

Universidad San Francisco de Quito USFQ

Colegio de Posgrados

Evaluación del número de dosis de surfactante pulmonar en enfermedad de membrana hialina en prematuros menores de 34 semanas, en el Hospital General San Francisco, Quito, Pichincha, Ecuador, en el año 2019.

Karen Milady Chiriboga Iñiguez Med.

Fabricio González-Andrade, MD, PhD.

Director de Trabajo de Titulación

Trabajo de titulación de posgrado presentado como requisito para la obtención del título de: Especialista en Neonatología

Quito, 28 de enero de 2020

Universidad San Francisco de Quito USFQ
Colegio de Posgrados

Hoja de aprobación del trabajo de titulación

Evaluación del número de dosis de surfactante pulmonar en enfermedad de membrana hialina en prematuros menores de 34 semanas, en el Hospital General San Francisco, Quito, Pichincha, Ecuador, en el año 2019.

Karen Milady Chiriboga Iñiguez Med.

	Firmas
Fabricio González-Andrade, MD, PhD Director del Trabajo de Titulación, Escuela de Especialidades Médicas, Colegio de Ciencias de la Salud, USFQ	
Luis Eguiguren, MD Vicedecano COCSA / Director Académico de la Escuela de Especialidades Médicas, USFQ	
Luis Eguiguren, MD Coordinador del Posgrado de Neonatología, USFQ	
Gonzalo Mantilla, MD Decano del Colegio de Ciencias de la Salud, USFQ	
Hugo Burgos, PhD Decano del Colegio de Posgrados, USFQ	

Quito, 28 de enero de 2020

© Derechos de autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombre: Karen Milady Chiriboga Iñiguez

Código de estudiante: 00203957

C. I.: 171898280-2

Lugar, Fecha Quito, 28 de enero de 2020

Resumen estructurado

Contexto: No existe un número estandarizado de dosis de surfactante pulmonar administradas en la enfermedad de membrana hialina (EMH) en prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional.

Objetivo: Evaluar el número de dosis de surfactante pulmonar en la enfermedad de membrana hialina en los recién nacidos prematuros menores de 34 semanas para establecer su relación con factores de riesgo prenatales, natales y postnatales.

Métodos: Estudio epidemiológico, transversal, observacional y de cohortes. Se analizaron 306 recién nacidos prematuros con enfermedad de membrana hialina, en el Hospital General San Francisco.

Resultados: *Cohorte 1:* Sexo masculino: 76 (74,5%). EMH grado III: 70 (68,6%). Acidosis respiratoria: 76 (74,5%). Apoyo ventilatorio: 102 (100%). Estancia hospitalaria: ≥ 29 días: 102 (100%). Complicaciones: desaturación de oxígeno: 44 (43,1%). *Cohorte 2:* Sexo masculino: 54 (52,9%). EMH grado III: 68 (66,7%). Acidosis respiratoria: 86 (84,3%). Apoyo ventilatorio: 102 (100%). Estancia hospitalaria: ≥ 29 días: 60 (58,8%). Desaturación de oxígeno: 26 (25,5 %). *Cohorte 3:* Peso al nacer 1501-2500 g: 98 (96,1%). EMH grado III: 74 (72,5%). Acidosis respiratoria e hipoxemia: 50 (49%). Estancia hospitalaria: 1-7 días: 50 (49%).

Conclusión: En recién nacidos varones, prematuros extremos, con enfermedad de membrana hialina grado III, que recibieron más de dos dosis de surfactante pulmonar, se encontró que el 74,5% presentó acidosis respiratoria e hipoxemia; lo que incrementó la estancia hospitalaria (≥ 29 días). En los recién nacidos prematuros moderados, la estancia hospitalaria fue más corta (1-7 días) en el 49% de los casos, debido al uso del esquema completo de maduración pulmonar.

Palabras clave

Prematuridad; enfermedad de membrana hialina; dificultad respiratoria; surfactante pulmonar; número de dosis; ventilación mecánica; atención prenatal; maduración pulmonar.

Abstract

Context: There is no standardized number of doses of pulmonary surfactant administered in hyaline membrane disease (EMH) in premature infants under 34 weeks of gestational age.

Objective: Assess the number of doses of pulmonary surfactant in hyaline membrane disease in premature newborns under 34 weeks to establish its relationship with prenatal, natal and postnatal risk factors.

Methods: Epidemiological, cross-sectional, observational and cohort study. 306 premature newborns with hyaline membrane disease were analyzed at the San Francisco General Hospital.

Results: *Cohort 1:* Male sex: 76 (74.5%). EMH grade III: 70 (68.6%). Respiratory acidosis: 76 (74.5%). Ventilation support: 102 (100%). Hospital stay: ≥ 29 days: 102 (100%). Complications: oxygen desaturation: 44 (43.1%). *Cohort 2:* Male sex: 54 (52.9%). EMH grade III: 68 (66.7%). Respiratory acidosis: 86 (84.3%). Ventilation support: 102 (100%). Hospital stay: ≥ 29 days: 60 (58.8%). Oxygen desaturation: 26 (25.5%). *Cohort 3:* Birth weight 1501-2500 g: 98 (96.1%). EMH grade III: 74 (72.5%). Respiratory acidosis and hypoxemia: 50 (49%). Hospital stay: 1-7 days: 50 (49%).

Conclusion: In male infants, extreme premature infants, with grade III hyaline membrane disease, who received more than two doses of pulmonary surfactant, it was found that 74.5% had respiratory acidosis and hypoxemia; which increased the hospital stay (≥ 29 days). In moderate preterm infants, hospital stay was shorter (1-7 days) in 49% of cases, due to the use of the complete pulmonary maturation scheme.

Keywords

Prematurity; hyaline membrane disease; respiratory distress; pulmonary surfactant; number of doses; mechanic ventilation; prenatal care; lung maturation.

Tabla de contenidos

Hoja de aprobación del trabajo de titulación	2
Derechos de autor	3
Resumen estructurado	4
Palabras clave	4
Abstract	5
Keywords	5
Tabla de contenidos	6
Índice de tablas	8
Índice de anexos	9
Introducción	10
Contexto	10
Justificación	15
Objetivo	16
Sujetos y métodos	17
Diseño de la investigación	17
Contexto	17
Participantes	17
Criterios de inclusión	17
Criterios de exclusión	18
Criterios de eliminación	18
Variables	18
Fuentes de datos, mediciones	18
Sesgos evitados	19
Muestreo	19
Métodos estadísticos	20
Criterios éticos	20
Resultados	21
Análisis multivariado	26
Discusión	27
Limitaciones	34
Generalización	34
Conclusión	34
Declaraciones	34
Declaración de contribución del autor	34
Declaración de financiación	34

Declaración de conflicto de interés	34
Información adicional	34
Agradecimientos	35
Referencias	36
Anexos	40

Índice de tablas

- Tabla 1.** Distribución de los factores prenatales, natales y postnatales relacionados con los grupos de edad gestacional en las tres cohortes analizadas (prematureo extremo: 25-27,6 semanas, muy prematureo: 28-31,6 semanas y prematureo moderado: 32-33,6 semanas) 21
- Tabla 2.** Distribución de los factores prenatales asociados con el número de dosis de surfactante en las tres cohortes analizadas 23
- Tabla 3.** Distribución de los factores natales asociados con el número de dosis de surfactante en las tres cohortes analizadas 24
- Tabla 4.** Distribución de los factores postnatales asociados con el número de dosis de surfactante en las tres cohortes analizadas 25

Índice de anexos

Anexo 1. Formulario de recolección de la información	40
Anexo 2. Aprobación del CEISH-USFQ	42
Anexo 3. Aprobación del establecimiento de salud	45
Anexo 4. Clasificación de la enfermedad de membrana hialina	46
Anexo 5. Flujograma	47

Introducción

Contexto

La enfermedad de membrana hialina (EMH), más comúnmente llamada síndrome de dificultad respiratoria (SDR), es una causa importante de morbilidad respiratoria y de mortalidad en recién nacidos pretérminos. Se caracteriza por una deficiencia primitiva del surfactante pulmonar, que es un complejo multimolecular sintetizado por los neumocitos tipo II. Esta es la primera patología que ha sido tratada con éxito por surfactante exógeno (1). Se debe a la insuficiencia funcional tanto cuantitativa como cualitativa, de proteínas hidrófobas SP-B, SP-C e hidrófilas SP-A, SP-D, en el agente tensoactivo, lo que causa atelectasia alveolar. Siendo más común cuanto más prematuro es el neonato, con una incidencia del 80% en los recién nacidos antes de las 28 semanas de edad gestacional, produciendo síndrome de dificultad respiratoria aguda. La radiografía de tórax a menudo muestra, síndrome alveolar con patrón retículo granular y broncograma aéreo (2).

Ocurre casi exclusivamente en recién nacidos prematuros. La incidencia y la gravedad del síndrome de dificultad respiratoria están relacionadas inversamente con la edad gestacional del neonato. En ausencia de administración prenatal de corticosteroides, su incidencia es del 60% en los recién nacidos con edad gestacional menor de 30 semanas, llegando a casi el 100% de los prematuros menores de 26 semanas. Un factor protector es el sexo femenino, el cual es menos prevalente en esta patología; mientras que la diabetes materna es un factor predisponente (3,4).

El síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido (SDR) es una enfermedad causada por la ausencia o producción inadecuada de surfactante

pulmonar y el subdesarrollo relacionado de los pulmones. La incidencia en relación a la edad gestacional tiene una distribución bimodal, con un primer pico en la gestación temprana y un segundo en la gestación tardía. La prevalencia de la enfermedad de membrana hialina en recién nacidos se reporta en el 17%, con un predominio en los prematuros, ya que depende de la edad gestacional y al déficit en cantidad y calidad de surfactante pulmonar en la prematuridad (5,6).

Por otro lado, el surfactante pulmonar, también llamado agente tensoactivo, comienza a sintetizarse a partir de la semana 20 de gestación. Consiste principalmente en seis fosfolípidos y cuatro apoproteínas. Algunas de sus funciones principales son (7): la disminución de la tensión superficial alveolar, establecida desde los primeros minutos de vida postnatal con el establecimiento de la interfaz agua-aire, la disminución de la tensión superficial alveolar, adyacente a 0 MN/m al final de la espiración, estabiliza los alvéolos, reduce el trabajo respiratorio, optimiza los intercambios de gases y asegura el mantenimiento de una capacidad residual funcional, acción anti edematosa y, función de defensa anti infecciosa (8,9).

Adicionalmente, el síndrome de dificultad respiratoria se desarrolla debido a la síntesis y secreción de surfactante deteriorada que conduce a atelectasia, desigualdad de ventilación-perfusión V/Q e hipoventilación con hipoxemia e hipercapnia. Los gases en sangre muestran acidosis metabólica y respiratoria que causan vasoconstricción pulmonar, lo que da como resultado una integridad endotelial y epitelial deteriorada con fuga de exudado proteico y formación de membranas hialinas (10).

Esto se debe, a que el surfactante pulmonar humano contiene fosfolípidos, como el dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPtdCho), fosfatidilcolina insaturada, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol y lípidos neutros, así como un tensoactivo que se

une a las proteínas surfactantes A, B, C y D. El componente principal es la lecitina. A través de la vigilancia de sus niveles en el líquido amniótico durante el embarazo, se determina la madurez pulmonar del feto. Si la proporción de lecitina y esfingomielinea es superior a dos, se considera que la maduración del feto es adecuada. Si el valor es inferior a uno, el riesgo de desarrollo de enfermedad de membrana hialina se define como alto (11).

Cabe decir, que la causa principal de la enfermedad de membrana hialina es el surfactante pulmonar insuficiente. El pulmón estructuralmente inmaduro y con deficiencia de surfactante tiene una distensibilidad disminuida, con tendencia a la atelectasia. Otros factores en los recién nacidos prematuros que incrementan el riesgo de atelectasia son la disminución del radio alveolar y la pared torácica débil. Con la atelectasia, las áreas de pulmón bien perfundidas pero mal ventiladas conducen a un desajuste ventilación perfusión, con derivación intrapulmonar e hipoventilación alveolar, hipoxemia e hipercapnia resultantes (12).

Además, la hipoxemia severa y la hipoperfusión sistémica dan como resultado una disminución del suministro de oxígeno, el metabolismo anaeróbico y la posterior acidosis láctica. La hipoxemia y la acidosis pueden deteriorar aún más la oxigenación al causar vasoconstricción pulmonar, lo que resulta en una derivación de derecha a izquierda a los niveles del agujero oval y el conducto arterioso. Otros factores, como el barotrauma, volutrauma y la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) elevada, pueden iniciar la liberación de citoquinas y quimiocinas inflamatorias que causan más daño a las células endoteliales y epiteliales (13).

Todo esto, da como resultado una disminución en la síntesis y función de surfactante pulmonar, así como una mayor permeabilidad endotelial que conduce a

edema pulmonar. La fuga de proteínas en el espacio alveolar exacerba aún más la deficiencia de surfactante al causar la inactivación del surfactante. Macroscópicamente, los pulmones aparecen congestionados, atelectásicos y sólidos. Microscópicamente, se observan atelectasia alveolar difusa y edema pulmonar. Una membrana eosinofílica compuesta de una matriz fibrinosa de materiales de la sangre y los desechos celulares, lo que se conoce como membrana hialina, recubre los espacios aéreos visibles que generalmente constituyen bronquiolos terminales y conductos alveolares dilatados (12,13).

La terapia con surfactante pulmonar desempeña un papel esencial en el tratamiento de la enfermedad de la membrana hialina, ya que reduce el neumotórax y mejora la supervivencia. Sin embargo, la administración intratraqueal requiere habilidad y puede causar daño, particularmente si se aplica presión positiva no controlada al pulmón del recién nacido. Antes de 2013, se recomendaba de forma profiláctica para los neonatos más pequeños, ya que mejoraba la supervivencia en ensayos clínicos de la era anterior a la presión positiva continua en la vía aérea, CPAP (14). Después de 2013, con un mayor uso de esteroides prenatales y el inicio temprano del CPAP, los resultados son mejores si el surfactante se reserva para los neonatos que muestran signos clínicos de síndrome de dificultad respiratoria y en los más pequeños. El inicio temprano de CPAP puede evitar los efectos nocivos de la intubación y ventilación mecánica durante la fase de transición. El propósito es evitar la ventilación mecánica invasiva, si es posible, mientras se intenta administrar surfactante lo antes posible en el curso de la dificultad respiratoria, una vez que se considere necesario (15).

Por lo tanto, la administración de surfactante pulmonar requiere un profesional experimentado en intubación y capacitado para proporcionar ventilación mecánica si es necesario. La mayoría de los ensayos clínicos hasta la fecha han utilizado la intubación, la administración en bolo con la distribución de surfactante mediante ventilación con presión positiva intermitente, ya sea manualmente o con un ventilador, seguido de un período de destete de la ventilación mecánica a medida que mejora el cumplimiento pulmonar. La técnica INSURE (*Intubation-Surfactant-Extubation*) permite administrar surfactante sin ventilación mecánica continua, ya que puede reducir la displasia broncopulmonar, que es una complicación frecuente en los prematuros (16,17).

En efecto, en la última década, se han descrito nuevos métodos para administrar surfactante usando un catéter fino colocado en la tráquea bajo laringoscopia directa o por video, con el recién nacido prematuro respirando espontáneamente con CPAP, evitando así la exposición a la ventilación con presión positiva. Los catéteres especializados diseñados para este método, conocidos como administración de surfactante menos invasiva (*Less Invasive Surfactant Administration* [LISA]), están disponibles comercialmente. Se han realizado más ensayos aleatorios y meta análisis que comparan estos métodos, sugiriendo que, el método LISA es superior en términos de reducción de la necesidad de ventilación mecánica, muerte o displasia broncopulmonar (18). Otra forma de administrar el surfactante, es mediante nebulizaciones, lo que resulta una técnica no invasiva. Con el desarrollo de nebulizadores de membrana vibratoria, es posible atomizar el surfactante, aunque únicamente un ensayo clínico ha demostrado que el surfactante nebulizado cuando

está en CPAP reduce la necesidad de ventilación mecánica en comparación con CPAP solamente (19).

El surfactante pulmonar también se ha administrado por vía aérea con máscara laríngea, y un ensayo clínico muestra que esto reduce la necesidad de intubación y ventilación mecánica. Sin embargo, el tamaño de las máscaras laríngeas disponibles actualmente limita el uso del método a los recién nacidos prematuros relativamente maduros, y no se recomienda el uso de rutina para los más pequeños con mayor riesgo de displasia broncopulmonar. La colocación faríngea de surfactante al nacer también se está probando actualmente en ensayos clínicos (20).

En la mayoría de las guías internacionales de tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria en el neonato, se sugiere, la administración de una dosis de surfactante pulmonar, preferentemente por vías no invasivas, y, que solamente en algunos casos, en los que no ha mejorado la función respiratoria, con acidosis e hipoxemia persistentes, es prudente administrar una segunda y hasta tercera dosis de surfactante, con un intervalo de seis horas como mínimo para esto (15,18,21).

Justificación

Aunque son conocidos los beneficios de la administración de surfactante pulmonar en la enfermedad de membrana hialina en los prematuros, no existe un número estandarizado de dosis a administrarse en dicha terapia, ya que ésta dependerá de factores prenatales y natales. Motivo por el cual es conveniente, realizar este tipo de estudio. Además, se elabora con la finalidad de conocer estas condicionantes prenatales y natales, las cuales influyen en la maduración pulmonar de los recién nacidos prematuros, reflejándose en la evolución clínica del paciente, el

requerimiento de soporte ventilatorio invasivo, no invasivo y soporte respiratorio, así como la reducción de la estancia hospitalaria requerida.

Cabe decir, que esta enfermedad tiene una alta incidencia mientras la edad gestacional al nacimiento es menor, además del sexo masculino y la etnia blanca. Es importante, conocer si la embarazada durante su gestación tuvo controles prenatales óptimos, si recibió o no maduración pulmonar, antecedentes maternos infecciosos, trastornos hipertensivos y compromiso de bienestar fetal, que son inductores de la maduración pulmonar.

Objetivo

Evaluar el número de dosis de surfactante pulmonar en la enfermedad de membrana hialina en los recién nacidos prematuros menores de 34 semanas para establecer su relación con factores de riesgo prenatales, natales y postnatales.

Sujetos y métodos

Diseño de la investigación

Es un estudio epidemiológico, transversal, observacional y de cohortes.

Contexto

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General San Francisco, en el periodo, desde el 14 de noviembre de 2019 hasta el 28 de enero de 2020.

Participantes

Tres cohortes de pacientes prematuros (extremos: mayor de 25 semanas y menor o igual a 27 semanas 6 días; muy prematuros: 28 a 31 semanas 6 días; y, moderados: 32 a 33 semanas 6 días). Se analizaron 306 (n = 306) pacientes con enfermedad de membrana hialina, cada cohorte estuvo conformada por 102 recién nacidos prematuros.

Criterios de inclusión.

1. Recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, del Hospital General San Francisco.
2. Recién nacidos con edad gestacional al nacimiento menor de 34 semanas y mayor de 25 semanas de edad gestacional.
3. Recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria catalogado como enfermedad de membrana hialina.
4. Recién nacidos de ambos sexos.
5. De cualquier grupo étnico.

Cohorte 1: Recién nacidos prematuros extremos (25 - 27.6 semanas). *Cohorte 2:* Recién nacidos muy prematuros (28 - 31.6 semanas). *Cohorte 3:* Recién nacidos prematuros moderados (32 - 33.6 semanas).

Criterios de exclusión.

1. Recién nacidos que no estuvieron hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, del Hospital General San Francisco. 2. Recién nacidos con edad gestacional al nacimiento mayor de 34 semanas y menor de 25 semanas de edad gestacional. 3. Recién nacidos con dificultad respiratoria que no fue catalogada como enfermedad de membrana hialina.

Criterios de eliminación.

1. Recién nacidos con malformaciones congénitas, producto de embarazos gemelares, sepsis neonatal y otras comorbilidades asociadas. 2. Pacientes que fallecen durante el estudio. 3. Pacientes cuyos tutores legales rechacen participar en el estudio.

Variables

Factores prenatales: edad materna, condición socioeconómica, instrucción, controles prenatales, maduración pulmonar, infecciones, trastornos hipertensivos, compromiso del bienestar fetal.

Factores natales: edad gestacional, peso, sexo, etnia.

Factores postnatales: dificultad respiratoria, enfermedad de membrana hialina, acidosis respiratoria, hipoxemia, soporte ventilatorio, estancia hospitalaria, dosis de surfactante pulmonar, complicaciones de la terapia administrada.

Fuentes de datos, mediciones

Se recolectó la información de las historias clínicas de los recién nacidos prematuros menores a 34 semanas y mayores de 25 semanas de edad gestacional, nacidos y hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, en el Hospital General San Francisco. Se evaluó el número de dosis de surfactante pulmonar administradas en la enfermedad de membrana hialina de acuerdo a condicionantes

prenatales, natales y postnatales, las cuales se ven reflejadas en la evolución clínica, requerimiento del soporte respiratorio y estancia hospitalaria de los pacientes.

Sesgos evitados

La información fue colectada siempre por la misma persona, además se verificó que las historias clínicas estén completas.

Muestreo

Para el cálculo del tamaño de la muestra cuando el universo es finito, es decir contable y la variable de tipo categórica, primero se debe conocer "n" o sea el número total de casos esperados o que ha habido en años anteriores. Si la población es finita, es decir se conoce el total de la población y deseamos saber cuántos del total tendremos que estudiar la fórmula utilizada fue:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{(N-1) \cdot e^2 + Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}$$

En donde:

N = total de la población (14694 prematuros)

Z α = 1.96 al cuadrado (si la seguridad es del 95%)

p = proporción esperada (en este caso 5% = 0.05)

q = 1 – p (en este caso 1-0.05 = 0.95)

e = precisión, margen de error (5%)

La población objeto de estudio, fueron los recién nacidos prematuros menores de 34 semanas y mayores de 25 semanas de edad gestacional, hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, del Hospital General San Francisco, quienes desarrollaron enfermedad de membrana hialina y requirieron la administración de surfactante pulmonar.

De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), según el Registro Estadístico de Nacidos Vivos del 2017, hubo un total de 288123 nacimientos. Según el estudio, cada año nacen en nuestro país aproximadamente 333000 niños. El riesgo de nacimientos prematuros para la población general se estima entre el 6% y 10%. Según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el Ecuador se encuentra entre los 11 países con las tasas más bajas de nacimientos prematuros del mundo con 5,1%. Este estudio se realizó en tres cohortes de pacientes (prematuros extremos, muy prematuros y prematuros moderados). Para efectos del mismo, cada cohorte constó de 102 pacientes, con un total de 306 pacientes, para llegar a un poder de discriminación mínimo del 80%.

Métodos estadísticos

Los datos obtenidos fueron almacenados en una base de datos de Excel y luego se analizaron con el software SPSS® versión 22.0, con licencia: 4-2E097 I. Se utilizó estadística descriptiva e inferencial apropiada para el análisis. Para la comparación entre las diferentes variables se empleó la prueba de Chi cuadrado, se aceptó como significancia estadística una p menor a 0,05. Se realizó análisis multivariado.

Criterios éticos

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) de la Universidad San Francisco de Quito, con fecha 14 de noviembre de 2019, con el código de estudio: P2019-156TPG.

Resultados

Tabla 1. Distribución de los factores prenatales, natales y postnatales relacionados con los grupos de edad gestacional en las tres cohortes analizadas (prematureo extremo: 25-27,6 semanas, muy prematureo: 28-31,6 semanas y prematureo moderado: 32-33,6 semanas)

Factores prenatales	Edad gestacional (n; %) ¹			X ²	p
	Prematureo extremo	Muy prematureo	Prematureo moderado		
Edad materna (años)				44,08	<0,001
15-24	12 (11,8)	0 (0,0)	18 (17,6)		
25-34	40 (39,2)	74 (72,5)	66 (64,7)		
35-44	50 (49,0)	28 (25,3)	18 (17,6)		
Condición socioeconómica				32,51	<0,001
Media baja	24 (23,5)	2 (2,0)	22 (21,6)		
Media media	54 (52,9)	80 (74,8)	56 (54,9)		
Media alta	22 (21,6)	20 (19,6)	18 (17,6)		
Alta	2 (2,0)	0 (0,0)	6 (5,9)		
Controles prenatales				12,09	0,002
Completos	90 (88,2)	82 (80,4)	98 (96,1)		
Incompletos	12 (11,8)	20 (19,6)	4 (3,9)		
Maduración pulmonar prenatal				70,67	<0,001
Completa	14 (13,7)	44 (43,1)	72 (70,6)		
Incompleta	88 (86,3)	58 (56,9)	30 (29,4)		
Infecciones prenatales				109,4	<0,001
Ninguna	4 (3,9)	46 (45,1)	48 (47,1)		
Infección del tracto urinario	18 (17,6)	12 (11,8)	6 (5,9)		
Vaginosis	0 (0,0)	8 (7,8)	10 (9,8)		
Ruptura de membranas	8 (7,8)	8 (7,8)	18 (17,6)		
Corioamnionitis	16 (15,7)	12 (11,8)	12 (11,8)		
Varias	56 (54,9)	16 (15,7)	8 (7,8)		
Trastorno hipertensivo del embarazo				57,07	<0,001
Ninguno	96 (94,1)	52 (51,0)	62 (60,8)		
HIE	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)		
Preeclampsia	6 (5,9)	46 (45,1)	38 (37,3)		
Eclampsia	0 (0,0)	4 (3,9)	0 (0,0)		
Factores natales					
Sexo				10,32	0,006
Masculino	76 (74,5)	54 (52,9)	64 (62,7)		
Femenino	26 (25,5)	48 (47,1)	38 (37,3)		
Peso al nacer				379,3	<0,001
≤ 1000 g	100 (98,0)	10 (9,8)	0 (0,0)		
1001 – 1500 g	2 (2,0)	60 (58,8)	4 (3,9)		
1501-2500 g	0 (0,0)	32 (31,4)	98 (96,1)		
Etnia				11,63	0,020
Mestiza	100 (98,0)	92 (90,2)	100 (98,0)		
Nativa amerindia	0 (0,0)	4 (3,9)	0 (0,0)		
Afroecuatoriana	2 (2,0)	6 (5,9)	2 (2,0)		
Factores postnatales					
Enfermedad de membrana hialina				34,26	<0,001
Grado II	0 (0,0)	10 (9,8)	20 (19,6)		
Grado III	70 (68,6)	68 (66,7)	74 (72,5)		
Grado IV	32 (31,4)	24 (23,5)	8 (7,8)		
Acidosis respiratoria				31,81	<0,001
Sí	76 (74,5)	86 (84,3)	50 (49,0)		

No	26 (25,5)	16 (15,7)	52 (51,0)		
Hipoxemia					
Sí	76 (74,5)	86 (84,3)	50 (49,0)	31,81	<0,001
No	26 (25,5)	16 (15,7)	52 (51,0)		
Soporte ventilatorio					
Invasivo y No invasivo	102 (100,0)	102 (100,0)	102 (100,0)		
Estancia hospitalaria				270,11	<0,001
1-7 días	0 (0,0)	0 (0,0)	50 (49,0)		
8-14 días	0 (0,0)	10 (9,8)	30 (29,4)		
15-21 días	0 (0,0)	6 (5,9)	12 (11,8)		
22-28 días	0 (0,0)	26 (25,5)	2 (2,0)		
≥ 29 días	102 (100,0)	60 (58,8)	8 (7,8)		
Dosis de surfactante				40,48	<0,001
Una	40 (39,2)	52 (51,0)	64 (62,7)		
Dos	36 (35,3)	46 (45,1)	36 (35,3)		
Tres	26 (25,5)	4 (3,9)	2 (2,0)		
Complicaciones				75,14	<0,001
Ninguna	48 (47,1)	76 (74,5)	100 (98,0)		
Desaturación de oxígeno	44 (43,1)	26 (25,5)	2 (2,0)		
Bradicardia + desaturación	10 (9,8)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Total	102 (100,0)	102 (100,0)	102 (100,0)		

Fuente: Historias clínicas, Hospital General San Francisco.

Elaborado por: Autores (2020).

La **tabla 1** muestra que existe significación estadística en las tres cohortes en la mayoría de las variables: la edad materna de 25 a 34 años; condición socioeconómica; atención prenatal completa; maduración pulmonar; infecciones prenatales; antecedentes de preeclampsia durante la gestación; sexo del neonato, peso al nacer y etnia; enfermedad de membrana hialina; acidosis respiratoria; hipoxemia; soporte ventilatorio; días de hospitalización en UCI neonatal; dosis de surfactante y complicaciones. En todos los casos, el valor de $p < 0,05$. Ver tabla 1.

No hubo diferencias significativas en el compromiso del bienestar fetal, nivel de instrucción de la madre, y el score de Downes en la dificultad respiratoria ($p > 0,05$). Ver tabla 1.

Tabla 2. Distribución de los factores prenatales asociados con el número de dosis de surfactante en las tres cohortes analizadas

Prematuro extremo (25-27,6 semanas)	Dosis de surfactante (n; %) ¹		χ^2	p
	≤ 2 dosis	≥ 3 dosis		
Edad materna (años)				
15-24	0 (0,0)	12 (11,8)	48,93	<0,001
25-34	40 (52,6)	0 (0,0)		
35-44	36 (47,4)	14 (53,8)		
Condición socioeconómica			31,02	<0,001
Media baja	24 (31,6)	0 (0,0)		
Media media	28 (36,8)	26 (100,0)		
Media alta	22 (28,9)	0 (0,0)		
Alta	2 (2,6)	0 (0,0)		
Nivel de instrucción			39,27	<0,001
Primaria	12 (15,8)	0 (0,0)		
Secundaria	22 (28,9)	26 (100,0)		
Superior	42 (55,3)	0 (0,0)		
Infecciones			37,69	<0,001
Ninguna	4 (5,3)	0 (0,0)		
Infección del tracto urinario	18 (23,7)	0 (0,0)		
Ruptura de membranas	0 (0,0)	8 (30,8)		
Corioamnionitis	16 (21,1)	0 (0,0)		
Varias	38 (50,0)	18 (69,2)		
Muy prematuro (28-31,6 semanas)				
Edad materna (años)			11,00	<0,001
25-34	74 (75,5)	0 (0,0)		
35-44	24 (24,5)	4 (100,0)		
Infecciones			31,22	<0,001
Ninguna	46 (46,9)	0 (0,0)		
Infección del tracto urinario	8 (8,2)	4 (100,0)		
Vaginosis	8 (8,2)	0 (0,0)		
Ruptura de membranas	8 (8,2)	0 (0,0)		
Corioamnionitis	12 (12,2)	0 (0,0)		
Varias	16 (16,3)	0 (0,0)		
Total	98 (100,0)	4 (100,0)		

Fuente: Historias clínicas, Hospital General San Francisco.
Elaborado por: Autores (2020).

En la tabla 2 se muestra que existe significación estadística entre edad materna, condición socioeconómica, nivel de instrucción de la madre, e infecciones durante la gestación, en la cohorte de prematuros extremos; con el número de dosis de surfactante ($p < 0,05$). No se obtuvo significación estadística para el número de controles prenatales, la maduración pulmonar o la enfermedad hipertensiva de la madre, con el número de dosis de surfactante en esta cohorte de estudio. Ver tabla 2.

En la cohorte de recién nacidos muy prematuros, se estableció significación estadística con la edad materna y las infecciones durante el embarazo y el número de dosis de surfactante ($p < 0,05$) y no se obtuvo significación estadística para la condición socioeconómica, el número de controles prenatales el nivel de instrucción de la madre, la maduración pulmonar y los trastornos hipertensivos del embarazo ($p > 0,05$).

En la cohorte de recién nacidos moderados, no se estableció significación estadística para ninguna de las variables evaluadas, en relación a la dosis de surfactante. Tabla 2.

Tabla 3. Distribución de los factores natales asociados con el número de dosis de surfactante en las tres cohortes analizadas

Prematuro extremo (25-27,6 semanas)	Dosis de surfactante (n; %) ¹		χ^2	p
	≤ 2 dosis	≥ 3 dosis		
Sexo			11,93	0,001
Masculino	50 (65,8)	26 (100,0)		
Femenino	26 (34,2)	0 (0,0)		
Muy prematuro (28-31,6 semanas)				
Sexo			3,701	0,054
Masculino	50 (51,0)	4 (100,0)		
Femenino	48 (49,0)	0 (0,0)		
Prematuro moderado (32-33,6 semanas)				
Peso al nacer			49,9	<0,001
1001-1500 g	2 (2,0)	2 (100,0)		
1501-2500 g	98 (98,0)	0 (0,0)		
Total	100 (100,0)	2 (100,0)		

Fuente: Historias clínicas, Hospital General San Francisco.

Elaborado por: Autores (2020).

En la tabla 3 se muestra que para la cohorte de recién nacidos prematuros extremos y muy prematuros, se obtuvo significación estadística entre el sexo y el número de dosis de surfactante ($p < 0,05$); mientras que en la cohorte de prematuros moderados, se obtuvo significación estadística con el peso al nacer ($p < 0,05$).

No hubo diferencias significativas, en la cohorte de prematuros extremos y muy prematuros, con el peso al nacer o la etnia con el número de dosis de surfactante ($p>0,05$). Ver tabla 3.

Tabla 4. Distribución de los factores postnatales asociados con el número de dosis de surfactante en las tres cohortes analizadas

Prematuro extremo (25-27,6 semanas)	Dosis de surfactante (n; %) ¹		χ^2	p
	≤ 2 dosis	≥ 3 dosis		
Enfermedad de membrana hialina			76,33	<0,001
Grado III	70 (92,1)	0 (0,0)		
Grado IV	6 (7,9)	26 (100,0)		
Acidosis respiratoria			11,94	<0,001
Sí	50 (65,8)	26 (100,0)		
No	26 (34,2)	0 (0,0)		
Hipoxemia			11,94	<0,001
Sí	50 (65,8)	26 (100,0)		
No	26 (34,2)	0 (0,0)		
Muy prematuro (28-31,6 semanas)				
Enfermedad de membrana hialina			13,53	0,001
Grado II	10 (10,2)	0 (0,0)		
Grado III	68 (69,4)	0 (0,0)		
Grado IV	20 (20,4)	4 (100,0)		
Prematuro moderado (32-33,6 semanas)				
Enfermedad de membrana hialina			8,36	0,015
Grado II	18 (18,0)	2 (100,0)		
Grado III	74 (74,0)	0 (0,0)		
Grado IV	8 (8,0)	0 (0,0)		
Estancia hospitalaria			23,9	<0,001
1-7 días	50 (50,0)	0 (0,0)		
8-14 días	30 (30,0)	0 (0,0)		
15-21 días	12 (12,0)	0 (0,0)		
22-28 días	2 (2,0)	0 (0,0)		
≥ 29 días	6 (6,0)	2 (100,0)		
Complicaciones			102,0	<0,001
Ninguna	100 (100,0)	0 (0,0)		
Desaturación de oxígeno	0 (0,0)	2 (100,0)		
Total	100 (100,0)	2 (100,0)		

Fuente: Historias clínicas, Hospital General San Francisco.

Elaborado por: Autores (2020).

En la tabla 4 se observa que, para la cohorte de prematuros extremos, existe significación estadísticamente significativa entre enfermedad de membrana hialina, acidosis respiratoria e hipoxemia, con el número de dosis de surfactante ($p<0,05$). En los recién nacidos muy prematuros, se estableció significación estadística con la

enfermedad de membrana hialina y el número de dosis de surfactante ($p < 0,05$) y, en los prematuros moderados, esta asociación fue significativa para la enfermedad de membrana hialina, los días de hospitalización y la presencia de complicaciones ($p < 0,05$).

No hubo significación estadística para la asociación entre el score de Downes, el soporte ventilatorio, o las complicaciones y el número de dosis de surfactante, en los recién nacidos extremos ($p > 0,05$). En los muy prematuros, no hubo significación estadística para la asociación entre la acidosis respiratoria, la hipoxemia, el soporte ventilatorio, estancia hospitalaria o complicaciones, con el número de dosis de surfactante ($p > 0,05$). En los prematuros moderados, no hubo significación estadística para la asociación entre score de Downes, acidosis respiratoria e hipoxemia, con el número de dosis de surfactante ($p > 0,05$). Ver tabla 4.

Análisis multivariado

Para el análisis multivariado se utilizó un modelo de regresión logística multinomial, tomando como variable dependiente el número de dosis de surfactante pulmonar. Se incluyeron las variables que obtuvieron significación estadística en el análisis bivariado. Con el modelo propuesto se obtuvo una probabilidad de predicción de 98% (Negelkerke), con una bondad de ajuste (Hosmer y Lemeshow) que no fue significativa ($p > 0,05$), lo que indica que el modelo predictivo no puede generalizarse. En el análisis multivariado, no se obtuvo significación estadística para ninguna de las variables incluidas ($p > 0,05$).

Discusión

En esta investigación se incluyeron tres cohortes de recién nacidos con diferentes grados de prematuridad, con el propósito de evaluar el número de dosis de surfactante pulmonar en relación a factores prenatales, natales y postnatales.

En relación a la distribución de los factores prenatales, la edad materna mayor a 35 años, se asoció de forma estadísticamente significativa con la prematuridad extrema ($p < 0,05$). Se ha descrito la asociación entre la edad materna avanzada y el parto pretérmino. De hecho, el parto prematuro espontáneo se ha asociado con un riesgo cuatro a siete veces mayor de hemorragia placentaria, pérdida de integridad de los vasos y falta de conversión fisiológica de las arterias espirales maternas. Las mujeres de 35 a 44 años, tienen mayor riesgo de presentar trastornos hipertensivos en el embarazo y más probabilidades de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), cuyo mecanismo es debido al flujo sanguíneo placentario disminuido y por ende disminución de oxígeno en la sangre del feto, produciéndose alteración de la perfusión feto-placentaria, hipoxia e insuficiencia placentaria. También se manifiesta por una disminución en los niveles de progesterona, en las embarazadas añosas.

Por otro lado, la condición socioeconómica media-media (salario de 400 a 1000 dólares mensuales), también se asoció de forma estadísticamente significativa con la prematuridad. Esto se entiende porque, las pacientes afiliadas que acuden al Hospital General San Francisco del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, pertenecen a la población económicamente activa.

Adicionalmente, los controles prenatales incompletos también se asociaron con el grado de prematuridad. Esto se explica porque, al tener una atención prenatal inadecuada, no se identificaron y trataron de forma precoz los factores que pudieran

desencadenar un parto prematuro. Por esta razón, si se produjo un parto pretérmino, no es posible completar el esquema de atención prenatal; lo que incluye la corrección de factores de riesgo modificables como infección de vías urinarias, vaginosis, ruptura prematura de membranas, incompetencia cervical, desnutrición u otros factores crónicos, que pudieran haber provocado el parto prematuro. También, el principal factor de riesgo de un parto pretérmino no es un número bajo de controles prenatales, sino el antecedente de partos prematuros anteriores y la edad gestacional que presentaron al nacimiento.

Desde otro punto de vista, la maduración pulmonar incompleta, también se relacionó de forma estadísticamente significativa con el grado de prematuridad, lo que se explica porque, en los neonatos muy prematuros o extremadamente prematuros, no haya sido posible completar el esquema de maduración pulmonar. Además, esto puede deberse por una parte a la atención prenatal que no fue uniforme ni completa en todos los casos. Esto predispone a que estos recién nacidos sufran complicaciones pulmonares, incluida la enfermedad de membrana hialina. Esto se debe, a la inmadurez de su sistema respiratorio. Es importante señalar, que la atención prenatal también debe ser uniforme y completa, esto significa que cada control prenatal cumpla con su objetivo específico, los cuales son: valorar la salud materna y verificar la viabilidad fetal, determinar la edad gestacional, estimar riesgos potenciales y corregirlos, programar cada control prenatal y prevenir anomalías del tubo neural mediante el uso de ácido fólico. En nuestro país no existe uniformidad.

Por otra parte, las infecciones de la madre durante la gestación, también tuvieron una asociación estadísticamente significativa con el grado de prematuridad. La corioamnionitis estuvo presente en más de la mitad de los casos de prematuridad

extrema. Esto se explica porque, las infecciones están asociadas con la activación de interleuquina 1b (IL-1b) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a) en el tracto genital. Estas citocinas estimulan la síntesis de prostaglandinas en las membranas fetales y la decidua y parecen inhibir la descomposición de las prostaglandinas. Ambas citocinas mejoran la expresión de metaloproteinasas de matriz e IL-8 en el corion, la decidua y el cuello uterino. El aumento de la expresión resultante conduce a la degradación de la matriz extracelular de las membranas fetales y el factor de necrosis tumoral (TNF) del cuello uterino y las metaloproteinasas de la matriz también promueven la muerte programada de las células amnióticas. El efecto combinado de estos mecanismos puede provocar un parto prematuro.

En cuanto a, la preeclampsia también se relacionó con el grado de prematuridad y, estuvo presente en mayor proporción en los recién nacidos muy prematuros y en los prematuros moderados. Esto se explica porque, los trastornos hipertensivos del embarazo causan insuficiencia vascular placentaria, lo que desencadena en un parto prematuro. Cuando ésta se presenta antes de las 30 semanas de gestación se relaciona con mayor número de comorbilidades maternas como insuficiencia renal, sepsis, necesidad de histerectomía, transfusiones sanguíneas y mayor riesgo de muerte materna, con tasas de cesárea más elevadas y peor pronóstico para el binomio materno fetal. Así mismo, es motivo de restricción del crecimiento intrauterino fetal, y parto pretérmino, a pesar del tratamiento adecuado, debido a la insuficiencia placentaria y el estado de hipoxemia prolongado.

Por otro lado, al analizar los factores natales asociados al grado de prematuridad, también se obtuvieron asociaciones estadísticamente significativas, el sexo masculino predominó en las tres cohortes analizadas. Esto se entiende porque,

los recién nacidos varones tienen tasas más altas de morbimortalidad y son más vulnerables a las alteraciones neurológicas y motoras a largo plazo. Se han propuesto varios mecanismos, en primer lugar, son fetos con mayor peso corporal promedio, lo que aumenta la probabilidad de parto prematuro. En segundo lugar, una mayor susceptibilidad a ciertas complicaciones asociadas con el parto prematuro, como son trastornos hipertensivos e infecciones, previamente descritos, así como procesos bioquímicos ligados al sexo, mediante la producción de estrógenos a partir de los precursores de andrógenos y liberación de interleucina-1, la cual difiere entre los fetos masculinos y femeninos, la combinación de estos mecanismos con mayor probabilidad desencadena un parto pretérmino en varones.

En adición, el peso al nacer demostró un incremento en cada cohorte de estudio. Esto se explica, porque a medida que aumenta la edad gestacional, también se incrementa el peso del neonato, por lo que es más probable que, un recién nacido prematuro extremo, tenga menor peso al nacer que un recién nacido muy prematuro o moderado. La relación entre el peso al nacer y el parto pretérmino, puede explicarse, por la asociación de varios factores concomitantes como son insuficiencia placentaria, enfermedad hipertensiva del embarazo, infecciones prenatales y ruptura prematura de membrana ovulares.

Dentro de los factores postnatales, la enfermedad de membrana hialina grado III fue la más frecuente en las tres cohortes de estudio, pero, tuvo un predominio en los pretérminos moderados, 72,5%, mientras que el 31,4% de los recién nacidos prematuros extremos presentaron enfermedad de membrana hialina grado IV. Esto se explica porque, en neonatos prematuros, existe un déficit importante de surfactante pulmonar, por inmadurez de los neumocitos tipo II, que se ha reconocido como la base

fisiopatológica de la enfermedad de membrana hialina y mientras más precozmente se produzca el nacimiento, mayor será el grado de inmadurez pulmonar y el déficit de surfactante pulmonar.

A su vez, la presencia de hipoxemia y acidosis respiratoria, se asociaron de forma estadísticamente significativa con el grado de prematuridad, siendo ambas más prevalentes entre los neonatos prematuros extremos y muy prematuros, lo que se explica por el mayor grado de inmadurez pulmonar por deficiencia de surfactante pulmonar y por complicaciones respiratorias, asociadas a la prematuridad, que pueden ser la manifestación de la falta de adaptación del neonato prematuro al medio extrauterino, o pueden ser la manifestación de procesos más graves, como infecciones perinatales graves. Debido a la inmadurez del sistema respiratorio en el prematuro, las enfermedades pulmonares en el período neonatal son frecuentes.

En cuanto, al apoyo ventilatorio, este también fue un factor postnatal asociado con el grado de prematuridad. Esto se explica porque, en la prematuridad, hay una mayor incidencia de complicaciones respiratorias tempranas y transitorias, taquipnea transitoria, debido a un retraso en la eliminación del líquido interalveolar, que es autolimitante y persistente solo durante las primeras horas de vida. En la prematuridad moderada y extrema, la disfunción respiratoria temprana tiene un inicio repentino, generalmente los recién nacidos que requieren oxígeno inhalado en la sala de partos, evolucionan a insuficiencia respiratoria que conduce a la enfermedad de membrana hialina y, se debe considerar que, todos los nacidos antes de las 35 semanas de gestación, tienen un déficit de surfactante, a menos que se haya completado la maduración pulmonar, por la inmadurez del sistema respiratorio.

Teniendo en cuenta, los días de hospitalización en UCI neonatal, fueron significativamente superiores en los prematuros extremos y en los muy prematuros, en comparación a los prematuros medianos, que en su mayoría estuvieron hospitalizados solamente una semana. Esto se entiende, porque los recién nacidos muy prematuros requieren atención en unidades neonatales especializadas antes de que puedan ser dados de alta. La duración de su estadía en el hospital está influenciada principalmente por su edad gestacional al nacer y las condiciones médicas que conducen a estadías más largas, por ejemplo, displasia broncopulmonar, episodios de apnea persistentes o necesidad de alimentación por sonda. Las circunstancias socioeconómicas de la familia, así como las políticas de la unidad neonatal y otros factores del sistema de salud, incluido el suministro de camas o la disponibilidad de atención domiciliaria posterior al alta, también pueden influir en la estadía hospitalaria.

De manera que, las dosis de surfactante pulmonar que se utilizaron en los recién nacidos prematuros extremos y en los muy prematuros, fueron mayores que en los prematuros moderados, en los que se utilizó solamente una dosis en la mayoría de los casos. Esto se entiende porque, mientras más temprano se produzca el nacimiento, es mayor el grado de disfunción respiratoria y gravedad en la enfermedad de membrana hialina, por lo que la recuperación se produce de forma más lenta y, es necesaria la administración de dosis adicionales de surfactante, en las primeras 48 horas de vida extrauterina. Además, en recién nacidos muy prematuros, el metabolismo del surfactante, con su inactivación funcional, suele ser la causa por la cual se necesita administrar más de una dosis; lo que, se ha asociado con una reducción del riesgo de otras complicaciones respiratorias, como el neumotórax y de la muerte neonatal.

Cabe señalar, que los recién nacidos entre las 32 y 36 semanas, necesitan con mayor frecuencia el uso de dosis adicionales de surfactante, en comparación con los neonatos más prematuros; esto puede deberse al efecto de otras variables, como el peso al nacer, las madres que reciben corticosteroides, el puntaje de APGAR al nacer y a los cinco minutos. Otro factor que pudiera influir en la necesidad de administrar una segunda dosis de surfactante, es que la primera dosis se haya administrado en las primeras 24 horas del nacimiento; en lugar de haber completado el esquema en los siete días antes del nacimiento.

De modo que, de las complicaciones asociadas al uso de dos o más dosis de surfactante, la más frecuente fue la desaturación de oxígeno, que se presentó en los prematuros moderados. Esto pudiera haberse evitado con la administración de surfactante utilizando vías menos invasivas, acompañado de presión positiva continua en la vía aérea, con lo que la probabilidad de que ocurran este tipo de complicaciones disminuye considerablemente.

Finalmente, en esta investigación, el uso de tres o más dosis de surfactante, se relacionó de forma estadísticamente significativa con el grado de prematuridad, el sexo masculino, el peso al nacer menor a 1500 g, la hospitalización por más de 28 días, la necesidad de apoyo ventilatorio; así como la hipoxemia y acidosis respiratoria. Esto se explica porque, se requiere de una segunda o tercera dosis de surfactante pulmonar, cuando el recién nacido prematuro no ha presentado mejoría clínica de la dificultad respiratoria, las cual se administra seis horas después de la primera dosis.

Limitaciones

Este estudio presentó las siguientes limitaciones: a pesar de que el tamaño muestral es suficiente, es necesario una muestra más amplia, a partir de un estudio multicéntrico.

Generalización

Es posible generalizar esta investigación, con un diseño prospectivo e incluyendo una muestra mayor.

Conclusión

En recién nacidos varones, prematuros extremos (<28 semanas), con enfermedad de membrana hialina grado III, que recibieron más de dos dosis de surfactante pulmonar, se encontró que el 74,5% presentó acidosis respiratoria e hipoxemia; lo que incrementó la estancia hospitalaria (≥ 29 días). En los recién nacidos prematuros moderados, la estancia hospitalaria fue más corta (1-7 días) en el 49% de los casos, debido al uso del esquema completo de maduración pulmonar.

Declaraciones

Declaración de contribución del autor.

La autora desarrolló este trabajo en su totalidad, concibió el estudio, seleccionó el tema, recolectó, analizó e interpretó los datos y desarrolló el informe final.

Declaración de financiación.

Este trabajo fue financiado totalmente por la autora.

Declaración de conflicto de interés.

La autora declara no tener conflicto de interés.

Información adicional.

No hay información adicional para esta investigación.

Agradecimientos

La autora agradece a los miembros del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) de la Universidad San Francisco de Quito, particularmente a Ana María Merchán-Tamariz, Coordinadora de gestión del CEISH-USFQ. Al Dr. Fabricio González-Andrade, Director del Trabajo de Titulación, por su tiempo, dedicación, apoyo y orientación durante el desarrollo de este estudio. Al Dr. Carlos Espinosa Rivas, Jefe del Servicio de Neonatología del Hospital General San Francisco, quien con su conocimiento me orientó en la elaboración de este proyecto. Al Dr. Jorge Chalco Navas, Jefe de Investigación y Docencia del Hospital General San Francisco, por permitirme realizar este proyecto investigativo en las instalaciones del mencionado establecimiento de salud. Finalmente, agradezco a cada una de las autoridades que conforman la prestigiosa Universidad San Francisco de Quito y el Posgrado de Neonatología, de manera especial, al Dr. Gonzalo Mantilla, Dr. Luis Eguiguren; y, PhD. Hugo Burgos.

Referencias

1. Malloy MH, McGovern JP. Hyaline Membrane Disease (HMD): an historical and Oslerian perspective. *J Perinatol*. 2018;38(12):1602-1606. DOI: 10.1038/s41372-018-0237-1.
2. Jobe AH. 50 years ago in the *Journal of Pediatrics*: surface properties and lipids from lungs of infants with hyaline membrane disease. *J Pediatr*. 2015 Feb 1;166(2):301. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.08.061.
3. Yismaw AE, Tarekegn AA. Proportion and factors of death among preterm neonates admitted in University of Gondar comprehensive specialized hospital neonatal intensive care unit, Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2018 Dec 6;11(1):26-32. DOI: 10.1186/s13104-018-3970-9.
4. Mehrabadi A, Lisonkova S, Joseph KS. Heterogeneity of respiratory distress syndrome: risk factors and morbidity associated with early and late gestation disease. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 Sep 27;16(1):96-102. DOI: 10.1186/s12884-016-1085-7.
5. Locci G, Fanos V, Gerosa C, Faa G. Hyaline membrane disease (HMD): the role of the perinatal pathologist. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*. 2014;3(2):e030255:1-9. DOI: 10.7363/030255.
6. Yismaw AE, Gelagay AA, Sisay MM. Survival and predictors among preterm neonates admitted at University of Gondar comprehensive specialized hospital neonatal intensive care unit, Northwest Ethiopia. *Ital J Pediatr*. 2019 Jan 7;45(1):4:1-11. DOI: 10.1186/s13052-018-0597-3.
7. Aly H, Mohamed MA, Wung JT. Surfactant and continuous positive airway

- pressure for the prevention of chronic lung disease: History, reality, and new challenges. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017 Oct;22(5):348-353. DOI: 10.1016/j.siny.2017.08.001.
8. Echaide M, Autilio C, Arroyo R, Perez-Gil J. Restoring pulmonary surfactant membranes and films at the respiratory surface. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2017 Sep;1859(9 Pt B):1725-1739. DOI: 10.1016/j.bbamem.2017.03.015.
 9. Kolomaznik M, Nova Z, Calkovska A. Pulmonary surfactant and bacterial lipopolysaccharide: the interaction and its functional consequences. *Physiol Res.* 2017 Sep 22;66(2):S147-S157. Cited in PubMed; PMID: 28937231.
 10. Guagliardo R, Pérez-Gil J, De Smedt S, Raemdonck K. Pulmonary surfactant and drug delivery: Focusing on the role of surfactant proteins. *J Control Release.* 2018 Dec 10;291:116-126. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.10.012.
 11. Uchicova E, Parahuleva N, Mihaylova A, Parahuleva M. Prevention of Hyaline Membrane Disease in preterm infants. *World J Pharm Pharm Sci.* 2016;5(4):9-16. DOI: 10.20959/wjpps20164-6497.
 12. Hermansen CL, Mahajan A. Newborn Respiratory Distress. *Am Fam Physician.* 2015 Dec 1;92(11):994-1002. Cited in PubMed; PMID: 26760414.
 13. Pramanik AK, Rangaswamy N, Gates T. Neonatal Respiratory Distress: A Practical Approach to Its Diagnosis and Management. *Pediatr Clin North Am.* 2015 Apr;62(2):453-469. DOI: 10.1016/j.pcl.2014.11.008.
 14. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of

- surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14;3(CD000510):1-43. DOI: 10.1002/14651858.CD000510.pub2.
15. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology.* 2019;115:432-450. DOI: 10.1159/000499361.
 16. Härtel C, Paul P, Hanke K, Humberg A, Kribs A, Mehler K, et al. Less invasive surfactant administration and complications of preterm birth. *Sci Rep.* 2018 May 29;8(1):8333:1-7. DOI: 10.1038/s41598-018-26437-x.
 17. Lista G, Bresesti I, Fabbri L. Is Less Invasive Surfactant Administration Necessary or "Only" Helpful or Just a Fashion? *Am J Perinatol.* 2018 May;35(6):530-533. DOI: 10.1055/s-0038-1637759.
 18. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2017;102(1): F17-F23. DOI: 10.1136/archdischild-2015-310299
 19. Minocchieri S, Berry CA, Pillow JJ. Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2019 May;104(3):F313-F319. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315051.
 20. Bansal SC, Caoci S, Dempsey E, Trevisanuto D, Roehr CC. The Laryngeal Mask

Airway and Its Use in Neonatal Resuscitation: A Critical Review of Where We Are in 2017/2018. *Neonatology*. 2018;113:152-161. DOI: 10.1159/000481979.

21. Boix H, Fernández C, Castillo F. Dosificación de surfactante: del dicho al hecho. *An Pediatr*. 2016;85(1):55–56. DOI: 10.1016/j.anpedi.2016.02.001.
22. Raposo L, Anes G, González S, Benitez AM, Velasco A, Morales ES, et al. Radiología del distrés respiratorio neonatal. *SERAM*. 2012 May 24;S-0611:1-10. DOI: 10.1594/seram2012/S-0611.

Anexos

Anexo 1. Formulario de recolección de la información



Evaluación del número de dosis de surfactante pulmonar en enfermedad de membrana hialina en prematuros menores de 34 semanas, en el Hospital General San Francisco, Quito, Pichincha, Ecuador, en el año 2019.

Formulario No.

Bloque A. Datos generales				
Número de Historia Clínica	<input type="text"/>	Fecha de Admisión UCIN	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Procedencia	<input type="text"/>			
Fecha de recolección	<input type="text"/>			
Nombre del que colecta la información	<input type="text"/>			
Bloque B. Factores Prenatales (Maternos)				
<i>Marque con una X en el casillero o casilleros que correspondan al caso:</i>				
Edad	<input type="text"/>			
Condición socioeconómica	Extrema pobreza	<input type="checkbox"/>	Media media	<input type="checkbox"/>
	Pobreza	<input type="checkbox"/>	Media alta	<input type="checkbox"/>
	Media baja	<input type="checkbox"/>	Alta	<input type="checkbox"/>
Instrucción	Completa	<input type="checkbox"/>	Incompleta	<input type="checkbox"/>
	Primaria	<input type="checkbox"/>	Secundaria	<input type="checkbox"/>
			Superior	<input type="checkbox"/>
Controles prenatales	Completos (≥ 5)	<input type="checkbox"/>	Incompletos (1-4)	<input type="checkbox"/>
Maduración pulmonar	Completa	<input type="checkbox"/>	Incompleta	<input type="checkbox"/>
Infecciones	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
	ITU	<input type="checkbox"/>	Ruptura de membranas	<input type="checkbox"/>
	Vaginosis	<input type="checkbox"/>	Corioamnionitis	<input type="checkbox"/>
Trastornos hipertensivos	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
	HTA crónica	<input type="checkbox"/>	Preeclampsia	<input type="checkbox"/>
	HIE	<input type="checkbox"/>	Eclampsia	<input type="checkbox"/>
Compromiso de bienestar fetal	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>

Bloque C. Factores Natales y Posnatales (Recién Nacido)					
<i>Marque con una X en el casillero o casilleros que correspondan al caso:</i>					
Edad gestacional en semanas	Extremo		Muy prematuro		Moderado
Peso	< 2500 g		< 1500 g		< 1000 g
Sexo	Masculino			Femenino	
Etnia	Blanca			Nativa amerindia	
	Mestiza			Afroecuatoriana	
Dificultad respiratoria (downes)	1 a 3		4 a 6		7 a 10
Enfermedad de membrana hialina	I			III	
	II			IV	
Acidosis respiratoria	Si			No	
Hipoxemia	Si			No	
Soporte ventilatorio	Invasivo			No invasivo	
Estancia hospitalaria (días)	1 a 7			22 a 28	
	8 a 14			≥29	
	15 a 21				
Bloque D. Terapia administrada					
<i>Marque con una X en el casillero o casilleros que correspondan al caso:</i>					
Dosis de surfactante pulmonar	1			3	
	2			4	
Complicaciones de la terapia	Si			No	
	Bradicardia			Hipotensión	
	Desaturación oxígeno			Hemorragia pulmonar	

Elaborado por: Autores (2019). **UCIN:** Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. **ITU:** Infección del tracto urinario. **HTA:** Hipertensión arterial. **HIE:** Hipertensión inducida en el embarazo.



Oficio No. CA-P2019-156TPG-CEISH-USFQ

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ



Documentos revisados		Versión	fecha	# págs
1	Solicitud+Protocolo resumido formato CEISH-USFQ	01	06 oct 19	09
		02	11 nov 19	10
2	Formulario de consentimiento informado	01	06 oct 19	04
		02	11 nov 19	04
3	Documentos que evidencia la idoneidad del IP:	-	06 oct 19	
	3.1. Hojas de vida de la investigadora principal			03
	3.2. Carta compromiso del IP			01
	3.3. Acuerdo de confidencialidad del IP			01
	3.4. Declaración de ausencia de conflictos de interés del IP			01
3.5. Certificados de capacitación de ética en la investigación	03			
4	Hoja de recolección de datos	01	11 nov 19	02
5	Otro: Autorización de los pacientes y-o de la institución de salud para acceder a los datos de las historias clínicas de los sujetos participantes.		falta	-
Total de páginas				38

2. Historial de la revisión de este estudio:
 - Recepción de documentos: 06 octubre 2019
 - Período de revisión: 24 octubre a 14 noviembre 2019
3. Elaboración de la carta de aprobación una vez que se evidenció que todas las observaciones realizadas por la CEISH-USFQ fueron respondidas.

Se adjunta a esta carta una copia del informe de revisión No. IR-EXP128-2019-CEISH-USFQ, que corresponde a una "respuesta argumentada" a la solicitud de revisión-aprobación del investigador.

El protocolo revisado cumple con los siguientes parámetros:

- Establece metas reales y alcanzables dentro del tiempo planificado.
- Propone objetivos con significancia científica, que cuentan con sustento bibliográfico actualizado y suficiente.
- Describe procedimientos para minimizar los riesgos que podrían presentarse durante la ejecución del estudio.
- Presenta evidencia de que los riesgos son razonables en relación con los beneficios que se esperan como resultado del estudio.
- Asegura la privacidad de los sujetos y la confidencialidad de los datos durante todas las fases del estudio.
- Detalla las responsabilidades de los investigadores.
- Asegura la idoneidad y ausencia de conflictos de intereses del investigador principal.

La aprobación de este estudio conlleva las siguientes responsabilidades del investigador principal, relacionadas con el protocolo presentado:



Oficio No. CA-P2019-155TPG-CEISH-USFQ

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ



- Implementar el estudio de manera correcta y ética, respetando los documentos y condiciones aprobadas por el CEISH-USFQ, así como la legislación vigente aplicable y los estándares nacionales e internacionales en la materia.
- Solicitar a las autoridades pertinentes de la/s institución/es de salud donde se llevará a cabo el estudio, la autorización necesaria para acceder a las historias clínicas de los pacientes, para extraer datos para la investigación.
- Notificar al CEISH-USFQ la fecha de terminación del estudio, en un plazo no mayor de 30 días de finalizadas las actividades.
- Responsabilizarse por la veracidad de los datos de la información presentada.

El CEISH-USFQ deslinda cualquier responsabilidad en cuanto a la veracidad de la información presentada; asimismo, no se responsabiliza por datos que hayan sido recolectados antes de la fecha de aprobación de este estudio, los cuales no podrán ser publicados o incluidos en los resultados.

Para agilizar los procesos de respuesta de inquietudes o solicitudes, para toda correspondencia o comunicación futura con el CEISH-USFQ debe hacerse referencia al código de aprobación de este estudio: **2019-156TPG**.

El CEISH-USFQ responderá cualquier inquietud que pudiese surgir tanto de los participantes como de los investigadores a lo largo de la implementación del estudio, y desea a los investigadores el mayor de los éxitos en su investigación.

Atentamente,

Iván Sisa, MD, MPH, MS
 Presidente CEISH-USFQ
 isisa@usfq.edu.ec
 Teléfono 297-1700, ext.1149



cc. Archivos digitales y físicos

IS/ammt

Anexo 3. Aprobación del establecimiento de salud



**INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL
HOSPITAL GENERAL SAN FRANCISCO**

JEFATURA TECNICA DE INVESTIGACION Y DOCENCIA

Quito D.M., 07 de enero de 2020
Oficio No. 211141101-0004-DTID

Señora Doctora
Michell Grunauer
Decana de la Facultad de Medicina
UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO
Presente.-

De mi consideración:

A nombre del Hospital General San Francisco, reciba un cordial saludo, al tiempo me permito informar que, una vez que se ha analizado el trabajo de titulación: "EVALUACIÓN DEL NÚMERO DE DOSIS DE SURFACTANTE PULMONAR EN ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA EN PREMATUROS MENORES DE 34 SEMANAS, EN EL HOSPITAL GENERAL SAN FRANCISCO, QUITO, PICHINCHA, ECUADOR, EN EL AÑO 2019", presentado por la Dra. Karen Milady Chiriboga Ifigüez, estudiante del Posgrado de Neonatología de la Universidad San Francisco de Quito; se ha podido determinar que la tesis se ve bien estructurada y reúne todos los parámetros requeridos por este Establecimiento de Salud para su elaboración.

En tal virtud, esta Jefatura recomienda la factibilidad para la realización de este trabajo de titulación.

Por la favorable atención que brinde al presente, le anticipo mi agradecimiento.

Atentamente,

Dr. Jorge Chalco Navas
Jefe de Investigación y Docencia
HOSPITAL GENERAL SAN FRANCISCO

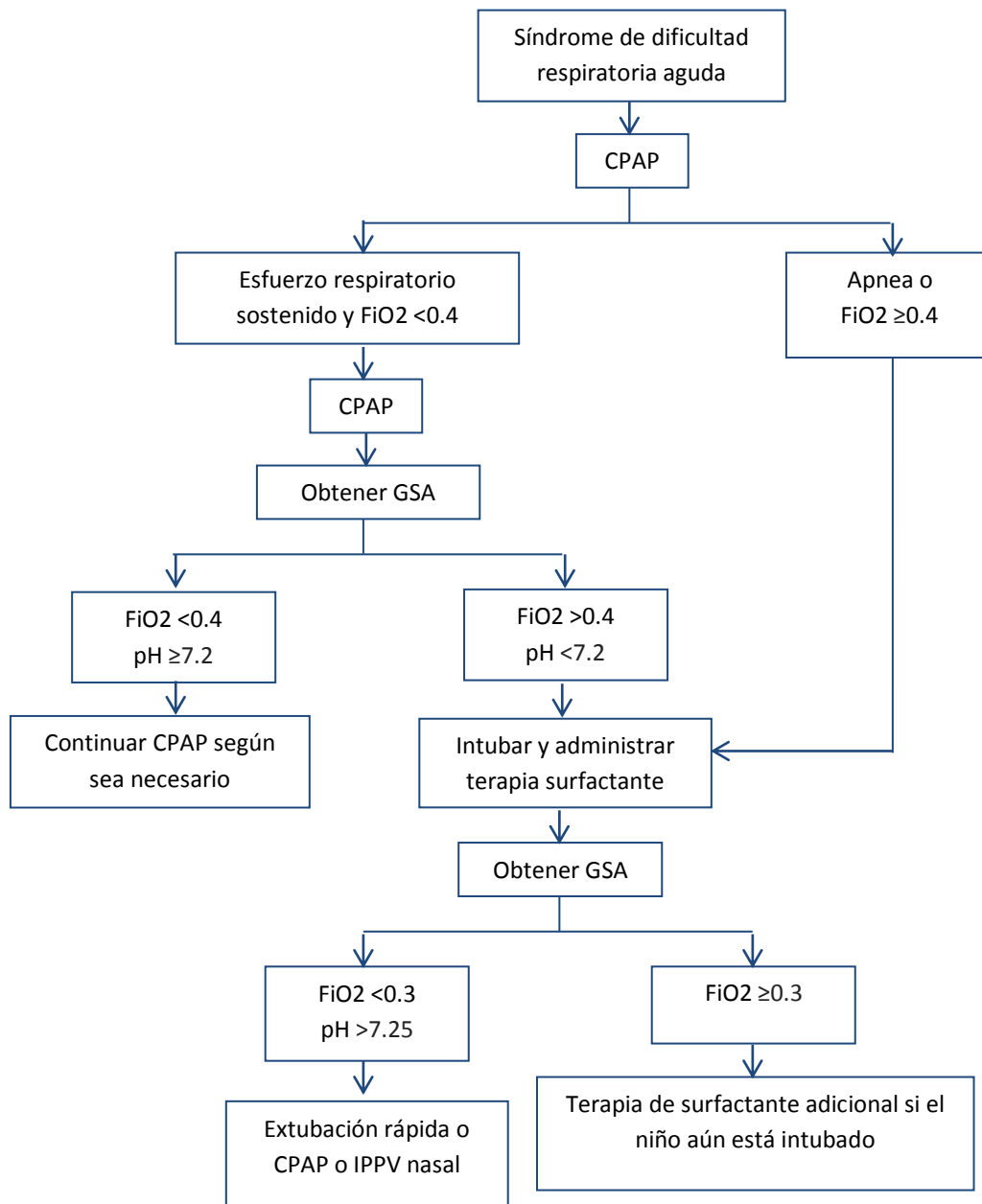
Elaborado por	María Augusta Sánchez Lalama
Aprobado por	Dr. Jorge Chalco Navas
Fecha de elaboración	07-01-2020

Anexo 4. Clasificación de la enfermedad de membrana hialina, de acuerdo a criterios radiológicos

Grados	Interpretación	Criterio
I	Imagen reticulogranular muy fina, broncograma aéreo moderado no sobrepasa la imagen cardiotímica y transparencia pulmonar conservada	Leve
II	Imagen reticulogranular extendida a través de todo el campo pulmonar y broncograma aéreo muy visible que sobrepasa los límites de la silueta cardíaca	Moderada
III	Los nódulos confluyen y el broncograma es muy visible. Aún se distinguen los límites de la silueta cardíaca	Grave
IV	Opacidad torácica total. La distinción entre la silueta cardiotímica, diafragma y parénquima pulmonar está perdida	Muy grave

Fuente: Raposo L, Anes G, González S, Benitez AM, Velasco A, Morales ES. Radiología del distrés respiratorio neonatal. 2012. (22).

Anexo 5. Flujograma



Elaborado por: Autores (2019). **GSA:** Gasometría arterial. **IPPV:** Ventilación con presión positiva intermitente.