

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSTGRADO DE PEDIATRÍA**

**VALORACIÓN DE NO INFERIORIDAD DEL SCORE DE REANIMACIÓN Y
ADAPTACIÓN NEONATAL FRENTE AL PUNTAJE DE APGAR EN RECIÉN
NACIDOS DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL
ENRIQUE GARCÉS DURANTE EL AÑO 2018 Y 2019.**

**DISERTACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA.**

AUTORAS:

EMILIA ALEJANDRA CHAMORRO VILLOTA

DIANA CAROLINA POSSO PASQUEL

**DIRECTOR DE DISERTACIÓN:
DR. FERNANDO AGAMA CUENCA**

**DIRECTOR METODOLÓGICO
DR. ROMMEL ESPINOZA DE LOS MONTEROS**

QUITO, 2020

CARTA DE AUTORIZACIÓN

Pontificia Universidad
Católica del Ecuador
Facultad de Medicina



Quito, 18 de diciembre de 2019

Doctor
Fernando Agama
DOCENTE DE LA FACULTAD
Presente

De mi consideración:

Conforme a lo dispuesto por el Señor Decano de la Facultad, me permito comunicar a usted que ha sido designado director del Trabajo de Titulación de los estudiantes: **EMILIA ALEJANDRA CHAMORRO VILLOTA Y DIANA CAROLINA POSSO PASQUEL** cuyo tema está aprobado por el Subcomité de Bioética, de acuerdo al documento adjunto.

A fin de que se realice la respectiva dirección y acompañamiento hasta que finalice el mencionado trabajo.

De conformidad con el Artículo 88 del Reglamento General de Estudiantes, el director tendrá las siguientes funciones:

“Orientar y asesorar al estudiante sobre información bibliográfica, absolver oportunamente consultas sobre el contenido, así como de esquemas de redacción y versiones previas del trabajo, sugerir correcciones y enmiendas, cumplir los procedimientos administrativos y el cronograma del trabajo que se establezca, y velar por el cumplimiento de las normativas de derechos de autor.

El director del trabajo de titulación llevará obligatoriamente un mecanismo de seguimiento del asesoramiento al estudiante”.

Agradezco su gentil atención a este pedido.

Atentamente,


Dr. Rodmy Caizapanta Caizapanta
SECRETARIO ABOGADO



RC/CP

Av. 12 de Octubre 1076 y Ramón Roca
Apartado postal 17-01-1475
Telf.: (593) 2 299 17 00 ext. 1475
Quito – Ecuador www.puce.edu.ec



DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Nosotras, Diana Carolina Posso Pasquel y Emilia Alejandra Chamorro Villota, declaramos que el trabajo aquí escrito es de nuestra autoría; que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional; y, que hemos consultado las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento.

Este trabajo está a disposición de todos los profesionales que precisen de su utilización y su contenido puede ser reproducido de acuerdo con las normas que rigen para la propiedad intelectual de tesis universitarias y con la respectiva mención de la fuente.

La Pontificia Universidad Católica del Ecuador puede hacer uso de los derechos correspondientes a este trabajo, según lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, por su Reglamento y por la Normatividad Institucional vigente.

Diana Carolina Posso Pasquel

Emilia Alejandra Chamorro Villota

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación es fruto de la mente ingeniosa de nuestro maestro el Dr. Fernando Agama, queremos dedicárselo primero a Dios y luego a él, por darnos la oportunidad de realizarlo bajo su tutela.

Será dedicado también a nuestros padres y nuestras familias por el apoyo constante y sacrificado durante los años de preparación.

Al Dr. Rommel Espinoza de los Monteros, por su dedicación, su tiempo y paciencia para que este proyecto se concluya.

A nuestros pacientes y sus familias que gracias a ellos logramos alcanzar nuestros objetivos propuestos.

*Diana Posso
Emilia Chamorro*

AGRADECIMIENTOS

Agradezco Dios por todas las bendiciones recibidas y no desampararme en los momentos más difíciles de mi vida.

A mis padres, y de manera especial a mi madre, quien ha sido la persona que me ha guiado y ha estado a mi lado siempre, dándome la fuerza y el apoyo necesario para seguir adelante en el camino que he emprendido.

A mi hermano Edison que siempre me ha dado los consejos necesarios, que han levantado mi ánimo y que han permitido que llegue hasta aquí.

A mi novio Gustavo por estar siempre presente, apoyándome en todos mis proyectos.

Diana Carolina

Agradecer es el paso inicial en el camino de cualquier cosa maravillosa, el primer ser que ocupa mi mente es Dios, por eso no puedo dejar de dedicar mis palabras de agradecimiento por todas las bendiciones recibidas, por permitirme vivir de la mejor manera posible, por no abandonarme en las vicisitudes de la larga ruta que he elegido.

Agradezco sin cesar a mis padres, porque sin su esfuerzo continuo nada habría sido posible en mi vida, soy la persona actual por ellos, por sus amorosos sacrificios. Siempre han sido el pilar que sostiene mi vida, porque creyeron en mí a pesar de tener todo en contra. A mi hermano y su característico valor, su sola presencia.

A mis tías maternas por su preocupación y su apoyo.

A mis amigas, Carolina, Sofía y Taryn, el mejor grupo que pude formar durante el tiempo de preparación, les agradezco infinitamente su compañía, su apoyo, su amistad.

A mis compañeros y amigos, todos y cada uno, sobre todo a Andrea por guiarnos hasta el final y soportar el reto que representó el ser nuestra líder.

Emilia Alejandra

TABLA DE CONTENIDOS

CARTA DE AUTORIZACIÓN	II
DECLARACIÓN DE AUTORÍA	III
DEDICATORIA.....	IV
AGRADECIMIENTOS	V
RESUMEN	XIII
ABSTRACT	XIV
CAPÍTULO I	1
1.1 INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO II.....	7
2.1 MARCO TEÓRICO	7
2.1.1 FISIOLÓGÍA PLACENTARIA.....	7
2.1.2 CIRCULACIÓN FETAL	15
2.1.3 FISIOLÓGÍA RESPIRATORIA FETAL	21
2.1.4 NEURODESARROLLO FETAL	51
CAPÍTULO III	57
3.1 MATERIALES Y MÉTODOS	57
3.1.1 JUSTIFICACIÓN.....	57
3.1.2 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	58
3.1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	59
3.1.4 OBJETIVOS.....	59
3.1.5 HIPÓTESIS	60
3.2 METODOLOGÍA	60
3.2.1 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO	60
3.2.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	62
3.2.3 TIPO DE ESTUDIO:	64
3.2.4 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN:	64
3.3 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS:	65
3.3.1 Análisis univariar:	65
3.3.2 Análisis bivariar:	66
3.4 ASPECTOS BIOÉTICOS:.....	66

CAPÍTULO IV	67
4.1 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	67
4.1.1 ANÁLISIS UNIVARIAL	67
4.1.2 ANÁLISIS BIVARIAL.....	77
4.2 PRUEBAS DE SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA	99
4.2.1 Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo	99
4.2.2 Prueba de Wilconxon	100
4.2.3 Prueba Chi-cuadrado y Prueba Exacta de Fisher	104
CAPÍTULO V	105
5.1 DISCUSIÓN	105
CAPÍTULO VI	110
6.1 CONCLUSIONES	110
6.2 RECOMENDACIONES	110
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	112
ANEXOS	117
FORMULARIO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS:	117
MATRIZ PARA RECOLECCIÓN DE DATOS	119
REGISTRO FOTOGRÁFICO	121
ÁREA DEL ESTUDIO	121
LAS INVESTIGADORAS	123
REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS.....	124
TRABAJO DE CAMPO	125
EXAMEN FÍSICO DEL RECIÉN NACIDO	127
LOS COLABORADORES	128

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Score de Reanimación y Adaptación Neonatal (NRAS).....	5
Tabla 2 Gases maternos y fetales	12
Tabla 3 Estados fetales	54
Tabla 4 Estadísticas del Servicio de Neonatología del Hospital General Enrique Garcés en 2018.	63
Tabla 5 Edad Gestacional	67
Tabla 6 Área bajo la curva.....	78
Tabla 7 Área bajo la curva.....	80
Tabla 8 Área bajo la curva.....	82
Tabla 9 Área bajo la curva.....	84
Tabla 10 Área bajo la curva.....	86
Tabla 11 Área bajo la curva Justificar bien las leyendas.....	88
Tabla 12 Área bajo la curva.....	90
Tabla 13 Área bajo la curva.....	92
Tabla 14 Resumen de contraste de hipótesis	100
Tabla 15 Resumen de contraste de hipótesis	101
Tabla 16 Rangos (minuto 1)	102
Tabla 17 Rangos (minuto 5)	102
Tabla 18 Estadísticos de Prueba	103
Tabla 19 Estadísticos de Prueba	103
Tabla 20 Prueba Chi- cuadrado y Prueba Exacta de Fisher	104

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Formulario de puntaje de Apgar ampliado.....	4
Gráfico 2 Estructura placentaria.....	8
Gráfico 3 Circulación placentaria y fetal.....	9
Gráfico 4 Circulación fetal.....	16
Gráfico 5 Esquema que muestra en resumen el desarrollo pulmonar.....	22
Gráfico 6 Desarrollo morfológico del parénquima pulmonar.....	24
Gráfico 7 Esquema de ramificación y diferenciación tisular pulmonar.....	27
Gráfico 8 Etapas del desarrollo pulmonar.....	28
Gráfico 9 Esquema de la alveolarización clásica y continua.....	29
Gráfico 10 Formación de la barrera aire-sangre.....	32
Gráfico 11 Histología de los pulmones embrionario y fetal en desarrollo.....	33
Gráfico 12 Efectos de la hipoxia en el feto.....	34
Gráfico 13 Secreción del líquido pulmonar en la vida fetal.....	37
Gráfico 14 Paso transepitelial del líquido pulmonar al nacer.....	39
Gráfico 15 Vía de síntesis de las proteínas específicas del surfactante.....	44
Gráfico 16 Distribución de los recién nacidos según Edad Gestacional.....	68
Gráfico 17 Distribución en porcentaje de los recién nacidos a término.....	69
Gráfico 18 Distribución en porcentaje de los recién nacidos pretérmino.....	70
Gráfico 19 Distribución de los recién nacidos en porcentaje según el sexo.....	71
Gráfico 20 Clasificación del estado clínico de los recién nacidos según el puntaje de Apgar.....	72
Gráfico 21 Clasificación del estado clínico de los recién nacidos según el puntaje de NRAS.....	73
Gráfico 22 Distribución de los recién nacidos en porcentaje según la necesidad de.....	74
Gráfico 23 Distribución de los recién nacidos en porcentaje según la presencia del diagnóstico de asfixia.....	75
Gráfico 24 Distribución de los recién nacidos en porcentaje según la necesidad de ventilación mecánica.....	76

Gráfico 25 Curva ROC: Apgar vs. NRAS en asfixia al minuto 1	77
Gráfico 26 Curva ROC: Apgar vs. NRAS en asfixia al minuto 5	79
Gráfico 27 Curva ROC: Apgar vs. NRAS en asfixia al minuto 10	81
Gráfico 28 Curva ROC: Apgar vs. NRAS en ventilación mecánica al minuto 1	83
Gráfico 29 Curva ROC: Apgar vs. NRAS en ventilación mecánica al minuto 5	85
Gráfico 30 Curva ROC: Apgar vs. NRAS en ventilación mecánica al minuto 10	87
Gráfico 31 Curva ROC: Apgar vs. NRAS en reanimación neonatal al minuto 1	89
Gráfico 32 Curva ROC Apgar vs. NRAS en Reanimación Neonatal al minuto 5	91
Gráfico 33 Tabla cruzada Sexo-Asfixia	93
Gráfico 34 Tabla cruzada Sexo-Reanimación Neonatal	94
Gráfico 35 Tabla cruzada Sexo-Ventilación Mecánica	95
Gráfico 36 Tabla cruzada Apgar puntajes minuto 1	96
Gráfico 37 Tabla cruzada NRAS puntajes minuto 1	96
Gráfico 38 Tabla cruzada Puntajes de Apgar y Asfixia al minuto 1	97
Gráfico 39 Tabla cruzada Puntajes de NRAS y Asfixia al minuto 1	98

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

ÁREA DEL ESTUDIO	121
Fotografía 1 Vista panorámica Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador	121
Fotografía 2 Entrada al servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador.....	121
Fotografía 3 Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador...	122
Fotografía 4 Área de Recuperación, Centro Obstétrico, Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador	122
Fotografía 5 Cuna radiante para la recepción de recién nacidos, Quirófano, Centro obstétrico, Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador	123
LAS INVESTIGADORAS	123
Fotografía 6 De izquierda a derecha, Dra. Diana Posso y Dra. Emilia Chamorro. Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador	123
Fotografía 7 De izquierda a derecha, Dra. Diana Posso y Dra. Emilia Chamorro. Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador	124
REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS	124
Fotografía 8 Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador...	124
TRABAJO DE CAMPO	125
Fotografía 9 Dra. Emilia Chamorro, Área de Recuperación, Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador	125
Fotografía 10 Dra. Diana Posso, Área de Recuperación, Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador	125
Fotografía 11 Dra. Emilia Chamorro, Área de Recuperación, Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador	126
Fotografía 12 Dra. Diana Posso, Área de Recuperación, Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador	126
Fotografía 13 Dra. Diana Posso, Área de Hospitalización, Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador	127
EXAMEN FÍSICO DEL RECIÉN NACIDO	127
Fotografía 14 Dra. Emilia Chamorro, investigación del reflejo de Grasping o prensión palmar, Área de Recuperación, Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador	127
LOS COLABORADORES	128

Fotografía 15 De izquierda a derecha, Dr. Fernando Agama Cuenca, Tutor Académico, Dra. Emilia Chamorro, Dra. Diana Posso, Dra. Taryn Rosero, Internos rotativos de medicina, Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador..... 128

Fotografía 16 De izquierda a derecha, Dra. Ana María Orozco, Dra. Emilia Chamorro, Dra. Taryn Rosero, Dr. Iván Castillo, Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador 128

RESUMEN

La evaluación de la transición desde el medio intrauterino al extrauterino de los recién nacidos se realiza a través del puntaje de Apgar diseñado en 1953, proporciona una evaluación rápida del estado clínico, pero contiene variables subjetivas dependientes del evaluador. El nuevo puntaje NRAS, incorpora intervenciones de reanimación neonatal. El objetivo de nuestro estudio fue demostrar la no inferioridad del puntaje NRAS frente al de Apgar. Se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal que empleó simultáneamente las dos puntuaciones. La muestra estuvo conformada por 396 recién nacidos. El análisis univariado fue descrito con frecuencias absolutas y relativas. El análisis bivariado, se realizó mediante las curvas ROC para la exactitud diagnóstica y las pruebas de Wilcoxon, Chi-cuadrado y T de Fisher para la significancia estadística. El sexo predominante fue el masculino, la necesidad de reanimación fue del 35,6% y de ventilación mecánica del 19,6%. Se encontró que, para el diagnóstico de asfixia, el test NRAS fue más sensible y específico que el de Apgar y que no era inferior a éste.

Palabras clave: Apgar, NRAS, recién nacido, asfixia.

ABSTRACT

The evaluation of the transition from the intrauterine to extrauterine environment of newborns is done through the Apgar score designed in 1953, it provides a rapid evaluation of the clinical state, but contains subjective variables that are dependent on the evaluator. The new NRAS score incorporates neonatal resuscitation interventions. The objective of our study was to demonstrate the non-inferiority of the NRAS score compared to the Apgar score. An observational, descriptive cross-sectional study was performed that simultaneously used the two scores. The sample consisted of 396 newborns. Univariate analysis was described with absolute and relative frequencies. Bivariate analysis was performed using the ROC curves for diagnostic accuracy and Wilcoxon, Chi-square and Fisher's T tests for statistical significance. The predominant sex was male; the need for resuscitation was 35.6% and mechanical ventilation 19.6%. It was found that, for the diagnosis of asphyxia, the NRAS test was more sensitive and specific than that of Apgar and that it was not inferior to it.

Keywords: Apgar, NRAS, newborn, birth asphyxia.

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

Para el médico, en particular el pediatra, el instante más importante de la vida de otro ser humano es justamente el momento del nacimiento, siendo este un periodo crítico, por ello un sin número de investigaciones se han enfocado con intensidad en las circunstancias que lo rodean y en las maneras de evaluarlo para que sean uniformes y que todos aquellos que estén involucrados puedan hablar el mismo idioma.

Han nacido varias estrategias para su manejo, de ahí, el Programa de Reanimación Neonatal que fue desarrollado por la Asociación Americana del Corazón y la Academia Americana de Pediatría, la estrategia ACoRN, Cuidados iniciales para recién nacidos en riesgo desarrollada por la Sociedad Neonatológica ACoRN de Canadá o el programa STABLE para Cuidados Post-reanimación y Pre-Transporte para Neonatos Enfermos. (American Heart Association, American Academy of Pediatrics, 2016), (Sociedad Neonatológica ACoRN, 2012), (Karlsen, 2006).

Sin embargo, el tema que nos ocupa se centra en los métodos creados para determinar el estado inicial del recién nacido y su eventual capacidad de predecir sucesos patológicos que pudieran presentarse en función de las características particulares que rodean al nacimiento de cualquier recién nacido, con el objetivo de mejorar la calidad de la atención, a través de la adecuada toma de decisiones.

El puntaje más antiguo cuenta con más 60 años de uso desde que Virginia Apgar lo publicara, es usado universalmente hasta nuestros días por su rapidez y facilidad de realización. Este puntaje comprende 5 componentes en su evaluación: (1) color, (2) frecuencia cardíaca, (3) reflejos, (4) tono muscular y (5) respiración. A cada uno de estos componentes se le asigna un puntaje de 0, 1 o 2 (Apgar, 1953).

Esta puntuación cuantifica los signos clínicos de depresión neonatal, como cianosis o palidez, bradicardia, respuesta depresiva a la estimulación, hipotonía y apnea o jadeo. Se informa al

primer minuto y a los 5 minutos después del nacimiento para todos los bebés y a intervalos de 5 minutos a partir de entonces hasta los 20 minutos para los bebés con un puntaje menor de 7 (American Academy of Pediatrics, 2015).

De los signos enumerados previamente, la misma doctora Apgar indicó en su trabajo original que el color era el signo menos satisfactorio de evaluar por la gran diferencia entre observadores. Otros signos que pueden considerarse controversiales en su calificación son los reflejos y el tono muscular, pues este último por ejemplo puede variar de manera muy importante en función de la edad gestacional. (Apgar, 1953).

Según la Academia Americana de Pediatría el puntaje de Apgar es un método conveniente para informar el estado del recién nacido después del nacimiento y la respuesta a la reanimación. En el informe de Encefalopatía neonatal y resultado neurológico un Apgar de 0 a 3 a los 5 minutos, se consideró un signo inespecífico de enfermedad, sin embargo, una puntuación persistentemente baja por sí sola no es un indicador específico de compromiso intraparto, aunque el puntaje se usa ampliamente en los estudios, su uso inapropiado ha llevado a una definición errónea de asfixia. (American Academy of Pediatrics, 2015).

La asfixia perinatal se considera una falta de flujo sanguíneo o intercambio de gases hacia o desde el feto en el período inmediatamente anterior, durante o después del proceso de nacimiento, puede dar lugar a profundas secuelas sistémicas y neurológicas debido a la disminución del flujo sanguíneo y/u oxígeno a un feto o bebé durante el período periparto. (Gillam-Krakauer & Gowen, 2019).

Cuando el intercambio de gases placentario prenatal o pulmonar en el periodo postnatal inmediato se ve comprometido o cesa por completo, existe una falta parcial (hipoxia) o completa (anoxia) de oxígeno a los órganos vitales. Esto resulta en hipoxemia progresiva e hipercapnia. Si la hipoxemia es lo suficientemente grave, los tejidos y los órganos vitales (músculo, hígado, corazón y, en última instancia, el cerebro) desarrollarán una falta de oxígeno. Se producirá glucólisis anaeróbica y acidosis láctica. (Gillam-Krakauer & Gowen, 2019).

Los parámetros usados para el diagnóstico son acidosis metabólica con pH <7.0 (en cordón umbilical o muestra de sangre infantil), déficit de base -12, puntaje APGAR igual a cinco a los 10 minutos con una necesidad continua de reanimación, presencia falla multiorgánica. Encefalopatía con hipotonía, movimientos oculomotores o pupilares anormales, succión débil o ausente, apnea, hiperpnea o convulsiones clínicas, estos hallazgos no pueden atribuirse a otra causa como un error innato del metabolismo, trastorno genético, trastorno neurológico congénito, efecto de la medicación. (Gillam-Krakauer & Gowen, 2019).

Es importante reconocer las limitaciones de la puntuación de Apgar, su evaluación es la expresión de la condición fisiológica del bebé en un punto en el tiempo, que incluye componentes subjetivos y existen numerosos factores que pueden influir en la calificación del puntaje, incluidos la sedación o anestesia materna, las malformaciones congénitas, la edad gestacional, el trauma y la variabilidad interobservador. (American Academy of Pediatrics, 2015).

Además, la alteración bioquímica debe ser significativa antes de que el puntaje se vea afectado. Los elementos de la puntuación, como el tono, el color y la irritabilidad refleja, pueden ser subjetivos y dependen parcialmente de la madurez fisiológica del bebé. La puntuación también puede verse afectada por variaciones en la transición normal. Por ejemplo, las saturaciones de oxígeno iniciales más bajas en los primeros minutos no necesitan aporte de oxígeno suplementario inmediato. (American Academy of Pediatrics, 2015).

La incidencia de puntajes bajos de Apgar está inversamente relacionada con el peso al nacer, y un puntaje bajo no puede predecir la morbilidad o mortalidad de ningún lactante individual. (American Academy of Pediatrics, 2015). Un cambio en el puntaje entre el primer y quinto minuto es un índice útil de la respuesta a la reanimación, si es inferior a 7 a los 5 minutos, las pautas del Programa de reanimación neonatal establecen que la evaluación debe repetirse cada 5 minutos por hasta cumplir 20 minutos. (Weiner et al., 2016).

Sin embargo, un puntaje de Apgar asignado durante la reanimación no es equivalente a un puntaje asignado a un bebé que respira espontáneamente. No existe un estándar aceptado

para informar un puntaje de Apgar en los bebés sometidos a reanimación después del nacimiento porque muchos de los elementos que contribuyen al puntaje son alterados por la reanimación. En los recién nacidos reanimados se recomienda un formulario ampliado de informe de puntaje de Apgar, como describe el esquema a continuación. (American Academy of Pediatrics, 2015).

Gráfico 1 Formulario de puntaje de Apgar ampliado.

Apgar Score Gestational age _____ weeks

Sign	0	1	2	1 minute	5 minute	10 minute	15 minute	20 minute
Color	Blue or Pale	Acrocyanotic	Completely Pink					
Heart rate	Absent	<100 minute	>100 minute					
Reflex irritability	No Response	Grimace	Cry or Active Withdrawal					
Muscle tone	Limp	Some Flexion	Active Motion					
Respiration	Absent	Weak Cry; Hypoventilation	Good, Crying					
Total								

Comments:	Resuscitation					
	Minutes	1	5	10	15	20
	Oxygen					
	PPV/NCPAP					
	ETT					
	Chest Compressions					
	Epinephrine					

Fuente: (American Academy of Pediatrics, 2015)

De lo anterior se concluye que necesario concatenar los conocimientos adquiridos a través de los años. Por ello, en 2015 Jurdi y Cols., publicaron la evaluación de una escala de reanimación neonatal llamada Score de Reanimación y Adaptación Neonatal (NRAS, por sus siglas en inglés) comparándola con la puntuación de Apgar en la que se incluyeron los conceptos de reanimación neonatal (Jurdi, 2015).

El nuevo puntaje evalúa 5 parámetros equiparables a su predecesor: Componente Cardiovascular, con dos elementos, frecuencia cardíaca y compresiones cardíacas; Componente Neurológico con respuesta refleja; y, por último, un Componente Respiratorio

relacionado con el requerimiento de oxígeno suplementario; cada elemento es susceptible de medida y comprobación (Jurdi, 2015).

Tabla 1 Score de Reanimación y Adaptación Neonatal (NRAS)

Ítem / Puntaje	0	1	2
Frecuencia cardíaca (C1)	Ausente	< 100 latidos por minuto	> 100 latidos por minuto
Soporte cardiovascular (C2)	Sin respuesta a las compresiones torácicas	La frecuencia cardíaca mejora a > de 60 latidos por minuto con compresiones torácicas	Sin soporte cardiovascular adicional
Respuesta refleja (Grasping palmar) (N1)	Sin reflejo de Grasping	Reflejo de Grasping incompleto (flexión parcial de los dedos)	Reflejo de Grasping completo (flexión completa de los dedos)
Oxígeno suplementario (R1)	> 40%	< 40%	Aire ambiental (21%)
Soporte respiratorio (R2)	Respiraciones con presión positiva sin esfuerzo respiratorio espontáneo	CPAP o ventilación a presión positiva con esfuerzo respiratorio espontáneo irregular	Sin soporte respiratorio adicional

Fuente: (Witcher, 2018).

En este score las acciones de reanimación también reciben diez puntos y se registran en los minutos 1 y 5. De la misma forma de la que se hace en el puntaje de Apgar, cada elemento se califica con 0, 1 y 2. La inclusión en el nuevo método de elementos del programa de reanimación neonatal, sobre todo para el componente respiratorio, es en donde radica su novedad y su capacidad de mejorar la utilidad al momento de informar sobre la necesidad de ventilación mecánica del bebé reanimado (Jurdi, 2015).

Los resultados que se obtuvieron en este estudio inclinaron la balanza en favor del nuevo método de evaluación pues era superior con relación a la predicción de mortalidad y necesidad de soporte ventilatorio a las 48 horas (Jurdi, 2015), (Witcher, 2018). Además, la fuerte correlación entre las dos puntuaciones ($r > 0,80$ en 1 y 5 min) implica que la capacidad

de NRAS para evaluar el estado del bebé durante la reanimación es similar a la de la puntuación de Apgar (Witcher, 2018).

Existieron pequeñas diferencias que son significativas entre los dos sistemas y que en los resultados exhiben las reales diferencias en lo que mide cada uno: mientras el Apgar se enfoca en la condición del bebé, el NRAS está más enfocado en las necesidades y respuestas a la reanimación del mismo. Además, NRAS se mostró superior para predecir mortalidad pues disminuye la cantidad de puntajes falsos positivos. Un NRAS < 7 tuvo valores predictivos positivos más altos comparado con un puntaje de Apgar similar para la necesidad de asistencia respiratoria a las 48 horas de vida. (Witcher, 2018).

Un sistema como el puntaje NRAS podría ser útil para identificar a los recién nacidos que merecen una reanimación posterior, más allá de las recomendaciones actuales del programa de reanimación neonatal, lo que permitiría obtener mejores resultados a largo plazo en el tratamiento de los bebés que necesitan oxígeno suplementario o ventilación con presión positiva al momento del parto (Witcher, 2018).

La pregunta de investigación buscó definir si el score de reanimación y adaptación neonatal es mejor predictor en cuanto al estado de transición del recién nacido, la valoración de reanimación neonatal y la necesidad de ventilación mecánica que el puntaje de Apgar, con este antecedente el objetivo del presente estudio fue demostrar la no inferioridad del puntaje NRAS frente al de Apgar. Se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal que empleó simultáneamente las dos puntuaciones.

En la redacción se describe los apartados por capítulos, seis en total para el trabajo en general, en el marco teórico se describe con amplitud la fisiología fetal y placentaria. En el apartado final se encuentran los anexos en los que se describen las herramientas usadas para la valoración inicial del recién nacido y el formulario de recolección de datos así como los registros fotográficos del trabajo de campo.

CAPÍTULO II

2.1 MARCO TEÓRICO

2.1.1 FISIOLÓGÍA PLACENTARIA

El conocimiento de la estructura de la placenta, con los componentes de su cara materna y fetal, de la circulación placentaria a través de las arterias espirales y de la forma como se produce el intercambio de oxígeno en la unidad feto placentaria, la transferencia del dióxido de carbono (CO₂) y el equilibrio ácido básico fetal, permite comprender los principales trastornos que se producen en el feto debido a hipoxia/isquemia secundaria a asfixia.

2.1.1.1 Estructura de la placenta

La placenta es una estructura indispensable para el desarrollo fetal porque realiza el intercambio de gases entre el feto y la madre, provee de nutrientes para éste, elimina sus desechos, constituye una barrera entre madre y feto, previene el rechazo del aloinjerto fetal y sintetiza péptidos y hormonas esteroideas (Morgan-Ortiz, Morgan-Ruíz, Quevedo-Castro, Gutiérrez-Jiménez, Báez-Barraza, 2015).

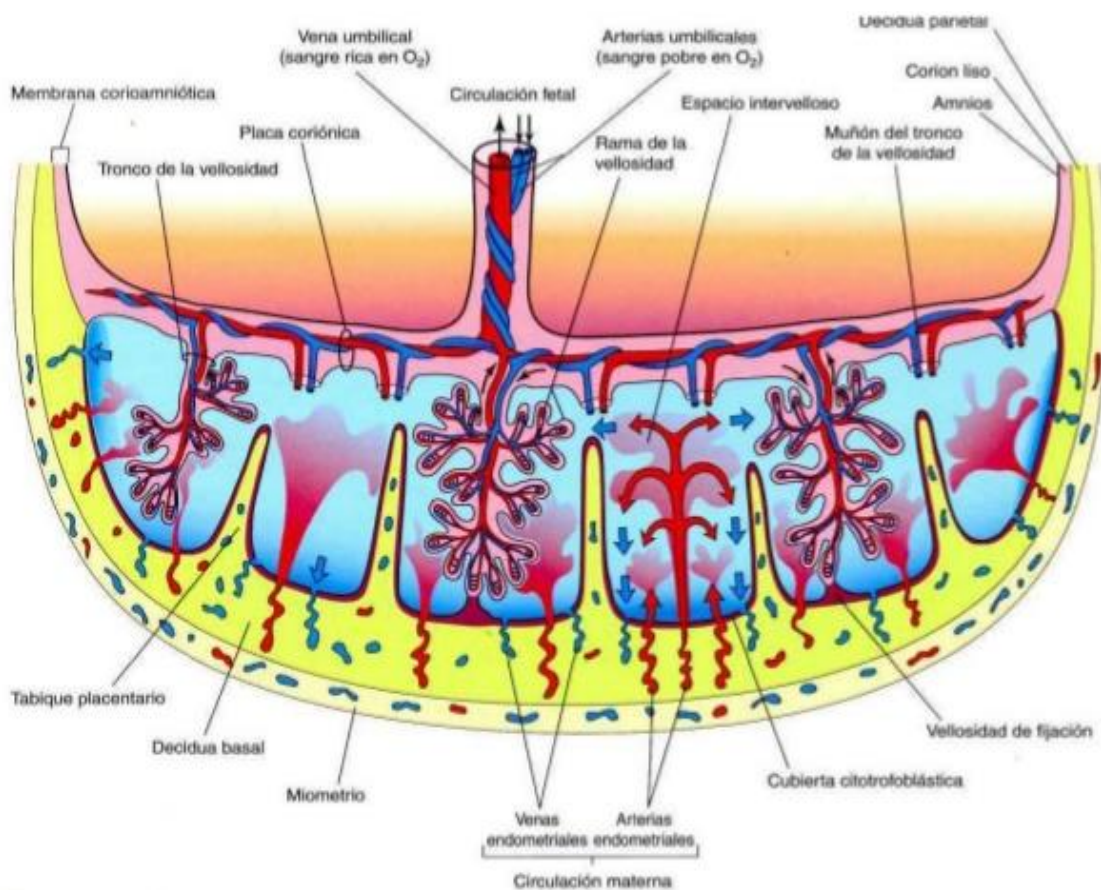
Su desarrollo es un proceso altamente especializado, esencial para el crecimiento y desarrollo normales del feto y para mantener un embarazo saludable (Morgan-Ortiz, 2015). Para el propósito de nuestro estudio y la comprensión de los fenómenos de hipoxia e isquemia perinatales se omitirá el desarrollo placentario desde el inicio de la implantación y su posterior desarrollo, iniciando nuestra descripción a partir del cuarto mes de gestación.

Al final del cuarto mes, la placenta está constituida por dos elementos: una porción fetal, formada por el corión velloso, y una materna, formada por la decidua basilar (Cunningham, Leveno, Bloom, Hauth, Rouse, Spong, 2010). La cara fetal está limitada por la placa coriónica y la cara materna por la decidua basal. Entre las placas coriónica y decidual se

encuentran las cámaras intervellosas que contienen sangre materna y están recubiertas de sincitio de origen fetal (Cunningham, 2010).

La cara materna de la placenta tiene de 15 a 20 cotiledones constituidos por una delgada lámina de decidua basilar que recubre la envoltura citotrofoblástica. La cara fetal es lisa y está cubierta por la placa coriónica por la cual discurren grandes vasos arteriales y venosos que convergen para formar el cordón umbilical. Las arterias espirales atraviesan la placa basal y penetran en los espacios intervellosos, proveyendo de vascularización a los cotiledones. La sangre oxigenada penetra en los espacios intervellosos a gran presión, bañando así todas las ramas del tronco veloso (Cunningham, 2010).

Gráfico 2 Estructura placentaria



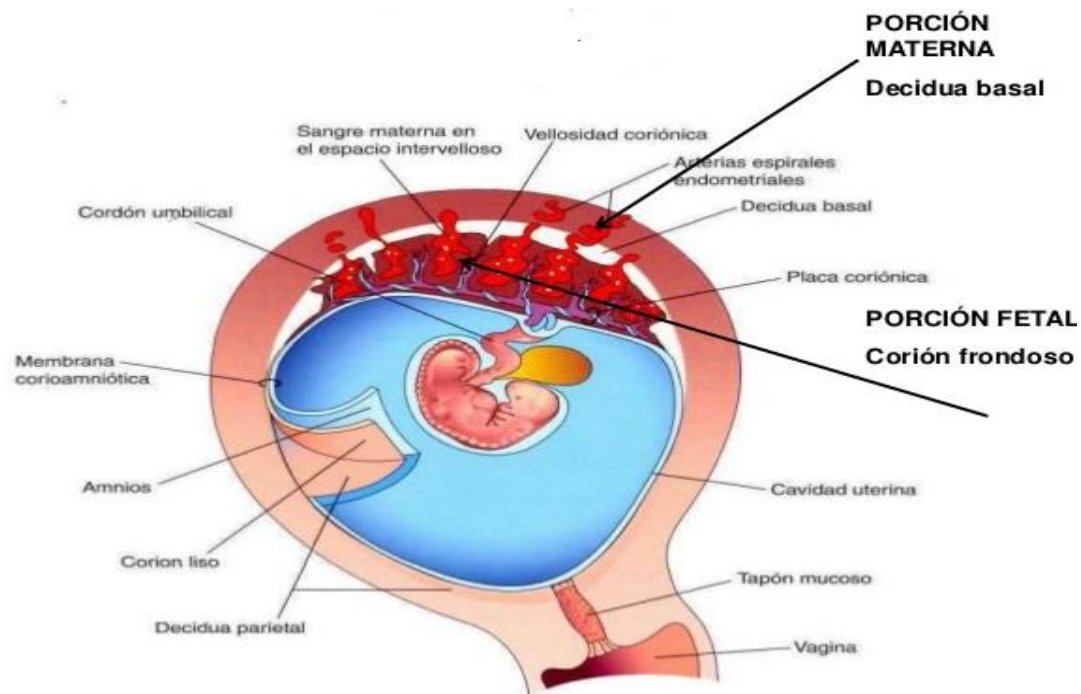
Fuente: (Moore, Persaud, 2013)

2.1.1.2 Circulación placentaria

Su principal característica es su escasa resistencia vascular y su elevado flujo sanguíneo; consta de una circulación uteroplacentaria de origen materno y de una circulación placentoumbilical de origen fetal (Cunningham, 2010). En el feto a término la placenta recibe aproximadamente el 20% del gasto cardíaco materno y el 50% del gasto cardíaco fetal (Saliba, 2018).

Los intercambios materno-fetales se producen en las vellosidades debido a que sus vasos están en contacto con la membrana sincitial que los recubre. El sincitio presenta, además, un borde en cepillo que permite aumentar la superficie de intercambio sanguíneo (Morgan-Ortiz, 2015). El aumento del flujo sanguíneo durante los movimientos activos y respiratorios del feto provocan variaciones en el flujo placentoumbilical y el control de las resistencias placentarias depende de factores locales, hormonales y sistémicos fetales (Saliba, 2018).

Gráfico 3 Circulación placentaria y fetal



Fuente: (Moore, 2013)

2.1.1.3 Factores locales

Las prostaglandinas y el óxido nítrico se sintetizan en la placenta y actúan en la regulación de su flujo sanguíneo. La prostaglandina E₂ es vasodilatadora en la circulación uterina y vasoconstrictora en la circulación umbilical, cumpliendo un papel autorregulador, ya que una disminución de la circulación placentario-umbilical provoca un aumento de la circulación uteroplacentaria para mantener un transporte adecuado de oxígeno hacia el feto. El óxido nítrico, al cumplir su función de vasodilatador, regula la perfusión placentario-umbilical (Saliba, 2018).

2.1.1.4 Factores Hormonales

Dentro de las principales hormonas que sintetiza la placenta, se encuentran los estrógenos y la progesterona, los estrógenos estimulan la angiogénesis y la expresión de VEGF (Factor de crecimiento de células endoteliales vasculares) (Albrecht E., Pepe G., 2010), mientras que la progesterona produce vasoconstricción. Cumpliendo así su función en la regulación del flujo sanguíneo uteroplacentario, las dos hormonas actúan sobre los receptores adrenérgicos y cálcicos de los músculos lisos vasculares del útero (Saliba, 2018).

2.1.1.5 Factores Sistémicos Fetales

En las glándulas suprarrenales fetales se produce la biosíntesis de esteroides, de los que aproximadamente se producen 100 a 200 mg/día en un feto a término. Esta producción elevada de esteroides es útil para que la placenta sintetice estrógenos; de este modo, la corteza suprarrenal fetal sintetiza el andrógeno dehidroepiandrosterona que es el precursor que emplea la placenta para formar estrógenos ya que ésta no cuenta con ciertas enzimas que transforman la progesterona en andrógenos y, por lo tanto, no puede sintetizar por sí misma los estrógenos (Cunningham, 2010).

2.1.1.6 Transferencia Materno Fetal de Oxígeno

La transferencia del oxígeno desde la madre hacia el feto se produce a través de la membrana placentaria por difusión simple y tiene estrecha relación con el flujo cardíaco y con el contenido de oxígeno de la sangre arterial (Saliba, 2018). El contenido de oxígeno en la sangre arterial del feto está determinado por la cantidad de hemoglobina y por la saturación de oxígeno (Saliba, 2018).

La sangre fetal tiene una concentración elevada de hemoglobina, con un porcentaje elevado de la forma fetal que tiene un bajo contenido de 2,3-difosfoglicerato, desplazando así su curva de disociación del oxígeno hacia la izquierda, aumentando la afinidad de la hemoglobina por el este gas, permitiendo su paso desde el ambiente materno al fetal (Saliba, 2018).

Debido a esto, a pesar de mantener una presión parcial de oxígeno baja en la vena umbilical ($PO_2 = 35$ mm Hg) y una saturación de oxígeno baja (75%), el contenido de oxígeno es elevado (Saliba, 2018). Además, el gasto cardíaco fetal de alrededor de 400-450 mL/kg/minuto permite un adecuado transporte y distribución tisular de oxígeno hacia los tejidos (Saliba, 2018).

2.1.1.7 Transferencia del dióxido de carbono de la sangre fetal a la materna

La producción de CO_2 del feto es correspondiente al consumo de oxígeno debido a la permeabilidad elevada que la membrana placentaria tiene para este gas; la cantidad de CO_2 producida por el feto debe ser igual a la eliminada por la madre para mantener la homeostasia. La PCO_2 en la vena umbilical fetal es de 43 mm Hg, aproximadamente 4 mm Hg mayor al de las venas uterinas, debido a desigualdades de perfusión placentaria, así como por la producción de CO_2 por la placenta. La PCO_2 fetal se ve respaldada por la $PaCO_2$ materna, así como por el flujo sanguíneo uteroplacentario (Saliba, 2018).

2.1.1.8 Equilibrio ácido base del feto

Los ácidos orgánicos y el ácido carbónico producidos por el metabolismo normal del feto mantienen el pH fetal dentro de valores adecuados. El valor promedio del pH arterial umbilical es de 7,28, mientras que el pH venoso es de 7,33 a 7,35. Pequeñas variaciones en el pH ocasionan problemas importantes en el feto como alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal y disminución de movimientos corporales y del tono (Turan, Miller, Baschat, 2010).

El equilibrio ácido-básico fetal es influido por el equilibrio ácido-básico materno; los ácidos orgánicos producidos por el feto son depurados lentamente por la placenta ya que el riñón fetal es incapaz de excretar estos productos debido a que las capacidades de la producción de bicarbonato y tampón fetales son limitadas (Saliba, 2018). La morbilidad neonatal aumenta conforme cae el pH, así un pH arterial menor de 7,2 se considera patológico (acidosis fetal) y un pH menor de 7 se asocia con asfixia neonatal y aumenta la morbilidad perinatal (Saliba, 2018).

Tabla 2 Gases maternos y fetales

Variable	Sangre materna Vena/Arteria	Sangre umbilical fetal Vena/Arteria
PO ₂	95/38	35/22
Hemoglobina (g/100 mL)	12/12	16,5/16,5
Capacidad de O ₂ (mL/100 mL)	16,5/16,5	21,5/21,5
Saturación de O ₂ (%)	98/72	75/50
Contenido de O ₂ (mL/100 mL)	15,5/11,5	16/10
PCO ₂	32/40	43/48
pH	7,42/7,35	7,38/7,34

Fuente: (Saliba 2018)

2.1.1.9 Alteraciones de la difusión de oxígeno

Varias causas pueden provocar alteraciones en la difusión del oxígeno y ocasionar hipoxia fetal crónica, entre ellas tenemos:

- Maternas: hipotiroidismo, fiebre materna, anemia.
- Fetales: restricción del crecimiento intrauterino.
- Intraparto: interrupción de la circulación umbilical, perfusión inadecuada del lado materno de la placenta (hipotensión, hipertensión, preeclampsia, abrupto placentae) (Gomella, Eyal, Mohammed, 2020).

Frente a la hipoxia crónica, la placenta experimenta una reprogramación metabólica que se traduce en secreción de factores de crecimiento del endotelio vascular y de eritropoyetina responsables de la angiogénesis en las vellosidades terciarias (Saliba, 2018). Además, el metabolismo energético se vuelve anaeróbico, con producción de lactato y menos producción de energía que con el metabolismo aeróbico (Gomella, 2020).

La evolución del cuadro depende de su duración y de la gravedad de la noxa que, además de alterar la composición química de la sangre y del medio interno fetal, provocará hipoxemia, hipercapnia y acidosis (Nápoles, Piloto, 2014). En respuesta a esas alteraciones el feto redistribuye el flujo de sangre hacia corazón, cerebro y glándulas suprarrenales para asegurar un suministro adecuado de oxígeno y sustrato adecuado a los órganos vitales (Nápoles, 2014).

2.1.1.10 Mecanismos de alteración de la composición química sanguínea fetal

- Reducción de metabolitos: la hipoxemia fetal provoca reducción de la producción de metabolitos, desequilibrando el metabolismo celular y favoreciendo la aparición de hipoglucemia por reducción de la entrada de glucosa y consumo de la reserva hepática (Flores, Cruz, Orozco, Vélez, 2013).

- La hipoxemia prolongada provoca retención celular de catabolitos (CO₂, urea, creatinina, ácido úrico, fosfatos y sulfatos) ya que el feto es incapaz de depurarlos a través de la placenta (Nápoles, 2014).
- La hipoxemia severa se asocia a acidosis metabólica; cuando es avanzada, en ocasiones, puede hacerse mixta por la presencia de hipercapnia (Nápoles, 2014).
- Finalmente, se produce daño celular con el paso de su contenido (fundamentalmente potasio) al líquido intersticial y a la sangre fetal (Nápoles, 2014).

2.1.1.11 Consecuencias de la hipoxemia en el feto

- Metabólicas: las concentraciones de lactato aumentan debido al metabolismo anaerobio de la glucosa y la producción de acidosis metabólica (Flores, Cruz, Orozco, Vélez, 2013).
- Cardíacas: alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal secundarias a la hipoxia producen redistribución del flujo sanguíneo hacia órganos vitales produciéndose vasoconstricción periférica y, a nivel cardíaco, aumento de la frecuencia cardíaca fetal para mantener el flujo sanguíneo; si la hipoxia continua, estos mecanismos regulatorios se pierden y, finalmente, se produce bradicardia fetal que es indicativo de compromiso severo del bienestar del feto (Nápoles, 2014).
- Cerebrales: lesiones cerebrales por deterioro de la autorregulación vascular, debido a daño celular directo y a necrosis celular por acidosis e hipercapnia prolongadas, ocasionando isquemia y hemorragia cerebral (Gomella, 2020).
- Digestivas: el estado de hipoxemia genera, a nivel del intestino, incremento de la motilidad intestinal y estímulo de los plexos de Meissner y Auerbach provocando la expulsión de meconio (Nápoles, 2014).
- Celulares: daño de la membrana celular por acidosis metabólica y alteración electrolítica, produciendo salida de potasio y entrada de calcio (Flores, 2013).

2.1.2 CIRCULACIÓN FETAL

La circulación fetal tiene como principal fuente de intercambio gaseoso a la placenta, con sus propios cortocircuitos en la etapa fetal y que, luego de la transición a la etapa extrauterina, se elimina de la circulación fetal, cerrándose los cortocircuitos y estableciendo a los pulmones como principal fuente de intercambio gaseoso en el recién nacido.

2.1.2.1 Circulación Placentaria Fetal

El intercambio gaseoso en la circulación fetal difiere de la del recién nacido porque se produce en la placenta. Para que la sangre oxigenada procedente de ésta llegue a la circulación sistémica fetal, debe atravesar cortocircuitos fisiológicos propios de esta etapa: el conducto venoso, el agujero oval y el conducto arterioso (Delabaere, A. Gallot, D, 2016).

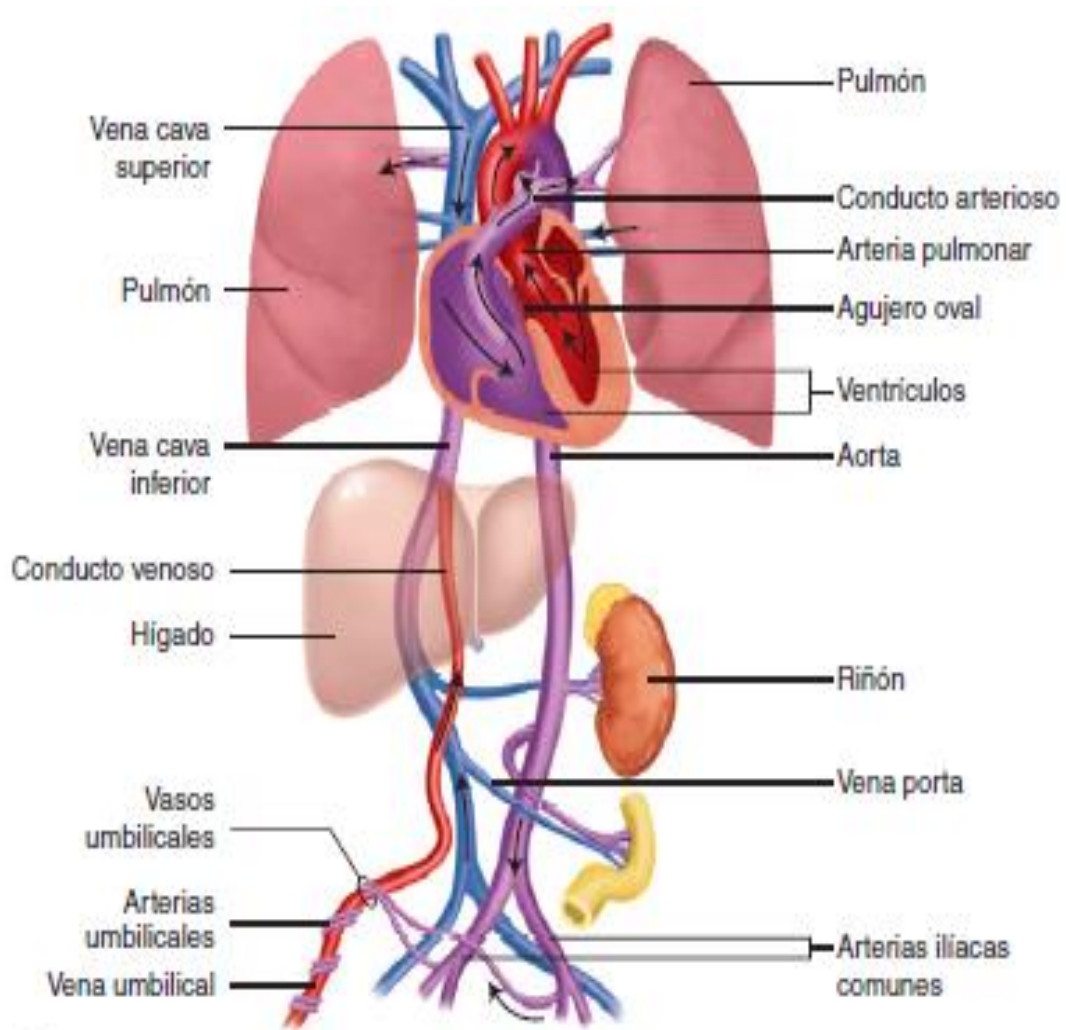
La sangre oxigenada desde la placenta circula a través de la vena umbilical y, al ingresar al abdomen del feto, se divide aproximadamente en un 50% que fluye a través del conducto venoso hacia la vena cava inferior mientras que el otro 50% pasa hacia la circulación hepática (Mac Donald, M. Seshia, M, 2017).

Existe una circulación preferencial que permite que la sangre bien oxigenada viaje a través de la pared dorsal izquierda de la vena cava inferior, ya que partir de ahí, la válvula de Eustaquio que se encuentra en la unión de la vena cava inferior y la aurícula derecha, dirige la sangre altamente oxigenada a través del agujero oval hacia la aurícula izquierda y, después, al ventrículo izquierdo y a la aorta ascendente de donde se distribuye hacia corazón, cerebro y extremidades (Mac Donald, 2017).

En contraste, la circulación pulmonar al recibir menos del 10% del gasto ventricular, es un circuito de alta resistencia y bajo flujo. La mayor parte de la sangre ventricular derecha se desvía fuera de los pulmones a través del conducto arterioso hacia la aorta descendente, alcanzando la placenta para su oxigenación a través de las arterias umbilicales (Mac Donald, 2017).

La sangre desoxigenada procedente de las venas cava inferior y superior llega a la aurícula derecha, luego va al ventrículo derecho y, por el tronco de la arteria pulmonar, llega al conducto arterioso y por éste ingresa a la aorta descendente y se dirige a las arterias umbilicales y circula en la placenta para oxigenarse (Fernández, 2018).

Gráfico 4 Circulación fetal



Fuente: (Saliba, 2018)

2.1.2.2 Transición a la circulación extrauterina

Cuando el cordón umbilical se corta al nacimiento, el recién nacido realiza varios cambios fisiológicos para adaptarse a la vida extrauterina: elimina el líquido alveolar a través de sus primeras respiraciones y de las compresiones torácicas durante el parto; el aumento de la presión inspiratoria expande los espacios aéreos alveolares y establece la capacidad residual funcional y la expansión pulmonar también estimula la liberación de surfactante, reduciendo la tensión superficial alveolar (Fernández, 2018).

Entonces, el pulmón neonatal inicia su función de intercambio de gases aumentando su flujo sanguíneo arterial entre 8 a 10 veces y disminuyendo su resistencia vascular un 50% en las primeras 24 horas (Mac Donald, 2017). La disminución de la resistencia vascular se hace por vasodilatación activa, regulada por una interacción entre factores metabólicos, hormonales y mecánicos relacionados con el parto (Mac Donald, 2017).

La vasodilatación pulmonar inicial es independiente de la oxigenación y se debe a la expansión de los pulmones y a la producción de prostaglandinas y su alcance máximo ocurre por la asociación entre oxigenación y vasodilatación producida por el óxido nítrico. Al eliminarse el cordón umbilical, la placenta deja de participar en la circulación neonatal, produciendo un aumento de la resistencia vascular sistémica (Fernández, 2018). Al recibir poca sangre, el conducto arterioso inicia una constricción tanto pasiva como activa y el equilibrio entre el oxígeno y las prostaglandinas provoca su cierre (Mac Donald, 2017).

El aumento de la tensión de oxígeno es un potente estimulante de la constricción del músculo liso y la caída rápida de la concentración de prostaglandinas circulantes y la eliminación de las prostaglandinas placentarias facilitan los efectos constrictivos de oxígeno sobre el conducto (Mac Donald, 2017). El cierre funcional de éste ocurre en las primeras 72 horas de vida, sin embargo, su cierre anatómico requiere de varios días, incluso semanas para hacerse definitivo (Mac Donald, 2017).

La expansión pulmonar disminuye su resistencia vascular y su presión arterial disminuyendo también el cortocircuito de derecha a izquierda a través del conducto arterioso (Fernández, 2018). Al incrementarse la perfusión y la expansión pulmonar, aumenta la saturación de oxígeno neonatal y la PaO₂ lo que estimula aún más el cierre del conducto arterioso (Fernández, 2018).

Al incrementarse el retorno venoso pulmonar a la aurícula izquierda, provoca un aumento de la presión de ésta y la diferencia inversa de presión a través del agujero oval empuja su colgajo contra el tabique auricular y lo cierra. El agujero oval se mantiene permeable durante semanas a meses (Mac Donald, 2017). Por otro lado, el cierre funcional del conducto venoso ocurre con el pinzamiento del cordón y su cierre anatómico, formará el ligamento venoso entre la primera y la segunda semana de la vida (Mac Donald, 2017).

2.1.2.3 Alteraciones en la etapa de transición circulatoria del recién nacido

2.1.2.3.1 Persistencia del conducto arterioso

El cierre del conducto arterioso implica un cierre funcional y anatómico; el cierre funcional ocurre después del nacimiento hasta las 72 horas de vida y el anatómico se puede tardarse hasta 2 o 3 semanas; en la mayoría de los niños a término ocurre en los primeros 3 días de vida, sin embargo, en los recién nacidos pretérmino se tarda semanas, con una incidencia alta de conducto arterioso persistente, aumentando de forma inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacimiento (Romero, 2014).

2.1.2.3.1.1 Fisiopatología del fracaso del cierre del conducto arterioso

En los recién nacidos prematuros, existe una disminución del número de fibras musculares y del tono intrínseco de la pared ductal, así como un escaso tejido subendotelial, lo que ocasiona el fracaso de su cierre (Tejera, Bas, Suárez, Atúnez, Falcón, 2014). Además, el aumento de la concentración y de la sensibilidad de la pared del conducto a las

prostaglandinas vasodilatadoras como E₂ e I₂ y el incremento de la producción de óxido nítrico en el tejido ductal facilitan el fracaso de su cierre (Tejera, 2014).

2.1.2.3.1.2 Consecuencias hemodinámicas del conducto arterioso permeable en el recién nacido

Los criterios para definir un conducto arterioso hemodinámicamente significativo son: la presencia de cortocircuito de izquierda a derecha valorado en ecocardiograma con flujo Doppler, flujo continuo a través del conducto, flujo retrógrado en la aorta descendente, distensión de la aurícula izquierda y su diámetro entre 1,5 a 2 mm. La sintomatología puede no estar presente al nacimiento pues sus signos clínicos pueden demorar en aparecer alrededor de 2 días y, cuando se manifiestan, es probable que el conducto se encuentre avanzado por lo que no sirven como diagnóstico precoz (Tejera, 2014).

La evolución natural de un conducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo, si no se toman medidas para cerrarlo, ocasiona un aumento de la morbilidad ya que puede desarrollarse una forma permeable persistentemente prolongada que provoque graves complicaciones sistémicas (Tejera, 2014).

2.1.2.3.2 Hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido

La hipertensión pulmonar persistente se caracteriza por una elevación persistente de la resistencia vascular pulmonar al nacimiento debido a una falla en la relajación de la vasculatura de la arteria pulmonar, desencadenando un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda e incremento en la presión pulmonar con cortocircuitos extrapulmonares de derecha a izquierda a través del conducto arterioso y del foramen oval que derivan en hipoxemia severa (Arias, Narváez, 2016).

2.1.2.3.2.1 Incidencia

La hipertensión pulmonar persistente, contribuye a una significativa morbimortalidad en los recién nacidos tanto a término como pretérmino. Su incidencia se estima en aproximadamente en 2×1.000 nacidos vivos (Arias, 2016). La mortalidad se conoce que es inferior al 10% y ha disminuido debido al aumento de la atención en los centros de tercer y cuarto nivel (Arias, 2016).

2.1.2.3.2.2 Etiología

En el 5% de los casos es idiopática y el 70% es secundaria a enfermedades pulmonares (Gasque, 2014). De acuerdo con la morfología de la vasculatura pulmonar puede producirse por causas fisiopatológicas: mala adaptación, mal desarrollo e hipo desarrollo de la vasculatura pulmonar (Gasque, 2014).

Dentro de las principales patologías que pueden causar hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido tenemos (Gasque, 2014):

- Hipertensión pulmonar idiopática.
- Asfixia perinatal.
- Enfermedades pulmonares del recién nacido.
- Sepsis.
- Hipoplasia pulmonar.

2.1.2.3.2.3 Manejo

Los principales objetivos del tratamiento son (Arias, 2016):

- Oxigenación adecuada.
- Adecuada perfusión.
- Disminución de las resistencias vasculares pulmonares.

- Tratar la etiología de la hipertensión pulmonar.

2.1.3 FISIOLÓGÍA RESPIRATORIA FETAL

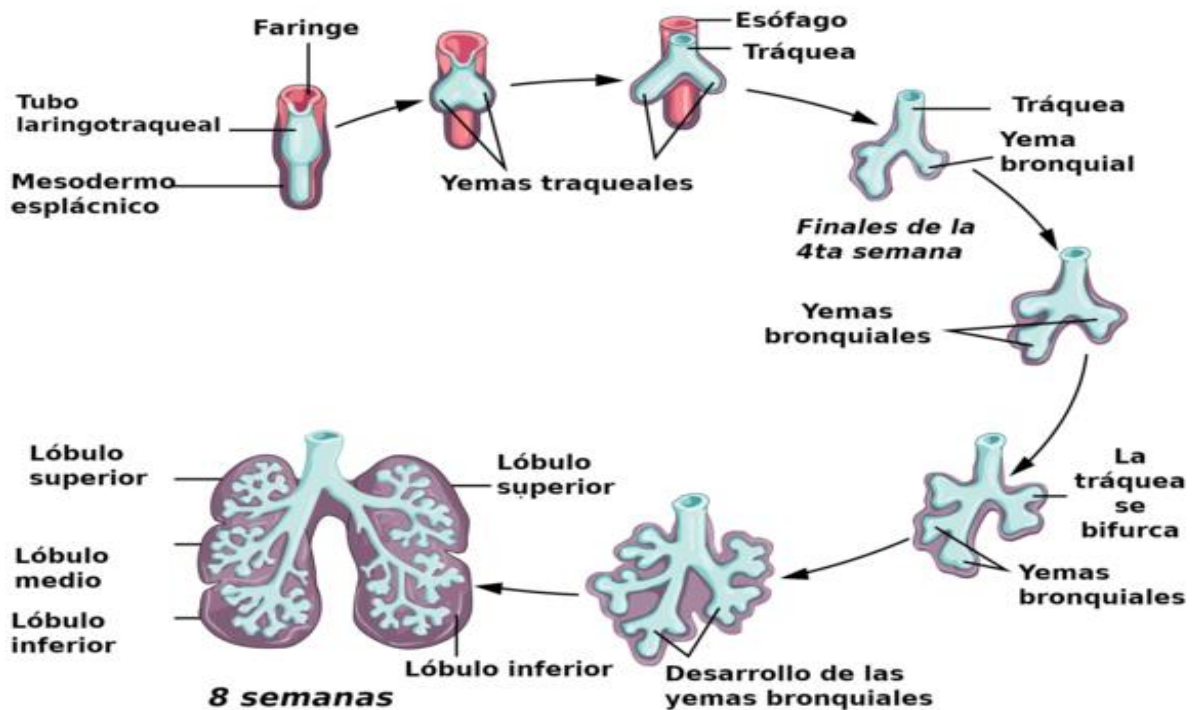
Para entender la fisiología respiratoria antes, durante y después del parto es de vital importancia recordar el origen embrionario de las estructuras respiratorias y el proceso de la maduración pulmonar en sus diferentes etapas, la producción del líquido pulmonar y del surfactante, siendo este último de especial importancia debido a que, en los nacimientos prematuros, su ausencia conlleva al desarrollo de enfermedad de membrana hialina, principal patología respiratoria de los recién nacidos prematuros.

2.1.3.1 Embriología respiratoria

En el extremo final del divertículo laringo-traqueal se inicia el esbozo del aparato respiratorio que se divide en dos evaginaciones llamadas yemas bronquiales primarias hacia la cuarta semana de edad gestacional (Moore, Persaud 2013). Las yemas crecen lateralmente en los canales pericardio peritoneales, primordios de las cavidades pleurales. Al poco tiempo se desarrollan las yemas bronquiales secundarias y terciarias (Moore, 2013) (Sadler, 2016).

Las yemas bronquiales se diferencian formando los bronquios y sus ramificaciones en los pulmones, junto con el mesénquima esplácnico que las envuelve. En la quinta semana aumenta de tamaño la conexión de cada yema bronquial con la tráquea, formándose los primordios de los bronquios principales, según se muestra en el gráfico 5. (Moore, 2013) (Sadler, 2016).

Gráfico 5 Esquema que muestra en resumen el desarrollo pulmonar.



Fuente: (Wikiwand, 2017)

El bronquio principal derecho embrionario es levemente más largo que el izquierdo y su orientación es más vertical, manteniéndose esta diferencia hasta la vida adulta, lo que incrementa la probabilidad de que en el futuro un cuerpo extraño se localice en el bronquio derecho antes que en el izquierdo (Moore, 2013).

Los bronquios principales se dividen en bronquios secundarios que forman las ramas lobares, segmentarias e intrasegmentarias. En el lado derecho, el bronquio lobar superior ventila el lóbulo superior del pulmón, mientras que el bronquio inferior se divide en dos bronquios, uno correspondiente al lóbulo medio del pulmón derecho y el otro al lóbulo inferior. En el lado opuesto, los bronquios secundarios llevan a cabo la aireación de los lóbulos superior e inferior del pulmón izquierdo (Moore, 2013).

En la séptima semana, los bronquios segmentarios, siendo diez en el lado derecho y ocho o nueve en el izquierdo, inician su formación, dividiéndose conjuntamente en el mesénquima adyacente. Los bronquios segmentarios junto con la masa de mesénquima contigua forman los primordios de los segmentos broncopulmonares (Moore, 2013). Para la semana décimo cuarta de la gestación existen aproximadamente 17 niveles (generaciones) de ramificación y se han desarrollado los bronquiolos respiratorios. Después del nacimiento todavía se generan entre seis y siete niveles adicionales de ramificación (Sadler, 2016).

Las placas cartilaginosas se originan a partir del mesénquima esplácnico circundante ocurriendo simultáneamente junto con los bronquios. El músculo y el tejido conjuntivo bronquial, así como los capilares pulmonares, también proceden de este mesénquima. A medida que se desarrollan los pulmones, adquieren una capa de pleura visceral a partir del mesénquima esplácnico (Moore, 2013).

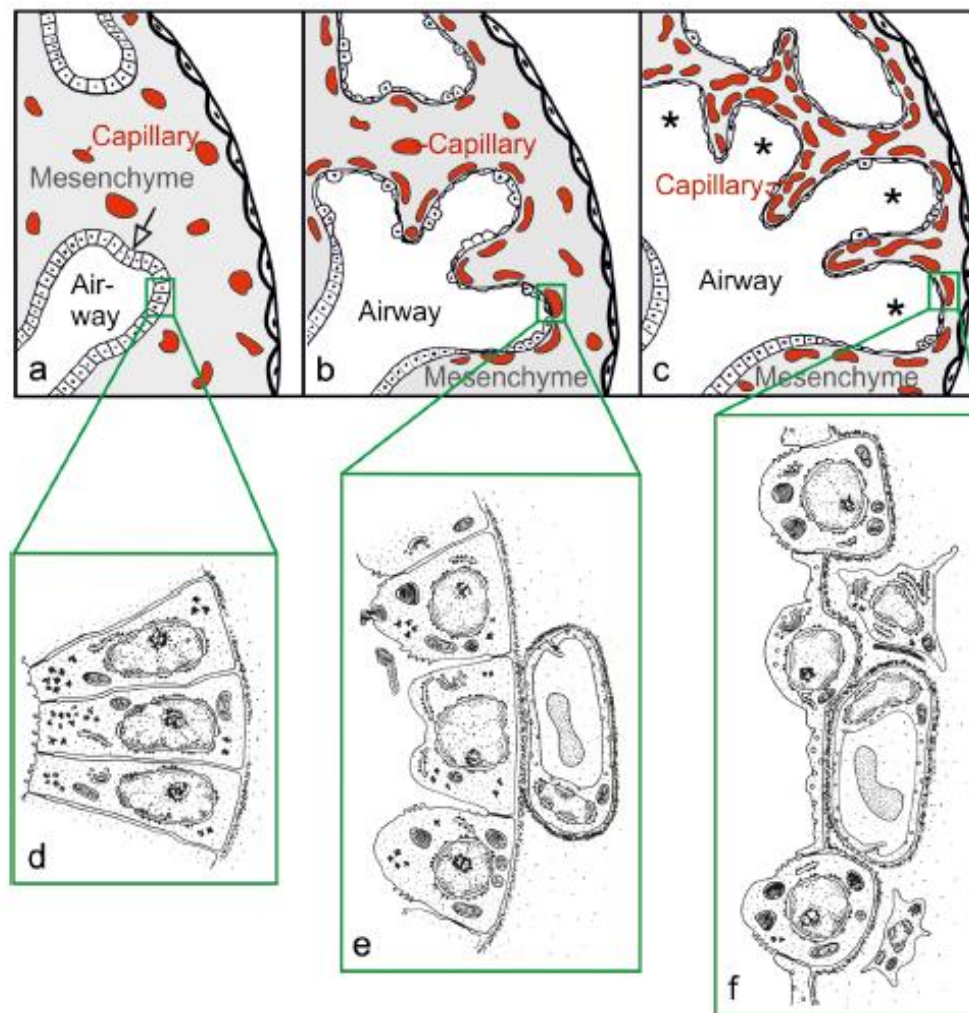
Los pulmones y las cavidades pleurales crecen caudalmente hacia el mesénquima de la pared corporal, produciéndose un proceso de expansión, alcanzando al poco tiempo la proximidad del corazón. La pared corporal torácica queda revestida por una capa de pleura parietal, derivada del mesodermo somático. El espacio entre la pleura parietal y la pleura visceral se denomina cavidad pleural (Moore, 2013).

2.1.3.2 Maduración de los pulmones

En la etapa canalicular, comprendida entre las semanas 16 a 26, se inicia la diferenciación de los epitelios, distinguiéndose las vías de conducción y las vías respiratorias, reconociendo la unidad de ventilación/acino por primera vez. La mayoría de las vías aéreas acinares ya se forman durante la etapa pseudoglandular y las generaciones muy distales se forman en la etapa canalicular. El epitelio alveolar se contacta con la red capilar mesenquimatosa para formar las futuras barreras aire-sangre (Schinttny, 2017).

El mesénquima localizado entre las futuras vías respiratorias, al final de la etapa sacular, contiene una red vascular tridimensional suelta, iniciando su proliferación por una angiogénesis intensiva debido a una alta densidad capilar. Las futuras vías aéreas que se transformarán en conductos alveolares comienzan a crecer en ancho y largo, cambian de forma y aparecen como canalículos como lo describe el Gráfico 6 (Schinttny, 2017).

Gráfico 6 Desarrollo morfológico del parénquima pulmonar



Fuente: (Schinttny, 2017).

Desarrollo morfológico del parénquima pulmonar durante la etapa pseudoglandular, canalicular y sacular. Los túbulos epiteliales se ramifican repetidamente durante la etapa pseudoglandular y penetran en el mesénquima circundante (flecha abierta, punto de

ramificación). El mesénquima contiene una red capilar suelta (a). El epitelio en sí es alto y columnar (d).

La etapa canalicular (b) se caracteriza por (1) una diferenciación de las células epiteliales en células epiteliales tipo I y tipo II (e, f); (2) por un ensanchamiento de las futuras vías respiratorias (b); (3) por una multiplicación de los capilares y sus primeros contactos cercanos al epitelio (b); y, (4) por la formación de primeras futuras barreras de aire y sangre (e→f). (Woods and Schittny 2016).

Durante la etapa sacular (c), se forman tabiques interaespaciales inmaduros gruesos debido a una mayor condensación del mesénquima. Los septos inmaduros contienen una red capilar de doble capa, una capa a cada lado del tabique. Los extremos terminales del árbol bronquial representan espacios amplios y se llaman sáculos (asteriscos) (Woods and Schittny 2016).

La canalización del mesénquima por las vías respiratorias y los capilares respiratorios dan su nombre a esta etapa. El crecimiento de las vías respiratorias provoca una condensación del mesénquima. La muerte celular programada o apoptosis contribuye a esa condensación, reduciéndose el volumen y el número de células mesenquimatosas (Schinttny, 2017).

La clave en la formación de la barrera aire-sangre es la diferenciación epitelial. Las células epiteliales cuboides ricas en glucógeno se diferencian en células epiteliales alveolares tipo I y tipo II. Las de tipo I crean extensiones en forma de láminas delgadas que cubren la mayor parte de los conductos alveolares y los sáculos. Las células de tipo II se encuentran entre las células tipo I, cerca de los lugares donde se cruzan tres septos alveolares (Schinttny, 2017).

La barrera aire-sangre se formará cuando el endotelio de los capilares entre en contacto con las células epiteliales alveolares tipo I. A su contacto en la superficie, ambos tipos de células crean una estructura en forma de lámina muy delgada y están separados por una membrana basal común de tres capas. Esta última se forma por fusión de las membranas basales endoteliales y epiteliales (Schinttny, 2017).

La producción del surfactante iniciará posteriormente en las células epiteliales de tipo II. La acumulación de surfactante se vuelve morfológicamente visible por la formación intracelular de los cuerpos lamelares y está presente en pequeñas cantidades en el 60% de las gestaciones de 22-24 semanas. Al inicio, el surfactante parece ser menos abundante en las regiones basales del pulmón que en las apicales, lo que podría explicar las observaciones clínicas de la enfermedad de membrana hialina en los prematuros que es más pronunciada en las regiones basales pulmonares que en las apicales (Schinttny, 2017).

Al inicio, los pulmones son incapaces de mantener un intercambio de gases adecuado debido a que la superficie alveolar es insuficiente y al desarrollo incompleto de la vascularización. El mecanismo crítico para la supervivencia y el desarrollo nervioso adecuado de los prematuros es el desarrollo de una vasculatura pulmonar adecuada y la producción de cantidades suficientes de surfactante (Moore, 2013).

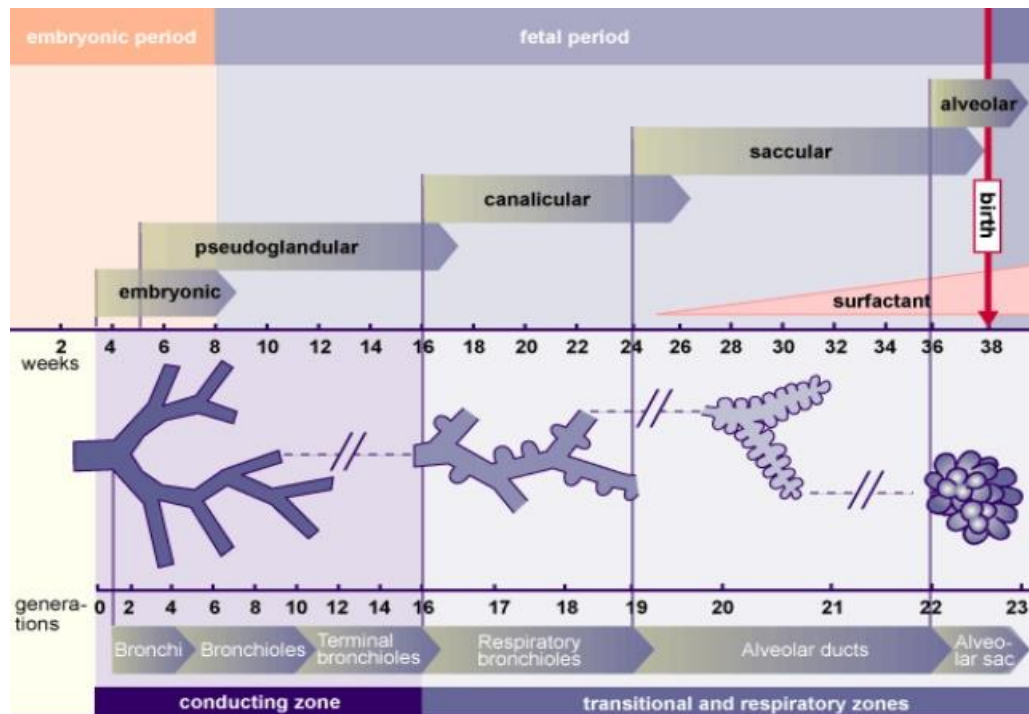
El perfil de expresión del genoma ha medido el desarrollo de transcriptomas pulmonares en embarazos terminados entre 7 y 22 semanas después de la concepción, los transcriptomas se definen como el conjunto de todas las moléculas de ARN o transcritos presentes en una o en un grupo de células en un momento dado, tanto los que traducen proteínas (como el ARN mensajero) como los que no (como el ARN no codificante) (Mattei, 2001). Se describe que intervienen en el desarrollo 3.223 genes y que las transiciones en la expresión génica se correlacionaron con etapas histológicas de maduración pulmonar (Warburton et al, 2010).

Los fetos que nacen prematuramente, entre las semanas 24 y 26, pueden sobrevivir si reciben medidas asistenciales intensivas; sin embargo, la mayor parte presentan dificultad respiratoria debido a deficiencia de surfactante (Moore, 2013). La tasa de supervivencia de estos lactantes se ha incrementado con el uso de corticoides antes del nacimiento, la administración de surfactante exógeno y las diferentes estrategias de ventilación mecánica (Sadler, 2016).

La alveolarización es el último paso del desarrollo pulmonar y ocurre en la etapa alveolar que inicia desde el período fetal tardío hasta la infancia; es en esta etapa donde se forma la

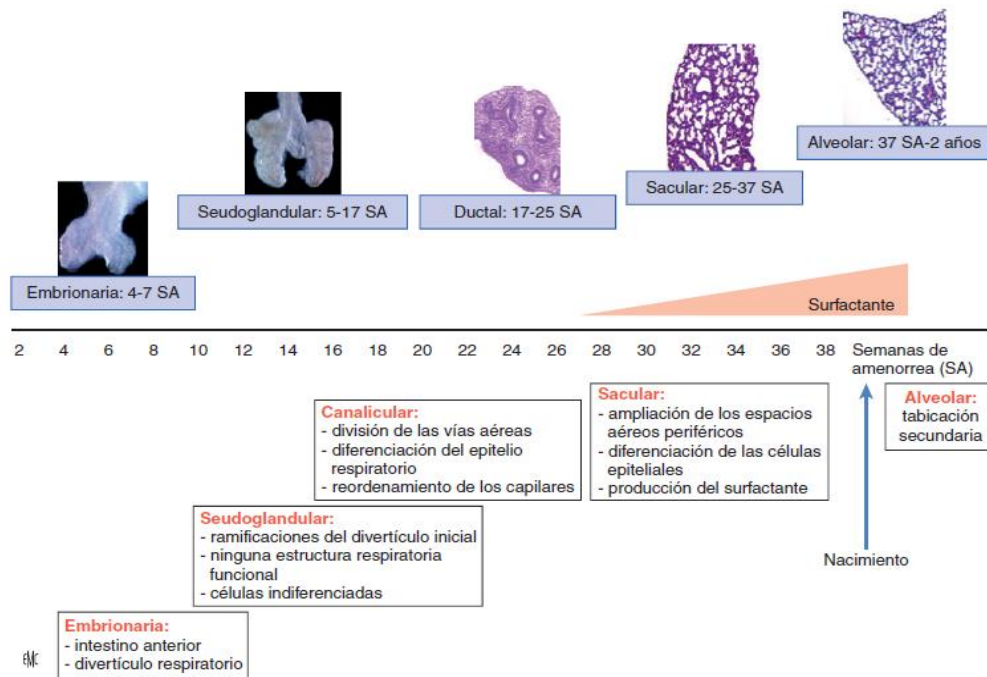
mayor parte de la superficie de intercambio de gases, permitiendo una respiración adecuada (Warburton et al, 2010).

Gráfico 7 Esquema de ramificación y diferenciación tisular pulmonar



Fuente: (Lausarn and Bern, 2015).

Gráfico 8 Etapas del desarrollo pulmonar



Fuente: (Saliba, 2018)

La septación de los sacos terminales genera alvéolos e implica la interacción de miofibroblastos mesenquimales, células epiteliales y células endoteliales. Los miofibroblastos son precursores del músculo liso con morfología de fibroblastos que migran dentro de los septos nacientes y depositan elastina como el primer paso del desarrollo de los septos secundarios (Warburton et al, 2010).

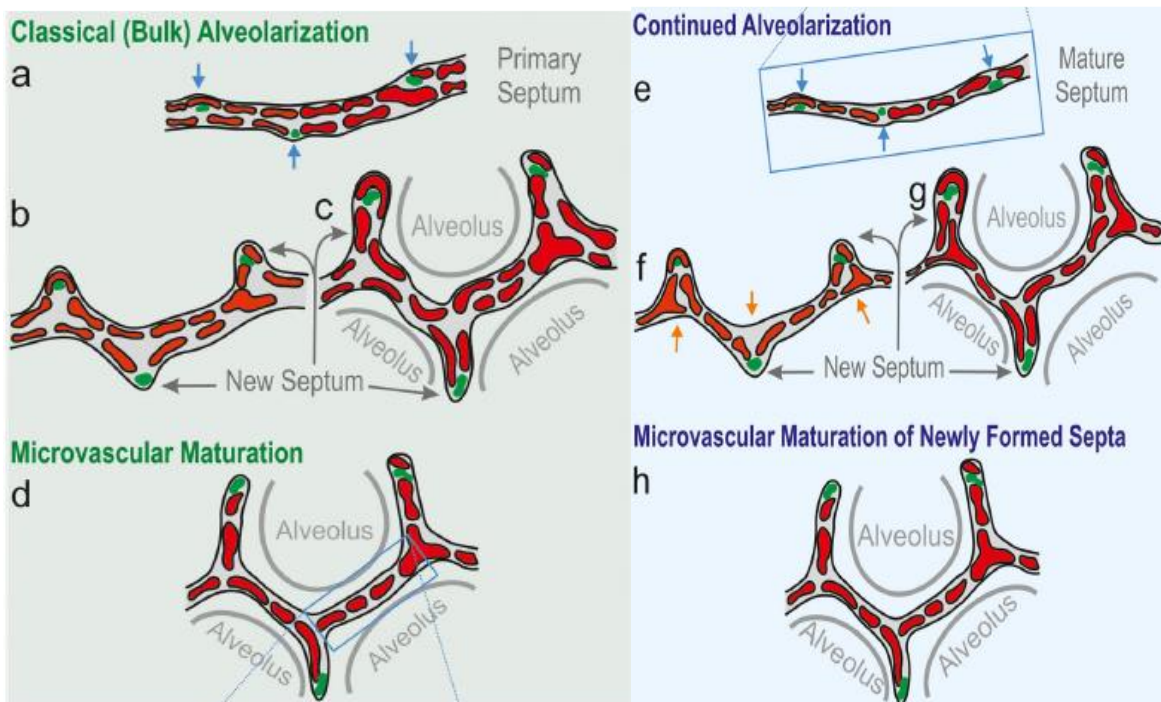
El adelgazamiento septal y la maduración de la red capilar alveolar son indispensables para el desarrollo pulmonar. El adelgazamiento intersticial continúa con la expansión de los compartimentos epiteliales septales, vasculares y del espacio aéreo. Esta apoptosis está asociada con la regulación negativa del ARNm del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina I (Igf-IR) y la expresión de proteínas de la superficie celular (Warburton et al, 2010).

En la unión del conducto bronquio alveolar se produce un cambio del epitelio de las células ciliadas y células claras a células epiteliales alveolares tipo I y tipo II. Esta unión se forma

durante la etapa canalicular cuando ocurre la diferenciación epitelial. (Schinttny, 2017). Entre 3 a 4 generaciones proximales de la unión del conducto bronquio alveolar inicia el alveolo y termina a 4 generaciones de conductos alveolares distales de la unión del conducto bronquio alveolar, formándose la unidad ventilatoria, que va a permitir el intercambio de gases (Schinttny, 2017).

Los bronquiolos respiratorios se forman durante la etapa pseudoglandular, pero no son detectables hasta que sus alvéolos se forman mucho más tarde, durante la alveolarización (Schinttny, 2017). Existen dos fases de la alveolarización: la forma clásica y la continua. La tasa de aumento en el número de alvéolos es menor durante la alveolarización continua que durante la alveolarización clásica (Schinttny, 2017).

Gráfico 9 Esquema de la alveolarización clásica y continua.



Fuente: (Schinttny, 2017).

Las paredes interespaciales presentes en la etapa sacular representan los tabiques primarios. Contienen una red capilar inmadura de doble capa (a). Cada capa aparece como una lámina perforada de capilares. Los precursores de las células musculares lisas, las fibras elásticas y las fibrillas de colágeno (puntos verdes) se acumulan en los sitios donde se formarán nuevos septos (flechas azules, a).

Los septos secundarios se forman mediante un plegado hacia arriba (flechas azules) de una de las dos capas capilares (rojo, b). Los septos secundarios recién formados resultantes (flechas grises) subdividen los espacios aéreos preexistentes y nacen los alvéolos (c). En esta etapa, la mayoría de los septos son inmaduros porque poseen dos capas capilares. Durante la maduración microvascular, la red capilar de doble capa se fusiona en una sola capa, formándose una fracción significativa de nuevos septos a partir de un tabique maduro preexistente que contiene solo una red capilar de una sola capa (e).

En la alveolarización continua, los nuevos septos todavía se forman por un plegamiento hacia arriba de la capa capilar (rojo, d – f), incluso si en la superficie alveolar opuesta al plegamiento faltan sus capilares (d). La brecha se cierra inmediatamente por angiogénesis (flechas naranjas en e, f). En ambos modos de alveolarización, una capa capilar en forma de lámina se pliega (b, e) para formar una red capilar de doble capa dentro del tabique recién formado (c, f). Independientemente de cómo y cuándo se forme un nuevo tabique, madurará poco después mediante fusión de la red capilar de doble capa (Schinttny, 2017).

Finalmente, el nuevo tabique alveolar se diferencia en una membrana respiratoria funcional que consiste en la célula alveolo epitelial (AEC) tipo I, membrana basal y células endoteliales capilares. La membrana respiratoria proporciona una distancia corta para la difusión lo que facilita el intercambio de gases. Se estima que alrededor de 50 millones de alvéolos están presentes en el pulmón neonatal al nacimiento (Warburton et al, 2010).

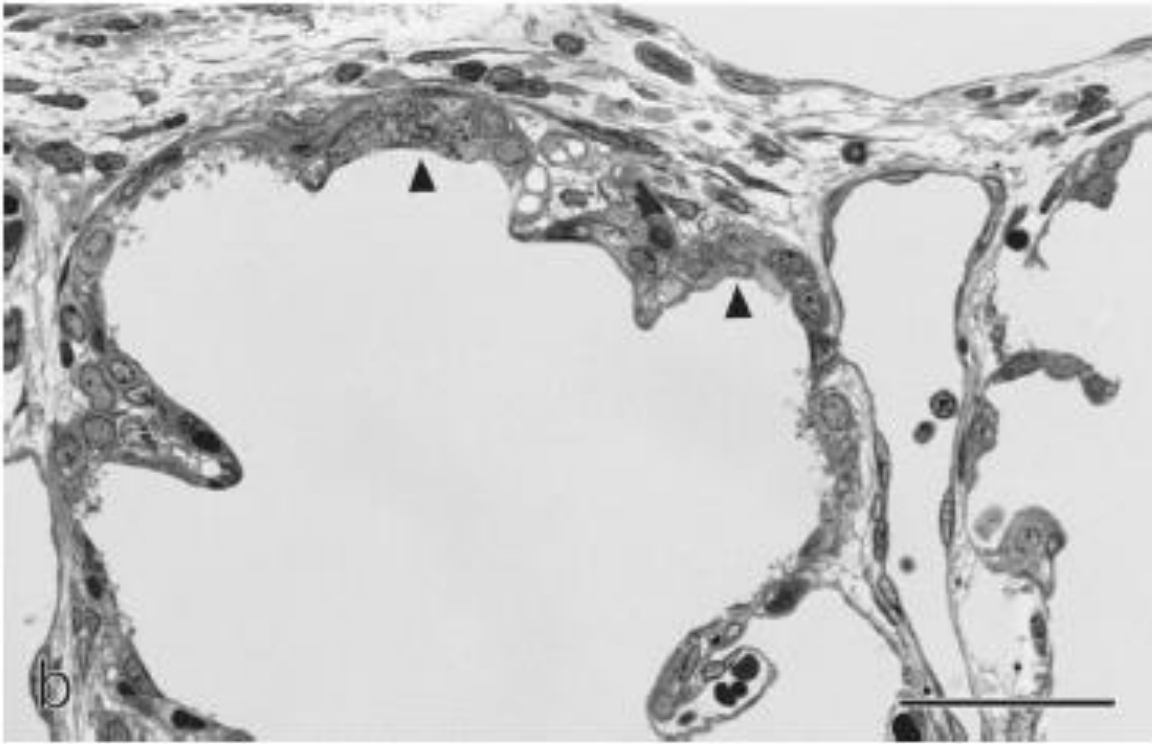
La alveolarización se ha completado en gran medida a la edad de 7 a 8 años, el número de unidades alveolares en el pulmón se ha multiplicado por seis, es decir de 50 millones unidades presentes en el nacimiento a aproximadamente 300 millones de alvéolos en la edad adulta (Warburton et al, 2010).

La maduración de los elementos estructurales pulmonares incluye la maduración de la microvasculatura y la maduración de la matriz extracelular, incluidas las membranas basales a través de la transglutaminasa tisular que produce específicamente proteínas mediante la introducción de elementos del retículo endoplasmático como la γ -glutamyl- ϵ -lisina que estabiliza la matriz y ralentiza la remodelación. En la alveolarización, la aparición de esta enzima se relaciona con la maduración de las vías respiratorias conductoras y respiratorias, incluidos los tabiques alveolares (Schinttny, 2017).

El parto prematuro, hiperoxia, exposición posnatal a esteroides y la ventilación mecánica prolongada afecta negativamente la alveolarización, estos elementos sumados al tiempo, son factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de hipoalveolarización en recién nacidos prematuros. La exposición a endotoxinas, inflamación, expresión y activación de cantidades excesivas del ligando del factor de crecimiento transformante (TGF) $-\beta$ inhiben la alveolarización en la broncodisplasia pulmonar y por lo tanto presagian un resultado negativo de esta enfermedad (Warburton et al, 2010).

En este mismo sentido, un tratamiento con glucocorticoides durante la alveolarización clásica afecta la formación de alvéolos; un tratamiento prolongado puede disminuir permanentemente su número, mientras que, un tratamiento corto y a dosis altas causa solo un efecto transitorio. También la reducción alveolar permanente podría rescatarse mediante un tratamiento con ácido retinoico después de que madure la microvasculatura (Schinttny, 2017).

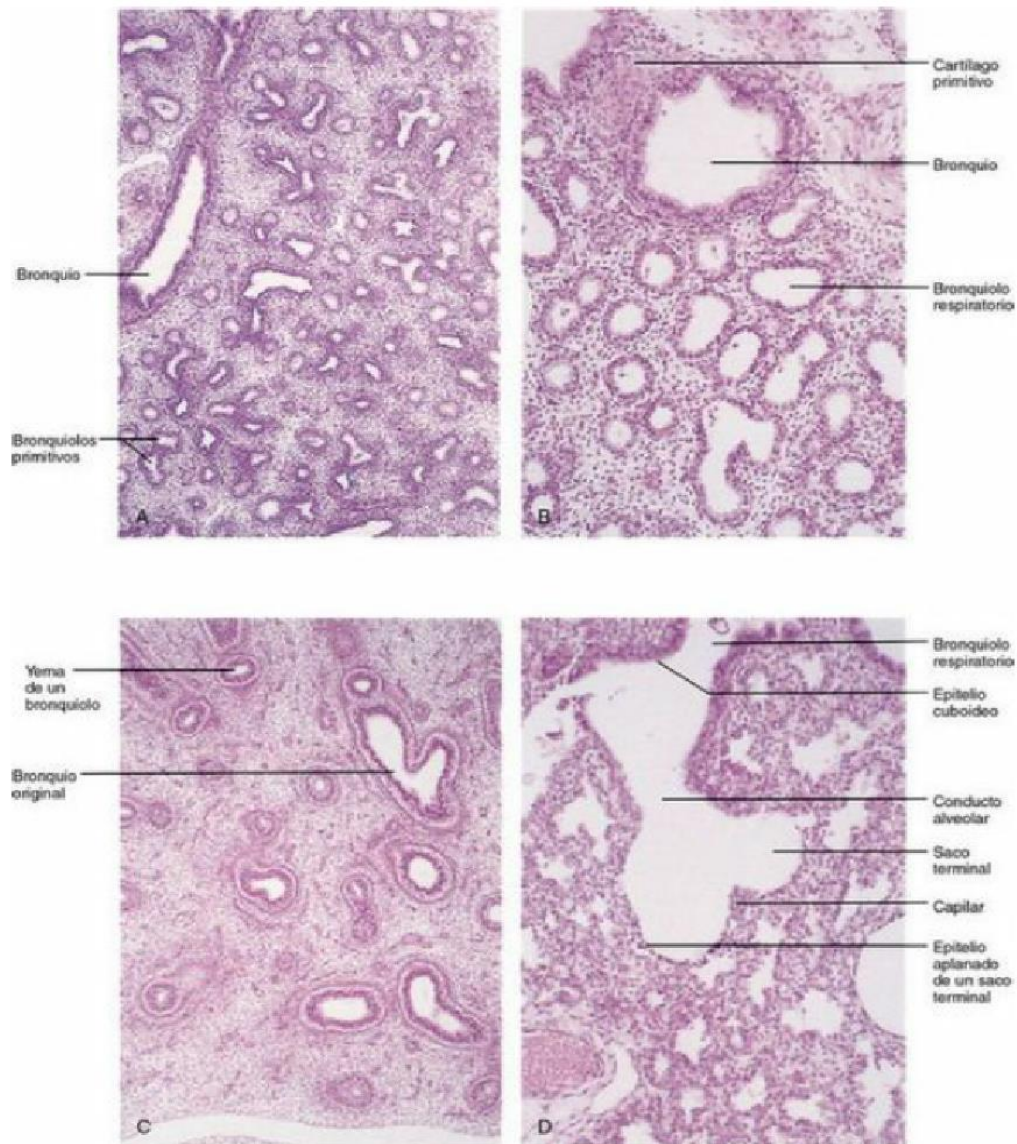
Gráfico 10 Formación de la barrera aire-sangre



Fuente: (De Woods, Schittny, 2016).

Los restos del epitelio cuboidal (punta de flecha cerrada) todavía están presentes en la periferia más extrema de la región de intercambio de gases en el día 26 postnatal, incluso si la alveolarización ya había comenzado aproximadamente 6 semanas antes. Este hallazgo ilustra la gran superposición entre las diferentes fases del desarrollo pulmonar, especialmente si se comparan las partes periféricas y centrales. Imágenes microscópicas ligeras, barra 50 μm .

Gráfico 11 Histología de los pulmones embrionario y fetal en desarrollo.



Fuente: (Moore, 2013).

Microfotografías correspondientes a cortes histológicos de pulmones embrionario y fetal en desarrollo. A, Estadio pseudoglandular, 8 semanas. Se puede observar el aspecto «glandular» del pulmón. B, Estadio canalicular, 16 semanas. Las luces de los bronquios y los bronquiolos terminales aumentan de calibre. C, Estadio canalicular, 18 semanas. D, Estadio de los sacos terminales, 24 semanas. Se pueden observar los sacos terminales de pared fina que se desarrollan en los extremos de los bronquiolos respiratorios. También destaca el aumento en

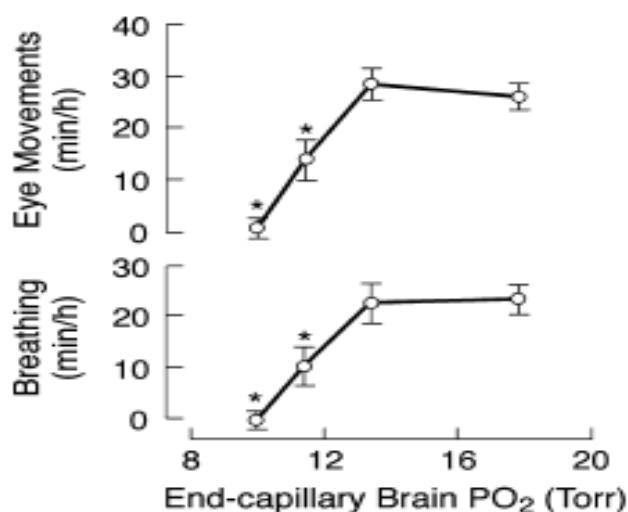
el número de capilares y el hecho de que algunos de ellos están estrechamente relacionados con los alvéolos en desarrollo. (Moore, 2013).

2.1.3.3 Movimientos Respiratorios Fetales (MRF)

Los movimientos respiratorios paradójicos del esternón y de la pared abdominal se pueden detectar en el feto mediante ultrasonido; también se los detecta, mediante velocimetría Doppler del flujo sanguíneo venoso umbilical y del flujo nasal, aproximadamente en el 2% de embarazos a las 10 semanas y aumentan con la edad gestacional con valores medios del 12% a las 20–22 semanas y del 35% a las 30–32 semanas de gestación (Koos, 2014).

Ocurren de manera intermitente (30% durante el sueño con movimientos oculares rápidos), siendo esenciales para un adecuado desarrollo pulmonar, su patrón se utiliza para la monitorización del parto y como factor predictivo de la evolución fetal en el caso de los partos prematuros (Moore, 2013). De este modo, en el momento del nacimiento, el feto tiene la ventaja de haber estado realizando ejercicios respiratorios durante varios meses (Koos, 2014).

Gráfico 12 Efectos de la hipoxia en el feto



Fuente: (Koos, 2014).

Efectos de la hipoxia isocapn ica aguda graduada sobre la incidencia de los movimientos oculares fetales rápido (REM) y la actividad respiratoria. La incidencia se muestra en función de la presión parcial de oxígeno (PO₂) efectiva calculada al final de un capilar cerebral promedio (Koos, 2014).

Los movimientos respiratorios fetales actúan en el crecimiento de los pulmones ejerciendo sus efectos sobre la cinética del ciclo celular pulmonar sistematizando la expresión de factores de crecimiento, como los derivados de las plaquetas y los similares a insulina, mediante el establecimiento de la gradiente de expresión del factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) en la última fase de la organogénesis pulmonar como mediadores tardíos (Moore, 2013).

Se ha propuesto que los movimientos respiratorios fetales influyen en la expresión de otros factores de crecimiento aún desconocidos (es decir, mediadores tempranos) que serían responsables de los cambios en la cinética del ciclo celular en las primeras fases del desarrollo pulmonar. Además, estos movimientos son necesarios para que tenga lugar la diferenciación morfológica de los neumocitos tipos I y II (Baguma-Nibasheka, 2005).

Los movimientos respiratorios fetales tienen mayor sensibilidad a los depresores del sistema nervioso central, como el alcohol y los opiáceos, en comparación con la respiración postnatal. La actividad respiratoria reducida también puede acompañar a la corioamnionitis, así como a la inducción del parto con prostaglandinas. Los movimientos respiratorios fetales disminuyen antes del inicio del parto (Koos, 2014).

La transición del nacimiento de la respiración fetal a la postnatal provoca cambios circulatorios, absorción de líquido pulmonar, expansión gaseosa de los pulmones, activación de las respuestas de Hering-Breuer y el inicio de la respiración continua. El establecimiento de ésta al nacer puede verse afectado con ciertas situaciones que incluyen: asfixia, tr fico aferente vagal relacionado con transiciones respiratorias/circulatorias, oclusión del cordón

umbilical, enfriamiento cutáneo y aumento de la PaO₂ con las primeras respiraciones (Koos, 2014).

Las altas frecuencias respiratorias medias (~ 40 o más respiraciones/minuto) del neonato disminuyen progresivamente a medida que avanza la edad. El volumen corriente (~ 6 mL/kg) permanece prácticamente igual desde el nacimiento hasta la edad adulta. (Koos, 2014). El sistema respiratorio del recién nacido difiere del adulto debido al tamaño de las vías respiratorias superiores, las propiedades de la pared torácica, la menor capacidad de reserva funcional en reposo y las mayores resistencias pulmonares (Koos, 2014).

2.1.3.4 Líquido Pulmonar

Durante el desarrollo pulmonar, los movimientos transepiteliales del líquido pulmonar y de los iones, sodio, potasio y cloro, presentan tres fases distintas: una de secreción fetal, una transicional, de disminución de la secreción, y una fase de reabsorción. En estos cambios, intervienen distintos elementos reguladores, como se describe a continuación (Saliba, 2018).

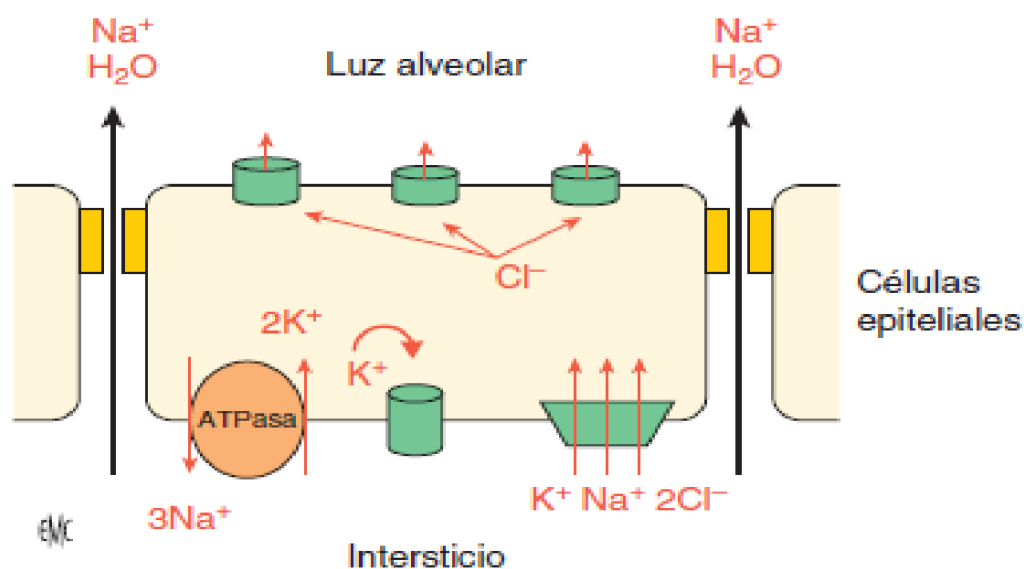
2.1.3.4.1 Etapa Fetal

En la vida fetal, el pulmón secreta líquido pulmonar que contribuye aproximadamente con un 25% de la formación del líquido amniótico y es secretado por las células epiteliales pulmonares desde la fase ductal. Su producción es importante pero no se ha realizado todavía ninguna medición en el feto. Este líquido se elimina a través de la vía traqueal hacia la cavidad amniótica (E. Saliba, 2018).

Al final del embarazo, la cantidad de líquido pulmonar disminuye; este volumen corresponde al de la capacidad residual funcional pulmonar. La glotis, con una resistencia elevada, frena la evacuación del líquido pulmonar, provocando un gradiente de presión de unos 2 mm Hg entre la tráquea y la cavidad amniótica de modo que se mantiene un volumen de unos 30 mL/kg en el pulmón fetal (E. Saliba, 2018).

La secreción se produce por un transporte activo de iones de cloro a través de las células epiteliales pulmonares que provoca la excreción de agua y de sodio hacia los alvéolos de modo que su composición es rica en cloro y pobre en proteínas. Los canales epiteliales de sodio están inactivos durante este período, por lo que no se produce una reabsorción del mismo (E. Saliba, 2018).

Gráfico 13 Secreción del líquido pulmonar en la vida fetal



Fuente: (E. Saliba, 2018).

Durante la vida fetal la secreción del líquido pulmonar por las células epiteliales en la luz alveolar se produce por un transporte activo de iones cloro por los canales de cloro a través de las células epiteliales pulmonares a partir del líquido intersticial pulmonar que provoca la excreción de agua y de sodio hacia los alvéolos. ATP: adenosina trifosfato (E. Saliba, 2018).

2.1.3.4.2 Relación entre el volumen de líquido y crecimiento pulmonares.

El aumento del volumen del líquido pulmonar estimula el crecimiento pulmonar y, por el contrario, su disminución inhibe su crecimiento. Una disminución de la expansión pulmonar ocasiona un déficit en la síntesis de elastina, que es indispensable para la formación de los alvéolos pulmonares (E. Saliba, 2018).

Un aumento de la expansión pulmonar podría inducir fuerzas de estiramiento responsables de la estimulación de receptores de superficie sobre las células epiteliales pulmonares que, por una vía de señalización dependiente de AMPc-PKA (adenosina monofosfato cíclico-proteína cinasa A), provocaría una diferenciación de los neumocitos tipo II (E. Saliba, 2018).

La oclusión traqueal provoca acumulación de líquido pulmonar responsable del aumento del volumen de los pulmones que estimula su crecimiento. Esta técnica se utiliza durante la vida fetal para tratar la hernia diafragmática congénita grave. En el feto, la ruptura prematura de membranas provoca oligoamnios que se asocia a disminución de la presión intraamniótica (E. Saliba, 2018).

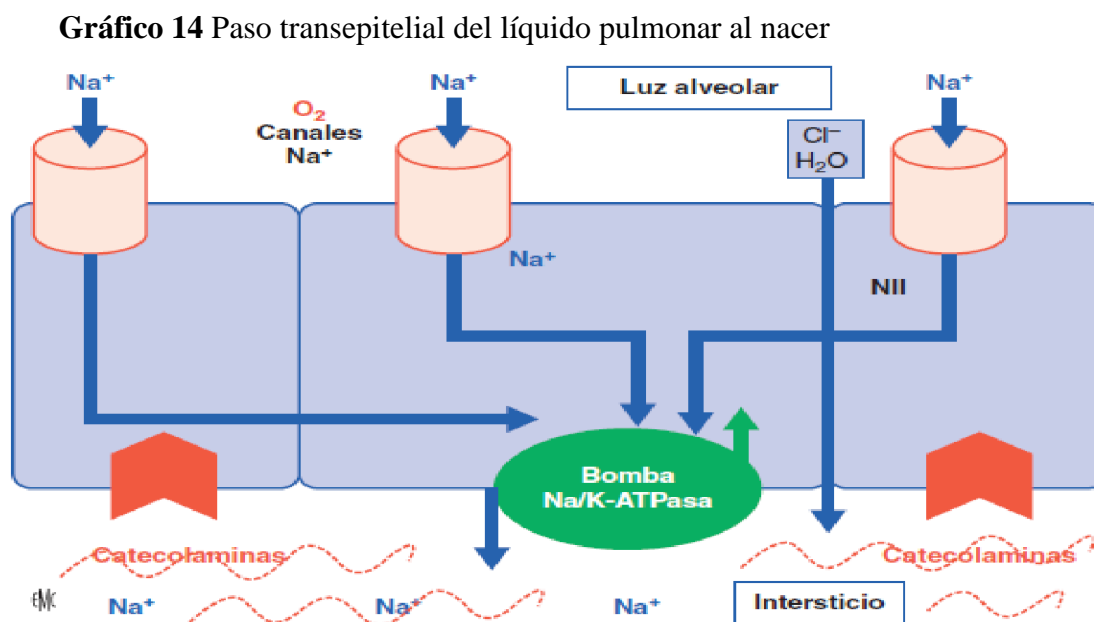
En este último caso, la pared uterina comprime el tórax fetal lo que aumenta la presión intrapulmonar y disminuye el gradiente de presión entre tráquea y cavidad amniótica. Esto ocasiona una fuga glótica del líquido pulmonar y disminución del volumen del pulmón fetal que conduce a hipoplasia pulmonar (E. Saliba, 2018).

2.1.3.4.3 Líquido pulmonar cerca del final de la gestación

La secreción del líquido pulmonar al final de la gestación disminuye provocando una reducción del volumen en las vías aéreas de 25 a 18 mL/kg. Durante el trabajo de parto, una disminución adicional hace que el volumen de líquido pulmonar en las vías aéreas sea del orden de 10 mL/kg al nacer. Durante esta fase transicional, y bajo los efectos de cortisol, hormonas tiroideas y catecolaminas, la secreción de cloro disminuye y la expresión de los

canales de sodio ENaC (canal epitelial sensible a amilorida) situados en la porción apical de los neumocitos tipo II aumenta (E. Saliba, 2018).

La función del epitelio pulmonar se transforma y pasa de ser una membrana con predominio de secreción de cloro, antes del nacimiento, a una membrana de reabsorción de sodio, lo cual se correlaciona con un aumento en la producción de ARNm (ácido ribonucleico mensajero) de los canales de sodio ENaC en el pulmón en desarrollo (E. Saliba, 2018).



Fuente: (E. Saliba, 2018).

Paso transepitelial del líquido pulmonar al nacer: el canal de sodio (ENaC) del polo apical y la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPasa}$ del polo basal de los neumocitos tipo II (NII) contribuyen parcialmente al aclaramiento del líquido alveolar hacia el espacio intersticial. El oxígeno y las catecolaminas activan la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPasa}$ y aumentan la expresión del canal de sodio. ATP: adenosina trifosfato (E. Saliba, 2018).

2.1.3.5 Surfactante Pulmonar

El surfactante pulmonar reduce la tensión superficial aire-líquido tras el inicio de la respiración al nacer, desempeñando un papel esencial en la maduración y el desarrollo pulmonares permitiendo al recién nacido una adecuada transición a la vida extrauterina (Saliba, 2018).

Los efectos del surfactante sobre la función pulmonar se deben principalmente a tres propiedades fisicoquímicas relacionadas. Primero, el tensioactivo adsorbe rápidamente la presión superficial de equilibrio (π) de ~ 45 mN/m, que es equivalente a una tensión superficial de ~ 25 mN/m (Keating et al, 2012). Esta reducción de la tensión superficial facilita la expansión de la superficie alveolar, reduciendo el trabajo de la respiración (Keating et al, 2012).

En segundo lugar, debido a la capacidad de la película de tensioactivo para soportar π de ~ 70 mN/m durante la compresión lateral (es decir, la reducción del área superficial), estabiliza los alvéolos al final de la espiración, lo que limita el edema pulmonar. En tercer lugar, durante la inspiración, cuando aumenta el área de superficie, el surfactante mantiene las tensiones superficiales cerca del equilibrio, ya sea por repetición o por adsorción facilitando el intercambio gaseoso (Keating et al, 2012).

2.1.3.5.1 Composición del surfactante

El surfactante pulmonar es secretado por las células epiteliales alveolares tipo II y transportado intracelularmente en los cuerpos lamelares que depositan su precursor, la mielina tubular, que se adsorbe en la interfaz aire-líquido del alveolo como una película molecular (Keating et al, 2012). Su composición está relativamente conservada entre las especies de mamíferos, es decir, $\sim 80\%$ de fosfolípidos, $5-10\%$ de lípidos neutros (principalmente colesterol) y $5-10\%$ de proteínas (Bernhard, 2016).

Alrededor del 80% del fosfolípido tensioactivo es fosfatidilcolina, con una composición molecular diferente a la de otras secreciones que contienen fosfolípidos que comprenden principalmente componentes que contienen ácidos oleico y linoleico, como palmitoil-oleoil-fosfatidilcolina y palmitoilinoleoil-fosfatidilcolina (Bernhard, 2016). En la mayoría de los casos, 30 a 60% de la fosfatidilcolina es dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) (E. Saliba, 2018).

Otros componentes son palmitoil-palmitoleoil-fosfatidilcolina, palmitoilmiristoil-fosfatidilcolina y su análogo miristoil-palmitoil-fosfatidilcolina. Los fosfolípidos aniónicos, en su mayoría fosfatidilglicerol y fosfatidilinositol, representan el 10% de la actividad tensioactiva; el fosfatidilglicerol sustituirá al fosfatidilinositol durante el desarrollo pulmonar. El fosfatidil glicerol es un marcador de madurez pulmonar en el ser humano y se produce en gran cantidad al final de la gestación por los neumocitos tipo II (Bernhard et al, 2016) (E. Saliba, 2018).

El 2-5% de surfactante está compuesto por proteínas surfactantes, SP-A, SP-B, SP-C y SP-D, nombradas de acuerdo con el orden en que fueron descubiertas. Sin embargo, puede haber más proteínas asociadas con el surfactante de mamíferos, como SP-G y SP-H. Los dos compuestos hidrofílicos (SP-A y SP-D) son lectinas dependientes de calcio (colectinas), en cambio SP-B y SP-C son hidrófobas (Bernhard, 2016).

La proteína SP-A es una proteína hidrófila glucoprotéica que interviene en la agregación de fosfolípidos y en la formación de la mielina tubular (estructura laminar transicional, precursora de la película interfacial final del surfactante). Además, ejecuta un papel antiinfeccioso, reconociendo los antígenos microbianos por los macrófagos alveolares (E. Saliba, 2018).

La proteína SP-B es una proteína hidrófoba que actúa produciendo mielina tubular. Tiene un papel muy importante en las propiedades tensioactivas del surfactante pues un déficit congénito de esta proteína ocasiona dificultad respiratoria neonatal grave (E. Saliba, 2018).

La proteína SP-C también es una proteína hidrófoba, su papel es mejorar las propiedades dinámicas del surfactante y mejora la extensión de los fosfolípidos del surfactante en los espacios aéreos. Un déficit congénito de SP-C ocasiona dificultad respiratoria de gravedad variable en el recién nacido (E. Saliba, 2018).

La proteína SP-D es una proteína hidrófila implicada en la regulación del metabolismo y el reciclado del surfactante (E. Saliba, 2018). Los receptores de SP-D se unen al resto glucosil de glucosilceramida localizados en los macrófagos alveolares, mientras que la interacción con el resto del fosfato de inositol tiene lugar en el sitio de unión a manosa, monosacárido o monoglucósido del grupo de las aldohexosas que se encuentra en algunas proteínas animales glicosiladas. (Kishore et al, 2016).

Se ha demostrado que las proteínas SP-D y SP-A, tienen un importante papel en la defensa del huésped contra patógenos y alérgenos respiratorios. La unión de estas proteínas multiméricas a matrices de restos de carbohidratos repetitivos que se encuentran en la superficie de virus, bacterias, levaduras y hongos de una manera específica en carbohidratos dependientes de calcio provocan aglutinación, fagocitosis y muerte por acción de macrófagos y neutrófilos (Kishore et al, 2016) (Sadler, 2016).

SP-A y SP-D pueden interactuar con varias células inmunes y modular sus funciones. Tienen propiedades fagocíticas, quimiotácticas, oxidativas y de presentación de antígenos en respuesta a patógenos, alérgenos y células apoptóticas y necróticas (Kishore et al, 2016).

2.1.3.5.2 Metabolismo del surfactante pulmonar

En el citoplasma de los neumocitos tipo II, los fosfolípidos producidos en el retículo endoplásmico se almacenan directamente en las inclusiones laminares que son el sitio de acumulación intracelular mediante un transportador de membrana, la proteína transportadora con cassette de unión a ATP o ABCA3 (ATP-binding cassette transporter). Esta proteína es esencial, pues su déficit provoca dificultad respiratoria neonatal grave (E. Saliba, 2018).

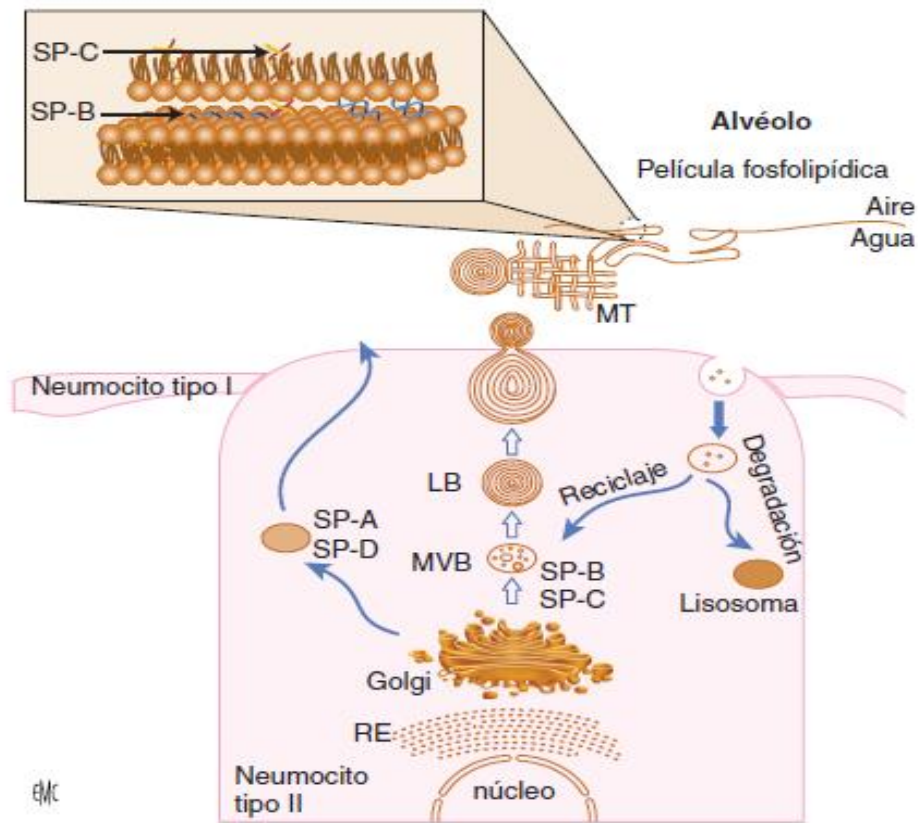
Las proteínas del surfactante producidas por el retículo endoplásmico se unen a las inclusiones laminares a través del aparato de Golgi y los cuerpos multivesiculares. Las primeras inclusiones laminares aparecen hacia las 20 semanas de gestación. Su cantidad y su contenido de material tensioactivo aumentan durante el tercer trimestre de gestación (E. Saliba, 2018).

La proporción de dipalmitoilfosfatidilcolina aumenta y el fosfatidil inositol se sustituye por fosfatidilglicerol conforme maduran los pulmones. El incremento de SP-B y SP-C precede al de SP-A. Las inclusiones laminares se secretan por exocitosis y se transforman en la hipofase en mielina tubular, estructura laminar transicional organizada a modo de red, derivada del despliegue de las inclusiones laminares. La mielina tubular es el precursor de la película superficial de surfactante que se extiende en una monocapa o en una multicapa en la interfase aire-líquido del alveolo (E. Saliba, 2018).

Esta película superficial está sometida a las tensiones de los ciclos respiratorios lo que provoca la degradación del surfactante en vesículas uni o paucilaminares que son captadas por endocitosis por los neumocitos tipo II para reciclarse, estas células cumplen la función de reciclar, catabolizar y reutilizar una parte del surfactante (E. Saliba, 2018).

Otra parte del surfactante se degrada por acción de los macrófagos alveolares estimulados por el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). El reciclado de las reservas alveolares de surfactante es rápido, mientras que la síntesis de novo, que compensa la parte degradada no reciclada, es lenta (30 horas en el recién nacido) (E. Saliba, 2018).

Gráfico 15 Vía de síntesis de las proteínas específicas del surfactante



Fuente: (E. Saliba, 2018).

Representación de la vía de síntesis de las proteínas específicas del surfactante en el neumocito tipo II. Los orgánulos implicados son el RE (retículo endoplásmico), el aparato de Golgi, los cuerpos multivesiculares (MVB), y los cuerpos laminares (LB) donde se co-secretan la SP-B, la SP-C y los fosfolípidos. Se representan las interacciones entre las proteínas SP-B (en azul) y SP-C (en rosa) con la membrana fosfolipídica. Los fosfolípidos y las proteínas específicas del surfactante se interiorizan por endocitosis para reciclarse o degradarse. MT: mielina tubular (E. Saliba, 2018).

2.1.3.5.3 Funciones del surfactante

2.1.3.5.3.1 Mecánica alveolar

Los intercambios gaseosos se deben al contacto estrecho entre los neumocitos tipo I y las células endoteliales de los capilares pulmonares que constituyen la barrera aire-sangre. La estabilización de la estructura alveolar durante la expansión y la contracción alveolar inducidas por la respiración se logra gracias a la presencia del surfactante pulmonar (E. Saliba, 2018).

El surfactante recubre la fina capa líquida situada en la superficie alveolar epitelial y sus propiedades biofísicas impiden el colapso alveolar durante la espiración disminuyendo la tensión superficial del alveolo. Permite el mantenimiento de la capacidad residual funcional al aumentar la distensibilidad pulmonar, estabiliza los alvéolos y disminuye el trabajo respiratorio (E. Saliba, 2018).

Las propiedades biofísicas del surfactante se relacionan con la dipalmitoilfosfatidilcolina y con su carácter anfipático, es decir por su constitución formando un polo hidrófilo, interaccionando fácilmente con el agua (en contacto con la hipofase acuosa) y un polo hidrófobo (en contacto con el aire). El colesterol y los otros fosfolípidos mantienen la fluidez de la película superficial. Las proteínas hidrófobas SP-B y SP-C son responsables de la incorporación de los lípidos a la película superficial y permiten la remodelación del surfactante (E. Saliba, 2018).

2.1.3.5.3.2 Homeostasis alveolar

El surfactante pulmonar tiene una función de regulación de los líquidos intraalveolares, ya que presenta un efecto antiedematoso, manteniendo el equilibrio hidrostático al favorecer la reabsorción pasiva del líquido intraluminal, conserva la homeostasis proteica al oponerse a

la exudación de las proteínas plasmáticas y también tiene un efecto anti-evaporación (E. Saliba, 2018).

2.1.3.5.3.3 Inmunidad humoral

El surfactante interviene en la inmunidad innata y en la defensa de las infecciones por su efecto bacteriostático y en la modulación de las funciones del macrófago mediante la proteína SP-A. Tiene un efecto citoprotector y antioxidante y una actividad sobre el aclaramiento mucociliar (E. Saliba, 2018).

2.1.3.5.3.4 Regulación del surfactante

2.1.3.5.3.5 Glucocorticoides

Los glucocorticoides estimulan la maduración del surfactante. Al final de la fase sacular, un aumento fisiológico del cortisol suprarrenal en el feto acelera la maduración pulmonar. Este papel esencial se ha demostrado en ratones con deficiencia de receptores de glucocorticoides que mueren unas horas después de nacer por dificultad respiratoria (E. Saliba, 2018).

Los corticoides exógenos aceleran la maduración pulmonar en animales y en el ser humano. Estimulan la síntesis de fosfolípidos y de las proteínas del surfactante, mejorando sus propiedades tensioactivas y la biomecánica pulmonar. En caso de amenaza de parto prematuro, la administración de corticoides prenatales a la madre se asocia a una reducción significativa de la incidencia y la gravedad de la enfermedad de la membrana hialina (E. Saliba, 2018).

2.1.3.5.3.6 Hormonas tiroideas

Se ha demostrado que las hormonas tiroideas en estudios experimentales aceleran la maduración pulmonar y que la administración directa de tiroxina aumenta el número de inclusiones laminares en el pulmón fetal de conejo (E. Saliba, 2018). Sin embargo, la administración prenatal de hormona liberadora de tirotropina (TRH), en combinación con glucocorticoides en mujeres embarazadas con riesgo de parto prematuro, no ha demostrado mejorar el pronóstico respiratorio del recién nacido y causa efectos secundarios en la madre como náusea, vómito, aturdimiento, urgencia miccional y rubicundez (Crowther C., Alfirevic, Z., Han, S. y Haslam R., 2013).

2.1.3.5.3.7 Agonistas betaadrenérgicos

Los agonistas betaadrenérgicos, el AMPc y los inhibidores de las fosfodiesterasas aumentan la síntesis y secreción de fosfatidilcolina. El número de receptores betaadrenérgicos y su capacidad de fijación aumentan en las últimas semanas de la gestación y el AMPc estimula la expresión del gen de SP-A y de SP-B (E. Saliba, 2018).

2.1.3.5.3.8 Otros factores

Otras hormonas o factores de crecimiento intervienen en la maduración pulmonar. Los hijos de madres diabéticas tienen un mayor riesgo de presentar dificultad respiratoria secundaria a un déficit de surfactante llamada enfermedad de la membrana hialina (E. Saliba, 2018). La hiperglucemia fetal y su consecuencia, la hiperinsulinemia reactiva, disminuyen la síntesis de dipalmitoilfosfatidilcolina y de insulina; además, inhibe la síntesis de la proteína SP-A. El factor de crecimiento queratinocítico y el factor de crecimiento epidérmico estimulan la síntesis de fosfolípidos y de las proteínas del surfactante. Sin embargo, estos factores de crecimiento aún no se utilizan en terapéutica (E. Saliba, 2018).

2.1.3.5.4 Modificación de las resistencias vasculares pulmonares en el feto y al nacer

Las resistencias vasculares pulmonares se modifican durante la gestación. Durante la fase ductal del desarrollo pulmonar, las resistencias se elevan debido a una escasa densidad de la vascularización (E. Saliba, 2018). En la etapa sacular aparecen grandes tabiques intersaculares que contienen una doble red de vasos y aumenta la densidad vascular induciendo una disminución de las resistencias. Durante la fase alveolar, las resistencias continúan elevadas debido al mantenimiento de una vasoconstricción activa, a pesar del incremento de las arterias pulmonares (E. Saliba, 2018).

La oxigenación pulmonar al nacimiento reduce las resistencias vasculares pulmonares que se encuentran influenciadas por el modo de parto; así, un parto por vía vaginal permite una reducción rápida de las resistencias, mientras que un parto por cesárea retarda la disminución de éstas (E. Saliba, 2018).

2.1.3.5.5 Adaptación Respiratoria al Nacimiento

Los componentes esenciales de esta adaptación son: el aclaramiento del líquido pulmonar fetal, la secreción de surfactante pulmonar y la respiración. Una alteración de estos fenómenos fisiológicos por la realización de una cesárea o por un nacimiento prematuro puede causar un cuadro de dificultad respiratoria neonatal (E. Saliba, 2018).

2.1.3.5.6 Reabsorción del Líquido Pulmonar

Los pulmones están llenos de líquido amniótico hasta aproximadamente la mitad de su capacidad en el nacimiento, este líquido procede de la cavidad amniótica, de los propios pulmones y de las glándulas traqueales. La oxigenación de los pulmones en el momento del parto no se debe tanto a la insuflación de los alvéolos vacíos y colapsados como a la sustitución rápida del líquido intraalveolar por aire, permitiendo que se forme la interfase

aire/líquido desde los primeros instantes de la vida extrauterina (Moore, 2013), (E. Saliba, 2018).

Se ha demostrado que la cantidad de líquido pulmonar disminuye fisiológicamente (alrededor de un 35%) hacia el final de la gestación, además las compresiones torácicas producidas durante el trabajo de parto por vía vaginal ayudan a la eliminación de este líquido. (E. Saliba, 2018). El líquido existente en los pulmones se elimina en el momento del nacimiento por tres vías importantes (Moore, 2013):

- Hacia los vasos linfáticos.
- Hacia las arterias, venas y capilares pulmonares.
- A través de la boca y la nariz debido a la presión que se ejerce sobre el tórax del feto durante el parto por vía vaginal.

La reabsorción del líquido pulmonar da inicio hacia los espacios intersticiales pulmonares, consiguiendo el paso del líquido pulmonar a la circulación sanguínea, bien directamente a la circulación pulmonar (alrededor del 80%) o bien indirectamente por el paso hacia las vías linfáticas (alrededor del 10%) que drenan en la circulación venosa. La duración total de la reabsorción del líquido pulmonar es de entre 4-6 horas (E. Saliba, 2018).

Durante el período posnatal, el líquido pulmonar se acumula en los tejidos intersticiales a distancia de las zonas de intercambio gaseoso, esencialmente alrededor de las vías aéreas y de los grandes vasos pulmonares antes de reabsorberse progresivamente por los capilares pulmonares y los vasos linfáticos. La cinética de la reabsorción del líquido pulmonar depende de las semanas de amenorrea y del modo de nacimiento (E. Saliba, 2018).

2.1.3.6 Trastornos de reabsorción del líquido pulmonar

Un trastorno de reabsorción del líquido pulmonar ocasiona en el recién nacido sobrecarga hídrica y disminución de la distensibilidad pulmonar, produciendo alteración en el

intercambio de gases. Clínicamente se caracteriza por dificultad respiratoria neonatal, dependencia de oxígeno y, desde el punto de vista radiológico, por un aspecto en vidrio deslustrado del parénquima pulmonar, un engrosamiento de la cisura mayor y un volumen pulmonar conservado (E. Saliba, 2018).

La ecografía pulmonar puede contribuir también al diagnóstico al mostrar un síndrome intersticial o edema pulmonar, anomalías de las líneas pleurales o ausencia de líneas A (en imagenología, líneas hiperecogénicas horizontales y paralelas que se sitúan a una distancia múltiplo de la que existe entre el transductor y la línea pleural) (Colmenero et al, 2010).

Afecta preferentemente a prematuros tardíos (nacidos entre las 34 y las 36 semanas de gestación). Otros factores implicados son la inmadurez de los canales de sodio y una respuesta disminuida a las catecolaminas que estimulan el transporte de sodio. El riesgo de trastornos de reabsorción aumenta en el caso de cesáreas realizadas antes que inicie el trabajo de parto porque los recién nacidos no se benefician del aumento de las catecolaminas endógenas ni de otros estímulos desencadenados por el trabajo de parto, responsables de la reabsorción del líquido pulmonar (E. Saliba, 2018).

2.1.3.7 Déficit de surfactante pulmonar

El pulmón del recién nacido prematuro tiene dificultades para realizar una adecuada adaptación respiratoria a la vida extrauterina. Uno de ellos es la secreción de líquido pulmonar, que no se interrumpe y provoca un aclaramiento retardado y, otro, la disminuida síntesis, almacenamiento, secreción y liberación del surfactante a partir de los neumocitos tipo II (E. Saliba, 2018).

La enfermedad de membrana hialina es la principal consecuencia de un déficit cualitativo y cuantitativo de surfactante pulmonar y afecta al 80% de los bebés prematuros menores de 28 semanas de edad gestacional, causando dificultad respiratoria aguda desde el nacimiento. Su tratamiento preventivo consiste en la administración de un ciclo de corticoides prenatales en

la madre y su tratamiento curativo implica la administración de surfactante exógeno y asistencia respiratoria incluida la ventilación mecánica (E. Saliba, 2018).

2.1.4 NEURODESARROLLO FETAL

En esta parte se detalla la embriología del sistema nervioso, con un mayor enfoque en el inicio y evolución de los movimientos fetales y en el desarrollo del tono fetal, conforme avanza la maduración músculo esquelética y la edad gestacional del feto. Se describe el comportamiento fetal, a través de diferentes estadios importantes para la evaluación del bienestar fetal y se mencionan los principales reflejos primitivos presentes desde el nacimiento. Finalmente, se indican las entidades que pueden alterar la reactividad y el tono fetales.

2.1.4.1 Embriología del Sistema Nervioso

El sistema nervioso se desarrolla a partir de la placa neural, entre la tercera y octava semana de gestación, siguiendo un proceso de diferenciación celular, migración neuronal, muerte neuronal programada, sinaptogénesis y mielinización, debido a la interacción de factores genéticos y microambientales (Moore, 2013):

- El tubo neural se diferencia en el sistema nervioso central formado por encéfalo y médula espinal.
- La cresta neural, da lugar a células que constituyen la mayor parte del sistema nervioso periférico y autónomo.

2.1.4.2 Movimientos Fetales

Antes de la séptima semana de gestación, el corazón fetal primitivo empieza a bombear sangre; a partir de entonces, y hasta el momento del parto, en correlación con la edad gestacional, se observa una progresiva complejidad y mayor elaboración de los movimientos fetales que están estrechamente relacionados con el neurodesarrollo y con los factores ambientales (Cabanyes, 2014).

Los primeros movimientos del embrión son poco específicos y automáticos. A partir de la semana 7,5 de gestación, se evidencian respuestas reflejas con un patrón de movimiento global. Progresivamente, se observa un incremento del tono fetal en relación con la maduración músculo esquelética y con el desarrollo de las estructuras cerebelosas (Cabanyes, 2014).

Entre las semanas 11 y 13,5 de gestación se evidencia un notable incremento de las sinapsis axosomáticas, además aparece una respuesta refleja al estimular estructuras proximales del feto. En la semana 12,5 aparecen respuestas reflejas a la estimulación distal. Los movimientos gruesos van disminuyendo, a partir de la semana 16, aumentando los más finos y específicos de las extremidades e inician los movimientos de los dedos y la cara (Cabanyes, 2014).

La ontogenia de los movimientos fetales sigue una secuencia identificada, inicialmente, son bruscos y aislados y posteriormente pasan a ser suaves y coordinados al final de la gestación (Cabanyes, 2014). A las 28 semanas, la resistencia frente a la manipulación pasiva es mínima, pero alrededor de la semana 32, el tono flexor predomina en los miembros inferiores: caderas y tobillos (Cabanyes, 2014).

El incremento en la mielinización de las vías motoras subcorticales originadas en el tallo cerebral se correlaciona con la progresión de los movimientos fetales. El tono flexor se destaca en los miembros superiores en la semana 36 y, para el término, el recién nacido está flexionado en todas las extremidades (Saavedra, Rojas, 2011). El nacimiento no supone un

cambio sustancial en el comportamiento del feto, mostrando una marcada continuidad entre el comportamiento en la semana 30 de gestación y el observado al nacimiento (Cabanyes, 2014).

2.1.4.3 Evaluación del comportamiento fetal

Corresponde a una observación del feto a través de ultrasonografía de su actividad cardíaca, a partir de la semana 25 definiendo cuatro estadios fetales (1F, 2F, 3F y 4F); ocurren de forma cíclica y son regulares a lo largo de la gestación. Cada estadio se define por una alta consistencia entre las características de las variables que lo determinan y cualquier alteración en ellas sugiere una disfunción en el estado fetal. El paso de un estado al otro se denomina estado de transición y dura aproximadamente 3 minutos (Cabanyes, 2014).

Los estadios 1F y 2F corresponden a situaciones de sueño fetal y los estados 3F y 4F representan estados de vigilia. En las últimas semanas del desarrollo intrauterino, los estados de sueño van disminuyendo y aumentan los de vigilia. Diversos factores ambientales inducen cambios en el estado del feto, sin embargo, la variable que tiene más peso es la edad gestacional. Además, diversas noxas y situaciones patológicas también causan cambios en los estados fetales y en las características de los estados de transición (Cabanyes, 2014).

Tabla 3 Estados fetales

Estado	Movimientos	Movimientos oculares	Patrón respiratorio	Patrón cardiaco	Equivalencia neonatal
1F	Quietud Breves movimientos corporales Sobresaltos ocasionales	Ausentes	Regular	A: estable con pequeñas oscilaciones. Aceleración con sobresaltos	1: sueño no REM
2F	Movimientos corporales (estiramiento y retroflexión) y de extremidades, frecuentes y periódicos Micción	Presentes	Irregular	B: oscilaciones amplias. Frecuentes aceleraciones con los movimientos	2: sueño REM
3F	Ausencia de movimientos corporales	Presentes	Regular	C: estable con amplias oscilaciones sin aceleraciones	3: vigilia tranquila
4F	Movimientos vigorosos y continuos con frecuentes rotaciones del tronco	Presentes	Irregular	D: inestable con aceleraciones de breve y larga duración seguidas de taquicardias sostenidas	4: vigilia activa

Fuente: (Cabanyes, 2014)

2.1.4.4 Reflejos Primitivos

Los reflejos primitivos son movimientos automáticos y estereotipados dirigidos desde el tronco encefálico y ejecutados sin implicación cortical. Aparecen en el útero y están presentes al nacimiento manteniéndose hasta aproximadamente los 6 meses. Todos los reflejos primitivos tienen un programa innato de integración, aparecen, maduran, inhiben y se integran. El desarrollo de los reflejos posturales es dirigido por los ganglios basales y por la corteza motora (Santos, 2017).

Si un reflejo pasa a ser aberrante y no se ha integrado dará lugar a una serie de dificultades en el desarrollo o problemas de aprendizaje por lo que es importante explorarlos en el recién nacido e identificar su persistencia para tomar acciones inmediatas (Santos, 2017). Dentro de los principales reflejos primitivos tenemos (Saavedra, 2011):

- **Preensión palmar:** es un reflejo que permite al recién nacido sostenerse de la posición supina; está presente desde la semana 28 de la gestación, se fortalece progresivamente hasta las 37 semanas y desaparece entre el tercer y cuarto mes de vida.
- **Reflejo de Moro:** se observa de manera completa después de las 34 semanas y de forma incompleta en prematuros, comienza con la abducción de los brazos y la extensión de los antebrazos, seguido por una aducción de los brazos y flexión de los antebrazos; al inicio, las manos se abren completamente y el reflejo concluye con el llanto. Este reflejo desaparece hacia los 6 meses de edad.
- **Reflejo tónico cervical asimétrico:** corresponde a la respuesta tónica del cuello, desencadenada por la rotación de la cabeza; para su realización se debe extender la extremidad superior del lado para el cual la cara está rotada y la flexión de la extremidad superior de cara al occipucio; aparece en la semana 35 de la gestación y desaparece hacia los 6 meses de edad.

2.1.4.5 Alteraciones del tono y reactividad del recién nacido

Dentro de las principales causas que pueden afectar el tono y la reactividad fetal tenemos (Suárez, Araya, 2018):

Factores maternos:

- Infección materna (rubéola, citomegalovirus, herpes simple, entre otros).
- Exposición a teratógenos.
- Patologías maternas previas (diabetes mellitus, epilepsia, lupus, hiperlaxitud articular, miastenia, miotonía).
- Diabetes gestacional.

Perinatales:

- Presentación anómala.
- Parto múltiple.
- Trauma durante parto.

- Infección materna al momento del parto.
- Anestesia materna.

Neonatales:

- Asfixia neonatal.
- Alteraciones metabólicas (acidosis, hiperamonemia, hipoglucemia).
- Alteraciones de la succión/deglución.
- Distrofias miotónicas congénitas o diferentes formas de artrogriposis. (Suárez, Araya, 2018).

CAPÍTULO III

3.1 MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.1 JUSTIFICACIÓN

El nacimiento es un evento vital universal que el feto transita desde la vida intrauterina al entorno extrauterino en el que una serie de acontecimientos fisiológicos ponen a prueba su capacidad de adaptación para enfrentarse al mundo exterior (Ministerio de Salud y Protección Social. Colombia, 2013).

La forma de evaluar la transición de los recién nacidos ha sido la misma por las últimas seis décadas desde que Virginia Apgar creara un método rápido de valorar el estado clínico del recién nacido al minuto y a los 5 minutos de vida el mismo que proporciona información sobre el estado del neonato después del nacimiento y la respuesta a la reanimación si fuese necesaria (American Academy of Pediatrics, 2015).

A pesar de que su uso está globalmente aceptado y está avalado por la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras, tiene algunas limitaciones y algunos de sus componentes son subjetivos y propensos a una variabilidad inter evaluador (Simon & Bragg, 2017).

Durante todo este tiempo transcurrido no se ha actualizado un nuevo método para obtener mayores elementos de juicio en el seguimiento de los recién nacidos. En 2015 Jurdi y Cols. publicaron una evaluación de una escala de reanimación neonatal y puntaje de adaptación (NRAS, por sus siglas en inglés) en el que se agregaron las acciones de resucitación de diez puntos tomadas en los minutos 1 y 5 y crearon un puntaje más funcional, estimando de manera objetiva el estado cardiovascular, el soporte respiratorio y las necesidades de oxígeno (Jurdi, 2015).

En nuestra investigación nos propusimos la comparación de estas dos escalas para definir cuál es la más adecuada y objetiva para valorar la transición del recién nacido y la necesidad de reanimación neonatal, así como para evaluar la forma en que se comporta la nueva escala en la predicción de la necesidad de ventilación mecánica y apoyo en el diagnóstico de asfixia en los recién nacidos.

3.1.2 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

El período inmediatamente posterior al nacimiento es uno de los momentos más complicados e inestables en el ciclo de la vida humana, en donde el feto se enfrenta a un nuevo ambiente que comienza con las primeras respiraciones del recién nacido y la interrupción de la circulación placentaria que desencadenan una serie de adaptaciones fisiológicas, en particular hemodinámicas y respiratorias (Saliba, 2018).

La mayoría de los recién nacidos (aproximadamente un 90%) solo precisan cuidados de rutina, sin embargo, ante determinadas situaciones patológicas, la transición feto-neonatal puede comprometerse y desencadenar una situación de asfixia perinatal, manifestándose en forma de apnea, bradicardia e hipotensión, tras lo cual se requieren realizar maniobras de reanimación neonatal (Zeballos, et al 2016).

Actualmente continuamos usando una escala de valoración inicial del recién nacido realizada hace más de seis décadas; con los avances en las modalidades de tratamiento y el desarrollo de la ventilación mecánica no invasiva necesitamos una nueva escala que valore el estado de transición del recién nacido a término y pretérmino en la que se incluyan parámetros respiratorios y cardiovasculares más objetivos y nos permita identificar la necesidad de realizar intervenciones tempranas, determinar el estado de salud posterior del recién nacido y predecir su resultado neurológico.

3.1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El Score de Reanimación y Adaptación Neonatal (NRAS) es mejor predictor, en comparación con el puntaje de Apgar, en cuanto a la valoración del estado de transición y la necesidad de reanimación en los recién nacidos de la Unidad de Neonatología del Hospital General Enrique Garcés?

3.1.4 OBJETIVOS

3.1.4.1 Objetivo general:

Determinar la no inferioridad del Score de Reanimación y Adaptación Neonatal (NRAS) frente al puntaje de Apgar en cuanto a la valoración del estado de transición y la necesidad de reanimación en los recién nacidos de la Unidad de Neonatología del Hospital General Enrique Garcés.

3.1.4.2 Objetivos específicos:

- Comparar la necesidad de reanimación neonatal en los recién nacidos que muestran puntuaciones bajas tanto en el score de Reanimación y Adaptación Neonatal NRAS como en el puntaje de Apgar.
- Predecir la necesidad de ventilación mecánica en los recién nacidos con puntuaciones bajas tanto en el score de Reanimación y Adaptación Neonatal NRAS como en el puntaje de Apgar.
- Definir la utilidad de la nueva prueba para el diagnóstico de asfixia en los recién nacidos en los que hayan obtenido puntajes bajos tanto en el score de Reanimación y Adaptación Neonatal NRAS como en el puntaje de Apgar.

- Sustituir la valoración subjetiva de los parámetros de la escala de Apgar por parámetros objetivos valorados en la escala de reanimación y adaptación neonatal NRAS.
- Proporcionar una nueva herramienta de fácil aplicación y comprensión para la determinación del estado de transición en los recién nacidos.

3.1.5 HIPÓTESIS

El score de reanimación y adaptación neonatal es mejor predictor en cuanto al estado de transición del recién nacido y valoración de reanimación neonatal y necesidad de ventilación mecánica que el puntaje de Apgar.

3.2 METODOLOGÍA

3.2.1 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

Variables	Definición	Definición operacional	Naturaleza de la variable	Tipo de variable	Escala de medida
Score de Apgar	Es un score clínico, empleado en la recepción pediátrica, donde el médico realiza una prueba medida en 5 estándares sobre el recién nacido para obtener una primera valoración simple (macroscópica), y clínica del estado general del neonato después del parto.	Puntuación de Apgar	7-10 = Normal 4-6= Depresión moderada 0-3= Depresión severa	Cualitativa Ordinal	Frecuencia absolutas y relativas porcentaje

Score de Reanimación y Adaptación Neonatal (NRAS)	Score diseñado en el 2015, para la evaluación y necesidad de reanimación en recién nacidos pretérmino y a término.	Puntuación de NRAS	7-10= normal 4-6= Depresión moderada 0-3= Depresión severa	Cualitativa Ordinal	Frecuencia absolutas y relativas porcentaje
Ventilación mecánica	Es un método de soporte vital ampliamente utilizado en situaciones clínicas de deterioro de la función respiratoria, de origen intra o extrapulmonar.	Ventilación mecánica invasiva y no invasiva	1=Si 2=No	Cualitativa nominal Dicotómica	Frecuencias absolutas y relativas porcentaje
Sexo	Condiciones biológicas que distinguen a un hombre de una mujer	Fenotipo	1= Masculino 2= Femenino	Cualitativa nominal Dicotómica	Frecuencias absolutas y relativas porcentaje
Recién nacido prematuro	Un recién nacido que nace antes de completar la semana 37 de gestación	Clasificación del recién nacido	1= Prematuro extremo 2= Muy prematuro 3= Prematuro moderado 4= Prematuro tardío	Categoría	Frecuencias absolutas y relativas porcentaje
Recién nacido a término	Recién nacido que nace entre las 37 hasta las 41 semanas 6 días	Clasificación del recién nacido	1= Precoz 2= Completo 3= Tardío	Cualitativa ordinal	Frecuencias absolutas y relativas porcentaje
Recién nacido post término	Recién nacido que nace pasado las 42 semanas de gestación	Clasificación del recién nacido	1= Posttérmino	Cualitativa nominal	Frecuencias absolutas y relativas porcentaje

Reanimación neonatal	Constituye procedimientos que se realizan para asegurar la función cardiorrespiratoria inmediatamente después del nacimiento, cuando existe alguna alteración que compromete las funciones vitales.	Reanimación neonatal	1= Si 2= No	Cualitativa nominal Dicotómica	Frecuencias absolutas y relativas porcentaje
Asfixia neonatal	Estado de hipoxia asociada o no a falla de la perfusión, que ocurre en el período fetal o neonatal y que afecta a distintos tejidos y órganos.	Acidosis metabólica pH<7 (cordón umbilical o muestra de sangre) EB -12 Apgar = 5 a los 10 minutos. Falla multiorgánica Alteraciones neurológicas	1= Si 2= No	Cualitativa nominal Dicotómica	Frecuencias absolutas y relativas porcentaje

Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2019)

3.2.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

3.2.2.1 Población

La población de neonatos registrada en el Servicio de Neonatología del Hospital General Enrique Garcés durante el año 2018 se detalla a en la Tabla 4.

Tabla 4 Estadísticas del Servicio de Neonatología del Hospital General Enrique Garcés en 2018.

Variable / Año	2018
Porcentaje de ingresos	36,605
Porcentaje de mortalidad	1,813
Mortalidad por mil nacidos vivos	5,589
Nacimientos	3617
Ingresos a hospitalización	1324

Fuente: Unidad de Neonatología, Hospital General Enrique Garcés, 2018.

3.2.2.2 Muestra

Para el cálculo de la muestra se tomó como referente el número de nacimientos registrados en la Unidad de Neonatología del Hospital General Enrique Garcés en el año 2018, es decir 3617.

$N = 3617$ (total de la población).

El nivel de confianza: para una seguridad del 95%

Precisión: 5%

Proporción: 0.5

$$n = \frac{N \times z^2 \times p \times q}{d^2 \times (N-1) + z^2 \times p \times q}$$

$$n = \frac{3617 \times 1.96^2 \times 0.05 \times 0.95}{0.05^2 \times (3617-1) + 1.96^2 \times 0.05 \times 0.95}$$

$$n = 347$$

El método de muestreo empleado fue el probabilístico de tipo aleatorio simple. La determinación del tamaño de la muestra se realizó en base al cálculo para estimar una proporción. (Hernández, Fernández y Baptista, 2014).

3.2.3 TIPO DE ESTUDIO:

Observacional, descriptivo de corte transversal.

3.2.3.1 Criterios de inclusión

- Los neonatos nacidos desde la semana 23 de gestación en adelante, en la Unidad de Neonatología del Hospital Enrique Garcés durante el año 2018 y 2019.

3.2.3.2 Criterios de exclusión

- Los neonatos transferidos de otra casa de salud.
- Los neonatos nacidos en domicilio.
- Neonatos nacidos con menos de 23 semanas de edad gestacional.

3.2.4 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN:

Una vez obtenidos los respectivos permisos, tanto del hospital como de la universidad, las autoras acudieron al Servicio de Neonatología del Hospital General Enrique Garcés, durante el periodo asignado para la pasantía planificada desde la dirección de postgrado, y realizaron la revisión de las historias clínicas en las que se tiene registro de la implementación de las puntuaciones durante los años 2018 y 2019 a razón de 5 historias clínicas por cada autora en los días que realizaron actividades asistenciales, contabilizando alrededor de 20 por mes, en el horario de 08:00 a 12:00 horas, con lo que se logró alcanzar la cobertura de la muestra en un lapso de dos meses.

En el Servicio de Neonatología del Hospital General Enrique Garcés, desde mediados del año 2018 se implementó de manera obligatoria la realización del Score de Reanimación y Adaptación Neonatal (NRAS) en forma simultánea con la realización del puntaje de Apgar para la valoración del estado de transición en los recién nacidos.

Apoyados en la literatura, el nuevo score tiene la característica de ser de fácil realización, además cuenta con la ventaja de que tiene menos diferencia inter observador al ser los parámetros de calificación comprobables y objetivos, por tanto no requirió de un entrenamiento complejo para su puesta en práctica y pudo implementarse por personal médico de cualquier nivel que participó en la recepción de los recién nacidos.

Tanto para el Score de Reanimación y Adaptación Neonatal (NRAS) como para el Score de Apgar se registraron los resultados en los formularios físicos diseñados por el Servicio de Neonatología para el efecto para cada nacimiento desde la semana 23 de gestación en adelante que se atendió en la Unidad de Neonatología del Hospital Enrique Garcés durante el año 2018 y 2019.

3.3 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS:

- Se determinó la fiabilidad del estudio como el primero en el país que evalúe el puntaje del NRAS versus el puntaje de Apgar para la valoración recién nacido.
- Una vez recolectados los datos de los pacientes en una base de datos en formato Excel, se procedió a extrapolarlos hacia el sistema estadístico SPSS versión 24.0.

3.3.1 Análisis univariar:

Para las variables cualitativas se describió las frecuencias relativas y absolutas, así como también porcentajes y se usaron como gráficos el diagrama de barras o diagramas de sectores.

3.3.2 Análisis bivarial:

Se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, además se utilizó la diferencia entre curvas ROC, que son índices de la exactitud diagnóstica y proporcionan un criterio unificador en el proceso de evaluación de una prueba para determinar la calidad diagnóstica de las variables, como se plantea en el problema de investigación, para comparar los dos puntajes de evaluación al recién nacido.

Las puntuaciones de NRAS y Apgar se compararon, además, mediante dos proporciones: la prueba de suma de rangos de Wilcoxon y las proporciones mediante χ^2 y la prueba exacta de Fisher. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo.

3.4 ASPECTOS BIOÉTICOS:

Este trabajo de investigación no involucró ningún procedimiento adicional al que de manera rutinaria se proporciona en la atención inicial de los recién nacidos en cualquier casa de salud pública o privada en el país y no tiene acción experimental sobre los sujetos de estudio, de manera que no implica ningún riesgo a corto, mediano o largo para estos o para las investigadoras.

Al ser parte del protocolo de rutina en la atención inicial para todos los recién nacidos no se utilizó consentimiento informado.

CAPÍTULO IV

4.1 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Se evaluaron 396 recién nacidos con los puntajes de Apgar y NRAS simultáneamente, 103 en el año 2018 y 293 en el año 2019, los analizados para 2018 representan el 2,8% de todos los nacimientos de ese año que fueron 3617; aquellos analizados en 2019 representan el 7,7% de todos los recién nacidos de ese año fueron 3768. En todos los recién nacidos se logró contar con la calificación de ambos puntajes por lo que todos los datos se incluyeron para el análisis.

4.1.1 ANÁLISIS UNIVARIAL

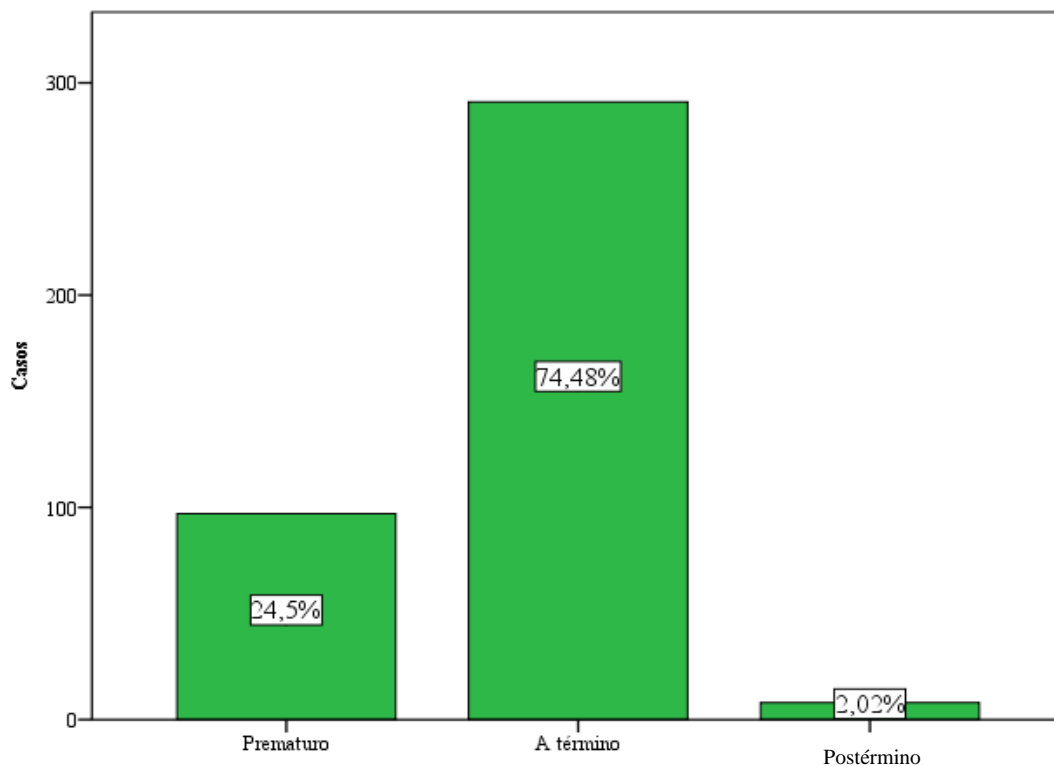
Tabla 5 Edad Gestacional

Edad Gestacional	Frecuencia Absoluta	Porcentaje
24	1	0,25
26	1	0,25
27	3	0,76
29	1	0,25
30	1	0,25
31	1	0,25
32	9	2,27
33	18	4,55
34	15	3,79
35	18	4,55
36	31	7,83
37	44	11,11
38	69	17,42
39	85	21,46
40	64	16,16
41	27	6,82
42	8	2,02
Total	396	100,00

Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

La tabla 5 muestra la distribución de los recién nacidos según su edad gestacional en frecuencias absolutas y su porcentaje respectivo. Se observa una concentración mayor en las edades gestacionales a término.

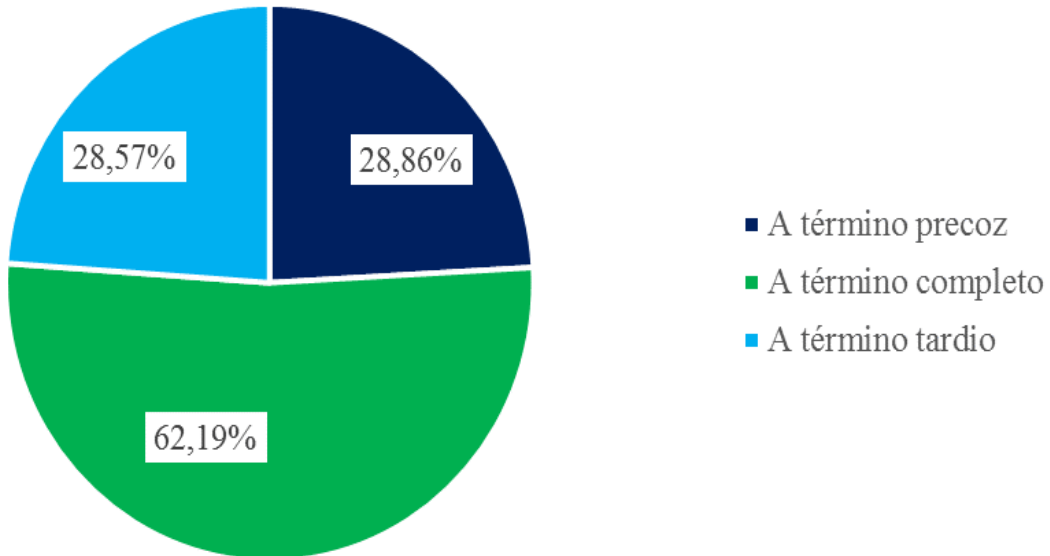
Gráfico 16 Distribución de los recién nacidos según Edad Gestacional



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

El gráfico de barras demuestra la distribución en porcentaje de manera general de los recién nacidos y su clasificación según la edad gestacional. El mayor porcentaje se concentra en lo que se considera como a término.

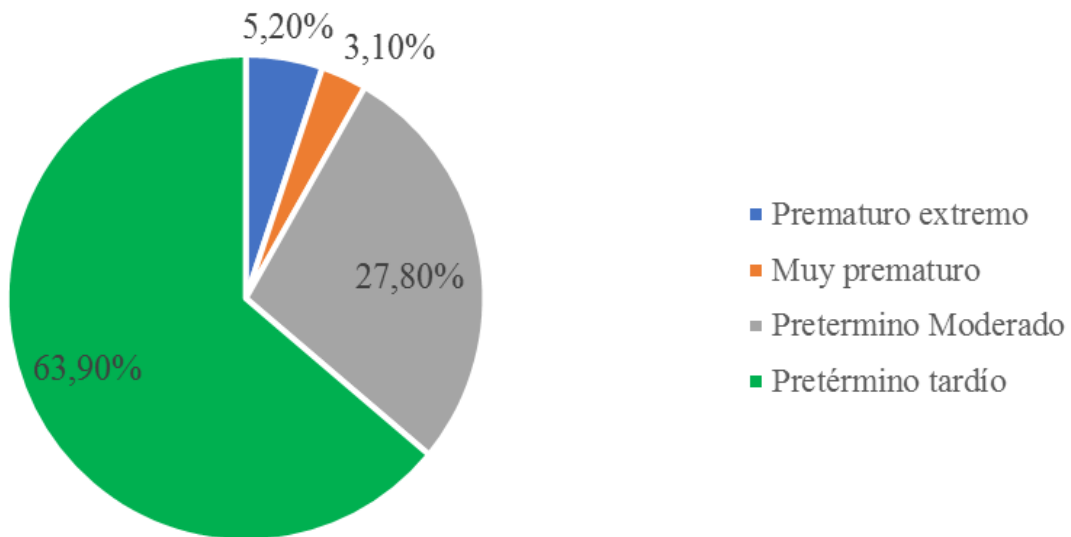
Gráfico 17 Distribución en porcentaje de los recién nacidos a término



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

El gráfico de pastel demuestra la distribución en porcentaje de los recién nacidos a término y su clasificación según la edad gestacional específica. Los recién nacidos a término completo constituyen el grupo predominante.

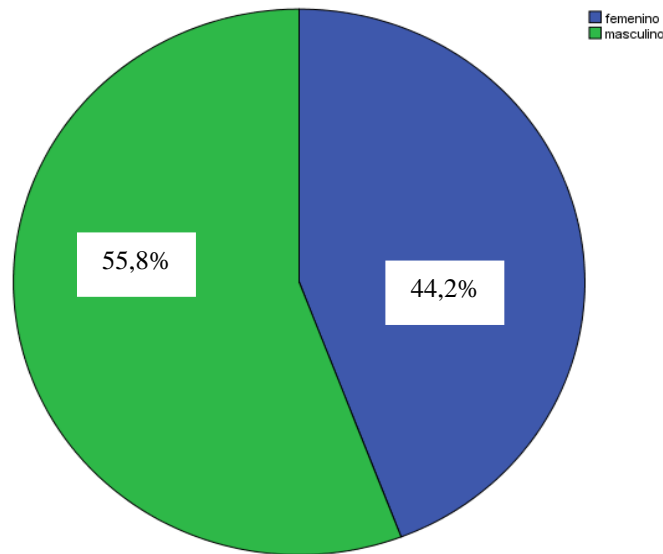
Gráfico 18 Distribución en porcentaje de los recién nacidos pretérmino



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

El gráfico de pastel demuestra la distribución en porcentaje de los recién nacidos prematuros y su clasificación según la edad gestacional específica. El grupo dominante son aquellos considerados como pretérmino tardío.

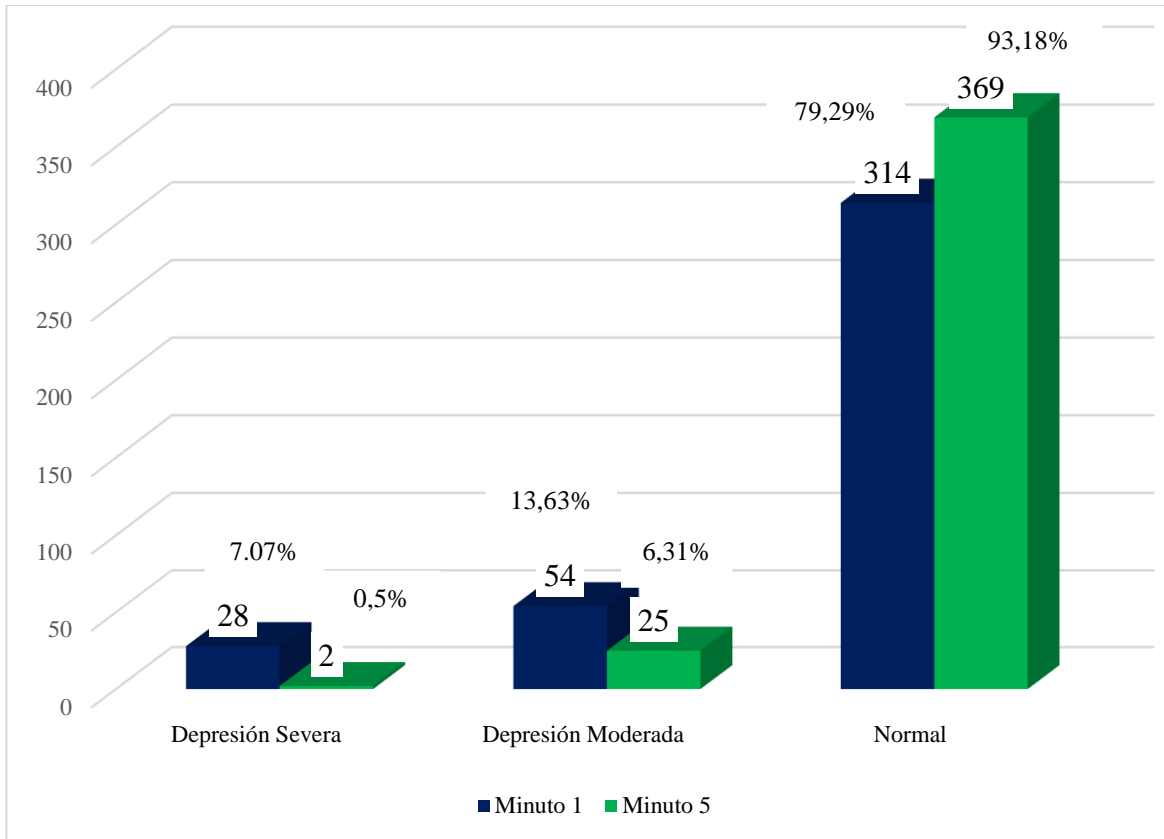
Gráfico 19 Distribución de los recién nacidos en porcentaje según el sexo.



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

El diagrama de pastel indica la distribución en porcentaje de la variable sexo. Se observa un predominio del sexo masculino en la muestra, con el 55,8% de representatividad.

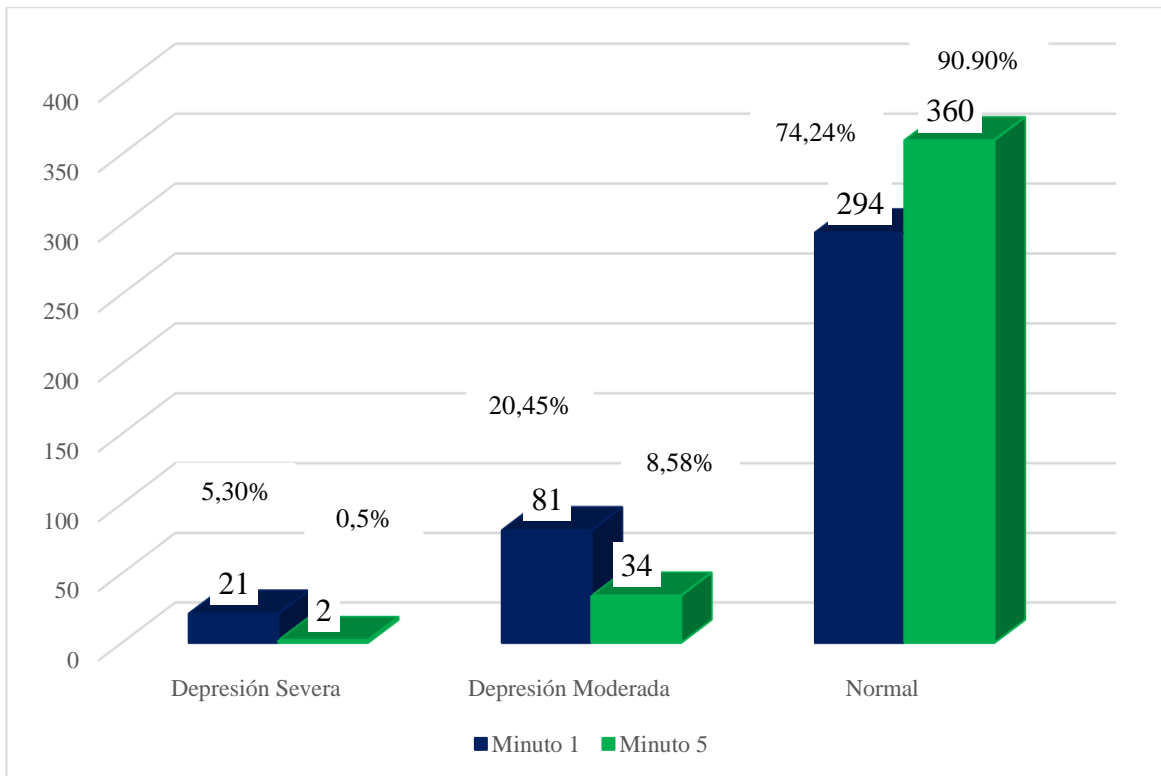
Gráfico 20 Clasificación del estado clínico de los recién nacidos según el puntaje de Apgar



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

El gráfico de barras muestra la clasificación del estado clínico de los recién nacidos según el puntaje de Apgar obtenido al minuto y a los cinco minutos. Se expresa las frecuencias absolutas sobre cada barra y los porcentajes respectivos sobre éstas. En el primer minuto se observa un porcentaje mayor de recién nacidos con Depresión severa (7,07%) y moderada en comparación con el quinto minuto (0,5%).

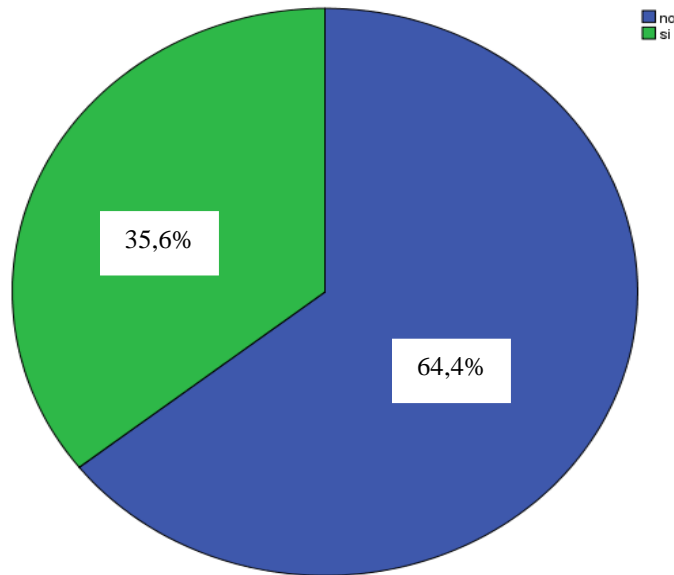
Gráfico 21 Clasificación del estado clínico de los recién nacidos según el puntaje de NRAS



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

El gráfico de barras muestra la clasificación del estado clínico de los recién nacidos según el puntaje de NRAS obtenido al minuto y a los cinco minutos. Se expresan las frecuencias absolutas sobre cada barra y los porcentajes respectivos sobre éstas. En el primer minuto se observa un porcentaje mayor de recién nacidos con depresión severa (5,30%) y moderada en comparación con el quinto minuto (0,5%).

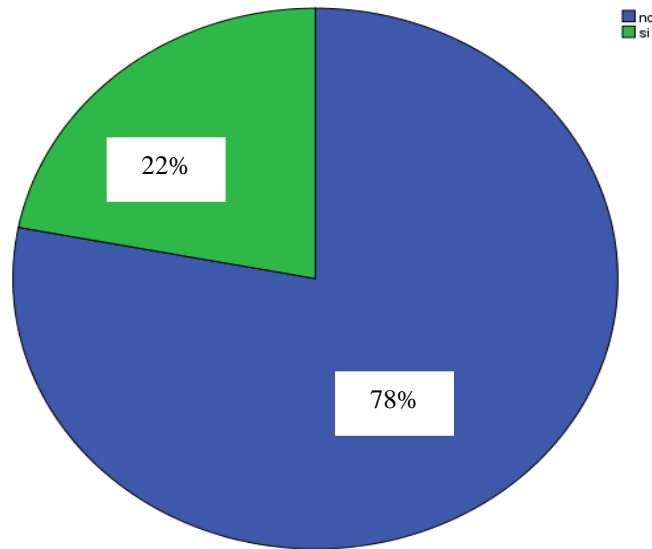
Gráfico 22 Distribución de los recién nacidos en porcentaje según la necesidad de reanimación neonatal



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

El gráfico indica la distribución de los pacientes que requirieron reanimación neonatal (en verde), tomada en cuenta como los procedimientos que se realizan para asegurar la función cardiorrespiratoria inmediatamente después del nacimiento, cuando existe alguna alteración que comprometa las funciones vitales. El 35,6% observado supera el valor encontrado en otros centros y con la prevalencia descrita en la literatura; esta variante puede deberse a que el centro en el que se realizó el estudio es una unidad de segundo nivel al que se refieren casos que no se puede resolver en el primer nivel de atención.

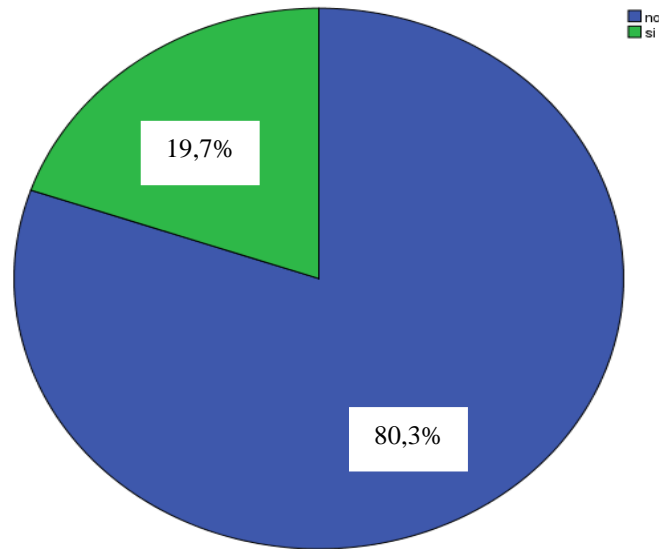
Gráfico 23 Distribución de los recién nacidos en porcentaje según la presencia del diagnóstico de asfixia.



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

El gráfico demuestra la distribución de los pacientes que tuvieron diagnóstico de asfixia, catalogado como estado de hipoxia asociada o no a falla de la perfusión, que ocurre en el período fetal o neonatal y que afecta a distintos tejidos y órganos confirmado con criterios de gases en sangre y por el estado neurológico. El 22% observado supera el valor encontrado en otros centros o lo referido en la literatura, 9%; esta variante puede deberse a que el centro en el que se realizó el estudio es una unidad de segundo nivel al que se refieren casos que no se puede resolver en el primer nivel de atención.

Gráfico 24 Distribución de los recién nacidos en porcentaje según la necesidad de ventilación mecánica.



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

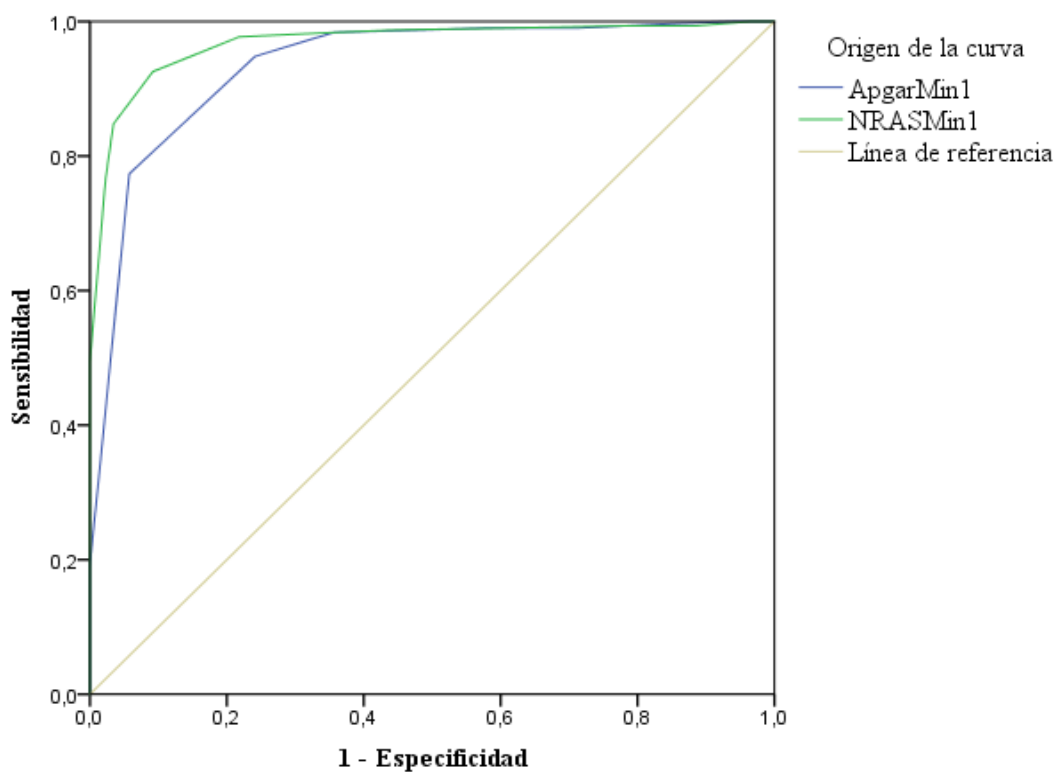
El gráfico indica la distribución de los pacientes que requirieron reanimación neonatal (en verde), tomada en cuenta como los procedimientos que se realizan para asegurar la función cardiorrespiratoria inmediatamente después del nacimiento, cuando existe alguna alteración que comprometa las funciones vitales. El 19,7% evidenciado supera el valor encontrado en otros centros y con la prevalencia descrita en la literatura; esta variante puede deberse a que el centro en el que se realizó el estudio es una unidad de segundo nivel al que se refieren casos que no se puede resolver en el primer nivel de atención.

4.1.2 ANÁLISIS BIVARIAL

4.1.2.1 Curvas ROC

4.1.2.1.1 Variable Asfixia

Gráfico 25 Curva ROC: Apgar vs. NRAS en asfixia al minuto 1



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

El gráfico muestra la curva ROC que compara el puntaje de Apgar y NRAS al minuto 1, evaluando la variable asfixia. Las dos pruebas tienen áreas bajo la curva muy importantes con valores muy cercanos a la unidad, con 0,935 y 0,968 para Apgar y NRAS respectivamente, sin embargo, tras la comparación, el puntaje de NRAS es superior con un

mayor índice de Youden, calculado según la fórmula (sensibilidad + especificidad - 1), que corresponde al punto de la curva ROC más cercano al ángulo superior-izquierdo del gráfico, cuya sensibilidad = 100% y especificidad = 100%.

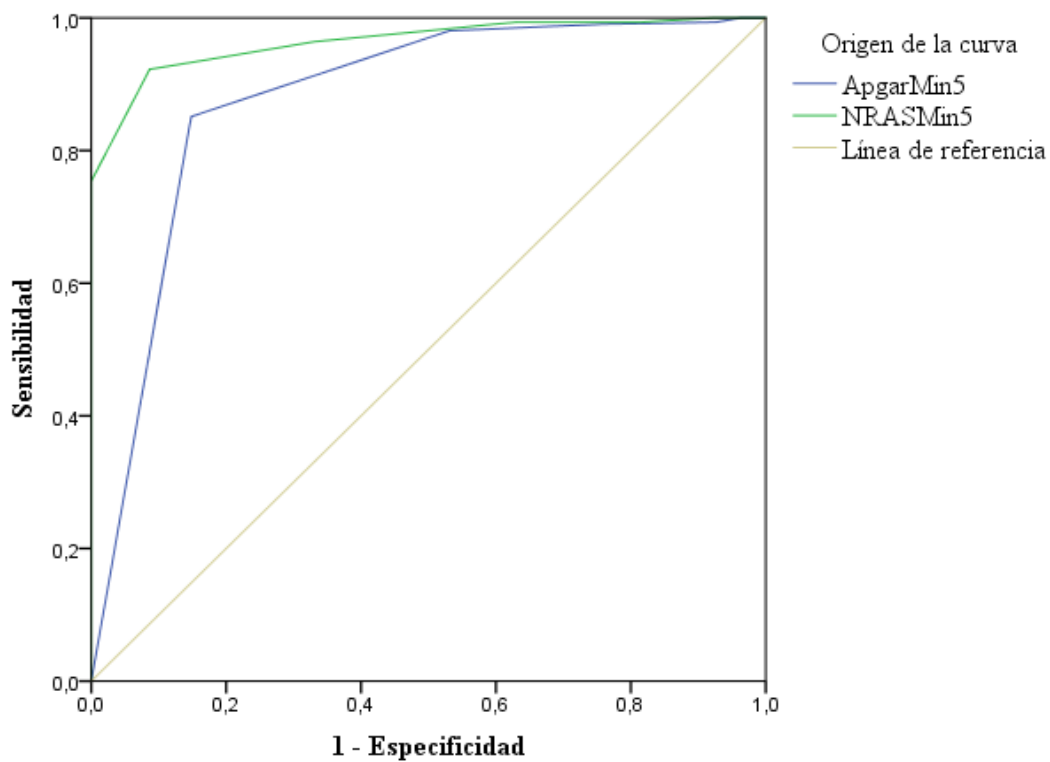
Tabla 6 Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba	Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
Apgar Min1	,935	,015	,000	,905	,966
NRAS Min1	,968	,009	,000	,951	,986

Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

La tabla muestra los valores correspondientes a las dos pruebas comparados al primer minuto con la variable asfixia con un error estándar del 0,05% y los rangos con un intervalo de confianza del 95%. Los valores del área bajo la curva demuestran una clara diferencia entre los dos puntajes, con superioridad a favor del puntaje de la prueba NRAS. La significancia estadística es evidente con valores de p menores a 0,05.

Gráfico 26 Curva ROC: Apgar vs. NRAS en asfixia al minuto 5



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

El gráfico muestra la curva ROC que compara el puntaje de Apgar y NRAS al minuto 5, evaluando la variable asfixia. Las dos pruebas tienen áreas bajo la curva muy importantes con valores muy cercanos a la unidad, con 0,878 y 0,964 para Apgar y NRAS respectivamente, sin embargo, tras la comparación, el puntaje de NRAS es superior con un mayor índice de Youden y una diferencia de 0,086.

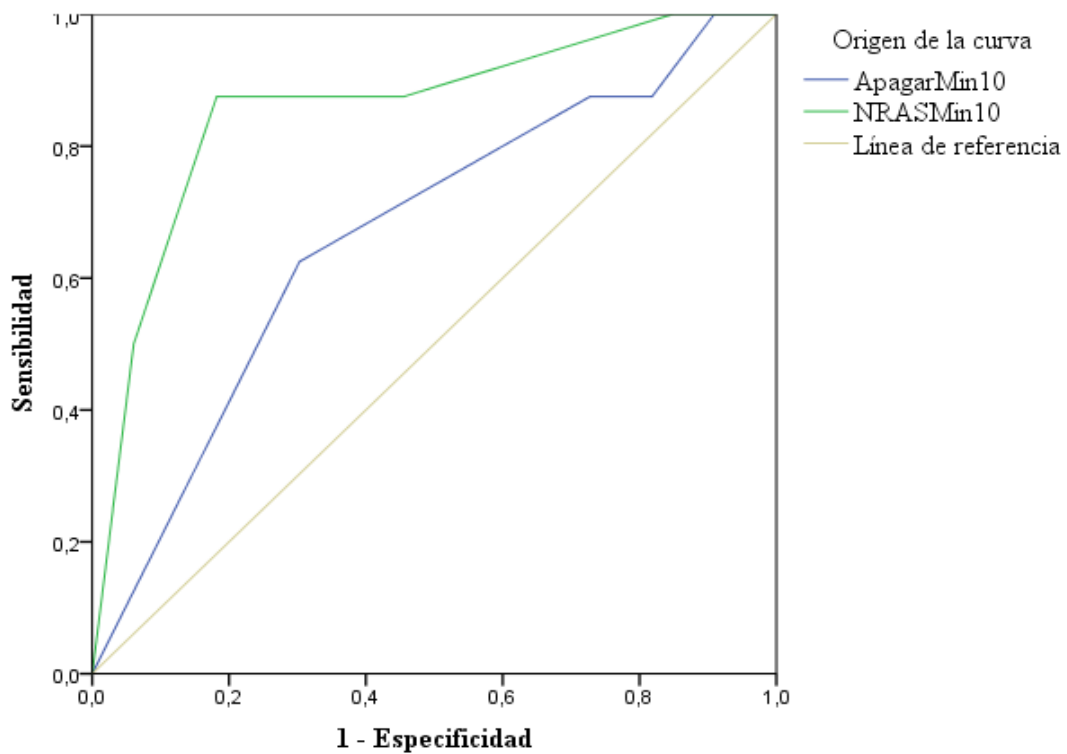
Tabla 7 Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba	Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
ApgarMin5	,878	,025	,000	,828	,927
NRASMin5	,964	,008	,000	,948	,981

Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

Se muestran los valores correspondientes a las dos pruebas comparados al quinto minuto con la variable asfixia, con un error estándar del 0,05% y los rangos con un intervalo de confianza del 95%. Los valores del área bajo la curva demuestran una clara diferencia entre los dos puntajes, con superioridad a favor del puntaje de la prueba NRAS. Existe significancia estadística, $p = 0$.

Gráfico 27 Curva ROC: Apgar vs. NRAS en asfixia al minuto 10



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

El gráfico muestra la curva ROC que compara el puntaje de Apgar y NRAS al minuto 10, evaluando la variable asfixia. La diferencia fundamental con las dos primeras mediciones, minutos 1 y 5, se evidencia en la disminución importante del índice de Youden para el puntaje de Apgar mientras que para el puntaje de NRAS disminuye en menor proporción, pero mantiene la superioridad, la diferencia entre puntajes es de 0,189.

Tabla 8 Área bajo la curva

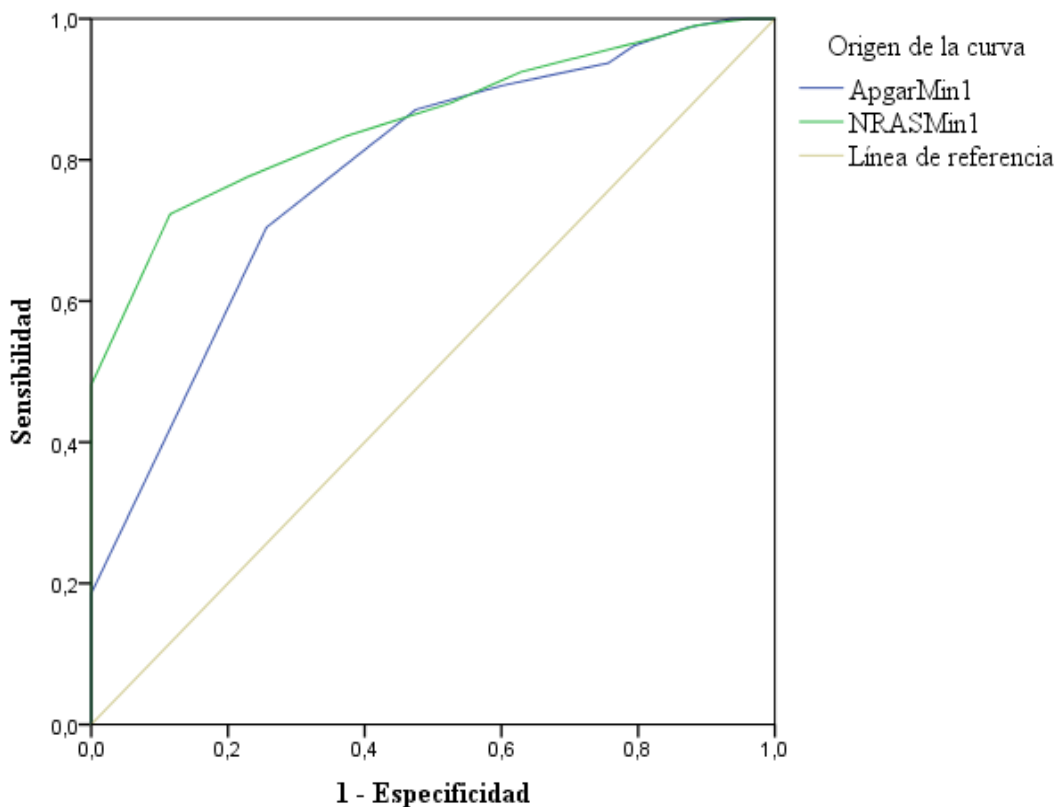
Variables de resultado de prueba	Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
ApagarMin10	,669	,108	,143	,457	,880
NRASMin10	,858	,080	,002	,702	1,000

Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

En la tabla se muestran los valores correspondientes a las dos pruebas comparados al minuto diez con la variable asfixia con un error estándar del 0,05% y los rangos con un intervalo de confianza del 95%. Los valores del área bajo la curva demuestran una clara diferencia entre los dos puntajes con superioridad a favor del puntaje de la prueba NRAS, para esta etapa de la evaluación la significancia estadística disminuye para ambas pruebas, mientras que Apgar pierde su significación estadística con un valor de 0,143 aunque NRAS conserva valores menores de 0,05.

4.1.2.1.2 Variable Ventilación Mecánica

Gráfico 28 Curva ROC: Apgar vs. NRAS en ventilación mecánica al minuto 1



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

El gráfico muestra la curva ROC que compara el puntaje de Apgar y NRAS al minuto 1, evaluando la variable ventilación mecánica. Las dos pruebas tienen áreas bajo la curva importantes cuyos valores se indican como 0,781 para Apgar y 0,854 para NRAS en la comparación, el puntaje de NRAS es superior con un índice mayor de Youden, calculado según la fórmula (sensibilidad + especificidad - 1), que corresponde al punto de la curva ROC más cercano al ángulo superior-izquierdo del gráfico, cuya sensibilidad = 100% y especificidad = 100%.

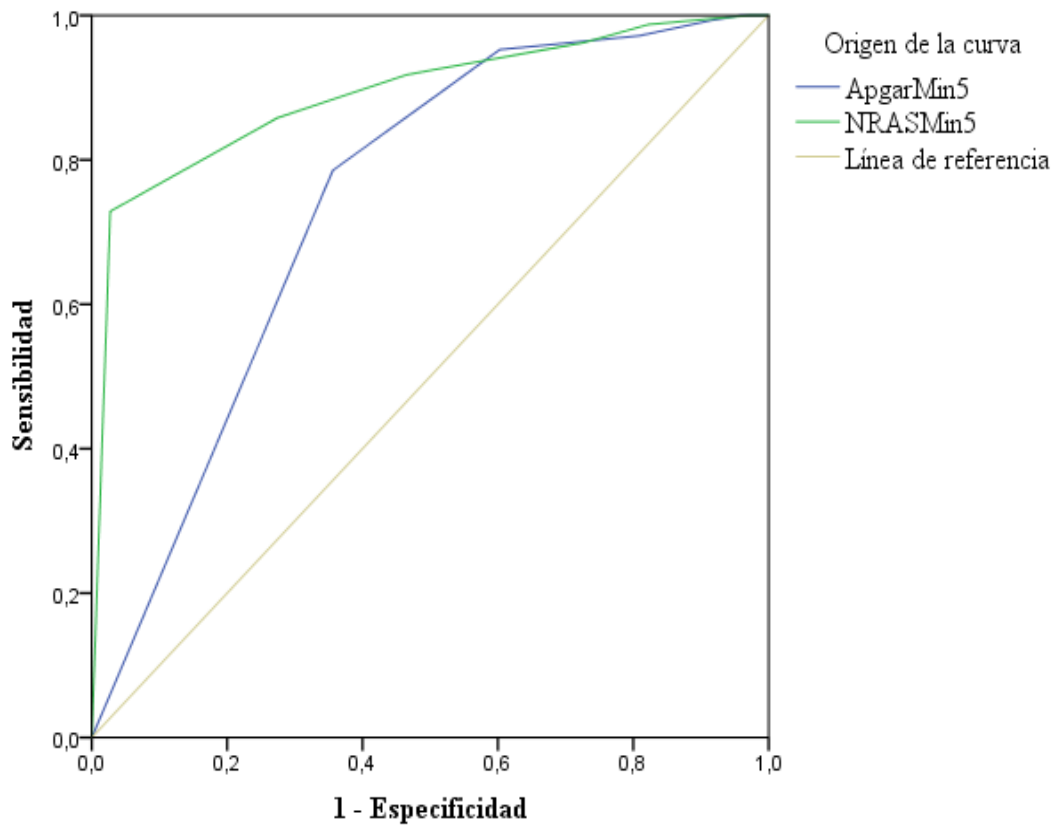
Tabla 9 Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba	Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
ApgarMin1	,781	,028	,000	,725	,836
NRASMin1	,854	,019	,000	,816	,892

Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

Se muestran los valores correspondientes a las dos pruebas comparados al primer minuto con la variable ventilación mecánica con un error estándar del 0,05% y los rangos con un intervalo de confianza del 95%. Con excelente significancia estadística $p = 0$, los valores del área bajo la curva demuestran una clara diferencia entre los dos puntajes, con superioridad a favor del puntaje de la prueba NRAS.

Gráfico 29 Curva ROC: Apgar vs. NRAS en ventilación mecánica al minuto 5



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

El gráfico muestra la curva ROC en la que se compara el puntaje de Apgar y NRAS al minuto 5, evaluando la ventilación mecánica. Las dos pruebas tienen áreas bajo la curva significativas, cuyos valores corresponden a 0,742 y 0,89 para Apgar y NRAS respectivamente, tras la comparación, el puntaje de NRAS es superior con un índice mayor de Youden, y una diferencia entre puntajes de 0,149.

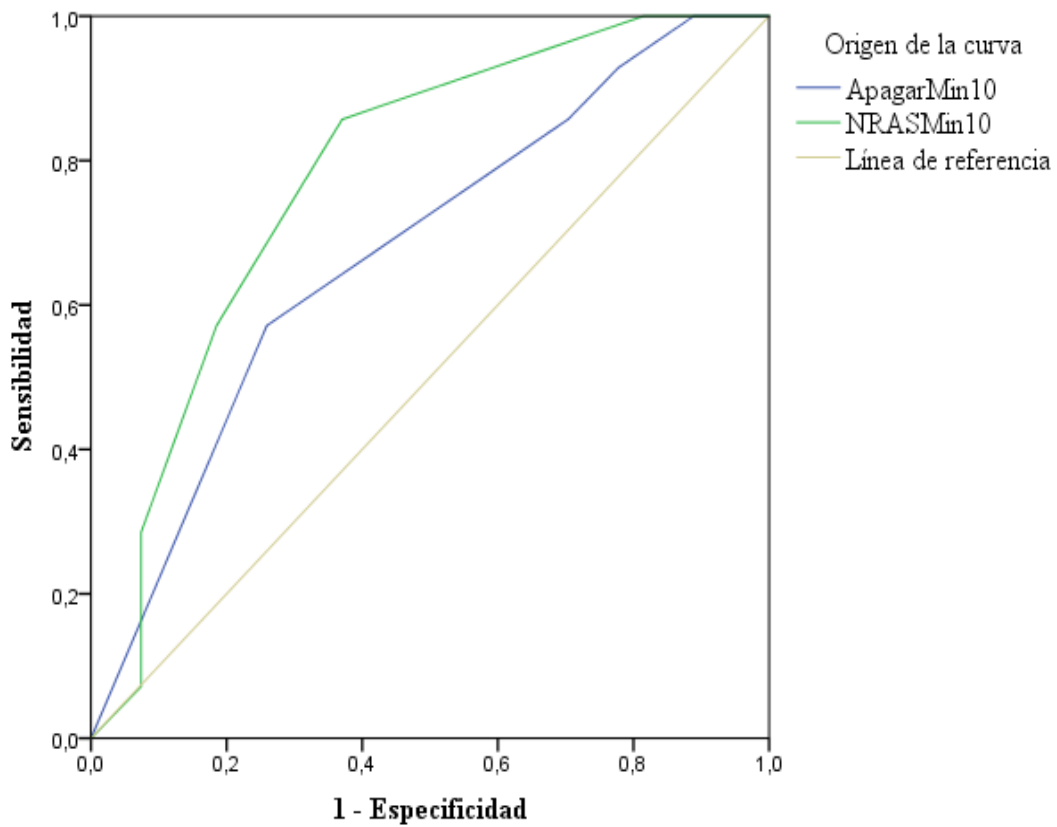
Tabla 10 Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba	Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
ApgarMin5	,742	,036	,000	,670	,813
NRASMin5	,891	,018	,000	,855	,927

Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

Se muestran los valores correspondientes a las dos pruebas comparados al quinto minuto con la variable ventilación mecánica con un error estándar del 0,05% y los rangos con un intervalo de confianza del 95%. Los valores de p para las dos pruebas son menores de 0,05. Los valores del área bajo la curva demuestran una clara diferencia entre los dos puntajes, con superioridad a favor del puntaje de prueba NRAS.

Gráfico 30 Curva ROC: Apgar vs. NRAS en ventilación mecánica al minuto 10



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

El gráfico muestra la curva ROC que compara el puntaje de Apgar y NRAS al minuto 10, evaluando la variable ventilación mecánica. Es evidente como la calidad de las pruebas disminuye al minuto 10 sobre todo para el puntaje de Apgar, sin embargo, sigue siendo evidente la superioridad del puntaje NRAS, con una diferencia en el índice de Youden de 0,104.

Tabla 11 Área bajo la curva Justificar bien las leyendas

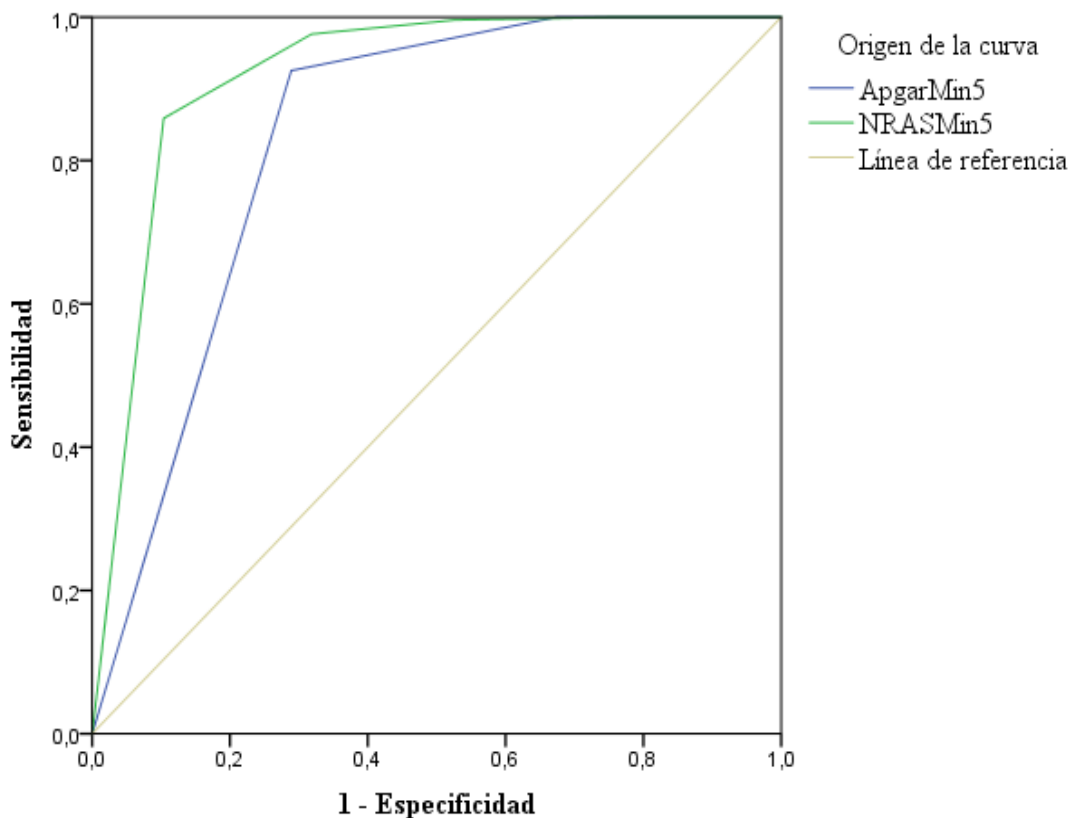
Variables de resultado de prueba	Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
ApagarMin10	,676	,088	,068	,503	,849
NRASMin10	,780	,074	,004	,636	,925

Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

Se muestran los valores correspondientes a las dos pruebas, comparados al minuto diez, con la variable ventilación mecánica con un error estándar del 0,05% y los rangos con un intervalo de confianza del 95%. Para el puntaje de Apgar se pierde la significancia estadística pues presenta un valor de p mayor a 0,05, mientras que el puntaje de NRAS conserva su superioridad con un área bajo la curva mayor y también conserva su significancia estadística, $p = 0,004$.

4.1.2.1.3 Variable Reanimación Neonatal

Gráfico 31 Curva ROC: Apgar vs. NRAS en reanimación neonatal al minuto 1



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

El gráfico muestra la curva ROC que compara el puntaje de Apgar y NRAS al minuto 1, evaluando la variable reanimación neonatal. Las dos pruebas tienen áreas bajo la curva muy importantes que indican elevada sensibilidad y especificidad, sin embargo, tras la comparación, el puntaje de NRAS es superior con un índice mayor de Youden (diferencia de 0,079), calculado según la fórmula (sensibilidad + especificidad - 1), que corresponde al punto de la curva ROC más cercano al ángulo superior-izquierdo del gráfico, cuya sensibilidad = 100% y especificidad = 100%.

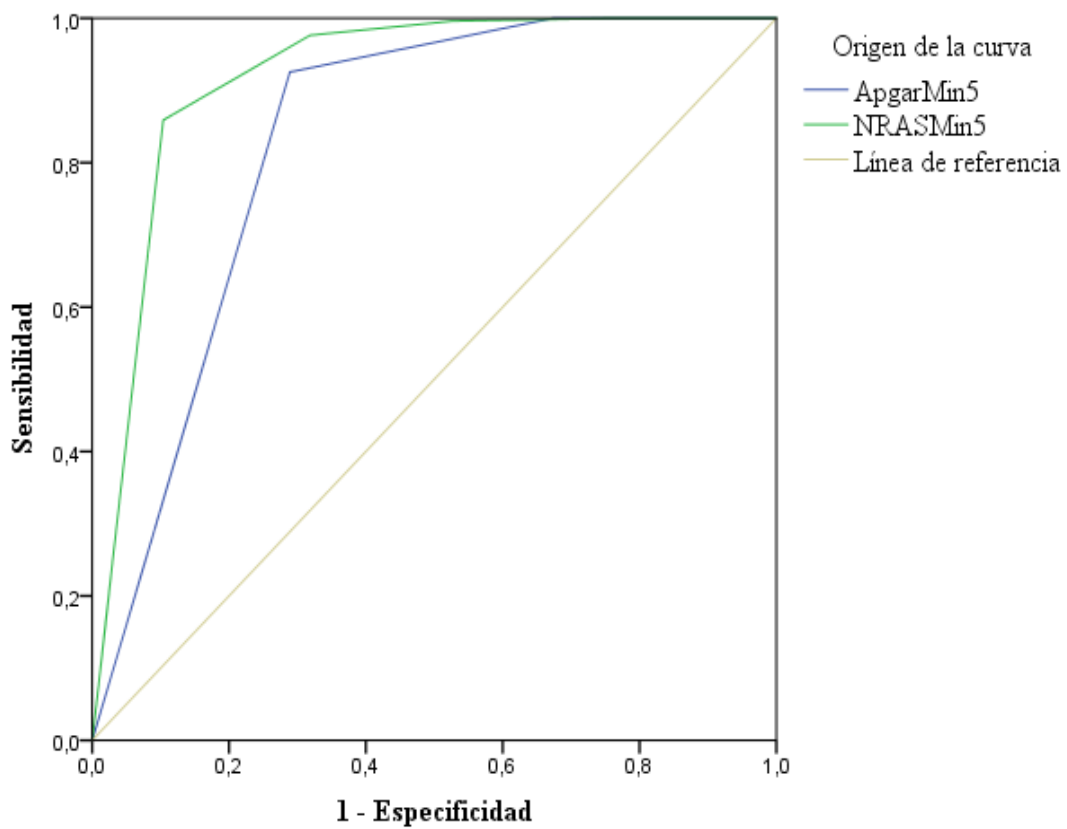
Tabla 12 Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba	Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
ApgarMin1	,910	,016	,000	,879	,941
NRASMin1	,989	,004	,000	,981	,997

Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

Se muestran los valores correspondientes a las dos pruebas, comparados al primer minuto, con la variable reanimación neonatal con un error estándar del 0,05% y los rangos con un intervalo de confianza del 95%. Los valores del área bajo la curva son amplios para las dos pruebas y se demuestra, además, la superioridad a favor del puntaje de la prueba NRAS.

Gráfico 32 Curva ROC Apgar vs. NRAS en Reanimación Neonatal al minuto 5



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

El gráfico muestra la curva ROC en la que se compara el puntaje de Apgar y el NRAS al minuto 5, evaluando la variable reanimación neonatal. Las dos pruebas tienen áreas bajo la curva muy importantes, con valores de que indican 0,830 para Apgar y 0,920 para NRAS, con una diferencia de 0,09 a favor de la segunda prueba, con un índice de Youden evidentemente superior.

Tabla 13 Área bajo la curva

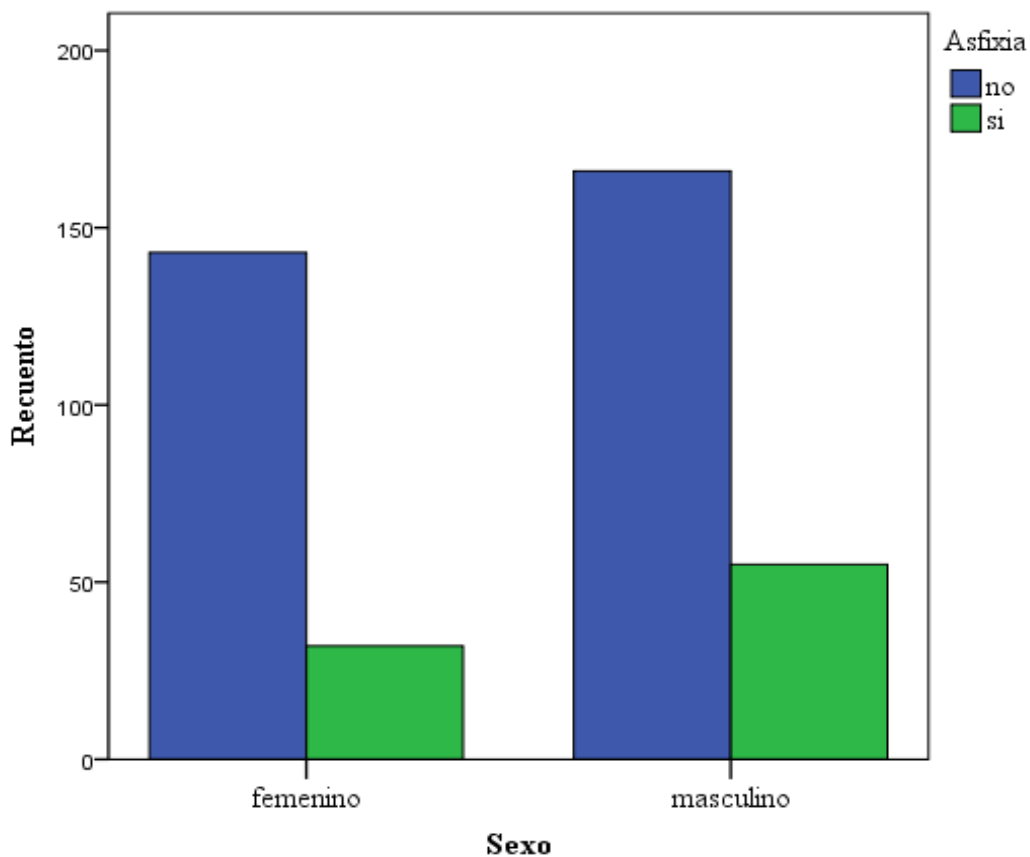
Variables de resultado de prueba	Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
ApgarMin5	,830	,025	,000	,781	,879
NRASMin5	,920	,017	,000	,886	,953

Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

Se muestran los valores correspondientes a las dos pruebas comparados al quinto minuto, con la variable reanimación neonatal, con un error estándar del 0,05% y los rangos con un intervalo de confianza del 95%. Los valores del área bajo la curva demuestran una clara diferencia entre los dos puntajes con superioridad a favor del puntaje de prueba NRAS.

4.1.2.2 Tablas Cruzadas

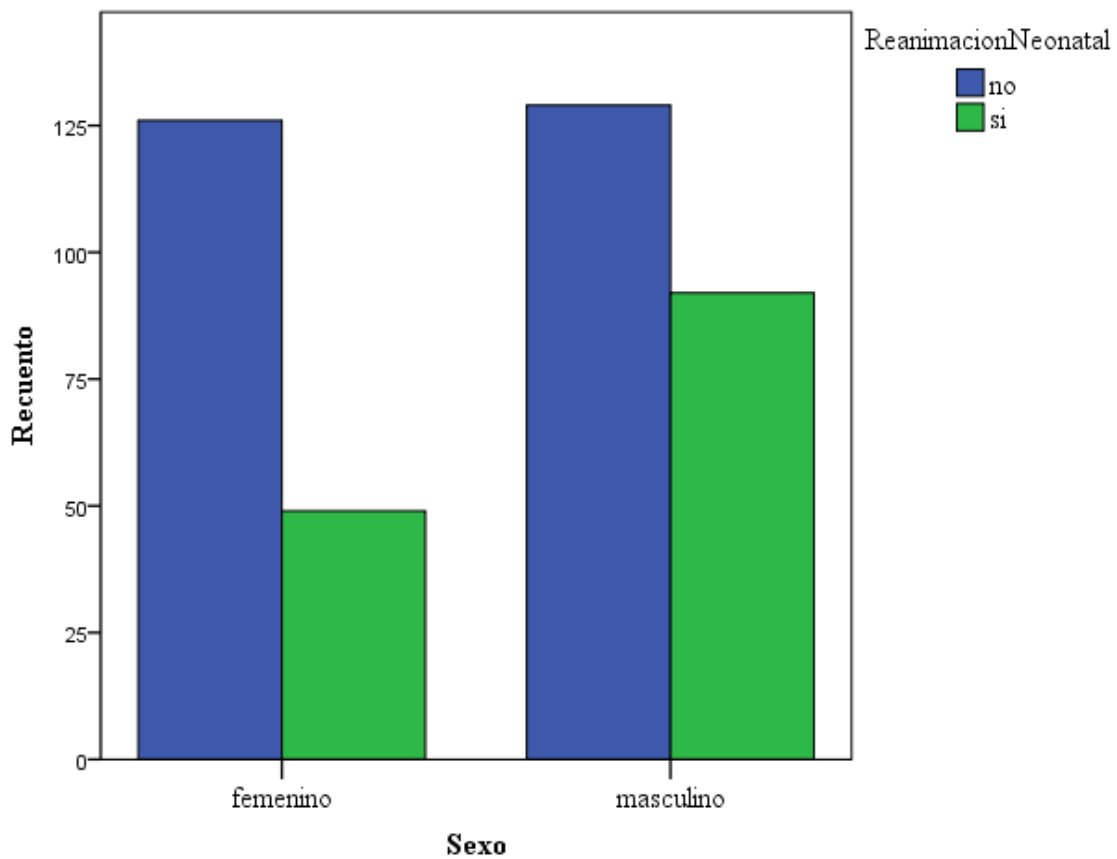
Gráfico 33 Tabla cruzada Sexo-Asfixia



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

El gráfico de barras muestra la comparación según las variables sexo y asfixia, las barras de color verde representan los casos en los que se confirmó el diagnóstico de asfixia; es relevante notar que la frecuencia fue mayor en el sexo masculino. Las barras azules representan los casos negativos. Con un valor de X^2 de 0,115.

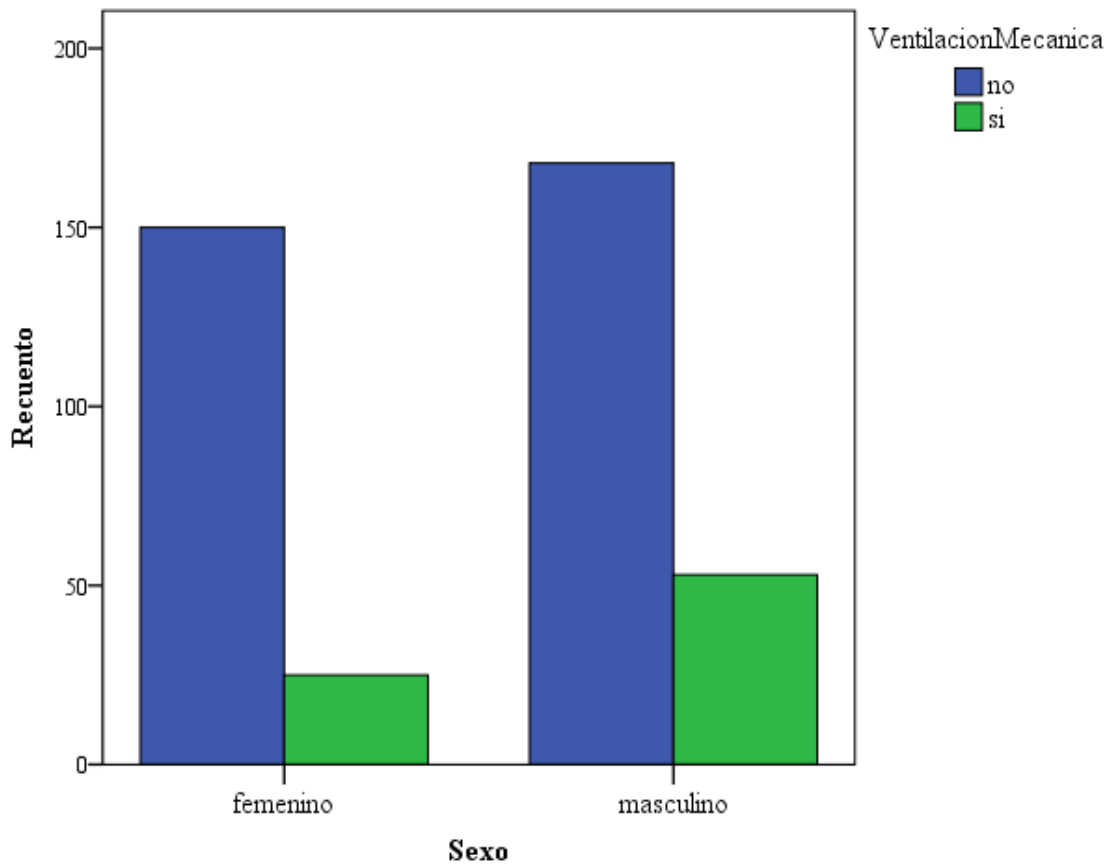
Gráfico 34 Tabla cruzada Sexo-Reanimación Neonatal



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

El gráfico de barras muestra la comparación según las variables sexo y reanimación neonatal; las barras de color verde representan los casos en los que se requirió reanimación neonatal. Se nota que la frecuencia es mayor en el sexo masculino. Las barras azules representan los casos negativos. Con un valor de X^2 de 0,005

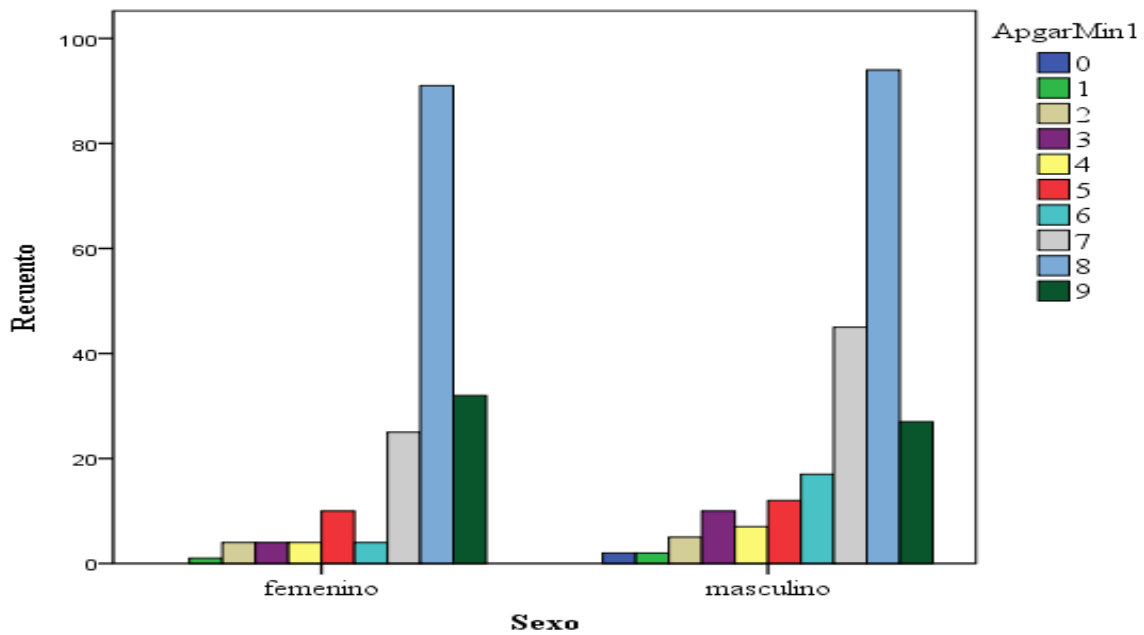
Gráfico 35 Tabla cruzada Sexo-Ventilación Mecánica



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

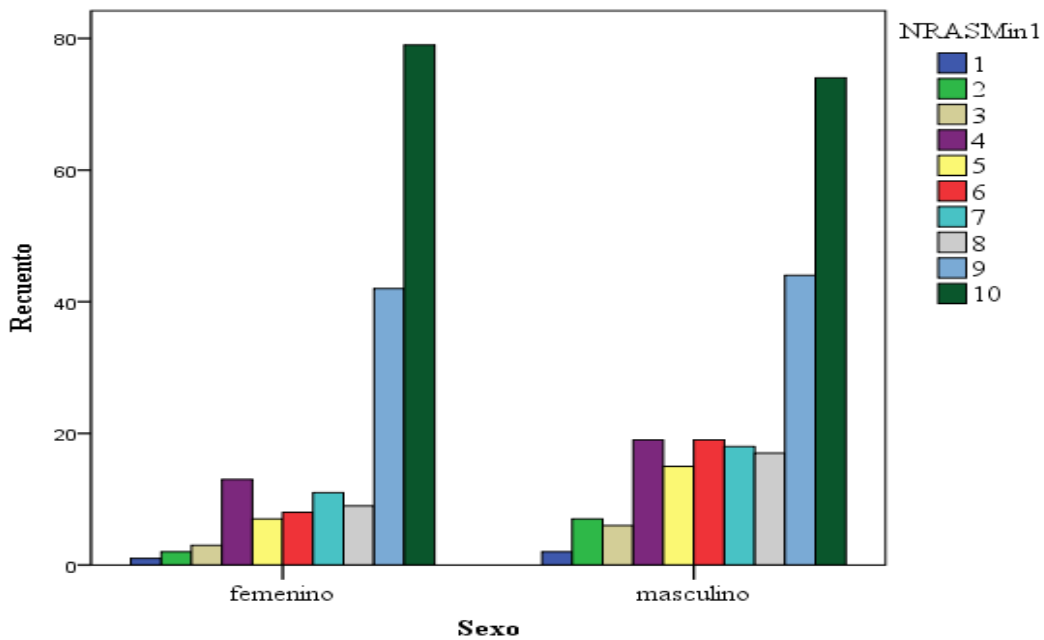
El gráfico de barras muestra la comparación según las variables sexo y ventilación mecánica, las barras de color verde representan los casos en los que se requirió ventilación mecánica de cualquier tipo; se nota que la frecuencia es mayor en el sexo masculino. Las barras azules representan los casos negativos. Con un valor de X^2 de 0,016.

Gráfico 36 Tabla cruzada Apgar puntajes minuto 1



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

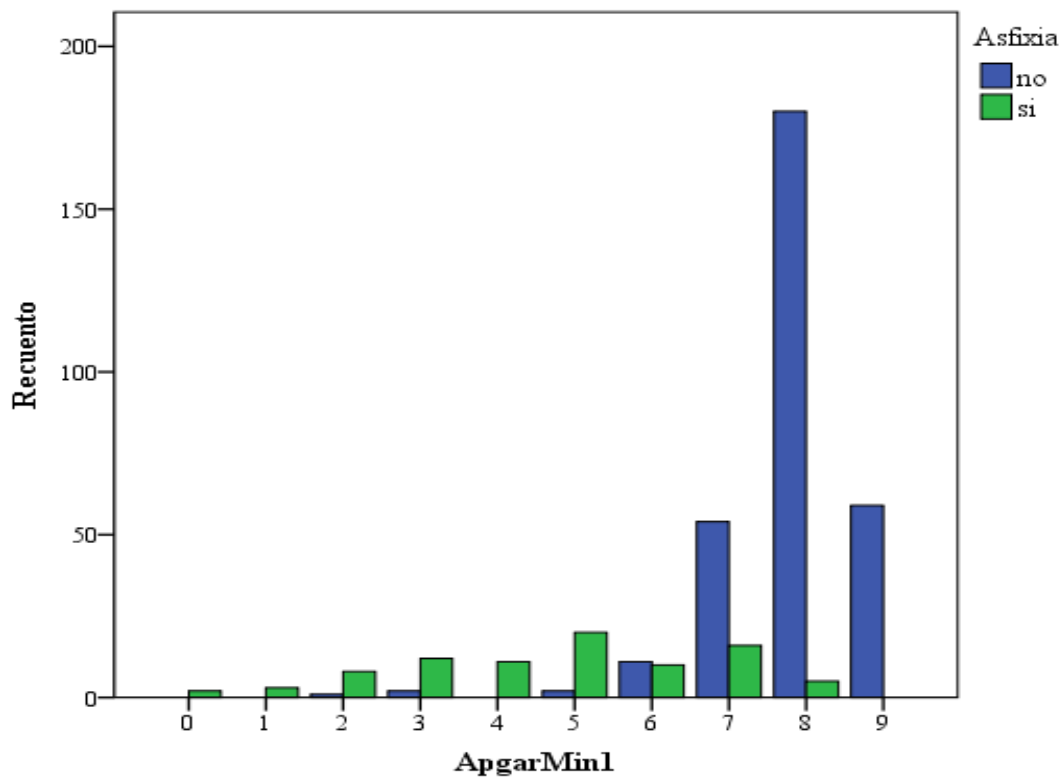
Gráfico 37 Tabla cruzada NRAS puntajes minuto 1



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

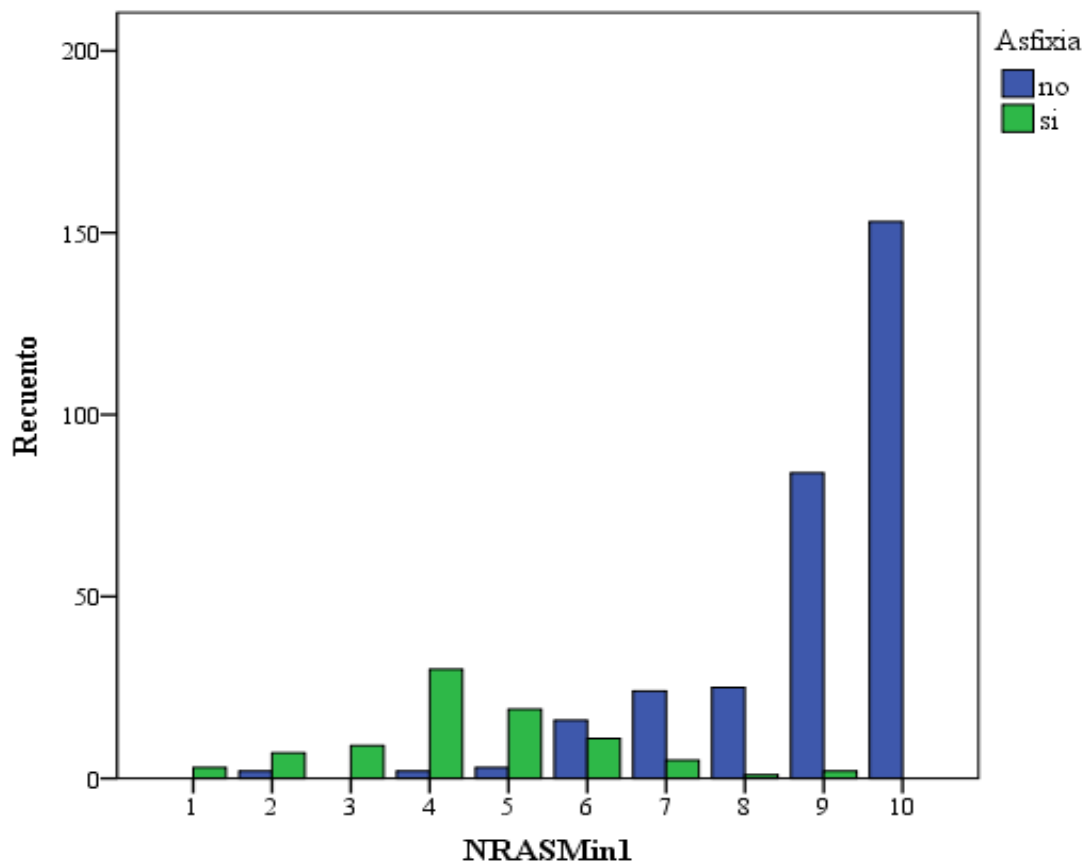
Los gráficos 36 y 37 muestran la distribución de recién nacidos por sexo frente al puntaje de Apgar y NRAS obtenido al minuto 1; se puede determinar que en los dos sistemas de puntuación valores menores de 7 se agrupan en mayor frecuencia en el sexo masculino.

Gráfico 38 Tabla cruzada Puntajes de Apgar y Asfixia al minuto 1



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

Gráfico 39 Tabla cruzada Puntajes de NRAS y Asfixia al minuto 1



Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

Los gráficos 38 y 39 demuestran la distribución de recién nacidos según el puntaje de Apgar y NRAS obtenido al minuto 1, las barras de color verde representan los casos en los que se confirmó el diagnóstico de asfixia, es importante notar que aquellos pacientes con este diagnóstico presentan proporciones importantes en las barras de puntajes de Apgar mayores a 6, mientras que en similares puntuaciones para el puntaje de NRAS son muy poco representativas.

4.2 PRUEBAS DE SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA

4.2.1 Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo

Usando tablas de contingencia se ha enfrentado la prueba de oro para la valoración inicial del recién nacido (el puntaje de Apgar) contra el nuevo puntaje propuesto, el Score de Reanimación y Adaptación Neonatal (NRAS).

Para la variable asfixia se obtuvieron los siguientes valores: Sensibilidad 0,7586, Especificidad 0,9482, Valor Predictivo Positivo 0,8049 y Valor Predictivo Negativo 0,9331. Se observa que el puntaje de NRAS tiene una sensibilidad discreta, mientras que es muy específica y los valores predictivo positivo y negativo son elevados.

Para la variable reanimación neonatal los valores fueron: Sensibilidad 0,54609929, Especificidad 0,98039216, Valor Predictivo Positivo 0,93902439 y Valor Predictivo Negativo 0,79617834. Se observa que el puntaje de NRAS tiene una sensibilidad inadecuada, pero, en cambio, es muy específica y los valores predictivos positivo y negativo son elevados.

Los valores para la variable ventilación mecánica fueron: Sensibilidad 0,52564103, Especificidad 0,87106918, Valor Predictivo Positivo 0,5 y Valor Predictivo Negativo 0,88216561. El puntaje de NRAS tiene una sensibilidad inadecuada, pero es específica con un valor mayor de 0,7. El valor predictivo positivo no fue significativo mientras que el valor predictivo negativo es adecuado.

4.2.2 Prueba de Wilconxon

Mediante esta prueba se puede identificar si existen diferencias entre dos procedimientos o tratamientos para lo cual se utiliza la prueba bilateral (2 colas) en tanto que para comparar 2 tratamientos y saber cuál de ellos es el mejor, se utiliza la prueba unilateral (1 cola).

En primer lugar, se procede a demostrar que existen diferencias significativas entre NRAS y Apgar:

- H_0 : Las puntuaciones de Score de Reanimación y Adaptación Neonatal (NRAS) son iguales a las puntuaciones de Apgar.
- H_1 : Las puntuaciones de Score de Reanimación y Adaptación Neonatal (NRAS) son diferentes a las puntuaciones de Apgar.

Tabla 14 Resumen de contraste de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La mediana de las diferencias entre NRASMin1 y ApgarMin1 es igual a 0.	Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo para muestras relacionadas	,000	Rechace la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

Tabla 15 Resumen de contraste de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La mediana de las diferencias entre NRASMin5 y ApgarMin5 es igual a 0.	Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo para muestras relacionadas	,000	Rechace la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

Las tablas 14 y 15 muestran el resumen de contraste de hipótesis con un nivel de confianza del 95% por lo que se procede a rechazar la hipótesis nula ya que existe una diferencia significativa entre las puntuaciones de NRAS y las puntuaciones de Apgar tanto para el minuto 1 como para el minuto 5.

Posteriormente, teniendo en cuenta que los dos procedimientos antes mencionados son diferentes, se procede a hacer la demostración estadística que comprueba que NRAS no es inferior que Apgar, para lo cual se formulan las siguientes hipótesis:

- H_0 : Las puntuaciones de Score de Reanimación y Adaptación Neonatal (NRAS) son iguales o inferiores a las puntuaciones de Apgar.
- H_1 : Las puntuaciones de Score de Reanimación y Adaptación Neonatal (NRAS) no son inferiores a las puntuaciones de Apgar.

Tabla 16 Rangos (minuto 1)

	N	Rango promedio	Suma de rangos
NRASMin1 - Rangos negativos	63 ^a	168,79	10633,50
ApgarMin1 Rangos positivos	275 ^b	169,66	46657,50
Empates	58 ^c		
Total	396		

a. NRASMin1 < ApgarMin1

b. NRASMin1 > ApgarMin1

c. NRASMin1 = ApgarMin1

Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

Tabla 17 Rangos (minuto 5)

	N	Rango promedio	Suma de rangos
NRASMin5 - Rangos negativos	55 ^a	197,83	10880,50
ApgarMin5 Rangos positivos	270 ^b	155,91	42094,50
Empates	65 ^c		
Total	390		

a. NRASMin5 < ApgarMin5

b. NRASMin5 > ApgarMin5

c. NRASMin5 = ApgarMin5

Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

Las tablas 16 y 17 de rangos a los minutos 1 y 5 muestran en primera instancia, al realizar la comparación de los dos procedimientos, que NRAS es mejor que Apgar en el minuto 1 así como en el minuto 5, ya que existen 275 y 270 diferencias respectivamente que lo comprueban, contra 58 y 65 diferencias que dicen lo contrario.

Tabla 18 Estadísticos de Prueba

	NRASMin1 - ApgarMin1
Z	-10,313 ^b
Sig. asintótica (bilateral) Sig. 0,05	,000
Sig. Monte Carlo (unilateral) Sig. 0,05	,000

a. Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo

b. Se basa en rangos negativos.

Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

Tabla 19 Estadísticos de Prueba

	NRASMin5 – ApgarMin5
Z	-10,104 ^b
Sig. asintótica (bilateral) Sig. 0,05	,000
Sig. Monte Carlo (unilateral) Sig. 0,05	,000

a. Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo

b. Se basa en rangos negativos.

Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

Las tablas 18 y 19 de Estadísticos de Prueba muestran, en términos generales, con un 95% de confianza, que se rechaza la hipótesis nula ya que el valor p obtenido tanto unilateral como bilateral tiende a cero, por lo que las puntuaciones del Score de Reanimación y Adaptación Neonatal (NRAS) no son inferiores a las puntuaciones de Apgar para el minuto 1 así como para el minuto 5.

4.2.3 Prueba Chi-cuadrado y Prueba Exacta de Fisher

- H₀: Las puntuaciones del Score de Reanimación y Adaptación Neonatal (NRAS) son iguales a las puntuaciones de Apgar.
- H₁: Las puntuaciones del Score de Reanimación y Adaptación Neonatal (NRAS) son diferentes a las puntuaciones de Apgar.

Tabla 20 Prueba Chi- cuadrado y Prueba Exacta de Fisher

	Sig. asintótica (2 caras)	Sig. asintótica (2 caras)
	Minuto 1	Minuto 5
Chi-cuadrado de Pearson	,000	,000
Razón de verosimilitud	,000	,000
Prueba exacta de Fisher (Significación exacta)	,000	,000
Asociación lineal por lineal	,000	,000
N de casos válidos		

Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2020)

Según los resultados obtenidos se puede apreciar que se rechaza la hipótesis nula, por lo que existe diferencia entre las puntuaciones de NRAS y Apgar, a un nivel de confianza del 95%, ya que el valor p obtenido es menor que 0,05 tanto con chi-cuadrado como con la prueba exacta de Fisher. También se puede apreciar que el valor p de la razón de verosimilitud y de la asociación lineal por lineal de igual manera es menor a 0,05 por lo que se vuelve a comprobar lo mencionado anteriormente.

CAPÍTULO V

5.1 DISCUSIÓN

La muestra se calculó en 347 recién nacidos, sin embargo, por la cantidad de los nacimientos y la facilidad en cuanto a la obtención de los datos se logró evaluar a 396 recién nacidos con los puntajes de Apgar y NRAS realizados simultáneamente; 103 en el año 2018 y 293 en el año 2019; los analizados del 2018 representan el 2,8% de los nacimientos registrados ese año en tanto que los analizados en el 2019 representan el 7,7% de los aquellos que nacieron ese periodo. En todos los recién nacidos se contó con la calificación de ambos puntajes por lo que todos los datos se incluyeron para el análisis sin pérdidas.

La distribución en porcentaje del sexo correspondió a un predominio del sexo masculino con el 55,8% en tanto que el sexo femenino tuvo el 44,2%. A razón de 1.2:1 masculinos en relación a los femeninos.

En cuanto a la distribución por edad gestacional, se encontró que el grupo de recién nacidos pretérmino correspondieron al 24,5%, los a término fueron el 74,48% y los postérmino representaron el 2,02%. Dentro de los recién nacidos pretérminos, aquellos con clasificación de prematuros extremos fueron 5,20%, los muy prematuros 3,1%, prematuros moderados 27,8% y prematuros tardíos 63,9%. Con relación a los recién nacidos a término, los a término precoz fueron el 28,86%, los a término completo 62,19% y los a término tardío 28,57%.

Al valorar el puntaje de Apgar, en la clasificación del estado clínico de los recién nacidos se observó que el 7,07% presentó depresión severa al primer minuto de vida, 13,63% tuvo depresión moderada y el 79,29% presentó valores normales. La siguiente valoración, en el quinto minuto de vida, con un porcentaje de 0,5% se mantuvieron con una depresión severa, un 6,31% tuvo depresión moderada y un 93,18% presentaron valores normales.

Para el puntaje de NRAS, en la valoración del primer minuto de vida, un 5,30% presentó depresión severa, un 20,45% depresión moderada y 74,24% presentó valores normales. A los

5 minutos de vida, 0,5% presentó depresión severa, 8,58% depresión moderada y 90,9% tuvieron valores normales. Cuando se estimó el estado inicial del recién se evidenció que las dos puntuaciones tienen fluctuaciones similares en cuanto a la clasificación estimada.

En cuanto a la asfixia, se evidenció que el 22% de los recién nacidos confirmó este diagnóstico con pruebas de laboratorio (determinación de gases en sangre). Un 78% permaneció sano. Los bebés de sexo masculino fueron los que más frecuentemente se asfixiaron pues representaron el 63,2% del total. Mientras que al sexo femenino le correspondió el 36,8%.

Cuando se comparó la asfixia por sexo y edad gestacional de los recién nacidos, el mayor porcentaje se evidenció que el grupo de los masculinos y a término que representaron el 40,22% de los diagnósticos. Según la literatura, la tasa de asfixia por cada mil nacidos vivos es de alrededor de uno por cada mil (Sánchez Y, Ausecha L, Pérez C, Pacheco R, 2014), en nuestro centro de referencia se observó una tasa elevada, con un valor de 6 por cada mil nacidos vivos.

Al evaluar la necesidad de reanimación neonatal encontramos que un 35,6% de los bebés requirió reanimación neonatal y 64,4% no. El porcentaje observado supera el valor encontrado en otros centros descrito en la literatura que es de alrededor del 10% como se describe en el Manual de Reanimación Neonatal (Weigner G, 2016); esta variante puede deberse a que el centro en el que se realizó el estudio es una unidad de segundo nivel al que se refieren casos que no se puede resolver en el primer nivel de atención y a la mayor incidencia de asfixias como se indicó en el párrafo precedente.

Tras revisar los expedientes de las historia clínicas maternas al ingreso y los archivos del seguimiento durante la hospitalización, se encontró que cerca del 20% de recién nacidos requirió apoyo con ventilación mecánica, en comparación con un estudio realizado en La Habana (Pupo L, Maceo S, Alonso R, Morán R, Sánchez K, Izquierdo M, 2017) en el que el 7% de los ingresados recibieron esta terapia. De aquellos que recibieron ventilación

mecánica, sin discriminar el tipo, el 36% correspondió al sexo femenino y el 74% al sexo masculino.

Para comprobar la precisión diagnóstica de los puntajes se realizó el análisis de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) que constituyen un método estadístico para precisar este hecho, siendo utilizadas con tres propósitos específicos: determinar el punto de corte de una escala continua en el que se alcanza la sensibilidad y especificidad más alta, evaluar la capacidad discriminativa del test diagnóstico, es decir, su capacidad de diferenciar sujetos sanos versus enfermos y comparar la capacidad discriminativa de dos o más test diagnósticos que expresan sus resultados como escalas continuas. (Martínez P., 2007).

Se enfrentaron las variables principales contra los puntajes al minuto y a los 5 minutos.

Cuando se evaluó la asfixia y se comparó los resultados del puntaje de Apgar y del NRAS al primer minuto, la curva ROC evidenció que las dos pruebas tienen valores muy cercanos similares con 0,935 y 0,968 respectivamente; sin embargo, el puntaje de NRAS es superior al de Apgar por presentar un mayor índice de Youden que se calculó con la fórmula $(S+E-1)$, correspondiendo un punto de la curva ROC más cercano al ángulo superior izquierdo del gráfico.

Los resultados de la evaluación de la curva ROC a los 5 minutos demostraron que las dos pruebas tienen una importante área bajo la curva, con valores de 0,878 y 0,964 para el Apgar y el NRAS respectivamente; nuevamente el puntaje de la prueba NRAS tuvo un mayor índice de Youden.

Se incluyeron en este acápite los resultados de una valoración extra de la curva ROC a los 10 minutos, en aquellos recién nacidos que en los que por su estado clínico debió valorarse en este tiempo por ser relevante para el estudio. La diferencia fundamental con las dos primeras mediciones (a los minutos 1 y 5) fue que en esta curva se evidenció una disminución importante del índice de Youden para el puntaje de Apgar mientras que para el puntaje

de NRAS también disminuyó, pero, mantuvo su superioridad y su significancia estadística, con valores de p menores de 0,05.

En lo que tiene que ver con la reanimación neonatal, uno de los aspectos fundamentales dentro de la atención inmediata del recién nacido, luego de analizar la curva ROC para el primer minuto se observó que las dos pruebas tienen amplias áreas bajo la curva: 0,91 y 0,989 para Apgar y NRAS, respectivamente. Es importante resaltar aquí que el valor del índice de Youden para NRAS fue muy próximo al punto de la unidad lo que indica que su valor como prueba fue muy superior al del Apgar. Similares resultados se encontraron en el análisis realizado a los 5 minutos de vida, con valores de 0,83 y 0,92 para Apgar y NRAS, respectivamente.

La curva ROC analizada en la variable ventilación mecánica denota una reducción en su área bajo la curva, sin embargo, se mantiene su significancia estadística pues conserva valores de significancia asintótica con $p = 0$, una vez más, el puntaje de NRAS obtuvo valores superiores al de Apgar en el índice de Youden: 0,85 vs. 0,78 al primer minuto de vida. A los 5 minutos de vida, la tendencia se mantuvo con 0,74 para Apgar y 0,89 para NRAS.

En aquellos recién nacidos que requirieron una tercera valoración a los 10 minutos se evidenció valores de 0,676 vs. 0,780, para Apgar y NRAS respectivamente, con una diferencia en el índice de Youden de 0,104 a favor del segundo. Además, el puntaje de Apgar pierde la significancia estadística por presentar un valor de p mayor a 0,05 ($p = 0,068$), mientras que el de NRAS mantiene su superioridad con significancia estadística con $p = 0,004$.

Dentro del análisis estadístico valoramos sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo comparando cada variable estudiada con los puntajes enfrentados. Para el efecto se tomó como la prueba de oro al puntaje de Apgar.

Con respecto a la variable asfixia, la sensibilidad fue de 0,75, la especificidad de 0,94, el valor predictivo positivo fue de 0,80 y el valor predictivo negativo fue de 0,93, lo que indica

que, para esta variable, la prueba de NRAS tiene valores significativos que ayudarían en una evaluación temprana de la asfixia, al ser una de las principales causas de mortalidad en los recién nacidos (Sánchez Y, Ausecha L, Pérez C, Pacheco R, 2014).

Para la variable de reanimación neonatal, se obtuvo una sensibilidad de 0,54, especificidad de 0,98, valor predictivo positivo de 0,93 y valor predictivo negativo de 0,79. Lo que indica que, para esta variable, este score no tiene valor en cuanto a sensibilidad, pero en el resto de resultados sí presenta utilidad. A pesar de ser un puntaje creado con este propósito, para este efecto, en nuestro estudio los resultados no fueron satisfactorios.

Los resultados para la variable ventilación mecánica fueron los siguientes: sensibilidad de 0,52, especificidad de 0,87, valor predictivo positivo 0,5 y valor predictivo negativo de 0,88. El NRAS presentó una sensibilidad y un valor predictivo positivo no significativos, la especificidad y el valor predictivo negativo tuvieron valores por encima de 0,7; estos resultados le restan utilidad a esta prueba en cuanto a la determinación de la necesidad del recién nacido de ventilación mecánica.

En la prueba de Wilcoxon calculada con un nivel de confianza del 95% se rechazó la hipótesis nula, existiendo una diferencia significativa entre los puntajes de Apgar y de NRAS, tanto al minuto como a los cinco minutos de vida, demostrándose así que la prueba de NRAS no es inferior a la de Apgar.

Según los resultados de la prueba de Chi cuadrado y de la prueba exacta de Fisher existió una diferencia entre las dos puntuaciones con un nivel de confianza del 95% y un valor de p menor a 0,05. Además, se pudo apreciar que el valor de p de la razón de verosimilitud y de la asociación lineal por lineal fue menor de 0,05 comprobándose nuevamente que la prueba de NRAS no es inferior a la de Apgar.

Creemos que es necesario un estudio multicéntrico a nivel nacional para confirmar y fortalecer la evidencia encontrada en este trabajo de investigación, con amplificación en las variables clínicas de estudio, con el objetivo de mejorar la atención de los recién nacidos.

CAPÍTULO VI

6.1 CONCLUSIONES

- A través de las pruebas estadísticas realizadas hemos demostrado que el Score de Reanimación y Adaptación Neonatal (NRAS) no es inferior al puntaje de Apgar en cuanto al diagnóstico de asfixia en los recién nacidos de la Unidad de Neonatología del Hospital General Enrique Garcés.
- Tras comparar puntuaciones bajas, tanto en el score de Reanimación y Adaptación Neonatal NRAS como en el de Apgar, se estableció la necesidad de reanimación neonatal en neonatos con puntuaciones bajas del nuevo score.
- Se logró predecir la necesidad de ventilación mecánica en los recién nacidos con puntuaciones bajas en el score de Reanimación y Adaptación Neonatal NRAS frente al puntaje de Apgar.
- Se logró definir que el score de NRAS tiene una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asfixia que podría influir en el pronóstico neurológico a largo plazo en los recién nacidos.
- Al confirmar que la prueba de NRAS no es inferior al Apgar podría sustituir a esta última en la valoración inicial del recién nacido.
- Con esta nueva prueba se proporciona una nueva herramienta de fácil aplicación y comprensión para la determinación del estado de transición en los recién nacidos.

6.2 RECOMENDACIONES

- Recomendar el uso del score de Apgar de manera vinculada con el score de Reanimación y Adaptación Neonatal (NRAS) en la valoración inicial de los recién nacidos en las salas de parto de cualquier nivel de atención materno infantil.
- Incorporar el score NRAS como un útil predictor de la necesidad de ventilación mecánica en los recién nacidos con puntuaciones bajas.

- Establecer el score NRAS como referente para determinar las maniobras de reanimación realizados en recién nacidos con puntajes bajos.
- Ejecutar la nueva prueba en la sala de partos para ayudar a determinar el diagnóstico temprano de asfixia en los recién nacidos.
- Añadir esta nueva prueba al conjunto de evidencia que se emplea en la sala de partos, debido a que sus parámetros son objetivos, incorpora las maniobras reanimación establecidas en el programa de reanimación neonatal.
- Implementar la nueva herramienta es accesible y no requiere personal demasiado especializado para su realización.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albrecht, ED y Pepe, GJ (2010). Regulación de estrógenos de la angiogénesis placentaria y el desarrollo ovárico fetal durante el embarazo de primates. *Revista internacional de biología del desarrollo* , 54 (2-3), 397–408. <https://doi.org/10.1387/ijdb.082758ea>

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE. (2015). The Apgar Score. *PEDIATRICS*. Volume 136, number 4.

American College of Obstetrics and Gynecology (2014), Task Force on Neonatal Encephalopathy, American Academy of Pediatrics. Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome. 2nd ed. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; VOL. 123, NO. 4, APRIL 2014.

Apgar V. (1953). A Proposal for a ‘New Method of Evaluation of the Newborn. *Current Researches in Anesthesia and Analgesia*. July-August.

Arias, D. Narváez, C. (2016) Atención al recién nacido con hipertensión pulmonar persistente. *Repertorio de Medicina y cirugía*.

Bernhard W. (2016). Lung Surfactant: Function and Composition in the context of Development and Respiratory Physiology Wolfgang. Children’s Hospital, Eberhard-Karls-University, Tübingen, Germany. *Annals of Anatomy*.

Cabanyes, J. (2014). Comportamiento fetal: una ventana al neurodesarrollo y al diagnóstico temprano. *Revista Pediatría Atención Primaria*.

- Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS (2013). Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia. Guía de práctica clínica del recién nacido sano. Guía para profesionales de la salud - Guía No. 02. 2013.
- Cerda J., Cifuentes L. (2012). Uso de curvas ROC en investigación clínica. Aspectos teórico-prácticos. *Rev Chil Infect* 2012; 29 (2): 138-141.
- Colmenero M. et al. (2010). Revisión. Utilidad de la ecografía pulmonar en la unidad de medicina intensiva. *Med Intensiva*. 2010;34(9):620–628
- Cunningham, F. Leveno, K. Bloom, S. Hauth, J. Rouse, D. Spong, C. (2010). *Williams Obstetricia., 23ª edición. México*. Mc Graw Hill.
- Delabaere, A. Gallot, D. (2016). Fisiología fetal. EMC. Pediatría.
- Fernández, C. Weisman, L. Kim, M. (2018). Physiologic transition from intrauterine to extrauterine life. Uptodate.
- Flores, J. Cruz, F. Orozco, G. Vélez, A. (2013). Hipoxia perinatal y su impacto en el neurodesarrollo. *Rev. Chil. Neuropsicol.* 8(1): 26-31.
- Gasque, J. (2014). Hipertensión pulmonar persistente en niños recién nacidos. Conceptos recientes. *Revista Mexicana de Pediatría*.
- Gillam-Krakauer M, Gowen Jr CW2. (2019) Birth Asphyxia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): 2019 Nov 8. ID de estantería: NBK430782 PMID: 28613533
- Gomella, T. Eyal, F. Mohammed, F. (2020) *Neonatología. Tratamiento, procedimientos, problemas durante la guardia, enfermedades y fármacos. Octava edición. Nueva York*. Mc Graw Hill.

Hernández, R. Fernández, C. y Baptista, P. (2014). Metodología de la Investigación. México. McGRAW-HILL / INTERAMERICANA EDITORES, S.A. DE C.V.

Jurdi SR, Jayaram A, Sima AP, Hendricks Muñoz KD. (2015) Evaluation of a comprehensive delivery room neonatal resuscitation and adaptation score (NRAS) compared to the Apgar score: a pilot study. Glob Pediatr Health. 2015; 2:2333794X15598293.

Karlen K. El Programa S.T.A.B.L.E. (2006) Cuidados Post-reanimación y Pre-Transporte para Neonatos Enfermos. Guía para Personal de Salud Neonatal – 5 Edición. 2006.

Keating E. et al. (2012). A modified squeeze-out mechanism for generating high surface pressures with pulmonary surfactant. Biochimica et Biophysica Acta 1818 (2012) 1225–1234.

Kishore U., et al. (2006). Surfactant proteins SP-A and SP-D: Structure, function and receptors. Molecular Immunology 43 (2006) 1293–1315.

Koos B., Rajae A. (2014). Chapter 8. Fetal Breathing Movements. Advances in Experimental Medicine and Biology 814. Springer Science+Business Media New York.

Mac Donald, M. Seshia, M. Avery Neonatología. (2017). *Diagnóstico y tratamiento del recién nacido. Séptima edición. Barcelona-España. Wolters Kluwer*

Martínez, P. Comparación de pruebas diagnósticas desde la curva ROC (2007). Rev Colomb Est. Vol. 30 No. 2. pp. 163 a 176.

Moore, K. & Persaud, T. (2013). *Embriología clínica del desarrollo del ser humano. Novena edición. Madrid: Elsevier.*

Morgan-Ortiz, F. Morgan-Ruiz, F. Quevedo-Castro, E. Gutiérrez-Jiménez, G. Báez-Barraza, J. (2015). Anatomía y fisiología de la placenta y líquido amniótico. REVMEDUAS.

Nápoles, D. Piloto, M. (2014). Fundamentaciones fisiopatológicas sobre la asfixia. Medisan.

Pupo I., Maceo S., Alonso R., Morán R., Sánchez K., Izquierdo M. (2017). Caracterización de la ventilación neonatal en el Servicio de Neonatología del Hospital Ginecobstétrico de Guanabacoa (2013 - 2015). *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2017;43(1).

Romero, H. Peña, J. (2014) Manejo del paciente pretérmino con ductus arterioso persistente. *Repertorio de Medicina y Cirugía*. Vol. 23 N° 3.

Saavedra, G. , & Rojas, C. (2011) Evaluación neurológica del recién nacido. *Revista Gastrohnp* Año 2011 Volumen 13 Número 1.

Sadler, T.W. (2016). *Embriología Médica de Langman*. Wolters Kluwer.

Saliba, E. Lopez, E. Storme, L. Tourneux, P. Favrais, G. (2018). Fisiología del feto y del recién nacido. Adaptación a la vida extrauterina. EMC. Pediatría.

Sánchez, Y. Ausecha, L. Pérez, C. Pacheco, R. (2014). Frecuencia y determinantes de la asfixia perinatal en un servicio especializado de salud, Popayán Colombia. *Interdisciplinary Journal of Epidemiology and Public Health*.

Santos Trapote, S. (2017). *Integración de los reflejos primitivos como génesis del desarrollo motor* (Tesis de fin de grado). Universidad Internacional de la Rioja. Palencia.

Schittny J. (2017). Development of the lung. *Cell Tissue Res* (2017) 367:427–444.

Simon I., Bragg B. APGAR Score. (2019). StatPearls. Bookshelf ID: NBK470569PMID: 29262097.

- Solimano A. et al. (2012). Cuidados Iniciales de Recién Nacidos en Riesgo. ACoRN. Sociedad Neonatológica ACoRN.
- Suárez, B., & Araya, G. (2018). Síndrome hipotónico como manifestación de enfermedad neuromuscular hereditaria de la infancia. *Revista médica clínica los condes*. 29(5) 502-511].
- Tejera, C. Bas, M. Suárez, P. Antúnez, M. Falcón, H. (2014). Ductus arterioso persistente en el prematuro. Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias. España.
- Turan, S. Miller, J, Baschat, A. (2010) Integración de pruebas y manejo de la restricción del crecimiento fetal. *Semin Perinatol* 2010; 32:194-200.
- Warburton D. et al. (2010). Chapter three. Lung Organogenesis. *Curr Top Dev Biol*. 2010; 90: 73-158.
- Weiner G., et al. (2016). Reanimación neonatal, 7.a edición. American Academy of Pediatrics. ISBN: 978-1-61002-026-8.
- Witcher T. & et. (2018). Neonatal Resuscitation and Adaptation Score vs Apgar: newborn assessment and predictive ability Teresa J. 1 *Journal of Perinatology*.
- Woods JC, Schittny JC (2016) Lung structure at preterm and term birth. In: Jobe AH, Whitsett JA, Abman SH (eds) *Fetal lung development- clinical correlates & future technologies*. Cambridge University Press, New York, pp 126–140.
- Zeballos, G. Salguero, E. Aguayo, J. Gómez, C. Irlondo, M. (2016). Adaptación de las recomendaciones internacionales en estabilización y reanimación neonatal 2015. España: Anales de Pediatría.

ANEXOS

FORMULARIO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS:

Puntaje de Apgar

Signo / Puntaje	0	1	2
Frecuencia cardiaca	Ausente	< 100 latidos por minuto	> 100 latidos por minuto
Esfuerzo respiratorio	Ausente	Lento, irregular	Bueno, llanto
Tono muscular	Flácido	Cierto grado de flexión de las extremidades	Movimiento activo
Respuesta a la sonda nasal (comprobada después de limpiar la orofaringe)	Ausente	Gesticula	Tos o estornudo
Color	Azulado, pálido	Cuerpo rosado, extremidades azuladas	Completamente rosado

Primer minuto:

Cinco minutos:

Diez minutos:

Fuente: Apgar, 1953.

Elaborado por: Unidad de Neonatología, Hospital General Enrique Garcés.

Puntaje NRAS

Ítem / Puntaje	0	1	2
Frecuencia cardiaca (C1)	Ausente	< 100 latidos por minuto	> 100 latidos por minuto
Soporte cardiovascular (C2)	Sin respuesta a las compresiones torácicas	La frecuencia cardiaca mejora a > de 60 latidos por minuto con compresiones torácicas	Sin soporte cardiovascular adicional
Respuesta refleja (Grasping palmar) (N1)	Sin reflejo de Grasping	Reflejo de Grasping incompleto (flexión parcial de los dedos)	Reflejo de Grasping completo (flexión completa de los dedos)
Oxígeno suplementario (R1)	> 40%	< 40%	Aire ambiental (21%)

Soporte respiratorio (R2)	Respiraciones con presión positiva sin esfuerzo respiratorio espontáneo	CPAP o ventilación a presión positiva con esfuerzo respiratorio espontáneo irregular	Sin soporte respiratorio adicional
Primer minuto:			SI
Cinco minutos:		Vigoroso antes del primer minuto	NO
Diez minutos:			

Fuente: Witcher, 2018.

Elaborado por: Unidad de Neonatología, Hospital General Enrique Garcés.

MATRIZ PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

VARIABLES									
Apgar									
		Prematuro extremo	Muy prematuro	Prematuro moderado	Prematuro tardío	A termino precoz	A término completo	A término tardío	Postérmino
Edad gestacional									
	Hombre	Mujer							
Sexo									
	0-3 Depresión severa	4-6 Depresión moderada	>7 Normal						
Puntaje									
	SI	NO							
Necesidad de reanimación neonatal									
	SI	NO							
Necesidad de ventilación mecánica									
	SI	NO							
Asfixia									
NRAS									
		Prematuro extremo	Muy prematuro	Prematuro moderado	Prematuro tardío	A termino precoz	A término completo	A término tardío	Postérmino
Edad gestacional									
	hombre	mujer							
Sexo									
Puntaje									
	SI	NO							
Necesidad de reanimación neonatal									
	SI	NO							

Necesidad de ventilación mecánica									
	SI	NO							
Asfixia									

Elaborado por: Chamorro E., Posso C., (2019)

REGISTRO FOTOGRÁFICO

ÁREA DEL ESTUDIO

Fotografía 1 Vista panorámica Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador



Fuente: Registro de fotografías Hospital Enrique Garcés, 2018

Fotografía 2 Entrada al servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador



Fuente: Registro fotográfico de las investigadoras, 2019.

Fotografía 3 Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador



Fuente: Registro fotográfico de las investigadoras, 2019.

Fotografía 4 Área de Recuperación, Centro Obstétrico, Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador



Fuente: Registro fotográfico de las investigadoras, 2019.

Fotografía 5 Cuna radiante para la recepción de recién nacidos, Quirófano, Centro obstétrico, Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador



Fuente: Registro fotográfico de las investigadoras, 2019.

LAS INVESTIGADORAS

Fotografía 6 De izquierda a derecha, Dra. Diana Posso y Dra. Emilia Chamorro. Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador



Fuente: Registro fotográfico de las investigadoras, 2019.

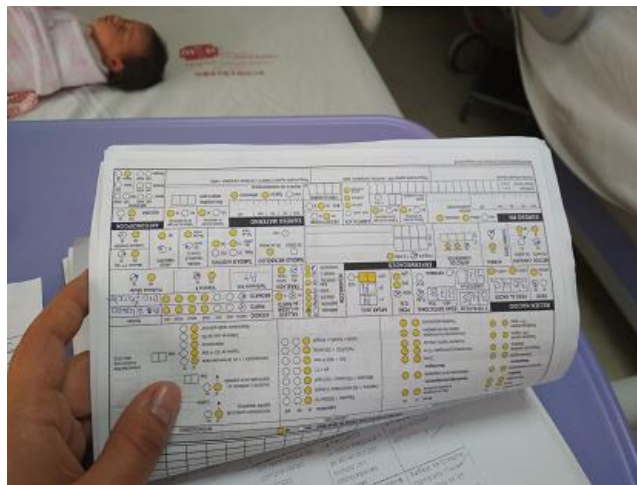
Fotografía 7 De izquierda a derecha, Dra. Diana Posso y Dra. Emilia Chamorro.
Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador



Fuente: Registro fotográfico de las investigadoras, 2019.

REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS

Fotografía 8 Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador



Fuente: Registro fotográfico de las investigadoras, 2019.

TRABAJO DE CAMPO

Fotografía 9 Dra. Emilia Chamorro, Área de Recuperación, Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador



Fuente: Registro fotográfico de las investigadoras, 2019.

Fotografía 10 Dra. Diana Posso, Área de Recuperación, Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador



Fuente: Registro fotográfico de las investigadoras, 2019.

Fotografía 11 Dra. Emilia Chamorro, Área de Recuperación, Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador



Fuente: Registro fotográfico de las investigadoras, 2019.

Fotografía 12 Dra. Diana Posso, Área de Recuperación, Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador



Fuente: Registro fotográfico de las investigadoras, 2019.

Fotografía 13 Dra. Diana Posso, Área de Hospitalización, Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador



Fuente: Registro fotográfico de las investigadoras, 2019.

EXAMEN FÍSICO DEL RECIÉN NACIDO

Fotografía 14 Dra. Emilia Chamorro, investigación del reflejo de Grasping o prensión palmar, Área de Recuperación, Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador



Fuente: Registro fotográfico de las investigadoras, 2019.

LOS COLABORADORES

Fotografía 15 De izquierda a derecha, Dr. Fernando Agama Cuenca, Tutor Académico, Dra. Emilia Chamorro, Dra. Diana Posso, Dra. Taryn Rosero, Internos rotativos de medicina, Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador



Fuente: Registro fotográfico de las investigadoras, 2019.

Fotografía 16 De izquierda a derecha, Dra. Ana María Orozco, Dra. Emilia Chamorro, Dra. Taryn Rosero, Dr. Iván Castillo, Servicio de neonatología Hospital Enrique Garcés / Quito – Ecuador



Fuente: Registro fotográfico de las investigadoras, 2019.