



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
ESCUELA DE POSGRADO

“SÍNDROME DE DIFICULTAD  
RESPIRATORIA NEONATAL EN  
PREMATUROS DE MUY BAJO  
PESO AL NACER, PEQUEÑOS  
PARA EDAD GESTACIONAL.  
ESTUDIO MULTICÉNTRICO  
SUDAMERICANO”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE  
MAESTRO EN EPIDEMIOLOGÍA  
CLÍNICA

YOLANDA PREVOST RUIZ

LIMA - PERÚ

2019



Asesor: Dr. Herminio Renán Hernández Díaz

Dedicatoria:

A Jorge, Fátima y Valeria por su paciente espera.  
A mis padres por su apoyo incondicional.

Agradecimientos:

A los doctores Herminio Hernández y César Loza  
por todos los aprendizajes.  
A los amigos que me motivaron.

## TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN .....	1
1. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN .....	3
1.1. Planteamiento del problema .....	3
1.2. Marco teórico .....	3
1.3. Justificación del estudio .....	7
1.4. Objetivos .....	7
2. MÉTODOS .....	9
2.1. Diseño del estudio .....	9
2.2. Población .....	9
2.3. Muestra .....	10
2.4. Operacionalización de variables .....	12
2.5. Procedimientos y técnicas .....	14
2.6. Consideraciones éticas .....	14
2.7. Plan de análisis .....	15
3. RESULTADOS .....	17
3.1. Características de los prematuros pequeños para edad gestacional .....	18
3.2. Características de la población que desarrolló síndrome de dificultad respiratoria .....	21
3.3. Análisis multivariado .....	25
4. DISCUSIÓN .....	27
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	31
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	32
ANEXOS	

## **Resumen**

El prematuro pequeño para edad gestacional experimenta hipoxia intrauterina a la que se le atribuye un efecto madurativo sobre el pulmón. Esta condición entonces lo protegería del síndrome de dificultad respiratoria, sin embargo, los reportes son controversiales.

Con el objetivo de explorar la asociación: condición pequeño para edad gestacional y desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria, se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con información de la Red Colaborativa NEOCOSUR (2000-2012). Fueron seleccionados 10563 registros completos de prematuros menores de 32 semanas con pesos al nacer debajo del percentil 10 según la curva de Fenton (expuestos) y entre los percentiles 10 y 90 (no expuestos), de gestaciones únicas y sin malformaciones congénitas.

Se estimó el OR asociativo ajustado por edad gestacional, peso, sexo, uso de corticoides antenatales, sepsis temprana, hipertensión y diabetes maternas con regresión logística multivariada y multinivel (niveles paciente y centro).

Este estudio no encontró asociación entre la condición “pequeño para edad gestacional” y el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria al nacer (OR=1.07, 0.92-1.24). Estudios prospectivos, multicéntricos, con definiciones operacionales y curvas ponderales internacionalmente aceptadas, son necesarios para caracterizar la adaptación pulmonar frente al estrés intrauterino hipóxico y/o isquémico.

## **Abstract**

The preterm small-for-gestational-age experiences intrauterine hypoxia to which a maturational effect on the lung is attributed. This condition would protect him from respiratory distress syndrome but reports about it are controversial. In order to determine the association between being a small premature for gestational age and the development of respiratory distress syndrome, a retrospective cohort study was done with information from the NEOCOSUR Collaborative Network (2000-2012). 10563 complete records of premature infants under 32 weeks were selected with birth weights below the 10th percentile according to the Fenton curve (exposed) and between the 10th and 90th percentiles (unexposed), free of congenital malformations.

The associative OR adjusted for gestational age, weight, sex, use of antenatal corticosteroids, early onset sepsis, maternal hypertension and maternal diabetes with multivariate and multilevel logistic regression (patient and center levels) was estimated.

There was no association between being a small-for-gestational-age preterm and the respiratory distress syndrome at birth (OR=1.07, 0.92-1.24).

**Palabras clave:**

Prematuro, pequeño para edad gestacional, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad de membrana hialina

**Keywords:**

Preterm, premature, small for gestational age, respiratory distress syndrome



## INTRODUCCION

La restricción del crecimiento intrauterino, condición que complica entre el 5 y 10% de todas las gestaciones, está asociada a afecciones que interfieren con la circulación y la eficiencia de la placenta así como con la salud general y la nutrición de la madre<sup>1</sup>. Una proporción importante de fetos con restricción del crecimiento intrauterino serán al nacer “pequeños para la edad gestacional” (PEG), presentando cinco veces más riesgo de morir en el período neonatal o durante su primer año de vida que recién nacidos de peso adecuado<sup>2</sup>.

El prematuro PEG (PT PEG) tiene un peso de nacimiento inferior al percentil 10 o a las dos desviaciones estándar respecto al peso promedio correspondiente a su edad gestacional<sup>3</sup>. Los reportes sobre la incrementada morbilidad y mortalidad general en este grupo de prematuros son numerosos<sup>4-6</sup>; no obstante, se atribuye a esta condición una ventaja específica en cuanto al desarrollo de morbilidad pulmonar: menor riesgo de síndrome de dificultad respiratoria por encontrarse “acelerada” la maduración del surfactante<sup>7</sup>.

Estudios recientes en fisiología fetal, especialmente en animales, ponen en evidencia la compleja regulación de la maduración pulmonar, en la que no sólo intervienen factores como el nivel del sustrato glucosa, catecolaminas, cortisol y oxígeno en la aparición del agente tensoactivo; sino, diversos grados de acidosis e inflamación por múltiples causas<sup>8</sup>. Estos hallazgos pueden dar cuenta de la falta de consistencia epidemiológica en las

frecuencias reportadas del síndrome de dificultad respiratoria en prematuros PEG respecto a sus pares de peso adecuado a lo largo del tiempo, en especial cuando se asocian patologías maternas como la preeclampsia o la ruptura prematura de membranas ovulares<sup>9-11</sup>.

El presente estudio se realizará para determinar la influencia del peso inadecuado al nacer (PEG) sobre la incidencia del SDR en prematuros menores de 32 semanas.

## **1. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION**

### **1.1.Planteamiento del problema**

Los recién nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) representan un porcentaje importante de los pacientes admitidos en las unidades de cuidado intensivo neonatal<sup>12</sup>. Estos pacientes tienen un perfil de morbilidad particular, siendo la patología respiratoria de especial interés no sólo por representar su principal causa sino por los elevados costos que su manejo ocasiona<sup>3,12</sup>.

Existen numerosos estudios que comparan prematuros pequeños para su edad gestacional (PT PEG) con aquéllos de peso adecuado en relación a morbilidad y mortalidad asociadas<sup>5,6</sup>. Aunque existe menor controversia en afirmar que los prematuros pequeños para su edad gestacional tienen mayor mortalidad, el concepto de “pulmón sometido a estrés” en esta población genera discrepancias en cuanto a su morbilidad respiratoria más prevalente<sup>13-17</sup>.

Caracterizar una de las patologías respiratorias más frecuentes en este grupo poblacional tiene interés por abrir la posibilidad de identificar factores agravantes de mortalidad y sugerir, de este modo, la necesidad de implementar estrategias para su prevención.

### **1.2.Marco teórico**

El crecimiento intrauterino depende de la interacción de factores maternos, fetales y placentarios. Se afirma que el crecimiento intrauterino normal se ve afectado por la raza, sexo, altitud, índice de masa corporal materno y

paridad, entre otros. Cuando la función placentaria y los factores ambientales maternos son normales, el genoma fetal es el controlador principal del crecimiento<sup>18</sup>. Habitualmente este crecimiento se valora usando las medidas antropométricas de los recién nacidos obtenidas inmediatamente después de nacer y en relación a su edad gestacional; así, siguiendo las recomendaciones de Styne<sup>19</sup>, los bebés con un peso al nacer entre los percentiles 10 y 90 de dichas curvas -pesos post natales- se consideran adecuados para su edad gestacional y los que están por debajo del percentil 10, pequeños para su edad gestacional. Esta definición ha sido objeto de crítica no sólo por la diversidad de instrumentos empleados para la clasificación sino porque conceptualmente “crecimiento” se asocia a varias mediciones en el tiempo surgiendo la iniciativa de la predicción del peso fetal intrauterino para la construcción de las curvas referenciales<sup>20</sup>.

En 1970, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó que la curva patrón de crecimiento intrauterino que cada centro perinatal utilice sea reciente, representativa de su propia población y estimada sobre la base de estudios prospectivos<sup>21</sup>. Ello ha dado lugar a la aparición de un gran número de curvas diseñadas para tal fin desde las elaboradas por Lubchenco en 1963<sup>22-24</sup>.

Fenton y colaboradores (2013), realizaron una revisión sistemática con metanálisis sobre curvas antropométricas de recién nacidos pretérmino - peso, talla y perímetro cefálico- elaboradas con base poblacional en países desarrollados. Con una población total de 398 456 prematuros (34 639 menores de 30 semanas) procedentes de Alemania, Estados Unidos, Italia,

Australia, Escocia y Canadá, se elaboró una curva de crecimiento, específica para sexo, basada en el estándar de crecimiento reconocido para recién nacidos prematuros, el feto. Esta curva podría ser aplicada a cualquier población<sup>25</sup>.

De otro lado, la restricción de crecimiento intrauterino es una condición obstétrica que comúnmente ocasiona el nacimiento de bebés pequeños para su edad gestacional<sup>25,26</sup>. Los prematuros pequeños para la edad gestacional representan un porcentaje importante, 19 a 31%, de los pacientes admitidos en las unidades de cuidado intensivo neonatal<sup>12</sup>. Existen estudios realizados en poblaciones que incluyen a la vez neonatos prematuros y a término, que identifican mayor frecuencia de eventos post natales adversos en este grupo de recién nacidos<sup>6,13</sup>; sin embargo, esta situación no es tan consistentemente reportada cuando sólo se consideran prematuros y se analiza la morbilidad respiratoria<sup>26-28</sup>.

Aunque se puede afirmar con certeza que los recién nacidos pequeños para su edad gestacional tienen mayor mortalidad que sus pares de peso adecuado<sup>3,5,17,29</sup>, el concepto de “pulmón sometido a estrés” en esta población genera discrepancias en torno a la frecuencia con que desarrollan enfermedad de membrana hialina, llegando a sugerirse un efecto protector de su condición asociado a la producción de cortisol<sup>28,30</sup>. Tyson<sup>27</sup>, Ruys-Dudok<sup>31</sup>, Bernstein<sup>5</sup> y Zaw<sup>32</sup>, reportan lo contrario.

Sharma y colaboradores<sup>29</sup>, en un estudio que incluyó 2487 prematuros, encontraron que luego de controlar la edad gestacional, la condición de

retardo en el crecimiento intrauterino era más frecuente entre aquellos que no desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria al nacer; además, que este efecto “protector” no se mantenía a edades gestacionales inferiores a las 32 semanas, siendo la frecuencia de dificultad respiratoria semejante en ambos grupos. No obstante, cabe señalar que el grupo de prematuros pequeños para edad gestacional constituyó el 15% de su población, siendo esta condición menos frecuente entre los menores de 32 semanas (6.5%) con lo cual el número de observaciones en este segmento poblacional de interés fue bajo. Las unidades de cuidados críticos neonatales sudamericanas reportan frecuencias de retardo de crecimiento intrauterino cercanas al 30%<sup>3</sup>.

Los estudios realizados hasta el momento incluyen cohortes retrospectivas de bases de datos generadas con diferentes propósitos y algunos estudios prospectivos con tamaño de muestra inapropiado para poder concluir categóricamente respecto a la asociación entre la condición de prematuro pequeño para edad gestacional y el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria neonatal; la búsqueda de consistencia epidemiológica hace entonces necesario reevaluar este problema en diferentes ámbitos y con instrumentos mejorados. Así mismo, los trabajos han de considerar el control de factores que han tenido impacto importante en la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria neonatal en los últimos años: el uso de surfactante<sup>33,34</sup> y la administración de corticoides prenatales<sup>35,36</sup>, en particular.

### **1.3. Justificación del estudio**

El interés por el retardo de crecimiento intrauterino y su influencia en la morbilidad respiratoria no es nuevo. Durante los años ochenta se han publicado trabajos que buscan relacionar la condición de pequeño para edad gestacional con el desarrollo de enfermedad de membrana hialina<sup>1,7, 26-29,31</sup> y en los últimos años con la displasia broncopulmonar<sup>37-39</sup>, pero con resultados controversiales.

Los trabajos publicados al respecto difieren en cuanto al tipo de población incluida, no todos realizan una estratificación apropiada de la edad gestacional o controlan los factores asociados con el desenlace y, finalmente, respecto a la exposición, la determinación de la adecuación del peso de nacimiento para la edad gestacional es realizada con curvas generadas a partir de poblaciones diferentes.

El presente estudio se realizará para determinar la asociación entre la condición de pequeño-para-edad-gestacional (PEG) y el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria al nacer, en prematuros menores de 32 semanas.

### **1.4. Objetivos**

#### **Objetivo General**

- Determinar la asociación entre la condición de prematuro pequeño para la edad gestacional y el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria al nacer en poblaciones sudamericanas.

#### **Objetivos específicos:**

- Describir las características clínico epidemiológicas de la

población de estudio según la adecuación del peso de nacimiento y el país de origen.

- Describir las características clínico epidemiológicas de la población que desarrolló síndrome de dificultad respiratoria (SDR), considerando el país de nacimiento.
- Comparar la frecuencia del síndrome de dificultad respiratoria neonatal (SDR) en prematuros menores de 32 semanas, pequeños para edad gestacional y aquellos de peso adecuado, según su edad gestacional, sexo, sepsis neonatal temprana, uso de corticoides antenatales, antecedentes maternos de enfermedad hipertensiva del embarazo y diabetes, considerando el país de nacimiento.
- Estimar el OR para el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria en prematuros menores de 32 semanas pequeños para edad gestacional, ajustado por variables intervinientes y contexto (centro de origen)

### **1.5.Hipótesis**

El síndrome de dificultad respiratoria es menos frecuente en prematuros menores de 32 semanas pequeños para edad gestacional que en prematuros de peso adecuado.



## 2. MÉTODOS

### 2.1. Diseño del estudio

Estudio de cohortes, retrospectivo.

- **Expuesto:** Prematuro menor de 1500 gramos cuyo peso de nacimiento se ubique por debajo del décimo percentil para su edad gestacional<sup>40</sup> según las nuevas curvas de Fenton y Kim<sup>25</sup>.
- **No expuesto:** Prematuro menor de 1500 gramos cuyo peso de nacimiento se ubique entre los percentiles 10 y 90 para su edad gestacional<sup>40</sup> según las nuevas curvas de Fenton y Kim<sup>25</sup>.

### 2.2 Población

**Población diana:** Prematuros menores de 1500 gramos que sean menores de 32 semanas de edad gestacional.

**Población accesible:** Prematuros menores de 1500 gramos, menores de 32 semanas, atendidos en las unidades de cuidado intensivo neonatal del Grupo Colaborativo NEOCOSUR entre los años 2000 y 2012.

**Criterios de inclusión:** Prematuros menores de 1500 gramos y de 32 semanas de edad gestacional o menores que cumplan con los siguientes criterios:

- Haber sido atendidos en las unidades de cuidado intensivo neonatal del Grupo Colaborativo NEOCOSUR entre los años 2000 y 2012.

- Tener registro completo en la base de datos del Grupo Colaborativo NEOCOSUR.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes cuyo peso para su edad gestacional sobrepase el percentil 90 (grande para edad gestacional)
- Pacientes nacidos de gestaciones múltiples
- Pacientes con malformaciones congénitas.

**2.3. Muestra**

**Determinación del tamaño muestral**

**Para la regresión logística múltiple**

El marco muestral está constituido por todos los registros de la base de datos de la Red Colaborativa NEOCOSUR que cumplan con los criterios de inclusión del estudio.

*Cálculo del tamaño muestral (Epidat ver 4.0)*

Riesgo en expuestos:	0.70
Riesgo en no expuestos:	0.80
Riesgo relativo a detectar:	0.875
Razón no expuestos/expuestos:	3
Nivel de confianza:	95%

<b>POTENCIA (%)</b>	<b>TAMAÑO DE LA MUESTRA</b>		
	<b>Expuestos</b>	<b>No expuestos</b>	<b>Total</b>
80	79	237	316

### **Para la regresión logística multinivel**

El modelo construido con esta regresión es mixto: una parte fija que estima los coeficientes de regresión y sus errores estándar y una parte aleatoria que estima los componentes de la varianza y sus errores estándar. La muestra fue determinada por niveles:

#### **NIVEL JERÁRQUICO 1: pacientes**

Aunque puede emplearse el número de sujetos calculado para la regresión logística multivariada, se decidió trabajar con toda la población debido al limitado número de unidades que conforman el segundo nivel (22 centros). El número elevado de sujetos estudiados en el primer nivel puede compensar en parte la limitación de un acotado número de grupos.

#### **NIVEL JERÁRQUICO 2: centro (unidad de cuidado intensivo neonatal)**

Se trabajarán con todos los centros (22). Típicamente, con grupos entre 24 y 30 unidades, Browne y Draper reportan un nivel alfa operativo del 9%<sup>41</sup>.

## 2.4. Operacionalización de variables

La definición de variables se adaptó de las elaboradas por la Red Colaborativa NEOCOSUR:

- **Adecuación del peso de nacimiento a la edad gestacional:** determinada al comparar el peso al nacer del prematuro con el peso esperado para su edad gestacional según las nuevas curvas de Fenton. Distinguimos:
  - i. **Pequeño para edad gestacional (PEG):** Si el peso de nacimiento es inferior al P<sub>10</sub> de peso para edad gestacional en la curva de Fenton y Kim<sup>25</sup>.
  - ii. **Adecuado para edad gestacional (AEG):** Si el peso de nacimiento se encuentra entre el P<sub>10</sub> y el P<sub>90</sub> de peso para edad gestacional en la curva de Fenton y Kim<sup>25</sup>.
- **Síndrome de dificultad respiratoria neonatal (SDR):** Presencia de quejido, retracciones, aleteo nasal, respiración paradojal, cianosis o requerimiento de oxígeno en las primeras 24 horas asociado a radiografía torácica con opacidad difusa, infiltrado alveolar o volumen pulmonar disminuido. Definición adoptada por la Red Colaborativa NEOCOSUR.
- **Uso de corticoides antenatales:** Administración en la madre de por lo menos una dosis de betametasona 12mg vía intramuscular cada 24 horas hasta dos dosis o dexametasona 6mg vía intramuscular cada 12 horas hasta cuatro dosis. Definición empleada por la Red Colaborativa NEOCOSUR.
- **Sepsis neonatal temprana:** Definida por la presencia de hemocultivo o cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo dentro de las primeras 72 horas de vida. Definición empleada por la Red Colaborativa NEOCOSUR.

- **Edad gestacional:** Determinada en base a la fecha del último período menstrual y/o ecografía tomada durante el primer trimestre de gestación. En caso de existir discrepancia entre ambas estimaciones se realizará la valoración a través de la escala de maduración física-neurológica de Ballard modificada<sup>42</sup>.
- **Sexo:** Femenino o masculino según fenotipo.
- **Peso al nacer:** Medido en gramos según protocolo de cada unidad.
- **Centro colaborador:** Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal miembro de la Red Colaborativa NEOCOSUR. En el período 2000 a 2012 aportaron datos 22 unidades de cuidado intensivo neonatal distribuidas en 6 países.

### Universo de variables

Variable	Tipo	Escala de medición
Pequeño para edad gestacional (PEG) <b>Variable independiente</b>	Dicotómica	1=Si 0=No
Síndrome de dificultad respiratoria <b>Variable dependiente</b>	Dicotómica	1=Si 0=No
Edad gestacional <b>Variable de control</b>	Numérica discreta	Semanas
Uso de corticoides prenatales <b>Variable de control</b>	Dicotómica	1=Si 0=No
Sepsis neonatal temprana <b>Variable de control</b>	Dicotómica	1=Si 0=No
Hipertensión arterial materna <b>Variable de control</b>	Dicotómica	1=Si 0=No
Sexo <b>Variable de control</b>	Nominal	1=Masculino 0=Femenino
Centro colaborador <b>Variable control</b>	Nominal	Código alfanumérico

## 2.5. Procedimientos y técnicas

- **Recolección de datos:** La fuente para la recolección de todos los datos fue la base de la Red Colaborativa NEOCOSUR que recoge información instantánea, por medio de una ficha electrónica, de las veintidós unidades de cuidado intensivo neonatal que la conforman. La información pasa a la sede central, el Hospital de la Universidad Católica de Chile. El uso de esta base de datos requiere autorización del Comité Científico de la organización que fue otorgado para el presente estudio.

El control de calidad de los datos que compila la Red NEOCOSUR está a cargo de un comité integrado por un médico neonatólogo, una enfermera y dos estadísticos quienes verifican periódicamente la consistencia y representatividad de los mismos en los registros electrónicos que cada centro ingresa.

Las definiciones operacionales de cada variable fueron establecidas en base a los estándares internacionales y consenso entre los centros que conforman la red.

- **Cálculo de la adecuación del peso al nacer a la edad gestacional:** Se emplearon las curvas de crecimiento intrauterino elaboradas por Fenton y col<sup>25</sup> que permitieron categorizar a los sujetos participantes, según la adecuación de su peso al nacimiento, en adecuados o pequeños.

## 2.6. Consideraciones éticas

La base de datos recibida de NEOCOSUR mantiene en el anonimato la identificación de los pacientes. La información recopilada corresponde a datos de

procedimientos no invasivos e inoctras (determinación de peso y talla) o registros médicos durante su hospitalización.

Los resultados de nuestra investigación beneficiarían a esta población de manera indirecta: caracterizar al prematuro pequeño para su edad gestacional como un paciente con igual o mayor riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria que sus pares de peso adecuado alertaría sobre su vulnerabilidad y alentaría conductas terapéuticas menos expectantes.

## **2.7. Plan de análisis**

### **DESCRIPTIVO:**

- o Distribución de frecuencias absolutas y relativas utilizando tablas simples, de doble entrada o gráficos, según corresponda.

### **INFERENCIAL:**

- o Prueba de comparación de dos proporciones y prueba de chi cuadrado para variables dicotómicas.
- o Diferencia de medias (Prueba T student) o medianas (prueba Mann Whitney) para las variables numéricas, según corresponda.
- o Regresión logística multivariada y multinivel para la determinación de un OR ajustado por variables intervinientes, de confusión y de contexto.

### **Limitaciones:**

Mala clasificación:

- o El diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria neonatal

incluye patologías como la enfermedad de membrana hialina y la neumonía connatal. Las bases diagnósticas son esencialmente clínicas y radiológicas, teniendo la posibilidad de errar en la clasificación si consideramos múltiples evaluadores, correspondientes a cada uno de los centros. Los trabajos que buscan aclarar aspectos referentes a enfermedad de membrana hialina hacen referencia a este síndrome.

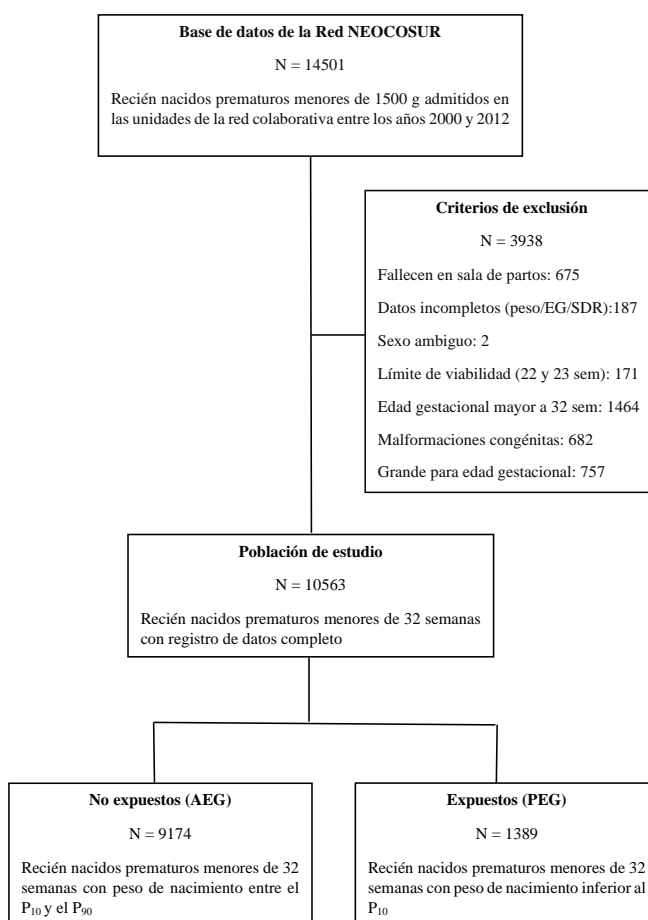
- o La determinación de la edad gestacional se hace en forma más precisa con la fecha del último período menstrual y/o una ecografía del primer trimestre cuyos intervalos de confianza al 95% proporcionan una incertidumbre de hasta 7 días. La valoración por medio del score revisado de Ballard, que permite estimar la edad de prematuros desde las 20 semanas, tiene un intervalo de confianza al 95% de +/- 2 semanas. En la base de datos se han empleado ambos tipos de evaluación, según disponibilidad.

### **3. RESULTADOS**



El estudio ha incluido un total de 22 unidades de cuidado intensivo neonatal de la Red Colaborativa NEOCOSUR, integrada por 6 países sudamericanos. Entre los años 2000 y 2012, registraron en su base de datos 14501 prematuros menores de 1500 g. La población de estudio quedó conformada finalmente por 10563 recién nacidos de muy bajo peso al nacer cuyos registros cumplían los criterios de inclusión (Figura 1). Dentro de los pacientes excluidos se consideraron los prematuros con edades gestacionales en el límite de la viabilidad (22 y 23 semanas) en las que no se encontraron pacientes con la condición de pequeño-para-edad-gestacional (PEG).

**Figura 1** Flujograma de la población de estudio



### 3.1 Características de la población de prematuros pequeños para edad

## gestacional

Los prematuros de menos de 32 semanas de gestación que ingresaron a nuestro estudio fueron clasificados como pequeños (13.1%) o adecuados (86.9%) para su edad gestacional según las curvas de Fenton.

La frecuencia de la condición pequeño-para-edad-gestacional en la población fue distinta entre los centros de la Red Colaborativa NEOCOSUR, variando entre el 8.5% y 33.1% (Tabla 1).

**Tabla 1** Frecuencia de prematuros pequeños para edad gestacional según país de procedencia

<b>PAIS</b>	<b>N</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Chile	4431	490	11.06
Argentina	4156	613	14.75
Uruguay	764	65	8.51
Perú	756	129	17.06
Paraguay	311	44	14.15
Brasil	145	48	33.10
<b>TOTAL</b>	<b>10563</b>	<b>1389</b>	<b>13.15</b>

Los prematuros pequeños para edad gestacional, en comparación con aquellos de peso adecuado, fueron predominantemente varones (60.7%), hijos de madres hipertensas (45.9%) y de edades gestacionales mayores. Estas diferencias alcanzaron significancia estadística (Tabla 2).

Ambos grupos tuvieron similar proporción de hijos de madres diabéticas, prematuros expuestos a ruptura de membranas ovulares, casos de sepsis neonatal temprana, así como elevadas tasas de uso antenatal de corticoides (Tabla 2).

**Tabla 2** Características clínico - epidemiológicas de la población estudiada según la adecuación de su peso al nacer

<b>Características</b>	<b>AEG</b> <b>N=9174</b> n (%)	<b>PEG</b> <b>N=1389</b> n (%)	<b>p</b>
<b>Corticoides antenatales*</b>			
Sí	7306 (79.64)	1119 (80.56)	0.48
<b>Sexo*</b>			
Varón	4605 (50.20)	844 (60.76)	<.001
<b>Ruptura prematura de membranas*</b>			
Sí	106 (1.44)	7 (0.49)	0.83
<b>Sepsis temprana*</b>			
Sí	337 (3.67)	61 (4.39)	0.78
<b>Hipertensión arterial materna*</b>			
Sí	2428 (26.47)	639 (46.00)	<.001
<b>Diabetes materna*</b>			
Sí	294 (3.20)	62 (4.46)	0.58
<b>Edad gestacional<sup>+</sup></b>			
Mediana (Rango intercuartil)	29 (27-30)	30(28-32)	<.001
<b>Peso<sup>+</sup></b>			
Mediana (Rango intercuartil)	1120 (900 - 1330)	840 (660 - 1034)	<.001

N: Población total en la categoría n: Población en las variables de análisis

\*: Prueba de comparación de dos proporciones <sup>+</sup>: Prueba de Mann-Whitney

En los países que conforman la Red Colaborativa NEOCOSUR notamos además que la condición de pequeño-para-edad-gestacional en sus poblaciones es más frecuente conforme la edad gestacional se incrementa. La prevalencia en menores de 27 semanas va desde 0% hasta 7.3%, mientras que en prematuros de 31 a 32 semanas oscila entre 18.9% y 41.5% (Tabla 3).

Aunque los prematuros pequeños-para-edad-gestacional de nuestro estudio fueron predominantemente varones; en Brasil, Perú y Paraguay la proporción de varones y mujeres fue similar. Por el contrario, en Chile la proporción de prematuros PEG de sexo femenino fue mayor.

**Tabla 3** Características clínicas de los prematuros pequeños-para-edad-gestacional según el país de procedencia

	<b>CHILE</b>		<b>ARGENTINA</b>		<b>URUGUAY</b>		<b>PERU</b>		<b>PARAGUAY</b>		<b>BRASIL</b>	
	<b>N = 4431</b>	<b>n (%)</b>	<b>N = 4156</b>	<b>n (%)</b>	<b>N = 764</b>	<b>n (%)</b>	<b>N = 756</b>	<b>n (%)</b>	<b>N = 311</b>	<b>n (%)</b>	<b>N = 145</b>	<b>n (%)</b>
<b>SEXO<sup>+</sup></b>												
Femenino	2401	313 (13.0)*	2106	246 (11.7)	389	25 (6.4)	362	58 (16.0)	156	19 (12.2)	71	20 (28.2)
Masculino	2030	177 (8.7)	2050	367 (17.9)*	375	40 (10.7)*	394	71 (18.0)	155	29 (18.7)	74	24 (32.4)
<b>EDAD GESTACIONAL</b>												
<27 sem (referencia)	934	68 (7.3)	803	51 (6.4)	144	4 (2.8)	147	9(6.1)	29	1 (3.5)	24	0 (0)
27-28 sem	1199	141 (11.8)*	1002	125 (12.5)*	182	12 (6.6)	184	24 (13.0)*	86	3 (3.5)	27	9 (3.3)
29-30 sem	1433	106 (7.4)	1307	134 (10.3)	258	15 (5.8)	217	30 (13.8)*	105	15 (14.3)	48	13 (27.0)*
31-32 sem	865	175 (20.0)*	1044	303 (29.0)*	180	34 (18.9)*	208	66 (31.7)*	91	29 (31.9)	53	22 (41.5)*
<b>PESO DE NACIMIENTO</b>												
<b>Mediana (RIQ)</b>	790 (620,1000)		850 (680,1040)		905 (750,1031)		870 (700,1070)		895 (825,1055)		780 (680,1022.5)	

N: Población de estudio del país, N: Población de estudio en la variable correspondiente, n: Población de pequeños para edad gestacional (PEG) en la variable correspondiente

\*: Prueba de comparación de proporciones

### 3.2 Características de la población que desarrolló síndrome de dificultad respiratoria

La frecuencia del síndrome de dificultad respiratoria en los prematuros menores de 32 semanas atendidos en la Red NEOCOSUR durante el período 2000 a 2012 fue elevada, el 80.5% del grupo en estudio desarrolló la enfermedad.

**Tabla 4** Características clínico - epidemiológicas de la población según el desarrollo de dificultad respiratoria al nacer (SDR)

<b>Características</b>	<b>NO SDR N=2183 n (%)</b>	<b>SDR N=8380 n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Adecuación del peso al nacer*</b>			
Pequeño para edad gestacional	348 (25.1%)	1041(74.9%)	<.001
Adecuado para edad gestacional	1835 (20.0%)	7339 (80.0%)	
<b>Corticoides antenatales*</b>			
Sí	1911 (22.7%)	6514 (77.3%)	<.001
No	272 (12.7%)	1866 (87.3%)	
<b>Sexo*</b>			
Masculino	968 (17.8%)	4481 (82.2%)	<.001
Femenino	1215 (23.8%)	3899 (76.2%)	
<b>Sepsis temprana*</b>			
Sí	43 (10.8%)	355 (89.2%)	<.001
No	2140 (21.1%)	8025 (79.9%)	
<b>Hipertensión arterial materna*</b>			
Sí	710 (23.2%)	2357 (76.8%)	<.001
No	1473 (19.7%)	6023 (80.3%)	
<b>Diabetes materna*</b>			
Sí	80 (22.5%)	276 (77.5%)	0.39
No	2103 (20.6%)	8104 (79.4%)	
<b>Edad gestacional<sup>+</sup></b>			
Mediana (Rango intercuartil)	30 (29-31)	28 (27-30)	<.001
<b>Peso<sup>+</sup></b>			
Mediana (Rango intercuartil)	1255 (1050-1390)	1030 (815.5-1260)	<.001

\*: Prueba de chi cuadrado <sup>+</sup>: Prueba de Mann-Whitney

El síndrome de dificultad respiratoria al nacer ocurrió con menor frecuencia en prematuros pequeños-para-edad-gestacional (74.9%) que en sus pares de peso

adecuado (80%), en los expuestos a corticoides antenatales (77.3%) que entre aquellos que no los recibieron (87.3%), y en los hijos de madres hipertensas (76.8%) en comparación con los hijos de madres normotensas (80.3%). Por el contrario, fue más frecuente entre los prematuros de menor edad gestacional y los que desarrollaron sepsis neonatal temprana (89.2% versus 79.9%). Las diferencias fueron estadísticamente significativas (Tabla 4).

Respecto al peso de nacimiento de los prematuros que desarrollaron el síndrome de dificultad respiratoria al nacer, la mediana es menor en comparación con el grupo que desarrolló síndrome de dificultad respiratoria al nacer. Este hecho coincide tanto con la menor edad gestacional del grupo afectado como con la mayor frecuencia de la condición pequeño-para-edad-gestacional en este grupo (Tabla 4).

En la población de estudio también apreciamos que la proporción de prematuros que tienen síndrome de dificultad respiratoria disminuye progresivamente en los grupos etarios de mayor edad gestacional, desde prevalencias que oscilan entre 89.7% y 100% en los prematuros menores de 27 semanas; a prevalencias entre 39.5% a 69%, en los de 31 a 32 semanas. El descenso característico de esta enfermedad conforme se incrementa la edad gestacional ocurre en todos los países, salvo en los centros brasileños que aportan la menor cantidad de pacientes a la población de estudio. La proporción de pacientes afectados es significativamente menor a partir de las 27 semanas en Argentina y Chile; mientras que en Perú, Uruguay y Paraguay se observa dicha disminución a partir de la semana 29 de gestación (Tabla 5).

En todos los centros de la Red NEOCOSUR, salvo en Brasil, encontramos que el

**Tabla 5** Características clínico-epidemiológicas de la población que desarrolló síndrome de dificultad respiratoria (SDR) según el país de procedencia

	CHILE		ARGENTINA		URUGUAY		PERU		PARAGUAY		BRASIL	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
<b>SEXO<sup>+</sup></b>												
Mujer	2030	1566 (77.0)	2106	1538 (73.0)	389	337 (86.6)	362	296 (81.8)	156	94 (60.0)	71	68 (95.8)
Varón	2401	2007 (83.6)*	2050	1644 (80.0)*	375	328 (87.5)	394	337 (83.7)	155	95 (61.0)	74	70 (94.6)
<b>EDAD GESTACIONAL<sup>+</sup></b>												
<27 sem (referencia)	934	879 (94.0)	803	765 (95.0)	144	141 (97.9)	147	143 (97.0)	29	26 (89.7)	17	17 (100)
27-28 sem	1199	1067 (88.9)*	1002	874 (87.0)*	182	174 (95.6)	184	173 (94.0)	86	70 (81.4)	27	27 (100)
29-30 sem	1433	1111 (77.5)*	1307	962 (73.6)*	258	225 (87.0)*	217	179 (82.0)*	105	57 (54.0)*	48	46 (95.8)
31-32 sem	865	516 (59.5)*	1044	581 (55.7)*	180	125 (69.0)*	208	138 (66.0)*	91	36 (39.5)*	53	48 (95.0)
<b>SEPSIS TEMPRANA<sup>+</sup></b>												
Sí	121	105 (86.7)	155	138 (89.0)*	55	47 (85.5)	41	40 (97.6)*	14	13 (92.9)*	12	12 (100)
No	4310	3468 (80.5)	4001	3044 (76.0)	709	618 (87.2)	715	593 (82.9)	297	176 (59.3)	133	126 (94.7)
<b>CORTICOIDES PRENATALES<sup>+</sup></b>												
Sí	3850	3058 (79.4)*	3351	2485 (74.2)*	506	429 (84.8)*	463	373 (80.6)*	157	77 (49.0)*	98	92 (93.9)
No	581	515 (88.6)	805	697(86.6)	258	236 (91.5)	293	260 (88.7)	154	112 (72.7)	47	46 (97.7)
<b>DIABETES MATERNA<sup>+</sup></b>												
Sí	207	167 (80.7)	110	79 (71.8)	24	19 (79.2)	5	4 (80.0)	5	2 (40.0)	5	5 (100)
No	4224	3406 (80.6)	4046	3103 (76.7)	740	646 (87.3)	751	629 (83.8)	306	187 (61.1)	140	133 (95.0)
<b>HTA MATERNA<sup>+</sup></b>												
Sí	1603	1261 (78.7)*	1007	749 (74.4)	146	123 (84.3)	181	140 (77.4)*	230	151 (65.7)	49	46 (93.9)
No	2828	2312 (81.8)	3149	2433 (77.3)	618	542 (87.7)	575	493 (85.7)	81	38 (46.9)*	96	92 (95.8)
<b>PESO DE NACIMIENTO</b>												
Mediana (RIQ)	1040	(820,1270)	1012	(800,1250)	1080	(865,1290)	1010	(800,1230)	1020	(860,1280)	1050	(805,1275)

\*: Prueba de comparación de dos proporciones \*\*p<0.005

N: Población de estudio del país, N: Población de estudio en la variable correspondiente. n: Población que desarrolló SDR en la variable correspondiente

grupo de prematuros que desarrollaron dificultad respiratoria al nacer tuvieron menor proporción de uso antenatal de corticoides para maduración pulmonar.

El antecedente de hipertensión materna estuvo presente tanto en prematuros que desarrollaron menos frecuentemente el síndrome de dificultad respiratoria al nacer (Chile y Perú) como en el grupo más afectado (Paraguay) (Tabla 5).

### 3.3. Evaluación de la asociación entre la condición de PEG y el desarrollo de SDR:

#### Análisis multivariado

Se utilizó la regresión logística para construir un modelo de asociación que incluyó a la variable independiente de interés y las variables de ajuste, estas últimas seleccionadas bien por su significancia estadística en el análisis bivariado (Tabla 6) bien por su importancia biológica para el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria neonatal.

**Tabla 6** Análisis bivariado de factores asociados al desarrollo de SDR en prematuros menores de 32 semanas

	Análisis bivariado		
	OR	IC 95%	p
Pequeño para edad gestacional	0.75	0.66 - 0.85	<.001
Sexo varón	1.47	1.34 - 1.62	<.001
Edad gestacional			
27-28 sem	0.42	0.33 - 0.53	<.001
29-30 sem	0.17	0.14 - 0.21	<.001
31-32 sem	0.07	0.06 - 0.09	<.001
Uso de corticoides antenatales	0.50	0.43 - 0.57	<.001
Diabetes materna gestacional	0.91	0.70 - 1.17	0.452
Hipertensión arterial materna	0.84	0.75 - 0.93	0.001
Sepsis neonatal temprana	2.22	1.61 - 3.06	<.001



Se identificó como variable modificadora de efecto a la hipertensión arterial materna que fue incorporada al modelo como interacción con la condición de pequeño para edad gestacional.

Entre las variables de ajuste encontramos que el uso de corticoides antenatales y la creciente edad gestacional ejercían un efecto de protector, mientras que el haber tenido una madre hipertensa y ser varón, de riesgo (Tabla 6)

La asociación entre ser un prematuro pequeño para edad gestacional y desarrollar síndrome de dificultad respiratoria al nacer no fue estadísticamente significativa (OR=1.04, 0.90-1.21) en la estimación realizada por medio de la regresión logística múltiple. El OR de protección observado en el análisis bivariado (OR=0.75, 0.66-0.85) se modificó al incorporar en el modelo variables de ajuste como el uso de corticoides antenatales, sexo, edad gestacional, hipertensión de la madre y sepsis neonatal temprana. (Tabla 7)

**Tabla 7** Asociación entre el desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria al nacer y la condición de pequeño-para-edad-gestacional en prematuros menores de 32 semanas

	Modelo crudo			Modelo ajustado		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Población total						
Pequeño para edad gestacional <sup>a</sup>	0.75	0.66 - 0.85	<.001	1.04	0.90 - 1.21	0.56
Por HTA matema: no hipertensa						
Pequeño para edad gestacional <sup>b</sup>	0.66	0.47 - 0.92	0.02	1.10	0.79 - 1.54	0.57
Por HTA matema: hipertensa						
Pequeño para edad gestacional <sup>b</sup>	0.99	0.83 - 1.18	0.91	0.97	0.73 - 1.29	0.83

<sup>a</sup> Regresión logística ajustada por sexo, edad gestacional, uso de corticoides antenatales, diabetes materna, hipertensión arterial materna y sepsis neonatal temprana

<sup>b</sup> Regresión logística ajustada por sexo, edad gestacional, uso de corticoides antenatales, diabetes materna y sepsis neonatal temprana

Finalmente, debido a que la población de estudio procede de 22 centros de atención, se estimó la asociación utilizando la regresión logística multinivel considerando los niveles jerárquicos: paciente y unidad de cuidado intensivo de

origen. Utilizando el tipo de análisis citado, la asociación entre la condición de pequeño para edad gestacional en prematuros menores de 32 semanas y el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria al nacer tampoco fue estadísticamente significativa (OR=1.07, 0.92-1.24), controlando por las variables: sexo, edad gestacional, uso de corticoides antenatales, diabetes e hipertensión arterial maternas y sepsis neonatal temprana. (Tabla 8)

**Tabla 8** Asociación entre el desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria al nacer y la condición de pequeño-para-edad-gestacional en prematuros menores de 32 semanas

	Modelo crudo			Modelo ajustado <sup>a</sup>		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Población total						
Pequeño para edad gestacional <sup>a</sup>	0.76	0.61- 0.95	0.015	1.07	0.92 - 1.24	0.369

<sup>a</sup> Regresión logística multinivel ajustada por sexo, edad gestacional, uso de corticoides antenatales, diabetes materna, hipertensión arterial materna y sepsis neonatal temprana

#### 4. DISCUSIÓN

Frente a la actual publicación de trabajos que exploran la influencia del retardo de crecimiento intrauterino sobre el desarrollo de dificultad respiratoria al nacer en prematuros, la presente investigación no encontró asociación entre estas dos condiciones.

Mc Gillick<sup>43</sup>, en el año 2016, intentó aclarar a través de una revisión sistemática si el riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria al nacer difería entre los prematuros con retardo del crecimiento intrauterino y aquellos con peso de nacimiento adecuado. Los estudios analizados, realizados en cohortes entre 1976 y 2011, no sólo reportaron resultados inconsistentes desde el punto de vista epidemiológico, sino que mostraron tal grado de heterogeneidad que fue imposible estimar una medida resumen. Dentro de las características disímiles se encontraban las definiciones operacionales de la condición pequeño-para-edad-gestacional, las curvas de peso empleadas para la determinación de dicha condición, las edades gestacionales de los prematuros estudiados y el grado de control de variables intervinientes para el manejo estadístico.

La influencia que podría tener el tipo de curva de referencia en la estimación de la asociación que nos ocupa es puesta en evidencia por el trabajo de Zaw y colaboradores<sup>32</sup> quienes encontraron un odds ratio superior a la unidad con el uso de estándares fetales para juzgar la adecuación del peso de nacimiento, pero un odds ratio que la incluía, al usar curvas de peso post natal. De otro lado, Yu y colaboradores<sup>44</sup> reportaron un efecto protector de la condición pequeño-para-edad-gestacional al utilizar el tercer percentil para la determinación de la adecuación del peso en su población, pero la falta de asociación en la misma al

emplear el décimo percentil.

Nuestro estudio fue realizado en poblaciones sudamericanas aplicando para la definición operacional de pequeño-para-edad-gestacional el punto de corte sugerido por la Organización Mundial de la Salud<sup>40</sup> (percentil 10) y las curvas de crecimiento que mayor fortaleza metodológica han mostrado al momento, las elaboradas por Fenton y Kim<sup>25</sup> en el año 2013. Asimismo, se controlaron en la estimación de la asociación variables relacionadas con la ocurrencia de dificultad respiratoria en la población de estudio: uso de corticoides antenatales<sup>43,45,46</sup>, sexo<sup>47</sup>, edad gestacional<sup>48</sup>, diabetes materna<sup>49</sup>, hipertensión de la madre<sup>50</sup> y sepsis neonatal temprana o corioamnionitis<sup>50</sup>, sesgos potenciales en reportes previos<sup>43</sup>.

La falta de asociación entre ser prematuro pequeño para edad gestacional y la aparición del síndrome de dificultad respiratoria al nacer fue consistente luego de calcular las estimaciones puntuales del riesgo (OR) y los intervalos de confianza tanto con la regresión logística multivariada como la regresión de Poisson, considerando que, por la elevada frecuencia con que se presenta el síndrome de dificultad respiratoria, la regresión logística podría sobrestimar cualquier asociación<sup>52</sup>. Con la regresión logística multinivel se obtuvo un resultado similar, considerando en el análisis el efecto del centro de procedencia toda vez que la cohorte en estudio se encuentra naturalmente agrupada en unidades de cuidado intensivo, cada una con sus propios protocolos de manejo y tipo de población atendida.

Si bien las investigaciones previas a la publicación de Fenton y Kim emplearon estándares de menor rigurosidad para la clasificación de la población expuesta y no expuesta, con el riesgo que esto implica; aquellas publicaciones con un tamaño

muestral adecuado, población objetivo semejante y que aplicaron el control de variables intervinientes en el tratamiento estadístico de los datos<sup>16,27,29,32,44,53,54</sup>, muestran en su mayoría resultados concordantes con los nuestros. Resalta el trabajo de Ley y colaboradores<sup>53</sup>, quienes reportan que la falta de asociación hallada en su población de prematuros menores de 32 semanas se modificó con la estratificación de la edad gestacional: mayor riesgo de dificultad respiratoria al nacer en los prematuros pequeños-para-edad-gestacional de 28 semanas o menos en contraposición al efecto protector observado en los prematuros mayores de 28 semanas. Nosotros no encontramos asociación al explorar la estratificación propuesta.

Durante los últimos cinco años, la investigación en modelos animales ha puesto en evidencia una relación causa-efecto entre el momento de aparición de la hipoxia intrauterina o su duración y los cambios adaptativos que se producen en el pulmón del feto<sup>55</sup>. La adaptación parece estar ligada no sólo a la producción de corticoides aceptada en los años setenta<sup>56</sup> pero principalmente a la de proteínas reguladoras a nivel molecular que son responsables de la maduración de estructuras, la disminución del mesénquima pulmonar y la inducción del ARN de proteínas clave del surfactante durante ventanas temporales específicas de la gestación<sup>55,57</sup>. Al momento podemos afirmar que el efecto del retardo de crecimiento intrauterino sobre el pulmón fetal es complejo y multifactorial.

Los estudios en humanos, actualmente desarrollados con el interés de evaluar el efecto de una estratificación mayor, por semana de gestación, o enfocados en el síndrome de dificultad respiratoria de grado severo, continúan reportando resultados controversiales<sup>58-60</sup>. Estos hallazgos podrían estar relacionados no solo

con las variables concurrentes que afectan el desenlace o con los efectos del diseño y el análisis de datos, pero con la dificultad para determinar el instante preciso en el que se produce la injuria hipóxica o la correcta estimación de su severidad, una limitante que hemos experimentado y que difícilmente conseguiremos controlar sin trabajos prospectivos que consideren la vigilancia intrauterina.

Las fortalezas del presente estudio, en el aporte de consistencia epidemiológica a estudios previos, son el tamaño muestral alcanzado, la oportunidad de una clasificación estandarizada que permite la comparación futura con otros trabajos, el origen sudamericano de los datos entre todas las publicaciones europeas y anglosajonas disponibles y el tratamiento estadístico propuesto que considera no sólo variables intervinientes en boga sino una primera aproximación al abordaje del contexto.

Finalmente, son limitaciones en la presente investigación la naturaleza retrospectiva de los datos que no nos permite discriminar en el grupo expuesto al feto constitucionalmente pequeño<sup>61</sup>, aquel que crece bajo el décimo percentil sin compromiso hipóxico-isquémico o comorbilidades, responsables de los resultados desfavorables en esta población vulnerable. A ello agregaremos la posibilidad de errores en el registro de la información, sugeridos por la discrepancia marcada de los resultados en unidades de ingreso reciente a la red, las que aportan el menor número de participantes.

## **5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

En el presente estudio no encontramos asociación entre la condición pequeño-para-edad-gestacional y el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria al nacer en prematuros menores de 32 semanas sudamericanos.

### **Recomendaciones**

1. Utilizar en el estudio de esta asociación las definiciones internacionalmente aceptadas para la clasificación de la condición pequeño-para-edad-gestacional: el percentil 10 y el percentil 3 (2 DS) con la finalidad de identificar la influencia del punto de corte en los hallazgos y el PEG con retardo de crecimiento intrauterino, condición que se asocia con la ocurrencia de hipoxia intrauterina, desencadenante de los fenómenos adaptativos relacionados con el desarrollo pulmonar.
2. Emplear la curva de Fenton para determinar la adecuación del peso al nacer según la edad gestacional y sexo por las ventajas metodológicas de su construcción y la posibilidad de mejorar la clasificación de prematuros en edades extremas, en quienes resulta menos evidente o controversial la asociación de interés.
3. Realizar estudios de cohorte multicéntricos prospectivos para alcanzar la cantidad de pacientes que permita el análisis adecuado en las diferentes edades gestacionales y en prematuros extremos de manera particular.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Warshaw JB. Intrauterine growth retardation: adaptation or pathology? *Pediatrics* 1985; 76:998-9.
2. Gharehbaghi MM, Peirovifar A, Gharabaghi PM, Hamzei V. Comparison of respiratory outcome among small for gestational age and appropriate for gestational age premature infants. *The Health* [Revista on-line] 2011[Consultado 10 febrero 2014]; 2(4) [aprox. 3p.]. Disponible en: [http://www.thehealthj.com/vol\\_241104.html](http://www.thehealthj.com/vol_241104.html)
3. Grandi C, Tapia JL, Marshall G, Grupo Colaborativo Neocosur. Evaluación de la severidad, proporcionalidad y riesgo de muerte de recién nacidos de muy bajo peso con restricción de crecimiento fetal. Análisis multicéntrico sudamericano. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81:198-204.
4. Giapros V, Drougia A, Krallis N, Theocharis P, Andronikou S. Morbidity and mortality patterns in small-for-gestational age infants born preterm. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 Feb; 25(2):153-7.
5. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, et al. Morbidity and mortality among very-low- birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:198-206.
6. Ott WJ. Small for gestational age fetus and neonatal outcome: reevaluation of the relationship. *Am J Perinatol* 1995; 12:396-400.
7. Procianoy RS, Garcia-Prats JA, Adams JH, Silvers A et al. Hyaline membrane disease and intraventricular hemorrhage in small for gestational age infants. *Arch Dis Child* 1980; 55:502-5.
8. Orgeig S, Crittenden TA, Marchant C, McMillen IC, Morrison JL. Intrauterine growth restriction delays surfactant protein maturation in the sheep fetus. *Am*



- J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2010; 298:575-83.
9. Torrance HL, Voorbij HAM, Wijnberger LD, van Bel F, et al. Lung maturation in small for gestational age fetuses from pregnancies complicated by placental insufficiency or maternal hypertension. *Early Hum Dev* 2008 Jul; 84(7):465-9.
  10. Rocha G. Chorioamnionitis and lung injury in preterm newborns. *Crit Care Res Pract [Revista on-line]*. 2013 [Consultado 10 febrero 2014]; 2013 [aprox. 7p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/890987>.
  11. Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 1998; 53:81-94.
  12. Grupo Colaborativo NEOCOSUR. Very low birth weight infant outcomes in 11 South American NICUs. *J Per* 2002; 22:2-7.
  13. Oliveros M, Chirinos J, Costa R y col. El recién nacido de muy bajo peso. Proyecto Multicéntrico. *Diagnóstico* 2005; 44(2):54-9.
  14. Oliveros M, Chirinos J, Mayorga G. Morbimortalidad del recién nacido de muy bajo peso y enfermedad hipertensiva del embarazo. *Diagnóstico* 2003; 42(3):7-16.
  15. Un Jan R, Hernández H, Loza C, Huayanay L. Supervivencia del recién nacido menor de 1500g y factores que lo afectan en el Servicio de Neonatología. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2000 a 2002. *Revista Peruana de Pediatría* 2005; setiembre-diciembre:14-23.
  16. Regev R, Lusky A, Dolfín Z et al. Excess of mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: A population-based study. *J Pediatr* 2003; 143:186-91.
  17. Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N et al. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol* 2000; 17:187-92.

18. Martínez ED, Fuster P, León C y col. Morbilidad y mortalidad de los recién nacidos según el patrón de crecimiento intrauterino. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63(4):300-6.
19. Styne DM. Fetal growth. *Clin Perinatol* 1998; 25:917-38.
20. Berstein IM. The assessment of newborn size. *Pediatrics* 2003; 111:1430-31.
21. OMS. Prevención de la mortalidad y morbilidad perinatales. Informe técnico 457. Ginebra 1970.
22. Lubchenco LO, Hansman CH, Dressler M et al. Intrauterine growth at estimated from liveborn birth weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32:793-800.
23. Hernandez J y col. Curvas de crecimiento intrauterino. *Pediatría UNMSM* 1976; 1(1):7-18.
24. Juez G y col. Crecimiento intrauterino de recién nacidos chilenos de clase media. *Rev Chil Pediatr* 1989; 60(4):204-7.
25. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013; 13:59.
26. Gortner L, Wauer RR, Stock GJ et al. Neonatal outcome in small for gestational age infants: do they really better? *J Perinat Med* 1999; 27:484-9.
27. Tyson JE, Kennedy K, Broyles S, et al. The small for gestational age: accelerated or delayed pulmonary maturation? Increased or decreased survival?. *Pediatrics* 1995; 95:534-8.
28. Bartels DB, Kreienbrock L, Damman O et al. Population based study on the outcome of small for gestational age newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90:F53-F59.
29. Sharma P, McKay K, Rosenkrantz T, et al. Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age and appropriate-

- for-gestational-age premature infants. *BMC Pediatr* 2004; 4:9.
30. Piper JM, Xenakis EM, McFarland M et al. Do growth retarded premature infants have different rates of perinatal morbidity and mortality than appropriately grown premature infants? *Obstet Gynecol* 1996; 87:169-74.
  31. Ruys-Dudok van Heel I, de Leeuw R. Clinical outcome of small for gestational age preterm infants. *J Perinat Med* 1989; 17:77-83.
  32. Zaw W, Gagnon R, da Silva O. The risk of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards. *Pediatrics* 2003; 111:1273-7.
  33. da Costa D, Pai MGK et al. Comparative trial of artificial and natural surfactant in the treatment of respiratory distress syndrome or prematurity: experiences in a developing country. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27:312-7.
  34. Soll RF, Morley CJ: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2 2001 CD000510.
  35. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database of Syst Rev.* 3 2006 CD000065.
  36. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub2
  37. Lal MK, Manktelow BN, Draper ES et al. Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth restriction: a population based study. *Pediatrics* 2003; 111: 483-7.
  38. Reiss I, Landmann E, Heckmann M, Misselwitz B et al. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 143:186-91.

39. Frank L, Sosenko IR. Undernutrition as a major contributing factor in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:725-9.
40. WHO Expert Committee: Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry: Report of a WHO Expert Committee. Geneva, World Health Organization, 1995.
41. Maas CJM, Hox JJ. Sufficient sample sizes for multilevel modeling. *Methodology* 2005;1(3):86–92.
42. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatric* 1991;119: 417-23.
43. McGillick EV, Orgeig S, Williams MT, et al. Risk of respiratory distress syndrome and efficacy of glucocorticoids: Are they the same in the normally grown and growth-restricted infant? *Reproductive Sciences* 2016; 23(11):1459-72.
44. Yu HJ, Kim ES, Kim JK, et al. Outcomes of small for gestational age micropremies depending on how young or how small they are. *Korean J Pediatr* 2011; 54(6):246-52.
45. Haram K, Mortensen JH, Magann EF, et al. Antenatal corticosteroid treatment: factors other than lung maturation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30(12): 1437-41.
46. Kim WJ, Han YS, Ko HS, et al. Antenatal corticosteroids and outcomes of preterm small-for-gestational age neonates in a single medical center. *Obstet Gynecol Sci* 2018; 61(1):7-13.
47. Liptzin DR, Landau LI, Taussig LM. Sex and the lung: Observations, hypotheses, and future directions. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50:1159-69.
48. Mena N Patricia, Smith R Jeanne, Milet L Beatriz, Toro J Claudia, Arredondo S Fernando, Llanos M Adolfo. Incidencia y evolución de membrana hialina en

menores de 35 semanas según crecimiento intrauterino. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2011 Oct [citado 2019 Oct 15]; 82(5): 395-401. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062011000500004&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062011000500004&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062011000500004>.

49. Azad MB, Moyce BL, Guillemette L, et al. Diabetes in pregnancy and lung health in offspring: developmental origins of respiratory disease. *Paediatr Respir Rev* 2017; 21:19-26.
50. Wang A, Holston AM, Yu KF, et al. Circulating anti-angiogenic factors during hypertensive pregnancy and increased risk of respiratory distress syndrome in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(8):1447-52.
51. Pugni L. Chorioamnionitis and neonatal outcome in preterm infants: a clinical overview. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29(9):1525-29.
52. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3:21.
53. Ley D, Wide-Svensson, Lindroth M, et al. Respiratory distress syndrome in infants with impaired intrauterine growth. *Acta Paediatr* 1997; 86:1090-6.
54. Reiss I, Landmann E, Heckmann M, Misselwitz B, Gortner L. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 269(1):40-4.
55. Mc Gillick EV, Orgeig S, Giussiani DA, et al. Chronic hypoxaemia as a molecular regulator of fetal lung development: implications for risk of respiratory complications at birth. *Paediatr Respir Rev* 2017; 21:3-10.
56. Blankenship W. Factors Affecting Lung Maturation. *West J Med* 1974;

120(5): 402.

57. Moss TJM, Westover AJ. Inflammation-induced preterm lung maturation: lessons from animal experimentation. *Paediatr Respir Rev* 2017; 23:72-7.
58. Nobile S, Marchionni P, Carnielli VP. Neonatal outcome of small for gestational age preterm infants. *Eur J Pediatr* 2017; 176(8):1083-8.
59. Boghossian NS, Geraci M, Edwards EM, et al. Morbidity and mortality in small for gestational age infants at 22 to 29 weeks' gestation. *Pediatrics* 2018; 141(2):e20172533.
60. Turitz AL, Gyamfi-Bannerman C. Comparison of respiratory outcomes between preterm small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age infants. *Am J Perinatol* 2017; 34(3):283-8.
61. Lacunza Paredes RO, Ávalos Gómez J. Restricción de crecimiento fetal y factores angiogénicos: un nuevo horizonte. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2018; 64(3):353-8.

## ANEXO

**Tabla** Análisis bivariado de factores asociados al desarrollo de SDR en prematuros menores de 32 semanas

	Análisis bivariado		
	OR	IC 95%	p
Pequeño para edad gestacional	0.75	0.66 - 0.85	<.001
Sexo varón	1.47	1.34 - 1.62	<.001
Edad gestacional			
27-28 sem	0.42	0.33 - 0.53	<.001
29-30 sem	0.17	0.14 - 0.21	<.001
31-32 sem	0.07	0.06 - 0.09	<.001
Uso de corticoides antenatales	0.50	0.43 - 0.57	<.001
Diabetes materna gestacional	0.91	0.70 - 1.17	0.452
Hipertensión arterial materna	0.84	0.75 - 0.93	0.001
Sepsis neonatal temprana	2.22	1.61 - 3.06	<.001