultados: Existió una relación estadísticamente significativa entre el parto por cesárea y la EMH en los neonatos pretérmino, hallándose un Odds Ratio de 2.72 y un valor de p de 0.001. El riesgo de presentar la enfermedad en aquellos neonatos expuestos al parto por cesárea fue estadísticamente significativo en el estrato 1 ($p=0.003$) con un OR= 3.4 [IC al 95%= 1,5 - 8], mas no lo fue en el estrato 2 ($p=0.07$) con un OR= 2.1 [IC al 95%= 0.91 - 4.8].

Conclusión: El parto por cesárea es un factor de riesgo para EMH solo en neonatos con edad gestacional de 28 a 30 semanas.

Palabras Clave: Neonatos pretérmino, Parto por cesárea, Enfermedad de membrana hialina.

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to determine if cesarean delivery is a risk factor for Hyaline membrane disease (HMD) in preterm infants.

Material and Method: A retrospective analytical observational study of case and control design was carried out; the study population consisted of 228 preterm infants attended in the Service of Neonatology of the Belen Hospital of Trujillo, with gestational age between 28 and 33 weeks by physical examination through Capurro test, being 76 cases and 152 controls. The study population was stratified according to gestational age by physical examination in a stratum 1 (28, 29 and 30 weeks) and in stratum 2 (31, 32 and 33 weeks). In both strata, the relationship between cesarean delivery and HMD was investigated.

Results: There was a statistically significant relationship between cesarean delivery and HMD in preterm infants, with an Odds Ratio of 2.72 and a p value of 0.001. The risk of presenting the disease in those neonates exposed to cesarean delivery was statistically significant in stratum 1 ($p = 0.003$) with an OR = 3.4 [CI 95% = 1.5 – 8], but it was not significant in the stratum 2 ($p = 0.07$) with an OR = 2.1 [CI 95% = 0.91 - 4.8].

Conclusion: Cesarean delivery is a risk factor for HMD only in neonates with a gestational age of 28 to 30 weeks.

Key Words: Preterm neonates, Cesarean delivery, Hyaline membrane disease.

INDICE

DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCION	9
MATERIAL Y METODO	16
RESULTADOS	23
DISCUSION	27
CONCLUSIONES	30
RECOMENDACIONES	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
ANEXOS	35

1. INTRODUCCION

1.1 MARCO TEÓRICO

La Enfermedad de membrana hialina (EMH) es una enfermedad pulmonar aguda que afecta especialmente a los recién nacidos pretérmino. Es la causa más frecuente de ingreso a Unidades de cuidados intensivos neonatales y la principal causa de síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos a pretérmino.(1)(2)(3) Se considera la tercera causa de mortalidad neonatal después de las malformaciones congénitas y asfixia perinatal en América Latina.(4) Hasta la actualidad, la proporción de mortalidad es superior al 50% a pesar de todas las estrategias de tratamiento. (5)

La Conferencia de Consenso Europeo-Americano (AECC) en 1994, definió al síndrome de dificultad respiratoria como la aparición aguda de hipoxemia ($PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg), con infiltrados bilaterales en la radiografía frontal de tórax, en ausencia de hipertensión auricular izquierda, precedido por una entidad denominada lesión pulmonar aguda, que utilizaba las mismas variables pero con un criterio menos estricto para la hipoxemia en relación al actual: $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg.(6)(7) Según la nueva definición de Berlín dada en 2011, el síndrome de dificultad respiratoria es un tipo de daño pulmonar agudo, difuso e inflamatorio, que lleva a un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar, y a la pérdida de tejido pulmonar ventilatorio, dado dentro de la primera semana conocida la injuria, concomitante a opacidades radiográficas bilaterales y edema propio del síndrome.(8) Se diferencian 3 niveles de gravedad, en función de la relación PaO_2/FiO_2 : $PaO_2/FiO_2 < 300$ (leve); $PaO_2/FiO_2 < 200$ (moderado); $PaO_2/FiO_2 < 100$ (grave).(9) En recién nacidos pretérmino, el síndrome principalmente es causado por la presencia de la EMH, la cual es originada por la inmadurez del desarrollo anatómico y fisiológico pulmonar del neonato pretérmino, y principalmente relacionada a la deficiencia cuantitativa y cualitativa de surfactante pulmonar.(10)(11) El surfactante es un fosfolípido que interviene decisivamente en la adaptación pulmonar a la vida extrauterina, cuya función principal es disminuir la tensión superficial alveolar y evitar posibles atelectasias.(12) El síndrome de dificultad respiratoria neonatal se presenta poco después del nacimiento, progresivamente durante las primeras 72 horas, donde el

trabajo respiratorio se ve agravado por el volumen de flujo reducido y aumento del espacio muerto pulmonar. Los síntomas y signos clínicos que lo componen son: disnea, taquipnea, estridor, aleteo nasal, retracción intercostal y epigástrica, apnea, cianosis central y/o periférica. Por otro lado, la EMH engloba el cuadro clínico descrito, así como evidencia la presencia de distress respiratorio en un análisis de gases arteriales el cual evidencia un $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, según la nueva definición de Berlín, y cursa con imágenes radiográficas típicas de hipoventilación pulmonar, radiopacidades generalizadas como imagen de vidrio esmerilado, broncograma aéreo e imágenes reticulares y granulares finas, las cuales son patognomónicas de la EMH.(13)(14)

Etiológicamente, la EMH tiene como factor principal la prematuridad. Afecta usualmente a recién nacidos con menos de 28 semanas de gestación, a un tercio de los niños nacidos entre las 28 a 34 semanas de gestación, y ocurre en menos del 5% de los nacidos después de las 34 semanas de gestación; es decir su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional. Generalmente, el riesgo de la morbilidad neonatal es sumamente bajo entre 39 y 41 semanas, y aumenta con la disminución de la edad gestacional.(15)(16) Un 6,4% a 7,8% de los casos son detectados en recién nacidos a término. Lo anterior guarda relación con que el surfactante es producido por los neumocitos tipo 2 a partir de la semana 24 de gestación y los niveles de éste, aumentan a mayor edad gestacional.(17) La inmadurez se relaciona con el síndrome de dificultad respiratoria neonatal ($p < 0,001$) que caracteriza a la EMH.

Jakiel y colaboradores (18), en su estudio en 2015, identificaron factores de riesgo con significancia estadística para síndrome de dificultad respiratoria en neonatos a pretérmino como por ejemplo: sepsis, hipoxia perinatal, tipo de concepción y tipo de parto. Observando específicamente al tipo de parto, concluyeron en que no existían diferencias significativas en la frecuencia de ocurrencia del síndrome de dificultad respiratoria neonatal entre el grupo nacido por cesárea y el grupo nacido por vía vaginal. Sin embargo, en estudios recientes la frecuencia del parto por cesárea y la incidencia de asfixia neonatal, muerte fetal, muerte neonatal y complicaciones respiratorias neonatales tales como la EMH son significativamente mayores, sobre todo en aquellos neonatos con bajo peso al

nacer y una edad gestacional menor a 34 semanas, en comparación a aquellos nacidos con un peso dentro de rangos normales y una edad gestacional mayor a 34 semanas.(19)(20)(21)

El parto por cesárea está relacionado a un mayor riesgo de morbilidad respiratoria en recién nacidos, debido a que los cambios hormonales y fisiológicos asociados con el trabajo de parto son necesarios para la maduración pulmonar en los neonatos. Ya sea electiva o de urgencia, el parto por cesárea aumenta el riesgo de padecer el síndrome de dificultad respiratoria neonatal y, en aquellos neonatos pretérmino, de presentar EMH, ya que los recién nacidos por cesárea tienen un mayor volumen residual de líquido pulmonar y secretan menos sustancia tensoactiva a la superficie alveolar, ocasionando una depuración retardada del líquido pulmonar, llegando a padecer la enfermedad.(22)(23) En contraste, el parto vaginal se asocia con menores tasas de EMH en recién nacidos pretérmino, los cuales casi en su totalidad necesitan ser recibidos en las Unidades de Cuidados Intensivos neonatales e intubados endotraquealmente tras confirmarse el diagnóstico con una posterior necesidad de ventilación mecánica muy alta.(24)(25). La OMS en sus recomendaciones para el mejoramiento de los resultados en nacimientos pretérmino, menciona que no hay pruebas suficientes para apoyar el nacimiento pretérmino por cesárea en lugar del parto vaginal, independientemente de la presentación fetal, sino más bien bajo situaciones obstétricamente muy necesarias y protocolizadas.(26)

Adicionalmente, el sexo masculino del neonato está asociado a la EMH. El riesgo relativo de presentación de la enfermedad tras el parto por cesárea es 2.641 veces mayor en los varones que en las mujeres ya que los pulmones del feto femenino producen surfactante más temprano en la gestación que los pulmones fetales masculinos. Los andrógenos retrasan la secreción de fibroblastos pulmonares del factor fibroblasto-neumocito, lo que retrasa el desarrollo de células alveolares de tipo II y reduce la liberación de surfactante. Los andrógenos retrasan el desarrollo del pulmón fetal mediante el ajuste de las vías de señalización del factor de crecimiento epidérmico y la transformación del factor de crecimiento beta. Por otro lado, el estrógeno promueve la síntesis de surfactante, incluidos los fosfolípidos, la lecitina y las proteínas surfactantes A y B. Asimismo, el estrógeno

también mejora el desarrollo del pulmón fetal al aumentar el número de células alveolares de tipo II y al aumentar la formación de cuerpos laminados. (27) Kaltofen y colaboradores en 2015, determinaron que la incidencia difiere entre sexos, lo que ha sido llamado la Desventaja de los varones. Además de la maduración del sistema tensoactivo, el transporte epitelial alveolar de sodio es crucial para la prevención de la EMH. El transporte de sodio es mediado por el canal epitelial del mismo (ENaC) y el Na,K-ATPasa; por lo tanto, posibles diferencias en la expresión o actividad entre ambos sexos, contribuyen al desequilibrio de género observada en la enfermedad.(28)

Adicionalmente, el embarazo múltiple se muestra como un factor de riesgo para EMH. En las últimas décadas la cantidad de nacimientos gemelares a pretérmino por cesárea se ha elevado, llevando a un mayor riesgo de EMH.(29)(30) Barzilay y colaboradores en su estudio en 2015 determinó una cantidad de recién nacidos gemelares por parto vaginal con EMH menor que los nacidos por cesárea. (31)

Es importante y necesario el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas para mejorar los resultados en esta población vulnerable de neonatos pretérmino que por motivos obstétricos y/o fetales nacen por cesárea.(32) Las intervenciones preventivas de la EMH que mejorarían los resultados tras el nacimiento también pueden comenzar antes del parto. Si se advierte un parto pretérmino inminente, se pueden considerar intervenciones que pueden prolongar la gestación o reducir el riesgo de un resultado adverso mediante la "preparación" del feto o la transferencia a un centro con más experiencia en el tratamiento de problemas de prematuridad. Los neonatos extremadamente prematuros con riesgo de EMH deben nacer en centros donde habilidades y capacidades resolutivas estén disponibles, ya que los resultados de salud a largo plazo son mejores si los neonatos pretérmino reciben atención inicial en Unidades de nivel terciario en adelante, preferiblemente. De esta manera, la morbilidad asociada a la EMH se verá disminuida así como la mortalidad por la misma, reflejando en relación a esta última, cifras menores de años de vida potencialmente perdidos, a nivel local y regional.(33) Por lo anteriormente señalado, el objetivo del presente estudio fue determinar si el parto por cesárea es un factor de riesgo para EMH en neonatos pretérmino.

1.2 ANTECEDENTES

Feldman y Col (Canadá 2012) (34), desarrollaron un estudio analítico retrospectivo basado en una población de diseño de cohortes, en neonatos pretérmino de 34 a 36 semanas de edad gestacional, en el cual fueron comparados aquellos nacidos por parto vaginal con aquellos nacidos por cesárea, y la presentación o no de EMH. Se determinó que un 13% de recién nacidos por cesárea presentaron EMH en contraste con 7% en aquellos nacidos por parto vaginal [OR= 2.33; IC al 95%= 1.89 - 2.88], observando así que la frecuencia de la EMH fue significativamente mayor en el grupo expuesto ($p<0.05$)

Negrini y Col (Brasil 2016) (35), realizaron un estudio analítico retrospectivo de diseño de casos y controles basado en una población acerca de la vía de parto relacionada con los resultados neonatales en recién nacidos pretérmino en una población de 830 neonatos con un peso al nacer entre 800 y 2000 gramos y una edad gestacional menor a 37 semanas, en el cual encontró que la frecuencia de casos de síndrome de dificultad respiratoria-EMH no es significativamente mayor en aquellos nacidos por cesárea en contraste con los neonatos nacidos por parto vaginal. ($p=0.091$)

Werner y Col (Estados Unidos 2012) (36), realizaron un estudio analítico retrospectivo de diseño de casos y controles basado en una población de 2885 neonatos con edad gestacional entre 25 y 34 semanas, acerca del tipo de parto y sus repercusiones neonatales en recién nacidos pretérmino pequeños para su edad gestacional, evidenciando que un 31% de nacidos vía cesárea padecieron de EMH en contraste a un 23% de nacidos vía vaginal que también padecieron de la patología mencionada [OR ajustado 1.3; IC al 95%= 1.1 - 1.6], observándose así un grado de significancia estadística. ($p<0.05$)

Sangkomkamhang y Col (Tailandia 2011) (37), ejecutaron un estudio analítico retrospectivo de diseño de casos y controles en una población de 765 neonatos con una edad gestacional entre 20 y 36 semanas, para determinar la relación entre el tipo de parto y los resultados tras el mismo en dichos recién nacidos. Se determinó que un 37% de nacidos vía cesárea padecieron de EMH en contraste a un 28% de

nacidos por parto vaginal que también padecieron la enfermedad [OR= 1.5; IC al 95%= 1.1 - 2].

Werner y Col (Estados Unidos 2013) (38), realizaron un estudio analítico retrospectivo de diseño de cohortes en una población de 20 231 neonatos con una edad gestacional entre 24 y 34 semanas, para determinar la relación entre el tipo de parto y los resultados de salud tras el mismo en neonatos pretérmino con crecimiento apropiado para su edad gestacional. Se determinó que un 39% de nacidos vía cesárea padecieron de la EMH en contraste a un 25% de nacidos por parto vaginal que también padecieron la enfermedad [OR ajustado= 1.74; IC al 95%= 1.61 - 1.89]; hallándose una relación significativamente estadística.

1.3 JUSTIFICACIÓN

La alta morbimortalidad que produce la EMH en neonatos a pretérmino hace evidente la necesidad de investigar y hacer énfasis en el reconocimiento de factores relacionados a la enfermedad. La insuficiente cantidad de estudios sobre las repercusiones del parto por cesárea en neonatos a pretérmino a nivel regional y nacional, amerita la realización del presente trabajo de investigación, el cual, busca determinar una relación entre la EMH en recién nacidos prematuros y el parto por cesárea de los mismos. Con mucha frecuencia, este último, se realiza sin un adecuado reconocimiento de las repercusiones que puede acarrear en neonatos a una edad gestacional menor a 37 semanas.

Por otro lado, la finalidad del presente estudio es brindar información basada en evidencias científicas a los Departamentos de Neonatología y Ginecobstetricia para la implementación de protocolos o formulación de guías técnicas de práctica clínica que permitan ejercer medidas de prevención con mejores resultados.

1.4 PROBLEMA

¿Es el parto por cesárea un factor de riesgo para Enfermedad de membrana hialina en neonatos pretérmino, atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo, en el periodo de estudio 2013 – 2016?

1.5 HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H₀):

- El parto por cesárea no es un factor de riesgo para Enfermedad de membrana hialina en neonatos pretérmino atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2013 – 2016.

Hipótesis alterna (H_a):

- El parto por cesárea es un factor de riesgo para Enfermedad de membrana hialina en neonatos pretérmino atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2013 – 2016.

1.6 OBJETIVOS

1.6.1 Objetivo General

- Determinar si el parto por cesárea es un factor de riesgo para Enfermedad de membrana hialina en neonatos pretérmino atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2013-2016.

1.6.2 Objetivos específicos

- Establecer la frecuencia de parto por cesárea en neonatos pretérmino con Enfermedad de membrana hialina.
- Establecer la frecuencia de parto por cesárea en neonatos pretérmino sin Enfermedad de membrana hialina.
- Determinar si el parto por cesárea es un factor de riesgo para Enfermedad de membrana hialina en neonatos pretérmino de 28 a 30 semanas de edad gestacional por examen físico.
- Determinar si el parto por cesárea es un factor de riesgo para Enfermedad de membrana hialina en neonatos pretérmino de 31 a 33 semanas de edad gestacional por examen físico.

2. MATERIAL Y MÉTODO

2.1 POBLACIONES

2.1.1 Población diana o universo:

- Neonatos pretérmino atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2013-2016.

2.1.2 Población de estudio:

- Neonatos pretérmino con edad gestacional por examen físico de 28 a 33 semanas atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2013-2016.

2.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

2.2.1 Criterios de inclusión de Casos

- Neonatos con edad gestacional por examen físico de 28 a 33 semanas mediante el test de Capurro.
- Neonatos con diagnóstico de Enfermedad de membrana hialina.
- Neonatos nacidos en el Hospital Belén de Trujillo.

2.2.2 Criterios de inclusión de Controles

- Neonatos con edad gestacional por examen físico de 28 a 33 semanas mediante el test de Capurro.
- Neonatos sin diagnóstico de Enfermedad de membrana hialina.
- Neonatos nacidos en el Hospital Belén de Trujillo.

2.2.3 Criterios de exclusión de Casos y Controles:

- Neonatos con data incompleta para variables de estudio.

- Neonatos que presenten Síndrome de dificultad respiratoria relacionado a diagnósticos como Taquipnea Transitoria Neonatal o Síndrome de Aspiración de Líquido Amniótico Meconial.
- Neonatos con diagnóstico de algún tipo de malformación congénita del aparato respiratorio.

2.3 MUESTRA

- **Unidad de análisis:** Neonatos pretérmino con edad gestacional por examen físico de 28 a 33 semanas, con y sin Enfermedad de membrana hialina atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2013 - 2016, que cumplan los criterios de selección.

- **Unidad de muestreo:** Historias clínicas de Neonatos pretérmino con edad gestacional por examen físico de 28 a 33 semanas, con y sin Enfermedad de membrana hialina atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2013 - 2016, que cumplan los criterios de selección.

- **Tamaño muestral:** Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para casos y controles:

$$N = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P(1 - P)(r + 1)}{d^2 r}$$

$$\text{Donde: } P = \frac{p_2 + r p_1}{1 + r} = \text{Promedio ponderado de } p_1 \text{ y } p_2$$

Donde:

p_1 = Proporción de casos que estuvieron expuestos al factor de riesgo.

p_2 = Proporción de controles que estuvieron expuestos al factor de riesgo.

N = Número de casos

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0.20$

$$P1 = 0.17$$

$$P2 = 0.04$$

$$R = 2$$

d = diferencia de las proporciones P1 y P2.

Abdul y Col (39) en Irak en 2009, halló que la relación entre el parto por cesárea y la EMH fue de 17% en neonatos pretérmino, mientras que la relación entre el parto vaginal y la EMH fue de 4% en los mismos pacientes. Reemplazando los valores se tiene que:

$$N = 76$$

Casos: 76

Controles: 152

- **Tipo de muestreo:** Probabilístico Estratificado:

Estrato 1: 28, 29 y 30 semanas de edad gestacional por examen físico.

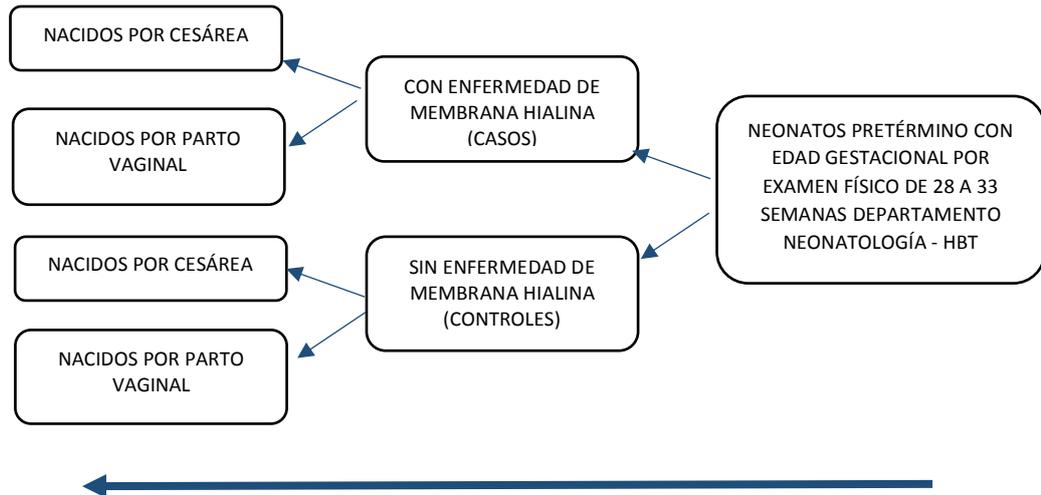
Estrato 2: 31, 32 y 33 semanas de edad gestacional por examen físico.

- **Técnica de muestreo:** Aleatorio simple.

2.4 DISEÑO DEL ESTUDIO

2.4.1 Tipo de estudio: Observacional Analítico Retrospectivo

2.4.2 Diseño específico: Casos y Controles



2.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

- **Parto por Cesárea:** Procedimiento quirúrgico que se realiza con el fin de obtener el nacimiento de un feto, usualmente vivo, a través de una incisión en el hipogastrio que permita acceder al útero. (40)
- **Parto Vaginal:** Evento fisiológico en el que el conducto, las fuerzas uterinas, el feto y la placenta interactúan en forma fisiológica y determinan la expulsión de los productos de la concepción a través de la vagina. (41)
- **Edad gestacional por examen físico:** Número de semanas gestacionales halladas a través del examen físico en la atención inmediata del recién nacido mediante la escala de Capurro. (42)
- **Sexo:** conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como varón y mujer. (43)
- **Enfermedad de membrana hialina:** Patología respiratoria aguda en la que el neonato presenta un $PO_2/FiO_2 < 300$ en el examen de Análisis de Gases Arteriales (AGA) y una Imagen radiológica de tórax en vidrio esmerilado, con broncograma aéreo e imágenes reticulares y granulares finas. (8)

2.6 TABLA DE VARIABLES

Variable		Tipo	Escala	Indicador	Índice
Independiente	Parto por Cesárea	Cualitativa dicotómica	Nominal	Historia Clínica	- Sí - No
Dependiente	Enfermedad de membrana hialina	Cualitativa dicotómica	Nominal	AGA Radiografía de tórax.	- Sí - No
Interviniente	Parto Vaginal	Cualitativa dicotómica	Nominal	Historia Clínica	- Sí - No
	Sexo	Cualitativa dicotómica	Nominal	Historia Clínica	- Femenino - Masculino
	Edad gestacional por examen físico	Cuantitativa	Discreta	Historia Clínica – Test de Capurro	- Semanas

2.7 PROCEDIMIENTO

Se presentó el proyecto de investigación “Parto por cesárea relacionado a Enfermedad de membrana hialina en neonatos pretérmino. Hospital Belén de Trujillo 2013 – 2016” al Director del Hospital Belén de Trujillo, y se solicitó las facilidades para la recolección de datos en la realización del mencionado proyecto (Anexo 1).

1. Una vez que el proyecto fue aprobado se procedió a revisar el Sistema Informático Perinatal (SIP) referente a los neonatos pretérmino con edad gestacional por examen físico de 28 a 33 semanas, atendidos en el Departamento de Neonatología con diagnóstico de Enfermedad de membrana hialina, durante el periodo 2013 – 2016; así como de neonatos pretérmino con edad gestacional por

examen físico de 28 a 33 semanas sin diagnóstico de Enfermedad de membrana hialina atendidos en dicho periodo.

2. Se solicitó las facilidades al personal encargado del área de Archivo para revisar las historias clínicas de los neonatos pretérmino con edad gestacional por examen físico de 28 a 33 semanas con diagnóstico de Enfermedad de membrana hialina según el tamaño muestral calculado, así como de neonatos pretérmino con edad gestacional por examen físico de 28 a 33 semanas sin diagnóstico de Enfermedad de membrana hialina, a una razón de 1:2, respectivamente.

3. Una vez identificadas las historias clínicas neonatales, se procedió a verificar los datos pertenecientes a los neonatos pretérmino con edad gestacional por examen físico de 28 a 33 semanas respecto al tipo de parto por el cual se dio su nacimiento tanto en los casos como en los controles, y respecto al diagnóstico de Enfermedad de membrana hialina según análisis de gases arteriales y radiografía de tórax, en los casos.

4. Se recogió la información de las fuentes mencionadas para posteriormente ser plasmadas en una base de datos (Anexo 2) y luego, sometidas a análisis estadísticos.

2.8 PROCESAMIENTO Y ANALISIS ESTADISTICO

El registro de datos consignados en las correspondientes hojas de recolección de datos fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS V 22.0, instalado en una computadora Lenovo con procesador Intel Core i5 y paquete de software Windows 2013, siendo luego presentados en tablas de entrada simple y doble.

Estadística Descriptiva:

Para las variables cualitativas de tipo nominal y cuantitativas discretas se calculó frecuencias y porcentajes.

Estadística Analítica:

Para variables cuantitativas se usó el test de T de Student y para las cualitativas se usó el test no paramétrico de Chi cuadrado. Las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de error fue menor al 5% ($p < 0.05$).

Estadígrafo propio del estudio:

La relación entre variables cualitativas se determinó mediante el cálculo del Odds Ratio con su respectivo intervalo de confianza al 95%. Se consideró la presencia de riesgo ante un OR mayor a 1. (44)

		Enfermedad de membrana hialina	
		Sí	No
Tipo de parto	Cesárea	A	B
	Vaginal	C	D

$$OR = \frac{A \times D}{B \times C} > 1$$

2.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Éste estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego (Resolución Rectoral N°14-2018-UPAO), así como autorizado por el Director del Hospital Belén de Trujillo para su ejecución. Se recogió datos de historias clínicas, por lo que no se requirió de consentimiento informado. Se tomó en cuenta la Declaración de Helsinki de la Asociación médica mundial Fortaleza-Brasil 2013 (45) (Numerales: 4, 7, 8 y 10) así como la Ley General de salud del Perú N.º 26842 (Artículo 25, inciso C) Los principios garantizados a partir de estos referentes son:

- Integridad del paciente, confidencialidad y conocimiento científico objetivo.
- Se reconoce que las personas tienen derecho al anonimato y a la privacidad como tales.

3. RESULTADOS

Tabla N° 1. Enfermedad de membrana hialina según tipo de parto en neonatos pretérmino atendidos en el Departamento de Neonatología del HBT 2013-2016.

Tipo de Parto	Enfermedad Por Membrana Hialina				Total	
	Sí		No		N	%
	N	%	N	%		
Cesárea	54	71.1	72	47.4	126	55.3
Vaginal	22	28.9	80	52.6	102	44.7
Total	76	100.0	152	100	228	100.0

Fuente: HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO –Archivo Historias Clínicas: 2013-2016.

- ❖ $X^2 = 11.5$
- ❖ $p = 0.001$
- ❖ Odds ratio = 2.72
- ❖ Intervalo de confianza al 95% [1.5 - 4.9]

Descripcion:

En la presente tabla se determinó que el parto por cesárea está relacionado a la EMH, lo cual se estableció mediante un OR= 2.72. Esta misma tendencia a nivel poblacional es expresada con un intervalo de confianza al 95% >1 , IC 95%= [1,5 - 4,9]. Asimismo expresa significancia estadística al verificar que la influencia del azar, es decir el valor de p, es inferior al 1%, $p=0.001$.

Tabla N° 2. Enfermedad de membrana hialina según edad gestacional y sexo en neonatos pretérmino atendidos en el Departamento de Neonatología del HBT 2013-2016.

VARIABLES	Enfermedad Por Membrana Hialina		OR IC 95%	P
	Sí	No		
	N (76)	N (152)		
Edad Gestacional Promedio (T Student)	30.3 +/- (1.6)	30.8 +/- (1.8)	NA	0.04
Sexo (X ²)				
Masculino	46 60.5%	70 46%	1.8	0.04
Femenino	30 39.5%	82 54%	[1.02 - 3.14]	

Fuente: HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO –Archivo Historias clínicas: 2013-2016.

Descripción:

Se determinó el promedio de la edad gestacional de los neonatos pretérmino en el grupo de casos y en el de controles, respectivamente, determinándose un valor de p de 0,04 en relación a la aparición de la Enfermedad de membrana hialina. Asimismo, se buscó establecer la relación entre el sexo masculino y la enfermedad mediante la determinación del OR y su respectivo IC al 95%, determinando así un OR>1, de 1.8 con un IC al 95% [1.02 - 3.14] y un valor de p de 0.04.

Tabla N° 3. Enfermedad de membrana hialina según tipo de parto por estratos de edad gestacional en neonatos pretérmino atendidos en el Departamento de Neonatología del HBT 2013-2016.

Edad gestacional (semanas)	Enfermedad de membrana hialina				X ²	p	OR	IC 95% OR
	Sí		No					
	N	%	N	%				
De 28 a 30								
Parto por Cesárea	30	75	37	46	8.9	0.003	3.4	1.5 – 8
Parto Vaginal	10	25	43	54				
De 31 a 33								
Parto por Cesárea	24	66.7	35	49	3.2	0.07	2.1	0.91 - 4.8
Parto Vaginal	12	33.3	37	51				

Fuente: HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO –Archivo Historias Clínicas: 2013-2016.

Descripción:

En la presente tabla podemos observar la diferencia entre la relación del parto por cesárea y la EMH de aquellos neonatos con una edad gestacional por examen físico de 30 semanas a menos y aquellos de 31 semanas a más, respectivamente. En el Estrato 1, observamos que la relación entre el parto por cesárea y la EMH es estadísticamente significativa ($p=0.003$) y el parto por cesárea se relaciona a la EMH mediante un $OR=3.4$ con un IC 95% [1.5 – 8]. En el Estrato 2, notamos la ausencia de significancia estadística entre ambas variables ($p=0.07$), un OR de 2.1 y el IC al 95% no es mayor a 1 en su límite inferior, encontrándose entre un rango de [0.91 - 4.8].

Tabla N° 4. Análisis multivariado de factores independientemente relacionados a la Enfermedad de membrana hialina en neonatos pretérmino atendidos en el Departamento de Neonatología del HBT 2013-2016.

	B	Wald	Valor p	ORa	IC 95%	
					Inferior	Superior
Edad Gestacional	-0,179	4,21	0,04	0,84	0,70	0,99
Sexo Masculino	0,671	5,07	0,024	1,96	1,09	3,51
Parto por Cesárea	1,064	11,89	0,001	2,89	1,58	5,30

Fuente: HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO –Archivo historias clínicas: 2013-2016

Descripción:

Se realizó un análisis multivariado de los factores independientemente relacionados a la EMH, determinando así valores de relación y significancia estadística ajustados. Analizamos la relación independiente de la edad gestacional y la EMH mediante un OR de 0,836 [IC 95%= 0.704 – 0.992]. Respecto al sexo masculino, analizamos su relación independiente con la EMH mediante un OR de 1,956 [IC 95%= 1,091 – 3,508]. Finalmente, analizamos la relación independiente del parto por cesárea y la EMH mediante un OR de 2,897 [IC 95%= 1,583 – 5,304].

4. DISCUSION

La cesárea es uno de los procedimientos quirúrgicos más comunes del mundo. La decisión más importante es determinar el momento adecuado para su ejecución. (16). El aumento de la frecuencia de su realización en la práctica clínica diaria, en situaciones donde incluso no amerita, está asociado a un aumento de los índices de morbilidad respiratoria y mortalidad neonatal. La Enfermedad de membrana hialina (EMH) es un tipo de daño pulmonar inflamatorio agudo y difuso que tiene como consecuencia el incremento de la permeabilidad vascular pulmonar y la disminución del tejido pulmonar aireado asociados a hipoxemia, incremento del espacio muerto fisiológico y distensibilidad pulmonar disminuida (9). El parto por cesárea aumenta la incidencia de EMH, sobre todo en pacientes que no han tenido trabajo de parto. Muchos de estos pacientes presentarán síndrome de dificultad respiratoria severo y un subsecuente riesgo de muerte y de enfermedad pulmonar crónica del recién nacido (34).

En la Tabla N° 1, podemos observar la diferencia entre la frecuencia del parto por cesárea en neonatos pretérmino con EMH (71.1%) y la frecuencia del parto por cesárea en neonatos pretérmino sin EMH (47.4%), siendo mayor la frecuencia de neonatos pretérmino nacidos por cesárea con dicho diagnóstico. La estructura pulmonar inmadura de aquellos neonatos pretérmino nacidos por esta vía se ve afectada funcionalmente por un aclaramiento retrasado del líquido pulmonar lo cual se traduce en un mayor volumen residual pulmonar, un agente tensoactivo ineficiente e insuficiente y en un intercambio de gases ineficaz (23). Es evidente afirmar que el parto por cesárea es un factor de riesgo para EMH en neonatos pretérmino, debido a que dicha relación es estadísticamente significativa en el presente estudio [OR= 2.72; IC al 95%= 1.5 – 4.9]. Lo señalado va acorde a lo descrito por **Sangkomkamhang y Col** (37) en Tailandia en el 2011, quienes determinaron un 28% de neonatos pretérmino nacidos por parto vaginal con EMH, frente a un 37% de nacidos por cesárea con dicho diagnóstico en su población de estudio [OR= 1.5; IC al 95%= 1.1 – 2]. Asimismo, los resultados del presente estudio concuerdan con **Feldman y Col** (34) en Canadá en el 2012, los cuales, determinaron que 13% de recién nacidos por cesárea presentaron EMH en contraste con 7% en aquellos nacidos por parto vaginal, catalogando así al parto

por cesárea como un factor relacionado a EMH [OR= 2.33; IC al 95%= 1.89 - 2.88]. Finalmente, lo descrito coincide con **Werner y Col** (38) en Estados Unidos en el 2013, quienes determinaron que 39% de los neonatos pretérmino nacidos por cesárea presentaron de EMH frente a un 25% de nacidos por parto vaginal con dicho diagnóstico [OR ajustado= 1.74; IC al 95%= 1.61 - 1.89]. Todo lo anterior permite concluir a través del presente estudio en que el parto por cesárea es un factor de riesgo para EMH.

En la Tabla N° 2 precisamos que el riesgo de presentar EMH es inversamente proporcional a la edad gestacional, es decir, cuanto menor es la edad gestacional, mayor es el riesgo de presentarla. La EMH está relacionada a la prematuridad, apareciendo mayormente en recién nacidos con una edad gestacional de 28 semanas o menos, comprometiendo aproximadamente un tercio de aquellos con una edad gestacional de 28 a 34 semanas y siendo mucho menos frecuente en aquellos de 34 semanas a más (15). En el presente estudio, se determinó que el valor de p fue menor de 0.05 ($p=0.04$), existiendo significancia estadística entre la edad gestacional de aquellos neonatos con EMH en comparación con aquellos que no presentaron EMH. Lo descrito no concuerda con **Negrini y Col** (35) en Brasil en el 2016, quienes no encontraron mayor frecuencia de síndrome de dificultad respiratoria-EMH a menor edad gestacional y a menor peso al nacer en su población de estudio ($p=0.091$). Por otro lado, podemos observar el sexo masculino está relacionado a la EMH [OR= 1.8; IC al 95%= 1.02 - 3.14]. Esto se debe a que los fetos de sexo femenino producen surfactante más tempranamente que los de sexo masculino, ya que los andrógenos retrasan y disminuyen ciertamente la producción de surfactante, mientras que los estrógenos facilitan su producción. Lo señalado va acorde con **Abdul y Col** (39) en Irak en el 2009; quienes de igual manera determinaron una mayor frecuencia de EMH en neonatos pretérmino de sexo masculino como dato significativamente estadístico en su estudio (14.3% de neonatos de sexo masculino con EMH, frente a 9.3% de neonatos de sexo femenino con EMH).

En la Tabla N° 3, observamos que la relación entre el parto por cesárea y la EMH difiere en los dos estratos del presente estudio, siendo la relación estadísticamente significativa solo en el estrato 1 con un valor de $p= 0.003$, un OR=3.4 [IC 95%=

1.5 – 8]; a diferencia del estrato 2, en el cual la relación no muestra significancia estadística y por lo tanto evidencia ausencia de relación entre el parto por cesárea y la EMH. Mediante este hallazgo, podemos concluir en que el parto por cesárea es un factor de riesgo para EMH solo en neonatos pretérmino de 28 a 30 semanas de edad gestacional por examen físico. Cabe mencionar que lo descrito no va acorde a lo determinado por **Negrini y Col** (35) en Brasil en el 2016, los cuales descartaron la presencia de significancia estadística entre la frecuencia de síndrome de dificultad respiratoria-EMH a menor edad gestacional en su población de estudio, mediante un valor de $p > 0.05$.

Finalmente, en la Tabla N° 4, observamos un análisis multivariado de los factores independientemente relacionados a la EMH, determinando así valores de relación y significancia estadística ajustados. Analizamos la relación independiente de la edad gestacional y la EMH mediante un OR de 0,836 [IC 95%= 0.704 – 0.992], lo cual evidencia ausencia de relación entre ambas variables de estudio. Respecto al sexo masculino, analizamos su relación independiente con la EMH mediante un OR de 1,956 [IC 95%= 1,091 – 3,508], evidenciando así presencia de relación entre ambos, sin embargo es visible que el IC al 95% en su extremo inferior alcanza un valor cercano a la unidad. Por último, analizamos la relación independiente del parto por cesárea y la EMH mediante un OR de 2,897 [IC 95%= 1,583 – 5,304], mostrando una fuerza de relación de forma independiente mayor en todos sus valores. Lo último, es similar a lo determinado por **Werner y Col** (38) en Estados Unidos en 2013, quienes determinaron en una regresión logística mediante un análisis multivariado, la presencia de relación entre el parto por cesárea y la EMH, mediante un OR ajustado de 1.74 [IC al 95%= 1.61 - 1.89]. Por lo tanto, podemos afirmar que la presente investigación cuenta con evidencia suficiente para concluir en que el parto por cesárea es un factor de riesgo para EMH.

Es importante fortalecer el manejo transdisciplinario por parte de gineco-obstetras y neonatólogos, y así elegir la vía de parto óptima de neonatos pretérmino desde una visión integral, catalogando al parto por cesárea como una opción de manejo que deba realizarse cuando sea estrictamente necesaria.

5. CONCLUSIONES

El presente trabajo de investigación concluye lo siguiente:

1. La frecuencia del parto por cesárea en neonatos pretérmino con Enfermedad de membrana hialina fue de 71.1%.
2. La frecuencia del parto por cesárea en neonatos pretérmino sin Enfermedad de membrana hialina fue de 47.4%.
3. El parto por cesárea es un factor de riesgo para Enfermedad de membrana hialina en neonatos con edad gestacional de 28 a 30 semanas.
4. El parto por cesárea no es un factor de riesgo para Enfermedad de membrana hialina en neonatos con edad gestacional de 31 a 33 semanas.

6. RECOMENDACIONES

- ❖ El presente equipo investigador recomienda la realización de una mayor cantidad de estudios de investigación científica, de preferencia prospectivos multivariados, y multicéntricos a nivel regional y/o nacional que engloben todos aquellos factores relacionados a Enfermedad de membrana hialina en neonatos pretérmino y permitir así la implementación de medidas preventivas que disminuyan la morbilidad neonatal a nivel regional y nacional.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jo HS. Genetic risk factors associated with respiratory distress syndrome. *Korean J Pediatr.* abril de 2014;57(4):157-63.
2. Wang J, Liu X, Zhu T, Yan C. Analysis of neonatal respiratory distress syndrome among different gestational segments. *Int J Clin Exp Med.* 15 de septiembre de 2015;8(9):16273-9.
3. De Nobrega-Correa H, Reyna-Villasmil E, Santos-Bolívar J, Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D. Enfermedad de membrana hialina en recién nacidos de pacientes preeclámpticas. *Rev Obstet Ginecol Venezuela.* junio de 2012;72(2):77-82.
4. Jiménez CAZ, Monroy DVA, Macías HR, Toral BG. Caracterización del síndrome de dificultad respiratoria en una cohorte histórica de recién nacidos. *An Méd.* 2012;57(3):199-204.
5. Ríos-Meléndez NA, Garza-Alatorre A. Uso del surfactante en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en pediatría. *Med Univ.* :37-40.
6. Saguil A, Fargo M. Acute respiratory distress syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 15 de febrero de 2012;85(4):352-8.
7. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* octubre de 2012;38(10):1573-82.
8. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 20 de junio de 2012;307(23):2526-33.
9. De Luis Cabezón N, Sánchez Castro I, Bengoetxea Uriarte UX, Rodrigo Casanova MP, García Peña JM, Aguilera Celorrio L. Síndrome de distrés respiratorio agudo: revisión a propósito de la definición de Berlín. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* :319-27.
10. Rocha G, Rodrigues M, Guimarães H. Respiratory distress syndrome of the preterm neonate — placenta and necropsy as witnesses. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 1 de enero de 2011;24(1):148-51.
11. Olmo B del, César J, Mora EU, Silva RV, Marmolejo LC, Carrocera LAF, et al. Guía de práctica clínica: Tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria neonatal. *Rev Mex Pediatría.* 2011;78(S1):3-25.
12. Alfaro L, Asunción C, Alfonso Dávila A, Durán Menéndez R, Villegas Cruz D. Uso de Surfacten en recién nacidos con dificultad respiratoria. *Rev Cuba Pediatría.* septiembre de 2015;87(3):298-310.

13. Grappone L, Messina F. Hyaline membrane disease or respiratory distress syndrome? A new approach for an old disease. *J Pediatr Neonatal Individ Med JPNIM*. 21 de octubre de 2014;3(2):e030263.
14. López-Candiani C, Santamaría-Arza C, Macías-Avilés HA, Cruz-Galicia J. Dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante en un hospital público de tercer nivel sin maternidad. Factores asociados a mortalidad. *Bol Méd Hosp Infant México*. abril de 2010;67(2):98-107.
15. Hermansen CL, Lorah KN. Respiratory distress in the newborn. *ResearchGate*. 1 de noviembre de 2007;76(7):987-94.
16. Vidic Z, Blickstein I, Gantar IŠ, Verdenik I, Tul N. Timing of elective cesarean section and neonatal morbidity: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2 de agosto de 2016;29(15):2460-2.
17. Gallacher DJ, Hart K, Kotecha S. Common respiratory conditions of the newborn. *Breathe*. marzo de 2016;12(1):30-42.
18. Jakiel G, Wilińska M, Bińkowska M, Kowal A, Rumowska S, Ciebiera M. Late preterm infants - impact of perinatal factors on neonatal results. A clinical study. *Ann Agric Environ Med AAEM*. 2015;22(3):536-41.
19. Ulubaş-Işık D, Erol S, Demirel N, Kale Y, Çelik İH, Tapısız ÖL, et al. Early-term delivery and adverse neonatal outcomes at a tertiary center in Turkey. *Turk J Pediatr*. diciembre de 2015;57(6):547-52.
20. Chen Y, Wu L, Zhang W, Zou L, Li G, Fan L. Delivery modes and pregnancy outcomes of low birth weight infants in China. *J Perinatol*. enero de 2016;36(1):41-6.
21. Ramprakash MA, Charanraj H, Manikumar S, Srinivasan K, Umadevi L, Giridhar S, Rathinasamy. Neonatal outcomes in early term neonates versus term neonates in a tertiary care hospital - A cross sectional comparative study. *IAIM*. 2016; 3(4): 21-26.
22. Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. *Cochrane Database Syst Rev*. 13 de junio de 2012;6:CD000078.
23. Condò V, Cipriani S, Colnaghi M, Bellù R, Zanini R, Bulfoni C, et al. Neonatal respiratory distress syndrome: are risk factors the same in preterm and term infants? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 11 de julio de 2016;0(0):1-6.
24. Ramachandrapa A, Jain L. Elective Cesarean Section: It's Impact on Neonatal Respiratory Outcome. *Clin Perinatol*. junio de 2008;35(2):373-vii.
25. Blue NR, Van Winden KR, Pathak B, Barton L, Opper N, Lane CJ, et al. Neonatal Outcomes by Mode of Delivery in Preterm Birth. *Am J Perinatol*. diciembre de 2015;32(14):1292-7.

26. WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [citado 19 de enero de 2017]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321160/>
27. Liu J, Yang N, Liu Y. High-risk Factors of Respiratory Distress Syndrome in Term Neonates: A Retrospective Case-control Study. *Balk Med J*. marzo de 2014;31(1):64-8.
28. Kaltofen T, Haase M, Thome UH, Laube M. Male Sex is Associated with a Reduced Alveolar Epithelial Sodium Transport. *PloS One*. 2015;10(8):e0136178.
29. Getahun D, Demissie K, Marcella S, Rhoads G. The impact of changes in preterm birth among twins on stillbirth and infant mortality in the United States. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. noviembre de 2014;34(11):823-9.
30. Fumagalli M, Schiavolin P, Bassi L, Groppo M, Uccella S, De Carli A, et al. The Impact of Twin Birth on Early Neonatal Outcomes. *Am J Perinatol*. enero de 2016;33(1):63-70.
31. Barzilay E, Mazaki-Tovi S, Amikam U, de Castro H, Haas J, Mazkereth R, et al. Mode of delivery of twin gestation with very low birthweight: is vaginal delivery safe? *Am J Obstet Gynecol*. agosto de 2015;213(2):219.e1-8.
32. Aguilar AJ. Cesárea electiva: repercusión en la evolución respiratoria neonatal. *Ginecol Obstet México*. 2011;79(04):206-13.
33. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology*. 2 de febrero de 2017;111(2):107-25.
34. Feldman K, Woolcott C, O'Connell C, Jangaard K. Neonatal Outcomes in Spontaneous Versus Obstetrically Indicated Late Preterm Births in a Nova Scotia Population. *J Obstet Gynaecol Can*. 1 de diciembre de 2012;34(12):1158-66.
35. Negrini R, Assef CL, Da Silva FC, Araujo Júnior E. Delivery modes and the neonatal outcomes of low birth-weight neonates in a Brazilian reference health center. *Ceska Gynekol*. octubre de 2015;80(5):366-71.
36. Werner EF, Savitz DA, Janevic TM, Ehsanipoor RM, Thung SF, Funai EF, et al. Mode of Delivery and Neonatal Outcomes in Preterm, Small-for-Gestational-Age Newborns. *Obstet Gynecol*. septiembre de 2012;120(3):560-4.
37. Sangkomkarn U, Pattanittum P, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Mode of delivery and outcomes in preterm births. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet*. abril de 2011;94(4):415-20.
38. Werner EF, Han CS, Savitz DA, Goldshore M, Lipkind HS. Health Outcomes for Vaginal Compared With Cesarean Delivery of Appropriately Grown Preterm Neonates. *Obstet Gynecol*. junio de 2013;121(6):1195-200.

39. Abdul A, Al-Omrani A, Prevalence of hyaline membrane disease in cesarean section in alkadhamia teaching hospital, IRAQI J MED SCI, 2009; VOL.7 (3):82-87.
40. Rubio JA, Sabogal JC. Operación cesárea. En: Ñanez H, Ruiz AI. Texto de Obstetricia y perinatología. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá: Marathon; 1999.
41. Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”. Trabajo de Parto Normal y Parto Eutócico. División de Ginecología y Obstetricia. México. 2005; 1(1): 1-5.
42. Determinación de edad gestacional por examen físico - Guia de la atención de los niños desde el nacimiento hasta los 2 años [Internet]. [citado 5 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.sinergiasong.org/cajasdeherramientas/mildias/examen3.html>
43. Fao. Vocabulario referido a genero [Internet]. [citado 5 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/x0220s/x0220s01.htm>.
44. Cerda J, Vera C, Rada G. Odds ratio: aspectos teóricos y prácticos. Rev Médica Chile. octubre de 2013;141(10):1329-35.
45. Cantín M, Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Revisando su última versión. Int. J. Med. Surg. Sci., 1(4) :339-346, 2014.

8. ANEXOS

ANEXO N.º 1

1. HISTORIA CLÍNICA: _____

2. EDAD GESTACIONAL POR EXAMEN FISICO: _____ semanas.

3. SEXO: MASCULINO () FEMENINO ()

4. TIPO DE PARTO:

VAGINAL ()

CESÁREA ()

5. DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD MEMBRANA HIALINA: ...

5.1 AGA

- PO₂/FiO₂ <300 ()

- PO₂/FiO₂ ≥300 ()

5.2 RADIOGRAFIA DE TÓRAX

- Imagen radiológica de tórax en vidrio esmerilado, broncograma aéreo e imágenes reticulares y granulares finas. ()

- Imagen radiológica de tórax diferente a imagen en vidrio esmerilado, broncograma aéreo e imágenes reticulares y granulares finas. ()

ANEXO N.º 2

SOLICITA: AUTORIZACION DE EJECUCIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACION

Señor Dr. Juan Manuel Valladolid Alzamora.

Director del Hospital Belén de Trujillo

Yo, Jorge José Díaz Rodríguez, alumno de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego con ID: 95853, con el debido respeto me presento y expongo:

Que, siendo requisito indispensable para poder optar el Título Profesional de Médico Cirujano, recurro a su digno despacho a fin de que se apruebe y autorice la ejecución de mi proyecto de investigación titulado: **“PARTO POR CESÁREA RELACIONADO A ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA EN NEONATOS PRETÉRMINO. HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO 2013 – 2016”**;

Seguro de contar con su aprobación, agradezco su atención y me despido.

Trujillo, 05 de diciembre del 2017.

Jorge José Díaz Rodríguez