

Universidad San Carlos de Guatemala
Centro Universitario Metropolitano
Facultad de Ciencias Médicas

“RELACIÓN DEL ÍNDICE CARDIO – TIMO TORÁCICO Y EL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA TIPO I EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS, CONTROLANDO FACTORES CONFUSORES”

Estudio transversal realizado en hospitales regionales de Escuintla, Zacapa y Antigua Guatemala en el año 2020.

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Oscar Eduardo González Orellana
Andrea Gabriella Reyes Hernández
Monica Mishel Morales Monzón

Médico y Cirujano

Guatemala, agosto de 2020

El infrascrito Decano y el Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Los estudiantes:

Oscar Eduardo González Orellana	201210085	2440271290205
Andrea Gabriella Reyes Hernández	201310022	2226705760101
Monica Mishel Morales Monzón	201310141	2935254980101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médica y Cirujana en el grado de licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

RELACIÓN DEL ÍNDICE CARDIO – TIMO TORÁCICO Y EL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA TIPO I EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS, CONTROLANDO FACTORES CONFUSORES

Estudio transversal realizado en los hospitales regionales de:
Escuintla, Zacapa y Antigua Guatemala, 2020

Trabajo asesorado por el Dr. Erwin Enrique Castellanos Hernández, co-asesorado por los Drs. Alma Marina Monzón Yupe, y Dr. Dorian Edilzar Ramírez Flores, revisado por el Dr. José Leonel Miranda Barrios, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el doce de agosto del dos mil veinte



C. César Oswaldo García García
Coordinador

Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
Decano



El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

Oscar Eduardo González Orellana	201210085	2440271290205
Andrea Gabriella Reyes Hernández	201310022	2226705760101
Monica Mishel Morales Monzón	201310141	2935254980101

Presentaron el trabajo de graduación titulado:

RELACIÓN DEL ÍNDICE CARDIO – TIMO TORÁCICO Y EL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA TIPO I EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS, CONTROLANDO FACTORES CONFUSORES

Estudio transversal realizado en los hospitales regionales de:
Escuintla, Zacapa y Antigua Guatemala, 2020

El cual ha sido revisado y aprobado como profesora de esta Coordinación: la **Dra. María Estela Vásquez Alfaro** y, al establecer que cumple con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se les AUTORIZA continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General. Dado en la Ciudad de Guatemala, el doce de agosto del año dos mil veinte.



“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

C. César Oswaldo García García
Coordinador

Guatemala, 12 de agosto del 2020

Doctor
César Oswaldo García García
Coordinador de la COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

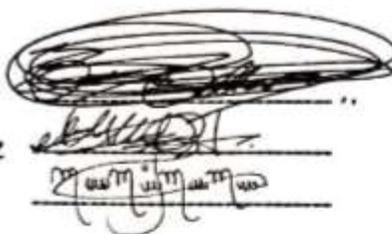
Dr. García:

Le informamos que nosotros:

Oscar Eduardo González Orellana

Andrea Gabriella Reyes Hernández

Monica Mishel Morales Monzón



Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**RELACIÓN DEL ÍNDICE CARDIO - TIMO TORÁCICO Y EL SÍNDROME
DE DIFICULTAD RESPIRATORIA TIPO I EN RECIÉN NACIDOS
PREMATUROS, CONTROLANDO FACTORES CONFUSORES**

Estudio transversal realizado en los hospitales regionales de:
Escuintla, Zacapa y Antigua Guatemala, 2020

Del cual el asesor, co-asesores y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor (a): Dr. Erwin Enrique Castellanos Hernández

Co-asesores: Dra. Alma Marina Monzón Yupe

Dr. Dorian Edilzar Ramírez Flores

Revisor (a): Dr. José Leonel Miranda Barrios

Reg. de personal: 18153

Dr. Erwin Enrique Castellanos Hernández
Médico y Cirujano
Especialista
Subj. No. 3255

Dorian E. Ramírez F.
MSc en Salud Pública
Col. 12325

Dr. JOSÉ LEONEL MIRANDA BARRIOS MSc
MAESTRO EN PEDIATRÍA
COLEGIADO 8425

ACTO QUE DEDICO:

A mi madre Aida Orellana, quien a lo largo de estos años demostró todo su amor con apoyo, paciencia, y fe en mí. Por cada quetzal, cada almuerzo, cada llamada durante los turnos, nadie se merece más este logro que ella. Muchas gracias.

A mi hermano Carlos Gerardo, quien jamás dudo que alcanzaría esta meta, y en todo momento extendió su mano cuando más lo necesite. Muchas gracias.

A mi May Elena Victoria Orellana, siempre una inspiración, siempre presente en cada acción de mi vida, cada enseñanza tuya hicieron de mi un buen hombre, gracias hasta el cielo May.

A Andrea Reyes También autora de este trabajo de graduación, muchas gracias por tu amor y apoyo en esta carrera, eres parte de mi vida, y sin tu ayuda esta meta no sería posible, gracias por ser mi mano derecha y mi compañía idónea estos años.

Al Dr. Erwin Castellanos No alcanzaran las palabras para agradecer todo el conocimiento que aporto para formarme como médico, muchas gracias doctor por compartir su conocimiento a lo largo de los años.

Al Dr. José Miranda Quien desde primer año demostró ser un gran catedrático, siempre en buscando el beneficio del estudiante.

Al Dr. Dorian Ramírez Gracias por todo el conocimiento, tiempo, y esfuerzo que aporto a este trabajo de graduación. Este es un proyecto que sin su ayuda no hubiera sido posible.

A mis Amigos Carlos López, Manuel Pineda, gracias por su apoyo en mi formación, gracias por su amistad en los momentos difíciles de la carrera.

A la familia Tías, tíos, primos, quienes han estado pendientes de mi formación, ayudando año con año, este es un logro más para el apellido Orellana.

A la familia Hernández Silva Lucrecia, Irma Yolanda (Tita), María Fernanda, y Armando Reyes, sin ser mi familia estuvieron como apoyo en momentos difíciles, muchas Gracias.

A Dora Vargas En esta carrera se necesitan los mejores aliados y las mejores personas al lado, gracias "seño Dora" por todo el apoyo.

A la Facultad Universidad San Carlos de Guatemala, y todos los catedráticos que participaron directamente en mi formación.

**De Ciencias
Médicas**

Oscar Eduardo González Orellana

ACTO QUE DEDICO:

A Dios Quien en Isaías 41:10 me dijo al inicio de esta carrera “No temas, que yo soy contigo; no desmayes, que yo soy tu Dios que te esfuerzo: siempre te ayudaré, siempre te sustentaré con la diestra de mi justicia”. Por ser fiel a tus promesas te agradezco Padre.

Mis Padres Por apoyarme incondicionalmente en mi viaje por medicina, por llevarme de nuevo a la cordura en mis momentos de más oscuridad y estrés. Solo ustedes saben lo mucho que esto ha demandado de mí y lo duro que han sido los cambios. Les agradezco todo lo que han invertido en mí y siempre recogerme a las 3:00 de la mañana al terminar el turno. Los amo.

Mi Tita El día que inicie en la carrera me dijo “a ver si la miro graduarse”. ¡Lo logramos Tita! Le agradezco infinitamente sus palabras de aliento, prestarme su cama solo para tener “5 minutos más” de sueño antes de reiniciar el día, la deliciosa comida para el turno y todo el amor que me demuestra día a día. Le agradezco ser mi segunda madre, no tiene una idea lo que usted significa para mí.

MaFer Mi hermana, te agradezco las risas en los momentos de estrés, las peleas porque “estoy insoportable” post turno, por admirarme y pensar de mí que soy cosas que ni yo me creo. Gracias por ser mi “sidekick”, mi fan #1 y en muchas ocasiones mi más grande inspiración. Quiero ser como vos cuando crezca.

Óscar Orellana ¡Amor si se pudo! Te agradezco haberte unido a mí en este viaje, muchas gracias por ser mi red de apoyo, por creer en mí y por celebrar cada uno de mis logros. Que bendición tenerte en mi vida, me has enseñado lo que es ser un buen médico, pero sobre todo lo que es ser un buen ser humano. Te amo.

Familia en general No saben cómo me gustaría nombrar a cada uno en esta dedicatoria. Les agradezco el haberme apoyado de una forma u otra, este logro es de todos, sin ustedes no hubiera podido llegar hasta aquí, no soy tan fuerte. Mil gracias.

Familia Orellana Y a la familia Orellana quienes me adoptaron como parte de la familia y me extendieron la mano para ayudarme en más de una ocasión, infinitas gracias.

Amigos, Amigas Gracias por ser parte de mi vida, por haberme apoyado y por seguir allí incondicionalmente.

Asesor y revisores de tesis Les dedico una ovación de pie, son unos profesionales y seres humanos excepcionales. En las palabras de William Ward “El profesor mediocre cuenta. El buen maestro explica. El maestro superior demuestra. El gran maestro inspira.” Muchas gracias por haberme inspirado en esta carrera.

ACTO QUE DEDICO:

- A Dios** Por iluminarme a lo largo de este camino y enseñarme el poder de tu amor, por permitirme este logro en compañía de las personas más importantes para mí a pesar de la adversidad del tiempo.
- A mis padres** A ti mami, quien al graduarte de médico y cirujano con todo tu esfuerzo me dedicaste tu trabajo de graduación, ahora yo te puedo dedicar mi esfuerzo, con todo mi amor, eres mi motivación y ejemplo a seguir, porque con tu amor de madre mueves el mundo.
A ti papi por tus sabios consejos, ser mi apoyo incondicional y saber cómo alegrar los días malos con todo tu amor y alegría, te dedico este esfuerzo con todo mi amor.
Los amo, les agradezco por darme aliento cuando ya no tenía, ser mi luz e inspiración, porque nunca faltaba su llamada en mis turnos, por consentirme y mimarme aún más post turno y sobre todo gracias por amarme. ¡Lo logramos, ahora somos tres!
- A mis hermanos** A mi hermanita Gabriela Morales (mi Bocha), por ser mi confidente y siempre alegrar mis días con tus ideas ocurrentes, recuerda que yo siempre estaré para apoyarte y protegerte.
A Diana, Paula y Pablo Morales (mis hermanotes), por ser hermanos ejemplares, brindarnos su cariño, y enseñarnos a Gaby y a mi sobre nobleza, gracias por formar parte de este paso y estar en mi vida.
- A mis abuelitos** Por su dulzura y bondad, y a mis abuelitos del cielo, siempre están en mi corazón y sé que están orgullosos.
- A familia en general** Por acompañarme en esta trayectoria, por todo su apoyo y cariño.
- A mis asesores y revisor** Porque sin ustedes esto no habría sido esto posible.
Dr. Erwin Castellanos: gracias por su entrega a la enseñanza y apoyarnos sin durarlo durante la realización de esta tesis.
Dra. Alma Monzon: por ser el ejemplo de médico que quiero ser y por todo su cariño y dedicación.
Dr. Dorian Ramírez: por nunca perder la fe en nosotros y ser una luz cuando estábamos perdidos, de corazón, gracias por todos su invaluable guía, tiempo y apoyo incondicional.
Dr. Leonel Miranda: gracias por su entusiasmo y apoyo.
Dra. Magda Velásquez: gracias por ser una excelente persona que nos brindó sin dudar su apoyo cuando lo necesitamos.

“Lo que con mucho trabajo se obtiene, más se ama”
Aristóteles

Monica Mishel Morales Monzón

De la responsabilidad del trabajo de graduación

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido de trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajo de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llega a determinar y comprobar que incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes.

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la relación del índice cardio – timo torácico (ICT/T) y el síndrome de dificultad respiratoria tipo I (SDR I) en recién nacidos prematuros (RNP), controlando factores confusores, en hospitales regionales de Escuintla, Zacapa y Antigua Guatemala en 2020. **POBLACIÓN Y MÉTODOS:** Estudio transversal prospectivo en 228 RNP, con análisis multivariado y aval del Comité de Bioética en Salud de la Facultad de Ciencias Médicas. **RESULTADOS:** El 49.56% (113) de RNP desarrollaron SDR I, con una media de ICT/T de 0.43, DE ± 0.05 , edad gestacional media de 32.75 semanas, DE ± 2.00 semanas, partos por cesárea transperitoneal 68.85% (157), el sexo masculino representó el 50.43% (115) respecto al sexo femenino con 49.56% (113), media del peso de RNP con SDR I fue de 1752.16 gramos, DE ± 656.90 gramos, diferencia de medias del ICT/T en RNP con y sin SDRI $t=0.12$ ($p= 0.001$), razón de probabilidad OR= 65.05 ($p<0.001$), las variables con influencia significativa fueron diabetes ($p= 0.03$) y edad gestacional ($p<0.001$). **CONCLUSIONES:** Más de la mitad de los RNP nace por cesárea transperitoneal, poco más de la mitad es de sexo masculino, con un peso medio de 1752.16 gramos, edad gestacional media de 32.75 semanas y un ICT/T medio de 0.43, existe una diferencia media significativa del ICT/T de los RNP que presentan SDRI respecto a los que no, además de una asociación positiva entre un ICT/T ≥ 0.40 y el SDR I; las variables con verdadera influencia significativa son diabetes y edad gestacional.

PALABRAS CLAVE: Recién nacido prematuro, síndrome de dificultad respiratoria tipo I, timo.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO DE REFERENCIA	3
2.1 Marco de antecedentes.....	3
2.2 Marco referencial	6
2.2.1 Definición del síndrome de dificultad respiratoria tipo I	6
2.2.2 Embriología	7
2.2.3 Incidencia del síndrome de dificultad respiratoria tipo I.....	11
2.2.4 Fisiopatología y patogénesis del síndrome de dificultad respiratoria tipo I.....	13
2.2.5 Surfactante en la fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria tipo I	14
2.2.6 Factores de riesgo del síndrome de dificultad respiratoria tipo I.....	16
2.2.7 Diagnóstico del síndrome de dificultad respiratoria tipo I	19
2.2.8 Tratamiento	23
2.2.9 Índice cardio – timo torácico	26
2.3 Marco teórico	29
2.3.1 Teoría del efecto del estrés sobre la involución tímica.....	29
2.3.2 Teoría del tamaño del timo en relación con el desarrollo pulmonar	30
2.4 Marco conceptual.....	31
2.5 Marco geográfico	33
2.6 Marco demográfico	34
2.7 Marco institucional	36
2.8 Marco legal	37
3. OBJETIVOS	39
3.1 Objetivo general:	39
3.2 Objetivos específicos:	39
4. HIPÓTESIS	41
4.1 Hipótesis de investigación.....	41
5. POBLACIÓN Y MÉTODOS	43
5.1 Enfoque y diseño de investigación	43
5.2 Unidad de análisis y de información	43
5.3 Población y muestra.....	43
5.4 Selección de los sujetos a estudio.....	45
5.5 Definición y operacionalización de variables	46
5.6 Recolección de datos.....	50

5.6.1	Técnicas	50
5.6.2	Procesos	50
5.6.3	Instrumentos.....	51
5.7	Procesamiento y análisis de datos:	52
5.8	Alcances y límites de la investigación	55
5.9	Aspectos éticos de la investigación	55
5.10	Categoría de riesgo.....	57
6.	RESULTADOS	59
7.	DISCUSIÓN	65
8.	CONCLUSIONES	73
9.	RECOMENDACIONES	75
10.	APORTES	77
11.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
12.	ANEXOS	93
12.1	Anexo 1: Figura de las fases del desarrollo pulmonar	93
12.2	Anexo 2: Formulas para el calculo de la muestra	94
12.3	Anexo 3: Constancia de capacitación	96
12.4	Anexo 4: Instrumento de recolección de datos	97
12.5	Anexo 5: Consentimiento informado.....	98

1. INTRODUCCIÓN

Greenough A, Milner A, Rubatelli F, Bonafe L, Tangucci M, Spagnolo A, indicaron que el síndrome de dificultad respiratoria tipo I (SDR I) es un trastorno respiratorio que afecta con frecuencia a recién nacidos prematuros (RNP), debido a la formación de membranas hialinas, producto de la exudación masiva de proteínas plasmáticas en asociación con una lesión destructiva del epitelio de las vías aéreas terminales, se confirmó que la apariencia patológica del pulmón en el SDR I se debe a la interrupción de la segregación normal de los compartimientos de gas y liquido por la falta de agente tensioactivo. ^{1,2}

Waldemar C, Ambalavanan N, en 2011 indicaron que el SDR I sigue siendo una causa común de morbilidad en RNP en las unidades de cuidados intensivos neonatales, lo que se refleja en la Memoria de Estadísticas Vitales y Vigilancia Epidemiológica de Guatemala del año 2016 donde se reporto que el 17% de muertes neonatales fueron ocasionadas por el SDRI. ^{3,4}

Se ha descrito que múltiples factores de riesgo tanto maternos como fetales, crean situaciones de estrés que afectan el tamaño del timo neonatal reduciéndolo considerablemente en las primeras horas de vida, todo ello debido a la secreción de corticosteroides producto del estrés, esto a su vez aumenta la síntesis de todos los componentes del surfactante y el potencial estructural del pulmón acelerando el desarrollo morfológico, ya que los corticosteroides fetales endógenos modulan la tasa de desarrollo pulmonar así como diferenciación de tejidos. ^{5,6,7,8,9}

Factores de riesgo como diabetes gestacional, bajo peso al nacer y prematurez, disminuyen los niveles de corticosteroides endógenos, provocando inmadurez pulmonar y tímica, debido a esta influencia de corticosteroides en el tamaño del timo, el cálculo del índice cardio-timo torácico (ICT/T) durante las primeras 6 horas de vida puede ser de apoyo en el diagnóstico temprano del SDR I, por ser una patología con inmadurez pulmonar. ^{5,6,9,10,11,12,13}

Chen C, Yu K, Lin H, Yeh G, Hsu H, en el año 2000, buscaron la relación entre el ICT/T y eventos perinatales, concluyeron que el ICT/T era mayor en neonatos prematuros con SDR I que en los que no lo tenían, otro estudio realizado por Tooke L, Smith J, Griffith S, Maritz J, en 2010, tenia como objetivo determinar si el tamaño tímico en neonatos prematuros con SDR I podía ser utilizado para predecir la supervivencia de estos, concluyeron que hubo una relación estadísticamente significativa entre el ICT/T y la supervivencia del recién nacido ($p=0.029$) así como que los recién nacidos con un ICT/T promedio de 0.36 sobrevivieron y los que presentaron un ICT/T mayor a 0.40 tuvieron menor probabilidad de supervivencia. ^{11,13}

Un estudio realizado en 2017 por Wasim S, Pandita N, Kalra B, Bhat N, Saini M, tuvo como objetivo principal determinar el tamaño del timo de los recién nacidos diagnosticados con SDR I y su relación con la supervivencia del paciente, concluyeron que los recién nacidos prematuros con SDR I que fallecieron tuvieron un ICT/T mayor en comparación con los que sobrevivieron, además se estableció que medir el ICT/T en una radiografía de tórax es un estudio accesible y fácil para utilizar como marcador pronóstico.¹⁴

En Guatemala Castillo M, en el año 1982 realizó una tesis de grado con el objetivo de establecer la utilidad del ICT/T para la predicción del SDR I, este es el único estudio de su tipo en el país, concluyó que los recién nacidos con SDR I registraron un ICT/T mayor de 0.35 cm siendo el promedio de ICT/T en neonatos con SDR I mayor que el de los recién nacidos sanos pero similar a aquellos con otra patología pulmonar.⁵

De acuerdo con Santamaría R, la incidencia del SDR I fue mayor en prematuros menores de 32 semanas con un peso menor de 1500 gramos que no han recibido inductores de maduración pulmonar, en Guatemala un gran número de recién nacidos cumplen con estas características, según la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) en 2019, Guatemala tuvo una tasa de natalidad de 25.6 por cada mil habitantes, la mayor de Centroamérica y la segunda mayor de América latina, gran parte de estos nacimientos no se dieron a término, generando mayor predisposición al desarrollo de patologías como el SDR I.^{3,15,16,17,18}

El objetivo de esta investigación fue determinar la relación del ICT/T y el SDR I en recién nacidos prematuros, controlando factores confusores, en publicaciones internacionales se estudió la relación del ICT/T y el SDR I en el ámbito de la supervivencia, sin embargo, no se investigó la relación directa del ICT/T y el desarrollo del SDR I.

En el único estudio realizado a nivel nacional, se encontró que existe un vacío de conocimiento acerca de la relación ICT/T y SDR I pues no presentaba pruebas estadísticas que permitieran medir relación entre las variables, además no se analizó la fuerza de asociación entre la exposición y el desenlace, ni se consideró la influencia de potenciales factores de confusión.

Por lo que en esta investigación se respondió a la interrogante: ¿Cuál es la relación del índice cardio – timo torácico y el síndrome de dificultad respiratoria tipo I en recién nacidos prematuros, controlando factores confusores, en los hospitales regionales de Escuintla, Zacapa y Antigua Guatemala en el año 2020? mediante el análisis estadístico multivariado con medidas de tendencia central, prueba t student, odds ratio y una regresión logística múltiple.

2. MARCO DE REFERENCIA

2.1 Marco de antecedentes

2.1.1 Internacionales

El diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria tipo I se basa en la presencia de dificultad respiratoria progresiva en un recién nacido prematuro con un patrón granular o esmerilado, típico en una radiografía de tórax, esta patología es debida a la inmadurez morfológica y funcional del recién nacido, causando déficit del agente tensoactivo que resulta en la incapacidad de mantener una aireación y un intercambio gaseoso adecuado.^{6, 19, 20}

A medida que el feto se desarrolla el timo a su vez crece rápidamente y alcanza su mayor peso en proporción al peso corporal al nacer, los principales procesos relacionados con la involución del timo son la edad y estrés, por lo que cualquier forma de estrés agudo producirá un cambio significativo en los niveles de cortisol en sangre y por lo tanto un decremento en el tamaño del timo por timólisis en el recién nacido.^{12 13}

En 1979 Gewolb I, Lebowitz R, Taeusch H, realizaron el estudio titulado: Tamaño del timo y su relación con el síndrome de dificultad respiratoria, en el cual correlacionaron la proporción cardio- tímica torácica en 167 recién nacidos con y sin SDR I, con el objetivo de determinar si el ICT/T era un apoyo útil durante las primeras seis horas de vida para valorar el riesgo del recién nacido de adquirir SDR I, en este estudio se evaluaron radiografías obtenidas en el primer día de vida, durante las primeras seis horas de vida, con la finalidad de minimizar el efecto del estrés post natal en el tamaño del timo, esto redujo la población a un total de 88 recién nacidos con diagnóstico de SDR I.²¹

Se utilizó un análisis de comparación de medias por el método de t de student, los resultados evidenciaron que la media del ICT/T en todos los recién nacidos prematuros fue de 0.38, para los 88 recién nacidos prematuros la media del ICT/T fue de 0.40 ± 0.07 (SE = 0.01), esta se compara con la media del ICT/T de los 79 recién nacidos que no desarrollaron SDR I que fue de 0.35 ± 0.07 (SE=0.01) ($t = 4.27$; $P < 0.001$), describieron que utilizando la radiografía inicial de tórax (para eliminar los efectos de estrés en el tamaño del timo) existe un valor de ICT/T considerablemente mayor en los pacientes que desarrollaron SDR I que en los pacientes que no desarrollaron esta patología.²¹

Concluyó que el tamaño del timo puede ser afectado por glucocorticoides exógenos y endógenos independientemente de la edad gestacional, por lo que el ICT/T medido en las primeras horas puede ser un método útil para predecir la probabilidad de desarrollo de SDR I y en la supervivencia en recién nacidos que pesan más de 1030 g, pero no en recién nacidos más pequeños. Los factores que no se asociaron con el tamaño del timo fueron: estado materno del VIH, corioamnionitis clínica, sexo, edad gestacional y el recuento de linfocitos. ²¹

En el año 2000 en el Hospital escuela de Taipei en Taiwan, Chen C, Yu K, Lin H, Yeh G, Hsu H, realizaron un estudio retrospectivo titulado: Tamaño del timo y su relación con los eventos perinatales, con el objetivo de buscar una posible relación del ICT/ T y eventos perinatales, en una población de 156 recién nacidos mediante la comparación del ICT/T en dos grupos; en el primer grupo se analizaron las radiografías de tórax de recién nacidos a término 84 de ellos sanos y 20 enfermos, y un segundo grupo donde se incluyeron recién nacidos prematuros con y sin SDR I en donde se analizaron 52 radiografías de pacientes comprendidos en edades gestacionales de 24 a 36 semanas. ¹³

La metodología estadística abordada para buscar diferencias entre los grupos fue mediante t student, además de un análisis de varianza multivariado y co-variado aplicando el programa de computación Paquete Estadístico para la Ciencia Social (SPSS). Con un valor $p < 0.05$ estadísticamente significativo concluyeron que el ICT/T fue significativamente mayor en los neonatos prematuros con SDR I que en los neonatos prematuros sin SDR I, sin embargo, indicaron que los mecanismos subyacentes eran confusos. ¹³

Sugirieron que respirar con un pulmón inmaduro al nacer puede inducir un agotamiento adrenocortical rápido y provocar una disminución subsecuente del timo, por lo que mediante dicha hipótesis explicaron la diferencia significativa en ICT/T entre neonatos prematuros con y sin SDR I durante el periodo perinatal inmediato. ¹³

En el año 2010 Tooke L, Smith J, Griffith S, Maritz J, publican: El tamaño del timo al nacer en los recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria grave se puede utilizar para predecir la probabilidad de supervivencia, un estudio de cohorte retrospectivo, el cual tuvo como objetivo determinar el tamaño tímico en recién nacidos prematuros con SDR I y su utilización en la predicción de supervivencia, fue realizado en una población de 55 recién nacidos prematuros, quienes recibieron ventilación mecánica por SDR I en el Stellenbosch University and Tygerberg Children's Hospital, por lo que realizaron una toma del ICT/T en las siguientes 24 horas de vida de los recién nacidos correlacionando su valor a la supervivencia del paciente. ¹¹

Como métodos de análisis estadísticos utilizaron una comparación simple de variables y análisis de varianzas, para poder estudiar y predecir la supervivencia de los sujetos correlacionaron los coeficientes entre el ICT/T y variables numéricas de edad gestacional y peso. Con una $p = 0.029$ encontraron una relación estadística significativa entre el radio del ICT/T y la supervivencia del recién nacido, sin embargo, no se encontró una correlación entre el ICT/T y el grado radiológico diagnosticado de SDR I utilizando un valor $p = 0.736$.¹¹

Concluyeron que los niños con ICT/T promedio de 0.36 sobrevivieron y los que presentaron un ICT/T ≥ 0.40 tuvieron menor supervivencia, por lo que una relación cardio – tímica torácica medida en las 24 horas posteriores al nacimiento parece ser un indicador útil para ayudar a predecir el desarrollo de SDR I y supervivencia en recién nacidos prematuros que pesan más de 1 030 g.¹¹

En 2017 el Himalayan Institute of Medical Sciences en Dehradun, India publicó el estudio titulado: Tamaño del timo en recién nacidos prematuros con SDR y su relación con la supervivencia: estudio prospectivo observacional, incluyó 42 neonatos diagnosticados con SDR I en la unidad de cuidados intensivos neonatales, en un periodo de 9 meses, su objetivo fue determinar el tamaño del timo en los recién nacidos diagnosticados con SDR I y si este se relacionaba con la supervivencia del paciente.¹⁴

Los datos con una distribución continua normal fueron analizados con t student y los datos que no se distribuyeron normalmente se analizaron mediante la prueba de Mann - Whitney, utilizaron análisis de varianza (ANOVA) para variables de una vía y t student para comparar valores entre diferentes grupos, para encontrar la relación entre el ICT/T y la supervivencia del paciente utilizaron modelos de Mc Fadden, R cuadrado y R cuadrado ajustado, con un valor de $p = 0.05$.¹⁴

La media que se obtuvo de ICT/T en el estudio fue de 0.367 ± 0.026 , el valor medio de CT/T en los recién nacidos que sobrevivieron fue de 0.36 y de los que fallecieron de 0.38, no encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ($p = 0.33$), sin embargo la media del ICT/T de los recién nacidos prematuros con peso menor a 1000 gramos era más alto (0.41) en comparación con los recién nacidos con peso mayor.¹⁴

Concluyeron que los recién nacidos prematuros con SDR I que fallecieron tuvieron un ICT/T mayor en comparación con los que sobrevivieron, medir el ICT/T en radiografía de tórax es un estudio accesible y fácil para utilizar como marcador pronóstico, los recién nacidos prematuros con un ICT/T mayor de 0.40 deben ser observados de cerca para poder ser remitidos a centros equipados adecuadamente para el manejo de SDR I, por último indicaron que no encontraron una relación significativa entre la edad gestacional, sexo, modo de parto, administración de esteroides ante natales, presencia de asfixia perinatal o sepsis con el ICT/T.¹⁴

2.1.2 Nacionales

En 1982 Castillo M, realizó un estudio titulado Índice cardio timo torácico: su utilidad en diagnóstico temprano del recién nacido con síndrome de dificultad respiratoria, realizado en el Hospital General San Juan de Dios, con el objetivo de establecer la utilidad del ICT/T para la predicción del SDR I, se realizó en una población de 30 recién nacidos con edad gestacional de 28 a 36 semanas y una radiografía de tórax anteroposterior en las primeras 6 horas de vida. ⁵

Para el análisis estadístico se realizó una correlación simple entre las variables: Edad gestacional con el porcentaje de recién nacidos con SDR I, relación entre el ICT/T y el total de casos con y sin SDR I, relación entre la evolución clínica y los valores de ICT/T, relación entre el ICT/T y el promedio de peso en gramos y la relación entre el ICT/T con los puntajes promedios de APGAR en niños con y si SDR I. ⁵

Concluyó que la mayoría de recién nacidos con SDR I tienen un ICT/T mayor de 0.35, el promedio de ICT/T en neonatos con SDR I es mayor que el de los niños sanos pero similar a aquellos con otra patología pulmonar, el porcentaje de defunciones es directamente proporcional al aumento de ICT/T, por lo que indicó que el ICT/T puede ser una medida de apoyo para el diagnóstico temprano de SDR I. ⁵

2.2 Marco referencial

2.2.1 Definición del síndrome de dificultad respiratoria tipo I

Santamaria Muñoz R, indica que el síndrome de dificultad respiratoria (SDR I) debe tener su diagnóstico en la clínica del paciente, podrá denominarse así a todo neonato prematuro entre las semanas 28 a la 36, previamente no intubado, sin terapia con surfactante o expuesto a corticosteroides prenatales y que presente taquipnea, cianosis, disnea o signos de dificultad respiratoria como retracciones intercostales o subcostales así como esternales, con predominio de un patrón de respiración diafragmático y estridor, todo ello dentro de 4 a 6 horas post parto y que persiste o progresa dentro de las primeras 48 a 96 horas de vida. ^{15, 16}

Radiológicamente se pueden observar infiltrados finos conocidos como de sal y pimienta o vidrio despulido, reticulogranulares difusos como resultado de atelectasias extensamente dispersas, así como broncograma aéreo. ^{15, 16}

2.2.2 Embriología

Los factores que llevan al apareamiento del SDR I suelen estar relacionadas con la inmadurez anatómica y química del recién nacido, el grado de maduración puede afectar el crecimiento de otros órganos, entre ellos, el timo, por lo que para comprenderlo mejor debemos tener en consideración la embriología pulmonar y del timo.

2.2.2.1 Embriología pulmonar

De acuerdo con Sadler T, Moore, durante la cuarta semana del desarrollo embrionario, aproximadamente en el día 28, aparece el primordio respiratorio. Este antecede la aparición del divertículo respiratorio y se desarrolla caudalmente al cuarto par de bolsas faríngeas, se trata de una evaginación de la pared ventral de la faringe primitiva, que recibe el nombre de hendidura laringotraqueal. Esta hendidura esta revestida por endodermo, este se encarga del epitelio pulmonar, las glándulas de la laringe, la tráquea, los bronquios y el epitelio pulmonar. Por otro lado, los tejidos cartilagosos, musculares y conjuntivos se forman a partir del mesodermo esplácnico.^{22,23}

Transcurrida la cuarta semana la hendidura laringotraqueal forma un divertículo respiratorio (yema pulmonar) cuyo aspecto y localización dependen del aumento de Ácido Retinoico (AR), este a su vez incrementa la producción del factor de transcripción TBX4 que contribuye a la formación de la yema, posteriormente al crecimiento y diferenciación de los pulmones.²³

En un principio, la yema pulmonar se comunica con el intestino anterior, pero cuando el divertículo se expande, las crestas traqueo esofágicas la separan del intestino anterior, para luego fusionarse formando el tabique traqueo esofágico y dividir el esófago de la tráquea y las yemas pulmonares, la porción craneal del intestino anterior forma el primordio de la laringe, tráquea, bronquios y pulmones (tubo laringotraqueal) y la parte dorsal forma el primordio de la orofaringe y el esófago.^{22,23}

El revestimiento de la laringe proviene del endodermo del extremo craneal del tubo laringotraqueal y los cartílagos y músculos provienen del cuarto y sexto arcos faríngeos, posteriormente la mesénquima de estos arcos, procedente de células de la cresta neural, forma los cartílagos tiroides, cricoides y aritenoides. Cuando esto último sucede, se forman los ventrículos laríngeos de los que luego se diferenciarán las cuerdas vocales verdaderas y falsas. La epiglotis por otro lado se desarrolla de la parte caudal de la eminencia hipofaríngea.^{22,23}

Cuando se separa la yema pulmonar de intestino anterior, se forma la tráquea y dos bolsas laterales que reciben el nombre de yemas bronquiales. Iniciada la quinta semana cada yema se agranda para formar los bronquios principales derecho, el cual es ligeramente más grande, e izquierdo con una orientación más vertical al derecho, el primero forma tres bronquios secundarios y el segundo forma dos bronquios más, estos luego se convertirán en los tres lóbulos del lado derecho y los dos lóbulos del lado izquierdo. Luego de esto las yemas pulmonares se expanden dentro de la cavidad corporal, esto se da dentro de los canales pericardioperitoneales, primordios de las cavidades pleurales, y son los pliegues pleuroperitoneales y pleuropericardiales los que separan estos canales pericardioperitoneales, formando así las cavidades pleurales primitivas antes mencionadas.^{22,23}

Alrededor de la séptima semana inician su formación los bronquios segmentarios, habiendo diez en el pulmón derecho y ocho o nueve en el izquierdo. Posterior a ello se crean los segmentos broncopulmonares del pulmón adulto, lo constituyen cada bronquio segmentario y su masa circundante de mesénquima, al finalizar el sexto mes o hacia las 24 semanas se han formado alrededor de 17 ramificaciones y se desarrollan los bronquiolos respiratorios, después del nacimiento durante la vida posnatal se formarán otras seis a siete divisiones adicionales, éstas están reguladas por interacciones epitelio-mesenquimatosas entre el endodermo de las yemas pulmonares y el mesodermo visceral o esplácnico que las rodea, las señales son transmitidas por moléculas pertenecientes a la familia del factor de crecimiento de los fibroblastos.^{22,23}

Las placas cartilaginosas, el músculo liso, el tejido conjuntivo bronquial así como el tejido conjuntivo y los capilares pulmonares se forman a partir del mesénquima esplácnico circundante, mientras tanto los pulmones adquieren una posición más caudal, es así que al nacimiento la bifurcación de la tráquea se opone a las cuatro vértebras torácicas; los pulmones también adquieren una pleura visceral del mesénquima anteriormente mencionado; por otro lado la pleura parietal se deriva del mesodermo somático y recubre la pared torácica.^{22,23}

2.2.2.1.1 Maduración Pulmonar

Se divide en cuatro períodos: Período pseudoglandular, canalicular, sacular terminal y alveolar.

a. Período Pseudoglandular:

Ocurre en la semana 6 a 16, aquí el desarrollo del pulmón es similar a una glándula exocrina, al alcanzar la semana 16 ya se han formado todos los elementos importantes del pulmón, exceptuando aquellos implicados en el intercambio gaseoso, por lo que la respiración no es posible. Es aquí donde se llevan a cabo de 12 a 13 divisiones de las vías aéreas gracias a la participación del Factor Nuclear Homólogo-4 del Hepatocito (HFH-4).²⁴

b. Período canalicular

Sucede entre la semana 16 a la 26, en este período los segmentos craneales de los pulmones maduran con mayor rapidez que los caudales, aumentan de tamaño las luces de los bronquios y bronquiolos terminales y se vasculariza grandemente el tejido pulmonar. Cerca de la semana 24 cada bronquiolo terminal ha dado lugar a dos o más bronquiolos respiratorios, estos a su vez se dividen en tres a seis conductos tubulares, que reciben el nombre de conductos alveolares. Cuando este período finaliza es posible la respiración, esto se debe a que se desarrollan los primordios de los alvéolos, llamados sáculos terminales, y la vascularización del tejido pulmonar es adecuada, las células precursoras de los neumocitos que se encuentran en los primordios de los alvéolos al hacer contacto con los vasos capilares forman una membrana alveolocapilar y comienza la producción del factor surfactante pulmonar gracias a los neumocitos tipo II al finalizar esta etapa. Durante esta participan el factor de transcripción tiroideo (TTF-1), HNF-4, y el factor nuclear 3- α de los hepatocitos (HNF3- α). Los sistemas respiratorios aún son relativamente inmaduros y los fetos con frecuencia fallecen.^{23,24}

c. Período sacular terminal

Ocurre entre la semana 26 hasta el nacimiento, se desarrolla una gran cantidad de sáculos terminales y su epitelio se torna muy delgado, los capilares se abultan hacia estos alvéolos en desarrollo y se establece la barrera sangre-aire por medio del contacto íntimo entre las células epiteliales y endoteliales. Esta barrera permite un intercambio gaseoso adecuado para que el feto sobreviva si nace prematuro.^{23, 24}

En la semana 26, los sáculos terminales se recubren principalmente de células epiteliales escamosas de origen endodérmico, las células alveolares de tipo I o neumocitos, a través de los cuales ocurre el intercambio gaseoso. Entre las células epiteliales escamosas hay células epiteliales secretoras que reciben el nombre de células alveolares de tipo II que secretan el surfactante pulmonar, una mezcla compleja de fosfolípidos que se detallará posteriormente; en este proceso participan los factores de transcripción TTF-1 y HNF-3 β . La maduración de los neumocitos tipo II y la producción de surfactante es variable entre edades gestacionales y aumenta en las etapas finales del embarazo.^{23, 24}

La producción de surfactante inicia en la semana 20, pero se presenta en cantidades muy escasas y no alcanza niveles adecuados hasta las semanas 26 y 28, antes de ello los pulmones son incapaces de un adecuado intercambio gaseoso, debido a que el área de superficie alveolar es insuficiente y la vascularización no está adecuadamente desarrollada.^{23, 24}

d. Período alveolar

Se da entre la semana 32 a los 8 años, es en este período que se define el término alvéolo como tal, estructuras análogas a ellos se encuentran presentes en los sáculos de 32 semanas. Es aquí cuando el revestimiento epitelial de los sáculos terminales se reduce a una capa en extremo delgada de células epiteliales escamosas, estas son las células alveolares de tipo I, y los capilares adyacentes sobresalen hacia los sáculos terminales. La membrana alveolocapilar permite el intercambio gaseoso pues ya es lo suficientemente delgada y los pulmones al final del período fetal son capaces de llevar a cabo el proceso respiratorio.^{23, 24}

En el inicio de este período cada bronquiolo respiratorio termina en un grupo de sáculos terminales de pared delga que están separados entre sí por tejido conjuntivo laxo, estos son los futuros conductos alveolares. Para que el intercambio gaseoso suceda durante el nacimiento los pulmones deben producir suficiente cantidad de surfactante en los alvéolos, los pulmones deben cambiar de órganos secretores a órganos de intercambio gaseoso y por último debe haber una correcta circulación pulmonar con los respectivos cambios en la circulación sistémica. En la etapa posnatal el 95% de los alvéolos maduros se desarrollan, antes de ello solamente hay alvéolos primitivos, como pequeños abultamientos, en las paredes de los bronquiolos respiratorios y los sáculos terminales, estos alvéolos crecen a medida que se expanden los pulmones y los pulmones se expanden debido al aumento en el número de bronquiolos y alvéolos más que del aumento es su tamaño.^{23, 24}

Durante el tercer a octavo años de vida, los alvéolos inmaduros siguen creciendo en número, estos tienen la capacidad de formar alvéolos primitivos adicionales, al aumentar su tamaño estos se transforman en alvéolos maduros. Para aumentar su número los alvéolos inmaduros forman tabiques de tejido conjuntivo secundario que subdividen a los alvéolos ya existentes, estos tabiques se adelgazan con el paso del tiempo y maduran para llevar a cabo intercambio gaseoso. Durante los primeros meses de vida el desarrollo pulmonar se basa en el incremento exponencial de la superficie de la barrera aire-sangre, esto es posible gracias a la multiplicación de alvéolos y capilares, en un recién nacido a término hay aproximadamente 50 millones de alvéolos, sin embargo, alrededor del octavo año estos aumentan hasta aproximadamente 300 millones de alvéolos.^{23, 24}

La diferenciación de las células epiteliales de tipo respiratorio se asocia a factores moleculares como: Transcripción Tiroideo (FTT)-1, factor Nuclear de los Hepatocitos (FNH)-3 β y GATA-6 así como otros miembros de la familia de proteína del zinc, receptores de ácido retinoico (RAR) y dominios homeocaja con genes.^{23, 24}

Movimientos respiratorios tienen su inicio antes del nacimiento y ejercen fuerza suficiente como para ocasionar la aspiración de líquido amniótico en pequeña cantidad hacia los pulmones. Estos movimientos resultan esenciales para el desarrollo pulmonar normal, para cuando sucede el nacimiento el feto ha realizado por varios meses ejercicios respiratorios, estos aumentan conforme se acerca el parto y tonifican los músculos respiratorios.^{23, 24}

Al nacer, los pulmones aún tienen líquido amniótico el cual deriva de la cavidad amniótica los pulmones y las glándulas traqueales, es importante que en este momento se dé la rápida sustitución del líquido intralveolar por aire, es entonces esencial que el líquido pulmonar se elimine a través de 3 vías: por medio de la boca y nariz cuando se ejerce presión en el tórax durante el trabajo de parto, hacia los capilares pulmonares y por último hacia el sistema linfático y las arterias y venas pulmonares. En esta última vía el flujo linfático es rápido durante las primeras horas tras el nacimiento y disminuye conforme pasa el tiempo.^{23, 24}

Esquema de las fases de la embriología pulmonar en anexo 12.1.

2.2.2.2 Embriología del timo

Según Sadler T, el timo tiene su origen al final de la cuarta semana del desarrollo embrionario intrauterino, originándose a partir de la porción ventral del endodermo de la tercera bolsa faríngea y los septos mesenquimatosos que dividen la parte periférica del esbozo epitelial del órgano en lobulillos incompletos es de origen mesodérmico.²⁵

A partir de estos dos esbozos huecos, se forman cordones epiteliales multiestratificados y densos, constituyendo de esta manera el primordio de los lóbulos poliédricos del timo. No es sino hasta entre la cuarta y séptima semanas que los esbozos del timo pierden su conexión definitiva con la faringe y migran a su localización definitiva en el tórax, quedando de esta manera caudal a la tiroides en desarrollo, dorsal al esternón y ventral al corazón y los grandes vasos. Aquí se fusionan ambos primordios permaneciendo de esta manera íntimamente unidos por tejido conjuntivo y formando finalmente la glándula tímica bilobulada.^{26, 27}

2.2.3 Incidencia del síndrome de dificultad respiratoria tipo I

Enfermedad de membrana hialina, también conocido como síndrome de dificultad respiratoria tipo I (SDR I) es una de las patologías más comunes en el periodo neonatal. De acuerdo con Santamaría R, en 2002, esta patología es observada en 10% de los prematuros, y según su etiología su incidencia es especialmente mayor en prematuros menores de 32 semanas con un peso menor de 1500 gramos que no han recibido inductores de maduración pulmonar.¹⁵

Hack M, Friedman H, Faranoff A, en su estudio titulado: Resultados de los recién nacidos de peso extremadamente bajo, reportan una incidencia del 56% en los recién nacidos (RN) menores de 32 semanas de edad gestacional, siendo esta predominantemente en sexo masculino, esta incidencia aumenta si el nacimiento es mediante cesárea, ya que no se da el proceso de estimulación endógena de corticoides, la cual es una acción aceleradora de la maduración pulmonar, exclusiva del trabajo de parto fisiológico. ²⁸

En Guatemala, Saucedo C, Hidalgo P, en su estudio de incidencia de enfermedad de membrana hialina en recién nacidos atendidos en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), concluyeron que el 13.7% en madres que ya fueron previamente tratadas con corticosteroides tuvieron hijos con SDR I, difiriendo de la literatura la cual indica que es hasta un 40%. Indicando que las edades gestacionales en que más frecuente se presentó el SDR I fue de 32-35 semanas, correspondiendo estas al 63.33% de los casos. ²⁹

De acuerdo con Gramajo A, en su estudio descriptivo retrospectivo realizado en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital de Gineco-Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, indica que el SDR I se encuentra en las primeras 10 patologías neonatales más frecuentes de recién nacidos atendidos en cuidados intensivos neonatales del Hospital de Ginecobstetricia del IGSS, siendo además una de las principales causas de morbilidad en este grupo de pacientes. ¹⁸

Según el informe de la Secretaria de Planificación y Programación de la Presidencia del año 2010 , el síndrome de dificultad respiratoria tipo I se encuentra en las primeras 10 causas de muerte del recién nacido, entre las que podemos mencionar: sepsis del recién nacido, prematuridad, asfixia, bajo peso al nacer, síndrome de aspiración neonatal, hiperbilirrubinemia y síndrome de dificultad respiratoria, por lo que representa un problema de gran peso para la salud de la población de recién nacidos en Guatemala. ³⁰

De acuerdo con la Memoria de Estadísticas Vitales y Vigilancia Epidemiológica de Guatemala, publicada en el año 2016, se presentaron durante este periodo 325 825 nacimientos, traducido esto en una tasa de natalidad del 20.36, de este total de neonatos, 856 fallecieron dentro de los primeros 7 días de vida, de las cuales el SDR I ocasionó 157 de los casos, es decir el 17% de ellos.⁴

De acuerdo con el libro de registro de ingresos de recién nacidos de pediatría del Hospital Nacional de Escuintla Libro de registros de pacientes (Hospital Regional de Escuintla, Registro para uso institucional, no publicado; 2019), se registran en promedio 45 nacimientos prematuros al mes en esta institución, de los cuales 20 a 25 permanecen ingresados por sospecha o diagnóstico de SDR I.

En el Hospital Pedro de Bethancourt, Antigua Guatemala (Libro de registros de pacientes, Hospital Nacional Pedro de Bethancourt, Antigua Guatemala, Registro para uso institucional, no publicado; 2019), registran un promedio de nacimientos de 50 recién nacidos prematuros y de ellos 30 a 35 ingresan por SDR I, por último, en el registro del libro de ingresos de recién nacidos del departamento de pediatría del Hospital Regional de Zacapa (Libro de registros de pacientes, Hospital Regional de Zacapa, Registro para uso institucional, no publicado; 2019), registran de 40 a 45 nacimientos prematuros mensualmente, ingresando 20 a 30 de ellos por SDR I, sin embargo el Hospital Regional de Zacapa cuenta con un gran número de casos referidos principalmente de los departamentos del norte, aumentando el número de ingresos de recién nacidos prematuros con SDR I pues el hospital cuenta con la unidad de cuidados intensivo neonatal más cercana de la región.

2.2.4 Fisiopatología y patogénesis del síndrome de dificultad respiratoria tipo I

Greenough A, Milner A, Rubatelli F, Bonafe L, Tangucci M, Spagnolo A, et al., explican que en el síndrome de dificultad respiratoria tipo I se da un proceso de congestión capilar y venosa importante que ocasiona un extenso edema intersticial, predominante en la adventicia que rodea las pequeñas arteriolas, las cuales tienen una vasoconstricción marcada al inicio de la enfermedad, por lo tanto, la formación de membrana hialina representa un coagulo residual de células desprendidas en una matriz proteica en la unión de los bronquiolos respiratorios y los conductos alveolares. ^{1,3}

La formación de esta membrana hialina es evidencia palpable de que esta patología implica una exudación masiva de proteínas plasmáticas la cual ocurre en asociación con una lesión destructiva del epitelio de las vías aéreas terminales. La membrana completamente formada a menudo tiene la apariencia de una escara pegada contra la membrana basal epitelial desnuda, los bronquiolos respiratorios y los conductos alveolares se dilatan con frecuencia y pueden estar llenos de líquido inflamatorio rico en proteínas en asociación con la formación de la membrana en el inicio temprano de la enfermedad. ^{1,31}

Este proceso patológico durante el curso temprano de la enfermedad presenta el cuadro de una lesión pulmonar caracterizada por ingurgitación vascular y edema intersticial en asociación con las vías aéreas llenas de fluido con contenido proteínico, estas características son consistentes con los hallazgos fisiológicos que incluyen el aclaramiento retardado del líquido pulmonar fetal, permeabilidad aumentada tanto de la barrera epitelial como endotelial, aclaramiento retrasado de las proteínas linfáticas pulmonares y un volumen sanguíneo pulmonar francamente aumentado. Estas observaciones fisiológicas confirman que la apariencia patológica del pulmón en la enfermedad de membrana hialina se debe a la interrupción de la segregación normal de los compartimientos de gas y líquido por la falta de agente tensoactivo a nivel pulmonar.^{1, 16}

2.2.5 Surfactante en la fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria tipo I

Timberlake K, Wade L, Klug W, Cummings M, Palladino M, Yurkanis P, definen el surfactante como una compleja microestructura de agregados ricos en fosfolípidos y proteínas que se encuentran en la hipofase alveolar, sintetizado por los neumocitos tipo II, almacenado en los cuerpos lamelares y secretado por los alveolos, el cual es capaz de reducir en cierto grado la tensión superficial en los alveolos pulmonares, evitando que estos colapsen durante la espiración.³²

Franceschi K, Pereira J, indican que los fosfolípidos y proteínas son sintetizados en el retículo endoplásmico de los neumocitos tipo II y transportado vía aparato de Golgi y cuerpos multivesiculares, a los cuerpos lamelares para su almacenamiento, para luego ser secretado hacia la luz alveolar. La secreción del surfactante a la hipofase líquida alveolar se realiza por un proceso de exocitosis formando agregados, conocidos como la mielina tubular, esto es en presencia de calcio, SP-A y SP-B.³³

Según Schenck D, Fiegel J, el surfactante pulmonar es estimulado por corticoides, estradiol, beta adrenérgicos, tiroxina, factor de crecimiento epidérmico, factor neumocito fibroblástico y es inhibido por insulina y andrógenos. Por lo que es importante recalcar que según la literatura por esta última razón el SDR I es más frecuente en el sexo masculino.^{10,34}

Se compone aproximadamente en un 90% de lípidos, principalmente dipalmitoilfosfatidilcolina (DPFC) también conocido como dipalmitoil-lecitina y 10% de proteínas específicas (SP-A, B, C y D).^{35,36}

Los fosfolípidos son alrededor de 80 a 85% de los lípidos por peso, siendo un 75% de fosfatidilcolina, 10 a 15% de fosfatidilglicerol constituyendo de un 5% a 10% más fosfatidilinositol y menos del 5% de fosfatidilserina y esfingomielina. El DPFC es el principal agente surfactante alveolar, considerado como un lípido ideal para formar una capa de superficie estable en la interfase aire - líquido alveolar. Es de características anfipáticas dado por su estructura molecular formada por una cabeza, de naturaleza polar que está constituida por la colina, grupo fosfato y el glicerol representado la parte hidrofílica; mientras que la cola está representada por las dos cadenas de ácidos grasos, los dos grupos palmitato que constituyen la parte hidrofóbica. ^{35,36}

Por lo tanto, se deduce que su disposición en la interfase aire – alveolo, la cabeza interactúa con la parte acuosa de la hipofase alveolar y la cadena de ácidos grasos se proyecta hacia la luz donde se encuentra el aire. ^{35, 36}

Para conocer la maduración del pulmón fetal y la probabilidad de SDR I se estudia en el líquido amniótico, el índice de lecitina-esfingomielina (L/S). Si es >2 hay muy poca probabilidad de SDR I, 1.5-2.0 un 21% y < 1.5 un 80%. En el pulmón fetal normal, no se secreta una cantidad suficiente de agente tensoactivo para evitar el síndrome de dificultad respiratoria hasta alrededor de la semana 35 de edad gestacional. En consecuencia, el agente tensoactivo es un lípido con múltiples componentes y un agregado proteico que se caracteriza por propiedades biofísicas llamativas en una interfase aire – agua y un metabolismo complejo. ^{2, 37}

Cumple dos funciones primarias en el pulmón; como agente tensoactivo disminuye y varía la tensión superficial, permitiendo reducir el trabajo respiratorio, estabilizar los alveolos contra el colapso y el exceso de distensión. ²

Parra E, Alcaraz A, Cruz A, Aguilera V, Perez-Gil J, indican que el surfactante estabiliza la interfaz entre el agua y la superficie alveolar, reduciendo la tensión superficial, refiriéndonos a ella como la fuerza cohesiva de las moléculas que existe en la superficie de una película de todos los líquidos la cual tiende a contraer la superficie, de manera que sea próxima a cero al final de la espiración cuando la superficie alveolar se reduce, y por lo tanto evita el colapso alveolar. ³⁸

Los recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria presentan escasas cantidades de agente tensoactivo con un porcentaje menor de especies de fosfatidilcolina saturada, menos fosfatidilglicerol y una cantidad menor de todas las proteínas del agente tensoactivo, en comparación con lo hallado en el pulmón maduro. ³⁸

Parra E, Alcaraz A, Cruz A, Aguilera V, Perez-Gil J, describen que el surfactante también es importante en la defensa pulmonar, por lo que el revestimiento epitelial de los pulmones está posicionado críticamente para participar en la neutralización y eliminación de microorganismos inhalados y otras partículas. Dos de las proteínas surfactantes (SP-A y SP-D) son miembros de una familia de proteínas llamadas colectinas que juegan un papel vital en la defensa innata del pulmón del huésped. Ambas proteínas se unen a la manosa o azúcares de glucosa presentes en la mayoría de las bacterias, aunque SP-A se une preferentemente a la manosa presente en la capsula de las bacterias Gram positivas, y SP-S a los Gram negativos. Por lo que pueden unirse, aglutinarse y opsonizar esta gran variedad de patógenos, así como inducir la quimiotaxis y provocar la muerte por las células fagocíticas.^{2, 38}

La SP-B es un componente importante en el surfactante pulmonar, ya que los anticuerpos contra esta proteína inactivan surfactantes exógenos, y producen insuficiencia respiratoria. Su carencia congénita es incompatible con la vida. Entre sus funciones podemos mencionar: aceleración de la formación de la película de surfactante en la interfase aire-líquido por incremento de la absorción de los fosfolípidos, este efecto es acelerado por la presencia de iones de Ca^{++} , interviene en conjunto con la SP-A y Ca^{++} , en la formación de mielina tubular y también interviene en la recaptura de los fosfolípidos por los neumocitos tipo II, gracias a su capacidad de inducir la mezcla de contenidos lipídicos entre las membranas.^{38, 39}

2.2.6 Factores de riesgo del síndrome de dificultad respiratoria tipo I

Según Ceriani J, en su estudio titulado: Principales causas de dificultad respiratoria en 2009, existen antecedentes que pueden contribuir con el diagnóstico de SDR I, los cuales se pueden clasificar de la siguiente forma:

Antecedentes maternos: diabetes mellitus, hipotiroidismo, y gestación múltiple.

Trastornos en el nacimiento: cesárea o los eventos de asfixia perinatal.

Eventos en el recién nacido: sexo masculino, hipoxia o asfixia, un APGAR bajo e hipotermia.⁴⁰

El parto prematuro es la condición predisponente que se relaciona con más frecuencia al SDR I, aunque existe una amplia lista de factores maternos, fetales, exógenos o endógenos que también se asocian a ella; se resumen a continuación los principales:

2.2.6.1 Edad gestacional

La edad gestacional tiene una relación inversamente proporcional al desarrollo de la SDR I: el 50% de los niños menores de 30 semanas desarrollan la patología, mientras solo el 2% de los niños de 35 a 36 semanas de gestación la desarrollan, la predisposición de desarrollar SDR I en neonatos mayores de 30 semanas y menores de 34 es muy variable. Los factores que predisponen a los neonatos por su edad gestacional varían desde la estructura pulmonar inmadura (lo que mejora a mayor edad gestacional), la madurez en la síntesis de surfactante, que va de la mano con una estructura pulmonar poco desarrollada. Otro factor que hace a los neonatos inherentemente susceptibles a desarrollar SDR I es la estructura del epitelio pulmonar, la cual, mientras menor sea la edad gestacional es más permeable, incrementando así el paso de proteínas a la superficie alveolar lo que inhibe la función del surfactante.^{2, 40}

2.2.6.2 Sexo

El sexo es otro factor de riesgo a tomar en cuenta, los niños son más propensos a desarrollar SDR I que las niñas, demostrado en una tasa de 7:1 en comparación de niños y niñas, de igual manera los niños están más propensos a morir por SDR I. Esto se debe en gran parte a que la maduración pulmonar en los fetos es inducida por estímulos hormonales que están mejor desarrollados en niñas.^{41, 42, 43}

2.2.6.3 Cesárea transperitoneal

Corren la misma suerte los neonatos productos de cesáreas programadas. La cesárea en una madre que no cursó con labor de parto activo favorece a la aparición de SDR I en recién nacidos. Varios estudios aseguran que los fetos de 32 a 34 semanas de gestación que nacen producto de una cesárea están en riesgo de desarrollar patologías pulmonares como SDR I y taquipnea transitoria del recién nacido. Y es que las cesáreas programadas no solo predisponen las enfermedades respiratorias; en un estudio realizado a 24 077 recién nacidos producto de cesárea, comparados los neonatos de 39 semanas de edad gestacional con los neonatos de 38-37 semanas; se asoció a los productos de cesárea con complicaciones respiratorias, hipoglicemia, sepsis y admisiones a la unidad de cuidados intensivos.^{44, 45, 46}

2.2.6.4 Asfixia perinatal

Los neonatos que al nacimiento presentaron un episodio de asfixia perinatal tienen un riesgo elevado de desarrollar SDR I. La incidencia de SDR I en bebés con menos de 32 semanas de gestación es de 54% en neonatos con una puntuación de APGAR menor a 4, comparado con un 45% en neonatos con APGAR mayor a 4.⁴⁷

Aunque existe evidencia que un episodio de estrés o asfixia en el neonato puede servir como factor protector para el desarrollo de SDR I, por la hipoperfusión sistémica y la redistribución de flujo sanguíneo que dirige el gasto cardiaco a la glándulas suprarrenales que liberar glucocorticoides que estimulan la maduración pulmonar; este proceso se produce en la etapa aguda de la asfixia y mejora con la reperfusión, cuando se prolonga el evento la perfusión pulmonar cae, lo que trae consigo los cambios propios de la isquemia, luego, cuando la perfusión se recupera un flujo rico en proteínas cubre todo el sistema capilar dañado por la isquemia, esta capa de líquido proteico inhibe la actividad del surfactante en la superficie alveolar. ⁴⁷

2.2.6.5 Diabetes mellitus

Los neonatos hijos de madres diabéticas tienen una síntesis anormal de surfactante, en particular esta disminuida la síntesis de fosfatidilglicerol. La insulina retrasa la maduración de las células alveolares tipo I y disminuye así la producción de fosfatidilcolina y surfactante. La incidencia de SDR I en neonatos de madres diabéticas se aumenta sin son producto de cesárea, la solución más confiable para prevenir la SDR I en madres diabéticas es prolongar el embarazo hasta la semana 39 o 40 de gestación. ⁴⁸

2.2.6.6 Hipotiroidismo

Los niveles de hormonas tiroideas están relacionados con la producción de surfactante, por lo que es evidente concluir que el hipotiroidismo es un factor de riesgo a desarrollar esta patología. Los recién nacidos pre termino que desarrollan SDR I tiene niveles séricos bajos de hormonas tiroideas. La mayoría de recién nacidos con hipotiroidismo congénito detectado por el tamizaje normal desarrollan SDR I, no ocurre en todos los casos. ^{48, 50}

2.2.6.7 Embarazo múltiple

Según el estudio realizado por Hacking D, Warkins A, Fraser S, Wolfe R, Nolan T, en 2001 titulado: Síndrome de dificultad respiratoria y orden de nacimiento en gemelos prematuros, el segundo gemelo es más propenso para desarrollar SDR I, y esta relación es más pronunciada en prematuros de 30 a 31 semanas, de 27 pares de gemelos el segundo desarrollo SDR I en 22 casos (OR 4:4). El embarazo gemelar tiende a resolverse antes del término, esto predispone al desarrollo de SDR I, por inmadurez pulmonar fetal. ^{1, 51}

2.2.6.8 Rotura prematura de membranas

La rotura prematura de membranas (RPM) se define cuando ocurre en cualquier momento antes de iniciar la labor del parto, con mayor riesgo de complicaciones si el tiempo transcurrido es mayor a 18 horas, en neonatos prematuros de 32 y 33 semanas de gestación. ⁵²

La principal complicación post natal es la presencia de un SDR I, por ello diversos estudios recomiendan el inicio de maduradores pulmonares (corticosteroides maternos) en cuanto se establece una RPM, que amerita una pronta extracción del producto, evitando así en gran medida el desarrollo de SDR I. ^{52, 53,54}

2.2.7 Diagnóstico del síndrome de dificultad respiratoria tipo I

2.2.7.1 Diagnóstico ante natal

2.2.7.1.1 Maduración Pulmonar Fetal

Ruiz A, Muñoz L, Ome L, Ramirez Fernadez R, indican que como parte de la prevención del síndrome de dificultad respiratoria se debe valorar la maduración pulmonar fetal, para ello se realizan muestras de líquido amniótico (LA) por medio de amniocentesis, a estas muestras se le corren pruebas como el índice de lecitina-esfingomielina (L/E), test de Clements y la determinación del fosfatidil glicerol (FG). Estas constituyen las tres principales pruebas que pueden realizarse en consideración de su viabilidad en prácticamente cualquier hospital tomando en cuenta el entorno socioeconómico. ^{55,56}

a. Relación de lecitina/esfingomielina (L/E)

El fosfolípido que más se utiliza es la lecitina o fosfatidil colina; este se basa en que luego de 32 semanas la esfingomielina no varía mayormente por lo tanto un aumento en este sería por aumento de la fosfatidil colina, a la semana 20 de gestación la concentración de lecitina en líquido amniótico es muy baja y la concentración de esfingomielina es del 51%, en embarazos que transcurren con normalidad mantiene un patrón estable, aumenta lentamente a 1 en la semana 32, luego a 2 en la semana 35 y de allí en adelante se produce una aceleración de su incremento. ^{55,56}

Así en el pulmón maduro la lecitina comprende del 50 al 80% del total de los fosfolípidos del surfactante, el nivel constante de esfingomielina proporciona un estándar interno para comparación con la lecitina, que constituye la base de esta prueba. Es por medio del método de Gluck y colaboradores que se determina la concentración de lecitina y esfingomielina a través de la separación por cromatografía en capa fina. La razón de L/E descrita por estos autores es considerado el patrón de oro para determinar la madurez pulmonar fetal, estos valores se dividen en 3 categorías: inmadura, transicional y madura, las cuales corresponderían a los siguientes valores $L/E \leq 1.5$ indica inmadurez, L/E entre 1.5 y 1.9 indica condición transicional y finalmente L/E de 2 a 2.5 o mayor indica madurez. ^{55,56}

Puntos más altos de corte ($L/E \geq 2.5$ o > 3) son utilizados en gestantes con diabetes gestacional o diabetes pregestacional tipo 2 debido a que en estas patologías falsos positivos son frecuentes. Pruebas contaminadas con meconio o sangre materna o fetal igualmente pueden afectar el resultado dando falsos positivos. ^{55,56}

b. Test de clements

Según Engle W, esta prueba consiste en agitar muestras de líquido amniótico (LA), es una prueba fácil y rápida de realizar, estas se agitan en diluciones variables de alcohol al 95% examinando la estabilidad de la espuma que se forma en los tubos de ensayo. Esta prueba fue descrita por Clements en 1972, y se basa en el hecho de que los compuestos tensioactivos del surfactante tienen la capacidad de formar burbujas al agitarse en presencia de etanol. Las diluciones se mezclan en diferentes proporciones, luego se agitan y se dejan en reposo, pasado un tiempo debe observarse la formación de burbujas estables en la interfase líquido-aire. ⁵⁷

En los tubos que tienen diluciones 1:2 o mayores de LA debe observarse un anillo completo y estable de burbujas, si se forma hay madurez pulmonar fetal. Esta prueba posee un alto valor predictivo (99 a 100%), por lo que puede ser útil cuando no se disponga de otros métodos, sin embargo, se debe considerar que también se altera en presencia de sangre, meconio y oligoamnios. ⁵⁷

c. Determinación de fosfatidil glicerol (FG)

De acuerdo con Ruiz A, Muñoz L, Ome L, Ramirez R, este test es el segundo en importancia ya que este fosfolípido aumenta desde la semana 35 hasta el término de la gestación y demostrar cualitativamente su presencia a una concentración del 1% de los fosfolípidos totales indica madurez pulmonar fetal en el 98% de los casos, el FG se determina por cromatografía bidireccional en capa fina. La síntesis de FG se retrasa en fetos de madres con diabetes gestacional, y determinar su presencia aún en estos casos indica maduración pulmonar fetal óptima. En casos como en pre-eclampsia o rotura prematura de membranas el FG puede aparecer antes de la semana 35 de gestación. Aunque esta prueba tiene ventajas aparentes, ha habido reportes de casos en los que ocurrió síndrome de dificultad respiratoria en presencia de FG, por lo que su ausencia no indica la inevitabilidad de dicho síndrome. ^{55,56}

d. Absorbancia del líquido amniótico

Se han propuesto varias longitudes de onda para minimizar interferencias, y 650 nm es la que se usa con mayor frecuencia, lo que da como resultado el término OD 650 (densidad óptica a 650 nm) o, de conformidad con la nomenclatura actual, A650 (absorbancia a 650 nm) que es fácil de realizar y tiene un elevado valor predictivo positivo. ⁵⁷

Sin embargo, tiene una proporción de falsos negativos muy alta (80%); la fluorescencia polarizada que determina la relación surfactante-albúmina es una prueba sencilla pero su valor predictivo es bajo (61%); la microviscosidad del líquido amniótico determinada por fluorescencia polarizada tiene una proporción de falsos negativos muy alta; la determinación de fosfolípidos que contiene la colina es un método sencillo, económico, preciso pero aún se necesita evaluar su utilidad clínica; por último el recuento de cuerpos lamelares en el que se utilizan contadores hematológicos para determinar la concentración de cuerpos lamelares en LA sin embargo aún no hay un consenso en cuanto a prevalencias y puntos de corte por lo que cada laboratorio debe establecer su punto de corte apropiado, lo que de momento no es confiable. ⁵⁷

2.2.7.2 Diagnóstico natal del síndrome de dificultad respiratoria tipo I

2.2.7.2.1 Examen físico del recién nacido con síndrome de dificultad respiratoria tipo I

El diagnóstico de SDR I debe incluir: antecedentes, datos clínicos y en cuanto al aspecto radiográfico pulmonar del paciente este puede no reflejar la intensidad de la afección pulmonar, sobre todo cuando el neonato ya ha sido sometido a algún tipo de asistencia ventilatoria. ¹⁹

Un paciente con signos cardinales de Síndrome de Dificultad Respiratoria al examen físico debe presentar taquipnea, quejido y aumento del trabajo respiratorio. ¹⁹

La taquipnea debe ser mayor a 60 respiraciones por minuto esto se debe a que el neonato intenta mejorar el intercambio de oxígeno con dióxido de carbono aumenta la frecuencia, si esto no mejora eventualmente se agotará y podría disminuir o incluso parar completamente la frecuencia respiratoria. El quejido respiratorio estará determinado por el cierre de la glotis, en un esfuerzo por mantener el volumen pulmonar y el intercambio gaseoso durante la espiración. ²⁰

Signos del aumento del trabajo respiratorio incluyen, cianosis como resultado de la oxigenación inadecuada y podría asociarse palidez debido a acidosis, gracias a una pobre eliminación de dióxido de carbono, retracciones subcostales, intercostales y esternales, así como un empleo de los músculos accesorios del cuello, con una respiración diafragmática y en balancín. La combinación del trabajo respiratorio aumentado, cianosis y acidosis ocasiona letargia y pobre interés en la alimentación, llevando eventualmente a apnea. A la auscultación, el murmullo vesicular puede sonar distante o superficial por el rápido esfuerzo inspiratorio y bajo volumen tidal, estertores inspiratorios pueden escucharse debido a la reapertura de sacos de aire húmedos y colapsados. ^{20,58}

A la exploración física general se observa un neonato fatigado y con flacidez, con vasoconstricción periférica marcada asociada a una coloración cutánea pálida grisácea con un llenado capilar lento, así como cianosis, todo ello dentro de las primeras 4 a 6 horas post parto y progresando las primeras 48 a 96 horas de vida.^{20,58}

2.2.7.2.2 Radiografía de tórax

En una radiografía de tórax se pueden apreciar cambios típicos del SDR I, sin embargo, no patognómicos de esta patología, por lo que sus hallazgos incluirán una gran gama de diagnósticos diferenciales. De los cambios típicos radiológicos que podemos encontrar en el SDR I: disminución del volumen pulmonar, infiltrado reticular y opacificación difusa de los cambios pulmonares por lo que este aumento de la densidad pulmonar homogénea más broncograma aéreo dará como resultado el signo radiológico clásico de vidrio esmerilado del SDR I, la silueta cardiaca puede estar normal o ligeramente aumentada de tamaño, estos hallazgos deberán hacerse presentes en las primeras 6 horas de vida.^{59, 60,61}

A. Clasificación Radiológica de Bence

Como se describió con anterioridad, la radiografía de tórax es una de las herramientas más útiles para el diagnóstico de SDR I, existen varios signos radiológicos que se pueden identificar y resultan ser característicos de cada grado de la enfermedad, por lo tanto, Bence la clasifica en cuatro grados:

i. Grado I o forma ligera

Se observa un patrón retículo-granular fino y homogéneo como vidrio esmerilado, el volumen pulmonar es reducido y hay broncograma presente, pero es mínimo el cual no sobrepasa la imagen cardiográfica. La transparencia pulmonar se mantiene conservada y la silueta cardiaca tiene límites bien definidos.⁶⁰

ii. Grado II o forma mediana

Imagen retículo- granular extendida a través de todo el campo pulmonar, volumen pulmonar reducido. El broncograma aéreo es más nítido llegando a la línea medio – clavicular sobrepasando los límites de la sombra cardiaca, por lo que la silueta cardiaca se verá con bordes borrosos.⁶⁰

iii. Grado III o forma grave

Los nódulos confluyen, el broncograma alcanza la periferia del pulmón, sin embargo, aún se distinguen los límites de la silueta cardiaca.⁶⁰

iv. Grado IV o forma muy grave

Se observa una opacidad torácica total y muy intensa en todo el pulmón, por lo que la distinción entre la silueta cardiopulmonar, diafragma y parénquima pulmonar está perdida.⁶⁰

El pronóstico de los recién nacidos con grado radiológico I es muy bueno, con el adecuado manejo de estos pacientes rara vez presentan lesiones pulmonares subsecuentes, sin embargo los pacientes con grado II y III de SDR I tienen mayor riesgo de lesión pulmonar crónica o displasia broncopulmonar que ocasiona la ventilación asistida, finalmente los recién nacidos con grado IV tiene una mortalidad del 90% con el desarrollo de todas las complicaciones de un recién nacido prematuro con larga estancia hospitalaria.^{59, 60,61}

2.2.8 Tratamiento

2.2.8.1 Tratamiento ante natal

2.2.8.1.1 Corticoides

El manejo respiratorio del recién nacido prematuro (RNPT) es un reto, siendo el SDR I una de las principales patologías en este grupo de edad. Según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) se debe administrar corticoides antenatales a las gestantes con riesgo de parto prematuro entre las semanas 24 y 34 de gestación. A partir de las 34 semanas, no hay indicación. Se deben administrar a la madre aun en presencia de complicaciones como rotura prematura de membranas, diabetes mellitus e hipertensión.^{62,63}

De acuerdo con Bahillo M, Fernández J, Mora P, se han utilizado diversos corticoides, pero parece ser la betametasona la más recomendable, indican que se debe administrar un ciclo único de dos dosis, ya que en otros estudios se ha demostrado que la utilización de múltiples ciclos no parece disminuir la mortalidad y en múltiples trabajos experimentales han observado efectos adversos y restricciones en el crecimiento cerebral.⁶⁴

El tratamiento prenatal con corticoides puede disminuir la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria dentro de las siguientes veinticuatro horas. Se ha demostrado en experimentos con ovejas que la concentración de agente tensioactivo no aumenta en el feto de oveja durante varios días después del tratamiento materno con betametasona, debido al retraso entre la síntesis y la secreción del agente tensioactivo. El procesamiento de la proteína del surfactante B (SP-B) a partir de su pro – proteína para convertirse en su forma madura también tarda varios días tras la administración materna de corticoides.^{65,66}

Sin embargo, la estructura pulmonar cambia alrededor de un día después del tratamiento, ya que el mesénquima se adelgaza, las vías aéreas potenciales aumentan y el epitelio se torna más resistente a la lesión y al desarrollo de edema pulmonar.^{67, 68}

La principal función de corticoides es simular la exposición endógena que ocurre in útero la cual constituye la maduración de diversos órganos y sistemas, principalmente el pulmón y cerebro. La base científica de su uso es la siguiente: Los corticoides endógenos permanecen estables hasta la 30 semana de gestación en un valor variable de 14 a 28 nmol/l, llegando al tercer trimestre se produce un aumento de hasta 7 veces los niveles respecto a los anteriores, siendo estos paralelos al cociente lectina/esfingomielina, alcanzado valores aproximados a los 125 nmol/l. No es si no hasta el trabajo de parto que los niveles se triplican, llegando a 500 - 600 nmol/l, se produce un descenso en la primera semana de vida y alcanza posteriormente cifras similares a las del adulto.^{8, 69}

De acuerdo con Briceño C, los niveles de cortisol son proporcionales a la edad gestacional por lo que los niveles de cortisol se reducen significativamente en relación con los niveles que tendría un niño a término. La utilidad de los corticoides utilizados es evaluada mediante la potencia del glucocorticoide, la transferencia materno – fetal y por su tasa de aclaramiento de la circulación.^{67, 68}

Actualmente la betametasona y la dexametasona son los corticoides de elección, y su administración en relación con su efectividad ha sido evaluada en muchos estudios, por lo que el esquema oficial establecido es de la siguiente manera:

- Betametasona: Un ciclo, el cual comprende dos dosis intramusculares de 12 mg separadas en 24 horas.⁶⁷
- Dexamentasona: Se debe administrar cuatro dosis intramusculares de 6 mg con intervalo de 12 horas entre ellas.⁶⁸

Estos dos corticoides tiene actividad mineralocorticoide débil, así mismo poca actividad inmunosupresora, sin embargo, la posición de sus grupos metilo y la presencia de agentes sulfito le confiere a la dexametasona capacidad neurotóxica, por lo que en las guías actuales se prefiere el uso de betametasona y no utilizar ambas en más de un ciclo o en más dosis de las indicadas.^{67,68}

2.2.8.1.2 Tocolíticos

Muchos estudios sugieren que el uso de tocolíticos tiene apenas mejor efectividad que el reposo en cama y la hidratación. Sin embargo, una utilidad muy clara de la tocolisis es demorar el nacimiento para permitir administrar corticosteroides, para maduración pulmonar.⁷⁰

Uno de los más utilizados, los beta-miméticos, ayudan a retardar el parto por 48 horas, sin embargo, aumentan efectos secundarios importantes en la madre, tales como: dolor torácico, dificultad respiratoria, irregularidad en la frecuencia cardíaca, agitación y cefalea.⁷⁰

Por otro lado, los antagonistas de receptores de oxitocina inhiben la hormona oxitocina la cual estimula el trabajo de parto, sin embargo, en un ensayo controlado con placebo se asoció con una mayor mortalidad infantil sin ofrecer ningún beneficio en el retraso del trabajo de parto prematuro.⁷¹

La ritodrina es tan efectiva como el nifedipino, pero con muy pobre tolerabilidad, por los efectos secundarios causados a la madre, tales como taquicardia e hiperglicemia. El sulfato de magnesio es uno de los más utilizados en el parto prematuro, sin embargo, se debe tener presente la gran cantidad de casos reportados por toxicidad materna y feto neonatal, así como la hemorragia posparto.⁷²

Por último, los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) se considera mejor que alguno de los otros tratamientos, sin embargo, no hay estudio ni pruebas suficientes que demuestren que no causan ningún efecto adverso fetal ni a la madre.⁷²

2.2.8.2 Tratamiento natal

2.2.8.2.1 Tratamiento de reemplazo de surfactante

El surfactante o agente tensoactivo se define como un complejo de diferentes fosfolípidos 5-90%, siendo el dipalmitoil fosfatidilcolina el principal componente, neutrolípidos del 8-14%, carbohidratos y proteínas 2%.⁷³

Actualmente como tratamiento, son conocidos dos tipos de surfactante: naturales y sintéticos. El tratamiento de reemplazo con surfactante se ha dividido en: tratamiento profiláctico y tratamiento de rescate.⁷³

El tratamiento profiláctico es aquel en el que se administra surfactante exógeno antes de la aparición del SDR I, utilizado especialmente en neonatos de alto riesgo, por lo que su uso debe ser en los primeros 15 a 30 minutos de vida.^{72,73}

El tratamiento de rescate es normalmente el más usado en nuestro medio, es administrado en las primeras 12 horas de vida, cuando los signos y síntomas del SDR I ya son evidentes. Este régimen se puede dividir como rescate temprano: administrado en las primeras dos horas de vida y rescate tardío, después de este lapso. ^{72,73}

Según Jiménez J, Castellanos R, quienes publican en la Revista Mexicana de Pediatría en 2009 un estudio titulado: Surfactante pulmonar y el síndrome de dificultad respiratoria, las indicaciones a considerar en los recién nacidos con dificultad respiratoria son las siguientes: ⁷³

Peso al nacer menor de 1200 g o con evidencia clínica de inmadurez pulmonar.

Neonatos prematuro en ventilación mecánica con más de FiO₂ de 40%.

Neonatos prematuro con ventilación mecánica con presión de vía aérea mayor de 7 cm de H₂O.

De los metaanálisis de Jiménez J, Castellanos R, Rojas M, Morley C, Soll R, se deduce que la terapia de reemplazo de surfactante reduce significativamente la mortalidad del neonato hasta en un 30-40%. Se debe resaltar que el beneficio más notable es la reducción de los episodios de neumotórax sin embargo la incidencia de displasia broncopulmonar parece disminuir poco, y no se modifica la de complicaciones cardiovasculares como ductus arterioso o hemorragia intraventricular. ^{73, 74}

En relación con el riesgo/beneficio a mediano y largo plazo es favorable en su uso en neonatos con más de 26 semanas de gestación y más de 750 gramos como mínimo, siendo los de origen natural de mayor elección como tratamiento profiláctico, en cuanto al tiempo de empleo, se ha sugerido mediante múltiples metaanálisis que los extractos tensioactivos naturales tienen mayor superioridad frente a los sintéticos. ^{73, 74}

2.2.9 Índice cardio – timo torácico

El timo es un órgano con función inmunológica esencial para el desarrollo y mantenimiento de la inmunidad, es una combinación de glándula perteneciente al sistema endocrino y órgano del sistema linfático al mismo tiempo. Lo distinguen dos particularidades del resto de los órganos linfáticos: su función está estrictamente centrada en la maduración de los linfocitos T y el estroma del timo consiste en células epiteliales en forma de estrellas llamadas timocitos en lugar de fibras reticulares. ²¹

Según Chen C, Yu K, Lin H, Yeh G, Hsu H, Gewolb I, et al., existen 2 procesos principales mediante los cuales el timo puede sufrir involución: involución relacionada con la edad e involución relacionada con el estrés, al nacimiento el timo se caracteriza por tener un cuerpo bilobulado grande y prominente, con un peso proporcional al peso corporal al nacer, durante la adolescencia detiene su crecimiento y comienza a atrofiarse gradualmente, para la vejez está mayoritariamente reemplazado por tejido adiposo. ^{13, 21}

La involución del timo a su vez puede ocurrir en respuesta cualquier forma de estrés agudo, la exposición a factores de estrés en el embarazo tales como restricción de crecimiento intrauterino, insuficiencia placentaria, malnutrición, entre otros, puede predisponer a la liberación de corticosteroides que provocaran maduración en los órganos fetales y que se reflejara en un timo pequeño al nacer. ^{5, 13, 75}

Factores fisiológicos que incluyen periodos agudos de estrés tales como el trabajo de parto, predisponen a la liberación de cantidades significativas de corticosteroides séricos en el feto que le proporcionarían un mayor grado de madurez respecto a los que nacen por cesárea transperitoneal. ^{5, 13, 75}

Castillo M, en su tesis de grado en 1976, indica que el timo de un recién nacido prematuro es altamente propenso a sufrir involución en un periodo corto de tiempo, especialmente después de las primeras 6 horas de vida, al igual que Chen C, Yu K, Lin H, Yeh G, Hsu H, y el estudio de Vargas O, Gutiérrez L, Rodríguez C, Peña P, en el año 2000, sugieren que respirar con un pulmón inmaduro al nacer puede inducir un agotamiento adrenocortical rápido y provocar una disminución del tamaño del timo por timólisis, este fenómeno es explicado como un mecanismo compensatorio con el objeto de acelerar el metabolismo de las grasas, azúcares y compuestos nitrogenados, por lo que resultara la reducción del tamaño del timo para experimentar posteriormente un crecimiento de rebote exagerado después de resolverse la situación de estrés. ^{5,13,75}

Según Castillo M, Rutter M, Post M, patologías como displasia broncopulmonar, sepsis y distrés respiratorio han sido relacionadas en afectar el tamaño del timo en el recién nacido, por lo que un recién nacido con síndrome de dificultad respiratoria tiene mayor probabilidad de tener un timo más grande por una disminución asociada en los niveles de cortisol en suero. ^{5,6}

El índice cardio-timo-torácico ICT/T es una medida que se obtiene a través del tamaño de la sombra tímica en la radiografía de tórax a nivel de la carina dividido por la distancia que existe entre los ángulos costo frénicos. Castillo M en 1976, afirma que un ICT/T grande es el reflejo de timo consecuentemente grande indicativo de inmadurez en el recién nacido y por el contrario un índice bajo indicara madurez en el recién nacido por lo que se observara un timo pequeño involucionado. ^{5, 11}

El ICT/T ha sido estudiado también como un posible factor predictor de supervivencia en recién nacidos, en el año 2010 Tooke L, Smith J, Griffith S, Maritz J, publican: El tamaño del timo al nacer en los recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria grave se puede utilizar para predecir la probabilidad de supervivencia, un estudio de cohorte retrospectivo, el cual tuvo como objetivo determinar el tamaño tímico en recién nacidos prematuros con SDR I y su utilización en la predicción de supervivencia. ¹¹

Fue realizado en una población de 55 recién nacidos prematuros, quienes recibieron ventilación mecánica por SDR I en el Stellenbosch University and Tygerberg Children's Hospital, por lo que realizaron una toma del ICT/T en las siguientes 24 horas de vida de los recién nacidos correlacionando su valor a la supervivencia del paciente. Concluyeron que los niños con ICT/T promedio de 0.36 sobrevivieron y los que presentaron un ICT/T > 0.40 tuvieron menor supervivencia, por lo que una relación cardio-tímica torácica medida en las 24 horas posteriores al nacimiento parece ser un indicador útil para ayudar a predecir el desarrollo de SDR I y supervivencia en recién nacidos prematuros que pesan más de 1 030 g. ¹¹

Uno de los estudios más recientes en 2017 realizado por Wasim S, Pandita N, Kalra B, Bhat N, Saini M, en la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Himalayan Institute of Medical Sciences, Dehradun, India, planteó determinar el tamaño del timo en los bebés diagnosticados con SDR I y si este se relacionaba con la supervivencia del paciente, por lo que incluyeron 42 neonatos diagnosticados con SDR I y realizaron un análisis de datos mediante una distribución continua normal y la prueba t student, los datos que no se distribuyeron normalmente se analizaron con una prueba de Mann-Whitney y para encontrar la relación entre ICT/T y la supervivencia del paciente utilizaron modelos de Mc Fadden, R cuadrado y R cuadrado ajustado, utilizando el valor de p igual a 0.05 como significativo. ¹⁴

Concluyeron que los recién nacidos prematuros con SDR I que fallecieron tuvieron un ICT/T mayor en comparación con los que sobrevivieron, también que medir el ICT/T en radiografía de tórax es un estudio accesible y fácil para utilizar como marcador pronóstico, otra conclusión importante fue que los recién nacidos prematuros con un ICT/T mayor de 0.40 deben ser observados de cerca para poder ser remitidos a centro adecuadamente equipados para el manejo de SDR I. ¹⁴

El ICT/T ha sido poco estudiado en nuestro contexto local, no fue hasta en 1982 que Castillo M, realizó un estudio titulado Índice cardio - timo torácico: su utilidad en diagnóstico temprano del recién nacido con síndrome de dificultad respiratoria, realizado en el Hospital General San Juan de Dios, con el objetivo de establecer la utilidad del ICT/T para la predicción del SDR I, se realizó en una población de 30 recién nacidos con edad gestacional de 28 a 36 semanas con una radiografía de tórax anteroposterior en las primeras 6 horas de vida. ⁵

Realizó una correlación simple de las variables: Edad gestacional con el porcentaje de recién nacidos con SDR I, relación entre el ICT/T y el total de casos con y sin SDR I, relación entre la evolución clínica y los valores de ICT/T, relación entre el ICT/T y el promedio de peso en gramos y la relación entre el ICT/T con los puntajes promedios de Apgar en niños con y si SDR I. ⁵

Concluyó que la mayoría de recién nacidos en su estudio, con SDR I tienen un ICT/T mayor de 0.35, también describió que el promedio de ICT/T en neonatos con SDR I es mayor que el de los niños sanos pero similar a aquellos con otra patología pulmonar y que el porcentaje de defunciones es directamente proporcional al aumento de ICT/T, por lo que indicó que el ICT/T puede ser una medida de apoyo para el diagnóstico temprano de SDR I. ⁵

2.3 Marco teórico

2.3.1 Teoría del efecto del estrés sobre la involución tímica

Según Castillo M, Vargas A, Gutierrez L, Rodriguez G, Peña J, el timo del neonato suele ser el órgano más sensible a situaciones de estrés, principalmente la asfixia, fiebre y la inanición. Cuando se presentan estas situaciones la glándula se reduce de tamaño considerablemente en las primeras horas de vida. Según Castillo M, en su tesis de grado en 1979, indicó que durante las primeras seis horas de vida que esta estructura permanece intacta en el neonato de alto riesgo; al pasar este periodo las hormonas timolíticas liberadas (con el objeto de acelerar el metabolismo de las grasas, azúcares y compuestos nitrogenados) hacen que este se reduzca de tamaño para experimentar un crecimiento de rebote exagerado después de resolverse la situación de estrés. ^{5, 75}

Collingwood G, mientras realizó estudios en ovejas, cuyo desarrollo embrionario es similar al del ser humano, sobre la iniciación y duración del parto, descubrió fortuitamente, que estimulando la corteza suprarrenal fetal o induciendo corticosteroides adrenales para provocar el parto prematuro, los corderos al nacer respiraban bien y en la autopsia de los animales muertos presentaban oxigenación y expansión parcial de sus alveolos pulmonares. ^{7, 8}

Esta exposición a corticosteroides estimula diferentes sistemas enzimáticos (fosfatasa, invertasas, glutamino sintetasa, enzima formadora de epinefrina, tirosina aminotransferasa), que aceleraban la maduración en diferentes órganos fetales (duodeno, intestino delgado, retina, pulmones, hígado), con el fin de prepararlos para el nacimiento. ^{7, 8}

Castillo M, Rutter M, Post M, indican que varias patologías tales como corioamnionitis, displasia broncopulmonar, sepsis y el síndrome de distrés respiratorio, se ha demostrado que afectan el tamaño del timo en el recién nacido, sin embargo, aún no está bien establecido. Los neonatos con síndrome de distrés respiratorio, pueden tener un timo más grande, probablemente debido a una disminución de cortisol a nivel sérico en estos pacientes. ^{5, 6}

Los corticosteroides no solo afectan órganos como el nivel de maduración pulmonar, si no también ambas suprarrenales y el timo; es por eso que el timo tiene un menor tamaño cuando el nivel hormonal es alto. ^{5, 6}

Los corticosteroides finalmente producen la involución del tejido del timo, según el Journal of Child Health, en un estudio retrospectivo de cohortes titulado: Propiedades de la superficie en relación con la atelectasia y la enfermedad de membrana hialina, indican que el tamaño tímico medido por la relación del índice cardio - timo torácico (ICT/T) en niños con síndrome de dificultad respiratoria (SDR I) en realidad puede ser mayor, debido a un descenso en los niveles séricos de cortisol en los recién nacidos prematuro que desarrollan síndrome de dificultad respiratoria. Además, esto también podría explicarse por la disminución del volumen pulmonar que acompaña a la enfermedad de membrana hialina. ¹⁰

Se puede resumir que los factores que llevan al apareamiento de esta enfermedad suelen estar relacionadas con la inmadurez anatómica y química del recién nacido. El grado de maduración puede afectar el crecimiento de otros órganos, entre ellos, el timo. Por lo que la medición radiológica de este durante las primeras horas de vida puede dar un pronóstico bastante confiable sobre el apareamiento de SDR I. ⁷⁵

2.3.2 Teoría del tamaño del timo en relación con el desarrollo pulmonar

Los factores que llevan al apareamiento de esta enfermedad suelen estar relacionadas con la inmadurez anatómica y química del recién nacido. El grado de maduración puede afectar el crecimiento de otros órganos, entre ellos, el timo. Por lo que la medición radiológica de este durante las primeras horas de vida puede dar un pronóstico bastante confiable sobre el apareamiento de SDR I. ⁵

El mecanismo por el que pasa esto no está claro, aunque, sin embargo, Fletcher B, Masson M, Lisbona A, Riggs T, Papageorgiou A, propusieron en 1979, en su estudio titulado: Respuesta tímica de los esteroides endógenos y exógenos en recién nacidos prematuros, que el esfuerzo respiratorio en el pulmón inmaduro al nacimiento probablemente induce una rápida respuesta adrenocortical y esto trae como resultado la disminución en el tamaño del timo. ¹²

Es importante mencionar que el ICT/T en neonatos prematuro y a término está asociado únicamente a la SDR I, esto se describe en un estudio llamado: Niveles de cortisol plasmático del cordón umbilical en asociación con complicaciones del embarazo, realizado por Sybulski S, en 1977, en el que se tomó muestras de sangre del cordón umbilical de neonatos con patologías como: síndrome de aspiración meconial, asfixia perinatal, y concluyo que los neonatos con estas enfermedades no producen un cambio significativo en los niveles de cortisol en sangre. ^{76,77}

2.4 Marco conceptual

- Alveolo pulmonar: Son divertículos terminales del árbol bronquial en donde tiene lugar el intercambio gaseoso entre el aire inspirado y la sangre. Se sabe que en cada pulmón existen alrededor de 250 millones de alveolos. ²⁴
- Broncograma aéreo: Signo radiológico o imagen que indica la ocupación del espacio aéreo distal, que consiste en la visualización de las estructuras bronquiales aireadas, como líneas oscuras, en el interior de una consolidación pulmonar. ¹⁹
- Corticoides: Los corticosteroides o corticoides son una variedad de hormonas del grupo de los esteroides (producida por la corteza de las glándulas suprarrenales) y sus derivados. En este caso como tratamiento antenatal para la maduración pulmonar fetal. ¹²
- Edad: Tiempo que el recién nacido ha vivido desde su nacimiento hasta un momento determinado. ³
- Edad gestacional: Madurez determinada en el recién nacido evaluado a través de la observación de una serie de características físicas y neurológicas, a los que se le asigna una puntuación. ³

- Esfingomielina: Es el esfingolípido más abundante en los tejidos animales, se encuentra principalmente en las membranas celulares, cumpliendo un papel indispensable en el recubrimiento de las estructuras del sistema nervioso central y en la respiración pulmonar. ⁵⁶
- Fosfatidilglicerol (FG): Es uno de los componentes más abundantes del surfactante pulmonar, descrito como un di acilglicérido esterificado con fosfato con una molécula de glicerol esterificada en fosfato. La molécula es anfipática por lo que tiene un polo polar y uno apolar, su presencia en el líquido amniótico está relacionada con el aumento del desarrollo fetal. ⁵⁷
- Índice Cardio - Timo Torácico (ICT/T): Es una medida que se obtiene a través del tamaño de la sombra cardíaca en la radiografía de tórax a nivel de la Carina dividido por la distancia que existe entre los ángulos costo frénicos. ¹¹
- Lecitina: Es un fosfolípido que se encuentra en las membranas celulares, cumpliendo una función emulsificante y disminuyendo la tensión superficial en el alveolo facilitando la expansión pulmonar. ⁵⁶
- Peso: Medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre la masa del recién nacido. ³
- Recién Nacido Prematuro (RNP): Todo recién nacido vivo con menos de 37 semanas de gestación. ³
- Sexo: Condición orgánica masculina o femenina del recién nacido. ³
- Síndrome de dificultad respiratoria tipo I (SDR I): se denominará así a todo neonato prematuro entre las semanas 28 a la 36, que presente taquipnea, cianosis, disnea o signos de dificultad respiratoria como retracciones intercostales o subcostales, con predominio de un patrón respiratorio diafragmático y quejido, en las 4 a 6 horas post parto y que persiste o progresa dentro de las primeras 48 a 96 horas de vida, con una imagen radiográfica clásica de vidrio despulido. ^{3,58}
- Surfactante Pulmonar: Es un complejo de lípidos y proteínas capaz de reducir significativamente la tensión superficial dentro de los alvéolos pulmonares evitando que estos colapsen durante la espiración. ⁵⁵

- **Timo:** Es un órgano linfoide situado en la parte anterosuperior del mediastino, que llega a su peso máximo durante la pubertad y posteriormente experimenta una involución. Es primordial al inicio de la vida humana en el desarrollo de las funciones inmunológicas, consta de dos lóbulos y se le localiza en el mediastino detrás del esternón, tiene una capa de tejido conectivo que lo envuelve y lo mantiene unidos a los dos lóbulos.²⁶
- **Tocolíticos:** Son los fármacos más utilizados para inhibir las contracciones uterinas prematuras. Actúan a través de los receptores β_1 y β_2 que están ubicados en el miometrio y otros órganos como corazón, intestino delgado y tejido adiposo. Sin embargo, su falta de selectividad sobre receptores de los β – agonistas explica su desfavorable perfil de seguridad.⁷¹
- **Factores Confusores:** Es cuando la asociación entre el factor de estudio y la variable respuesta puede ser explicada por una tercera variable (el factor confusor), o por el contrario cuando una asociación real queda enmascarada por este factor.

2.5 Marco geográfico

2.5.1 Departamento de Escuintla

El departamento de Escuintla se encuentra en la región sur de la República de Guatemala, tiene una extensión territorial de 4 384 km², colinda al norte con los departamentos de Chimaltenango y Sacatepéquez, al sur con el océano Pacífico; al este con el departamento de Santa Rosa y al oeste con el departamento de Suchitepéquez. En Escuintla se encuentra su cabecera departamental. Cuenta con 1 540 lugares poblados, de los cuales hay 3 ciudades, 17 pueblos, 53 aldeas y 213 caseríos.^{78, 79}

2.5.2 Departamento de Zacapa

Zacapa está situado en la región nororiente del país, con una extensión territorial de 2 690 km². Cuenta con 10 municipios, Cabañas, Estanduela, Gualan, Huité, La Unión, Río Hondo, San Diego, San Jorge, Teculután, Usumatlán y Zacapa, siendo este último su cabecera departamental. Limita al norte con los departamentos de Alta Verapaz e Izabal, al este con el departamento de Izabal y la República de Honduras, al sur con los departamentos de Chiquimula y Jalapa y al oeste con el departamento de El Progreso. La principal fuente de agua que tiene el departamento es el Río Grande o Motagua.^{80,81}

2.5.3 Departamento de Sacatepéquez, Antigua Guatemala

Este departamento limita al norte con el departamento de Chimaltenango, al sur con el departamento de Escuintla; al este con el departamento de Guatemala y al oeste con el departamento de Chimaltenango, cuenta con una extensión territorial de 287 kilómetros cuadrados, generalmente su clima es frío, la Cabecera departamental, Antigua Guatemala, se encuentra a 54 kilómetros al oeste de la capital de Guatemala, se divide en 20 aldeas y 56 caseríos.⁸²

La ciudad de La Antigua Guatemala se encuentra localizada en la región V o Central de Guatemala con ubicación en el departamento de Sacatepéquez. Sus coordenadas geográficas en latitud Norte 14º 33'30" y en la longitud Oeste de 90º 43'50". La altitud es de 1 530 17 metros sobre el nivel del mar, a una distancia de la Ciudad de Guatemala de 48 kilómetros, con tiempo aproximado de 1 hora. Su extensión territorial es de 78 kilómetros cuadrados.⁸²

Sus colindancias son al norte con Jocotenango, Pastores y Santa Lucía Milpas Altas (Sacatepéquez); al sur con Ciudad Vieja y Santa María de Jesús (Sacatepéquez) al este, Magdalena Milpas Altas y Santa María de Jesús (Sacatepéquez), al oeste con Ciudad Vieja, San Antonio Aguas Calientes y Pastores (Sacatepéquez).⁸²

2.6 Marco demográfico

2.6.1 Departamento de Escuintla

Según el Instituto Nacional de Estadística en 2017, el número de habitantes del departamento fue de 776 862, representando el 4.7% de la población total, estimada para ese año en 15 438 383, el sexo femenino representó el 49.8% de la población y el sexo masculino el 50.2%, la tasa global de fecundidad del departamento fue de 92.89, además, se registraron 22.4 nacimientos por cada mil habitantes, cifra menor al promedio nacional de 25.8. Se reportaron 33 nacimientos prematuros al mes aproximadamente, con un promedio de 5 casos mensuales de SDR I.⁸³

Del total de nacimientos, el 23.1% correspondió a madres menores de 20 años, el departamento muestra una mayor proporción de nacimientos en centros hospitalarios, comparado con el porcentaje nacional 63.1%.^{78,79}

Los servicios de salud fueron prestados por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) el cual cubre 508 334 habitantes, el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) quien cubre 150 954 afiliados, otras instituciones (sanatorios, hospitales privados, etc.) con una cobertura de 33 453 habitantes y 52 856 que no contaban con acceso a servicios de salud.^{83, 84}

La tasa de mortalidad de 0 a 7 días es de 0.6% y de 8 a 28 días del 3.6% lo que representa el 19% total de la mortalidad registrada en el departamento. La pirámide poblacional presenta una base ancha, principalmente en el sector de los jóvenes.^{83, 84}

2.6.2 Departamento de Zacapa

De acuerdo con la memoria de labores del departamento de Zacapa contaba en el año 2016 con una población de 1 256 486 habitantes, una tasa de crecimiento vegetativo de 1.81, dividido en 8 municipios, los más habitados, Rio Hondo y Zacapa, este último conocido como la cabecera departamental.⁴

En el departamento de Zacapa, durante el año 2015 hubo 6369 nacimientos, y durante el año 2016 5352, la tasa de natalidad durante este año es de 23.90, la tasa de fecundidad fue de un 63.99, y el número total de mortinatos durante estos años fue de 21.⁴

De los 21 neonatos muertos, 9 de ellos fallecieron por neumonías y bronconeumonías debidas a complicaciones al nacer, 5 fallecieron por síndrome de dificultad respiratoria, y el resto de las causas varían mucho. El 24% de los neonatos en los años 2015-2016 fueron producto de un parto prematuro.⁴

2.6.3 Departamento de Sacatepéquez, Antigua Guatemala

El instituto Nacional de Estadística reportó, según las proyecciones de población al 30 de Junio de 2013, 329 947 habitantes para el departamento de Sacatepéquez, la cual representó el 2.1% de la población total, según las proyecciones de población para el 2013, los dos municipios con mayor cantidad de población fueron: Antigua Guatemala y Sumpango, por otro lado la memoria de labores del 2016 del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) para el departamento de Sacatepéquez reportó una población total de 349 853 habitantes.⁸⁵

En el 2013 se registraron 7004 nacimientos en el departamento de Sacatepéquez, con una relación de nacimientos registrados de 102 niños por cada 100 niñas, las estadísticas vitales muestran que, en 2013, el municipio de Antigua Guatemala registró la mayor cantidad de nacimientos ocurridos en el departamento, la memoria de labores del 2016 reportó un total de nacimientos en el 2014 de 5524 y para el 2015 un total de 5842 nacimientos.⁸⁵

La tasa global de fecundidad en el 2013, en el departamento fue de 2.5, lo cual es menor a la nacional de 3.1, además se registraron 21.2 nacimientos por cada mil habitantes, del total de nacimientos, el 16.1% correspondió a madres menores de 20 años, con una proporción de nacimientos en centros hospitalarios que correspondió al 88.5%, para el 2016 se documentó una tasa de natalidad del 16.70% y un 60.52% para la tasa de fecundidad.⁸⁵

En las diez primeras causas directas de mortalidad en menores de 7 días, en la memoria de labores 2016, figura el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido con un 7.41%.⁴

Dentro de las diez primeras causas básicas de mortalidad en menores de 7 días se reporta la dificultad respiratoria del recién nacido con un 11.54% y 7.69% recién nacidos prematuros.⁴

2.7 Marco institucional

2.7.1 Hospital Nacional de Escuintla

El Hospital Regional de Escuintla está ubicado en el municipio de Escuintla, es el centro de referencia de los 13 municipios departamentales, atendiendo aproximadamente a 2 mil personas en diferentes áreas. Cuenta con cuatro especialidades básicas de servicio dividida por: medicina interna, pediatría, maternidad y cirugía, también cuenta con consulta externa la cual atiende aproximadamente a 650 personas diariamente.⁸⁴

En 2017 se inauguró la unidad de atención pediátrica y neonatal más grande de Centroamérica, donde atienden aproximadamente 1200 recién nacidos en el área neonatal y 1500 infantes en el área pediátrica, anualmente. Según los datos estadísticos hospitalarios se registraba una mortalidad infantil del 80% en 2008, 46.9% en 2016 y 19.6% el siguiente año.⁸⁴

2.7.2 Hospital Nacional Pedro de Bethancourt

El hospital Nacional Pedro de Bethancourt de la Antigua Guatemala, es catalogado como un hospital departamental en el año 2010, con el manejo de 176 a 186 camas, recibe pacientes de toda Guatemala, principalmente pacientes de Chimaltenango, Escuintla y Ciudad Capital por ser adyacentes.⁸⁵

Por el volumen de pacientes que maneja este hospital debería ser considerado un Hospital Regional con su respectivo presupuesto, lo que le daría mayor capacidad de respuesta al incremento de egresos, emergencias, sala de operaciones, labor y partos.⁸⁶

El hospital cuenta con una torre de 3 pisos donde se ubican los encamamientos médicos de Pediatría, Ginecobstetricia, Cirugía, Traumatología, Fisioterapia, Medicina Interna e Intensivo y Banco de Leche Materna.⁸⁶

2.7.3 Hospital Regional de Zacapa

El hospital regional de Zacapa está ubicado en el Barrio Cementerio Nuevo, zona 3 de Zacapa, brinda servicios de salud a la población de emergencia, consulta externa, pediatría, medicina interna, ginecología y obstetricia, cirugía, traumatología y radiología, además, cuenta con banco de sangre y laboratorio clínico microbiológico. El área de pediatría cuenta con intensivo pediátrico, el cual tiene la capacidad de hasta 12 pacientes, encamamiento de pediatría, recién nacidos y consulta externa. Cada servicio cuenta con un médico especialista, el cual cubre cuatro horas durante las mañanas, un médico especialista en ejercicio profesional supervisado por las tardes y un médico pediatra por turno.⁸⁷

2.8 Marco legal

Este estudio se realizó en recién nacidos de los hospitales de Zacapa, Escuintla y Antigua Guatemala, a quienes la Constitución Política de la República de Guatemala en su artículo 51 indica que El Estado protegió su salud física, mental y moral, por lo que se garantizó su derecho a la alimentación, salud, educación, seguridad y previsión social.^{88,89}

La sección de salud, seguridad y asistencia social, en su artículo 93 dictamina, que el goce de salud es derecho fundamental del ser humano, sin discriminación alguna y por lo tanto El Estado veló por la salud y asistencia social de todos los habitantes; a través de sus instituciones, acciones de prevención, promoción, recuperación, rehabilitación, coordinación y las complementarias pertinentes a fin de procurarles el más completo bienestar físico, mental y social.^{88,89}

El decreto numero 27 -2003 establece que es deber de El Estado garantizar y mantener a los habitantes de la nación en el pleno goce de sus derechos y de sus libertades, por lo tanto se protegió la salud física, mental y moral de la niñez según este decreto, los hospitales, establecimientos y personal de atención en salud de embarazadas, públicos y particulares estaban obligados a proceder a exámenes con miras al diagnóstico y terapéutica de anormalidades en el metabolismo del recién nacido, así como dar orientación a los padres.⁸⁹

Ya que los recién nacidos prematuros representaron en esta investigación, una población de mayor riesgo de patologías por deficiencia en madurez y desarrollo, requirieron atención especializada en salud, por lo que según el artículo 32, los centros de atención médica, públicos o privados, requirieron la autorización de los padres de familia, tutores o encargados para poder hospitalizar o aplicar los tratamientos que fueron necesarios para salvaguardar su vida, salvo en casos de emergencia en los cuales la vida o integridad de estos se tomó como prioridad por su riesgo.⁸⁸

Cuando por razones de índole cultural o religiosa, los padres, tutores o encargados negaron su consentimiento para la hospitalización de sus hijos o hijas, el médico tratante quedó facultado para adoptar las acciones inmediatas a efecto de proteger la vida o la integridad física de estos pacientes, por lo tanto, en cualquier contexto a todos los recién nacidos se les brindó una atención diagnóstica completa y justa.⁹⁰

Según artículo 35, todos los centros de atención de salud del país, tanto públicos como privados, estaban obligados a que el recién nacido tuviera contacto con madre al nacer y alojamiento conjunto, también diagnosticar y hacer seguimiento médico de los recién nacidos que nacieron con patologías que pusieron en riesgo la estabilidad del paciente, a su vez se orientó a los padres de estos.⁹⁰

El MSPAS impulsó al personal de salud a prevenir las muertes maternas y neonatales a través de programas de capacitación dirigidos a personal de salud sobre la atención inmediata del recién nacido sano en cualquier nivel de atención de salud, o su pronta referencia a centros de atención especializados si el caso fue requerido, uno de los programas implementados por el MSPAS con más beneficios a recién nacidos prematuros con bajo peso fue el programa Canguro del Hospital Roosevelt el cual fue desarrollado desde 1988, destinado a recién nacidos con distintos cuadros clínicos, incluidos SDR I, por lo que atendieron a neonatos que llegaron a pesar desde 500 gramos, por lo que algunos de estos recién nacidos tuvieron una recuperación adecuada, oportuna y de esta manera egresaron del hospital con el peso acorde a su edad.⁹¹

Debido a la alta incidencia de muertes neonatales, por el pobre control neonatal en áreas rurales, el MSPAS implementó también un programa oficial de estudios que cumplió con los estándares de la Organización Internacional de Matronas, para que parteras se convirtieran en matronas, es decir profesionales en cuidados y atención, quienes brindaron sus servicios a las madres desde el momento de la concepción hasta el nacimiento del bebé, así como los primeros cuidados del recién nacido, con lo que se logró disminuir el número de muertes neonatales en lugares donde el acceso a salud era limitado.⁹²

3. OBJETIVOS

3.1 **Objetivo general:**

Evaluar la relación del índice cardio – timo torácico y el síndrome de dificultad respiratoria tipo I en recién nacidos prematuros, controlando factores confusores, en los hospitales regionales de Escuintla, Zacapa y Antigua Guatemala en el año 2020.

3.2 **Objetivos específicos:**

3.2.1 Describir las características prenatales de los recién nacidos prematuros a estudio, según: edad materna, tratamiento con esteroides, rotura prematura de membranas, embarazo múltiple, diabetes gestacional e hipotiroidismo materno.

3.2.2 Describir las características natales de los recién nacidos prematuros a estudio, según: tipo de parto, edad gestacional al nacer, horas de vida, sexo, peso, adaptación extrauterina, grado de dificultad respiratoria, asfixia perinatal e ICT/T.

3.2.3 Evaluar la diferencia media del ICT/T en recién nacidos prematuros con SDR I y sin SDR I.

3.2.4 Estimar la fuerza de asociación entre el ICT/T y el SDR I en recién nacidos prematuros.

3.2.5 Evaluar la relación del ICT/T y el SDR I en recién nacidos prematuros, con características prenatales y natales como factores confusores.

4. HIPÓTESIS

4.1 Hipótesis de investigación

4.1.1 Hipótesis de investigación objetivo 3

Hi: Existe una diferencia significativa entre la media del índice cardio - timo torácico de los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria tipo I respecto a la media del índice cardio – timo torácico de los recién nacidos sin síndrome de dificultad respiratoria tipo I, de los hospitales regionales de Escuintla, Zacapa y Antigua Guatemala.

4.1.2 Hipótesis de investigación objetivo 4

Hi: Existe relación entre el índice cardio-timo torácico y el síndrome de dificultad respiratoria tipo I (SDR I) en los recién nacidos prematuros de los hospitales regionales de Escuintla, Zacapa y Antigua Guatemala.

5. POBLACIÓN Y MÉTODOS

5.1 Enfoque y diseño de investigación

5.1.1 Enfoque

Cuantitativo

5.1.2 Diseño

Estudio transversal prospectivo

5.2 Unidad de análisis y de información

5.2.1 Unidad de análisis

Datos sobre las características prenatales y natales de la población a estudio en hospitales regionales de Zacapa, Escuintla y Antigua Guatemala, obtenidos a través del instrumento de recolección de datos.

5.2.2 Unidad de Información

Registros de expedientes clínicos e imágenes de radiografías de tórax de recién nacidos prematuros atendidos en unidades de neonatología de los hospitales regionales de Zacapa, Escuintla y Antigua Guatemala durante el año 2020 a partir de la aprobación del protocolo.

5.3 Población y muestra

5.3.1 Población:

Población Diana: Recién nacidos prematuros de los hospitales regionales de Zacapa, Escuintla y Antigua Guatemala.

Población de estudio Recién nacidos prematuros de los hospitales regionales de Zacapa, Escuintla y Antigua Guatemala, durante el año 2020 que cumplieron con los criterios de selección.

5.3.2 Muestra:

Para el cálculo de muestra se realizó una extensa revisión de literatura, Demidenko E, describe en el artículo denominado: Determinación del tamaño de la muestra para la regresión logística, en 2006, que no hay consenso sobre el abordaje para calcular la potencia y el tamaño de una muestra con regresión logística, algunos autores utilizan fórmulas para pruebas de probabilidad, otros usan pruebas de proporciones y otros sugieren otras aproximaciones para manejar casos multivariados.⁹³

Por lo descrito anteriormente el cálculo de la muestra se realizó con tres formas distintas, para realizar un muestreo y selección adecuado de los sujetos que se incluirían en el estudio, el primer cálculo de muestra se realizó utilizando el test Z para regresión logística múltiple, mediante el procedimiento de Hsieh F, Bloch D, Larsen M, publicado en la revista *Statistics in Medicine* como: Un método simple de cálculo del tamaño de muestra para regresión lineal y logística para covariables, obteniendo una muestra de 234 recién nacidos prematuros.^{94,95}

El segundo cálculo para tamaño de muestra, se realizó mediante la fórmula por comparación de medias, para este cálculo se utilizaron datos con base al estudio de Yilmaz S, Demirel G, Baskan O, Tastekin A, titulado: ¿Esta el tamaño del timo al nacer asociado con síndrome de distres respiratorio en infantes pretermino? realizado en 2019, quienes obtuvieron una varianza muestral de 0.05 y una diferencia de ICT/T en recién nacidos con SDR I y sin SDR I de 0.02. El valor correspondiente al riesgo alfa fue de 5% y 20% respecto al riesgo beta, correspondiente a una potencia del 80%, con una prueba de hipótesis bilateral.⁹⁶ El tamaño de muestra obtenido en este cálculo fue de 200 recién nacidos prematuros.

El tercer cálculo para tamaño de muestra se realizó mediante la fórmula de Odds Ratio (OR), como medida de probabilidad en la presencia de una exposición, el tamaño de muestra obtenido con este cálculo fue de 262 sujetos recién nacidos prematuros.

Con fines de más relevancia estadística se decidió utilizar el tamaño de muestra de mayor valor, sin embargo, debido a la pandemia de SARS-COV-2 durante el 2020, fue necesario utilizar una muestra de 228 recién nacidos, este tamaño de muestra resultó estar dentro de las muestras calculadas, por lo que no representó ser un obstáculo para el manejo y análisis de los datos, la muestra finalmente fue distribuida proporcionalmente de acuerdo con el número de nacimientos prematuros en cada centro hospitalario. Las fórmulas y procedimientos utilizados para el cálculo de estas muestras se encuentran en el anexo 2.

Tabla 5.1 Distribución de la muestra por centros hospitalarios

Centro Hospitalario	Promedio mensual de nacimientos prematuros	Porcentaje	Muestra
Hospital Regional de Zacapa	43	21%	47
Hospital Nacional de Escuintla	45	38%	87
Hospital Nacional Pedro de Bethancourt	50	41%	94
Total	138	100%	228

5.3.2.1 Marco Muestral

Unidad primaria de muestreo: Hospitales regionales de Zacapa, Escuintla y Antigua Guatemala.

Unidad secundaria de muestreo: Registros hospitalarios de nacimientos de recién nacidos prematuros de los hospitales de Zacapa, Escuintla y Antigua Guatemala.

5.3.2.2 Tipo y técnica de muestreo

Se utilizó el tipo probabilístico, todos los recién nacidos prematuros tuvieron la misma probabilidad de ser incluidos en el estudio, la técnica de muestreo fue de forma consecutiva.

5.4 Selección de los sujetos a estudio

5.4.1 Criterios de inclusión:

- Recién nacidos prematuros, con edad gestacional entre 30 y 36 semanas estimadas por método de Capurro o Ballard.
- Recién nacidos prematuros que contaban con una radiografía de tórax anteroposterior con una adecuada técnica (adecuada penetración, se apreciaba claramente la silueta cardio - tímica y ambos ángulos costo-diagramáticos, sin rotación ni efecto de magnificación)
- Recién nacidos prematuros cuyos padres consintieron la participación de su hijo en el estudio.

5.4.2 Criterios de exclusión:

- Recién nacidos prematuros con anomalías congénitas múltiples.
- Recién nacidos prematuros que recibieron surfactante profiláctico.
- Recién nacidos prematuros con peso por debajo de los 1030 gramos sin importar su edad gestacional.

5.5 Definición y operacionalización de variables

Tabla 2

Definición y operacionalización de variables

Macro Variable	Micro Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Criterios de clasificación / Unidad de medida
Características prenatales	Edad materna	Es el tiempo que transcurre desde el nacimiento y un individuo ha vivido hasta determinado momento. ³	Se buscó en el expediente clínico del recién nacido la ficha clínica que contiene los datos generales y clínicos de la madre y los datos clínicos del recién nacido, luego se procedió a anotar en la sección correspondiente del instrumento de recolección de datos.	Numérica Discreta	Razón	Años
	Tratamiento con esteroides	Es la corticoterapia materna brindada para la inducción de maduración pulmonar fetal en embarazos con riesgo de prematuridad. ^{56,57,71}	En el expediente clínico del recién nacido, se buscó la ficha clínica que contiene los medicamentos administrados a la madre durante su control prenatal y antes del parto, por lo que si se le había administrado esteroides se procedía a anotar en la sección correspondiente del instrumento de recolección de datos. Por otro lado, también se buscaba en el área de medicamentos administrados anotado por enfermería en el expediente clínico de la madre.	Categórica Dicotómica	Nominal	Si No
	Rotura prematura de membranas	Se entiende por rotura prematura de membranas (RPM) a la rotura de las membranas ovulares antes del inicio del trabajo de parto, con la consiguiente salida de líquido amniótico. El diagnóstico de RPM se basa en la constatación de la salida de líquido amniótico, en un 80 -90 % es evidenciable al colocar un espejito, tras las maniobras de Valsalva. ^{52,53}	El dato se obtuvo mediante los datos registrados por los médicos de ginecología y obstetricia en el ingreso a la sala de labor de partos. Si este dato se encontraba registrado en el expediente clínico de la madre se procedía a anotar en el área correspondiente del instrumento de recolección de datos.	Categórica Dicotómica	Nominal	Si No
	Embarazo múltiple	Es el desarrollo simultáneo en el útero de dos o más fetos, presentando complicaciones maternas de 3 a 7 veces más frecuente en comparación a un embarazo de un solo feto. ⁵¹	Se procedió a consultar en la sección de antecedentes y datos clínicos de la madre, documentados durante el ingreso de la madre realizado por ginecología y obstetricia, Por otro lado, también se procedía a verificar en las fichas clínicas del recién nacido.	Categórica Dicotómica	Nominal	Si No

Características prenatales	Diabetes Gestacional	Se define como la disminución de la tolerancia a hidratos de carbono (HC) que se diagnostica por primera vez durante la gestación, independientemente de la necesidad de tratamiento insulínico, el grado de trastorno metabólico o su persistencia una vez finalizado el embarazo. ⁴⁸	Se procedió a consultar en la sección de antecedentes y datos clínicos de la madre, documentados durante el ingreso de la madre realizado por ginecología y obstetricia, Por otro lado, también se procedía a verificar en las fichas clínicas del recién nacido.	Categórica Dicotómica	Nominal	Si No
	Hipotiroidismo materno	Se define como una disfunción de la glándula tiroidea, clínica o subclínica, repercutiendo negativamente en el embarazo en la salud materno – infantil. La causa más frecuente es la autoinmunidad o el déficit de yodo, teniendo mayor riesgo las gestantes con hipotiroidismo de infertilidad, abortos, anemia, hipertensión, diabetes, abrupto, partos prematuros, bajo peso, muerte fetal, distrés respiratorio, retraso madurativo, ente otros. ^{48,50}	Se consultó en los antecedentes maternos registrados durante el ingreso si la madre poseía diagnóstico de hipotiroidismo, luego se procedía a anotar el dato en la sección correspondiente del instrumento de recolección de datos.	Categórica Dicotómica	Nominal	Si No
Características natales	Tipo de parto	Se pueden identificar dos vías de resolución del embarazo: parto vaginal y por cesárea transperitoneal. ⁴⁴	Se consultó en el expediente clínico del recién nacido la ficha clínica en la que se registró si fue nacido mediante cesárea transperitoneal o vía vaginal, posteriormente se procedió a anotar el dato en la sección correspondiente de la ficha de recolección de datos.	Categórica Dicotómica	Nominal	Parto vaginal Cesárea transperitoneal
	Edad gestacional al nacer	Madurez que un recién nacido tiene según una lista de evaluación de parámetros fisiológicos, a los que se les asigna una puntuación correspondiente de acuerdo con las características presentadas. ⁴⁰	Este dato se obtuvo mediante la evaluación física realizada al recién nacido por el médico pediatra, en la que utilizó los parámetros fisiológicos mediante Capurro o Ballard de acuerdo con las características físicas presentadas, este dato se registraba en la ficha clínica del recién nacido.	Numérica Discreta	Razón	Semanas por Capurro o Ballard
	Horas de vida	Tiempo en horas en el que un individuo ha vivido desde su nacimiento hasta un momento determinado. ³	Este dato era registrado en la ficha clínica de todos los recién nacidos por el personal de enfermería, por lo que se procedió a documentar en el instrumento de recolección de datos.	Numérica Discreta	Razón	Horas
	Sexo	Características de las estructuras reproductivas que diferencian al organismo masculino del femenino. ⁴¹	Este dato era registrado en la ficha clínica de todos los recién nacidos, por lo que se procedió a documentar en el instrumento de recolección de datos.	Categoría Dicotómica	Nominal	Masculino Femenino

Características natales	Peso	Medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre la masa de un cuerpo. ⁴²	El peso era anotado por el personal de enfermería en la ficha clínica del recién nacido, la cual se encontraba en cada expediente clínico, no se incluyeron los recién nacidos con peso menor de 1030 gramos.	Numérica Continua	Razón	Gramos
	Adaptación extrauterina en el primer minuto de vida.	Es la valoración de la viabilidad y adaptación al medio extrauterino de un recién nacido en los primeros minutos de vida mediante la evaluación de los siguientes criterios de la escala de Apgar. ⁴⁰	En el expediente clínico del recién nacido se encontraban los datos y hallazgos importantes registrados durante el nacimiento, por lo que se obtuvo el Apgar en los datos de ingreso o ficha de examen físico.	Numérica Discreta	Razón	Puntaje de 1 a 10
	Adaptación extrauterina en el quinto minuto de vida.	Es la valoración de la viabilidad y adaptación al medio extrauterino de un recién nacido en los primeros minutos de vida mediante la evaluación de los siguientes criterios de la escala de Apgar. ⁴⁰	En el expediente clínico del recién nacido se encontraban los datos y hallazgos importantes registrados durante el nacimiento, por lo que se obtuvo el Apgar en los datos de ingreso o ficha de examen físico.	Numérica Discreta	Razón	Puntaje de 1 a 10
	Grado de dificultad respiratoria	Se trata de la dificultad en el proceso respiratorio que puede presentar un recién nacido, por lo que para valorarlo se toman en cuenta los siguientes factores según la escala de Downes: la frecuencia respiratoria, quejido, color, reacción intercostal y entrada de aire. ⁴⁰	Todo recién nacido que presentaba algún grado de dificultad respiratoria fue evaluado por el médico pediatra quien según los hallazgos clínicos encontrados asignaba un puntaje de acuerdo con los criterios de Downes, este dato era registrado y obtenido en la ficha clínica de cada recién nacido o de ser necesario su ingreso en las notas importantes.	Catagórica Policotómica	Ordinal	Dificultad respiratoria leve (1-3pts) Dificultad respiratoria moderada (4-7pts) Dificultad respiratoria severa (≥8pts)
	Asfixia perinatal	El diagnóstico de asfixia perinatal se basa en el cumplimiento de las siguientes condiciones: acidosis metabólica con pH menor a 7.00 en sangre, puntaje de Apgar menor o igual de 3 a los 5 minutos, alteraciones neurológicas y/o falla orgánica múltiple. ⁴⁷	Se consultó el expediente clínico del paciente y a partir del criterio del/los médicos/s tratante/s establecido en las notas de ingreso de los recién nacidos de los que se tuviera sospecha o certeza de asfixia perinatal, este dato se anotó en el instrumento de recolección de datos.	Catagórica Dicotómica	Nominal	Presente Ausente
	Índice Cardio-timo torácico	Índice producto del tamaño de la sombra tímica a nivel de la carina dividida entre la distancia entre los ángulos costofrénicos en la radiografía de tórax anteroposterior. ²¹	El investigador midió el tamaño de la sombra tímica a nivel de la carina dividida entre la distancia de los ángulos costofrénicos en la radiografía de tórax anteroposterior realizada al recién nacido en las primeras 6 horas de vida.	Numérica continua	Razón	Debido a que es un índice, no posee unidad de medida.

Síndrome de dificultad respiratoria tipo I	<p>Diagnostico de síndrome de dificultad respiratoria tipo I</p>	<p>Recién nacido prematuro con presencia de taquipnea, cianosis, disnea, signos de dificultad respiratoria con predominio de un patrón de respiración diagramático y quejido, que se presenta dentro de las 4 a 6 horas post parto y que persiste y progresa en las siguientes 48 a 96 horas de vida, confirmado radiológicamente por presentar infiltrados reticulogranulares difusos como resultado de atelectasias extensamente dispersas, así como broncograma aéreo.^{5,13,75}</p>	<p>Con los hallazgos clínicos documentados por los médicos pediatras se realizó un seguimiento de 48 a 96 horas a cada recién nacido que fue ingresado por algún grado de dificultad respiratoria, además se realizó una correlación clínica con los hallazgos radiológicos obtenidos de cada paciente.</p>	<p>Catógica Dicotómica</p>	<p>Nominal</p>	<p>Presente Ausente</p>
	<p>Grado de síndrome de dificultad respiratoria tipo I.</p>	<p>Infiltrados reticulogranulares difusos como resultado de atelectasias extensamente dispersas, así como broncograma aéreo, que varían de grado radiológico respecto a la visualización del parénquima pulmonar y silueta cardiaca.⁶⁰</p>	<p>Con la ayuda de una médico radióloga los investigadores fueron orientados en cuanto a los signos radiológicos y su seguimiento en las radiografías de tórax en las próximas 48 a 96 horas necesarios para identificar el grado de síndrome de dificultad respiratoria tipo I que presentó el recién nacido según la escala de Bence. Posterior a su clasificación se procedió a documentarlo en la ficha de recolección de datos de cada recién nacido.</p>	<p>Catógica Policotómica</p>	<p>Ordinal</p>	<p>Ningún grado Grado I Grado II Grado III Grado IV</p>

5.6 Recolección de datos

5.6.1 Técnicas

Se realizó una revisión sistemática de expedientes clínicos, así como la interpretación y clasificación de los hallazgos encontrados en radiográficas de tórax, con la orientación de un médico radiólogo, de los recién nacidos prematuros que cumplieron con los criterios de inclusión.

5.6.2 Procesos

- Paso 1: En el primer acercamiento a la realización de este trabajo de tesis, se realizó un anteproyecto con la propuesta del tema a la coordinadora de trabajos de graduación (COTRAG).
- Paso 2: Posterior a la autorización de anteproyecto se realizó el respectivo trámite en los hospitales de regionales de Zacapa, Escuintla y Antigua Guatemala, para solicitar la autorización del trabajo de investigación en dichas instituciones.
- Paso 3: Luego de obtener la autorización de las instituciones hospitalarias, se presentó un protocolo de tesis en la unidad de trabajos de graduación.
- Paso 4: Después de la aprobación del protocolo por la unidad de trabajos de graduación, se solicitó su aprobación al Comité de Bioética en Investigación en Salud de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Paso 5: Se realizó una capacitación por parte de un médico radiólogo, quien instruyó a los investigadores sobre la adecuada técnica de medición del ICT/T, dicha actividad fue respaldada por una carta firmada y sellada por el médico especialista. Esta carta se encuentra adjunta en el anexo 3.
- Paso 6: Con la autorización del protocolo por el Comité de Bioética en Investigación en Salud, se procedió a la realización del trabajo de campo en los hospitales regionales de Zacapa, Escuintla y Antigua Guatemala, se solicitó la autorización de la madre o el representante legal del recién nacido, mediante un consentimiento informado, además se resolvieron las dudas o incertidumbres de los padres sobre la investigación y su participación, únicamente se incluyeron los recién nacidos que cumplieron con los criterios de inclusión.

- Paso 7: Una vez obtenido el consentimiento informado los investigadores extrajeron los datos requeridos de la historia clínica del recién nacido y de las imágenes radiográficas pertinentes. Para la medición del ICT/T se tomó el diámetro del timo en centímetros (longitudinal a nivel de la Carina) y se dividió dentro del ancho torácico en centímetros (longitudinal entres los ángulos costo-diafragmáticos).
- Paso 8: Los datos se documentaron en un instrumento de recolección de datos por paciente, el cual contaba con 3 secciones, divididas en: características prenatales, características natales y síndrome de dificultad respiratoria tipo I.
- Paso 9: Se procedió a realizar la tabulación de la información obtenida mediante el programa Excel 2016, utilizando la codificación de cada variable de estudio.
- Paso 10: Se ingresaron los datos al programa Stata 16 y el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS) para un análisis de los datos estadístico planteado por objetivos mediante la metodología descrita en el apartado de análisis de datos.
- Paso 11: Se realizó la presentación del informe final para solicitar su aprobación por la coordinación de trabajos de graduación, con estos resultados se publicó un artículo en una revista médica indexada, se preparó un poster para su presentación y se coordinó con los hospitales en los que se realizó el estudio una presentación de los resultados de la investigación.

5.6.3 Instrumentos

Para esta investigación se realizó un instrumento de recolección de datos, legible y comprensible, en idioma español, con la respectiva identificación de la Facultad de Ciencias Médicas y de la Universidad de San Carlos de Guatemala, el encabezado contenía el nombre de la investigación y los nombres de los investigadores.

Posteriormente se encontraba el espacio pertinente para identificar el Hospital en el que se recolectarán los datos, fecha de llenado y número de boleta respectiva. El instrumento fue administrado por los investigadores, dividido en las siguientes secciones:

Primera sección: Datos prenatales

Esta sección contenía información respecto a variables prenatales influyentes en el tema de investigación en 6 ítems: edad materna, tratamiento con esteroides, rotura prematura de membranas, embarazo múltiple, diabetes gestacional e hipotiroidismo materno.

Segunda sección: Datos natales

Esta sección contenía información respecto a variables específicas del recién nacido influyentes en el tema de investigación en 9 ítems: tipo de parto, edad gestacional al nacer, horas de vida, sexo, peso, adaptación extrauterina, grado de dificultad respiratoria, asfixia perinatal e índice cardio - timo torácico.

Tercera sección: Síndrome de dificultad respiratoria tipo I

Esta sección contenía información respecto a si el recién nacido presentó los criterios que cumplan con el diagnóstico del síndrome de dificultad respiratoria tipo I, por lo que se dividió en 2 ítems: diagnóstico de SDR I, grado de SDR I.

El instrumento de recolección de datos se adjunta en el anexo 4.

5.7 Procesamiento y análisis de datos:

5.7.1 Procesamiento de datos:

Una vez en el campo de investigación, se llenaron todos los campos del instrumento de recolección de datos, asegurando el correcto llenado del mismo por medio de la utilización del expediente clínico y radiografías de tórax, con el asesoramiento de dos médicos pediatras y un médico radiólogo, verificando que cada sujeto de estudio cumpliera con los criterios de inclusión mencionados con anterioridad, durante este proceso también fue necesario un consentimiento informado para los recién nacidos incluidos, firmado por madres o tutor legal del recién nacido.

Posteriormente se agruparon los datos en una base de datos en Microsoft Office Excel 2016, de acuerdo con la codificación de variables se utilizó el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS) y el programa estadístico Stata 16, en los cuales los investigadores realizaron medidas de tendencia central, de dispersión, frecuencias, porcentajes, OR, comparación de medias por t de student y una regresión logística múltiple en la que se tomaron en cuenta los factores confusores entorno al elemento principal de estudio en esta investigación.

5.7.2 Análisis de datos

Previo a la realización de análisis de datos se comprobó que la distribución de la muestra era normal, a continuación, se detalla el análisis individual utilizado para cada uno de los objetivos específicos.

- Objetivo 1: Se aplicó un análisis de datos univariado con estadística descriptiva para las características prenatales tratamiento con esteroides, rotura prematura de membranas, embarazo múltiple, diabetes gestacional e hipotiroidismo materno, expresados en frecuencias y porcentajes. Para la variable numérica edad materna se utilizó media y DE, como medidas de tendencia central y de dispersión. Para la realización de estos cálculos se utilizó Microsoft office Excel 2016.
- Objetivo 2: Se aplicó un análisis de datos univariado con estadística descriptiva para las características natales tipo de parto, sexo, grado de dificultad respiratoria y asfixia perinatal, expresados en frecuencias y porcentajes. Para las variables numéricas edad gestacional, peso, adaptación extrauterina en el primer y quinto minuto de vida e índice cardio-timo torácico se utilizó media y DE, como medidas de tendencia central y de dispersión. Para la realización de estos cálculos se utilizó Microsoft office Excel 2016.
- Objetivo 3: Para poder evaluar la diferencia media del ICT/T en recién nacidos prematuros con SDR I y sin SDR I se utilizó el estadístico de prueba t de Student para muestras independientes, mediante n-1 grados de libertad, con un nivel de significancia (α) del 5%, se utilizó el programa Stata 16 y el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS).

Para dicho procedimiento se plantearon las siguientes hipótesis:

Hi: $\bar{x}_1 = \bar{x}_2$ (La media de ICT/T de los recién nacidos con SDR I es igual a la media de ICT/T de los recién nacidos sin SDR I, las medias de ICT/T de los recién nacidos no son diferentes).

Hi: $\bar{x}_1 \neq \bar{x}_2$ (La media de ICT/T de los recién nacidos con SDR I es mayor a la media de ICT/T de los recién nacidos sin SDR I, las medias de ICT/T de los recién nacidos son diferentes).

- Objetivo 4: Se realizó el cálculo de odds ratio (OR) del ICT/T y SDR I, en donde el cociente entre estos odds nos indicó la probabilidad de ocurrencia del evento de interés (SDR I) en presencia de la exposición a un ICT/T ≥ 0.40 , para su adecuada interpretación, se calculó el intervalo de confianza al 95%, la realización de los cálculos fue mediante el programa Stata 16 y SPSS.

Se plantearon las siguientes hipótesis estadísticas:

Hi: $r_{xy} = 1$ (La medida de relación entre las variables índice cardio-timo torácico (x) y el SDR I en recién nacidos prematuros (y) es igual a uno, es decir, las variables no están asociadas.

Hi: $r_{xy} \neq 1$ (La medida de relación entre las variables índice cardio-timo torácico (x) y el SDR I en recién nacidos prematuro (y) es diferente de uno, es decir, las variables están asociadas.

- Objetivo 5: La relación entre el ICT/T y el SDR I en recién nacidos prematuros considerando características prenatales y natales como factores de confusión, fue evaluada a través de una regresión logística múltiple. En el primer paso se evaluó, por medio de cuadros de contingencia, el OR bivariado entre las variables predictoras (prenatales y natales) y la variable de desenlace SDR I. Del proceso anterior, se identificaron las variables predictoras que tuvieron un valor $p \leq 0.1$; estas fueron las candidatas para ser incluidas en el modelo.

Finalmente, se construyó el modelo de regresión logística múltiple con la variable de desenlace SDR I, la variable predictora de interés ICT/T y las variables predictoras con posible efecto de confusión, los OR estimados por el modelo final con valores $p \leq 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos, y fueron incluidos en el modelo, por la complejidad de los cálculos matemáticos, el modelo de regresión se construyó usando el programa Stata 16.

5.8 Alcances y límites de la investigación

5.8.1 Obstáculos:

Durante el estudio no fue posible incluir la totalidad de la población de recién nacidos prematuros, ya que al momento de llevar a cabo la recolección de la información gran parte de ellos no contaba con estudios de imágenes dentro de las primeras 6 horas de vida o con ninguno. El diseño del estudio fue de tipo analítico por lo que se tomó en cuenta una gran cantidad de variables en el contexto del tema de investigación, se realizó un abordaje estadístico en el que se tomaron en cuenta estas variables confusoras, sin embargo, estas variables continuaron representando un obstáculo significativo en el desarrollo y análisis de esta investigación.

5.8.2 Alcances:

Esta investigación buscaba evaluar la relación del ICT/T y SDR I por lo que su diseño permitió poner a prueba las hipótesis planteadas, considerando posibles factores de confusión, lo cual generó información nueva en nuestro medio ya que el tema ha sido poco estudiado en Guatemala, su distribución en el tiempo, por ser un estudio transversal, permitió estudiar simultáneamente varias variables en una unidad de tiempo específica, sin embargo, su alcance fue exploratorio, debido a las limitaciones de recursos y logísticas propias de un trabajo de graduación.

5.9 Aspectos éticos de la investigación

5.9.1 Principios éticos generales

Este estudio se realizó con el objetivo de buscar la relación del ICT/T y la aparición de SDR I, en Guatemala existía solo un precedente de investigación relacionado con este tema y a nivel latinoamericano no se encontró evidencia de trabajos que abordaran la relación entre el ICT/T y el SDR I, internacionalmente la mayoría de los protocolos concluyeron que existe una relación, pero este no era el objetivo principal, pues en general buscaban asociar el ICT/T con eventos perinatales o supervivencia de los recién nacidos prematuros, en ello radicó la justificación ética del trabajo, pues esta investigación generó nuevo conocimiento.⁹⁷

El valor social de la investigación radicó en el beneficio a médicos residentes y pediatras que trabajen en el sistema nacional de salud, abriendo camino a una nueva herramienta, útil y sencilla, que les permitiera tomar decisiones por medio de su cálculo, el estudio consistió en tomar una muestra de recién nacidos prematuros en los hospitales nacionales seleccionados, se calculó y se relacionó el ICT/T con la aparición de SDR I; esta relación sirvió para sentar las bases a futuros estudios que busquen demostrar la utilidad específica del ICT/T en el diagnóstico de SDR I.⁹⁷

Se utilizó un tipo de muestreo probabilístico, ya que todos los recién nacidos prematuros tenían la misma probabilidad de ser incluidos en el estudio, la técnica de muestreo fue de forma consecutiva a los recién nacidos prematuros en las unidades de neonatología de los hospitales regionales de Zacapa, Escuintla y Antigua Guatemala en el año 2020 que cumplieron con los criterios de selección, para el análisis de los datos se utilizaron medidas de tendencia central, medidas de frecuencia, prueba t de student para muestras independientes, Odds ratio y finalmente una regresión logística múltiple.⁹⁷

La investigación se realizó con la tutela y supervisión de un asesor, dos co-asesores y un revisor escogido por el grupo de investigadores, así como por un revisor asignado por la Coordinación de Trabajos de Graduación (COTRAG), una vez aprobado por este revisor el trabajo fue sometido al escrutinio del Comité de Bioética en Investigación en Salud, todo ello con la finalidad de asegurar un trabajo óptimo que respetara los derechos y asegurara el bienestar de los participantes, porque aunque el valor social de una investigación es una condición necesaria para su aceptabilidad ética, no es suficiente.⁹⁷

Se manifestó el respeto y preocupación por los participantes a través de un consentimiento informado, encontrado en el anexo 5 de este documento, en el cual se expuso, a los padres de familia o un representante legalmente autorizado, los detalles de la participación en la investigación dejando claros los beneficios y riesgos individuales y las medidas que se utilizaron para proteger la confidencialidad de los datos a través de una computadora protegida con clave, resguardada en un lugar bajo llave a la cual tenían acceso solo los investigadores y asesores de la facultad, los datos recolectados en el instrumento fueron ingresados a una tabla de datos en el programa Excel 2016 luego de verificar la calidad de los mismos, confirmando que no existiera duplicidad y que los identificadores personales como nombres y número de expediente estuvieran eliminados.⁹⁷

En ningún momento se mantuvo contacto físico con el participante y la recolección de datos se realizó por medio de la revisión de expedientes clínicos, la cual incluyó la medición del ICT/T en las radiografías de tórax.⁹⁷

Los padres de familia o el representante legal autorizado de los posibles participantes tuvieron la oportunidad y el tiempo suficientes para considerar participar en el estudio. Se leyó el conocimiento informado a madres analfabetas y se contó con el apoyo de un traductor del idioma predominante en el departamento para adecuada traducción e interpretación del procedimiento e implicaciones.⁹⁷

El tipo y técnica de muestreo mencionados con anterioridad y los criterios de inclusión y exclusión, permitieron una selección justa entre los participantes, el SDR I es una de las patologías más comunes en el período neonatal, particularmente alta en prematuros menores a 32 semanas y con un peso menor a 1500 gramos sin antecedentes de inductores de maduración pulmonar, en Guatemala en el año 2012 se registró en la Memoria de Estadísticas Vitales y Vigilancia Epidemiológica que el SDR I ocasionó el 15% de las muertes en recién nacidos dentro de los primeros 28 días de vida.^{4,97}

Para la investigación se seleccionaron los hospitales regionales de Escuintla, Antigua Guatemala y Zacapa, puesto que tenían un uso limitado de surfactante pulmonar estos datos fueron obtenidos de los libros de registro de ingresos de recién nacidos en estos hospitales regionales, Escuintla, Antigua Guatemala y Zacapa los cuales reportaron 20 – 25 ingresos, 30 – 35 ingresos y 20 – 30 ingresos respectivamente, todos por SDR I.

La capacidad de respuesta de esta investigación se manifestó ante un problema de salud con una incidencia significativa el cual es difícil abordarse de manera óptima en las instituciones de salud, con el apoyo de los resultados obtenidos el estudio sentó un precedente que permitió abrir campo a nuevas investigaciones que busquen profundizar en el desarrollo de este tema, por otro lado estos resultados pueden ser útiles en hospitales o centros de atención en salud en donde no se cuenta con terapias específicas para neonatos con SDR I (surfactante y apoyo ventilatorio) en donde el ICT/T podría agilizar una pronta referencia a un centro de atención especializado para su tratamiento.⁹⁷

Ninguno de los investigadores, asesores, co-asesores y revisores manifestaron tener interés económico, social o político respecto al tema.⁹⁷

5.9.2 Difusión de resultados:

Fue planeado realizar un artículo para su publicación en una revista médica indexada, preparación de un poster para su presentación en congresos y en las unidades médicas hospitalarias donde se realizó esta investigación.

5.10 Categoría de riesgo

Se consideró que este estudio fue categoría de riesgo I (sin riesgo), ya que comprendió datos registrados en historias clínicas y observación de estudios de imágenes solicitados por los médicos tratantes de los pacientes, por lo que los investigadores no realizaron ninguna intervención o contacto que influyera en el diagnóstico, tratamiento o estabilidad del paciente.

6. RESULTADOS

El Síndrome de dificultad respiratoria tipo I en neonatos es un trastorno respiratorio que afecta con mayor frecuencia a recién nacidos prematuros, la disminución en el nivel de corticosteroides en esta patología ocasiona inmadurez tímica, la cual puede medirse a través del ICT/T y este puede ser de apoyo en el diagnóstico temprano del SDR I.^{1,5}

Por lo que se midió el ICT/T en radiografías de tórax realizadas en las primeras 6 horas de vida a 228 recién nacidos prematuros de los hospitales regionales de Escuintla, Zacapa y Antigua Guatemala, se elaboró un instrumento de recolección de datos que contaba con un encabezado que contenía los datos de los investigadores y en tres secciones divididas según las características prenatales, natales y datos sobre el SDR I. A continuación, se presenta el diagrama de flujo del proceso de selección de muestra de los recién nacidos prematuros incluidos en el estudio.

Figura 6.1 Diagrama de flujo de los recién nacidos prematuros incluidos en el estudio

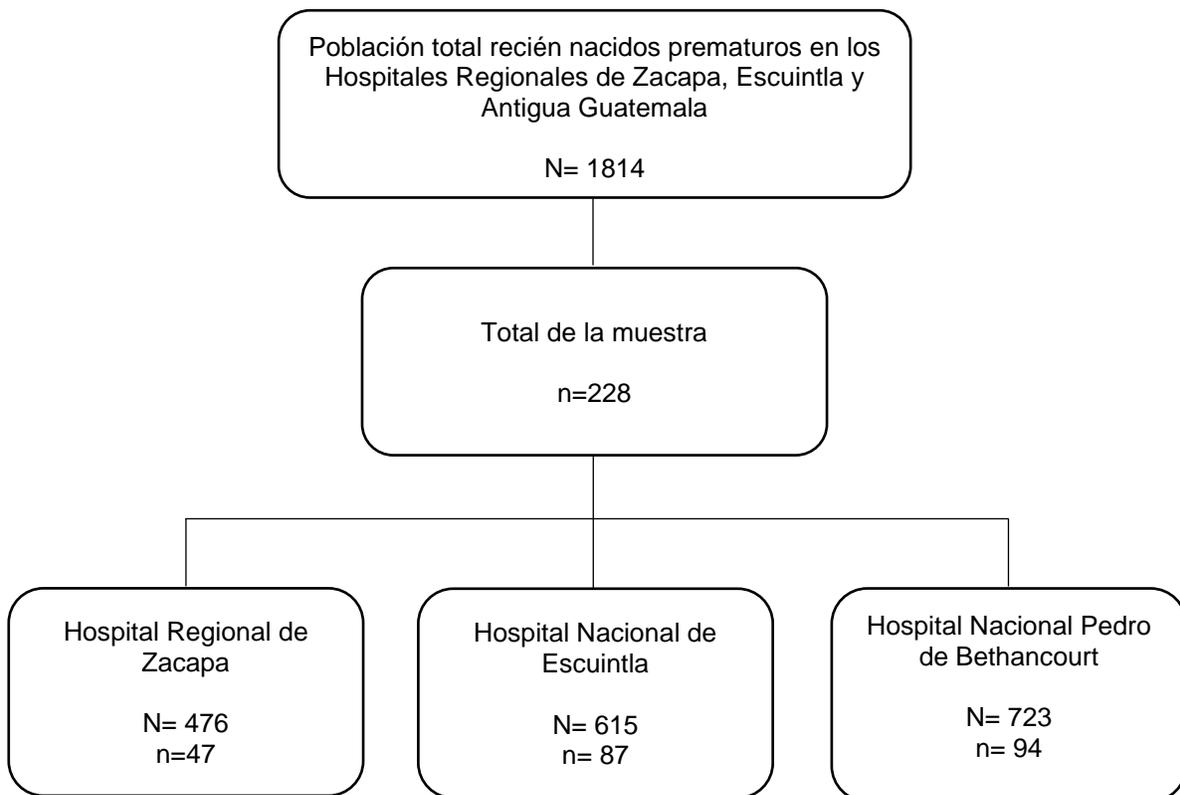


Tabla 6.1 Características prenatales de los recién nacidos prematuros a estudio

Características	f	%
n=228		
Edad materna (\bar{x} *; DE**) 26.30±6.80 años		
Tratamiento con esteroides		
Si recibieron	69	30.26
Desarrollaron SDR I***	36	15.78
No desarrollaron SDR I	33	14.47
No recibieron	159	69.73
Desarrollaron SDR I	44	19.29
No desarrollaron SDR I	115	50.43
Rotura prematura de membranas		
Presentaron RPM****	107	46.92
Desarrollaron SDR I	41	17.98
No desarrollaron SDR I	66	28.94
No presentaron RPM	121	53.07
Desarrollaron SDR I	39	17.10
No desarrollaron SDR I	82	35.96
Embarazo múltiple		
Producto de embarazo múltiple	26	11.40
Desarrollaron SDR I	17	7.45
No desarrollaron SDR I	9	3.94
Producto de embarazo único	202	88.59
Desarrollaron SDR I	63	27.63
No desarrollaron SDR I	139	60.96
Diabetes gestacional		
Madre con diabetes gestacional	11	4.82
Desarrollaron SDR I	10	4.38
No desarrollaron SDR I	1	0.43
Madre sin diabetes gestacional	217	95.17
Desarrollaron SDR I	70	30.70
No desarrollaron SDR I	147	64.47
Hipotiroidismo materno		
Madre con hipotiroidismo materno	1	0.43
Desarrollaron SDR I	0	0
No desarrollaron SDR I	1	0.43
Madre sin hipotiroidismo materno	227	99.56
Desarrollaron SDR I	80	35.08
No desarrollaron SDR I	147	64.47

* \bar{x} :Media. **DE: Desviación estándar. *** SDR I: Síndrome de dificultad respiratoria tipo I. **** RPM: Rotura prematura de membranas.

Tabla 6.2 Características natales de los recién nacidos prematuros a estudio

		n=228	
Características		f	%
Tipo de parto			
Parto por vía vaginal		71	31.14
Desarrollaron SDR I*		11	4.82
No desarrollaron SDR I		60	26.31
Cesárea transperitoneal		157	68.85
Desarrollaron SDR I		69	30.26
No desarrollaron SDR I		88	38.59
Sexo			
Femenino		113	49.56
Desarrollaron SDR I		35	15.35
No desarrollaron SDR I		78	34.21
Masculino		115	50.43
Desarrollaron SDR I		45	19.73
No desarrollaron SDR I		70	30.70
Grado de Dificultad Respiratoria			
Downes leve (\bar{x} **; DE***) 2.42±0.54 puntos		77	33.77
Desarrollaron SDR I		19	8.33
No desarrollaron SDR I		58	25.43
Downes moderado (\bar{x} **; DE***) 4.76±0.82 puntos		104	45.61
Desarrollaron SDR I		43	18.85
No desarrollaron SDR I		61	26.75
Downes severo (\bar{x} **; DE***) 7.26±0.52 puntos		30	13.15
Desarrollaron SDR I		18	7.89
No desarrollaron SDR I		12	5.26
Asfixia perinatal			
		11	4.82
Desarrollaron SDR I		5	2.19
No desarrollaron SDR I		6	2.63

*SDR I: Síndrome de dificultad respiratoria tipo I.

Tabla 6.3 Características natales de los recién nacidos prematuros a estudio

Características	\bar{x} *	DE**
n=228		
Edad gestacional (semanas)	34.44	±1.91
Desarrollaron SDR I ***	32.75	±2.00
No desarrollaron SDR I	35.35	±1.10
Peso (gramos)	2129.95	±668.19
Desarrollaron SDR I	1752.16	±656.90
No desarrollaron SDR I	2334.16	±581.30
Adaptación extrauterina 1er minuto de vida (minutos)	7.52	±0.95
Desarrollaron SDR I	7.22	±1.04
No desarrollaron SDR I	7.68	±0.87
Adaptación extrauterina 5to minuto de vida (minutos)	8.73	±0.76
Desarrollaron SDR I	8.60	±0.82
No desarrollaron SDR I	8.80	±0.73
Índice cardio – timo torácico	0.35	±0.08
Desarrollaron SDR I	0.43	±0.05
No desarrollaron SDR I	0.30	±0.06

* \bar{x} :Media. **DE: Desviación estándar. ***SDR I: Síndrome de dificultad respiratoria tipo I.

Tabla 6.4 Prueba t para comparación de medias y estimación de razón de probabilidades del SDR I en recién nacidos prematuros según el ICT/T

Estadístico de Prueba	Valor
Prueba t para comparación de medias	
Diferencia de medias	0.12
Intervalo de confianza al 95%	0.11-0.14
Significancia	0.001
Grados de libertad	226
Estimación de razón de probabilidades (OR)	
Razón de probabilidad	65.05
Intervalo de confianza de 95%	27.45-154.18
Significancia	<0.001

Tabla 6.5 Modelo de regresión logística múltiple del desarrollo de SDR I según el ICT/T con factores confusores

Factores	OR*	Z**	p***	IC**** al 95%
Índice cardio – timo torácico	56.17	6.45	0.00	16.53 – 190.90
Rotura prematura de membranas	0.85	0.47	-0.29	0.28 – 2.52
Embarazo múltiple	2.63	1.09	0.27	0.46 – 15.00
Diabetes gestacional	36.84	2.11	0.03	1.28 – 1058.76
Edad gestacional	0.41	-3.71	0.00	0.26 – 0.66
Sexo	0.71	-0.61	0.54	0.24 – 2.11
Peso	0.99	0.31	0.75	0.99 – 1.00
Apgar primer minuto	0.93	-0.77	0.78	0.59 – 1.48
Downes	1.15	0.92	0.35	0.84 – 1.57

*OR: Odds ratio. **Z: Valor Z. ***p: Significancia. ****IC: Intervalo de confianza.

Tabla 6.6 Modelo de regresión logística múltiple del desarrollo de SDR I según el ICT/T con los factores confusores de verdadero valor de influencia significativa

Factores	OR*	Z**	p***	IC**** al 95%
Índice cardio – timo torácico	68.51	7.10	0.00	21.33 – 220.00
Diabetes gestacional	74.67	7.10	0.03	1.24 – 490.43
Edad gestacional	0.38	5.00	0.00	0.26 – 0.54

*OR: Odds ratio. **Z: Valor Z. ***p: Significancia. ****IC: Intervalo de confianza.

7. DISCUSIÓN

El desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria tipo I está relacionado con la inmadurez anatómica y química del recién nacido, Castillo M, describe que el grado de maduración afecta el crecimiento de órganos como los pulmones y el timo, estos a su vez son susceptibles al efecto de corticosteroides endógenos, provocando una involución en su tamaño apreciable en imágenes radiográficas, por lo que la medición del índice cardio-timo torácico (ICT/T) durante las primeras horas de vida en una radiografía de tórax, previo a la liberación de corticosteroides por efecto de estrés, puede ser de ayuda en el diagnóstico oportuno del SDR I.
5,75

Según Ceriani J, en el SDR I influyen múltiples factores tales como: edad materna, tratamiento con esteroides, rotura prematura de membranas (RPM), embarazo múltiple, diabetes gestacional, hipotiroidismo materno, tipo de parto, edad gestacional al nacer, sexo, peso y eventos perinatales como la asfixia, por lo tanto en el presente estudio se tomaron en cuenta estos factores, clasificados como características prenatales y natales de los recién nacidos a estudio, denominados con fines estadísticos como factores confusores.^{40,60-68}

Respecto a las características prenatales, 30.26% de las madres recibieron tratamiento con esteroides como terapia de maduración pulmonar, de este grupo de recién nacidos el 15.78% desarrolló SDR I y el 14.47% no lo desarrolló, 69.73% de las madres no recibió tratamiento con esteroides, sin embargo como un hallazgo contradictorio, solo el 19.29% de los recién nacidos de estas madres desarrollaron SDR I, contrario a lo que la mayoría de literatura dice, ya que según Fletcher B, Masson M, Lisbona A, Rigss T, Papageorgiou A, los esteroides en recién nacidos prematuros como terapia estándar ante natal son un factor protector sobre el desarrollo del SDR I en el recién nacido pre termino.^{40,60-68}

Se encontró que 46.92% de las madres de los recién nacidos prematuros en el estudio presentaron RPM, de los cuales 28.94% no desarrolló SDR I, y 17.98% desarrolló el síndrome, estos resultados concuerdan con lo señalado por Pérez J, Cobian B, Silva, al igual que el estudio publicado por Ramsey P, Nuthalapaty F, Lu G, Ramin S, Nuthalapaty E, Ramin K, en 2004, indicando que la asfixia perinatal sufrida por el feto durante un episodio de RPM induce una madurez pulmonar apresurada debido a la liberación de corticoides exógenos por el estrés que produce el episodio de asfixia.^{52, 53,54}

Se documentó que el 11.40% de los recién nacidos prematuros fueron producto de embarazo múltiple, 7.45% de estos recién nacidos desarrollaron SDR I, el 88.59% fue producto de embarazo único y solo el 27.63% desarrolló SDR I, como era de esperarse, por el modelo de este estudio se involucraron un número relativamente bajo de embarazos múltiples, sin embargo nuestros hallazgos respaldan lo descrito por Greenough A, Milner A, en 2012, sobre un mayor riesgo de SDR I en embarazos múltiples, ya que el embarazo gemelar tiende a resolverse antes del término y esto predispone al desarrollo de SDR I por inmadurez pulmonar fetal. ^{1, 51}

Dos antecedentes maternos importantes en estrecha relación con la aparición del SDRI son: la diabetes gestacional y el hipotiroidismo, apoyado en múltiples estudios, algunos de ellos descritos por Pérez J, Cobián B, Silva C, en 2004, así como Fraga M, Guttentag S, en 2012, quienes indicaron que los neonatos hijos de madres diabéticas tienen una síntesis anormal de surfactante, en particular por fosfatidilglicerol, ya que la insulina retrasa la maduración de las células alveolares tipo I, disminuyendo así la producción de fosfatidilcolina y surfactante. En este estudio solo el 4.82% de las madres tenían antecedente de diabetes gestacional, sin embargo, el 4.38% de estos recién nacidos de madres diabéticas desarrollaron SDRI, por lo que se ve una clara tendencia al desarrollo de SDR I, consecuente a este factor. ^{49,50,52}

Respecto al hipotiroidismo solo se documentó que el 0.43% de madres eran hipotiroideas, valor que fue poco significativo como para hacer una comparación con otros estudios.

Con relación a las características natales de los recién nacidos y su relación con el SDR I, la primera de las variables descritas es la vía de resolución del embarazo, se reportó que 31.14% de los recién nacidos fueron producto de parto vaginal y 68.85% nacieron por cesárea transperitoneal; solo el 4.82% de los recién nacidos producto de parto vaginal desarrollaron SDR I, mientras que 30.26% de los recién nacidos que nacieron por cesárea transperitoneal desarrollaron SDR I, estos hallazgos se relacionan con lo descrito por Tita A, Landon M, Spong C, Lai Y, Leveno K, Varner M, et al., en 2009, indicando que el parto vaginal protege al recién nacido de desarrollar SDRI ya que en este proceso el recién nacido está expuesto a factores que estimulan la liberación de corticosteroides por estrés, mientras que los recién nacidos entre 32 a 34 semanas de gestación que nacen producto de una cesárea están en riesgo de desarrollar patologías pulmonares como SDR I, sin embargo, a en esta observación se tiene que tomar en cuenta que Morrison J, Rennie J. Milton P, describieron únicamente como factor de riesgo las cesáreas sin un trabajo de parto previo. ^{44, 45, 46}

En relación con la edad gestacional, se encontró que la media de la edad gestacional de los recién nacidos que desarrollaron SDR I fue de 32.75 semanas, DE \pm 2.00, mientras que los recién que no desarrollaron SDR I tuvieron una media de edad gestacional de 35.35 semanas, DE \pm 2.00, lo que concuerda con lo indicado por Ceriani J, en 2009, quien señaló que la edad gestacional tiene una relación inversamente proporcional al desarrollo de SDR I, por lo que a menor edad gestacional mayor riesgo de SDRI.^{2, 40}

Según Schenck D, Fiegel J, en su estudio realizado en 2016, el surfactante pulmonar es estimulado por corticoides, estradiol, beta adrenérgicos, tiroxina, factor de crecimiento epidérmico, factor neumocito fibroblástico y es inhibido por insulina y andrógenos, por esta última razón, los recién nacidos de sexo masculino tienden a desarrollar con mayor frecuencia SDR I, este dato concuerda con lo registrado en esta investigación, ya que de los 50.43% de recién nacidos de sexo masculino incluidos en el estudio el 19.73% desarrolló SDR I, mientras que del 49.56% de recién nacidos de sexo femenino solo el 15.35% desarrolló el síndrome.^{10,34}

Solo el 4.82% de los recién nacidos incluidos en el estudio presentó asfixia perinatal, de ellos 2.19% desarrolló SDR I y 2.63% no lo desarrolló, sin embargo estas cifras no son lo suficientemente significativas como para compararlo con el estudio realizado por Ramsey P, Nuthalapaty F, Lu G, Ramin S, Nuthalapaty E, Ramin K, en 2004, quienes indicaron que la asfixia perinatal sufrida por el feto durante un parto complicado induce una madurez pulmonar apresurada debido a la liberación de corticoides exógenos por el estrés que produce el episodio de asfixia.⁵³

Respecto al peso, se registró un peso medio de 2129 gramos, DE \pm 668.19, se encontró que los recién nacidos con SDR I obtuvieron una media de 1752.16 gramos, DE \pm 656.90, mientras que los recién nacidos a los que no se les documentó SDR I tuvieron una media de 2334.16 gramos, DE \pm 581.30, esto concuerda con lo descrito por Santamaría R, en 2002, quien observó que la incidencia de SDR I es especialmente mayor en prematuros con un peso menor, indicando que el grupo de recién nacidos que presentó SDR I obtuvo una menor media de peso respecto a los que no presentaron el síndrome.¹⁵

En cuanto al ICT/T, se registró que la media del índice de los recién nacidos incluidos en el estudio fue de 0.35, DE \pm 0.08, los recién nacidos que fueron diagnosticados con SDR I obtuvieron una media de 0.43, DE \pm 0.05, mientras que los que no presentaron el síndrome obtuvieron una media de 0.30, DE \pm 0.06, el 66% de los recién nacidos que desarrollaron SDR I presentaron un ICT/T \geq 0.40.

Estos hallazgos son compatibles con resultados de estudios anteriores, tales como el de Tooke L, Smith J, Griffith S, Maritz J, en 2010, quienes determinaron que los recién nacidos que obtuvieron un ICT/T > 0.40 tenían menor probabilidad de supervivencia debido al desarrollo de SDR I, otro estudio realizado por Castillo M, en el año 1982, en Guatemala, documentó que la media de ICT/T de los recién nacidos sanos fue menor en comparación con aquellos con SDR I.^{5,11}

Por otro lado Gewolb I, Lebowitz R, Taeusch H, en 1979 realizaron un estudio titulado: Tamaño del timo y su relación con el síndrome de dificultad respiratoria, en el cual correlacionaron la proporción cardio- tímica torácica en 167 recién nacidos con y sin SDR I, con el objetivo de determinar si el ICT/T era un apoyo útil durante las primeras seis horas de vida para valorar el riesgo del recién nacido de adquirir SDR I, observaron que el tamaño del timo puede ser afectado por glucocorticoides exógenos y endógenos, por lo que es importante medir este índice mientras no se liberen estas sustancias, es decir, en las primeras 6 horas de vida, documentaron una media de ICT/T de 0.40, DE \pm 0.07 en los recién nacidos con SDR I y la compararon con la media de los recién nacidos sin el síndrome, la cual fue de 0.35, DE \pm 0.07, concluyeron que existe un valor de ICT/T considerablemente mayor en pacientes con SDR I respecto a los que no lo desarrollaron.²¹

Uno de los principales objetivos de esta investigación fue evaluar la diferencia media del ICT/T en recién nacidos prematuros con SDR I y sin SDR I, para ello se realizó la prueba t de student, la diferencia de medias encontradas entre los grupos fue estadísticamente significativa (t=0.12, p=0.001), contenido en un intervalo de confianza al 95% de 0.11 – 0.14, por lo que se rechazó la hipótesis nula, ya que se comprobó que existe una diferencia entre los valores de ICT/T de los recién nacidos que no desarrollaron SDR I y los que si desarrollaron SDR I.²¹

Como se mencionó anteriormente, estos resultados guardan relación con lo que sugiere Gewolb I, Lebowitz R, Taeusch H, quienes con 167 recién nacidos, realizaron un análisis de comparación de medias por el método de t de student, concluyendo que existe un valor de ICT/T considerablemente mayor en los pacientes que desarrollaron SDR I que en los pacientes que no desarrollaron esta patología.²¹

Además, es importante mencionar que este hallazgo apoya la teoría que el valor del ICT/T en neonatos prematuros y a término está asociado únicamente a la SDR I, descrito en el estudio titulado: Niveles de cortisol plasmático del cordón umbilical en asociación con complicaciones del embarazo, realizado por Sybulski S, en el que concluyo que el síndrome de aspiración meconial y asfisia perinatal no producen un cambio significativo en los niveles de cortisol en sangre.^{76,77}

Se utilizó el modelo estadístico Odds Ratio (OR) bivariado (crudo), para evaluar la razón de probabilidad de los recién nacidos con un ICT/T ≥ 0.40 en relación al desarrollo de SDR I, se obtuvo un OR = 65.05, estadísticamente significativo ($p < 0.001$), contenido en un intervalo de confianza al 95% de 27.45 – 154.18, se descartó la hipótesis nula planteada y se aceptó la hipótesis alterna, la cual sugería que la medida de relación entre las variables índice cardio-torácico (x) y el SDR I en recién nacidos prematuros (y) es diferente de uno, es decir, las variables están asociadas, debido a que el OR calculado es mayor a uno, se asume que es una asociación positiva, por lo tanto, la presencia de un ICT/T ≥ 0.4 se asocia a una mayor probabilidad del desarrollo de SDR I en recién nacidos prematuros.

Estos resultados concuerdan con los hallazgos publicados en por Tooke L, Smith J, Griffith S, Maritz J, en 2010 en su investigación titulada: El tamaño del tórax al nacer en los recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria grave se puede utilizar para predecir la probabilidad de supervivencia, concluyeron que los recién nacidos prematuros con ICT/T ≥ 0.40 tuvieron menor supervivencia, por lo que una relación cardio – tímica torácica medida en las 24 horas posteriores al nacimiento parece ser un indicador útil para ayudar a predecir la probabilidad de desarrollo de SDR I y supervivencia de estos recién nacidos. ¹¹

Por último, el estudio buscaba evaluar la relación del ICT/T y el SDR I en recién nacidos prematuros, tomando en cuenta como se mencionó con anterioridad, la influencia de factores externos clasificadas en este estudio como: características prenatales y natales del recién nacido, denominados factores confusores, con el fin de evaluar su influencia en la relación del fenómeno principal a estudio (ICT/T en función de SDR I) por lo que se realizó una regresión logística múltiple.

En el modelo de regresión logística múltiple se evidenció que el valor de asociación obtenido en relación al ICC/T fue menor que en el análisis crudo, con un valor OR= 56.17, esto debido a la influencia de los factores externos más significativos incluidos en el modelo de regresión, se encontró que solo dos factores de confusión tuvieron un verdadero valor de influencia significativa, los cuales fueron: diabetes gestacional ($p=0.03$), con una asociación positiva (OR=74.67) y edad gestacional ($p=0.00$), con una asociación negativa (OR= 0.38) es decir, que mientras menor sea la edad gestacional del recién nacido, mayor probabilidad tendrá de desarrollar SDR I.

Estos resultados concuerdan con lo descrito en la literatura por Pérez J, Cobián B, Silva C, en 2004, así como Fraga M, Guttentag S, en 2012, quienes indicaron que los neonatos hijos de madres diabéticas tienen una síntesis anormal de surfactante, siendo la insulina el principal determinante por retrasar la maduración de las células alveolares tipo I y disminuir así la producción de surfactante, por lo que estos recién nacidos tenderán a desarrollar con mayor frecuencia SDR I. ^{49,52}

Por otro lado, los resultados obtenidos respecto a la edad gestacional tiene relación con lo descrito por Ceriani J, en 2009, quien indicó que la edad gestacional tiene una relación inversamente proporcional al desarrollo de SDR I, ya que mientras menor es la edad gestacional los recién nacidos prematuros son más susceptibles, debido a que la estructura del epitelio pulmonar es menor, postulando que probablemente se debe al incremento del paso de proteínas a la superficie alveolar lo que inhibe la función del surfactante. ^{2,40}

A pesar de que el tamaño de muestra permitió un poder estadístico suficiente para detectar fuertes asociaciones estadísticas para un ICT/T ≥ 0.40 y para la diabetes gestacional con el desarrollo de SDR I, los OR altos y estadísticamente significativos tienen intervalos de confianza muy amplios, la explicación más plausible es que el número de sujetos analizados no fue lo suficientemente grande para hacer estimaciones más precisas.

Es preciso mencionar que se realizó un filtro con la ayuda del modelo de regresión logística, de los demás factores incluidos en el estudio, tales como: RPM, embarazo múltiple, sexo, peso, adaptación extrauterina y Downes, se registró que estas variables tenían poca influencia en el fenómeno principal a estudio, sin embargo, estos resultados son parecidos a los obtenidos en otros estudios publicados mundialmente, como el realizado por el Himalayan Institute of Medical Sciences en Dehradun, India en 2017, en su artículo titulado: Tamaño del timo en recién nacidos prematuros con SDR y su relación con la supervivencia: estudio prospectivo observacional, donde incluyeron a 42 recién nacidos pretérmino, diagnosticados con SDR I en la unidad de cuidados intensivos neonatales, en un periodo de 9 meses, concluyeron que los recién nacidos prematuros con SDR I que fallecieron tuvieron un ICT/T mayor en comparación con los que sobrevivieron, sin embargo, al igual que en esta investigación, no encontraron una relación significativa entre los factores incluidos, como: sexo, modo de parto, administración de esteroides ante natales, presencia de asfixia perinatal o sepsis.¹¹

Para finalizar, se estableció como fortaleza en este estudio, que los recién nacidos incluidos contaban con información accesible y confiable, además los investigadores tuvieron el apoyo de tres médicos pediatras, un médico radiólogo y un médico especializado en estadística y salud pública, quienes orientaron a los investigadores en todo el proceso de realización del estudio, con el fin de evitar errores a lo largo de su desarrollo, los datos adquiridos muestran gran importancia, ya que Guatemala no contaba con ninguna clase de información que brinda esta investigación, lo que permitió que futuros investigadores puedan desarrollar más el tema y profundizar en el fenómeno a estudio.

Además, los datos que se obtuvieron permiten determinar de manera actualizada la magnitud del problema que representa el SDR I en recién nacidos prematuros a nivel nacional, sobre todo en el área rural, donde se contaba con pocos y vagos datos estadísticos al respecto.

Como en cualquier investigación, se presentaron dificultades, en este caso, el difícil transporte hacia los hospitales regionales de Zacapa, Escuintla y Antigua Guatemala, representando un gasto considerable para los investigadores, una de las mayores complicaciones enfrentadas fue la pandemia vivida de SARS-COV-2, que obligó a los investigadores a reducir su tamaño de muestra por la limitación de acceso a todos los hospitales por el estado de calamidad vivido a nivel mundial, sin embargo fueron incluidos 228 recién nacidos, número que se encontraba dentro del rango de las 3 muestras calculadas, por lo que no representó una variante en los resultados.

8. CONCLUSIONES

- 8.1 Con relación a las características prenatales, la edad materna media en este estudio es de 26 años, 3 de cada 10 madres de recién nacidos prematuros reciben tratamiento con esteroides como terapia de maduración pulmonar, menos de la mitad de las madres tiene rotura prematura de membranas, 1 de cada 10 cursa con embarazo múltiple, muy pocas madres presenta diabetes gestacional.
- 8.2 En cuanto a las características natales de los recién nacidos prematuros, 7 de cada 10 nacen por cesárea transperitoneal, la media de edad gestacional de los recién nacidos es 34 semanas, los recién nacidos que desarrollan SDR I tienen una media de 32 semanas, poco más de la mitad de los recién nacidos prematuros son de sexo masculino, la media del peso de los recién nacidos prematuros es de 2129.95 gramos, los recién nacidos con SDR I tiene un peso medio de 1752.16 gramos, 1 de cada 10 recién nacidos prematuros tiene dificultad respiratoria severa y más de la mitad de ellos desarrollan SDR I, muy pocos recién nacidos tiene asfixia perinatal, finalmente, la media del ICT/T de los recién nacidos prematuros en este estudio es de 0.35, los que presentan SDR I tienen una media de 0.43 y los que no presentan SDR I una media de 0.30.
- 8.3 La diferencia de medias del índice cardio – timo torácico de los recién nacidos prematuros es de 0.12, con una diferencia significativa entre los que desarrollan SDR I respecto a los que no desarrollan SDR I.
- 8.4 Respecto a la razón de probabilidad del desarrollo de SDR I en función del índice cardio timo torácico, se obtiene un valor odds ratio de 65.05, por lo que los recién nacidos prematuros con un $ICT/T \geq 0.40$ tienen mayor probabilidad de desarrollar SDR I.
- 8.5 Con relación a las variables clasificadas como características prenatales y natales de los recién nacidos prematuros, denominadas en este estudio como factores confusores, las variables predictoras con verdadero valor de influencia significativa son edad gestacional y diabetes, existe poca influencia de las demás variables incluidas en el modelo de regresión logística múltiple.

9. RECOMENDACIONES

Al departamento de Pediatría del Hospital Regional de Zacapa, Hospital Pedro de Bethancourt de Antigua Guatemala y Hospital Nacional de Escuintla

Promover el uso de medición del índice cardio tóraco en recién nacidos prematuros en las primeras 6 horas de vida en el departamento de pediatría, ya que es una herramienta de rutina y de bajo costo, que puede ayudar al diagnóstico temprano y oportuno del síndrome de dificultad respiratoria tipo I.

A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

Incentivar la investigación científica sobre el seguimiento del tema, considerando la influencia de más variables y con un mayor número de muestra, con la finalidad de enriquecer y generar más información del fenómeno a estudio.

A las mujeres gestantes de los de los departamentos de Escuintla, Zacapa y Sacatepéquez

Se sugiere tener conciencia y responsabilidad en cuanto a la importancia del apego al control prenatal para poder evitar partos prematuros y sus complicaciones.

10. APORTES

El presente estudio aportó evidencia científica sobre el índice cardio timo – torácico al determinar su relación con el síndrome de dificultad respiratoria tipo I, mediante la realización de un estudio analítico que permitió no solo saber su relación si no también la influencia que tienen los factores externos sobre el fenómeno.

Esto permitió que Guatemala contara con el primer estudio en su clase, ya que solo se contaba con una investigación previa que era solo de tipo descriptiva y con estadística limitada de su época, con esta variedad de información obtenida en el estudio se realizó y entregó un informe al Hospital Regional de Zacapa, Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de Antigua Guatemala y Hospital Nacional de Escuintla que fue entregado en la jefatura de pediatría correspondiente de cada lugar, para que de esta manera estas instituciones puedan meditar sobre fomentar el uso del índice cardio timo - torácico en las actividades diarias del departamento de neonatología en todos los recién nacidos prematuros y utilizarlo así como método de prevención y promoción de salud de dicha patología.

Asimismo, la investigación sentó una base para la creación de futuras investigaciones con mayor complejidad en distintas instituciones médicas y universitarias que permitan un mayor entendimiento del fenómeno estudiado.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greenough A, Milner A. Acute respiratory disease, Respiratory distress syndrome. En: Rennie J. Rennie and Robertson's Textbook of Neonatology. 5 ed. Londres: Elsevier; 2012: p. 468-485.
2. Rubatelli F, Bonafe L, Tangucci M, Spagnolo A, Dani C, Epidemiology of neonatal acute respiratory disorders. *Biol neonate* [en línea]. 1998 [citado 5 Feb 2019]; 74: 7-15. doi: <https://doi.org/10.1159/000014005>
3. Waldemar C, Ambalavanan N. Síndrome de dificultad respiratoria. En: Kliegman R, Staton B, Saint J, Schor N, Behrman R, editores. *Nelson tratado de Pediatría*. 19 ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2011: vol. 1 p. 889-890.
4. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Centro Nacional de Epidemiología. Memoria de estadísticas vitales y vigilancia epidemiológica. Guatemala: MSPAS; 2016.
5. Castillo M. Índice cardio-timo torácico: su utilidad en diagnóstico temprano del recién nacido con síndrome de dificultad respiratoria. [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 1983.
6. Rutter M, Post M. Bases moleculares del desarrollo pulmonar normal y anormal. En: Polin R, editor. *El pulmón del recién nacido*. Buenos Aires: Journal; 2012, vol.1 p.3-34
7. Padbury J, Gore M, Polk D. Extrapulmonary effects of antenatally administered steroidse. *J Pediatr* [en línea]. 1996 [citado 4 Feb 2019]; 128: 167-172. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(96\)70384-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(96)70384-0)
8. Valls A, Páramo S, Fernández B, Morcillo F, Monleón J, Carretero V, Marín J. Estrategias de prevención y tratamiento contra la inmadurez pulmonar en España. *An Pediatr* [en línea]. 2003 [citado 05 Feb 2019]; 58 (1): 45–51. doi:10.1016/s1695-4033(03)77990-9

9. Gross I, Ballard P. Hormonal therapy for prevention of respiratory distress syndrome. En: Polin R, Fox W, Abman S. Fetal and neonatal physiology. 4ed. Philadelphia: Elsevier, 2011: p. 1150-1156.

10. Avery M, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA Am J Dis Child* [en línea]. 1959 [citado 2 Feb 2019]; 97(5): 517–523. doi:10.1001/archpedi.1959.0207001051

11. Tooke LJ, Smith J, Griffith – Richards S, Maritz JS. Thymic size at birth in preterm infant with severe respiratory distress syndrome can be used to predict the likelihood of survival: A retrospective cohort study. *SAJCH* [en línea]. 2010 Jun [citado 9 Sept 2018]; 4(2): 50-53 Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/224826599_Thymic_size_at_birth_in_preterm_infants_with_severe_respiratory_distress_syndrome_can_be_used_to_predict_the_likelihood_of_survival_A_retrospective_cohort_study

12. Fletcher BD, Masson M, Lisbona A, Riggs T, Papageorgiou AN. Thymic response of endogenous and exogenous steroids in premature newborn infants. *J pediatr* [en línea]. 1979 Jul [citado 5 Sept 2018]; 95(1): 111-114. doi: 10.1016/s0022-3476(79)80100-6

13. Chen CM, Yu KY, Lin HC, Yeh GC, Hsu HH. Thymus and its relationship to perinatal events. *Acta Pediatr* [en línea]. 2000 [citado 3 Feb 2019]; 89(8): 975-978. doi: 10.1080/08035250075004346

14. Wasim S, Pandita N, Kalra BP, Bhat NK, Saini M. Thymic size in preterm neonates with RDS and its relation to survival: a prospective observational study. *IJNMR* [en línea]. 2017 [citado 18 sept 2018]; 5(2): 6-9. Disponible en: [http://www.ijnmr.net/articles/PDF/2203/24839_CE\[VSU\]_F\(GH\)_PF1\(VsuGH\)_PFA\(GH\)_PF2\(VsuGH\).pdf](http://www.ijnmr.net/articles/PDF/2203/24839_CE[VSU]_F(GH)_PF1(VsuGH)_PFA(GH)_PF2(VsuGH).pdf)

15. Santamaria Muñoz R. Síndrome de dificultad respiratoria I. *Salud en Tabasco* [en línea]. 2002 Dic [citado 2 Feb 2019]; 8(3): 133-138. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/487/48708306.pdf>

16. Gomella TL. Respiratory Distress Syndrome. En: Gomella TL, Cunningham D, Eyal FG, Tuttle DJ. Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases and drugs. 7 ed. New York:McGraw-Hill Education; 2013: p. 834-840.
17. NU. CEPAL. Anuario Estadístico de América Latina y el Caribe 2018 [en línea]. Chile: CEPAL,ECLAC; 2019[citado 9 Jun 2019]. Disponible en: <https://www.cepal.org/es/publicaciones/44445-anuario-estadistico-america-latina-caribe-2018-statistical-yearbook-latin>
18. Gramajo A. Estudio descriptivo retrospectivo realizado en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital de Gineco- Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, del 1 de Enero de 1999 al 31 de Diciembre del 2000 [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2001. [citado 2 Feb 2019]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8484.pdf
19. Manotas Cabarcas R. Trastornos respiratorios, síndrome de dificultad respiratoria idiopática. En: González Duque LM, Gómez Hoyos JC, editores. Aspectos Clave Neonatología [en línea]. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas CIB; 2011 [citado 5 Ene 2019]; p. 204-209. Disponible en: <https://www.freelibros.me/libros/aspectos-claves-neonatologia-1a-edicion-rafael-de-jesus-manotas>
20. Pérez Martínez P. Enfermedad de membrana hialina. En: Rodriguez Bonito R. Manual de neonatología [en línea]. 2 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2012 [citado 3 Feb 2019]; p.141-150. Disponible en: <https://www.iberlibro.com/MANUAL-NEONATOLOGIA-Rogelio-Rodriguez-Bonito-McGraw-Hill/22777578738/bd>
21. Gewolb IH, Lebowitz RL, Taeusch HW. Thymus size and its relationship to the respiratory distress syndrome. J Pediatr [en línea]. 1979 [citado 3 Feb 2019]; 95(1): 108-111. doi: 10.1016/s0022-3476(79)80099-2
22. Sadler TW. Langman Embriología médica con orientación clínica. 11 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2009. Capítulo 15. Aparato respiratorio;p. 252-261.

23. Moore L. Embriología clínica. 9 ed. Madrid: Elsevier; 2006. Capítulo 3. Sistema respiratorio. p.441-461.
24. Arteaga M, García I. Embriología humana y biología del desarrollo. 2 ed. Mexico: Editorial Medica Panamericana; 2013: Capitulo 7. Desarrollo del sistema respiratorio. p. 361-376.
25. Sadler TW. Langman Embriología médica con orientacion clinica. 8 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2001. Capitulo 15. Aparato respiratorio. p. 254-261.
26. Loyola C, Perez G, Reyes D, Gil M. Glándula timo: aspectos morfofuncionales y clínicos. Revisión bibliográfica. Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos [en línea]. 2004 [citado 5 Feb 2019]; 2(3): 44-52. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/75/4671>
27. Workman EA, La Via MF. Stress and immunity: A behavioral medicine perspective. Platnikoff N, Murgo A, Faith R, Wybran J. Stress and immunity [en linea]. 2 ed. London: CRC Press; 1991 [citado 17 Mar 2019]; p 69-80. Disponible en: <https://books.google.com.gt/books?id=ecX46Asi8DUC&pg=PA439&lpg=PA439&dq=stress+episodes+in+thymus+gland+size>
28. Hack M, Friedman H, Faranoff A. Outcomes of extremely low birth weight infants. N Engl J Med [en línea]. 1996 [citado 7 Feb 2019]; 322(18):1319-1320. doi: 10.1056/nejm199005033221814
29. Saucedo C, Hidalgo P. Incidencia de enfermedad de membrana hialina en recién nacidos hijos de madres tratadas con felodipino y corticosteroides [tesis de Maestría]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Estudios de Postgrado; 2015. [citado 5 Feb 2019]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_9568.pdf
30. Avendaño LE. CPAP nasal Gregory en el Síndrome de Dificultad respiratoria tipo I [tesis de Maestría]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Estudios de Postgrado; 2016. [citado 5 Feb 2019]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10099.pdf

31. Fernandez J. Management of neonatal respiratory distress, Guidelines for acute care of the Neonate. Texas : Texas Children Hospital ; 2018. pp 13-14.
32. Timberlake KC, Wade LG, Klug WS, Cummings MR, Palladino MA, Yurkanis P. Química general, orgánica y biológica estructuras de la vida. 4 ed. México: Pearson Educación; 2018. Capítulo 1. La química en la salud. p. 681.
33. Franceschi K, Pereira J. Pulmonary surfactant. state of the art ad fundamental aspects. Rev Ingeniería UC [en línea]. 2017 Jun [citado 3 Feb 2019]; 23 (3): 341-350. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/312726859_Surfactante_Pulmonar_Estado_de_l_arte_y_aspectos_fundamentales/link/5887ec3692851c21ff52ec60/download
34. Schenck D, Fiegel J. Tensiometric and phase domain behavior of lung surfactant on mucus like viscoelastic hydrogels. ACS applied materials & interfaces [en línea]. 2016 Feb [citado 10 Feb 2019]; 8(9): 5917–5928. doi: 10.1021/acsami.6b00294
35. Gonzalez Chirivella X. Surfactante pulmonar. En: Briceño Perez C, Briceño Fuenmayor L, Briceño Sanabria C, Cadena LF, Gonzalez Chirivella X, Hernandez Rodriguez ML, et al, editores. Maduración pulmonar fetal: Prevención exitosa de complicaciones y muertes perinatales [en línea]. Venezuela: AMOLCA; 2008 [citado 2 Feb 2019]; p. 23-30. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/263967080_Maduracion_Pulmonar_Fetal
36. Jobe A. Agente tensioactivo: Fundamentos de las estrategias terapéuticas clínicas. En: Polin R. El pulmón del recién nacido. Buenos Aires: Journal; 2012:p.75-95. vol 1.
37. Cloherty J. Respiratory disorders. Inhis: Manual of neonatal care. Boston: Wolters Kluwer; 1980.
38. Parra E, Alcaraz A, Cruz A, Aguilera V, Perez-Gil J. Hydrophobic pulmonary surfactant proteins SP-B and SP-C induce pore formation in planar lipid membranes: Evidence for proteolipid pores. Biophys J [en línea]. 2013 Jun [citado 3 Feb 2019]; 104(1):146–155. doi:10.1016/j.bpj.2012.11.014

39. Blanco O, Lugones Y, Fernandez O, Faure R. An update on clinical surfactant preparations and respiratory disease. *Biotecnología Aplicada* [en línea]. 2012 [citado 5 Feb 2019]; 29(2): 53–59. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/bta/v29n2/bta01212.pdf>
40. Ceriani JM. Principales causas de la dificultad respiratoria [en línea]. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2009 [citado 2 Feb 2019]. Disponible en: [https://books.google.com.gt/books?id=rndN3Q6gytMC&pg=PT382&lpg=PT382&dq=\)+Principales+causas+de+la+dificultad+respiratoria](https://books.google.com.gt/books?id=rndN3Q6gytMC&pg=PT382&lpg=PT382&dq=)+Principales+causas+de+la+dificultad+respiratoria)
41. Fleisher B, Kulovich MV, Hallman M, Gluck L. Lung profile: sex difference in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* [en línea]. 1985 Sep [citado 6 Feb 2019]; 66 (3): 327-330. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4022494>
42. Fedrick J, Butler NR. Certain causes of neonatal death: Hyaline membranes. *Biol Neonate* [en línea]. 1970 [citado 5 Feb 2019]; 15(34):229-255. doi: 10.1159/000240229
43. Farrell P, Avery M. State of the art. HDM. *Rev respair disorders* [en línea]. 1975 [citado 9 Mayo 2019]; 111(15):657-688. doi: 10.1002/mds.10338
44. Rothstein EP, Faccenda DR, Rubenstein D. Neonatal morbidity of abdominal and vaginal deliveries after uncomplicated pregnancies. *Arch pediatric adolesc med* [en línea]. 1996 Jun [citado 5 Feb 2019]; 150(6): 862-867. doi: 10.1001/archpedi.1996.02170310087026
45. Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influences of timing of elective cesarean section. *Br J Obstet Gyneacol* [en línea]. 1995 Feb [citado 2 Feb 2019]; 102(2): 101-106. doi: 10.1111/j.1471-0528.1995.tb09060.
46. Tita A, Landon M, Spong C, Lai Y, Leveno K, Varner M, et al. Timing of elective repeat caeserean delievery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med* [en línea]. 2009 Ene [citado 8 Ene2019]; 360(2) : 111-120. doi: 10.1056/NEJMoa0803267
47. Ikegami M. New terapias for neonatal respiratory failure. 5 ed. Reino Unido: Churchill Livingstone Elsevier; 1994. Capítulo 8. Surfactant inactivation. p.36-48.

48. Ojomo E, Coustan D. Absence of evidence of pulmonary maturity at amniocentesis in term infants of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. 1990 Sep [citado 8 Mar 2019]; 163(3): 954-957. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)91103-J](https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)91103-J)
49. Fraga MV, Guttentag S. Respiratory System. En: Gleason C, Devaskar S. *Avery's diseases of the newborn*. 9 ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 571–583.
50. Gross I, Smith J, Wilson C, Maniscalco M, Ingleson L, Brehier A, et al. The influences of hormones on the biochemical development of the fetal rat lung in organ culture. *Pediatric res* [en línea]. 1980 Jun [citado 8 Mar 2019]; 14(6): 834-838. doi: 10.1203/00006450-1980060000-00012
51. Hacking D, Warkins A, Fraser S, Wolfe R, Nolan T, et al. Respiratory distress syndrome and birth order in premature twins. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [en línea]. 2001 Dic [citado 21 Ene 2019]; 84(2):117–121. Disponible en: http://login.research4life.org/tacsgr1fn_bmj_com/content/84/2/F117.full
52. Pérez JJ, Cobian BE, Silva CA. Maternal risk factors and premature birth in a public hospital at west of Mexico. *Ginecol Obstet Mex* [en línea]. 2004 Abr [citado 23 Mar 2019]; 72: 142-149. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15318754>
53. Ramsey PS, Nuthalapaty FS, Lu G, Ramin S, Nuthalapaty ES, Ramin KD. Contemporary management of preterm premature rupture of membranes (PPROM): a survey of maternal-fetal medicine providers. *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. 2004 Oct [citado 8 Ene 2019]; 191(4): 1497-1502. doi: 10.1016/j.ajog.2004.08.005
54. Ortiz F, Rendón M, Bernárdez I, Iglesias J, Arteaga M. Complicaciones neonatales asociadas a la rotura prematura de membranas amnióticas en recién nacidos de pretérmino. *Rev Mex Pediatr* [en línea]. 2014 Sep [citado 14 Ene 2019]; 81(5): 169-173. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=54197>
55. Ruiz A, Muñoz L, Ome L. Composición del surfactante, desarrollo pulmonar y pruebas de maduración en el feto. *Medicina* [en línea]. 2010 Ene [citado 3 Ene 2019]; 32(1):47–59. Disponible en: <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/88-6>

56. Ramírez R. Síndrome de dificultad respiratoria. En: Nazer Herrera J, Ramírez Fernandez R, editores. Neonatología [en línea]. Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 2003 [citado 15 Ene 2019]; p. 247-263. Disponible en: <https://books.google.com.gt/books?id=XPzgmAutNZMC&pg=PA5&lpg=PA5&dq=Neonatolog%C3%ADa.+1era+Edicion.+Editorial+Universitaria>
57. Engle WA, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. Pediatrics [en línea]. 2008 Feb [citado 5 Ene 2019]; 121(2): 419-432. doi: 10.1542/peds.2007-3283
58. López de Heredia Goya J, Valls Soler A. Síndrome de dificultad respiratoria. En: Lopez Sastre JL, Figeras Alcoy J, Fernandez Colomer B, Blanco Bravo D, Guzman Cabañas J, Closa Monasterolo R, et al. Protocolos de neonatología [en línea]. 2 ed. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008 [citado 6 Feb 2019]; p. 305-310. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/31.pdf>
59. Caffey J. Pediatric X-Ray Diagnosis. 7 ed. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1978. Capítulo 7. Hyaline membrane disease. p. 510-523.
60. Ávila RR, Velásquez QN, Camacho RI, Fonz CA. La radiografía del tórax del recién nacido: evaluación de la técnica radiológica. Pediatr Mex [en línea]. 2011 [citado 2 Feb 2019]; 13 (2): 61-64. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/conapeme/pm-2011/pm112d.pdf>
61. Villa Guillen M, Villanueva García D. Síndrome de dificultad respiratoria. En: Angulo Castellanos E, García Morales E, editores. Programa de actualización continua en neonatología 4 [en línea]. México: Federación Nacional de Neonatología de México; 2016 [citado 6 Feb 2019]. Disponible https://www.anmm.org.mx/publicaciones/PAC/PAC_Neonato_4_L2_edited.pdf
62. Gomella TL, Eyal FG, Zenk KE. Neonatology management, procedures, on call problems, diseases and drugs [en línea]. 5 ed. New York: McGraw-Hill; 2004. Capítulo 74, Pulmonary diseases; [citado 15 Feb 2019]; p. 524-552. Disponible en: http://www.neonatos.org/DOCUMENTOS/Gomella_5Ed.pdf

63. Murillo C, Ferrero S, Herranz A, Izquierdo M, Iriondo M, Cobo T, Palacio M. Corticoides para la maduración pulmonar. *Clinic Barcelona* [en línea]. 2007 Mar [citado 5 Feb 2019]; 5-6. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/corticoides-para-la-maduracion-pulmonar.html>
64. Bahillo Curieses MP, Fernandez Calvo JL, Mora Cepeda P. Corticoides antenatales en la amenaza de parto prematuro. *Bol Pediatr* [en línea]. 2003 [citado 5 Feb 2019]; 43: 267-271. Disponible en: sccalp.org/boletin/185/BolPediatr2003_43_267-271.pdf
65. Barreras Salcedo JI, Cazares Cano YG, Correa Sanchez AJ, Dautt Leiva JG, Espinoza Diaz DM, Hernandez Perez MA, et al. Manual de neonatología [en línea]. México: Elsevier;2008. Capitulo 2, Enfermedades pulmonares: síndrome de dificultad respiratoria. [citado 27 Jul 2018]; p. 87-99. Disponible en: <http://www.hgculiacan.com/pediatria/documentospediatria/MANUAL%20DE%20NEONATOLOGIA%202008.pdf>
66. López Suarez O, Garica Magan C. Saborido Fiaño R, Perez Munuzuri A, Bana Souto A, Couce Pico ML. Corticoides antenatales y prevención del distrés respiratorio del recién nacido prematuro: utilidad de la terapia de rescate. *An Pediatr* [en línea].2014 Ago [citado 5 Feb 2019]; 81 (2): 120-124. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.06.028
67. Briceño Perez C, Briceño Fuenmayor L, Briceño Sanabria C, Cadena LF, Gonzalez Chirivella X, Hernandez Rodriguez ML, et al. Investigación original con betametasona [en línea]. Venezuela: AMOLCA; 2008. Capitulo 65, Maduración pulmonar fetal: prevención exitosa de complicaciones y muertes perinatales; [citado 2 Feb 2019]; p. 39-43. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/263967080_Maduracion_Pulmonar_Fetal
68. Briceño Perez C, Briceño Fuenmayor L, Briceño Sanabria C, Cadena LF, Gonzalez Chirivella X, Hernandez Rodriguez ML, et al. Investigación original con dexametasona [en línea]. Venezuela: AMOLCA; 2008. Capitulo 66, Maduración pulmonar fetal: prevención exitosa de complicaciones y muertes perinatales; [citado 2 Feb 2019]; p. 44-46. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/263967080_Maduracion_Pulmonar_Fetal

69. Iñiguez F, Sanchez I. Desarrollo pulmonar. *Neum Pediatr* [en línea]. 2013 [citado 8 Feb 2019]; 148-155. Disponible en: <https://www.neumologia-pediatria.cl/wp-content/uploads/2017/06/DesarrolloPulmonar.pdf>
70. Pacheco Romero J. Parto Prematuro: Tratamiento y las evidencias. *Rev Per Ginecol Obstet* [en línea]. 2008 [citado 8 Feb 2019]; 54(1): 24-32. doi: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v54i1068>
71. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DN. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2014 Jun [citado 2 Feb 2019]; 7-105. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004452.pub3>
72. Lamont RF, Kam KR. Atosiban as a tocolytic for the treatment of spontaneous preterm labor. *Exper Rev Obstet Gynecol* [en línea]. 2008 Mar [citado 5 Feb 2019]; 3(2):163-74. doi: [10.1586/17474108.3.2.163](https://doi.org/10.1586/17474108.3.2.163)
73. Jiménez JJR, Castellanos RK. Surfactante pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria. *Rev Mex Pediatr* [en línea]. 2009 Sep [citado 4 Feb 2019]; 76(5): 231-236. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=22864>
74. Rojas Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Syst Rev* [en línea]. 2012 Mar [citado 2 Feb 2019]; 14(3): 3-43. doi: [10.1002/14651858.CD000510.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000510.pub2).
75. Vargas Origel A, Gutierrez LJ, Rodriguez Cueto G, Peña Palacios JA. The thymothoracic index and its usefulness in the diagnosis of newborn infants with respiratory distress syndrome. *Bol Med Hosp Infant Mex* [en línea]. 1981 Feb [citado 27 Jul 2018]; 38(1): 49-54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7284073>
76. Sybulski S. Umbilical cord plasma cortisol levels in association with pregnancy complications. *Obstet Gynecol* [en línea]. 1977 [citado 2 Feb 2019]; 50: 308-312. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/896100>

77. Murphy B. Cortisol and cortisone levels in the cord blood at delivery of infants with and without respiratory distress syndrome. Am J Obstet Gynecol [en línea]. 1974 Ago [citado 4 Feb 2019]; 119(8): 1112-1120. doi: 10.1016/0002-9378(74)90268-3
78. Valladares L. editor. Departamento de Escuintla [en línea]. Guatemala: Guatemala.com; 2016 [citado 4 Jun 2019]. Disponible en: <https://aprende.guatemala.com/historia/geografia/departamento-de-escuintla-guatemala/>
79. Secretaría de Planificación y Programación de la Presidencia: Plan de Desarrollo Departamental Escuintla 2011-2025 [en línea]. Guatemala: SEGEPLAN; 2016 [citado 4 Jun 2019]. Disponible en: <http://goo.gl/KDWcKp>
80. Narciso R, Reyes M. Caracterización departamental 2013: Zacapa [en línea]. Guatemala: INE; 2014 [citado 16 Jun 2019]. Disponible en: <https://www.ine.gob.gt/sistema/uploads/2015/07/20/oz9pidbINQo6QhszZCUfrCK19LQ1Zp12.pdf>
81. Hernandez P, Donis S. Caracterización Departamental 2013: Zacapa [en línea]. Guatemala: INE; 2014 [citado 16 Jun 2019]. Disponible en: <https://www.ine.gob.gt/sistema/uploads/2015/07/20/2uZ7y7XHWy3G92XqXmbAAgrCGhU4qbBO.pdf>
82. Deguate.com. Geografía de Antigua Guatemala [en línea]. Guatemala: deguate; 2019 [citado 24 Ago 2019]. Disponible en: <https://www.degate.com/municipios/pages/sacatepequez/antigua-guatemala/geografia.php>
83. Guatemala. Instituto Nacional de Estadística. Caracterización Departamental [en línea]. Escuintla, Guatemala: INE; 2013 [citado 12 Jun 2019]. Disponible en: <http://goo.gl/SiQlWq>
84. Centro de Reportes Informativos Sobre Guatemala. Hospital Nacional de Escuintla con las unidades de atención pediátrica y neonatal más grandes de C.A. [en línea]. Guatemala: Cerigua.org; 2017 [citado 4 Jun 2019]. Disponible en: <https://cerigua.org/article/hospital-nacional-de-escuintla-con-las-unidades-de/>

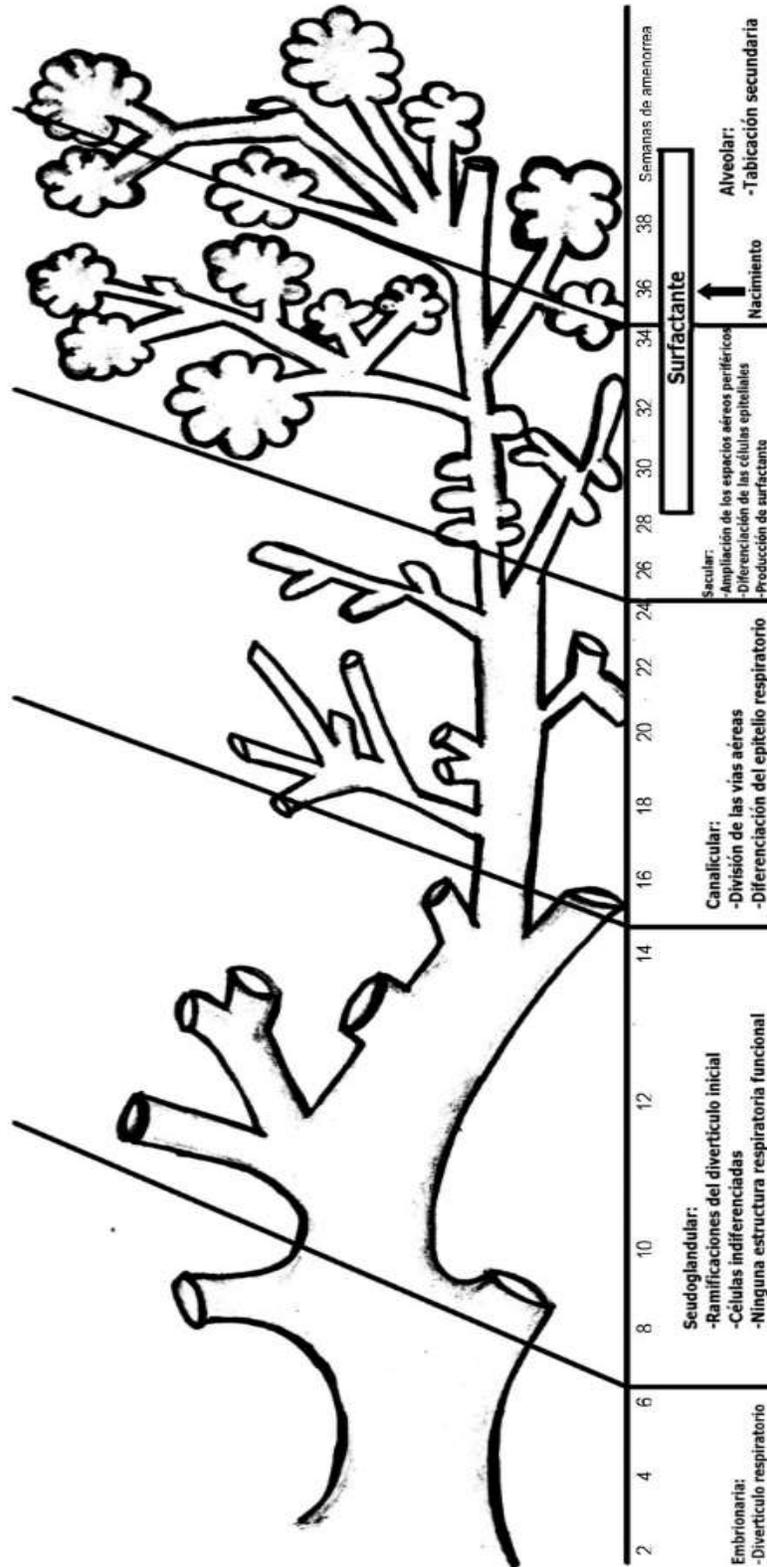
85. Guatemala. Instituto Nacional de Estadística. Caracterización Departamental: Sacatepéquez. [en línea]. Guatemala: INE; 2013. [citado 8 Jun 2018]. Disponible en: <https://www.ine.gob.gt/sistema/uploads/2015/07/20/2uZ7y7XHWy3G92XqXmbAAgrCGhU4qbBO.pdf>
86. Actiweb.es, Hospital Nacional Pedro de San José de Bethancourt [en línea]. Guatemala:Actiweb; 2010 [citado 8 Jun 2018]. Disponible en: <http://www.actiweb.es/hospital-nacional-psjb/>
87. Saavedra Alvarado NE, Vaquias Martinez MR. Caracterización clínica y microbiológica de pacientes con sepsis neonatal temprana [tesis Médico y Cirujano]. Chiquimula, Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2017. [citado 9 Jun 2019]. Disponible en: http://cunori.edu.gt/descargas/TRABAJO_DE_GRADUACION_OXIMETRIA_DE_PULSO.pdf
88. Guatemala. Constitución Política de la república de Guatemala. Acuerdo legistaltivo No. 18-93. Art. 96 Sección séptima [en línea]. Guatemala: Congreso de la República de Guatemala; 1993.[citado 15 Mayo 2019]. Disponible en: https://www.oas.org/juridico/mla/sp/gtm/sp_gtm-int-text-const.pdf
89. Guatemala.Congreso de la República de Guatemala. Decreto 27-2003 [en línea]. Guatemala: Congreso de la República de Guatemala; 2003. [citado 15 Mayo 2019]. Disponible en: http://www.oas.org/dil/esp/ley_de_proteccion_integral_de_la_ninez_y_adolescencia_guatemala.pdf
90. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Segundo informe de gobierno 2017-2018 [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2018. [citado 15 Mayo 2019]. Disponible en: <https://www.mspas.gob.gt/images/files/acercadelmepas/MemoriadeLabores2017.pdf>
91. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social [en línea]. Guatemala: MSPAS;2017 [actualizado 17 Jul 2017; citado 13 Sept 2019]; Programa canguro del hospital roosevelt beneficia a recién nacidos prematuros con bajo peso; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://www.mspas.gob.gt/index.php/noticias/noticias-mspas/item/634-programa-canguro-del-hospital-roosevelt-beneficia-a-recien-nacidos>

92. Guatemala. Ministerio de Salud Publica y Asistencia Social [en línea]. Guatemala: MSPAS;2017 [actualizado 15 Dic 2017; citado 13 Sept 2019]; Programa de profesionalizacion de parteras a nivel universitario para prevenir muertes maternas y neonatales; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://www.mspas.gob.gt/index.php/noticias/noticias-mspas/item/280-mspas->
93. Demidenko E. Sample size determination for logistic regression revisited. *Statist Med* [en línea]. 2006 Dic [citado 11 Sept 2019]; 26: 3385-3397. doi: 10.1002/sim.2771
94. Hsieh FY, Bloch DA, Larsen MD. A simple method of sample size calculation for linear and logistic regression. *Statist Med* [en línea]. 1998 [citado 11 Sept 2019]; 17: 1623-1634. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19980730)17:14<1623::aid-sim871>3.0.co;2-s
95. Condo V, Cipriani S, Colnaghi M, Bellu R, Zanini R, Bulfoni C, et al. Neonatal respiratory distress syndrome: are risk factors the same in preterm and term infants?. *J Matern Fetal Neonatal Med* [en línea]. 2017 Jun [citado 11 Sept 2019]; 30(11): 1267-1272. doi: 10.1080/14767058.2016.1210597.
96. Yilmaz Semerci S, Demirel G, Baskan O, Tastekin A. Is thymus size at birth associated with respiratory distress syndrome in preterm infants?. *J Neonatal Perinatal Med* [en línea]. 2019 [citado 10 Ago 2019]; 12(3): 265-269. doi: 10.3233/NPM-1842
97. Organizacion Panamericana de la Salud. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos [en línea]. 4 ed. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas; 2017 [citado 15 Mayo 2019]. Disponible en: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf

12. ANEXOS

12.1 Anexo 1: Figura de las fases del desarrollo pulmonar

Figura 1
Fases del Desarrollo Pulmonar Embrionario



Fuente: Elaboración propia

12.2 Anexo 2: Formulas para el cálculo de la muestra

El primer cálculo de muestra se realizó utilizando la prueba Z para regresión logística múltiple, se utilizó el software G*Power 3.1.9.4 el cual utiliza integración numérica para calcular las integrales de la formula por lo que se ingresaron los siguientes valores:

Ingreso:

Odds ratio	=	2
Pr(Y=1 X=1) H0	=	0.08
α err prob	=	0.05
Poder (1-β err prob)	=	0.80
R ² other X	=	0.1
X distribución	=	Normal
X parm μ	=	0
X parm σ	=	1

Resultado:

Valor z	=	1.960
Valor total de la muestra	=	234
Potencia	=	0.8011960 (80%)

El segundo cálculo de tamaño de muestra se realizó por comparación de medias, se utilizó la siguiente formula:

$$n = \frac{2(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 * s^2}{\Delta^2}$$

$$n = \frac{2(1.960 + 0.842)^2 * 0.05^2}{0.02^2} = 200$$

Donde:

n= muestra

z_{α} = 1.960

z_{β} = 0.842

s^2 = 0.05

Δ^2 = 0.02

El tercer cálculo para tamaño de muestra se realizó mediante Odds Ratio (OR), como medida de probabilidad en la presencia de una exposición, utilizando la siguiente fórmula:

$$n = \left(\frac{z_{(1-\frac{\alpha}{2})} \left[\frac{1}{p_1(1-p_1)} + \frac{1}{\phi p(1-P_0)} \right]}{[\ln(1-\epsilon)]^2} \right)$$

Donde:

P1 = proporción de casos expuestos

P0 = proporción de no casos expuestos

OR = odds ratio a determinar

P1, P0, y OR se relacionan del modo siguiente:

- $P_1 = \frac{(OR)P_0}{(1-P_0)+(OR)P_0}$
- $P_0 = \frac{P_1}{OR(1-P_1)+P_1}$
- $OR = \frac{P_1(1-P_0)}{P_0(1-P_1)}$

ϵ = precisión relativa de un intervalo de confianza para odds ratio

Φ = número de controles por caso

$$n = \left(\frac{0.95_2 \left[\frac{1}{0.71(1-0.71)} + \frac{1}{0.55(1-0.55)} \right]}{[\ln(1-0.40)]^2} \right)$$

$n\phi = n$

$n\phi = 131$

$n = 131$

$n = 262$

12.3 Anexo 3: Constancia de capacitación

Guatemala 13 de enero de 2020

Doctores:

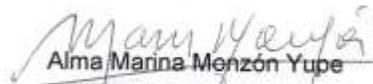
Comité de Bioética en Investigación
Comité de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Medicas
Universidad de San Carlos de Guatemala

Por medio de la presente me dirijo a ustedes para informarme que los jóvenes: Andrea Gabriella Reyes Hernández, Mónica Mishel Morales Monzón y Oscar Eduardo González Orellana, quienes se encuentran actualmente en la realización de trabajo de graduación de Médico y Cirujano, solicitaron mi apoyo para la realización de su investigación, y por lo tanto hago constar mediante la presente que han recibido asesoría y adiestramiento de como medir adecuadamente el índice cardio – timo torácico en las radiografías de tórax realizadas a los recién nacidos en los centros hospitalarios incluidos en esta investigación. Se han establecido además los criterios radiológicos de calidad de imagen para ser incluidos en el estudio, y cada una de las características de imágenes radiológicas que deberán ser evaluadas en cada uno de los grados de Síndrome de Dificultad Respiratoria tipo I que se incluirán.

De cualquier forma, las fotos obtenidas de cada radiografía del paciente que ingresara al estudio serán enviadas a mi persona para ser evaluados.

Agradeciendo la atención a la presente.

Atentamente


Alma Marina Menzón Yupe
Dra. Alma Marina Monzón Y.
Médica Radióloga
Colegiado 10,369
Médica Especialista en Radiología e Imágenes Diagnósticas

12.4 Anexo 4: Instrumento de recolección de datos

**Universidad San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas**

“Relación del índice cardio – timo torácico y el síndrome de dificultad respiratoria tipo I en recién nacidos prematuros, controlando factores confusores”

Nombre de los Investigadores:

**Dr. Erwin Enrique Castellanos Hernández; Dra. Alma Marina Monzón Yupe;
Dr. José Leonel Miranda Barrios; Dr. Dorian Edilzar Ramírez Flores
Andrea Gabriella Reyes Hernández, Oscar Eduardo González Orellana, Mónica Mishel Morales Monzón**

Unidad Hospitalaria: _____ Instrumento No.: _____ Fecha de llenado: _____

Sección I <u>Datos prenatales</u>	Sección II <u>Datos natales</u>	Sección III <u>Síndrome de dificultad respiratoria tipo I</u>
<p>1. Edad Materna: _____</p> <p>2. Tratamiento con esteroides a) Si recibió b) No recibió</p> <p>3. Rotura prematura de membranas (RPM) a) Si RPM b) No RPM</p> <p>4. Embarazo múltiple a) Si b) No</p> <p>5. Diabetes gestacional a) Si b) No</p> <p>6. Hipotiroidismo materno a) Si b) No</p>	<p>7. Tipo de parto: a) Parto vía vaginal b) Cesárea transperitoneal</p> <p>8. Edad gestacional: _____ a) Capurro b) Ballard</p> <p>9. Horas de vida: _____</p> <p>10. Sexo: a) Femenino b) Masculino</p> <p>11. Peso (gramos): _____</p> <p>12. Adaptación extrauterina: a) Apgar 1er minuto _____ b) Apgar 5to minuto _____</p> <p>13. Grado de dificultad respiratoria (Downes): _____ a) Dificultad respiratoria leve (1-3 pts.) b) Dificultad respiratoria moderada (4-6 pts.) c) Dificultad respiratoria severa (≥ 7 pts.)</p> <p>14. Asfixia perinatal a) Presente b) Ausente</p> <p>15. Índice cardio-timo torácico: _____</p>	<p>16. Diagnóstico de SDR I a) Si b) No</p> <p>17. Grado de SDR I a) Grado I b) Grado II c) Grado III d) Grado IV</p>

Instrucciones: Llene o complete la literal según la información obtenida.

Documento elaborado con fines de estudio académico.

12.5 Anexo 5: Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Este formulario de consentimiento informado es para madres de recién nacidos prematuros de los hospitales regionales de Escuintla, Zacapa y Antigua Guatemala, a quienes invitamos a participar en la investigación:

“RELACIÓN DEL ÍNDICE CARDIO – TIMO TORÁCICO Y EL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA TIPO I EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS, CONTROLANDO FACTORES CONFUSORES”

Nombre de los Investigadores: Andrea Gabriella Reyes Hernández, Oscar Eduardo González Orellana, Mónica Mishel Morales Monzón, Dr. Erwin Enrique Castellanos Hernández, Dra. Alma Marina Monzón Yupe, Dr. José Leonel Miranda Barrios y Dr. Dorian Edilzar Ramírez Flores

Apreciable madre de familia:

Por este medio le saludamos, y nos dirigimos a usted para informarle que somos estudiantes del último año de la carrera de Médico y Cirujano de la Universidad de San Carlos de Guatemala, nos encontramos en la realización de nuestro trabajo de tesis, por lo que nuestra investigación es titulada: “Relación del índice cardio – timo torácico y el síndrome de dificultad respiratoria tipo I en recién nacidos prematuros, controlando factores confusores”, en recién nacidos prematuros, en los hospitales regionales de Escuintla, Zacapa y Antigua Guatemala. Le brindaremos información y la invitaremos a que su hijo/a pueda formar parte de esta investigación.

Puede tomarse el tiempo necesario para decidir su consentimiento en cuanto a la participación de su paciente, antes de decidirse, puede hablar con alguien con quien se sienta cómodo sobre la investigación. Si en caso desea participar y luego se retracta de ello puede abandonar con toda libertad el estudio en cualquier momento. Si tiene dudas o desea hacer preguntas, puede acercarse a nosotros con toda confianza cuando crea más conveniente.

El síndrome de dificultad respiratoria tipo I es una de las enfermedades que más afectan a los recién nacidos prematuros, causando en ellos dificultad para respirar y el que tengan que estar mucho tiempo en el hospital. Lo que queremos lograr con esta investigación es saber si unas mediciones en radiografías del pecho de su hijo nos pueden ayudar a detectar tempranamente si están en peligro de sufrir dificultades para respirar.

Por la importancia que esta enfermedad tiene para la salud de los recién nacidos, estamos invitando a participar a padres de recién nacidos prematuros que se encuentren internados en los hospitales de Escuintla, Zacapa y Antigua Guatemala. Su hijo fue escogido porque nació antes de tiempo y porque tiene una radiografía en la que podemos medir bien el espacio entre su pecho y su corazón. Entendemos el difícil momento que está pasando, y debe saber que esta investigación es el primer paso para tener más información para ayudar a recién nacidos que sufran de esta misma enfermedad en el futuro.

La aprobación en cuanto a la participación de su hijo/a en esta investigación es completamente voluntaria. Es su elección el consentir la participación o no, todos los servicios que recibe su paciente en este hospital continuarán y nada cambiará, por lo que continuará con el tratamiento que se ofrece habitualmente.

La información que usted nos permita tomar será manejada con confidencialidad, en cuanto a datos personales que lo identifiquen como parte de este estudio, serán almacenados en una computadora protegida con clave que estará resguardada en un lugar bajo llave a la que tendrán acceso sólo los investigadores y asesores de la facultad.

La investigación requerirá el uso de datos clínicos, registrados en la papeleta de su hijo/a y una medición a una de las radiografías de tórax realizadas como parte de los estudios que ya le fueron realizados a su hijo/a, por lo que el procedimiento se llevará a cabo de la siguiente manera:

1. Consultaremos los datos prenatales, los cuales incluyen: edad materna, si recibió tratamiento con esteroides durante el embarazo, si presentó rotura prematura de membranas, embarazo múltiple o antecedentes maternos de diabetes gestacional o hipotiroidismo.
2. Consultaremos los datos de nacimiento de su bebé, los cuales son: el tipo de parto, la edad gestacional al nacer, las horas de vida, sexo, peso, Apgar, Downes y si presento alguna complicación, estos datos se encuentran registrados en el expediente clínico.
3. Finalmente observaremos las características radiológicas y mediremos el índice cardio-timo torácico en una de las radiografías de tórax realizadas a su recién nacido en las primeras horas de vida.

Dado que en ningún momento tendremos contacto directo en cuanto al espacio físico, personal, diagnóstico o tratamiento de su hijo/a, el riesgo de participar en el estudio es mínimo.

Si presento dudas o alguna inconformidad en el proceso de esta investigación, me comunicaré con Andrea Reyes al número siguiente: 5544-4317

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO

He sido invitado a considerar y consentir la participación de mi hijo/a en la investigación “Relación del índice cardio – timo torácico y el síndrome de dificultad respiratoria tipo I en recién nacidos prematuros, controlando factores confusores”. Entiendo que requieren algunos datos registrados en el expediente clínico y radiografía de tórax de mi hijo/a. Soy consciente que consentir esta participación no representa ningún beneficio directo ni para mi hijo/a ni para mi persona. Se me ha proporcionado el nombre y contacto de un investigador si presento dudas o alguna inconformidad en el proceso de esta investigación.

He leído o me ha sido leída y comprendo con claridad la información proporcionada. He tenido la oportunidad de aclarar dudas sobre ella y se me han resuelto satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Por lo tanto, consiento voluntariamente como madre y tutora legal de mi hijo/a su participación en esta investigación, entiendo que tengo el derecho de retirar a mi hijo/a en cualquier momento sin que afecte en ninguna manera la atención que este centro hospitalario le brinda.

Yo _____

quien me identifico con DPI extendido en _____ con numero de

CUI _____. Tutor legal del paciente, por parentesco de

_____. Guatemala, _____ de _____ del 2020.

Habiendo comprendido esta información y explicaciones dadas por los investigadores, gozando en plenas facultades mentales, firmo libre y voluntariamente lo dispuesto anteriormente.

Firma del tutor legal de paciente: _____ Huella:



He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que la persona ha dado consentimiento libremente.

Nombre del investigador: _____

Firma del investigador: _____

Guatemala, _____ de _____ del 2020