

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
FACULTAD "ENRIQUE CABRERA"
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**

**INDICE PRONÓSTICO Y ESCALA DE GRAVEDAD PARA EVALUAR RIESGO
DE MORTALIDAD EN NEONATOS VENTILADOS**

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas.

Dra. Yolma Ruiz Tellechea

La Habana
2013

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
FACULTAD "ENRIQUE CABRERA"
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**

**INDICE PRONÓSTICO Y ESCALA DE GRAVEDAD PARA EVALUAR RIESGO
DE MORTALIDAD EN NEONATOS VENTILADOS**

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas.

**Autor: Prof. Aux., Dra. Yolma Ruiz Tellechea
Especialista de 2do grado en Neonatología**

Tutor: Prof. Cons., Dr.C. Manuel Almanza Mas
Especialista de 2do grado en Pediatría y en Neonatología

Asesor: Prof. Tit., Dra.C. Rosa Jiménez Paneque
Especialista de 2do grado en Bioestadística

La Habana
2013

La riqueza científica es como la material, que si no se esparce, presenta el cuadro lastimoso de un país rico habitado por un pueblo pobre.

Félix Varela.

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco especialmente al profesor Olimpo Moreno Vázquez, quien me inspiró por su fuerza y dedicación a la Neonatología, además a otros importantes profesores de la especialidad, como la Dra. Ana Camejo Plasencia y mi tutor el Dr. Manuel Almanza Más, los cuales me apoyaron incondicionalmente en los momentos más difíciles del desarrollo de esta investigación.

A la Dra. Rosa Jiménez Paneque y al Dr. Abel Pernas González, especialistas en Bioestadística del Hospital "Hermanos Ameijeiras", por su constancia en el quehacer científico y sin los cuales no hubiera podido realizar este trabajo.

A la Dra. Blanca del Rosario Peña Núñez, de la Facultad de Ciencias Médicas "10 de Octubre", por brindarme sus valiosas experiencias en el campo de la investigación y por su inestimable colaboración en la confección del documento final.

A las especialistas Ismaris Rodríguez González, Ivet Varona Capiro, Sues Rosales Soto, Yudith Gell Aboy y Mirta Plá Ampudia, por su activa participación en la recogida de la información desde diferentes hospitales.

A la Dra. Longina Ibargollen Negrín, quién confió siempre en mí y me educó en el riguroso trabajo del Programa Materno Infantil, además agradezco a todos los colegas que desde diferentes provincias del país, aportaron sus experiencias y opiniones.

DEDICATORIA

Especialmente a mi madre, por su apoyo absoluto, que permitió mi desarrollo profesional y por enseñarme desde muy pequeña, que todo lo que nos proponemos se puede lograr con esfuerzo y sacrificio.

A mis hijas, pues a pesar del tiempo que le he dedicado a mi profesión, siempre lo han comprendido y me han impulsado a seguir adelante.

A mi hermano, por ocupar un sitio especial en mi vida y a quien ha sido mi padre durante más de 25 años, ambos me han brindado seguridad y confianza en todos los momentos de mi vida.

A mi país, del cual me siento muy orgullosa, pues a pesar de mi humilde origen pude alcanzar todo lo que me propuse profesionalmente.

SÍNTESIS

La búsqueda de factores pronóstico para evaluar el riesgo de muerte neonatal ha mostrado interés científico internacionalmente. En Cuba no se recogen antecedentes de tales estudios. El objetivo de esta investigación fue construir y validar un índice pronóstico y una escala de gravedad para establecer el riesgo de muerte en recién nacidos ventilados. Se realizó un estudio en 543 neonatos que requirieron asistencia respiratoria por más de 24 horas, durante los años 2004, 2005 y 2006, en La Habana. Las variables que mostraron asociación estadísticamente significativa con la mortalidad, aplicando análisis univariado y regresión logística múltiple, fueron: peso al nacer, índice de oxigenación, ritmo diurético, pH sanguíneo y malformaciones congénitas. Otras variables incluidas en los indicadores de gravedad, según criterio de expertos, fueron: crecimiento intrauterino retardado, Apgar al 5to minuto de vida y convulsiones. El índice mostró buena capacidad discriminatoria y calibración adecuada en predicción de mortalidad. Se construyó una escala, que definió el riesgo de morir en niveles: bajo, moderado, alto y extremo. Se concluyó que el índice pronóstico y la escala de gravedad fueron útiles como herramientas para predecir severidad de la enfermedad y muerte en neonatos ventilados.

ÍNDICE

	"Págs."
INTRODUCCIÓN	1
1. MARCO TEÓRICO	10
1.1. Aspectos bioéticos relacionados con los cuidados intensivos	10
1.2. Supervivencia y calidad de vida de recién nacidos prematuros	13
1.3. Importancia de la ventilación mecánica	14
1.4. Sistemas para clasificar la gravedad en los cuidados intensivos	17
1.5. Índices de gravedad más usados en Neonatología	18
1.6. Disfunción múltiple de órganos y riesgo de muerte	22
2. MATERIAL Y METODO	26
2.1. Diseño	26
2.2. Universo y muestra	26
2.3. Selección y definición de las variables	28
2.4. Selección de los servicios participantes en la investigación	36
2.5. Procesamiento estadístico	37
2.5.1. Construcción y validación del instrumento pronóstico	37
2.5.2. Construcción y validación de la escala de gravedad	40
2.6 Consideraciones éticas	45

3. RESULTADOS	46
3.1. Construcción y validación del índice pronóstico	46
3.1.1. Descripción de las variables	46
3.1.2. Análisis univariado	50
3.1.3. Regresión logística múltiple	53
3.1.4. Discriminación del modelo pronóstico	56
3.1.5. Calibración del modelo pronóstico	57
3.2. Construcción y validación de la escala de gravedad	60
3.2.1. Selección de las variables	61
3.2.2. Ponderación de las variables	63
3.2.3. Nueva escala de gravedad (NEOCRIV)	64
3.2.4. Validez de presentación y contenido	67
3.2.5. Validez conceptual	68
3.2.6. Validez de criterio	71
3.2.7. Confiabilidad	72
3.3. Ejemplos prácticos de la aplicación del índice pronóstico y de la escala de gravedad neonatal	73
4. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	76
4.1. Importancia de la evaluación del riesgo de muerte en recién nacidos	76
4.2. Influencia del peso al nacer y la edad gestacional en la mortalidad	78
4.3. Restricción del crecimiento intrauterino fetal y pronóstico neonatal	82

4.4. Evaluación del estado de oxigenación en el neonato ventilado	84
4.5. Evaluación del estado cardiocirculatorio en el neonato crítico	87
4.6. Apgar bajo y convulsiones asociados a la mortalidad neonatal	94
4.7. Malformaciones congénitas y mortalidad neonatal	98
4.8. Validación del índice pronóstico y de la escala de gravedad	101
4.9. Fortalezas y limitaciones del estudio.	107
CONCLUSIONES	108
RECOMENDACIONES	109
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	110
ANEXOS	134

INTRODUCCIÓN.

La tasa de mortalidad infantil (fallecidos menores de un año de vida), expresa el desarrollo alcanzado por un país en la atención a la salud infantil. Su componente más importante lo constituye la mortalidad neonatal (fallecidos menores de 28 días de vida), la cual representa aproximadamente el 60% del total de las muertes ocurridas antes del primer año de vida. (1)

Los países que ostentan los mejores resultados de mortalidad infantil en el mundo, muestran tasas inferiores a 7 fallecidos por cada 1 000 nacidos vivos, con una tasa de mortalidad neonatal por debajo de 4 fallecidos por cada 1 000 nacidos vivos. (2)

En Cuba, al triunfo de la Revolución en 1959, la tasa de mortalidad infantil se estimó en 70 fallecidos por cada 1 000 nacidos vivos. En el año 1970, esta cifra fue de 38,7 fallecidos por cada 1 000 nacidos vivos, con una mortalidad neonatal de 23,8 fallecidos por cada 1 000 nacidos vivos. (3) Estos indicadores fueron mejorando continuamente, hasta que el país exhibe en los últimos cinco años (2008-2012) las tasas más bajas de la historia, entre 4,5 y 4,9 fallecidos por cada 1 000 nacidos vivos, con una mortalidad neonatal inferior a 4 fallecidos por cada 1 000 nacidos vivos, (4) resultados similares al de los países más desarrollados del mundo.

Las principales causas de muerte neonatal en los países en desarrollo, se deben fundamentalmente a: asfixia, neumonía y malformaciones congénitas. En los países industrializados, estas muertes se deben fundamentalmente a malformaciones congénitas y al nacimiento prematuro, (5) lo cual se comporta de manera similar en Cuba. (4)

Los resultados alcanzados en los indicadores de salud infantil en el país, han sido posible gracias al triunfo de la Revolución en 1959, que permitió al gobierno cubano desarrollar un Sistema Nacional de Salud, gratuito, universal y accesible, a través del cual se

implementaron varios programas como el de Reducción de la Mortalidad Infantil, creado en 1970, (6) que luego se transforma y se perfecciona hasta el actual Programa de Atención Materno Infantil.

Han sido numerosas las medidas aplicadas, que han permitido exhibir los logros de la salud materno infantil en Cuba durante los últimos 50 años, (7) entre ellas se encuentran: desarrollo de la atención primaria de salud y la medicina familiar, programa nacional de vacunación, programa de reducción del bajo peso al nacer, creación de la red de Unidades de Terapia Intensiva (pediátricas, neonatales y de seguimiento de trabajo de parto), inauguración del cardiocentro pediátrico "William Soler" y la red cardiopediátrica, así como la creación del Centro Nacional de Genética Médica, que desarrolla el diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas y realiza la pesquisa de cinco enfermedades hereditarias o metabólicas en los recién nacidos.

La supervivencia de los recién nacidos a nivel mundial ha mejorado progresivamente en los últimos años, debido al desarrollo alcanzado en la perinatología y en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), con énfasis en el avance de la ventilación mecánica y en la nutrición parenteral. Se han extendido prácticas médicas que han demostrado su efectividad en la reducción de la mortalidad neonatal como: uso de maduración pulmonar prenatal con corticoide, utilización de surfactante exógeno precoz, introducción de nuevas modalidades de ventilación y el desarrollo de la ventilación mecánica no invasiva, todo lo cual ha disminuido la incidencia de complicaciones. (8-10)

La complejidad de los pacientes atendidos en las UCIN, el elevado riesgo de muerte, el alto costo de la atención, el requerimiento de aplicar técnicas invasivas, entre otras consideraciones, han motivado el desarrollo de varios sistemas de clasificación, que tratan

de dotar a la medicina intensiva de un auxiliar teórico para establecer el pronóstico de mortalidad.

Los sistemas más usados en el mundo para evaluar el estado de gravedad del paciente, están basados en el análisis del estado fisiológico y la existencia de factores clínicos de riesgo, estos han sido desarrollados tanto en pacientes adultos, como en niños y neonatos. Las escalas más utilizadas son: acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) en el adulto, (11) pediatric risk of mortality (PRISM) en el niño (12) y score for neonatal acute physiology (SNAP) en el recién nacido. (13)

Los índices de gravedad creados en Neonatología, miden desde diferentes aristas el comportamiento de la mortalidad neonatal. Este indicador se considera rasero en cualquier sistema de salud, porque el mayor riesgo de muerte se presenta durante las primeras 24 horas de vida, debido a que tras el nacimiento, el recién nacido experimenta un brusco cambio de un medio protector intrauterino al mundo exterior y tiene que enfrentar cambios fisiológicos extremos, para lograr la adaptación respiratoria y cardiocirculatoria. Todo este proceso, sumado al nivel de madurez orgánica alcanzado, modifica sustancialmente el curso de cualquier enfermedad neonatal.

Los sistemas de pronóstico más conocidos en el campo de la Neonatología y que han marcado pautas en el desarrollo de estos índices son: neonatal therapeutic intervention scoring system (NTISS), (14) clinical risk index for babies (CRIB), (15) y las diferentes versiones del SNAP: score for neonatal acute physiology-perinatal extension (SNAPPE), SNAP II y SNAPPE-II. (16,17)

Haciendo una valoración crítica de los índices neonatales existentes se aprecia que:

El NTISS (anexo-1) consta de 62 variables, fue publicado en Estados Unidos en el año 1992, es útil para el estudio del consumo de recursos y para evaluar estilos de trabajo. La aplicación del sistema antes mencionado, no permite comparar los resultados entre unidades, porque se basa en estimar la severidad de la patología atendida, según la intensidad de la terapia recibida por el paciente y el tratamiento del paciente puede tener variaciones de un lugar a otro según: protocolos de trabajo, disponibilidad de recursos y prácticas individuales.

El CRIB (anexo-2), fue publicado en el Reino Unido en el año 1993 y se aplica a recién nacidos menores de 1 500 gramos de peso al nacer. En el índice antes mencionado, la variable edad gestacional, se refiere solo a dos categorías: menor o igual a 24 semanas y mayor de 24 semanas de gestación, lo cual se ajusta a la realidad del contexto donde fue creado, ya que no todos los países asumen el mismo límite de viabilidad fetal (momento a partir del cual el feto sobrevive fuera del claustro materno).

Las variables que conforman el CRIB son: peso al nacer, edad gestacional, exceso de bases, malformaciones congénitas con peligro para la vida y fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) en las primeras 12 horas de vida. Posteriormente, en el año 2003, se publicó la versión CRIB-II, a la cual se le añadió una variable (temperatura al ingreso) y se eliminó: la FiO_2 y las malformaciones congénitas con peligro para la vida. (18)

En el propio año 1993, se publicó en Estados Unidos el SNAP (anexo 3). Este puntaje en su versión original consta de 34 variables que se relacionan con desórdenes fisiológicos, pero incluye algunas categorías de variables que no son asequibles a todas las unidades neonatales en Cuba y es necesario alcanzar una medida de la gravedad del paciente con menor cantidad de exámenes invasivos.

En la versión SNAPPE, se suman tres variables perinatales: peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino fetal y puntuación de Apgar al 5to minuto de vida. (16)

Dadas las dificultades para la recopilación de los datos, los propios autores del SNAP original y del SNAPPE, desarrollaron otras versiones del puntaje, con la participación de 30 unidades neonatales de Estados Unidos y Canadá. Las nuevas variantes, nombradas SNAP-II y SNAPPE-II, fueron publicadas en el año 2001 y quedaron conformadas por seis y nueve variables respectivamente. (17)

El puntaje SNAPPE-II (anexo-4), es el propio SNAP-II, al cual se le suman las mismas tres variables perinatales del SNAPPE y consta de: peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino fetal, puntuación de Apgar al 5to minuto de vida, relación presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FiO_2), ritmo diurético, pH sanguíneo, convulsiones múltiples, tensión arterial y temperatura.

En los puntajes SNAPPE y SNAPPE-II, la variable peso al nacer, suma puntos para señalar gravedad, solo a los recién nacidos que pesan menos de 1 000 gramos, lo cual se ajusta a la realidad del contexto donde fueron creadas.

Otro elemento importante a destacar, es el hecho de que las malformaciones congénitas con peligro para la vida, no se toman en cuenta en ninguna de las variantes del SNAP y la presencia de alguno de estos defectos, constituye un importante factor pronóstico para la mortalidad neonatal.

De manera general, los índices aplicables en Neonatología, son de utilidad fundamentalmente para: investigación, comparar los resultados alcanzados entre diferentes unidades y cumplen una función descriptiva, que favorece la utilización de un lenguaje común entre especialistas que tratan a los mismos tipos de pacientes.

La aplicación continua de los índices de gravedad en diferentes períodos y entre diferentes centros con similares condiciones, permite evaluar el comportamiento de la morbilidad y la mortalidad, indicando si existe mejoría de los cuidados neonatales pues, a pesar de ser la medicina una ciencia inexacta, el pronóstico clínico aunque no es perfecto, ha demostrado ser importante.

Por otra parte, los sistemas de pronóstico que evalúan el riesgo de muerte neonatal, también tienen limitaciones, ya que existen condiciones que pueden determinar una evolución no esperada, en recién nacidos con estados similares de severidad de la enfermedad en el momento del ingreso.

Entre estas situaciones se encuentran: condiciones socioeconómicas y culturales de cada lugar (estado nutricional de la madre, hábitos de vida, predisposición genética y determinantes ambientales), afectación fetal previa (malnutrición con hipoxia crónica, hipoxia aguda, infección intrauterina y enfermedades genéticas), eventos catastróficos postnatales (neumotórax, hemorragia intraventricular masiva, cierre del ductus en cardiopatía congénita ductus dependiente), calidad en la práctica obstétrica (seguimiento del trabajo de parto, uso de antibióticos maternos, maduración pulmonar prenatal y manejo del doppler patológico), calidad de los cuidados neonatales (reanimación al nacer, uso de surfactante exógeno, calificación de los recursos humanos tanto médicos como de enfermería y disponibilidad tecnológica).

Todos los índices mencionados con anterioridad, se han construido y validado en regiones geográficas específicas, principalmente de países desarrollados, a través de redes entre unidades neonatales en las cuales los recursos humanos y tecnológicos son similares y con pocas limitaciones. Por ejemplo, cuentan con sofisticadas y costosas tecnologías como la

utilización del óxido nítrico inhalado y la oxigenación por membrana extracorpórea, que no están disponibles en la inmensa mayoría de los centros neonatales de los países en desarrollo, de manera que el impetuoso desarrollo en los cuidados perinatales y neonatales, ha permitido reducir la mortalidad neonatal, por lo tanto no son válidas las comparaciones entre unidades con desigual desarrollo tecnológico.

Las UCIN en Cuba, se han perfeccionado sucesivamente a través de los años, con una mejoría tecnológica significativa en las diversas técnicas de asistencia respiratoria que se aplican, no obstante la disyuntiva entre la vida y la muerte siempre está presente, fundamentalmente cuando la supervivencia del recién nacido depende directamente de un soporte vital, como es el requerimiento de la ventilación mecánica.

La interrogante sobre las posibilidades de supervivencia de los recién nacidos gravemente enfermos, representa una de las situaciones más difíciles que enfrenta el neonatólogo en el ejercicio de la profesión médica, ante la necesidad de establecer un juicio clínico pronóstico, que demandan tanto los padres, como las autoridades sanitarias.

En Cuba, no se aplica ningún índice que cuantifique la gravedad de los recién nacidos, por lo que existe dificultad para estimar la probabilidad de muerte en los servicios de Neonatología.

En atención a esta situación problemática, es válido formular la siguiente hipótesis de trabajo: es posible crear un índice pronóstico y una escala de gravedad, con variables adaptadas al contexto actual de las UCIN cubanas, que permitan establecer el riesgo de mortalidad en los recién nacidos que requieren ventilación mecánica, por ser considerados estos neonatos los que tienen mayor probabilidad de muerte.

Para aceptar o refutar esta hipótesis, se diseñó una investigación con el siguiente objetivo general:

Desarrollar un índice pronóstico y una escala de gravedad, ambos para ser aplicados en la valoración del riesgo de muerte en el recién nacido ventilado.

Para cumplir el objetivo general, el trabajo se estructuró en los siguientes objetivos específicos:

1. Identificar factores pronósticos que permitan la estimación de la probabilidad de muerte en recién nacidos ventilados.
2. Desarrollar una escala para evaluar el nivel de gravedad en neonatos que reciben asistencia respiratoria.
3. Validar el índice pronóstico propuesto y la escala de gravedad desarrollada en el tipo de paciente objeto de estudio.

Novedad científica:

Por primera vez en Cuba:

- Se logra construir un índice pronóstico, a partir de la información que brindan variables cuyas categorías se ajustan a la realidad de los pacientes que se atienden en las UCIN cubanas.
- Se logra construir una escala de sencilla aplicación, que brinda información sobre el nivel de gravedad de la enfermedad en un neonato ventilado.
- Tanto el índice pronóstico como la escala de gravedad, muestran indicios de validez aceptables, que constituyen un claro aval para su introducción en la práctica.

La importancia práctica del índice pronóstico y de la escala de gravedad que se presentan, se basa en que ambas variantes:

- Se adaptan al contexto del desarrollo tecnológico disponible en las UCIN cubanas.
- Reúnen las características necesarias para su utilización en el ajuste de riesgo requerido para comparar resultados entre unidades.
- Obligan al neonatólogo a evaluar siempre las mismas variables ante un recién nacido en ventilación mecánica, lo que favorece la uniformidad en la atención a estos pacientes, basada en pautas científicas reconocidas.
- Facilitan la organización de bases de datos que pueden utilizarse en investigaciones futuras.

El hecho de presentar un índice pronóstico y además una escala de gravedad, se debe a que el primero solo puede aplicarse en unidades neonatales que dispongan al menos de una computadora y se considera necesario que el neonatólogo pueda contar con un método de predicción rápido y factible bajo cualquier circunstancia.

La tesis se estructura en cuatro capítulos: Marco teórico, Material y Método, Resultados y Discusión. En los capítulos de Material y Método y de Resultados se aclaran los aspectos que corresponden a cada uno de los objetivos específicos del estudio.

1. MARCO TEÓRICO.

1.1 Aspectos bioéticos relacionados con los cuidados intensivos.

El desarrollo científico tecnológico acaecido en la segunda mitad del siglo XX, conjuntamente con el surgimiento de la terapia intensiva como especialidad, varió la expectativa de vida de los pacientes gravemente enfermos.

Con el soporte de las funciones orgánicas se prolonga la vida, por lo cual sobreviven muchos pacientes que antes morían. Por ejemplo, surge la ventilación mecánica para reemplazar la función de la respiración espontánea, se aplican medicamentos vasopresores y técnicas de reanimación que apoyan el trabajo del corazón, se han desarrollado diferentes métodos de depuración que sustituyen la función renal y también se han perfeccionado los métodos de nutrición parenteral para aquellos enfermos que presentan disfunción gastrointestinal.

El paso de la vida a la muerte, tradicionalmente estuvo marcado por el cese de la respiración y de la frecuencia cardíaca, pero esta definición cambió con el desarrollo de las unidades de cuidados intensivos (UCI) y con el advenimiento exitoso del trasplante de órganos, de manera que en la actualidad se acepta como concepto de muerte, la pérdida irreversible de la función cerebral, por la desintegración del organismo como un todo. (19, 20)

El impetuoso progreso científico, mencionado con anterioridad, ha impuesto una profundización en el pensamiento bioético, por ser esta la ciencia que engloba el conocimiento biológico y los valores humanos. Los principios bioéticos (autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia) deben regir todas las conductas en la medicina asistencial. (21)

La dignidad humana es un valor fundamental, de ella se deriva el respeto a todo ser humano, lo cual constituye un elemento importante en relación al uso de las tecnologías disponibles,

que no deben ser utilizadas de manera irracional, sin reflexionar si realmente van a beneficiar al paciente, al existir el peligro de un distanciamiento progresivo a los principios éticos de no-maleficencia y beneficencia, los cuales necesitan ser considerados en los cuidados intensivos al final de la vida e incluso cuando se requiera, deben ser asumidos los cuidados paliativos como conducta médica ante la muerte inminente. (22, 23)

Dentro del ámbito neonatal se presentan con frecuencia situaciones conflictivas éticamente, en relación a neonatos que necesitan procedimientos de reanimación intensiva u otros casos con diferentes grados de discapacidad.

Existen denominaciones básicas en Neonatología, que establecen en sí mismas significativas diferencias entre los neonatos. Por ejemplo, aunque se conoce que el recién nacido pretérmino, es aquel que nace antes de las 37 semanas de gestación, se destacan por su importancia, aquellos que tienen menos de 28 semanas, los cuales se nombran prematuros extremos. Los neonatos también se clasifican, según su peso al nacer, de manera que se señalan, de bajo peso al nacer a los que pesan menos de 2 500 gramos, de muy bajo peso al nacer a los menores de 1 500 gramos y de bajo peso extremo a los que tienen peso inferior a 1 000 gramos. (24)

Las clasificaciones antes mencionadas son útiles en la práctica clínica, porque permiten estimar de manera general el riesgo de morbilidad y mortalidad entre los recién nacidos. Esta evaluación puede tener influencia en la toma de difíciles decisiones éticas, como es la reanimación intensiva de algunos neonatos con bajo peso extremo, los cuales constituyen en la actualidad un problema médico y social en todo el mundo.

El nacimiento inminente de un niño en el límite de viabilidad, tiene un manejo diferente de un lugar a otro, pero siempre requiere de complejas y difíciles decisiones éticas. Este límite fluctúa entre 24 y 26 semanas de gestación en diferentes partes del mundo. (24)

La decisión de reanimar a un prematuro extremo y la utilización de alta tecnología para mantenerlo vivo, son algunas de las interrogantes éticas que existen en la UCIN, debido a que en las últimas dos décadas, la supervivencia de estos niños se ha incrementado, pero con elevada morbilidad y discapacidad.

En las UCIN más desarrolladas del mundo, se ha considerado justificable iniciar los cuidados intensivos en prematuros extremos, con 25 semanas y más de edad gestacional e individualizar en otros casos, según el deseo de los padres y la condición clínica del niño al nacer. (21, 25, 26)

En cada sociedad conviven personas que tienen una diferente concepción del mundo (católicos, protestantes, ateos, entre otras), lo cual influye en la toma de decisiones éticas y esto hace muy difícil poner de acuerdo a los seres humanos en los juicios de valor.

En Cuba, la incidencia de nacimientos con prematurez extrema es baja, a pesar de considerarse el límite de viabilidad a partir de las 26 semanas de gestación. Esto guarda relación con el desarrollo alcanzado en la medicina preventiva, que asegura la atención prenatal accesible, universal y gratuita a través de la atención primaria de salud.

Otro elemento importante en Neonatología de difícil manejo bioético, se relaciona con el nacimiento de niños con malformaciones congénitas muy graves e incompatibles con la vida. En el país, se ha observado una disminución de los nacimientos de niños con estas malformaciones, (27) lo cual ha sido posible por el desarrollo alcanzado en el Programa

Nacional de Genética, que permite el diagnóstico prenatal de estos defectos, de manera que la pareja puede optar por la interrupción del embarazo tempranamente.

1.2 Supervivencia y calidad de vida de los recién nacidos prematuros.

El avance en los cuidados perinatales ha hecho posible un aumento considerable de la supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso, pero esto ha seguido en paralelo a una mayor tasa de complicaciones que incluye: lesión cerebral hemorrágica o isquémica, retinopatía de la prematuridad, enfermedad pulmonar crónica y alteraciones de aparición más tardía como retraso psicomotor, retraso del crecimiento y alteraciones neurosensoriales. (28, 29)

En centros de alto desarrollo del mundo, se publican rangos de hasta 30% de déficit mayor en prematuros de muy bajo peso al nacer, con una prevalencia de parálisis cerebral en aumento y problemas intelectuales en la edad escolar y adolescencia. Se define como déficit mayor: la parálisis cerebral (12-18%), el retardo mental (17-21%), la sordera neurosensorial (3-5%), los defectos visuales severos (5-8%) y otras complicaciones como hidrocefalia progresiva y convulsión. (30-32)

Se han realizado investigaciones dirigidas a la búsqueda de factores de riesgo neonatal, que se asocian con disfunciones neurológicas en los recién nacidos prematuros.

En un estudio realizado en La Habana, publicado en el año 2000, se encontró que el requerimiento de ventilación mecánica, no se asoció a mayor número de secuelas del neurodesarrollo en recién nacidos con menos de 1 500 gramos de peso al nacer. (33)

Dammann y cols (34) en el año 2010, publicaron un estudio colaborativo del grupo ELGAN (acrónimo por sus siglas en inglés para la edad de la gestación extremadamente baja), en el cual demostraron que se desconoce como predecir las lesiones del cerebro, a pesar de que

estas, sean evidentes mediante estudio ultrasonográfico transfontanelar.

El autor de esta tesis, coincide con la opinión de Hübner y cols (24) en que, tanto el estado del recién nacido al momento del nacimiento, como las complicaciones tempranas y tardías que suelen presentar, además de tener una clara relación con la inmadurez, dependen de forma directa, de la presencia concomitante de hipoxia o infección, pues ambas condiciones, agravan sustancialmente la evolución de los neonatos prematuros.

Otro elemento a destacar, lo constituye el déficit nutricional postnatal observado en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, el cual propicia no solo la muerte del niño, sino también, las secuelas neurológicas a largo plazo, por lo cual se han mejorado los tipos de nutrientes enterales y parenterales específicos para estos pacientes. (35, 36)

1.3 Importancia de la ventilación mecánica.

En el año 1953, se publicó por Donald y Lord, en Estados Unidos, el primer informe sobre recién nacidos ventilados. En Cuba, la primera aplicación de ventilación mecánica neonatal ocurrió en el año 1970 en el Hospital William Soler, en La Habana. Posteriormente, en el año 1979, se introdujo la ventilación con presión positiva continua, con tenedor nasal y en el año 1980, se aplicó una nueva tecnología de ventilación con presión positiva intermitente, en el Hospital Ramón González Coro. (37)

La ventilación mecánica es una de las técnicas más empleadas en las UCIN, con gran repercusión en el pronóstico del niño críticamente enfermo. Es un método que usa un aparato mecánico para el soporte artificial de la ventilación alveolar, la oxigenación y para disminuir el trabajo respiratorio.

La ventilación mecánica en Pediatría, se ha desarrollado de la experiencia en adultos, pero el niño tiene características fisiológicas diferentes, por lo que: el tipo de ventilador a utilizar, las indicaciones de la ventilación y las técnicas empleadas, difieren en las diferentes edades.

Entre las principales indicaciones de la ventilación mecánica en los recién nacidos se encuentran: el síndrome de dificultad respiratoria del prematuro, conocido como enfermedad de la membrana hialina, así como el síndrome de aspiración meconial, en los neonatos a término. (38-40)

En las últimas décadas, se han producido mejorías constantes en la tecnología de los respiradores de uso neonatal, que han contribuido de manera eficaz a la reducción de la morbilidad y mortalidad de los recién nacidos con problemas respiratorios graves. Los respiradores actualmente proporcionan información instantánea de la mecánica respiratoria del paciente, ya que existe la posibilidad de sincronización, con sensibilidad alta y tiempo de respuesta muy corto, así como se ofrecen nuevos modos ventilatorios. (41, 42)

La mayor parte de los prematuros de muy bajo peso al nacer, requieren de algún tipo de asistencia ventilatoria y a pesar de la mejoría en la utilización de esta técnica, siguen existiendo complicaciones tras el uso de la ventilación mecánica, que son más frecuentes y más graves en los recién nacidos que en otras edades de la vida, por la inmadurez y por la limitación de los neonatos para lograr una adecuada monitorización.

Una complicación relativamente frecuente, que representa morbilidad a largo plazo, sobre todo en prematuros que reciben asistencia respiratoria, es la displasia broncopulmonar. El barotrauma, volutrauma, la lesión pulmonar inducida por oxígeno, conjuntamente con la inmadurez pulmonar, han sido los principales elementos que se relacionan con esta

enfermedad, por lo cual se aplican estrategias de protección pulmonar y se utiliza la ventilación no invasiva, para mejorar la evolución de estos pacientes. (39)

En los neonatos ventilados, también se pueden presentar situaciones muy graves, debido al fracaso de la ventilación mecánica convencional, cuando no se logra un adecuado intercambio gaseoso. En estos casos, se proponen métodos de ventilación alternativos, como la ventilación de alta frecuencia. (43, 44)

En Cuba, el modo ventilatorio mencionado antes, ha sido una estrategia útil en la asistencia respiratoria neonatal. (45)

Los niños que presentan un fracaso respiratorio hipoxémico, que no responden a la terapia convencional, requieren de un soporte respiratorio agresivo, que se asocia a mayores complicaciones. En estos pacientes, se puede mejorar el estado de oxigenación con la administración de óxido nítrico inhalado. (46)

Otra tecnología que salva la vida en pacientes con falla respiratoria o cardíaca, refractaria a las terapias médicas convencionales, es la oxigenación por membrana extracorpórea. Esta técnica se ha utilizado en: síndrome de aspiración meconial, hipertensión pulmonar persistente neonatal, hernia diafragmática congénita, sepsis o neumonía, síndrome de dificultad respiratoria del prematuro, bloqueo aéreo y anomalías cardiovasculares. (47, 48)

En pacientes tratados con oxigenación por membrana extracorpórea, se ha logrado una supervivencia entre 50 y 60%, por tanto el pronóstico del fallo orgánico cardiopulmonar puede mejorar, si se aplica este tratamiento. (47, 48)

1.4 Sistemas para clasificar la gravedad en los cuidados intensivos.

Han sido numerosos los índices que se han desarrollado en el área de los cuidados intensivos, tanto en la edad adulta, como pediátrica y neonatal.

En el año 1981, se desarrolló en adultos el primer sistema de clasificación de severidad de la enfermedad. El APACHE fue publicado en Estados Unidos, por Knaus y cols (11) para la evaluación y el pronóstico del paciente en estado crítico.

Una adaptación del APACHE original, logró disminuir en número las 34 variables fisiológicas utilizadas en el mismo, apareciendo el APACHE II, que puede considerarse un sistema pronóstico sencillo con solo 12 variables, con una capacidad predictiva elevada, según lo referido por el propio Knaus en 1985. (49)

En el año 1991, se publicó el APACHE III (50) y en el año 2006 el APACHE IV, (51) para proveer mayor seguridad en la predicción del riesgo de mortalidad en adultos críticamente enfermos. En el desarrollo de los puntajes antes mencionados, se han adicionado varios subscores que incluyen: edad del paciente, enfermedades crónicas, comorbilidad, status ácido básico y status neurológico.

Las diversas variantes del APACHE, se basan fundamentalmente en variables fisiológicas, que brindan información sobre el estado de gravedad del enfermo. Sin embargo, previamente en el año 1974, se había publicado el puntaje denominado therapeutic intervention scoring system (TISS), el cual se enfocó en medir la intensidad del tratamiento que requiere el paciente y consta de 76 variables. (52) En el año 1996, se simplificó el TISS a 28 variables, siendo más simple de aplicar que el previo. (53)

No existe ningún sistema que valore mejor la complejidad del tratamiento de los pacientes atendidos en los cuidados intensivos que el TISS, ya que mide la severidad de la

enfermedad, desde la óptica de la intensidad del tratamiento administrado, al incluir todas las posibles intervenciones terapéuticas o de monitorización que se aplican al paciente gravemente enfermo.

En las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), también se han usado varios sistemas de clasificación para establecer pronóstico de muerte, como por ejemplo, el que se nombra physiologic stability index (PSI). Este puntaje se basó en el APACHE y consta de 34 variables, que se corresponden con siete sistemas fisiológicos: cardiovascular, respiratorio, neurológico, hematológico, renal, gastrointestinal y metabólico. (54)

En el año 1988, Pollack y cols (12) realizaron modificaciones para disminuir a 14 el número de variables y obtener un sistema más simple, dando lugar al previamente mencionado PRISM, el cual tuvo una versión posterior nombrada dynamic objective risk assessment (DORA), que consistió en aplicar mediante una ecuación, el mismo puntaje PRISM en dos momentos (al ingreso en la UCIP y al día siguiente), con evolución de 24 horas. (55)

En el año 1996, Pollack y cols (56) publicaron el PRISM III, el cual fue desarrollado en el Children' s National Medical Center, en Washington. En la construcción del puntaje antes mencionado, se incluyeron 11 165 pacientes ingresados en 32 UCIP de Norteamérica y consta de varios subscores (cardiovascular, neurológico, equilibrio ácido básico, gases, hematológico, química y medicamentos).

En Cuba, se ha publicado la aplicación del APACHE II y el TISS 28 en UCI de adulto, (57, 58) así como el PRISM en UCIP. (59, 60)

1.5 Índices de gravedad más usados en Neonatología.

En Neonatología, los sistemas de pronóstico más universalmente estudiados para evaluar el riesgo de mortalidad han sido: el NTISS, el CRIB y las diferentes versiones del SNAP.

El NTISS, fue publicado en 1992 en Estados Unidos y se deriva del TISS, se basa en la intensidad de las intervenciones terapéuticas y consta de todos los posibles procedimientos a aplicar en un recién nacido enfermo, según los siguientes grupos: respiratorio, cardiovascular, terapia con vasopresores, monitoreo, metabolismo, transfusión, procedimientos y acceso vascular. (14)

El CRIB, se creó en el Reino Unido, a través de una red neonatal entre cuatro UCIN de nivel terciario, se publicó en el año 1993 y consta de cinco variables: peso al nacer, edad gestacional, malformaciones congénitas con peligro para la vida, FiO_2 mínima y máxima, así como las bases en exceso. La muestra de construcción estuvo conformada por 812 neonatos con menos de 1 500 gramos de peso al nacer. Este puntaje permite comparar los resultados de cualquier UCIN en un periodo dado o compararla con unidades similares de otros hospitales. (61)

En el año 2003, Parry y cols (18) publicaron la versión CRIB-II, la cual fue creada a través de un estudio colaborativo y consistió en eliminar variables como la FiO_2 y las malformaciones congénitas con peligro para la vida, mientras se incrementó como nueva variable, la temperatura al ingreso.

Manktelow y cols (62) en el año 2010, publicaron un estudio llevado a cabo en el Reino Unido, en el cual compararon tres versiones del CRIB. En la tercera versión, se eliminó la temperatura al ingreso.

En diversas partes del mundo, ha tenido amplio uso el puntaje SNAP y sus diferentes versiones, dada la ventaja de poder aplicarse en todos los grupos de peso al nacer. La escala original fue publicada en el año 1993, por Richardson y cols (13) en Estados Unidos y

está conformada por 34 variables, que se relacionan con desórdenes fisiológicos, sin tener en cuenta el diagnóstico, ni las intervenciones terapéuticas.

La versión SNAPPE, también fue publicada por Richardson y cols (16) en el propio año 1993 y consistió en añadir al mismo sistema original, tres variables perinatales: peso al nacer, retardo del crecimiento intrauterino fetal y puntuación de Apgar al 5to minuto de vida.

En el año 2001 se publicaron nuevas versiones, SNAP-II y SNAPPE-II, en las cuales el número de variables se redujo a seis y nueve respectivamente. (17)

En el desarrollo del puntaje SNAP-II, la muestra estuvo constituida por 10 819 recién nacidos y se disminuyó de 34 a seis las variables fisiológicas, quedando las siguientes: tensión arterial, temperatura, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, ritmo diurético, pH sanguíneo y convulsiones múltiples. Por su parte, el SNAPPE-II, se construyó con una muestra de 14 610 neonatos y quedó conformado por nueve variables, al sumar al propio SNAP-II, las tres variables perinatales mencionadas en el SNAPPE.

En la Red Neonatal Vermont Oxford, se revalidó el puntaje SNAP en el año 2007, a través de un estudio colaborativo que contó con la participación de 58 centros neonatales de Norteamérica. El estudio antes mencionado, tuvo entre sus objetivos documentar el desempeño del SNAP y demostró que el SNAP y el SNAPPE no se han decalibrado a pesar de los avances alcanzados en los cuidados neonatales en los últimos años. (63)

En Alemania, también se creó un puntaje para evaluar el riesgo de mortalidad neonatal, el cual fue publicado en el año 1997 y se nombró score de Berlín. Este índice se aplica a neonatos con menos de 1 500 gramos de peso al nacer y consta de: peso al nacer, puntaje de Apgar al 5to minuto de vida, grado del síndrome de dificultad respiratoria, necesidad de ventilación artificial y exceso de bases. (64)

Por otra parte, existen los modelos de predicción que estiman el riesgo de morir mediante cálculos matemáticos, sin necesidad de cuantificar una sumatoria de puntos. El primer modelo pronóstico para mortalidad neonatal fue publicado por Horbar y cols (65) en el año 1993 y se desarrolló en el Instituto Nacional de Salud del Niño y Desarrollo Humano de Estados Unidos.

La investigación mencionada antes, se llevó a cabo en una muestra de 1 823 recién nacidos menores de 1 500 gramos de peso al nacer, provenientes de siete unidades neonatales y estuvo basada solamente en factores de riesgo presentes al nacimiento. Las variables que conforman el modelo son: peso al nacer, pequeño para la edad gestacional, sexo, raza y puntaje de Apgar al 1er minuto de vida.

En el año 2005, Marshall y cols (66) desarrollaron un modelo para predicción de mortalidad en 16 UCIN en cinco países sudamericanos (Argentina, Chile, Perú, Paraguay y Uruguay), a través de la red neonatal del cono sur (NEOCOSUR). El estudio incluyó recién nacidos menores de 1 500 gramos de peso al nacer y entre los factores de riesgo que conforman el modelo pronóstico se encuentran: peso al nacer, edad gestacional, puntaje de Apgar al primer minuto de vida, malformaciones congénitas mayores con amenaza para la vida y restricción del crecimiento intrauterino fetal.

Las malformaciones congénitas con peligro para la vida que se tuvieron en cuenta para el estudio en la red NEOCOSUR, fueron las mismas que contempla el CRIB: hernia diafragmática congénita, atresia intestinal, enfermedad congénita mayor del corazón, hidropesía y los errores innatos del metabolismo. (66)

Los índices mencionados con anterioridad, usualmente se aplican a todos los recién nacidos que ingresan en la UCIN, requieran o no asistencia respiratoria, no obstante también se ha

aplicado el SNAP en población de recién nacidos ventilados, con buenos resultados predictivos. (67, 68)

Los índices de gravedad neonatal, también pueden ser aplicados para predecir complicaciones. Por ejemplo, el CRIB se ha utilizado para predecir hemorragia intraventricular en neonatos de muy bajo peso al nacer. (61, 69)

En Cuba, no se recogen antecedentes en la literatura nacional de la aplicación en recién nacidos, de ninguno de los índices de gravedad existentes para el pronóstico del riesgo de mortalidad neonatal.

1.6 Disfunción múltiple de órganos y riesgo de muerte.

Como la severidad de una enfermedad puede ser medida si se cuantifica adecuadamente el grado de anormalidad de múltiples variables fisiológicas, se han aplicado también puntajes para evaluar la disfunción múltiple de órganos, los cuales excluyen todos los factores de riesgo.

Las primeras aproximaciones al problema de la valoración de afectación de un paciente y por lo tanto de su riesgo de fallecer, figuran en las observaciones procedentes del campo de la medicina del adulto, relativo al incremento de la mortalidad en pacientes con síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO). Los criterios de este síndrome en adultos, se describieron por Goris y cols (70) en 1985, en Estados Unidos.

Marshall y cols (71) realizaron en 1995, un estudio de las 30 publicaciones más relevantes hasta ese momento sobre SDMO, para construir y validar un puntaje basado en seis sistemas: respiratorio, cardiovascular, renal, neurológico, hematológico y hepático.

En las UCIP, el sistema más usado para evaluar disfunción orgánica es el *pediatric logistic organ dysfunction* (PELOD), el cual fue construido por Letourte y cols (72) en un estudio

colaborativo realizado en Paris y Montreal en 1999, luego se publicó una validación posterior en el año 2003. (73)

El SDMO se ha descrito en adultos y niños como una etapa final del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).

El SRIS se desencadena por insultos diversos (de causa séptica o no). En su curso el paciente puede manifestar alteraciones de: temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria o del conteo de células blancas, con progresión a la hipoperfusión orgánica e hipotensión arterial, luego sucesivamente puede aparecer la disfunción de los distintos órganos.

A pesar de estar muy bien definido el SRIS en adultos y niños, no existe unanimidad de criterios, en cuanto a su comportamiento clínico en la etapa neonatal, sobre todo en los prematuros. (74, 75)

En general, se encuentra escasa referencia en la literatura nacional e internacional, en relación al comportamiento del SRIS y del SDMO, en la etapa neonatal.

El SRIS fetal es una de las causas de SDMO en recién nacidos críticamente enfermos. Se ha demostrado la importancia de la disfunción endotelial en la patogénesis de este síndrome y la correlación existente entre la concentración de interleukina-8 y el número de órganos involucrados en el proceso patológico en neonatos. (76)

Janota y cols (77) desarrollaron en Irlanda, un puntaje que define la disfunción múltiple de órganos en recién nacidos prematuros, el cual fue publicado en el año 2001. En este sistema se incluyen tanto variables fisiológicas como modalidades de tratamiento y se nombra: neonatal multiple organ dysfunction (NEOMOD) (anexo-5).

El NEOMOD se aplica con intervalos de 24 horas durante los primeros 28 días de vida en recién nacidos menores de 1 500 gramos de peso al nacer y tiene en cuenta la disfunción: respiratoria, cardiovascular, renal, neurológica, gastrointestinal, hematológica y del equilibrio ácido básico. Se ha encontrado mayor mortalidad en los neonatos con disfunción de más de dos sistemas orgánicos y mayor frecuencia de la disfunción de los sistemas ventilatorio y del equilibrio ácido básico. (78)

El autor de esta tesis, coincide con lo publicado por Capelli y cols (79) de la unidad de terapia intensiva neonatal del hospital "Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan", en Argentina, en relación a que en el periodo neonatal, los niños presentan importantes limitaciones adaptativas: cardiovasculares, respiratorias y metabólicas, con frecuente y rápida descompensación orgánica, especialmente a menor peso y edad gestacional, lo cual unido a la mayor frecuencia de malformaciones congénitas, explica la elevada frecuencia del SDMO en la etapa neonatal.

Al establecer los criterios del SDMO en los recién nacidos, se aprecia que existen notables diferencias entre el NEOMOD y el sistema propuesto por Capelli y cols. Por ejemplo, el NEOMOD en la evaluación de la disfunción neurológica, toma en cuenta la presencia de hemorragia intraventricular, leucomalacia o atrofia cerebral y en el sistema gastrointestinal se refiere a la presencia de enterocolitis necrosante, ostomías, perforación intestinal o el requerimiento de nutrición parenteral total, muy diferente al otro sistema mencionado antes, el cual no toma en cuenta la disfunción neurológica y en la disfunción gastrointestinal, solo se refiere al íleo, igual o mayor de 72 horas.

En la opinión del autor de esta tesis, las marcadas diferencias que se establecen entre los dos sistemas mencionados anteriormente, se relacionan de forma directa con las

complicaciones propias de los pacientes más inmaduros, ya que el NEOMOD se diseñó para recién nacidos menores de 1 500 gramos de peso al nacer.

Existen algunos componentes que coinciden en los diferentes sistemas de clasificación del SDMO, sean de adulto, pediátrico o neonatal. Por ejemplo en la disfunción ventilatoria, es frecuente que se tome en cuenta el requerimiento de ventilación mecánica o de la administración de oxígeno suplementario para lograr un estado de oxigenación normal. En el sistema cardiovascular, coincide el criterio del requerimiento de agentes farmacológicos para mantener adecuada tensión arterial. En el sistema renal, la mayor parte de los sistemas existentes, toman en cuenta el ritmo diurético, la determinación de creatinina sérica o la necesidad de aplicar métodos de depuración extrarenal y en el sistema hematológico, es común encontrar como criterio de disfunción, la plaquetopenia.

En la literatura nacional, se han publicado artículos sobre el comportamiento del SDMO en adultos y niños. (80, 81)

Por otra parte, existen índices que establecen pronóstico de muerte en grupos particulares de pacientes y son más fáciles de establecer que los que abarcan todo tipo de enfermedad. Por ejemplo, algunos de ellos se usan para predecir mortalidad en recién nacidos menores de 1 500 gramos, utilizando solo variables perinatales (82, 83) y otros pronostican la muerte en neonatos con convulsiones. (84)

Sin embargo, las diversas enfermedades que se asisten en los cuidados intensivos neonatales, requieren de índices que respondan a una serie de diagnósticos atendidos en estas unidades y no resulta funcional contar con índices particulares para un determinado grupo de pacientes.

2. MATERIAL Y METODO.

2.1 Diseño.

Esta investigación consta de dos vertientes:

- a) La construcción y validación de un índice para pronosticar el riesgo de muerte o modelo pronóstico.
- b) La construcción y validación de una escala para medir el nivel de gravedad de la enfermedad neonatal.

En ambas vertientes se desarrollan instrumentos que tendrán utilidad directa en la práctica de la Neonatología y por tanto el estudio es sobre todo un trabajo de desarrollo.

No obstante, en la primera vertiente el estudio también se puede clasificar como explicativo observacional “de cohorte” ya que la construcción y validación del índice pronóstico se centra en la evaluación de los factores que pueden modificar la probabilidad de morir y por tal motivo existe un seguimiento entre la entrada del paciente a la unidad de cuidados intensivos y el alta hospitalaria.

2.2 Universo y muestra.

Para lograr los objetivos propuestos se incluyeron en este estudio a todos los recién nacidos que requirieron asistencia respiratoria durante más de 24 horas. Los criterios utilizados para la indicación de ventilación con presión positiva intermitente (VPPI) fueron:

1. Cianosis central asociada a cuadro de dificultad respiratoria severa o presión arterial de oxígeno (PaO_2) menor de 50 mmHg con FiO_2 mayor de 0,6.
2. Presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) mayor de 60 mmHg con pH sanguíneo menor de 7,25.
3. Necesidad de administrar surfactante exógeno en recién nacidos prematuros.

4. Frecuentes apneas (más de tres en una hora o con necesidad de reanimación).
5. Para disminuir el trabajo respiratorio por el riesgo de fatiga y apnea.
6. Colapso cardiovascular (*shock*).
7. Desorden neuromuscular u otro trastorno neurológico que así lo requiera.
8. Anestesia general.

Se incluyeron los neonatos que recibieron ventilación con presión positiva continua en la vía aérea nasal, conocida esta modalidad por sus siglas en inglés como CPAP (*continuous positive airway pressure*).

El manejo utilizado durante la ventilación mecánica, se realizó acorde al protocolo establecido en el país, aprobado por el Ministerio de Salud Pública (anexo-6).

Se definieron como criterios de exclusión:

- Malformaciones congénitas incompatibles con la vida, tal como anencefalia, hidranencefalia, trisomía 13, trisomía 18 y agenesia renal bilateral.
- Daño neurológico severo, dado por ausencia de respiración y de respuestas motoras (descartada la causa medicamentosa) o en los que se diagnosticó, por ultrasonido transfontanelar una hemorragia intraventricular grado IV, según la clasificación de “Papile” (hemorragia intraventricular con dilatación ventricular, más hemorragia intraparenquimatosa). (85)

El universo o población objeto de estudio lo constituyen todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión descritos.

La muestra quedó conformada por todos los recién nacidos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, y que de manera consecutiva ingresaron en cinco UCIN de La Habana durante los años 2004, 2005 y 2006.

En la primera parte de esta investigación se desarrolló un índice pronóstico, con una muestra de 353 neonatos ventilados por más de 24 horas, durante los años 2005 y 2006, los cuales no presentaron los criterios de exclusión descritos con anterioridad.

En la segunda parte de la investigación, para la construcción de la escala de gravedad, se tuvieron en cuenta los mismos criterios de inclusión y exclusión mencionados antes, pero la muestra ascendió a 543 neonatos ventilados, al adicionar a los recién nacidos que pertenecían al año 2004, los cuales no se habían podido utilizar en la primera parte, por encontrarse algunos datos recogidos según escalas predefinidas y no en sus valores originales.

2.3 Selección y definición de las variables.

El proceso de selección de las variables, fue el mismo para ambas partes de la investigación. Primeramente, se identificaron las variables que hipotéticamente estaban asociadas al pronóstico del riesgo de muerte neonatal, las cuales se buscaron por varias vías: la revisión de la literatura sobre el tema, los resultados de estudios previos relacionados con la mortalidad neonatal y la consulta con expertos.

La opinión de expertos, constituyó la base del desarrollo de este estudio, ya que el investigador accedió a través de estos especialistas, a un conocimiento acumulado y a la experiencia de otros que han trabajado en este campo. Esto permite recolectar observaciones clínicas de uso sistemático, por lo cual todos los observadores se empeñan en observar los mismos elementos, al estar sometidos a responder los mismos ítems. (86)

El panel de expertos estuvo compuesto por especialistas procedentes de varios hospitales con unidades especializadas en Perinatología, Cirugía neonatal y Cardiología pediátrica en La Habana, dos de estos centros se consideran de referencia provincial y tres de ellos

constituyen centros de referencia nacional, por lo cual los referidos servicios atienden a pacientes con alto riesgo obstétrico y neonatal.

Este grupo de expertos lo encabeza un profesor de mérito de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, cinco de estos especialistas son Pediatras Neonatólogos y el sexto es un profesor de Pediatría, especializado en Cardiología.

Los seis mencionados profesores se consideran expertos, por tener un aval científico y docente que los acredita como tal: dos tienen la categoría científica de Doctor en Ciencias Médicas, cuatro son profesores consultantes, dos son profesores auxiliares y todos son especialistas de 2do grado. Ellos han sido autores principales de libros cubanos de la especialidad, cuentan con numerosas publicaciones, han impartido múltiples cursos de carácter nacional e internacional, tienen más de 25 años de experiencia ininterrumpida en el trabajo asistencial y docente, por lo que han contribuido durante décadas a la formación académica y humanística de innumerables especialistas cubanos y de otros países. Los expertos y sus características se presentan en el anexo-7.

El juicio de expertos se consideró fundamental en esta investigación, ante la necesidad de tomar decisiones sobre temas para los que no existe una medida cuantitativa, por ello en el proceso de selección de variables se aplicó una metodología similar al método Delphi (87).

El autor del estudio se reunió con los expertos, explicó las características de la investigación y presentó por escrito las variables consideradas como potenciales, donde se incluían todas las que estaban contenidas en los principales puntajes neonatales existentes (SNAP, SNAPPE, CRIB y el NTISS), además ellos podían añadir cualquier otra variable que consideraran de importancia, de esta manera se obtuvieron recomendaciones de los especialistas de mayor experiencia en el tema.

En este proceso, cada experto primeramente proporcionó su opinión de forma individual, para no tener influencia de otros especialistas y posteriormente, conocieron los resultados de todo el análisis. Luego de tres rondas, el investigador obtuvo el consenso, al quedar expuestas cuales eran las variables que se consideraron más importantes para el pronóstico del riesgo de muerte en el recién nacido ventilado. Finalmente se incluyeron en el estudio, aquellas variables con las que todos estuvieron de acuerdo.

Algunas variables desde el inicio del análisis, fueron excluidas como ítems potenciales, por tratarse de medidas terapéuticas, que pueden tener variaciones de un momento a otro, según los recursos tecnológicos disponibles, como por ejemplo, oxigenación por membrana extracorpórea, transfusión de células blancas, línea arterial para monitoreo invasivo de tensión arterial o monitoreo de presión venosa central.

Una vez concluido este proceso preliminar, quedaron seleccionadas 18 variables, las cuales se pueden clasificar en dos tipos: variables relacionadas con el estado del niño en el momento del nacimiento y variables que representan el funcionamiento de cinco sistemas orgánicos (ventilatorio, cardiovascular, renal, neurológico y del equilibrio ácido básico).

Se operacionalizan a continuación las 18 variables que resultaron incluidas en el estudio:

1. Peso al nacer, (en gramos).
2. Edad gestacional, (en semanas).
3. Apgar al 5to minuto de vida: de 0 a 10 puntos (anexo-8). (88)
4. Evaluación nutricional. Fue evaluada según las curvas de peso para la edad gestacional cubanas, (anexo-9) (89) y se clasificaron los pacientes en una de las siguientes tres categorías: 1) Peso al nacer por encima del 10mo percentil se consideró, no retardo del crecimiento intrauterino. Se incluyen en esta categoría a los pacientes con más del 90 y

97 percentil, al estudiarse solamente la malnutrición por defecto. 2) Peso al nacer entre 3er y 10mo percentil, se consideró con restricción del crecimiento intrauterino moderado. 3) Peso al nacer menor del 3er percentil, se consideró con restricción del crecimiento intrauterino severo.

5. Tipo de reanimación: Se consideró en cuatro categorías. 1) Normal, si el paciente al nacer no requirió ninguna maniobra de reanimación cardiopulmonar. 2) Cuando el paciente nació deprimido pero respondió a la reanimación con ventilación manual. 3) Si en la reanimación requirió intubación endotraqueal. 4) Si requirió la administración de medicamentos durante la reanimación cardiopulmonar.
6. Malformaciones congénitas: Se tuvieron en cuenta dos categorías: con peligro para la vida y sin malformaciones o con malformaciones que no representan peligro para la vida.

Las malformaciones congénitas con peligro para la vida, definidas para el propósito de este estudio fueron aquellas que requirieron intervención médica paliativa o corrección quirúrgica para poder sobrevivir.

Para definir el grupo de malformaciones congénitas del corazón con peligro para la vida, se utilizó un listado predefinido de condiciones que fue determinado por un experto dedicado a la Cardiología pediátrica (*Betancourt P.A., comunicación personal, 2006*). En este grupo se incluyeron los defectos cardiovasculares que por su complejidad o alto grado de severidad condicionan desajustes hemodinámicos amenazantes para la vida en el período neonatal, con cuadro clínico de hipoxemia, insuficiencia cardíaca o shock cardiogénico.

Los más frecuentes son: transposición de grandes vasos, atresia pulmonar con y sin comunicación intraventricular, síndrome de hipoplasia de cavidades izquierdas, drenaje anómalo total de venas pulmonares obstructivo, estenosis pulmonar crítica, estenosis aórtica crítica, coartación aórtica crítica.

Se incluyeron otros defectos cardíacos congénitos complejos o no, que pueden tener diverso grado de severidad y estabilidad hemodinámica, los cuales ante cualquier noxa se vuelven inestables con peligro para la vida como: doble emergencia de ventrículo derecho, corazón univentricular, tronco común, defecto de septación aurículo ventricular, persistencia del conducto arterioso, comunicación intraventricular grande y ventana aorto pulmonar.

En relación a los defectos congénitos no cardiovasculares con peligro para la vida, también se tuvo en cuenta un listado predefinido de condiciones, que fue determinado por un experto dedicado a la Cirugía neonatal (*Camejo P.A., comunicación personal, 2006*).

Los más frecuentes defectos congénitos en este grupo son: hernia diafragmática congénita, hipoplasia pulmonar, defectos de pared abdominal, atresia esofágica, atresia intestinal, síndrome de intestino corto congénito, hidrocefalia, defectos del tubo neural, hidropesía y los errores innatos del metabolismo.

Los recién nacidos con malformaciones congénitas que no representan peligro para la vida, pueden presentar un defecto con impacto cosmético, afectación funcional o que tenga significación en la aceptabilidad social, pero excepcionalmente requieren de una intervención médica para sobrevivir.

Los más frecuentes en este grupo son: labio leporino, paladar hendido, anormalidades cromosómicas como el síndrome de Down, anomalías músculo esqueléticas como: amelia, focomelia, acondroplasia, síndrome de brida amniótica, pie varo equino y anomalías genitourinarias como hidronefrosis e hipospadia. Estos pacientes pueden requerir ventilación mecánica, pero la causa de la necesidad de asistencia respiratoria o el fallecimiento, en caso de ocurrir, no se relaciona de forma directa con la malformación, por lo cual ellos se agrupan en la misma categoría de los neonatos no malformados.

7. Ritmo diurético, (medido en ml/kg/hora).
8. Respuesta diurética. Se consideró en cuatro categorías. 1) Normal, fue el paciente con diuresis normal (mayor o igual a 1 ml/kg/hora). 2) Si tuvo oliguria (menos de 1 ml/kg/hora), pero mejoró con la administración de expansores plasmáticos. 3) Si la oliguria respondió a la administración de diuréticos. 4) Si la oliguria no respondió a la administración de expansores plasmáticos ni a diuréticos.
9. Uso de expansores plasmáticos: Se consideró en cuatro categorías. 1) Normal, cuando el paciente no requirió expansores plasmáticos. 2) Cuando requirió 10 ml/kg. 3) Cuando requirió entre 15-30 ml/kg. 4) Si requirió más de 30 ml/kg.
10. Uso de agentes inotrópicos: Se consideró en cuatro categorías. 1) El paciente no requirió agentes inotrópicos para mantener adecuado estado cardiocirculatorio. 2) Cuando requirió un agente inotrópico. 3) Cuando requirió dos agentes inotrópicos. 4) Si requirió tres o más agentes inotrópicos.
11. PaO₂, (medida en mmHg).

12. Presión media de la vía aérea, (PMA medida en cmH₂O). Es la suma de todas las presiones administradas a la vía aérea durante la ventilación mecánica y se obtiene por el monitoreo que calcula el programa del propio ventilador.
13. Relación PaO₂/FiO₂, indica el grado de cortocircuito intrapulmonar, lo cual se relaciona directamente con la sangre que pasa por la circulación pulmonar sin oxigenarse.
14. Índice de oxigenación (IO) obtenido según la fórmula:

$$IO = \frac{PMA \times FiO_2}{PaO_2}$$

El índice de oxigenación también mide el grado de cortocircuito intrapulmonar, pero tiene en cuenta, no solo la FiO₂, sino también la PMA, que es requerida por el paciente durante la ventilación mecánica para lograr adecuada PaO₂. (43)

15. Convulsiones: Se consideró en tres categorías. 1) No convulsiones, 2) Se denominó convulsión simple, si el paciente presentó convulsiones con respuesta a una sola droga anticonvulsiva, 3) Se denominaron convulsiones múltiples, si las convulsiones requirieron dos ó más drogas anticonvulsivas.
16. Estado de conciencia. Se consideró en tres categorías. 1) Normal, cuando el paciente presentó movimientos activos de manera espontánea, 2) Si tuvo respuesta solo ante la presencia de estímulos externos, 3) Si solo tuvo respuesta ante la aplicación de estímulos dolorosos, habiéndose descartado la causa medicamentosa.
17. Exceso de bases: El exceso de bases es la suma de los aniones tampón (meq/l), procedentes de bicarbonato y proteínas en la sangre completa e indica el cambio sufrido por la base tampón de la sangre al adicionarse un ácido ó una base. Esta

titulación permite separar los componentes respiratorio y metabólico, del trastorno ácido básico. (90)

18. pH sanguíneo: La unidad de pH mide la acidez del organismo y se calcula como el logaritmo negativo de la concentración de hidrogeniones medida en mol/l. (90)

La PaO_2 , el pH y el exceso de bases son valores medidos, obtenidos a través de un gasómetro.

Las variables fisiológicas como: PMA, relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, índice de oxigenación, PaO_2 , pH y el exceso de bases, fueron evaluadas a las 24 horas de estar el paciente recibiendo ventilación mecánica, pero como se recogen varias determinaciones en ese período, se tomó el peor valor de la variable que fue obtenido.

Las variables que se relacionan con medidas terapéuticas, pueden tener variaciones de un lugar a otro, por ello se tuvo en cuenta, que en todas las unidades de Neonatología, se aplicara el protocolo de manejo neonatal, aprobado por el Ministerio de Salud Pública, que define la conducta médica ante cada caso. Estos protocolos se presentan en sus respectivos anexos y se mencionan a continuación:

- a) Tipo de reanimación, ver protocolo de reanimación neonatal (anexo-10).
- b) Uso de expansores plasmáticos y de agentes inotrópicos, ver protocolo de manejo hemodinámico (anexo-11).
- c) Respuesta diurética, ver protocolo de manejo de la insuficiencia renal aguda (anexo-12).
- d) Convulsiones, ver protocolo de manejo de convulsiones neonatales (anexo-13).

Como variable de respuesta o dependiente se tomó el estado al egreso del hospital: vivo o fallecido.

La información fue recogida en una hoja de vaciamiento de datos (anexo-14), a partir de las historias clínicas de los neonatos estudiados en los 5 hospitales. El registro fue obtenido por escrito por un neonatólogo responsable de la investigación en cada hospital.

2.4 Selección de los servicios participantes en la investigación.

La selección de los servicios de Neonatología para participar en esta investigación, estuvo basada en la semejanza de ciertas características entre ellos, ya que se consideran centros de referencia para atender recién nacidos de alto riesgo, con buenos resultados de trabajo y con similitud en cuanto a: tasas de mortalidad, calidad en la formación de los recursos humanos y disponibilidad de recursos tecnológicos.

El número de nacimientos anuales en los hospitales participantes en el estudio fue de alrededor de 3 000 (el más pequeño) y 4 000 (el más grande), con un promedio anual de aproximadamente 35 nacidos vivos con menos de 1 500 gramos de peso al nacer en cada centro. Estos servicios dedican entre seis y ocho camas de toda la unidad neonatal a los cuidados intensivos, con una supervivencia en ventilación mecánica por encima del 85% y una supervivencia de los niños menores de 1 500 gramos de peso al nacer por encima de 80%.

El servicio de Cirugía neonatal, es el centro de referencia del occidente del país, dedica seis camas a los cuidados intensivos dentro de la unidad neonatal, realiza como promedio 100 intervenciones quirúrgicas cada año y tiene una supervivencia del neonato quirúrgico por encima del 90%. Por su parte, el servicio de Cardiología, es el centro de referencia nacional para la atención a las cardiopatías congénitas, cuenta con una UCIP, realiza como promedio 300 intervenciones quirúrgicas cada año, con una supervivencia general mayor de 90%.

Es posible que niños con el mismo diagnóstico e igual nivel de gravedad, que ingresan en UCI de alta calidad, reciban un mejor y más rápido tratamiento, obteniendo una puntuación más baja, que los mismos niños que ingresan en UCI con menor calidad de asistencia, ya que las variables fisiológicas se pueden modificar ostensiblemente, según el manejo inicial del enfermo, lo cual tiene influencia en el pronóstico. Por ello, en esta investigación se tomó el peor valor obtenido en las variables fisiológicas, se seleccionaron unidades que contaran con criterios uniformes entre los diferentes médicos para determinar el tratamiento y se realizó reunión de consenso con todos los investigadores, de manera que fueron discutidas y plasmadas por escrito, las pautas fundamentales en el manejo del paciente crítico.

2.5 Procesamiento estadístico.

2.5.1 Construcción y validación del índice pronóstico.

Para dar cumplimiento a los objetivos correspondientes a la primera parte, se realizó la construcción y validación del índice pronóstico.

Las 18 variables que se incluyeron en el análisis, fueron valoradas en los 353 recién nacidos, pero dada la relación intrínseca existente entre muchas de ellas, antes de ejecutar la técnica estadística principal, se evaluó la asociación entre todas las variables, con el fin de eliminar las que aportaban información redundante. Para esto se calculó el coeficiente de correlación de Spearman entre todos los pares de variables explicativas cuantitativas y ordinales y el Coeficiente de Contingencia en el caso de las variables explicativas nominales. (91) Se utilizó un coeficiente no paramétrico debido a la naturaleza exploratoria de esta primera incursión en la colinealidad que permitiera valorar la eliminación de algunas variables que tuvieran asociaciones extremas con otras y que por tanto pudieran brindar información redundante e inhabilitar la técnica estadística propiamente dicha debido al problema de colinealidad.

Después de este primer análisis mencionado antes, se consultó con los expertos para seleccionar las variables que ellos consideraran innecesarias en los pares de variables con correlación extrema. Con las variables restantes se realizó el estudio univariado, que buscó la posible asociación de cada variable con la mortalidad. Para esto se empleó la prueba Ji Cuadrado, cuando se trataba de variables cualitativas y la prueba t-student para comparación de medias, cuando se trataba de variables cuantitativas. Se consideró significativa la asociación con una $p < 0,05$.

Con los resultados obtenidos hasta este momento, se consultó nuevamente al panel de expertos para que ellos seleccionaran finalmente cuáles de las variables analizadas entrarían a formar parte del modelo pronóstico.

Para la búsqueda del modelo (índice) pronóstico, de los 353 pacientes que conformaron el total de la muestra en esta primera parte, fueron seleccionados mediante muestreo aleatorio simple, 188 recién nacidos para el proceso de construcción (estimación del modelo). La primera búsqueda del modelo reveló la existencia de un valor aberrante que fue eliminado de la muestra y quedaron 187 pacientes para la construcción del modelo final. La muestra restante de 165 pacientes, se utilizó para llevar a cabo el proceso de validación del índice pronóstico.

En la estimación del modelo, las variables seleccionadas que eran cualitativas nominales u ordinales, se incluyeron en la función de regresión como variables ficticias (*dummy*, como se les denomina en inglés) y se tomó como categoría de referencia la que se considerase menos grave.

Como el propósito es doble, evaluar valor pronóstico y diseñar un índice que permita evaluar la probabilidad de mortalidad de estos neonatos, se estimó la función de regresión logística

que modela la relación entre la probabilidad de morir (variable dependiente) y las variables independientes. Con los resultados de este análisis multivariado, se puede valorar cuáles variables contribuyen a un riesgo significativo independiente de mortalidad ($p < 0,05$), a la vez que se diseña un modelo pronóstico, utilizando los coeficientes estimados del modelo de la regresión. (92) La mortalidad (variable de respuesta), evaluada al alta hospitalaria, se clasificó como: vivo o fallecido y se codificó como 0 y 1, respectivamente.

La colinealidad se empleó evaluando la tolerancia de cada variable en la función y no se encontraron muestras de colinealidad inaceptables.

Para valorar la magnitud de la influencia relativa de los factores de riesgo encontrados se emplearon los coeficientes de regresión y los odds ratio ajustados por las demás variables en la ecuación.

Una vez obtenido el modelo pronóstico tras la aplicación del análisis multivariado, se llevó a cabo la validación, al demostrar la discriminación y calibración. Ambos procesos se evaluaron tanto en la muestra de estimación (validez interna), como en la muestra de validación (validez externa). Se utilizó un nivel de significación del 5% en todas las pruebas de hipótesis.

Se evaluó el poder de discriminación del modelo pronóstico para la predicción de mortalidad usando el análisis de la curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve), conocida por sus siglas en inglés, (93) con estimaciones puntuales y por intervalo de confianza de 95% del área bajo la curva.

El análisis de la calibración del índice pronóstico se comprobó mediante la prueba de bondad de ajuste del modelo a los datos, a través del estadígrafo Ji Cuadrado de *Hosmer y Lemeshow*. (94)

En la muestra de validación, la calibración se evaluó también realizando estratificación por grupos, según lo recomendado por *Steyerberg* (95) y se calculó la razón estandarizada de mortalidad. (96)

2.5.2 Construcción y validación de la escala de gravedad.

En la segunda parte de la investigación, para la construcción y validación de la escala de gravedad, se utilizaron métodos similares a los descritos en el desarrollo del CRIB y el SNAP, además se tuvo en cuenta la metodología empleada en trabajos anteriores sobre construcción de escalas de gravedad, realizados en Cuba en pacientes adultos. (97, 98)

La construcción de la escala incluyó: la selección de componentes y la búsqueda de ponderaciones.

Para la selección de los componentes se tomaron las mismas variables que conformaron el índice pronóstico. Para cada variable se decidieron entre dos y cuatro categorías de resultados. Cada respuesta se evaluaba de 0 a 3, de 0 a 2 o de 0 a 1, según tuviera cuatro, tres o dos categorías respectivamente (ver tabla 1).

Tabla 1. Categorías asignadas a cada variable para la escala de gravedad neonatal.

Ítems	Categorías			
	0	1	2	3
Peso al nacer (gr)	≥ 2 500	1 500-2 499	1 000 -1 499	< 1 000
Evaluación nutricional (percentil)	> 10mo	3er-10mo	< 3er	-
Apgar 5to min (puntos)	≥ 7	4-6	1-3	-
Convulsiones	No	Simple	Múltiple	-
Índice de oxigenación	< 7	7-20	21-40	> 40
pH sanguíneo	>7,30	7,20-7,30	7,10-7,19	< 7,10
Ritmo diurético (ml/kg/h)	≥ 1	0,5-0,9	0,1-0,4	< 0,1
Malformaciones congénitas	No	Si	-	-

La búsqueda de ponderaciones para los ítems, se realizó de dos maneras. En la primera variante para la obtención de las ponderaciones se utilizó la técnica de regresión logística múltiple, utilizando los ítems como variables explicativas (consideradas esta vez las categorías ordinales de la escala) y la muerte como variable de respuesta. Se escogieron como ponderaciones los valores de los odds ratio ajustados, redondeados a números enteros (ver tabla 2). El puntaje total se obtuvo de sumar los puntos en cada variable, obtenidos según las diferentes categorías, multiplicadas por el valor de la ponderación.

Tabla 2: Valor de la ponderación de cada variable según el *odds ratio*.

Variables explicativas	Exp(B)	Valor para ponderación
Peso al nacer	2,317	2
Evaluación nutricional	1,195	1
Apgar al 5to minuto	1,099	1
Índice de oxigenación	2,131	2
Convulsiones	1,545	2
Ritmo diurético	3,110	3
pH sanguíneo	1,691	2
Malformaciones congénitas	10,7	11

En la segunda variante, la ponderación de cada variable se basó en la opinión de los expertos, para lo cual se asignaron valores que partieron de 0 como condición de normalidad y se asignaron valores progresivos de 1, 3 y 5 puntos, según el estado de gravedad implícito en cada categoría (ver tabla 3). Luego el puntaje final se consideró con la suma del valor de ocho componentes, que representa un valor que indica el grado de severidad de la enfermedad. El puntaje es computado por suma aritmética de puntos recibidos por el paciente en el período correspondiente.

Tabla 3. Asignación de valores al puntaje según opinión de expertos.

Ítems	Valores del puntaje			
	0 puntos	1 punto	3 puntos	5 puntos
Peso al nacer (gr)	$\geq 2\,500$	1 500-2 499	1 000 -1 499	< 1 000
Evaluación nutricional (percentil)	> 10mo	3er-10mo	< 3er	-
Apgar 5to min (puntos)	≥ 7	4-6	1-3	-
Convulsiones	No	Simple	Múltiple	-
Índice de oxigenación	< 7	7-20	21-40	> 40
pH sanguíneo	>7,30	7,20-7,30	7,10-7,19	<7,10
Ritmo diurético (ml/kg/h)	≥ 1	0,5-0,9	0,1-0,4	< 0,1
Malformaciones congénitas	No	-	-	Si

La ponderación por el método de los odds ratio se hizo de forma exploratoria como una vía objetiva para comparar la ponderación que realizaron los expertos, ya que interesaba buscar un método ajeno a la subjetividad de las personas. Luego se compararon ambas variantes en cuanto a su capacidad para discriminar.

El próximo paso en la construcción de la nueva escala de gravedad fue el cálculo de los percentiles para conformar una escala ordinal. Para ello, a partir de los criterios obtenidos, se aplicó la escala a cada paciente, utilizando los datos de los 543 recién nacidos ventilados durante más de 24 horas.

Con los resultados obtenidos, se dividió el total de la serie de valores ordenados en 100 partes iguales y se realizó una distribución empírica en zonas, según los puntos de corte dados por los percentiles 10, 25, 50, 75 y 90. Se conformaron cuatro grupos de riesgo, tomando en consideración la mortalidad encontrada en cada grupo.

El cálculo de los percentiles, explicado con anterioridad, permitió obtener una escala cualitativa ordinal con cuatro niveles, la cual ofrece información sobre el nivel de gravedad de la enfermedad en el neonato ventilado, según los puntos obtenidos por el paciente.

De este modo se establecieron cuatro categorías para el riesgo de morir, definida así:

1. Bajo riesgo (excepto si se produce un evento catastrófico, como hemorragia intraventricular masiva, bloqueo aéreo u otros accidentes)
2. Riesgo moderado (buena probabilidad de sobrevida)
3. Alto riesgo (aún con oportunidad de sobrevida)
4. Riesgo extremo (escasa probabilidad de sobrevida)

El siguiente paso después de la construcción de la escala fue demostrar su validez y confiabilidad.

En el proceso de validación de la escala creada, se exploraron varios aspectos de la validez: presentación y contenido, validez conceptual y de criterio. (86)

La validez de presentación y contenido se exploraron juntos mediante una encuesta a 18 expertos (médicos especialistas en Neonatología con más de 10 años de experiencia profesional, destacados en su labor docente y asistencial), los cuales se pronunciaron sobre el cumplimiento de las cinco propiedades básicas propuestas por Moriyama. (99) A cada uno se le entregó el formulario de recogida de información, el documento instructivo para su llenado y una explicación por escrito del significado de cada uno de los aspectos que debían evaluar.

Para la evaluación de la validez conceptual y de criterio de la escala de gravedad creada, se recogió una muestra separada en 178 recién nacidos ventilados por más de 24 horas, que ingresaron de manera consecutiva durante los años 2008 y 2009, en cuatro de los servicios

de Neonatología seleccionados (se excluyó un servicio por no estar disponibles los datos), con los mismos criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente.

La validez conceptual se comprobó, mediante la evaluación de la asociación entre la escala ordinal creada y el estado al egreso con el estadígrafo Ji Cuadrado y con el coeficiente de asociación para variables ordinales Tau C, (100) que permite correlacionar variables ordinales con desigual número de categorías. También se comparó el valor promedio de la escala cuantitativa entre egresados vivos y fallecidos mediante la t de Student para muestras independientes. Se evaluó además la asociación entre la nueva escala cuantitativa y otros indicadores de gravedad neonatal: la presencia de hemorragia intraventricular y de enterocolitis necrosante, por tener estas complicaciones elevada morbilidad y mortalidad en el período neonatal. En ambos casos se utilizó la prueba t de Student para comparación de medias.

Para la validez de criterio se buscó la asociación entre la escala creada y el SNAPPE-II, mediante el coeficiente de correlación de Pearson, (100) al ser dos variables cuantitativas. Se evaluaron además ambas escalas en cuanto a su capacidad para predecir la muerte, a través de la comparación de las áreas bajo las respectivas curvas ROC. (101)

Para evaluar la confiabilidad se calculó el coeficiente de confiabilidad general para el puntaje cuantitativo y se constató el grado de cumplimiento de dos de sus aspectos: la equivalencia en cuanto a concordancia entre "jueces" y la consistencia interna de la escala en general. (86)

Para constatar la concordancia entre "jueces", dos neonatólogos de forma independiente, aplicaron el cuestionario con las variables seleccionadas a las mismas 60 historias clínicas.

Se obtuvieron los coeficientes de correlación intraclase entre los valores cuantitativos del puntaje para ambos jueces y con la escala ordinal en cuatro niveles se calculó el coeficiente Kappa para cada uno de los niveles.

Para la evaluación de la consistencia interna (coherencia entre ítems), se empleó el puntaje con sus ítems respectivos y se calcularon fundamentalmente los coeficientes Alfa de Cronbach. (102) Se calculó un Alfa de Cronbach general, el alfa que se obtiene al eliminar cada uno de los ítems y el que se formaría con la suma del resto de los ítems ponderados, así como el coeficiente de determinación (R^2), que surge de utilizar cada variable como dependiente y el resto como independientes.

Se conformó una base de datos utilizando el procesador de datos Excel del sistema Microsoft Office 2003, la cual se exportó a una base de datos, que permitió procesar la información recogida mediante el programa estadístico SPSS versión 11.5 para Windows.

2.6 Consideraciones éticas.

Los datos utilizados en este estudio se recogieron de las historias clínicas que se encontraban en el servicio mientras el paciente se encontraba ingresado en la UCIN y aunque la información que fue recogida no se considera confidencial, se tuvo el cuidado de que la identificación del paciente entrara a la base de datos con una numeración para cada hospital y borrar el nombre del paciente.

Las historias clínicas fueron revisadas minuciosamente por parte de un investigador en cada hospital, en aras de que los datos fueran recogidos correctamente.

El estudio formó parte de un proyecto, que fue aprobado por el consejo científico y el comité de ética de la investigación en cada uno de los hospitales participantes.

La información se obtuvo para ser utilizada solo con fines investigativos.

3. RESULTADOS.

3.1 Construcción y validación del índice pronóstico.

En la primera parte de la investigación, se construyó y validó un índice pronóstico para predecir el riesgo de mortalidad en recién nacidos ventilados durante más de 24 horas. La mortalidad general en el grupo estudiado fue de 28,9% (de 353 neonatos ventilados fallecieron 102).

En este estudio se encontró un número pequeño de recién nacidos con muy bajo peso al nacer (menores de 1 500 gramos), solamente 66 casos (18,7%), lo cual reduce la sensibilidad para establecer diferencias entre los más prematuros. Este grupo de neonatos mostró una mortalidad elevada, al fallecer 35 de ellos (53%).

3.1.1 Descripción de las variables.

Las 18 variables seleccionadas inicialmente por el panel de expertos, fueron evaluadas en 353 recién nacidos ventilados.

Las variables cuantitativas se describieron utilizando: mínimo, máximo, media y desviación estándar, mientras las variables cualitativas se describieron en términos de frecuencia y porcentaje.

En la tabla 1 se pueden apreciar algunas medidas descriptivas de las variables explicativas de tipo cuantitativas. La tabla ofrece información general sobre el comportamiento de estas variables en la muestra.

La media del peso al nacer fue 2 341 gramos y la media de la edad gestacional fue de 35 semanas, lo que se correspondió con recién nacidos pretérminos y de bajo peso. El valor mínimo de peso y de edad gestacional fue de 800 gramos y 25 semanas respectivamente, aunque hay poca representatividad en esta muestra de pacientes prematuros extremos.

Otras variables como: Apgar al 5to minuto de vida, ritmo diurético, PaO₂ y pH sanguíneo, se comportaron con valores de media, dentro del rango de la normalidad y el resto de las variables cuantitativas muestran una media, que tiene poca modificación en relación a los valores fisiológicos.

Tabla 1. Medidas descriptivas de las variables explicativas de tipo cuantitativas.

Variables explicativas	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Peso al nacer (gramos)	800	5150	2341	862,68
Edad gestacional (semanas)	25	42	35,3	3,67
Apgar al 5to min (puntos)	1	9	7	1,70
Índice de oxigenación	1	80	10	10,18
PaO ₂ (mmHg)	23	490	106	78,31
PMA (cmH ₂ O)	4	25	10	4,27
PaO ₂ /FiO ₂	25	667	189	126,76
Ritmo diurético (ml/kg/hora)	0	4,4	1,6	0,73
pH sanguíneo	6,6	7,5	7,35	0,11
Exceso de bases	-20	+5	-5,2	3,67

En la tabla 2, se describe el comportamiento de las variables cualitativas que formaron parte de la investigación, en cuanto a su frecuencia y porcentaje.

Como se puede apreciar en la evaluación nutricional, la restricción del crecimiento intrauterino fetal, no estuvo presente en la mayoría de los pacientes, lo que representó un 79,6%. Solo el 11,8% del total de la muestra tuvo restricción del crecimiento intrauterino fetal moderado, mientras la afectación severa, fue la menos representada con 8,5%.

El 67,7% de los pacientes no requirió medidas de reanimación al nacer y entre los neonatos que nacieron deprimidos, 49 pacientes (13,9%) requirieron intubación endotraqueal. Solo dos casos (menos del 1%), requirieron la administración de medicamentos, lo cual muestra una

elevada recuperación de la función cardíaca durante la reanimación en la mayor parte de los casos.

Con relación al uso de expansores y agentes inotrópicos como apoyo a la función cardiocirculatoria, se aprecia un elevado porcentaje de pacientes que requirieron estos tratamientos. En el 67,4% de los pacientes estudiados, se utilizaron, entre 10 y 30 ml/kg de expansores de volumen y en el 77,3% se indicaron uno o dos agentes inotrópicos. Este hallazgo puede estar en relación con la frecuente presentación de las alteraciones cardiovasculares en los recién nacidos ventilados, independientemente de la subjetividad que puede estar implícita en la decisión de iniciar estos tratamientos.

Existe un elevado porcentaje de neonatos en la muestra estudiada, en los cuales se recoge el dato de una diuresis normal (67,1%), lo cual apoya el criterio de una función renal aparentemente conservada. Entre los neonatos que tuvieron oliguria, que fueron 116, el 74,1% (86 de ellos), respondieron a la administración de expansores plasmáticos y 20 casos (17,2%) respondieron a la administración de diurético, lo que expresa que la mayor parte de los casos con oliguria tuvieron una causa prerenal. Solo un porcentaje bajo (2,8%) del total de los pacientes estudiados se mantuvo sin respuesta a la terapéutica, lo que expresa que el daño renal severo, se presentó en muy pocos pacientes en la muestra evaluada.

En la mayor parte de los pacientes no se encontraron alteraciones del estado de conciencia (58,0%). En el 38,2% de los casos, hubo respuesta a estímulos externos, mientras que 13 pacientes del total de la muestra (3,7%) solo tuvo respuesta al dolor, aunque se trata de una variable de difícil evaluación en un recién nacido ventilado.

No predominaron las convulsiones (87,0%), en los pacientes estudiados y fueron las simples las más frecuentes (11%) entre los neonatos que presentaron convulsiones. Solo 7 pacientes

(1,9%) presentaron convulsiones clasificadas como múltiples, al requerir más de una droga anticonvulsiva.

Tabla 2. Distribución de pacientes según algunas variables explicativas del estudio.

Variables	Categorías	Frecuencia	Porcentaje
Evaluación nutricional	No retardo del crecimiento	281	79,6
	Entre 3er y 10mo percentil	42	11,8
	Menos del 3er percentil	30	8,5
Tipo de reanimación	No deprimido	239	67,7
	Con máscara	63	17,8
	Con tubo endotraqueal	49	13,9
	Con medicamentos	2	0,6
Uso de expansores plasmáticos	No requiere	71	20,1
	10 ml/kg	125	35,4
	15-30 ml/kg	113	32,0
	> 30 ml/kg	44	12,5
Uso de agentes inotrópicos	No requiere	57	16,1
	Requiere un inotrópico.	126	35,7
	Requiere dos inotrópicos.	147	41,6
	Requiere tres o más.	23	6,5
Estado de conciencia	Normal	205	58,0
	Responde a estímulos	135	38,2
	Responde al dolor	13	3,7
Convulsiones	No	307	87,0
	Simple	39	11,0
	Múltiples	7	1,9
Respuesta diurética	Diuresis normal	237	67,1
	Responde a expansores	86	24,4
	Responde a diurético	20	5,7
	No responde	10	2,8
Malformaciones congénitas	No	306	86,7
	Si	47	13,3
Estado al egreso	Vivos	251	71,1
	Fallecidos	102	28,9
Total		353	100

Como se puede apreciar en la tabla, no prevalecieron las malformaciones congénitas con peligro para la vida (86,7%). Se utilizó una definición para anomalías congénitas con peligro

para la vida, que dependió de observaciones empíricas evaluadas por expertos, usando un listado predefinido de condiciones.

La mortalidad en los neonatos ventilados con malformaciones congénitas con peligro para la vida fue de 59,6% (fallecieron 28 pacientes de 47 que tuvieron estos defectos), esta elevada proporción, se debió fundamentalmente a malformaciones cardiovasculares.

3.1.2 Análisis univariado.

El coeficiente de correlación de Spearman fue utilizado para medir cuán relacionadas estaban las variables explicativas entre sí, pudiendo brindar información redundante al estudio y arrojó resultados superiores a 0,8 entre los casos:

- Peso al nacer y edad gestacional.
- Apgar al 5to minuto de vida y tipo de reanimación.
- PaO_2 , relación PaO_2/FiO_2 e índice de oxigenación.
- Uso de expansores y de agentes inotrópicos.
- Ritmo diurético y respuesta diurética.
- Exceso de bases y pH sanguíneo.

Tomando en cuenta estos resultados y la opinión de expertos, se excluyeron variables como: uso de expansores y agentes inotrópicos, por tratarse de medidas de intervención terapéutica, que se basan fundamentalmente en una evaluación clínica sujeta a subjetividad (lleno capilar, temperatura distal, pulsos periféricos, coloración, entre otros), también se eliminó la respuesta diurética y el tipo de reanimación, porque además de ofrecer información redundante con el ritmo diurético y el Apgar respectivamente, son variables que se basan en la respuesta al tratamiento, por tanto primero es básico determinar si el paciente tiene o no

un trastorno y de ahí determinar si se indica o no un tratamiento, lo cual puede tener variaciones incluso entre diferentes médicos en una misma unidad.

Otras variables que brindan información redundante son: el exceso de bases y el pH sanguíneo, entre las cuales se escogió el pH para el análisis posterior. La variable seleccionada brinda información, no solo de los cambios metabólicos como ocurre básicamente con el exceso de bases, sino que también refleja el compromiso respiratorio, ante las alteraciones del dióxido de carbono.

El estado de conciencia fue excluido por tratarse de una variable que resulta de difícil evaluación en el recién nacido, ya que puede estar influida por la subjetividad del observador y por el uso frecuente de sedación en las UCIN.

Con relación a las tres variables que evalúan el estado de oxigenación (PaO_2 , relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e índice de oxigenación), se decidió mantenerlas para el análisis posterior, a pesar de brindar información redundante, en aras de poder seleccionar entre ellas la que tuviera mayor asociación con la mortalidad en el neonato ventilado.

En cuanto al peso al nacer y la edad gestacional, se decidió mantener ambas variables para una próxima evaluación.

De esta manera entraron al análisis univariado 12 de las 18 variables, que inicialmente fueron propuestas.

En la tabla 3 se muestra el análisis univariado, comparando las variables y su relación con la mortalidad de los neonatos ventilados.

No hubo diferencias (vivos/fallecidos), en relación a: convulsiones, Apgar al 5to minuto de vida, PaO_2 y PMA.

Al comparar las variables en los recién nacidos que sobrevivieron con respecto a los que fallecieron se encontró diferencia significativa ($p < 0,05$) en: peso al nacer, edad gestacional, evaluación nutricional, relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, índice de oxigenación, ritmo diurético, pH sanguíneo y malformaciones congénitas. Estas variables evidenciaron una asociación significativa con un 90% de confianza entre ellas y el estado al egreso.

Tabla 3. Resultados de la asociación univariada entre variables explicativas y estado al egreso.

Variables explicativas	<i>p</i>
Malformaciones congénitas ¹	< 0,001*
Convulsiones ¹	0,569
Peso al nacer ²	0,001*
Edad gestacional ²	0,038*
Evaluación nutricional ¹	< 0,001*
Apgar al 5to minuto de vida ²	0,440
PMA ²	0,077
PaO_2 ²	0,086
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ²	0,005*
Índice de oxigenación ²	< 0,001*
Ritmo diurético ²	< 0,001*
pH sanguíneo ²	< 0,001*

* $p < 0,05$ asociación significativa con la mortalidad.

1) Prueba de Ji Cuadrado para asociación entre variables cualitativas.

2) Prueba t de Student para comparación de medias

La edad gestacional mostró una ($p < 0,05$), pero fue eliminada esta variable en el análisis posterior, ya que entre el peso al nacer y la edad gestacional existe gran correlación y en esta evaluación se observó que el peso tuvo mayor significación estadística en su asociación con la mortalidad ($p < 0,001$). Por otra parte, se conoce que la edad gestacional como variable independiente asociada a mortalidad, cobra mayor importancia cuando se estudia

población de prematuros extremos, los cuales tuvieron poca representatividad en esta muestra.

Los resultados de este análisis fueron presentados al grupo de expertos, los cuales no estuvieron de acuerdo en eliminar del estudio las variables: convulsiones, ni el Apgar al 5to minuto de vida, a pesar de no mostrar asociación significativa con la mortalidad, por tanto fueron por consenso incluidas en el modelo de regresión logística múltiple.

Entre las variables, relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e índice de oxigenación, finalmente se incluyó en el análisis multivariado el índice de oxigenación, porque esta variable permite una evaluación más completa del estado de oxigenación cuando el recién nacido se encuentra en asistencia respiratoria. Este índice tiene en cuenta además de la PaO_2 y de la FiO_2 , la PMA que es requerida por el paciente para lograr adecuada oxigenación, lo cual representa una información adicional, que expresa la severidad de la enfermedad pulmonar.

3.1.3 Regresión logística múltiple.

Finalmente de las 12 variables del análisis univariado, se seleccionaron las ocho más importantes para entrar al análisis de regresión logística múltiple, teniendo en cuenta la significación estadística de la asociación de cada variable con la mortalidad, aunque fundamentalmente se basó en la opinión de los expertos.

Con el desarrollo del modelo final, se estima la probabilidad de mortalidad en el hospital para cada niño, basado en factores de riesgo presentes al nacimiento y otros elementos que miden severidad de la enfermedad.

Para identificar los factores de riesgo de muerte neonatal en niños ventilados por más de 24 horas, evaluados en ese período, se empleó la regresión logística múltiple con respuesta

dicotómica. Se realizó una corrida del modelo de regresión logística múltiple (tabla 4), que incluyó las ocho variables resultantes del análisis previo.

Se obtuvieron tres variables con resultados no significativos ($p > 0,05$). Estas variables fueron: evaluación nutricional, Apgar al 5to minuto de vida y convulsiones.

La probabilidad de morir en la población investigada, está significativamente influida por: peso al nacer, índice de oxigenación, ritmo diurético, pH sanguíneo y las malformaciones congénitas con peligro para la vida.

Tabla 4. Resultados de la regresión logística para construir el instrumento pronóstico.

Variables explicativas	B ¹	P	OR ²	Intervalo de confianza de 95,0% para el OR	
				Inferior	Superior
Peso al nacer	-0,002	< 0,001	0,998	0,998	0,999
Evaluación nutricional (1) ³	0,496	0,472	1,642	0,425	6,342
Evaluación nutricional (2) ⁴	0,346	0,625	1,414	0,352	5,683
Apgar al 5to minuto de vida	-0,262	0,061	0,769	0,584	1,013
Índice de oxigenación	0,095	< 0,001	1,099	1,048	1,153
Convulsión simple ⁵	0,555	0,392	1,742	0,489	6,207
Convulsiones múltiples ⁶	1,142	0,444	3,133	0,169	58,228
Ritmo diurético	-1,069	< 0,001	0,343	0,189	0,624
pH sanguíneo	-4,585	0,038	0,010	0,000	0,774
Malformaciones congénitas	4,174	< 0,001	64,944	14,196	297,571

1. B: Coeficientes estimados del modelo de regresión logística.
2. OR: *odds ratio* ajustado por las demás variables en la ecuación.
3. Variable ficticia que compara Restricción del crecimiento intrauterino moderado con no retardo del crecimiento.
4. Variable ficticia que compara Restricción del crecimiento intrauterino severo con no retardo del crecimiento.
5. Variable ficticia que compara convulsiones simples con no convulsión.
6. Variable ficticia que compara convulsiones múltiples con no convulsión.

Como se puede apreciar los intervalos de confianza del peso al nacer, el pH sanguíneo y el ritmo diurético no contienen al uno, señal de la importancia que tienen como factor pronóstico.

Las malformaciones congénitas con peligro para la vida, tuvieron el efecto más grande entre todos los factores estudiados y mostró el odds ratio más alto con 64.94, lo que significa que es aproximadamente 65 veces mayor el odds de morir en los pacientes que tienen malformaciones congénitas con peligro para la vida, que en los que no la tienen. Sin embargo, el riesgo atribuible de la población debido a este factor podría ser relativamente pequeño, porque las malformaciones congénitas con peligro para la vida tuvieron una incidencia baja, fue de 13,4% en este estudio.

Los coeficientes para las ocho variables escogidas en el contexto de un modelo logístico constituyen el nuevo modelo y puede ser usado para calcular la predicción de riesgo de mortalidad en recién nacidos ventilados.

La probabilidad de morir se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Riesgo de morir} = 1 / (e^{(-z)} + 1)$$

Donde $z = 37,894 - (\text{peso al nacer} * 0,002) - (\text{Apgar} * 0,262) + (\text{restricción del crecimiento intrauterino moderado} * 0,496) + (\text{restricción del crecimiento intrauterino severo} * 0,346) + (\text{índice de oxigenación} * 0,095) + (\text{convulsiones simples} * 0,555) + (\text{convulsiones múltiples} * 1,142) - (\text{ritmo diurético} * 1,069) - (\text{pH} * 4,585) + (\text{malformaciones congénitas con peligro para la vida} * 4,174).$

e: es la constante de Euler (aproximadamente igual a 2,71828)

3.1.4 Discriminación del modelo pronóstico.

Para probar el desempeño, se evaluó la capacidad del índice para discriminar entre los pacientes que vivieron y los que fallecieron, para ello se aplicó el índice pronóstico tanto en la muestra de estimación como en la muestra de validación y se calculó el área bajo la curva ROC. La curva ROC se construyó planteando los pares ordenados de la sensibilidad (verdaderos positivos), con la tasa de falsos positivos (1-especificidad).

En la muestra de estimación (187 pacientes), el modelo generó un área bajo la curva ROC de 0,88 (IC de 95%: 0,83-0,93), mientras que al aplicar el índice en la muestra de validación (165 pacientes), se generó un área bajo la curva de 0,78 (IC de 95%: 0,70-0,85), figura 1 y 2 respectivamente.

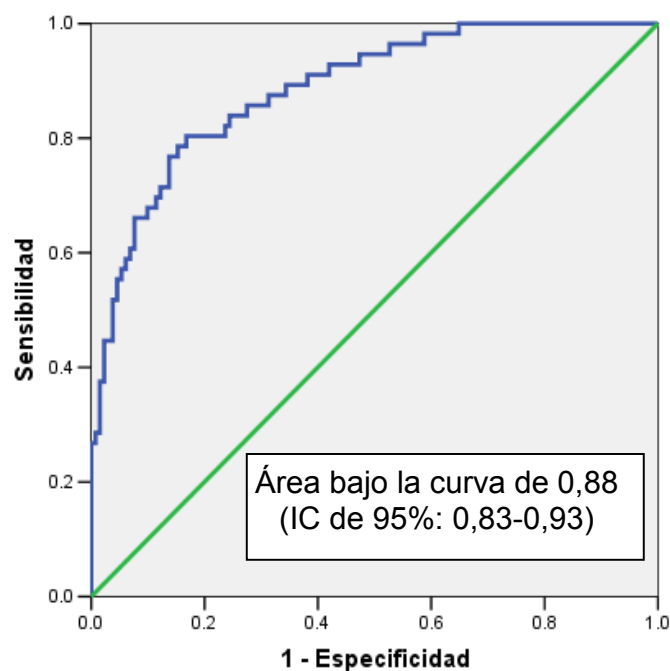


Figura 1. Curva ROC para predicción de muerte con la probabilidad estimada por la función de regresión logística en la muestra de estimación.

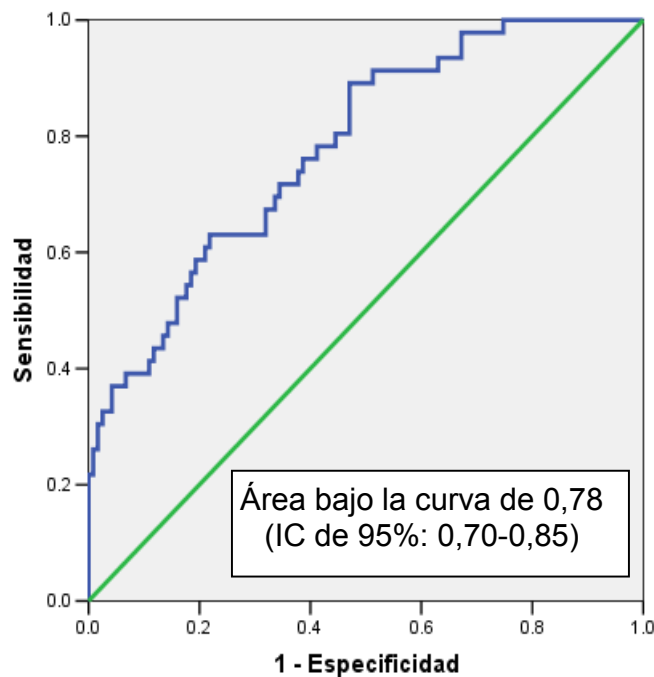


Figura 2. Curva ROC para predicción de muerte con la probabilidad estimada por la función de regresión logística en la muestra de la validación.

3.1.5 Calibración del modelo pronóstico.

La evaluación de la calibración se valoró tanto en la muestra de estimación (validez interna) como en la muestra de validación (validez externa).

Para examinar calibración o exactitud del modelo, se aplicó la bondad de ajuste de prueba de *Hosmer y Lemeshow*. En la tabla 5 se puede apreciar que el análisis del test diagnóstico de prueba en la muestra de estimación (187 pacientes), tuvo un valor de significación estadística mayor de 0,05, con una p asociada a la prueba de bondad de ajuste de 0,89. Este resultado expresa, que no hay diferencia estadísticamente significativa, entre lo predicho y lo observado, por tanto muestra concordancia entre la mortalidad observada y esperada.

Tabla 5. Cuadro de contingencia para la prueba de Hosmer y Lemeshow en la muestra de estimación.

Decil del riesgo de morir	Egreso vivo		Egreso fallecido		Total
	Observado	Esperado	Observado	Esperado	
1	19	18.88	0	0.12	19
2	19	18.56	0	0.44	19
3	17	18.24	2	0.76	19
4	17	17.52	2	1.48	19
5	16	16.41	3	2.59	19
6	15	14.21	4	4.79	19
7	13	11.73	6	7.27	19
8	9	9.06	10	9.94	19
9	5	5.19	14	13.81	19
10	1	1.20	15	14.80	16

Chi cuadrado = 3,528 p= 0,897

El instrumento fue capaz de predecir correctamente el 92,4% de los neonatos que sobrevivieron y el 66,1% de los que fallecieron, para un porcentaje general de aciertos de 84.5% (tabla 6).

Tabla 6. Tabla de clasificación de neonatos usando el instrumento de pronóstico en la muestra de estimación.

Tabla de clasificación		Predichos		Porcentaje Correcto
		Estado al Egreso		
Observados		Vivos	Fallecidos	
Estado al Egreso	Vivos	121	10	92,4
	Fallecidos	19	37	66,1
Porcentaje general				84,5

Para probar la validez externa, se aplicó también el test de *Hosmer y Lemeshow*, que divide el espacio de probabilidad estimada en deciles, en la muestra de validación (165 pacientes), donde el modelo no mostró buena calibración, pues se obtuvo un valor de $p < 0,001$, lo que se puede apreciar en la tabla 7.

Tabla 7. Cuadro de contingencia para la prueba de Hosmer y Lemeshow en la muestra de validación.

. Decil	Egreso vivo		Egreso fallecido		Total
	Observado	Esperado	Observado	Esperado	
1	17	16.85	0	0.14	17
2	16	16.60	1	0.40	17
3	14	16.23	3	0.77	17
4	16	15.77	1	1.23	17
5	10	14.92	7	2.08	17
6	11	13.16	5	2.84	16
7	13	11.64	3	4.36	16
8	9	9.81	7	6.19	16
9	11	6.35	5	9.65	16
10	2	1.68	14	14.32	16

Chi cuadrado = 29,59 $p = < 0,001$

La calibración en la muestra de validación también se probó aplicando el mismo estadígrafo de la prueba de *Hosmer y Lemeshow* pero dividiendo la muestra (en vez de deciles de riesgo de morir), por subgrupos conformados por variables como el peso al nacer y la puntuación de Apgar. Se encontró una buena calibración para la estratificación de los pacientes en estos subgrupos al obtener un valor de $p > 0,05$, (tablas 8 y 9).

Tabla 8. Calibración por subgrupos, según peso al nacer y estado al egreso.

Peso (gr)	Vivos		Fallecidos		Total
	Observados	Esperados	Observados	Esperados	
800-1200	7	10,17369	11	7,82631	18
1210-1480	7	9,47125	9	6,52875	16
1500-1680	14	13,33726	4	4,66274	18
1700-1940	16	12,70365	1	4,29365	17
2000-2200	16	14,1074	1	2,8926	17
2210-2500	11	11,20978	4	3,79022	15
2525-2800	14	13,04105	3	3,95895	17
2828-3020	11	13,07605	4	1,92395	15
3040-3420	9	10,9853	7	5,0147	16
3450-4760	14	14,89658	2	1,10342	16

Chi cuadrado = 13,676 $p = 0,09$

Tabla 9. Calibración por subgrupos, según Apgar al 5to minuto de vida y estado al egreso.

Apgar (puntos)	Vivos		Fallecidos		Total
	Observados	Esperados	Observados	Esperados	
De 1 a 5	11	9.0334	5	9.9666	16
6	7	6.7188	3	3.2812	10
7	13	12.5974	6	6.4026	19
8	14	14.2156	6	5.7844	20
9	74	80.4395	26	19.5605	100

Chi cuadrado = 3,7041 p = 0,295

En la tabla 10 se muestra el resultado de la razón estandarizada de mortalidad, la cual también valora el grado de calibración de un modelo, de manera que evalúa la concordancia entre la mortalidad observada y esperada de manera global. Un valor cercano a uno es un indicio de que el modelo estimado puede predecir con exactitud aceptable la mortalidad. Esta razón no fue significativamente diferente de uno como se aprecia en el intervalo de confianza de 95 %, por tanto se considera que en la muestra de validación, la mortalidad pronosticada es similar a la observada.

Tabla 10. Mortalidad real y pronosticada y razón estandarizada de mortalidad (REM).

Modelo	N	Mortalidad observada	Mortalidad esperada	REM	IC de 95 % (REM)
Validación	165	46	41,98	1,096	0,812 – 1,449

3.2 Construcción y validación de la escala de gravedad.

En la segunda parte de la investigación, se llevó a cabo la construcción y validación de la escala de gravedad.

La muestra en esta segunda parte de la investigación, estuvo conformada por 543 neonatos ventilados y la mortalidad general fue de 28% (153 pacientes fallecieron). Solo 88 neonatos

tuvieron peso al nacer menor de 1 500 gramos (16,2%), con una mortalidad de 51%, desproporcionalmente elevada (45 de 88 fallecieron).

Para ejecutar el proceso de construcción de la escala en los pacientes estudiados, se tuvieron en cuenta los siguientes pasos: selección de variables y búsqueda de ponderaciones.

3.2.1 Selección de las variables.

Para llevar a cabo el proceso de selección de ítems para conformar la escala de gravedad, se tomaron las mismas ocho variables que conformaron el índice pronóstico anteriormente presentado. Estas variables fueron elegidas mediante análisis univariado y fundamentalmente por opinión de expertos.

Las variables cuantitativas se describieron utilizando: mínimo, máximo, media y desviación estándar, mientras las variables cualitativas se describieron en términos de frecuencia y porcentaje.

En la tabla 11, se pueden apreciar algunas medidas descriptivas de las variables explicativas de tipo cuantitativas. La media del peso fue 2 424 gramos y la media de la edad gestacional fue de 35 semanas. La media de la puntuación de Apgar al 5to minuto de vida fue de 7 puntos, lo que significa que la mayor parte de los casos estudiados no presentaron depresión al nacer.

Otras variables cuantitativas, que forman parte de la escala de gravedad como: ritmo diurético, pH sanguíneo e índice de oxigenación, no se presentaron en esta tabla, porque hubo pacientes en los cuales no se recogieron los datos en sus valores originales, sino en escalas predefinidas.

Tabla 11. Medidas descriptivas de las variables explicativas de tipo cuantitativas.

Variables explicativas	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Peso al nacer (gramos)	800	5 200	2 424	862,22
Edad gestacional (semanas)	25	42	35,6	3,61
Apgar al 5to minuto (puntos)	1	9	7	1,8

En la tabla 12, se describe el comportamiento de las variables cualitativas que conformaron la escala en cuanto a su frecuencia y porcentaje.

Tabla 12. Distribución de pacientes según algunas variables explicativas del estudio.

Variables explicativas	Categorías	Frecuencia	Porcentaje
Evaluación nutricional (percentil)	Normal	445	82,0
	entre 3er y 10mo	53	9,8
	< 3er percentil	45	8,3
Convulsiones	No	455	83,8
	Simple	6	12,2
	Múltiples	22	4,1
Malformaciones congénitas	No	465	85,6
	Si	78	14,4
Estado al egreso	Vivos	390	71,8
	Fallecidos	153	28,2
Total		543	100

La restricción del crecimiento intrauterino fetal no estuvo presente en la mayoría de los pacientes, lo que representó un 82%. La afectación severa del crecimiento fetal se presentó en baja proporción (8,3%).

No predominaron las convulsiones (83,8%), en los pacientes estudiados y fueron las simples las más frecuentes (12,2%) entre los niños que presentaron convulsiones. Tampoco prevalecieron las malformaciones congénitas con peligro para la vida (85,6%).

3.2.2 Ponderación de las variables.

La búsqueda de las ponderaciones para cada variable con sus respectivas categorías, se probó por dos métodos.

Primeramente se utilizó la técnica de regresión logística múltiple, aplicando a cada paciente un valor entre 0 y 3 puntos de acuerdo a la categoría y luego multiplicando por el valor de la ponderación, según el odds ratio. En el segundo método, se asignaron los valores a cada categoría, partiendo de cero y hasta cinco puntos según el nivel de gravedad implícito, basado en la opinión de los expertos. El puntaje total se obtuvo de sumar los puntos obtenidos en cada variable.

En los 543 recién nacidos ventilados que conformaron esta muestra, se probaron ambos métodos de ponderación. El modelo generó un área bajo la curva ROC de 0.81 con la aplicación de ambos métodos, (IC de 95%: 0,77-0,85), por lo cual ambas curvas se superponen (figura 3).

Se eliminó la primera propuesta de ponderación que dependió de los coeficientes β (odds ratio), porque se consideró el método propuesto por los expertos más simple y práctico.

Por último, la escala propuesta por los expertos, se probó con las cinco variables que tuvieron significación estadística en el análisis multivariado, (peso al nacer, índice de oxigenación, ritmo diurético, pH sanguíneo y malformación congénita) y con ocho variables, al sumar las tres que no mostraron asociación significativa con la mortalidad (convulsiones, evaluación nutricional y Apgar al 5to minuto de vida). Ambas variantes mostraron un área bajo la curva ROC de 0,81, por lo cual se decidió mantener la escala con ocho variables.

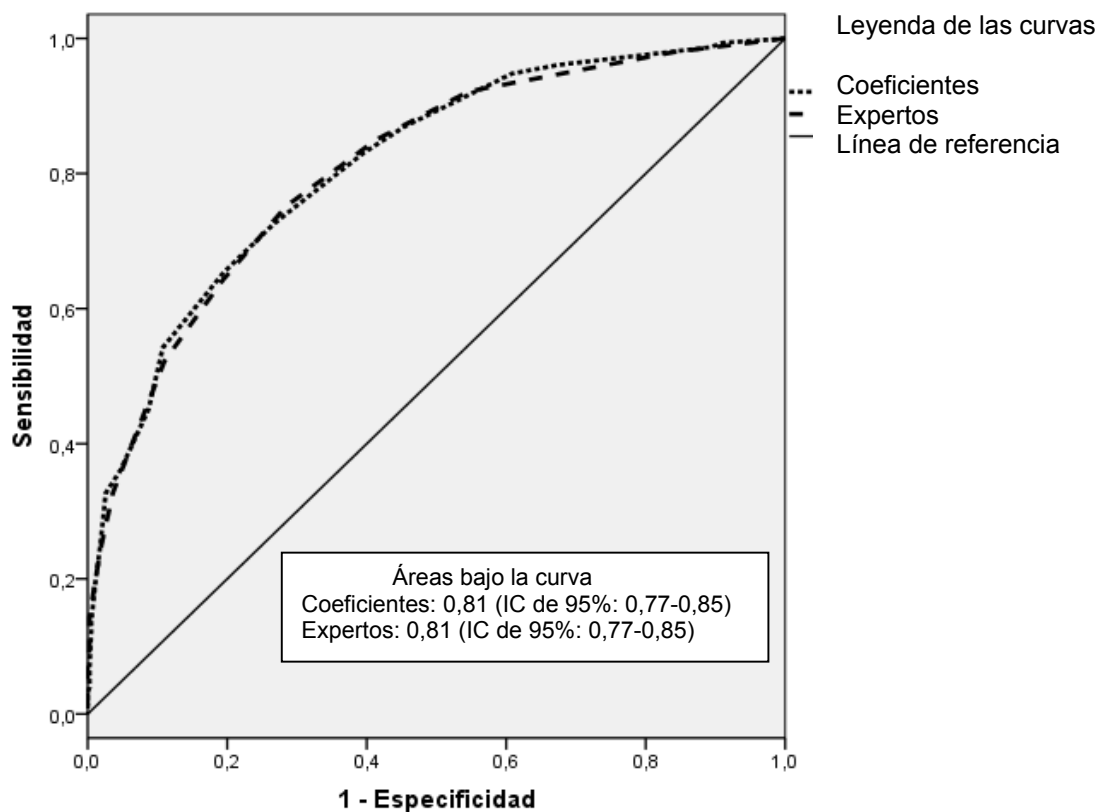


Figura 3. Curvas ROC para ponderación de variables, según coeficientes y expertos.

3.2.3 Nueva escala de gravedad (NEOCRIV).

Los resultados presentados constituyeron la nueva escala para medir la gravedad de la enfermedad en neonatos críticos ventilados (NEOCRIV), la cual quedó conformada como se presenta en la tabla 13.

En los 543 recién nacidos estudiados se aplicó el puntaje NEOCRIV, el cual consta de una escala cuantitativa continua con valores de 0 a 34 puntos y otra cualitativa, que evalúa la gravedad según una escala ordinal con cuatro niveles de menor a mayor gravedad.

Tabla 13. Escala de gravedad para neonatos críticos ventilados. (NEOCRIV).

Ítems	0 puntos	1 punto	3 puntos	5 puntos
Peso al nacer (gr)	≥ 2 500	1 500-2 499	1 000 -1 499	< 1 000
Evaluación nutricional (percentil)	> 10mo	3er-10mo	< 3er	-
Apgar 5to min (puntos)	≥ 7	4-6	1-3	-
Convulsiones	No	Simple	Múltiple	-
Índice de oxigenación	< 7	7-20	21-40	> 40
pH sanguíneo	>7,30	7,20-7,30	7,10-7,19	<7,10
Ritmo diurético (ml/kg/h)	≥ 1	0,5-0,9	0,1-0,4	< 0,1
Malformaciones congénitas	No	-	-	Si

La escala cuantitativa continua es la sumatoria de todos los posibles valores que teóricamente pudiera obtener el paciente, llegando a un máximo de 34 puntos, ya que cinco *ítems* tienen un máximo de 5 puntos y tres tienen un máximo de 3 puntos, pero en la práctica clínica se observa que un mismo paciente no alcanza el máximo de gravedad en cada variable, debido a que las categorías que están ponderadas en 5 puntos representan tal gravedad, que una vez que el paciente tenga una de ellas, su pronóstico se esombrece sustancialmente.

En la muestra estudiada se observó que el máximo de puntos obtenidos en pacientes fallecidos fue de 17 y en no fallecidos fue de 14 puntos.

Como se puede ver en el histograma de frecuencia (figura 4), la mayor parte de los pacientes estudiados obtuvieron puntuaciones entre uno y seis puntos, a partir de siete puntos se reducen de manera considerable las puntuaciones obtenidas y fueron pocos los pacientes que

obtuvieron puntuaciones a partir de 10 puntos, los cuales también coincidieron con muy alta mortalidad.

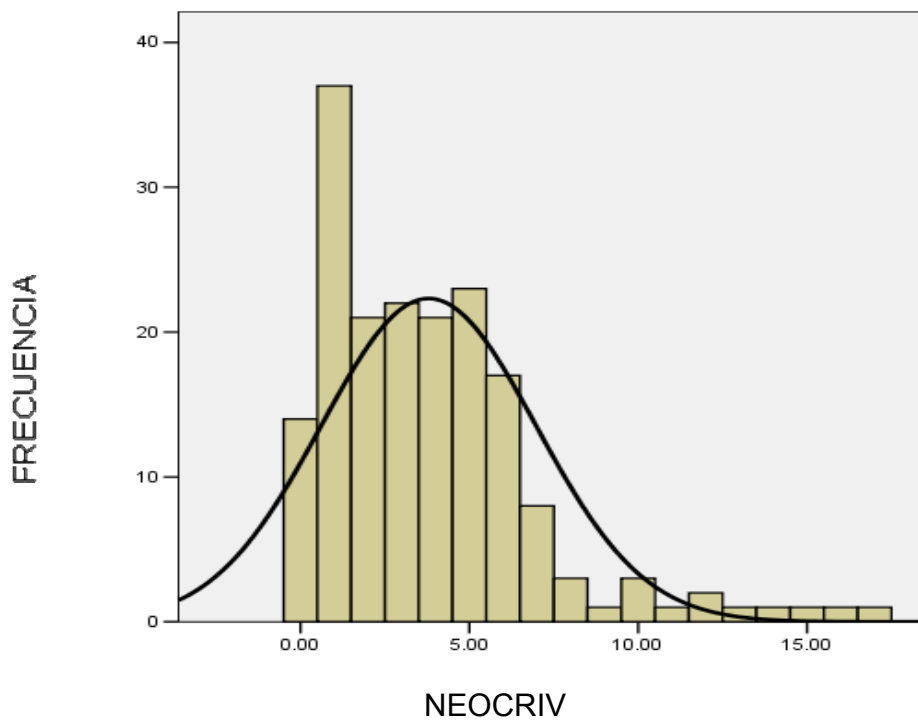


Figura 4. Frecuencia de las puntuaciones obtenidas al aplicar el NEOCRIV.

Para conformar la escala ordinal se calcularon los percentiles (10, 25, 50, 75 y 90) y se evaluó la mortalidad en cada grupo. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- El 10 percentil correspondió a 1 punto.
- El 25 percentil correspondió a 2 puntos
- El 50 percentil correspondió a 4 puntos
- El 75 percentil correspondió a 6 puntos
- El 90 percentil correspondió a 9 puntos

De esta manera quedó definido el riesgo de morir como se muestra a continuación:

1. Bajo riesgo: 0 y 1 punto. (menos del 25 percentil). La mortalidad observada en este grupo fue aproximadamente de 5%.
2. Riesgo moderado: 2 y 3 puntos. (entre 25 y menos del 50 percentil). Este grupo se comportó con una mortalidad aproximada de 20%.
3. Alto riesgo: entre 4 y 8 puntos. (entre 50 y menos del 90 percentil). La mortalidad en este grupo osciló desde alrededor de un 40%, en aquellos pacientes que se encontraban entre 50 y 75 percentil y hasta aproximadamente un 60% en el grupo que se encontraba entre 75 y 90 percentil.
4. Riesgo extremo: 9 puntos o más. (90 percentil o más). Este grupo se comportó con una mortalidad de alrededor de 80% o más.

3.2.4 Validez de presentación y contenido.

Para evaluar la validez de presentación y contenido de la escala se aplicaron los criterios de Moriyama, cuyos resultados se presentan en la tabla 14.

En esta tabla se observa la valoración realizada por 18 expertos y se presentan los resultados obtenidos para cada categoría. Se consideró que la variable fue adecuada cuando al menos el 70% de los especialistas opinaron que cumplía en "Mucho" cada aspecto evaluado.

1. Razonable: Todos los ítems alcanzaron altas puntuaciones.
2. Justificable: Todos los ítems alcanzaron puntuaciones mayores de 70%.
3. Componentes definidos: Todas las variables obtuvieron altas puntuaciones.
4. Sensible a variaciones: Los ítems (estado nutricional y convulsiones), obtuvieron menos de 70%.
5. Datos factibles: Todas las variables obtuvieron altas puntuaciones.

Los resultados permitieron considerar que la formulación de los *ítems* fue razonable, se justificó su presencia en la escala, los componentes estaban claramente definidos y los datos fueron factibles de obtener.

Tabla 14. Validez de presentación y contenido según opiniones de expertos.

Ítems	Razonable (%)	Sensible (%)	Justificable (%)	Definido (%)	Factible (%)
Peso al nacer	100	88	100	100	100
Evaluación nutricional	94	61	88	100	88
Apgar 5to min	94	88	94	88	100
Índice de oxigenación	77	83	88	94	88
Convulsiones	77	50	94	83	94
Ritmo diurético	83	72	77	88	94
pH sanguíneo	100	94	100	94	94
Malformación congénita	88	77	94	94	94

La mitad o más de los expertos opinaron que los componentes cumplieron en "Mucho" con cuatro de los cinco aspectos valorados. En relación a la sensibilidad a variaciones: el 61% de los especialistas consultados para la evaluación nutricional y el 50% para las convulsiones, se inclinaron por la opinión de que cumplieron "Moderadamente" la discriminación a variaciones para la mortalidad neonatal.

3.2.5 Validez conceptual.

Como expresión de validez conceptual, en la muestra separada de 178 pacientes, se buscó la asociación entre la escala ordinal y el estado al egreso, así como la relación entre el NEOCRIV y otros indicadores de gravedad en los recién nacidos como son: hemorragia intraventricular y enterocolitis necrosante.

En la tabla 15, se presenta la asociación entre la escala ordinal y el estado al egreso. Como se puede apreciar la mayor parte de los fallecidos se correspondió con los pacientes que tuvieron el puntaje más elevado, que clasificaron en el nivel de riesgo alto y extremo de la escala, por lo que son los más graves. La asociación entre la escala ordinal y el estado al egreso (vivo o fallecido), evaluado mediante Ji Cuadrado resultó significativa con una $p < 0,01$.

El valor de 0,42 evaluado mediante Tau C de Kendal, se considera un resultado significativo.

Tabla 15. Relación entre los niveles de la escala y el estado al egreso.

Niveles de la escala	Estado al egreso				Total
	Vivo	%	Fallecido	%	
Bajo	49	94,2	3	5,8	52
Moderado	32	76,2	10	23,8	42
Alto	42	58,3	30	41,6	72
Extremo	1	8,3	11	91,6	12
Total	124	67,4	54	30,3	178

$p < 0,01$ Tau C=0,42

En la tabla 16 se presenta la relación entre la escala cuantitativa del NEOCRIV y otros indicadores de gravedad neonatal.

La hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrosante son dos de las más importantes complicaciones que suelen entorpecer la evolución de los neonatos críticamente enfermos.

En la tabla se aprecia, que entre los casos que presentaron hemorragia intraventricular, la media del puntaje NEOCRIV se comportó con un punto más elevado que en los que no la presentaron (4,7 contra 3,7), así mismo se aprecia que la media del puntaje en los pacientes que tuvieron enterocolitis necrosante, se comportó con un punto mayor que en los neonatos que no la tuvieron (5,0 contra 3,7).

Tabla 16. Relación entre la puntuación media del NEOCRIV y complicaciones.

Complicaciones		n	Media NEOCRIV	DS	Significación Prueba T
HIV	No	169	3,7	3,2	$p=0,03^*$
	Si	9	4,7	1,20	
ECN	No	171	3,7	3,17	$p=0,37^{**}$
	Si	7	5,0	3,46	

HIV: Hemorragia intraventricular; ECN: Enterocolitis necrosante.

* $p < 0,05$ significativo.

** $p > 0,05$ no significativo.

Este resultado fue significativo al evaluar la asociación con la prueba T en el caso de la hemorragia intraventricular que mostró una $p < 0,05$, no siendo así en el caso de la enterocolitis necrosante, lo cual puede guardar relación con el hecho de que aunque ambas complicaciones se presentaron en un número pequeño de casos, la enterocolitis necrosante se presentó en menor proporción y con menor severidad que la hemorragia intraventricular en la muestra estudiada (solo dos de los siete casos con enterocolitis necrosante tuvieron perforación intestinal).

La baja incidencia de hemorragia intraventricular y de enterocolitis necrosante encontrada en este estudio, se debe a los pocos neonatos prematuros extremos que formaron parte de la muestra y estas son complicaciones, que se observan con mayor frecuencia en los recién nacidos más inmaduros.

Otro dato que muestra la validez conceptual, es que el valor promedio de la escala cuantitativa entre egresados vivos y fallecidos fue de tres puntos en los pacientes vivos (d.s.=2,46) y seis puntos en los fallecidos (d.s.=3,60), con una prueba T significativa ($p < 0,05$).

3.2.6 Validez de criterio.

La validez de criterio se determinó aplicando el SNAPPE-II y el NEOCRIV a los mismos pacientes en la muestra separada de 178 recién nacidos, para comparar el valor predictivo de ambas escalas y los resultados se presentan en la figura 5.

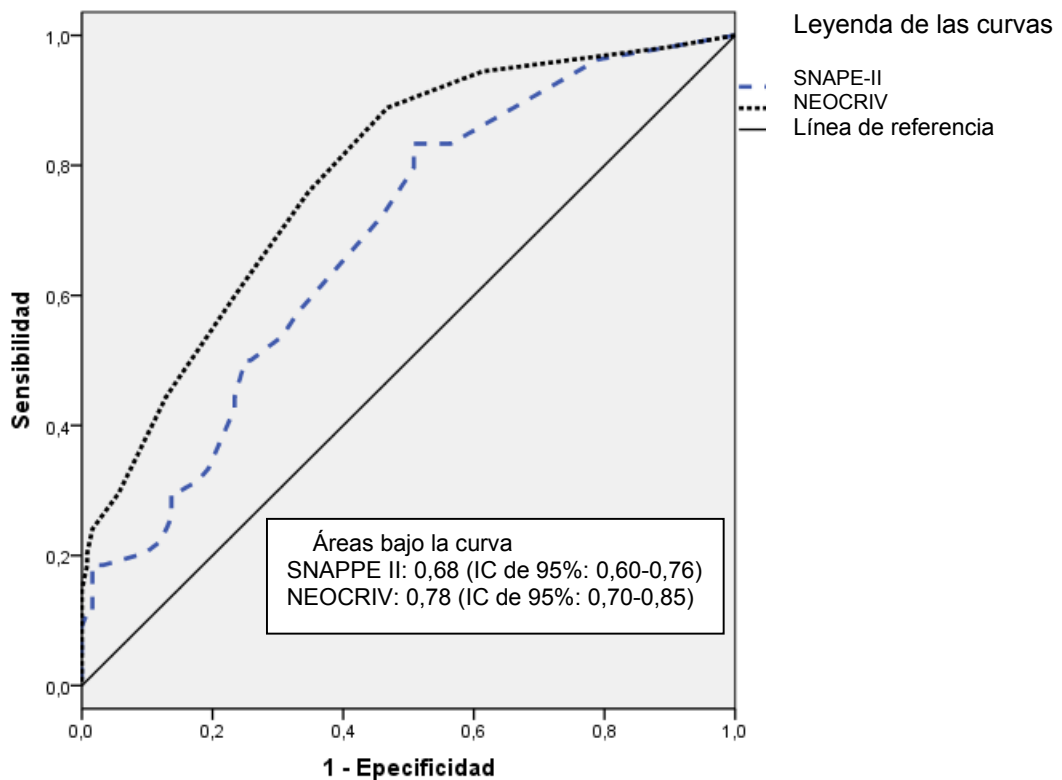


Figura 5. Curvas ROC para NEOCRIV y SNAPPE II.

Se aprecia en la figura antes mencionada, que se comportó con mejor discriminación la aplicación de la escala NEOCRIV, que la escala SNAPPE-II en la muestra estudiada, al tener

un área bajo la curva ROC de 0,78 (IC de 95%: 0,70-0,85); contra 0,68 (IC de 95%: 0,60-0,76) respectivamente.

También se comprobó la validez de criterio mediante la asociación entre la escala cuantitativa del NEOCRIV y el SNAPPE-II.

La correlación entre el puntaje NEOCRIV y el SNAPPE-II, como variables cuantitativas se evaluó mediante la correlación lineal de Pearson, que resultó de 0,71, con resultado estadísticamente significativo en la prueba de asociación ($p < 0,05$).

3.2.7 Confiabilidad.

Para probar la confiabilidad del NEOCRIV, se evaluó la concordancia entre "jueces" y la consistencia interna del índice general.

La concordancia entre jueces, se evaluó para la escala ordinal y para la cuantitativa. Con la escala ordinal en cuatro niveles, el coeficiente Kappa resultó ser de (0,92, 0,96, 0,94 y 0,96) en cada categoría y de 0,96 para el índice global. Para la escala cuantitativa, los coeficientes de correlación intraclase entre todos los pares de observadores fueron siempre mayores de 0,96, mostrando asociación significativa ($p < 0,05$).

Para la evaluación de la consistencia interna se empleó el puntaje con sus respectivos ítems, y se calcularon los coeficientes Alfa de Cronbach (tabla 17).

El coeficiente Alfa de Cronbach se hizo mediante la correlación del valor cuantitativo de la escala con cada variable, el cual arrojó un resultado bajo, esto guardó relación con el proceso que se realizó en la construcción del índice pronóstico, cuando fueron eliminados los ítems que aportaron información redundante, por tanto la escala está compuesta por variables que no guardan relación directa entre ellas y esto baja la consistencia interna.

Se calculó también el coeficiente de determinación (R^2) que surge al poner cada ítems como variable dependiente y el resto como independientes, esta prueba brinda información sobre el grado de correlación entre cada variable y el resto. Algunas variables tienen poca correlación con el resto unidas (como se aprecia en la segunda columna). Las variables que mostraron mayor correlación fueron el peso al nacer y la evaluación nutricional.

En la tercera columna se muestra la evaluación del alfa al eliminar la variable. Según este procedimiento los ítems más importantes, ya que de ser eliminados causarían la mayor disminución en el coeficiente, resultaron ser las malformaciones congénitas, el peso al nacer y el índice de oxigenación.

Tabla 17. Elementos de la consistencia interna.

Variables	Correlación ítem-total corregida	Coeficiente de determinación (R^2)	Alfa al eliminar la variable
Peso al nacer	-0,05	0,28*	0,16**
Evaluación nutricional	0,2	0,22*	-0,01
Apgar al 5to min	0,08	0,07	0,08
Convulsiones	0,07	0,11	0,08
Índice de oxigenación	-0,03	0,11	0,15**
pH sanguíneo	0,25	0,13	-0,10
Ritmo diurético	0,31	0,14	-0,04
Malformaciones congénitas	-0,19	0,12	0,36**

Alfa de Cronbach general = 0,1

* Coeficiente de determinación elevado.

** Coeficiente de correlación alfa elevado.

3.3 Ejemplos prácticos de la aplicación del índice pronóstico y de la escala de gravedad neonatal.

En el primer caso (tabla 18), se investigó a un recién nacido de 2 060 gramos, considerado de riesgo por tener bajo peso al nacer, aunque no se trata de un bajo peso extremo.

Tiene elementos favorables como: puntuación de Apgar al 5to minuto de vida normal, índice de oxigenación adecuado, no tiene afectación del crecimiento intrauterino fetal, no tiene convulsiones, el ritmo diurético y el pH sanguíneo son normales y por último no tiene malformaciones congénitas con peligro para la vida.

Tabla 18. Ejemplo práctico de la aplicación del índice y de la escala.

Variable	Valor	B*	Escala
Peso al nacer	2060 gr	-0,002	1
Apgar 5to minuto	9	-0,262	0
Índice de oxigenación	2	0,095	0
Evaluación nutricional (1)	0	0,496	0
Evaluación nutricional (2)	0	0,346	0
Convulsión simple	0	0,555	0
Convulsiones múltiples	0	1,142	0
Ritmo diurético	1,8	-1,069	0
pH sanguíneo	7,4	-4,585	0
Malformaciones congénitas	0	4,174	0
Riesgo		0,01	1 punto

B* Coeficientes estimados del modelo de regresión logística.

Evaluación nutricional (1). Restricción del crecimiento intrauterino moderado.

Evaluación nutricional (2). Restricción del crecimiento intrauterino severo.

En este paciente se estimó, mediante la aplicación del modelo pronóstico, un riesgo de muerte bajo (0,01), lo cual se corresponde con la descripción clínica presentada, ya que no existió en este paciente, ningún elemento que manifestara severidad de su enfermedad, a pesar de tener cierto grado de gravedad implícito al requerir la asistencia respiratoria.

En el paciente anteriormente mencionado, se aplicó también la escala de gravedad NEOCRIV y se obtuvo solamente 1 punto, lo cual lo clasifica como de bajo riesgo de muerte, coincidiendo con el resultado de la aplicación del índice pronóstico.

En el segundo caso (tablas 19), se investigó a un recién nacido de 1 400 gramos, considerado de muy bajo peso al nacer, lo cual implica un alto riesgo para el paciente.

Como elementos favorables tiene: puntuación de Apgar normal, (lo cual expresa buen estado del recién nacido al momento del nacimiento), adecuado estado nutricional y ausencia de convulsiones.

Sin embargo, tuvo elementos desfavorables como el índice de oxigenación elevado, que traduce un severo compromiso ventilatorio y presentó una importante afectación del ritmo diurético, que expresa afectación renal.

Tabla 19. Ejemplo práctico de la aplicación del índice y de la escala.

Variable	Valor	B*	Escala
Peso	1400 gr	-0,002	3
Apgar 5to minuto	8	-0,262	0
Índice de oxigenación	28	0,095	3
Evaluación nutricional (1)	0	0,496	0
Evaluación nutricional (2)	0	0,346	0
Convulsión simple	0	0,555	0
Convulsiones múltiples	0	1,142	0
Ritmo diurético	0,1	-1,069	3
pH sanguíneo	7,3	-4,585	0
Malformaciones congénitas	0	4,174	0
Riesgo		0,88	9

B* Coeficientes estimados del modelo de regresión logística.

Evaluación nutricional (1). Restricción del crecimiento intrauterino moderado.

Evaluación nutricional (2). Restricción del crecimiento intrauterino severo.

Este paciente, a pesar de no tener alteración en el pH sanguíneo y no tener malformaciones congénitas con peligro para la vida, tuvo una estimación del riesgo de muerte elevado al aplicar el modelo pronóstico (0,88), por tratarse de un recién nacido con muy bajo peso al nacer, sumado a una afectación importante de la función ventilatoria y renal.

En el paciente antes mencionado, se aplicó también la escala de gravedad NEOCRIV y se obtuvo 9 puntos, por lo cual se clasifica a este recién nacido con riesgo de muerte extremo, coincidiendo con el resultado de la aplicación del modelo pronóstico.

4. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

4.1. Importancia de la evaluación del riesgo de muerte en los recién nacidos.

Desde finales de 1960 se describió, que las principales causas de muerte en los recién nacidos estaban relacionadas con problemas pulmonares, por lo cual surgió la ventilación mecánica para asistir a los niños que tenían amenazadas sus vidas por fallo respiratorio.

(103) Los neonatos que desarrollan insuficiencia respiratoria, hipoxia perinatal, crisis de apnea que amenazan la vida, colapso cardiovascular o los que requieren grandes cirugías para corregir defectos congénitos, no podrían sobrevivir sin la ventilación mecánica. (104)

En la práctica clínica se observa, que el mayor porcentaje de los neonatos que fallecen en las UCIN, se encuentran recibiendo asistencia respiratoria en el momento de la defunción, por ello se generó y validó un índice pronóstico y una escala de gravedad para predecir el riesgo de mortalidad en este grupo de recién nacidos.

La mortalidad general en los recién nacidos que reciben ventilación mecánica, se estima entre un 40 a 50%, (38, 104) porcentaje superior al encontrado en este estudio. El autor de esta investigación considera, que la elevada supervivencia observada en la muestra estudiada se relaciona, no solo con el hecho de haber excluido a los que fallecieron en las primeras 24 horas, sino también a que todos los niños incluidos en el estudio nacieron en centros de referencia, lo cual presupone mejor calidad de atención perinatal y neonatal.

Las tasas de mortalidad neonatal e infantil, usualmente se utilizan para comparar los resultados entre diferentes países u hospitales, sin embargo los instrumentos pronósticos que cuantifiquen el riesgo de morir, tienen un importante papel en la investigación y en la práctica clínica, porque permiten hacer comparaciones más confiables sobre la calidad del

cuidado entre diferentes unidades, mejor de lo que se obtiene por una simple comparación entre tasas de mortalidad.

Si no se tiene en cuenta la severidad de la enfermedad, se pueden ocultar aspectos relacionados con la calidad del cuidado. Por ejemplo, una unidad neonatal de menor nivel de atención, destinada para tratar pacientes con mejor pronóstico, se podría estimar que tiene alta proporción de buen resultado y viceversa, las que tratan pacientes con pronóstico pobre, pueden tener una proporción más elevada de resultado desfavorable, atribuible al tipo de paciente que recibe, por ello los puntajes de severidad de la enfermedad, como el SNAP han sido usados para ajustar estas diferencias institucionales. (105)

Como se ha expresado, la comparación de la calidad de atención entre diferentes países u hospitales, basada solo en número de fallecidos y tasas, no es útil cuando no se tienen en cuenta determinados elementos que guardan relación estrecha con la mayor probabilidad de muerte de un recién nacido y que pueden tener cambios sustanciales de un lugar a otro. Por ejemplo, las diferentes políticas sobre a quién resucitar y la calidad del cuidado recibido prenatal, perinatal o durante la reanimación. Por ello, este estudio se realizó en hospitales que son centros de referencia y que tienen similares protocolos de manejo en Obstetricia y Neonatología.

En Israel, Arad y cols (106) en el año 2008, estudiaron mediante análisis multivariado el impacto que tuvo el nacimiento de los prematuros extremos en un hospital de referencia y encontraron que constituye esta condición, un predictor independiente para la mortalidad, atribuible a la calidad de los cuidados perinatales.

Otro elemento a destacar en las escalas existentes, es el momento en que se toman los datos del paciente, ya que en algunos sistemas de pronóstico como el CRIB y el SNAP,

limitan los datos reunidos dentro de las primeras 12 horas de vida, para eliminar en la evaluación del paciente la respuesta a los cuidados, pero al existir información adicional sobre el progreso posterior de la evolución, es probable que esto pueda reducir la precisión de cualquier predicción. Una escala de severidad de la enfermedad debe medir la morbilidad del niño, no solo en cuanto llega a la unidad, sino también después que el cuidado intensivo haya influido en su puntaje. (105)

En esta investigación se decidió, que la evaluación se realizara a las 24 horas de recibir el paciente la asistencia respiratoria y además tomar el peor valor de las variables fisiológicas, precisamente porque el niño puede empeorar o mejorar su estado clínico en este periodo. Si mejora, el hecho de haber tomado el peor status, permite que la evaluación sea menos dependiente de intervenciones postnatales y si empeora, hay más tiempo para tomar información adicional en la evolución de la enfermedad.

El índice que se presenta, toma en cuenta parámetros de desorden fisiológico, que permiten evaluar la severidad de la enfermedad, pero también tiene ajuste de riesgo, al considerar características basales no fisiológicas, que están presentes desde el momento del nacimiento.

4.2. Influencia del peso al nacer y la edad gestacional en la mortalidad.

El bajo peso al nacer, es el indicador más universalmente estudiado entre los factores de riesgo que se relacionan con la mortalidad neonatal. Su causa puede estar determinada por el nacimiento prematuro y/o cuando hay afectación del crecimiento intrauterino fetal.

La incidencia del nacimiento pretérmino, se ha elevado en las últimas décadas en todo el mundo. (107, 108) Este indicador se asocia frecuentemente a enfermedad hipertensiva de la

gestación e infecciones del tracto genitourinario en la madre y constituye la principal causa de mortalidad y morbilidad en los recién nacidos. (109)

Al producirse el nacimiento, cesa la función placentaria, el pulmón neonatal tiene que asumir el intercambio gaseoso y el recién nacido prematuro tiene que afrontar un complejo proceso de transición, maduración y crecimiento postnatal.

Diversas noxas dañan el proceso de transición y adaptación a la vida extrauterina como: déficit de surfactante, infección, administración de gas enriquecido con oxígeno, dilatación del tejido por ventilación con presión positiva, respuesta inflamatoria del pulmón inmaduro, malnutrición, hipoxia, toxicidad medicamentosa y eventos secundarios a prácticas médicas que se realizan en aras de salvar la vida. Los prematuros que nacen con mayor madurez (entre 32-36 semanas de gestación) también tienen una morbilidad respiratoria sustancial, comparado con los nacidos a término. (110-112)

La elevada mortalidad a medida que disminuye cada semana en prematuros extremos, está relacionada con el pobre desarrollo pulmonar. Si el niño nace con menos de 27 semanas de gestación, el pulmón puede estar en fase canalicular o comenzando la fase sacular, según su desarrollo embriológico, por tanto la enfermedad de la membrana hialina es más grave y con menos respuesta al surfactante exógeno. (113)

El índice de bajo peso al nacer en Cuba, en los últimos cinco años (2008-2012), ha oscilado entre 5,1 y 5,4%. (4) Este indicador globalmente se considera bajo, pero es importante destacar que los recién nacidos menores de 1 500 gramos, contribuyen desproporcionalmente a la morbilidad y mortalidad neonatal, lo cual se ha demostrado en numerosas publicaciones. (33, 82, 114-117) Esta afirmación coincide con lo encontrado en

este estudio, ya que los recién nacidos de muy bajo peso al nacer ventilados, mostraron elevada mortalidad.

En un estudio realizado en La Habana en el año 2004, sobre factores pronósticos relacionados con la mortalidad neonatal en pacientes ventilados, se encontró mediante análisis de regresión logística múltiple, que el peso al nacer menor de 1 500 gramos, tuvo asociación significativa con la mortalidad. (118)

Cuanto más bajo es el peso del recién nacido, mayor probabilidad de muerte y esto se relaciona de forma directa con la menor edad gestacional. (15, 18, 64-66, 119-124).

El autor de esta investigación opina, que la edad gestacional tuvo menos asociación con la mortalidad que el peso al nacer en este estudio, por la baja proporción de prematuros extremos que formaron parte de la muestra estudiada.

El pronóstico neonatal, como se ha expresado antes, guarda estrecha relación con la edad gestacional y con el peso al nacer, pero también está muy ligado a la condición clínica del niño al nacer.

Existe una amplia variación en las proporciones de mortalidad, entre los niños con muy bajo peso al nacer, de ahí que se hayan empleado varios puntajes para mejorar las predicciones en los neonatos más prematuros. (18, 66)

Dammann y cols (125) publicaron en el año 2009, un estudio colaborativo en Estados Unidos, diseñado para estudiar a los neonatos menores de 28 semanas de gestación, en el cual se aplicó el SNAP con datos recogidos dentro de las primeras 12 horas postnatales y se encontró que aún dentro de la misma edad de la gestación el riesgo de muerte declinó al disminuir la puntuación del SNAP.

Los resultados señalados con anterioridad demuestran, que la aplicación de un índice de gravedad es útil, incluso en los recién nacidos más inmaduros y confirma el criterio de que no solo es determinante en el pronóstico de mortalidad, el peso al nacer o la edad gestacional, sino también la severidad de la enfermedad.

Al aplicar el SNAP durante años consecutivos, se han visto cambios en relación a mayor severidad de la enfermedad en recién nacidos de muy bajo peso, con buen valor predictivo, no solo de muerte, sino también de hemorragia intraventricular severa. (61, 69)

Actualmente, pocos prematuros fallecen en relación directa con el problema respiratorio. La mayor parte de estas muertes se deben a complicaciones relacionadas con la prematuridad como: infecciones, enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular, ductus arterioso permeable, bloqueo aéreo y displasia broncopulmonar, a excepción de que tengan anomalías congénitas. (126, 127)

Es importante destacar, que el déficit nutricional frecuentemente observado en los prematuros extremos, puede constituir un elemento significativo que favorece el fallecimiento de este tipo de paciente. (35)

No obstante, a pesar de todos los problemas inherentes a la prematuridad, se observa una mejoría progresiva en la supervivencia de los prematuros de muy bajo peso al nacer en todo el mundo. Se publica que el factor de mayor impacto en los últimos 20 años ha sido el causado por el uso de corticoide prenatal para acelerar la maduración pulmonar, la introducción del surfactante exógeno y la aplicación de nuevas técnicas ventilatorias. (9, 10, 39, 41, 42, 44, 128, 129)

4.3. Restricción del crecimiento intrauterino fetal y pronóstico neonatal.

El peso al nacer, tiene otra arista que puede cambiar sustancialmente su significado, por lo cual para el pronóstico del recién nacido, es básico evaluar no solo la edad gestacional sino también el comportamiento del crecimiento fetal.

El peso al nacer y la edad gestacional, normalmente se encuentran correlacionados entre sí, ya que existe un peso estimado para cada edad de la gestación. Por ello, en la práctica clínica, independientemente del examen físico del niño, se utilizan tablas que determinan el rango de crecimiento que debe tener el feto, según la edad gestacional. Esto permite definir la presencia de restricción del crecimiento intrauterino fetal, que resulta en un incremento de morbilidad y mortalidad.

Un adecuado crecimiento y desarrollo fetal, depende de tres factores fundamentales: estado nutricional de la madre, adecuada función placentaria y capacidad del feto para usar los nutrientes. (130)

En los países en vías de desarrollo, se encuentra una mayor proporción de niños, que aunque nacen al término de la gestación no alcanzan un peso adecuado para su edad gestacional. Esta situación fundamentalmente se relaciona con una gran variedad de factores genéticos, metabólicos y ambientales, entre los que se destacan: malnutrición, anemia, enfermedad hipertensiva de la gestación, insuficiencia placentaria, embarazo múltiple y otras enfermedades crónicas en la madre. (131)

Los fetos con retardo del crecimiento intrauterino tienen insuficiente irrigación sanguínea. La interacción de un ambiente intrauterino anormal, con pobre entrega de oxígeno y nutrientes de forma mantenida y desde etapas tempranas de la gestación es considerada como un predictor independiente de mortalidad en recién nacidos. (132)

Los niños afectados por la condición antes mencionada, desarrollan anormalidades cardiovasculares durante el periodo fetal y sufren una privación nutricional, por lo cual no alcanzan su potencial de crecimiento genético. La disfunción endotelial y los cambios estructurales de la pared vascular arterial, observadas en estos pacientes, producen alteraciones en el control del tono vascular, la coagulación y la respuesta inflamatoria, por ello se observan con frecuencia complicaciones como: enterocolitis necrosante, depresión al nacer, necesidad de soporte ventilatorio, enfermedad pulmonar crónica, lesión cerebral hipóxica, secuelas neurológicas a largo plazo y también mayor mortalidad. (133)

El advenimiento de la ecografía Doppler de la arteria uterina ha permitido realizar una mejor evaluación de los fetos con restricción del crecimiento intrauterino, ya que se ha demostrado el peor pronóstico de los niños que tienen un flujo sanguíneo diastólico final reservado o ausente, con elevado porcentaje de mortalidad y complicaciones. (134, 135)

Actualmente en Cuba, se realiza la ecografía Doppler en todos los centros de referencia de Perinatología, lo cual ha contribuido a mejorar el seguimiento de los fetos con afectación del crecimiento intrauterino, de manera que se puede intervenir tempranamente, para lograr una mejor evolución postnatal en estos recién nacidos.

Engineer y cols (136) realizaron una investigación en un centro de medicina fetal en Londres en el año 2010, en la cual encontraron, que a pesar de la mejoría en la supervivencia de los fetos con restricción del crecimiento intrauterino temprano (antes de las 28 semanas de la gestación), aún es pobre el pronóstico neonatal, fundamentalmente por las complicaciones que presentan estos pacientes.

La variable, pequeño para la edad gestacional, como usualmente se nombra a los recién nacidos con restricción del crecimiento intrauterino fetal, ha mostrado asociación significativa

con la mortalidad en varios estudios, por lo cual aparece en diversos puntajes y modelos de pronóstico que evalúan el riesgo de muerte neonatal. (65, 66)

En la construcción y validación del SNAPPE y luego la versión posterior SNAPPE-II, Richardson y cols (16, 17) mantuvieron la variable antes mencionada, como parte de ambas escalas, al encontrar que constituía un importante factor pronóstico para el riesgo de muerte de los neonatos estudiados.

Sin embargo, los resultados expuestos con anterioridad, no coinciden con lo encontrado en este estudio, ya que la restricción del crecimiento intrauterino fetal, no mostró asociación significativa con la mortalidad en el análisis multivariado. El autor de esta investigación considera, que esto guarda relación con el bajo número de neonatos que presentaron esta afección en la población estudiada, sobre todo los que se encuentran por debajo del 3er percentil, que son los pacientes más graves.

4.4. Evaluación del estado de oxigenación en el neonato ventilado.

El manejo del recién nacido críticamente enfermo, requiere siempre de una rápida evaluación para asegurar un soporte ventilatorio y circulatorio adecuado. Estos pacientes pueden presentar eventos catastróficos no esperados, fundamentalmente relacionados con cardiopatías congénitas complejas ductus dependiente, enfermedades infecciosas o errores innatos del metabolismo, con síntomas muy inespecíficos, que en ocasiones no permiten un diagnóstico etiológico rápido. (137)

No obstante, independientemente de la causa que origina el requerimiento de la ventilación mecánica, siempre constituye una prioridad evaluar el estado de oxigenación en el paciente gravemente enfermo.

Diversas variables se utilizan con este fin, de manera que siempre aparecen de una u otra forma en la mayor parte de los instrumentos existentes para el pronóstico del riesgo de mortalidad, ya que el funcionamiento normal de la célula depende de un adecuado nivel de oxígeno.

Es importante destacar, que tanto la hipoxia como la hiperoxia producen lesión celular, sobre todo en los prematuros, por la poca capacidad de adaptación de los mecanismos naturales, por lo tanto, resulta vital mantener un adecuado estado de oxigenación desde los primeros minutos de la vida para asegurar vasodilatación pulmonar y adecuada función cardíaca. (138, 139)

En los niños nacidos al término o casi al término de la gestación, la falla respiratoria hipoxémica, usualmente presentada como hipertensión pulmonar persistente neonatal, es una causa importante de muerte, frecuentemente debida a: infección, asfixia, síndrome de aspiración meconial y malformaciones congénitas como la hipoplasia pulmonar o cardiopatías congénitas complejas. Otras causas frecuentes de falla respiratoria hipoxémica en las UCIN son: displasia broncopulmonar y la hernia diafragmática congénita. (140, 141)

Al evaluar el estado de oxigenación, es primordial tener en cuenta la interpretación de ciertas variables en el pronóstico. Por ejemplo, en el CRIB se utiliza la FiO_2 y si a un niño se le administra más oxígeno que el requerido, se señala más grave al sumar más puntos, en vez de evaluar si ha sido tratado adecuadamente. En ese momento se podría predecir un pronóstico pobre para este niño y esto eleva el número de muertes estimadas para esa unidad y falsamente hace ver un desempeño mejor. De manera que hay algunas variables que ofrecen la oportunidad de manipular intencionalmente los puntos y por lo tanto los resultados predichos. (105)

Por otra parte, la necesidad de oxígeno como medida de severidad de la enfermedad, es una variable muy dependiente de la estabilización del paciente, de la utilización precoz de presión positiva continua en la vía aérea, de la administración precoz de surfactante y de la política de administración monitorizada de oxígeno en las unidades, dependiendo también de los valores de PaO_2 que se consideren adecuados para los recién nacidos ventilados en la unidad, motivo por el que quizás esta variable ya no es contemplada en el CRIB-II. (18)

Nakwan y cols (142) en el año 2011, en Tailandia, aplicaron el puntaje SNAP a recién nacidos ventilados con falla respiratoria hipoxémica y encontraron que los niños con puntajes elevados, tenían mayor riesgo de mortalidad. En el estudio mencionado antes, se encontró que la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, fue un factor asociado con el incremento del riesgo de morir en el análisis de regresión logística múltiple.

En esta investigación se incluyeron inicialmente varios ítems para evaluar el estado de oxigenación. La relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ no fue incluida para formar parte del índice pronóstico y de la escala, porque se demostró que aportaba información redundante con el índice de oxigenación y se consideró que al tratarse este estudio de una muestra de neonatos ventilados, era más útil contar con el valor del índice de oxigenación, puesto que el mismo permite medir la intensidad de la asistencia respiratoria al tomar en cuenta la PMA.

En opinión del autor de este estudio, el hecho de tomar en cuenta en el índice de oxigenación la PMA, hace más precisa la evaluación, porque se trata de un parámetro que los neonatólogos trabajan con precaución, ante el elevado riesgo de bloqueo aéreo, que presupone la utilización de elevada presión durante la asistencia respiratoria.

Varios autores, destacan la importancia de la evaluación y seguimiento del índice de oxigenación, en el neonato que se encuentran en ventilación mecánica. (43, 68, 102, 121)

En los neonatos que presentan el índice de oxigenación muy elevado, con hipoxemia refractaria a la ventilación mecánica convencional, se pueden aplicar tratamientos alternativos como: ventilación de alta frecuencia, óxido nítrico inhalado y oxigenación por membrana extracorpórea. El valor del índice de oxigenación es uno de los criterios utilizados para indicar las mencionadas terapéuticas. (43, 68)

En la actualidad, se insiste en la importancia de seguir estrategias relacionadas con la asistencia respiratoria, para mejorar la morbilidad y la mortalidad neonatal, en aras de prevenir el daño pulmonar en pacientes ventilados. (9, 10, 39, 127)

Un prematuro en asistencia respiratoria, con poca edad gestacional, que no haya recibido maduración pulmonar prenatal o que no sea tratado con surfactante teniendo la indicación, tendrá un índice de oxigenación mucho más elevado, que si el mismo paciente recibe un tratamiento correcto antenatal o tras el nacimiento. Por tanto, todo lo que no se haga para prevenir la enfermedad respiratoria o reducir su gravedad, redundará en mayor severidad de la enfermedad, incremento de la mortalidad o mayor incidencia de complicaciones y secuelas en los pacientes que sobreviven.

4.5. Evaluación del estado cardiocirculatorio en el neonato crítico.

El organismo funciona como un todo, por ello la disfunción de un determinado sistema, puede conllevar al inadecuado funcionamiento de otros sistemas orgánicos. Por ejemplo, se ha publicado que el recién nacido gravemente enfermo presenta con frecuencia disfunción de los sistemas, ventilatorio, cardiocirculatorio y renal. (77-79, 143-145)

En esta investigación quedó demostrada la importancia que tiene el seguimiento estricto del funcionamiento del sistema cardiocirculatorio en el paciente ventilado, al encontrarse el pH

sanguíneo y el ritmo diurético, entre las principales variables pronósticas que se asociaron al riesgo de mortalidad neonatal, ya que ambas variables son signos de hipoperfusión orgánica. El pH sanguíneo bajo (por debajo de 7,30), representa un incremento en la concentración de hidrogeniones, dado que los ácidos orgánicos que se producen durante el metabolismo se acumulan en la sangre. El desbalance del equilibrio ácido básico puede obedecer a trastornos tanto metabólicos como respiratorios.

Las causas más frecuentes de acidosis metabólica incluyen: acidosis láctica secundaria a hipoxia tisular (hipotensión, sepsis, ductus arterioso permeable) o por la incapacidad de excretar o tamponar los ácidos orgánicos acumulados, por ejemplo ante la carga de proteínas o la propia inmadurez renal. (146)

Cuando el origen de la acidosis es respiratorio, sus causas pueden ser: depresión del centro respiratorio, obstrucción de vías respiratorias altas, deformidades de la pared torácica o enfermedades que producen alteraciones graves en la relación ventilación perfusión. (146)

La importancia de garantizar una adecuada ventilación y perfusión pulmonar se explicó con anterioridad, sin embargo resulta imprescindible, para lograr la supervivencia del paciente, que el transporte de oxígeno en la sangre sea óptimo y que se produzca su extracción por los tejidos.

El transporte de oxígeno en la sangre se lleva a cabo fundamentalmente unido a la hemoglobina, por lo cual tener un contenido de oxígeno en sangre normal, depende de la concentración de hemoglobina y de una PaO₂ normal. (147)

Finalmente, tras ser captado y transportado el oxígeno, su entrega a los tejidos requiere de: adecuado volumen circulante, frecuencia cardíaca y función cardíaca normal. La falla del sistema cardiocirculatorio, denominada estado de shock, no es más que el síndrome

resultante de hipoperfusión orgánica, el cual trae como consecuencia hipoxia e isquemia, aunque haya contenido de oxígeno normal. (148)

Fisiológicamente, cuando hay reducción de la oxigenación a nivel tisular, se desencadena una respuesta compensatoria de vasoconstricción, con el objetivo de mantener la tensión arterial normal y con ello el funcionamiento de los órganos vitales. En ese momento se dice que el paciente se encuentra en un estado de shock compensado, el cual si no se trata oportunamente, evoluciona a una fase descompensada y progresa a un estado irreversible.

En el neonato que se encuentra en falla hemodinámica, puede ser difícil diferenciar el paso de una fase a otra, ya que los signos de bajo gasto sistémico como acidosis metabólica y oliguria, pueden aparecer rápidamente. (149)

Los signos de sospecha de hipoperfusión orgánica son: disminución de los pulsos periféricos, relleno capilar enlentecido, extremidades frías o moteadas, taquicardia, oliguria, alteración del estado de conciencia, acidosis láctica y anormalidad del gradiente de temperatura. (148)

Por otra parte, se ha considerado esencial para el diagnóstico del estado de shock, tanto en adultos como en niños, la presencia de hipotensión, sin embargo en la práctica clínica neonatal resulta difícil interpretar el valor de la tensión arterial, dado que el rango fisiológico de presión sanguínea normal en el recién nacido es desconocido, tanto en el prematuro como en el recién nacido a término. (148)

Los prematuros tienden a presentar tensión arterial baja y mayor incidencia de hemorragia intraventricular, por los cambios hemodinámicos que produce el cortocircuito a través del ductus arterioso permeable y por la elevación del volumen circulante. (150)

En los neonatos gravemente enfermos, es frecuente encontrar alteraciones de la función cardiocirculatoria, sobre todo en los primeros 3 días de vida, por los bruscos cambios que

sufre el neonato en el tránsito de la circulación fetal a la neonatal y su adaptación a la vida extrauterina. Una vez producido el nacimiento, se presenta un rápido descenso de la resistencia vascular pulmonar, se expande el pulmón colapsado, aumenta la resistencia vascular sistémica, se produce el cierre fisiológico de estructuras como el foramen oval y el ductus arterioso y aunque estos cambios se establecen de forma gradual y lenta, no ocurren a la misma velocidad en todos los pacientes, sobre todo si el neonato presenta infección, asfixia o inmadurez. La hipoxemia consecutiva a enfermedades pulmonares o cardíacas, contribuye a hipoxia tisular con acidosis láctica por estado de hipoperfusión. (151)

El estado de shock en los primeros días de vida tiene un comportamiento particular, dado que la hipoxia, acidosis y/o sepsis, mantienen elevada la resistencia vascular pulmonar con hipertensión pulmonar. Esta situación puede complicar aún más al recién nacido enfermo, con la aparición de fallo ventricular derecho (insuficiencia tricuspídea y hepatomegalia). (152)

Como consecuencia de la pobre perfusión periférica, se establece un metabolismo anaeróbico, que explica el descenso del pH sanguíneo. Este mecanismo se desencadena cuando se establece un cuadro clínico de hipoxia y/o isquemia, frecuentemente asociado a: sepsis, asfixia, malformaciones congénitas y enfermedades pulmonares, como la enfermedad de membrana hialina y el síndrome de aspiración meconial. (112, 153) Otros autores publican, que el descenso del pH sanguíneo se relaciona frecuentemente con infección. (154, 155)

En un estudio colaborativo, realizado en seis hospitales en China, en el año 2010, Zonghua y cols (156) encontraron que el pH sanguíneo por debajo de 7,20 se asoció al diagnóstico de asfixia.

La exposición a un evento hipóxico, así como su severidad, se evidencia ante la presencia de acidosis metabólica, (157) de hecho, el aumento de las bases en exceso, clasificadas en rangos según la gravedad del trastorno, han sido tomadas como variable pronóstica en varios puntajes que evalúan el riesgo de muerte neonatal, como por ejemplo: el CRIB original, la versión CRIB-II, el score de Berlín y el NEOMOD. (15, 18, 64, 77)

Phillips y cols (158) demostraron en un estudio realizado en el Reino Unido en el año 2011, que la acidosis láctica en las primeras 12 horas de vida, se asoció con pobre pronóstico de sobrevida en recién nacidos menores de 1 500 gramos de peso al nacer.

En la investigación mencionada antes, se creó un sistema de puntaje para pronóstico de mortalidad, conformado por tres variables: nivel de lactato sanguíneo, edad gestacional y malformaciones congénitas con peligro para la vida, el cual se asemeja al CRIB original y tuvo un área bajo la curva ROC con excelente capacidad de discriminación.

Cuando se analiza la construcción del SNAP y sus diferentes versiones, se aprecia que el pH sanguíneo, es una de las variables pronósticas que siempre se mantiene, al señalarse su asociación significativa con la mortalidad de los neonatos estudiados. (13, 16, 17)

Otros autores, (121, 159, 160), coinciden con el criterio comentado anteriormente, acerca de la significativa asociación que se establece entre la severidad de la acidosis metabólica, medida a través del pH sanguíneo y la mortalidad, tal como quedó demostrado, entre los hallazgos de esta investigación.

El compromiso cardiovascular en recién nacidos inicialmente se caracteriza por oliguria y pobre perfusión periférica, sin embargo la evaluación de la función renal en el 1er día de vida es difícil, ya que los índices urinarios no son confiables en ese momento. Por ejemplo, la cifra de creatinina sérica se utiliza universalmente para evaluar la función renal en los pacientes

en las UCI, pero este valor tiene limitaciones en el recién nacido, porque en las primeras 72 horas de vida, este resultado es la consecuencia del intercambio feto placentario, por tanto no refleja el estado de la función renal del recién nacido hasta pasado ese tiempo. (161)

La creatinina sérica y el ácido úrico, son determinaciones que aparecen en el SNAP original, pero luego estas variables fueron diferidas en la construcción del SNAP-II. En este estudio, no se tomaron en cuenta los parámetros mencionados antes, precisamente porque se tomaron los datos de los pacientes a las 24 horas de requerir la ventilación mecánica y en su mayor parte, se correspondió con las primeras 72 horas de la vida.

El desarrollo del riñón es un proceso multifactorial y complejo que depende de varios factores como: hemodinamia fetal y neonatal, edad gestacional, peso al nacer, factores maternos, insultos endógenos y exógenos, así como agentes terapéuticos, que pueden dañar la función renal. Los prematuros y los neonatos con restricción del crecimiento intrauterino fetal, también tienen mayor riesgo de presentar secuelas renales a corto y a largo plazo. (162)

La oliguria (flujo urinario menor de 1,0 ml/kg/hora), sostenida por al menos 24 horas, constituye una condición frecuente en el período neonatal y es la primera manifestación clínica de falla renal aguda. Sin embargo, debe evaluarse con precaución la presencia de oliguria aislada en las primeras horas de la vida, ya que aunque alrededor del 93% de los niños, emiten la primera micción dentro de las primeras 24 horas, el resto normalmente puede retrasarse hasta 48 horas. (163)

Generalmente, la oliguria aguda es reversible y no se debe a falla renal intrínseca o postrenal. Los riñones estructuralmente normales tienen una respuesta funcional a la hipoperfusión, lo cual se relaciona frecuentemente con hipotensión, hipovolemia e hipoxemia, vinculado con factores predisponentes como: asfixia, shock séptico, dificultad respiratoria,

cirugía, falla cardíaca, deshidratación y trastornos hemorrágicos, con una mortalidad más significativa en pacientes ventilados y con sepsis. (164)

En el año 2011, Turker y cols (165) estudiaron factores de riesgo postnatales para el desarrollo de falla renal aguda, definido por el nivel de creatinina sérica después de 48 horas de vida y encontraron que el SNAPPE-II en el primer día de vida, fue significativamente más alto, en los recién nacidos que luego desarrollaron falla renal aguda.

Los predictores de mortalidad, encontrados en el estudio antes mencionado fueron: SNAPPE-II elevado, falla renal aguda, síndrome de dificultad respiratoria y sepsis.

El puntaje SNAP, también se ha aplicado en recién nacidos con septicemia severa y se ha encontrado, que aquellos pacientes que obtienen un puntaje alto, tienen mayor riesgo de disfunción orgánica persistente y muerte. (166, 167)

La sepsis frecuentemente se presenta con un cuadro clínico de inadecuada perfusión periférica, con oliguria y acidosis. En estos casos el paciente puede evolucionar al shock irreversible y/o disfunción multiorgánica, si no es tratado oportunamente. (75)

En esta investigación se encontró en el análisis multivariado, asociación significativa entre oliguria y mortalidad neonatal, lo cual coincide con lo publicado por otros autores. (13, 17, 77, 79, 165)

El hecho de aplicar un determinado índice de gravedad, que permita evaluar la severidad de la enfermedad, ayuda a explicar el comportamiento de las infecciones de inicio tardío en las UCIN de alta complejidad, esto es importante ya que el diagnóstico de infección constituye en Cuba, una importante causa de mortalidad en los recién nacidos. (168, 169)

4.6. Apgar bajo y convulsiones asociados a la mortalidad neonatal.

La asfixia perinatal, constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad perinatal. Esta afección se plantea cuando se asocia: Apgar bajo al 5to minuto de vida, encefalopatía hipóxico isquémica, pH sanguíneo bajo y disfunción multiorgánica. En estos neonatos usualmente se combina hipoxemia y/o acidosis metabólica (por aumento del ácido láctico en sangre), y pueden progresar a un cuadro clínico severo, cuando la hipoxia evoluciona al SDMO. (170, 171)

La encefalopatía hipóxico-isquémica grado II y III secundaria a la asfixia perinatal, se comporta con elevada mortalidad y secuelas del neurodesarrollo. En la entidad antes mencionada, se presentan frecuentemente convulsiones, sobre todo en las primeras 24 horas de vida. (172)

Las convulsiones neonatales, no siempre se deben a hipoxia al nacer, ellas pueden obedecer a otras etiologías relativamente frecuentes en el periodo neonatal, como por ejemplo: trastornos metabólicos, malformaciones cerebrales, infecciones del sistema nervioso central, así como la hemorragia intraventricular. (173)

Los disturbios del flujo sanguíneo cerebral, provocados fundamentalmente por hipoxia y/o acidosis, así como las alteraciones hemodinámicas propias del ductus arterioso permeable o de tensión arterial alta o baja, constituyen fenómenos que se presentan frecuentemente en los neonatos más inmaduros y que se relacionan con la hemorragia intraventricular. (174)

La pobre perfusión cerebral, también puede ser responsable de alteraciones neurológicas en niños prematuros, (150) por lo que es necesario lograr una adecuada función pulmonar y cardiocirculatoria, para prevenir complicaciones en estos pacientes.

Otro elemento importante a destacar, se relaciona con la duración del episodio convulsivo, ya que cuando este evento se prolonga, se produce un metabolismo cerebral anormal, aumenta la temperatura del cerebro, se incrementan las demandas metabólicas y se producen alteraciones del flujo sanguíneo cerebral, con incremento en la producción de moléculas neurotóxicas, que contribuyen directamente al daño celular isquémico. (175)

Mientras más severo es el insulto, más tempranas y refractarias son las convulsiones a los tratamientos y tienen mayor morbilidad y mortalidad, (176) por ello se tomó en cuenta para la construcción del índice pronóstico y de la escala de gravedad, la variable que clasifica las convulsiones como simples o múltiples, según la respuesta al tratamiento.

Las convulsiones forman parte de la escala SNAP, aunque en la versión SNAPPE-II, solo se asignan puntos de gravedad a las convulsiones múltiples. (13, 16, 17)

En el año 2009, Pisani y cols (84) desarrollaron en Italia, un puntaje para pronóstico neurológico adverso en recién nacidos que presentaron convulsiones y las seis variables que se identificaron como factores de riesgo fueron: peso al nacer, puntuación de Apgar al 1er minuto, examen neurológico, hallazgos ultrasonográficos, eficacia del tratamiento anticonvulsivo y presencia de status epiléptico. Estos hallazgos apoyan el criterio planteado acerca de la importancia de la respuesta al tratamiento en estos pacientes.

Robaina Castellanos, realizó una investigación en la provincia de Matanzas, publicada como tesis doctoral en el año 2009, en la cual encontró que la puntuación de Apgar bajo al 5to minuto de vida y la sepsis neonatal, constituyeron importantes factores de riesgo de parálisis cerebral en el análisis multivariado. También quedó demostrado en el mencionado estudio que las convulsiones neonatales y las encefalopatías, constituyeron indicadores tempranos de daño cerebral. (177)

La opinión del autor de esta investigación, coincide con el resultado encontrado en el estudio comentado previamente, en relación a que el Apgar bajo al 5to minuto de vida y las convulsiones neonatales guardan relación con pronóstico neurológico adverso.

En la práctica clínica se observa mayor asociación de las variables antes referidas, con afectación neurológica a largo plazo, más que con la muerte propiamente dicha, a excepción de que el paciente tenga disfunción multiorgánica.

En este estudio, la presencia de convulsiones no mostró asociación significativa con la mortalidad, no obstante el panel de expertos consideró mantener esta variable como parte del índice pronóstico y de la escala de gravedad, por la importancia clínica que se le confiere en el pronóstico neonatal, además los casos que presentaron convulsiones múltiples, que son los que manifiestan mayor disfunción neurológica, estuvieron poco representados en la muestra estudiada.

En el año 1952, la Dra. Virginia Apgar, publicó en Estados Unidos un puntaje mundialmente conocido, que lleva su nombre. (88) Esta escala evalúa el estado del recién nacido al momento del nacimiento y se utiliza también, para guiar el procedimiento de reanimación cardiopulmonar tras el nacimiento en los recién nacidos que nacen deprimidos.

La puntuación de Apgar bajo, se ha mantenido a través de los años como uno de los parámetros que identifica la presencia de hipoxia al nacer, a pesar de ser controvertido en todo el mundo, el diagnóstico de certeza de la mencionada entidad.

La mayor parte de los recién nacidos, no requieren intervenciones para iniciar la respiración durante la transición a la vida extrauterina, pero aproximadamente un 10%, necesita algún tipo de asistencia y alrededor del 1%, requiere medidas de reanimación intensivas para poder enfrentar esta transición. (178)

Cuando el niño tiene un peso al nacer inferior a 1 500 gramos, la puntuación de Apgar globalmente puede variar su significado, porque son pacientes con disminución del tono muscular y de los reflejos dada su inmadurez, no obstante, el hecho de realizar medidas de reanimación al momento del nacimiento, que provocan expansión pulmonar, supone que los elementos básicos del puntaje de Apgar se recuperen: frecuencia cardíaca, coloración y esfuerzo respiratorio. Por tanto, mantener una puntuación de Apgar bajo al 5to minuto de vida, tiene valor pronóstico en todos los recién nacidos. (178, 179)

En el año 2010, Lee y cols (122) publicaron en California un estudio sobre el puntaje de Apgar bajo y la mortalidad en recién nacidos con edad gestacional entre 24-36 semanas. En el estudio mencionado con anterioridad, se encontró que la media del puntaje de Apgar al 5to minuto de vida, fue de seis puntos en prematuros con 24 semanas de gestación y de nueve puntos en el grupo de 30-36 semanas de gestación. El riesgo de muerte fue significativamente más alto, en los pacientes con puntuación de tres puntos o menos, incluso en los neonatos con edad gestacional extremadamente baja (24-28 semanas).

Al respecto se ha considerado, que aunque el puntaje de Apgar bajo no es confiable para valorar el grado de hipoxia en los recién nacidos, sí es útil para evaluar el estado del niño al momento del nacimiento, incluso en prematuros de muy bajo peso y de bajo peso extremo. (179)

Almeida y cols (82) realizaron un estudio colaborativo en Brasil, en el año 2008, con la participaron ocho UCIN, en el cual encontraron que el puntaje de Apgar bajo al 5to minuto de vida y el peso al nacer, fueron los factores pronósticos que tuvieron mayor asociación con la mortalidad de los recién nacidos evaluados.

Otros estudios, también han encontrado asociación significativa, entre la puntuación de Apgar bajo al 5to minuto de vida y la mortalidad neonatal. (16, 17, 64, 180, 181)

En los resultados presentados en el capítulo anterior, se mostró que no se encontró en este estudio asociación significativa entre la puntuación de Apgar bajo al 5to minuto de vida y la mortalidad, lo cual puede estar en relación con el hecho de que fueron pocos los neonatos que tuvieron este puntaje bajo, sobre todo entre uno y tres puntos, que son los pacientes más graves.

El autor de esta investigación considera, que la poca incidencia de neonatos con puntuación de Apgar bajo encontrada en esta muestra de neonatos ventilados, se relaciona con buena práctica obstétrica y de reanimación neonatal, en los hospitales que participaron en el estudio. Por ello, el panel de expertos decidió mantener esta variable como parte del índice pronóstico y de la escala de gravedad, al tomar en consideración su importancia en la práctica clínica.

4.7. Malformaciones congénitas y mortalidad neonatal.

Especial interés ha tenido el hecho relacionado con la inclusión de la variable malformaciones congénitas. El exponencial beta de las malformaciones congénitas con peligro para la vida resultó elevado, lo cual muestra el alto riesgo que presupone para la vida del neonato nacer con alguna de estas malformaciones.

La mortalidad neonatal debido a malformaciones congénitas o desórdenes genéticos, no ha disminuido en los últimos años en los países más desarrollados del mundo, a pesar de la reducción de las muertes neonatales tratadas con las mejores tecnologías. Este rubro constituye una causa importante de mortalidad perinatal e infantil y se mantiene entre las tres principales causas de muerte en el primer año de la vida. (182)

Las malformaciones congénitas, constituyen la principal causa de mortalidad neonatal e infantil en los países desarrollados, fundamentalmente aquellas que se corresponden con defectos cardiovasculares con peligro para la vida, (183, 184) lo cual tiene igual comportamiento en Cuba. (4)

Para mejorar la morbilidad y mortalidad relacionada con los defectos congénitos, se debe perfeccionar el diagnóstico prenatal. Esto posibilita optimizar la atención del recién nacido al momento del nacimiento, realizar intervención quirúrgica en las mejores condiciones y ofrecer a la pareja la opción de interrupción de la gestación tempranamente, según la patología que presente el feto.

Nuevas propuestas han surgido en centros de medicina fetal de países desarrollados, en los cuales se realiza cirugía intraútero, como una opción de tratamiento para algunas malformaciones congénitas como la hernia diafragmática y el mielomeningocele. (185, 186)

El riesgo de muerte se eleva considerablemente, si el recién nacido además del defecto congénito, presenta bajo peso al nacer. Curzon y cols (187) publicaron en Estados Unidos, que los recién nacidos con peso al nacer menor de 2 500 gramos, que requirieron intervenciones quirúrgicas por malformaciones congénitas, tuvieron significativamente mayor mortalidad después de la cirugía, comparados con aquellos que tuvieron peso normal. Por ello, es importante la utilización de instrumentos que conjuguen varios factores relacionados con la mortalidad, en aras de precisar mejor el pronóstico.

Las malformaciones congénitas con peligro para la vida, requieren de intervención urgente, mediante procedimientos quirúrgicos complejos, que sin ellos invariablemente se produciría la muerte del recién nacido, de hecho esta variable es contemplada en el CRIB original (15), de

manera que representa un desafío lograr la supervivencia de estas graves afecciones, incluso en los centros neonatales de mayor desarrollo del mundo.

Zupancic y cols (63) en una investigación realizada a través de la Red Neonatal Vermont Oxford, aplicaron el SNAP con la inclusión de la variable anomalías congénitas. El estudio antes mencionado, demostró que la adicción de esta variable en el puntaje SNAP, mejoró significativamente la discriminación, particularmente en los recién nacidos con peso al nacer mayor de 1 500 gramos.

En el estudio de Berry y cols (188) llevado a cabo en el Children's hospital de Canadá, se encontró que el factor de riesgo con mayor predicción de mortalidad en los recién nacidos estudiados fue la presencia de anomalías congénitas.

Así mismo, el estudio colaborativo de la red neonatal del cono sur (NEOCOSUR), llevado a cabo por Marshall y cols (66), encontró en el análisis multivariado, que el efecto más grande entre todos los factores de riesgo que se asociaron con la mortalidad neonatal, lo tuvieron las malformaciones congénitas con peligro para la vida.

Los resultados comentados con anterioridad, coinciden con los hallazgos encontrados en esta investigación, al quedar demostrado que la variable anomalías congénitas con peligro para la vida, constituyó el factor pronóstico de mayor asociación con la mortalidad en los recién nacidos estudiados.

En las diferentes variantes del SNAP, se difirió la inclusión de las anomalías congénitas, por ser una variable empíricamente derivada de riesgo y considerarse además que depende de estilos y prácticas médicas, lo cual puede decalibrar el puntaje según como la tecnología cambie, comparado con otros componentes del puntaje. (105)

Al respecto, el autor de esta investigación opina, que todos los neonatos malformados incluidos en este estudio, se atendieron en el centro de referencia correspondiente según el tipo de defecto, en Cirugía neonatal o cardiovascular, de manera que no hubo diferencias entre los pacientes, en cuanto a manejo clínico y/o quirúrgico, ni en cuanto a disponibilidad tecnológica.

4.8. Validación del índice pronóstico y de la escala de gravedad.

Cuando se ha obtenido un modelo pronóstico, se impone su validación, la cual se realiza demostrando su poder de discriminación y comprobando la calibración.

La discriminación se evalúa mediante el cálculo del área bajo la curva ROC, que valora la capacidad del instrumento para diferenciar entre niños con resultados diferentes. La curva se obtiene al plotear los pares ordenados de la sensibilidad (verdaderos positivos) contra la proporción de falsos positivos (1-especificidad). Una prueba ideal tiene un área de 1,0, quiere decir, ninguno falsamente positivo o falso negativo, mientras que un puntaje no es mejor que la casualidad, si solo tiene un valor de 0,5. Si el valor del área bajo la curva se encuentra sobre 0,70 es a menudo tomado como adecuada. (189)

En la validación del índice pronóstico, creado en esta investigación, el área bajo la curva ROC obtenida, se consideró adecuada. Otros estudios han producido valores superiores para el área bajo la curva ROC: 0,80-0,90, pero con muestras mucho más grandes, lo cual favorece que éstas sean más representativas de la población objeto de estudio. (15, 16, 63, 66-68, 158)

La calibración, se investiga comúnmente usando el test de *Hosmer y Lemeshow*, que permite evaluar el valor de la desviación, entre lo observado y lo esperado. (94)

El resultado de calibración del índice creado en esta investigación se considera adecuado a pesar de que la prueba de *Hosmer y Lemeshow*, en la muestra de validación no puede considerarse buena. La división en deciles ha sido criticada por algunos autores, que sugieren realizar este análisis por subgrupos, pues se ha visto que este test tiene pobre potencia para detectar dificultades en la calibración en las muestras de nuevos pacientes. (95, 190)

En este estudio se pudo demostrar buena calibración dividiendo la muestra por estratos, como sugieren Steyerberg (95) y Ho (190), pues se encontró en la muestra de validación que no difiere significativamente lo predicho y lo observado en cuanto a pacientes que fallecen y sobreviven, en los subgrupos de peso al nacer y puntuación de Apgar.

Otros autores publican que no han encontrado buenos resultados de calibración al aplicar el estadígrafo de *Hosmer y Lemeshow*, cuando utilizan deciles de riesgo para evaluar la bondad de ajuste de los modelos. (191, 192)

Por otra parte, en la literatura internacional revisada se han publicado resultados satisfactorios con la aplicación del estadígrafo antes mencionado, pero con muestras mucho más grandes, lo cual según Minne y cols, (193) tiene influencia en la referida prueba. Por ejemplo: en la validación del SNAPPE-II, (17), la validación del modelo pronóstico NEOCOSUR, (66) y el estudio de revalidación del SNAP y sus variantes, se han encontrado buenos resultados de calibración. (63)

Otro indicador utilizado para valorar el grado de calibración de un modelo es la razón estandarizada de mortalidad (96, 191). El valor de esta razón cercano a uno, como se encontró en este estudio, es un indicio de que en forma global el modelo estimado es capaz de predecir con exactitud aceptable la mortalidad en los neonatos ventilados.

Por otra parte, el desarrollo de una escala de gravedad, también lleva implícito los procedimientos necesarios para demostrar su validez y confiabilidad.

Para comprobar la validez conceptual de la escala creada, se buscó la asociación entre el NEOCRIV y dos de las principales complicaciones que presentan los recién nacidos gravemente enfermos.

Al respecto, cuando se realizó la correlación entre el NEOCRIV y la enterocolitis necrosante, no se encontró asociación significativa. El autor de esta investigación opina, que esto se debe a que el número de pacientes que presentó esta complicación fue reducido y la mayor parte de ellos, no tuvieron las formas más graves de la mencionada entidad.

No obstante, la puntuación media del NEOCRIV en los pacientes que presentaron enterocolitis necrosante fue más alta, que en los que no la presentaron, lo cual presupone que la enfermedad de base, antes de aparecer esta complicación era más grave.

El resultado mencionado anteriormente, demuestra la correlación existente entre determinadas complicaciones y mayor severidad de la enfermedad medida a través de un sistema de puntaje. En general, los pacientes que presentan puntajes de gravedad elevados en las UCIN, tienen mayor riesgo de presentar complicaciones. (61, 68, 69, 142, 154, 165)

Para evaluar la validez de criterio de la escala creada, se aplicó el NEOCRIV y el SNAPPE-II a los mismos pacientes, para comparar ambos resultados predictivos. El criterio para la selección del SNAPPE-II como indicador de comparación, se basó fundamentalmente en que este puntaje no limita su aplicación a neonatos menores de 1 500 gramos de peso al nacer, como la mayor parte de los sistemas de pronóstico existentes, además cuenta con un reducido número de variables y es el puntaje que más se asemeja al NEOCRIV, en cuanto a los ítems que lo conforman, aunque no existe igualdad entre las categorías de las variables.

Por ejemplo, en la evaluación del estado de oxigenación, el NEOCRIV toma en cuenta el índice de oxigenación y el SNAPPE-II recoge la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. El índice de oxigenación ofrece una mejor información sobre el estado de gravedad del paciente, cuando el niño recibe asistencia respiratoria, al tomar en cuenta la PMA, lo cual puede mejorar la discriminación del puntaje.

Al aplicar el SNAPPE-II y el NEOCRIV a los mismos pacientes se encontró mejor predicción del riesgo de mortalidad con el NEOCRIV. El autor de esta investigación considera, que este resultado guarda relación con los elementos que se plantean a continuación:

1. Las categorías de las variables que conforman el NEOCRIV, se ajustan a la realidad de las UCIN del país. Por ejemplo, en el SNAPPE-II, a un recién nacido con peso al nacer de 1 000 gramos no se le asignan puntos de gravedad.
2. La inclusión de las malformaciones congénitas con peligro para la vida, que aparece en el NEOCRIV, indudablemente mejora la discriminación en la predicción, por la elevada mortalidad relacionada con esta causa.
3. En el NEOCRIV se eliminaron dos variables contenidas en el SNAPPE-II, ellas fueron: la temperatura al ingreso y la tensión arterial.

En cuanto a la temperatura al ingreso, el autor de este estudio coincide con Dorling y cols (105), en relación al criterio de que esta variable se vincula estrechamente con la calidad del cuidado neonatal.

El SNAP y sus variantes (13, 16, 17) incluye entre sus variables, la temperatura al ingreso, pero estos puntajes se aplican usualmente en unidades neonatales que son centros terciarios, en los cuales muchos niños son recibidos procedentes de otros hospitales con diferente calidad de atención.

Manktelow y cols (62) en el año 2010, en el Reino Unido, validaron el puntaje CRIB, CRIB II y CRIB II sin temperatura al ingreso, en una muestra de 3 268 prematuros menores de 32 semanas de gestación.

En el estudio anteriormente mencionado se encontró, que el 70% de los niños tuvieron temperatura normal al ingreso, entre 36,1-37,5°C. El CRIB II, predijo poco la muerte en el grupo de niños que tenían la temperatura normal y sobrepredijo la mortalidad, en el grupo de niños con temperatura baja. En la versión CRIB II, se eliminó la FiO₂ al considerarse un elemento que varía según la calidad del cuidado neonatal, sin embargo se añadió la temperatura al ingreso, la cual también se modifica de manera directa según la calidad de la atención brindada al neonato en las unidades neonatales.

El estudio de Manchanda y cols (184) publicado en el año 2012 en la India, encontró que la temperatura no tuvo asociación significativa con la mortalidad en recién nacidos quirúrgicos, lo cual se correlacionó con buenos cuidados neonatales.

Por otra parte, en Argentina, Cannizzaro y cols (153) publicaron en el año 2011, que la mortalidad aumentó en los recién nacidos que se encontraban fuera de un ambiente térmico neutro. La respuesta metabólica al frío puede llegar a consumir más de 70 cal/kg, este elevado consumo energético, agota los mecanismos de homeostasis de la glucosa y provoca vasoconstricción e hipoxia de los tejidos mal perfundidos, por lo cual los neonatos pueden presentar hipoglucemia y acidosis.

La baja temperatura al ingreso, también puede ser expresión de la necesidad de una prolongada reanimación en recién nacidos que nacen muy enfermos, los cuales tendrán mayor severidad de la enfermedad a su ingreso, por ello esta variable puede que no se

relacione con la mortalidad dentro de la misma unidad, una vez que otras variables son incluidas en el modelo pronóstico. (62)

En Cuba, los recién nacidos en su mayor parte, reciben los cuidados intensivos en el mismo hospital donde nacen, ya que las gestantes con embarazos de alto riesgo obstétrico, se trasladan hacia centros con atención perinatólogica. Los neonatos solamente son transferidos, ante el requerimiento de alguna intervención quirúrgica, de manera que cuentan con atención especializada desde su nacimiento.

El otro parámetro del SNAPPE-II, que se eliminó en el NEOCRIV, fue la tensión arterial. Esta variable no fue incluida en este estudio, porque el panel de expertos consideró, que es un signo difícil de interpretar en la práctica clínica neonatal, lo cual fue explicado con anterioridad, al describir la evaluación del estado cardiocirculatorio.

Por otra parte, el monitoreo de tensión arterial en los neonatos en las UCIN cubanas, se realiza por técnica no invasiva, la cual tiene limitaciones, como por ejemplo: movimientos del paciente, arritmias cardíacas, shock grave, características del manguito, entre otras. En el neonato grave y de extremo bajo peso, el procedimiento de elección para medir la tensión arterial es el invasivo, este se realiza colocando una línea arterial usualmente por vía umbilical o radial, pero este proceder no está exento de complicaciones, ya que pueden formarse trombos, burbujas en el catéter, obstrucciones, espasmo arterial, entre otras. (148)

En cuanto al análisis de la consistencia interna del NEOCRIV, se obtuvo un bajo coeficiente Alfa de Cronbach. El autor de la investigación opina, que esto se debe a que en el proceso de selección de variables se eliminaron aquellas que ofrecieron información redundante, de manera que cada ítems representa un sistema orgánico independiente o un elemento clínico en particular, por lo cual no existe motivo para encontrar correlación entre ellos.

4.9. Fortalezas y limitaciones del estudio.

Hay varias fortalezas en este estudio, como el hecho de haber consultado un panel de expertos con alto grado de conocimiento en el tema de la investigación, los cuales constituyeron la base del desarrollo del índice y de la escala, además la participación de cinco servicios de cuidados intensivos de La Habana, le aporta variedad a los datos y hace más representativa la muestra.

También existen limitaciones en el estudio, como la necesidad de ampliar el tamaño muestral o no incluir variables prenatales asociadas con la muerte neonatal, como la corioamnionitis o el tratamiento prenatal con esteroide, no obstante el panel de expertos en conjunto con los investigadores consideraron, que las variables seleccionadas eran las más apropiadas para conducir el estudio.

Se espera que si el paciente no recibe tratamiento antenatal para la maduración pulmonar o si existe infección prenatal, algunas de las variables incluidas en el modelo, como por ejemplo, el índice de oxigenación o el pH sanguíneo, mostraran mayor severidad de la enfermedad, las cuales expresarán el peor pronóstico neonatal.

La similitud en las características de los cuidados neonatales entre los cinco servicios incluidos en esta investigación, buscada en aras de que no fuera una limitación, explica la necesidad de revalidar el nuevo índice y la escala en instituciones diversas, de manera que los resultados se puedan considerar generalizables.

CONCLUSIONES.

1. Las variables que conforman el modelo pronóstico y la escala de gravedad son: peso al nacer, índice de oxigenación, ritmo diurético, pH sanguíneo, malformaciones congénitas con peligro para la vida, evaluación nutricional, Apgar al 5to minuto de vida y convulsiones.
2. Los resultados de calibración y validación del modelo pronóstico, demuestran que el índice creado puede ser llevado a la práctica asistencial para estimar la probabilidad de muerte en recién nacidos ventilados.
3. Los resultados de validez y confiabilidad de la escala, afianzan la idea de que con esos datos se puede evaluar el nivel de gravedad de la enfermedad y establecer categorías para el riesgo de morir en el neonato que recibe asistencia respiratoria.

RECOMENDACIONES.

1. Extender el tamaño muestral de futuros estudios, que incluya pacientes de otras unidades neonatales (en diferentes regiones del país), para darle validez externa al índice que pronostica el riesgo de muerte y a la escala que evalúa el nivel de gravedad en el recién nacido que requiere asistencia respiratoria.
2. Introducir en la historia clínica neonatal, un modelo con la escala de gravedad "NEOCRIV", para ser aplicada a los recién nacidos en ventilación mecánica, de manera que el departamento de estadística del hospital codifique el número de recién nacidos ventilados (vivos y fallecidos) según su nivel de riesgo de mortalidad, lo que permitirá evaluar el desempeño de la UCIN con el ajuste necesario por gravedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunder Company; 2000: 451-452.
2. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. Estado Mundial de la Infancia. Nueva York: UNICEF; 2009.
3. Ministerio de Salud Pública: Anuario estadístico. Dirección Nacional de Estadísticas, La Habana, 1996.
4. Ministerio de Salud Pública: Anuario Estadístico 2010, Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud, La Habana. Cuba, 2011.
5. World Health Organization. The World Health Report. WHO Statistical Information System (WHOSIS). Estimated completeness of mortality data for latest year. Perinatal and neonatal mortality. Geneva: WHO; 2005.
6. Valdés Lazo F. Práctica Pediátrica en Cuba. En: De la Torre Montejó E, Pelayo González EJ, eds. Factores que han contribuido a disminuir la morbilidad y la mortalidad en la niñez. Pediatría. La Habana. Editorial de Ciencias Médicas; 2006. Parte I. p. 23-6.
7. Castro Pacheco BL, Cuéllar Álvarez R, Ibargollen Negrín L, Esquivel Lauzurique M, Machado Lubián MC, Martínez Corredera V. Experiencia Cubana en la Atención a la Salud Infantil 1959-2006. La Habana. Editora Política; 2010.
8. Keszler M. State of the art in conventional mechanical ventilation. Journal of Perinatology 2009; 29: 262-75.
9. Ramanathan R, Sardesai S. Lung protective ventilatory strategies in very low birth weight infants. Journal of Perinatology 2008; 28: 41-6.

10. Ramanathan R. Optimal ventilatory strategies and surfactant to Project the preterm lungs. *Neonatology* 2008; 93: 302-8.
11. Knaus WA, Zimmerman JE, Draper EA, Wagner DP, Lawrence DE. APACHE: Acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9: 591-7.
12. Pollack MM, Ruttimann UR, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988; 16: 1110-6.
13. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics* 1993; 91:617-23.
14. Gray JE, Richardson DK, Mc Cormick MC, Workman-Daniels K, Goldmann DA. Neonatal Therapeutic intervention scoring system: A therapy based severity of illness index. *Pediatrics* 1992; 90 (4): 561-7.
15. The International Neonatal Network. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care unit. *Lancet* 1993; 342: 193-8.
16. Richardson DK, Phibbs CS, Gray JE, McCormick MC, Workman-Daniels K, Goldmann DA. Birth Weight and illness severity: independent predictors of neonatal mortality. *Pediatrics* 1993; 91: 969-75.
17. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 2001; 138: 92–100.

18. Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W, UK Neonatal Staffing Study Collaborative Group. CRIB II: an update of the Clinical Risk Index for Babies score. *Lancet* 2003; 361: 1789-91.
19. Bonelli RM, Prat EH, Bonelli J. Philosophical considerations on brain death and the concept of the organism as a whole. *Psychiatr Danub*. 2009 Mar; 21(1): 3-8.
20. Miller FG, Truog RD. The incoherence of determining death by neurological criteria: a commentary on "Controversies in the determination of death", a White Paper by the President's Council on Bioethics. *Kennedy Inst Ethics J*. 2009; 19 (2): 185-93.
21. Moriette G, Rameix S, Azria E, Fournié A, Andrini P, Caeymaex L, et al. Very premature births: Dilemmas and management. Second part: Ethical aspects and recommendations *Arch Pediatr*. 2010 May; 17 (5): 527-39.
22. Orzalesi M. Ethical problems in the care of high risk neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010; 23 (3): 7-10.
23. Chiswick M. Infants of borderline viability: ethical and clinical considerations. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008; 13 (1): 8-15.
24. Hübner ME, Ramírez R. Sobrevida, viabilidad y pronóstico del prematuro. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 931-938
25. Pignotti MS, Donzelli G. Perinatal care at the threshold of viability: an international comparison of practical guidelines for the treatment of extremely preterm births. *Pediatrics*. 2008; 121 (1): 193-8.
26. Vakrilova L, Stancheva B, Dimitrov A, Nikolov A. The very low birth weight and very low gestational age neonates--survival, prognosis and perspectives. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2011; 50 (1): 31-6.

27. García Fernández Y, Fernández Ragi RM, Rodríguez Rivero M. Incidencia de las malformaciones congénitas mayores en el recién nacido. Rev Cub Pediatr [serie en Internet] 2006. [Consultado el 17 de marzo 2012]; 78 (4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0034-75312006000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
28. Fortes JB, Filho JC, Dill A, Ishizaki WWS, Aguiar RC, Silveira RS, et al. Score for Neonatal Acute Physiology and Perinatal Extension II as a Predictor of Retinopathy of Prematurity: Study in 304 Very-Low-Birth-Weight Preterm Infants. Ophthalmologica 2009; 223: 177-82.
29. Eichenwald EC, Stara AR. Management and outcomes of very low birth weight. N England J Med 2008; 258: 1700-11.
30. Damm G, Sens B, Harms K, Voss W, Wenzlaff P. State-wide follow-up of extremely preterm infants: a model of cross-sectoral quality analysis. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes. 2011; 105 (8): 597-605.
31. Johnson S, Fawke J, Hennessy E, Rowell V, Thomas S, Wolke D, et al. Neurodevelopmental disability through 11 years of age in children born before 26 weeks of gestation. Pediatrics. 2009; 124 (2): 249-57.
32. Woodward LJ, Moor S, Hood KM, Champion PR, Foster-Cohen S, Inder TE, et al. Very preterm children show impairments across multiple neurodevelopmental domains by age 4 years. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009; 94 (5): 339-44.
33. Robaina Castellanos GR, Ruiz Tellechea Y, Domínguez Dieppa F, Roca Molina MC, Riesgo Rodríguez S, Berdayes Millián JD. Neurodesarrollo en recién nacidos ventilados con menos de 1 500 gramos. Rev Cubana Pediatr [serie en Internet] 2000. [consultado

el 21 de febrero de 2011]; 72 (4): 267-74. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci-arttexpid=s0034-75312000000400006Ing=esnrm=iso>.

34. Dammann O, Naples M, Bednarek F, Shah B, Kuban KC, O'Shea TM, et al. SNAPPE-II and the risk of structural and functional brain disorders in extremely low gestational age newborns: the ELGAN study. *Neonatology* 2010; 97 (2): 71-82.
35. Rodríguez Martínez G, Blanca García JA, de la Mano Hernández A, Rivero de la Rosa MC, Cortés Mora P, Lama More RA. Consideraciones prácticas sobre la nutrición enteral en el recién nacido prematuro. *Acta Pediatr Esp* 2011; 69 (7-8): 333-38.
36. Valdés Armenteros R. Nutrición parenteral del recién nacido. En: Valdés Armenteros R. *Nutrición del recién nacido*. La Habana: editorial de Ciencias Médicas, 2010. p. 101-16.
37. Morilla A, Dueñas E. Breve historia de la Neonatología en Cuba. *Rev Cub Pediatr*. [serie en Internet]. 2009. [consultado el 9 de enero de 2012]; 81 (sup): [aprox. 3p.]. Disponible en: http://vss.sld.cu/revistas/ped/vol81_05_09/ped_su_509.htm.
38. Anantharaj A, Bhat BV. Outcome of neonates requiring assisted ventilation. *Turk J Pediatr*. 2011; 53 (5):547-53.
39. Ramanathan R. Nasal respiratory support through the nares: its time has come. *J Perinatol*. 2010; 30: 67-72.
40. Gouyon JB, Ribakovsky C, Ferdynus C, Quantin C, Sagot P, Gouyon B, et al. Severe respiratory disorders in term neonates. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008; 22 (1): 22-30.
41. Greenough A, Dimitriou G, Prendergast M, Milner AD. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23; (1): CD000456.

42. Papoff P, Caresta E, Manganaro M, Cicchetti R, Mancuso M, Ferro V, et al. Ventilatory care. *Minerva Pediatr.* 2010; 62 (3): 133-5.
43. Grupo Respiratorio y Surfactante de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la asistencia respiratoria del recién nacido. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68 (5): 516-24.
44. Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8; (3): CD000104.
45. Domínguez Dieppa F. Ventilación de alta frecuencia: a quiénes y cómo ventilar. *Rev Cubana Pediatr [serie en Internet]* 2005. [consultado el 16 de febrero 2012]; 77 (2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312005000200004&lng=es&nrm=iso.
46. Wang YF, Liu CQ, Gao XR, Yang CY, Shan RB, Zhuang DY, et al. Effects of inhaled nitric oxide in neonatal hypoxemic respiratory failure from a multicenter controlled trial. *Chin Med J (Engl).* 2011; 124 (8): 1156-63.
47. Arlt M, Philipp A, Zimmermann M, Voelkel S, Amann M, Bein T, Müller T, Foltan M, Schmid C, Graf B, Hilker M. Emergency use of extracorporeal membrane oxygenation in cardiopulmonary failure. *Artif Organs.* 2009; 33 (9): 696-703.
48. Mugford M, Elbourne D, Field D. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16; (3): CD001340.
49. Knaus WA, Zimmerman JE, Draper EA, Wagner DP, Lawrence DE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-28.

50. Knaus WA, Wagner DP. The APACHE III prognostic system: Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adult. *Chest* 1991; 100: 1619-36.
51. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34 (5): 1297-310.
52. Cullen DJ, Civetta JM. Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med* 1974; 2: 57-60.
53. Miranda DR, Rijk A, Schaufeli W. Simplified therapeutic intervention scoring system: The TISS-28 items-result from a multicenter study. *Crit Care Med* 1996; 24: 64-73.
54. Yeh TS, Pollack MM, Ruttimann UE, Holbrook PR, Fields AI. Validation of a physiologic stability index for use in critically ill infants and children. *Pediatr Res* 1984, 18: 445-451.
55. Heard CMB, Fletcher JE, Papo MC. A report of the use of the Dynamic Objective Risk Assessment (DORA) score in the changing pediatric intensive care environment. *Crit Care Med* 1998; 26: 1593.
56. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: An updated Pediatric Risk of mortality score. *Crit Care* 1996; 24: 743.
57. Pérez Assef A. Mortalidad Materna en Cuidados Intensivos: Evaluación de una escala pronóstica. *Rev Cub Med Int Emerg* 2004; 3 (4): 5-10.
58. Reyes Segura SM, Llerena Rodríguez M, Martínez Versonic N, Vignier Figueredo D, Fernández Gutiérrez M. Evaluación de la calidad en la atención al grave con el sistema pronóstico TISS-28, en la UCI del HMC Dr. "Carlos J Finlay". *Rev Cub Med Int Emerg* 2008; 7 (1): 987-1001.

59. Aguirre Roque A, Fernández Fernández MC, Cartaya Irastorza JM, Machado Lubián MC, San Blás Valdés R, García Oliva J. Valoración del paciente pediátrico grave y hallazgos clínico epidemiológicos a su ingreso. *Rev Cub Med Int Emerg* 2005, 5 (1): 1-7.
60. Fernández Reverón F, Alonso González E, Francisco Pérez JC, Machado Betarte C, Pérez Moure RF, González Rodríguez M. Evaluación del SRIS y riesgo de morir en pacientes pediátrico graves. *Rev Cub Med Int y Emerg* 2003; 2 (3): 44-49.
61. Rivas R, Guzmán C, Párraga Q, Ruiz G, Huertas M, Álvarez M, et al. Utilidad del CRIB para predecir la muerte hospitalaria y la hemorragia intraventricular en los prematuros de muy bajo peso y extremado bajo peso al nacer. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66 (2): 140-5.
62. Manktelow BN, Draper ES, Field DJ. Predicting neonatal mortality among very preterm infants: a comparison of three versions of the CRIB score. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95 (1): 9-13.
63. Zupanic JA, Richardson DK, Horbar JD, Carpenter JH, Lee SK, Escobar GJ. Revalidation of the Score for Neonatal Acute Physiology in the Vermont Oxford Network *Pediatrics* 2007; 119 (1): 156-63.
64. Maier RF, Metze BC, Obladen M. Comparison of mortality risk: a score for very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1997; 76: 146-151.
65. Horbar JD, Onstad L, Wright E. Predicting mortality risk for infants weighing 501 to 1500 grams at birth: a National Institutes of Health Neonatal Research Network report. *Crit Care Med*. 1993 Jan; 21 (1): 12-8.

66. Marshall G, Tapia JL, D'Apremont I, Grandi C, Barros C, Alegria A, et al. A New Score for Predicting Neonatal Very Low Birth Weight Mortality Risk in the NEOCOSUR South American Network. *Journal of Perinatology* 2005; 25: 577–82.
67. Popova IN, Pochatkov VV. Comparison of illness severity scoring systems in the ventilated newborn in Russia. *Archives of Disease in Childhood* 2008; 93: 262.
68. Kumar D, Dennis M Super MD, MPH, Rudolph A Fajardo, Eileen E Stork, John J Moore, Firas A Saker. Predicting Outcome in Neonatal Hypoxic Respiratory Failure with the Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP) and Highest Oxygen Index (OI) in the First 24 Hours of Admission. *Journal of Perinatology* 2004; 24: 376–381.
69. Guzmán CJM, Párraga QMJ, Del Prado N, Ruíz MD, García DRM, Zaballos FB, et al. Red Neonatal Española SEN 1500. Usefulness of Clinical Risk Index for Babies based on birth weight in predicting hospital death and severe intraventricular hemorrhage in the SEN 1500 Spanish neonatal network *An Pediatr (Barc)* 2009; 71(2): 117-27.
70. Goris RJA, Bokhorst TPA. Multiple organ failure. *Arch Surg* 1985; 120: 1109-15.
71. Marshall JC, Cook DJ, Chistou NV, Bernard GR, Sprung ChL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1638-52.
72. Letourte S, Martinot A. Development of a pediatric multiple organ dysfunctions score: use of two strategies. *Med Decision Making* 1999; 19:339-410.
73. Letourte S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Gottesman R, Joffe A, et al. Validation of the pediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective observational, multicenter study. *Lancet* 2003; 362: 192-197.

74. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Consensus Conference (1992). Definition of sepsis and multiorgan failure. Crit Care Med 1998; 20: 864-74.
75. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. Internacional pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005; 6 (1): 83-4.
76. Sergeeva VA, Nesterenko SN, Shabalov NP, Aleksandrovich IuS. Fetal inflammatory response in the development of multiple organ dysfunction in newborn. Anesteziol Reanimatol. 2010 Jan-Feb;(1):30-4.
77. Janota J, Stranak Z, Statecna B, Dohnalova A, Sipek A, Simak J. Characterization of multiple organ dysfunction syndrome in very low birthweight infants: new sequential scoring system. Shock 2001; 15 (5): 348-52.
78. Janota J, Simak J, Stranak Z, Matthews T, Clarke T, Corcoran D. Critically ill newborns with multiple organ dysfunctions: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU. Ir J Med Sci 2008; 177: 11-7.
79. Capelli C, Salafia D, Bellan P, de Sarasqueta P. Síndrome de disfunción múltiple de órganos en Neonatología. Comparación de dos períodos. Arch Argent Pediatr [serie en Internet] 2005. [consultado el 17 de marzo de 2012]; 103 (4). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-00752005000400006&script=sci_abstract.
80. Pérez Assef A. Incidencia y pronóstico del síndrome de disfunción multiorgánica en pacientes obstétricas ingresadas en cuidados intensivos. Rev Cub Med Int Emerg 2004; 3 (2): 5-11.

81. Bilbao González K, Segredo Molina Y, San Blas Valdés R, González Luzardo W, Serrano Perdomo S, Martel NL. PELOD score, un predictor de mortalidad en niños con shock séptico. [sitio en internet]. [consultado el 17 de febrero de 2012] Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urgencia/155.pdf>.
82. Almeida MF, Guinsburg R, Martinez FE, Procianoy RS, Leone CR, Marba ST, et al. Perinatal factors associated with early deaths of preterm infants born in Brazilian Network on Neonatal Research centers. *J Pediatric (Rio J)* 2008; 84 (4): 283-5.
83. Basu S, Rathore P, Bhatia BD. Predictors of mortality in very low birth weight neonatos in India. *Singapore Med J* 2008; 49 (7): 556.
84. Pisani F, Sisti L, Seri S. A scoring system for early prognostic assessment after neonatal seizures. *Pediatrics* 2009; 124 (4): 580-7.
85. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependimal and intraventricular hemorrhage. A study of infants with birth weights less than 1500 g. *J Pediatr* 1978; 92: 529-534.
86. Streiner DL, Norman GR. Health measurement scales. A practical guide to their development and use. Oxford: Oxford University; 1989. p. 144-61.
87. Ministerio de Sanidad y Consumo-Instituto de Salud Carlos III. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Evaluación epidemiológica de tecnologías de salud. Madrid. AETS. Instituto de Salud Carlos III. Abril 1995.
88. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Anesth. Analg* 1953; 32: 260.
89. Dueñas E, Sánchez C, Santurio A. Patrones antropométricos en el recién nacido. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 1990.

90. Cohen JJ, Kassirer JP. El equilibrio ácido básico y sus trastornos. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1985. p. 3-119.
91. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2 ed. New York: John Wiley and Sons; 1981: 212-35.
92. Hosmer DW, Lemeshow S. Model building strategies and methods for logistic regression. In Hosmer D, Lemeshow S, editors. Applied logistic regression. New York: John Wiley and Sons 1989. p. 82-133.
93. Jiménez Paneque RE. Utilidad de la curva ROC Nota metodológica. Formación Médica Continuada 2004; 11 (8): 511-32.
94. Hosmer DW, Lemeshow S. Assessing the fit of the model. In: Hosmer D, Lemeshow S, editors. Applied logistic regression. New York: John Wiley and Sons 1989. p. 135-75.
95. Steyerberg EW. Clinical Prediction Models. A Practical Approach to Development, Validation, and Updating. M. Gail M, Krickeberg K, Samet J, Tsatis A, Wong W, editors. USA, Springer Science+Business Media LLC; 2009. p.260-79.
96. Cockings JGL, Cook DA, Iqbal RK. Process monitoring in intensive care with the use of cumulative expected minus observed mortality and risk-adjusted p charts. Critical Care. [Serie en Internet] 2006 [Citado 20 de marzo de 2010]; 10(1):R28 [9 p.]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1550849&blobtype=pdf>.
97. Jiménez Paneque RE, Vázquez García J, Fariñas Seijas H. Construcción y validación de un índice de gravedad de la enfermedad para pacientes hospitalizados en áreas clínicas. Gac Sanit 1997; 11:122-30.

98. Jiménez Paneque RE, Domínguez Alonso E, Fariñas Seijas H, Fuentes Valdés E. Construcción y validación de un índice de gravedad para pacientes hospitalizados en áreas quirúrgicas. *Rev Cubana Salud Pública* 1999; 25 (2): 154-166.
99. Moriyama IM. Indicators of social change. Problems in the measurement of health status. New York: Russel Sage Foundation, 1968. p. 593.
100. Nie NH, Hull CH, Jenkins JG. Statistical package for the social sciences. New York: McGraw-Hill Book Company 1975.
101. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143: 29-36.
102. Cronbach, Lee J. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* 1951; 16 (3): 297-334.
103. Lantos JD, Meadow WL. Bioética neonatal. Los desafíos morales de la innovación médica. Baltimore: Imprenta Universidad John Hopkins; 2006. p. 43-6.
104. Sangeeta ST, Rajesh KC, Anurakti S. Study of Early Predictors of Fatality in Mechanically Ventilated Neonates in NICU. *J Health Allied* 2009; 8 (3): 9.
105. Dorling JS, Field DJ, Manktelow B. Neonatal disease severity scoring systems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: 11-6.
106. Arad I, Braunstein R, Bar-Oz B. Neonatal outcome of inborn and outborn extremely low birth weight infants: relevance of perinatal factors. *Isr Med Assoc J* 2008 Jun; 10 (6): 457-61.
107. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *New Engl J Med* 2010; 362: 529-35.

108. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010; 88: 31-8.
109. Rangasamy R. Choosing a right surfactant for respiratory distress syndrome treatment. *Neonatology* 2009; 95: 1-5.
110. Ma XL, Xu XF, Chen C, Yan CY, Liu YM, Liu L, et al. Epidemiology of respiratory distress and the illness severity in late preterm or term infants: a prospective multi-center study. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123 (20): 2776-80.
111. Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, Osiovich H. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2009; 123 (1): 109-13.
112. Colin AA, McEvoy C, Castile RG. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2010; 126 (1):115-28.
113. López CC, Santamaría AC, Macías AH, Cruz GJ. Respiratory distress due to surfactant deficiency in a third level hospital with no patient deliveries. Factors related to mortality. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2010; 67: 98-107.
114. Vakrilova L, Emilova Z, Slüncheva B, Kalaïdzhieva M, Pramatarova T, Iarükova N. Scoring systems for assessing illness severity and predicting outcome in very low birth weight infants. *Akush Ginekol (Sofia)* 2011; 50 (1): 37-41.
115. Spong CY, Iams J, Goldenberg R, Hauck FR, Willinger M. Disparities in perinatal medicine: preterm birth, stillbirth, and infant mortality. *Obstet Gynecol* 2011; 117(4): 948-55.

116. Medlock S, Ravelli AC, Tamminga P, Mol BW, Abu-Hanna A. Prediction of mortality in very premature infants: a systematic review of prediction models. *PLoS One*. 2011; 6 (9): e23441.
117. Autret F, Kieffer F, Tasseau A, Rigourd V, Valleur D, Voyer M, Magny JF. Extreme prematurity: comparison of outcome at 5 years depending on gestational age below or above 26 weeks. *Arch Pediatr*. 2009; 16 (7): 976-83.
118. Ruiz Tellechea Y, Rosales Soto S, Varona Capiro I, Rodríguez González I, Rowley Anderson J, Martínez Morales MA. Estudio sobre neonatos ventilados en Ciudad Habana en el año 2004. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. [serie en Internet] 2007. [consultado el 21 de febrero de 2011]; 6 (2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S1729-519X2007000200008&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
119. Titaley CR, Dibley MJ, Agho K, Roberts CL, Hall J. Determinants of neonatal mortality in Indonesia. *BMC Public Health* 2008, 8: 232.
120. Ballot DE, Chirwa TF, Cooper PA. Determinants of survival in very low birth weight neonates in a public sector hospital in Johannesburg. *BMC Pediatrics* 2010, 10: 30.
121. Hossain MM, Mahfuza S, Mohammad A, Nurulakhtar H, Sahidullah MD. Predictors of mortality in ventilated neonates in intensive care unit. *Bangladesh J Child Health* 2009; 33 (3): 77-82.
122. Lee HC, Subeh M, Gould JB. Low Apgar score and mortality in extremely preterm neonates born in the United States. *Acta Pædiatrica* 2010; 1651-2227.
123. Sarmiento Portal Y, Crespo Campos A, Portal Miranda ME, Morales Delgado I, Piloña Ruiz S. Análisis de la morbilidad y mortalidad en recién nacidos con peso inferior a 1500

- g. Rev Cubana Pediatr [serie en Internet]. 2009 [consultado el 12 enero de 2011]; 81(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0034-75312006000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
124. García Fernández Y, Fernández Ragi RM. El recién nacido pretérmino extremadamente bajo peso al nacer. Un reto a la vida. Rev Cubana Pediatr. 2006; 78(3): 46-51.
125. Dammann O, Shah B, Naples M, Bednarek F, Zupancic J, Allred EN, et al. SNAP-II and SNAPPE-II as predictors of death among infants born before the 28th week of gestation. Inter-institutional variations. Pediatrics 2009; 124 (5): 1001-6.
126. Goldsmith JP, Karotkin EH, Siede BL. Assisted ventilation of the neonate. Fifth edition. Missouri: Saunder Elseiver; 2011. p. 1.
127. Sunil KS, Samir G, Steven M Dann. Immediate respiratory management of the preterm infant. Semin Fetal Neonatal Med 2008; 13: 24-9.
128. Bevilacqua E, Brunelli R, Anceschi M. Review and meta-analysis: Benefits and risks of multiple course of antenatal corticosteroids. J Matern Fetal Neonatal Med 2010; 23 (4): 244-60.
129. Kobaly K, Schluchter M, Minich N, Friedman H, Taylor HG, Wilson-Costello D, et al. Outcomes of extremely low birth weight (<1 kg) and extremely low gestational age (<28 weeks) infants with bronchopulmonary dysplasia: effects of practice changes in 2000 to 2003. Pediatrics. 2008; 121 (1): 73-81.
130. Laffita Batista A. Nutrición intrauterina. En: Nutrición del recién nacido. Valdés Armenteros R. Editorial de Ciencias Médicas. La Habana 2010. p. 15-6.

131. Baschat AA, Galan HL, Ross MG, Gabbe SG. Intrauterine growth restriction. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2007: chap 29.
132. Papageorghiou AT, Fratelli N, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. Outcome of fetuses with antenatally diagnosed short femur. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31(5): 507–11.
133. Cosmi E, Fanelli T, Visentin S, Trevisanuto D, Zanardo V. Consequences in Infants That Were Intrauterine Growth Restricted *J Pregnancy* 2011; 2011: 364-381.
134. Shand AW, Hornbuckle J, Nathan E, Dickinson JE, French NP. Small for gestational age preterm infants and relationship of abnormal umbilical artery Doppler blood flow to perinatal mortality and neurodevelopmental outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49 (1): 52-8.
135. Carvalho PR, Moreira ME, Sá RA, Lopes LM. SNAPPE-II application in newborns with very low birth weight: evaluation of adverse outcomes in severe placental dysfunction. *J Perinat Med*. 2011 May; 39 (3): 343-7.
136. Engineer N, Kumar S. Perinatal variables and neonatal outcomes in severely growth restricted preterm fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89 (9): 1174-81.
137. Kim UO, Brousseau DC, Konduri GG, Evaluation and management of the critically ill neonate in the emergency department. *Clin Ped Emerg Med* 2008; 9: 140-8.
138. Petra S. The role of oxygen in health and disease. *Pediatric* 2009; 65 (4): 375- 80.
139. Escrig R, Arruza L, Izquierdo I, Villar G, Saens P, Gimeno A, et al. Achievement of targeted saturation values in extremely low gestational age neonatos resuscitated with

- low or high oxygen concentrations: a prospective, randomized trial. *Pediatrics* 2008, 121; 875-81.
140. Villamor E, Moro M. Hipertensión pulmonar persistente neonatal. En: De guardia en Neonatología. Vento M, Moro M (eds). 2da edición. ERGON. Madrid 2008. p. 367.
141. Dimpna CA, del Cerro MJ, CarrascoJI, PortelaF. Actualización en cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas: técnicas de imagen, hipertensión arterial pulmonar, tratamientos híbridos y quirúrgicos *Rev Esp Cardiol* 2011; 64. Supl. (1): 59-65.
142. Nakwan N, Nakwan N, Wannaro J. Predicting mortality in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn with the Score for Neonatal Acute Physiology-Version II (SNAP-II) in Thai neonates. *J Perinat Med* 2011; 39 (3): 311-5.
143. Bestati N, Leteurtre S, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Lacroix J, et al. Differences in organ dysfunctions between neonates and older children: a prospective, observational, multicenter study. *Critical Care* 2010, 14: 202.
144. Ruiz Tellechea Y, Pérez Moré MA, Varona Capiro I, Martínez Morales MA, Rowley Anderson J, Rodríguez González I. Síndrome de disfunción múltiple de órganos en neonatos intervenidos quirúrgicamente. *Revista Habanera de Ciencias Médicas [serie en Internet]* 2007. [consultado el 21 de febrero de 2011]; 6 (4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S1729-519X2007000400011&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
145. Ruiz Tellechea Y, Sánchez Taboada RM, Rodríguez González I, Martínez Morales MA, Varona Capiro I, Rosales Soto S. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en neonatos. *Revista Habanera de Ciencias Médicas [serie en Internet]* 2007. [consultado el 21 de febrero de 2011]; 6 (4). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S1729-

[519X2007000400010&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S1729-519X2007000400010&lng=es&nrm=iso&tlng=es).

146. Taeusch HW, Ballard RA (Eds). Avery's Diseases of the Newborn 7th Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1998
147. Adams JM. Oxygen monitoring and therapy in the newborn. Pediatrics 1966; 37 (4): 565-576.
148. Golombek S, Fariña D, Sola A, Baquero H, Cabañas F, Domínguez F, et al. Segundo Consenso Clínico de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología: manejo hemodinámico del recién nacido. Rev Panam Salud Pública [serie en Internet] 2011. [consultado el 17 de marzo de 2011]; 29 (4). Disponible en: <http://liscuba.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=2990>.
149. Sánchez Luna M, Franco ML. Shock neonatal. Protocolos diagnóstico terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría [sitio en Internet] 2008. [consultado el 19 de enero de 2011]; 535-46. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/>.
150. Hafis I. Hypotension in preterm infants. Indian Pediatrics 2008; 45: 285.
151. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonatos. Clin Perinatol 2010; 37: 439-79.
152. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, DeCaen A, Deymann A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2009; 37 (2): 666-88.
153. Cannizzaro C, Paladino MA. Fisiología y fisiopatología de la adaptación neonatal. Anest Analg Reanim [serie en Internet] 2011. [consultado el 19 de abril de 2012]; 24 (2).

Disponível em: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S0255-81222011000200004&script=sci_arttext&lng=pt.

154. Ogunlesi TA, Ogunfowora OB. Predictors of mortality in neonatal septicemia in an underresourced setting. *J Nat Med Assoc* 2010; 102: 915-21.
155. Dempsey EM, Barrington KJ. Evaluation and treatment of hypotension in the preterm infant. *Clin Perinatol* 2009; 36: 75-85.
156. Zhonghua E, Chen ZL. Multicenter clinical study on umbilical cord arterial blood gas parameters for diagnosis of neonatal asphyxia 2010; 48 (9): 668-73.
157. Low JA. Fetal asphyxia and brain damage. *Fetal & Mat Med Rev* 2001; 12 (2): 139-58.
158. Phillips L, Dewhurst C, Yoxall C. The prognostic value of initial blood lactate concentration measurements in very low birth weight infants and their use in development of a new disease severity scoring system. *Archives of Diseases in Childhood Fetal Neonatal Edition* 2011; 96: F275-F280.
159. Robaina Castellanos GR, Mansito González N, Ruiz Tellechea Y, Molina Hernández O. Asfixia grave: valor predictivo de la gasometría inicial en la evolución a corto plazo. *Medicentro [serie en Internet]* 2000. [consultado el 8 de mayo de 2010]; 4 (1). Disponível em: <http://www.vcl.sld.cu/sitios/medicentro/paginas%20de%20acceso/sumario/ano%202000/v4n1a00.php>.
160. Duchemin EK, Laborie S, Rabilloud M, Lapillonne A, Claris O. Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9 (2): 186-91.
161. Albuquerque NAC; Santos RL; Okay ST; Rodrigues LC. Longitudinal study of Cystatin C in healthy term newborns. *Clinics* 2011, 66 (2): 217-20.

162. Sharon W, Stonestreet B. Core concepts: neonatal glomerular filtration rate. *Neoreviews* 2010; 11: 714-21.
163. Sánchez Taboada RM. Insuficiencia renal aguda. En: *Neonatología. Temas para enfermería*. Castro López F. Editorial de Ciencias Médicas. La Habana 2011. p. 369.
164. Gharehbaghi MM, Peirovifar A. Evaluating causes of acute renal failure in newborn infants. *Pak J Med Sci* 2007; 23 (6): 877-80.
165. Türker G, Özsoy G, Günlemez A, Gökalp AS, Arisoy AE, Bircan Z. Acute renal failure SNAPPE and mortality. *Pediatrics International* 2011; 53 (4): 483–488.
166. Higgins RD, Baker CJ, Raju NK. Executive summary in the workshop on infection in the high-risk infant. *Journal of Perinatology* 2010; 30: 379-83.
167. Sundaram V, Dutta S, Ahluwalia J, Narang A. Score for neonatal acute physiology II predicts mortality and persistent organ dysfunction in neonates with severe septicemia. *Indian Pediatr* 2009; 46 (9): 775-80.
168. Álvarez Ponce VA, Alonso Uría RM, Muñiz Rizo M, Galbán Hernández O, Pardo Mederos JM. Mortalidad infantil en el Hospital Docente Ginecoobstétrico de Guanabacoa (1998-2010) *Rev Cubana Med Gen Integr* [serie en Internet] 2011. [consultado el 19 de abril de 2012]; 27 (4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252011000400008&script=sci_arttext.
169. Vidal Borrás E. Análisis de la mortalidad neonatal precoz en San Miguel del Padrón (La Habana). *Rev Cubana Pediatr* [serie en Internet] 2009. [consultado el 19 de abril de 2012]; 81 (4) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0034-75312009000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es.

170. White CR, Doherty DA, Henderson JJ, Kohan R, Newnham JP, Pennel CE. Benefits of introducing universal umbilical cord blood gas and lactate analysis into an obstetric unit. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010; 50 (4): 318-28.
171. Ramanah R, Martin A, Clement MC, Maillet R, Riethmuller D. Fetal scalp lactate microsampling for non-reassuring fetal status during labor: a prospective observational study. *Fetal Diag Ther* 2010; 27 (1): 14-9.
172. Silverstein FS, Jensen FE. Neurological Progress: Neonatal Seizures. *Ann Neurol* 2007; 62: 112–20.
173. Bassan H. Intracranial Hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin Perinatol* 2009; 36: 737-62.
174. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatric Research* 2010; 67 (1): 1-8.
175. Silverstein FS. Do seizures contribute to neonatal hypoxic-ischemic brain injury? *J Pediatr* 2009; 155 (3): 305–6.
176. Volpe JJ. Intracranial Hemorrhage: neurology of the newborn. 5th edition. Philadelphia. WB. Saunders Co; 2008: 481-588. Khalid NH. Neonatal sepsis in very low birth weight preterm infant: Part 1: Review of patho-physiology. *Journal of Medical Science* 2010; 3(1): 1-10.
177. Robaina Castellanos GR. Prevalencia y factores de riesgo de parálisis cerebral en Matanzas (años de nacimiento 1996-2002). [tesis doctoral]. Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas; 2009.
178. Chadha IA. Neonatal resuscitation: Current issues. *Indian J Anaesth* 2010; 54: 428-38.

179. Kornacka MK, Musialik-Swietlinska E, Swietlinski J, Ksiazek J, Migdal M, Brozek G, et al. Usefulness of the Apgar score: a national survey of Polish neonatal centers. *Ginekolog Pol* 2011; 82: 39-43.
180. Vahabi S, Haidari M, Akbari TS, Gorbani VA. New assessment of relationship between Apgar score and early neonatal mortality. *Pediatric* 2010; 62 (3): 249-52181. Mohamed EM, Soliman AM, El-Asheer OM. Predictors of mortality among neonates admitted to neonatal intensive care unit in pediatric Assiut University Hospital Egypt. *Journal of American Science* 2011; 7 (6): 606-611.
- MacDorman MF, Mathews TJ. The challenge of infant mortality: have we reached a plateau? *Public Health Rep* 2009; 124 (5): 670-81.
183. Amir A, Merlob P, Linder N, Sirota L, Klinger G. Mortality of full-term infants during the first month of life in a tertiary care hospital. *J Perinatol* 2007; 27(10): 620-2.
184. Manchanda V, Kumar Y, Ramji S. Prognostic factors determining mortality in surgical neonates. *J Neonat Surg* 2012; 1(1): 3.
185. García Posada R, Gómez O, Martínez JM, Puerto B, Gratacós E. Hernia diafragmática congénita: criterios pronósticos y estado actual del tratamiento prenatal. *Guía clínica. Diagn Prenat. [serie en Internet]* 2012 [consultado el 8 de agosto de 2012]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diapre.2012.06.009>.
186. Peiró JL, Encinas JL. Cirugía fetal del mielomeningocele: de los resultados experimentales a la evidencia clínica. *Cir pediátr* 2012; 25: 1-3.
187. Curzon CL, Milford-Beland S, Li JS, O'Brien SM, Jacobs JP, Jacobs ML, et al. Cardiac surgery in infants with low birth weight is associated with increased mortality: analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135 (3): 546-51.

188. Berry MA, Shah PS, Brouillette RT, Hellmann J. Predictors of mortality and length of stay for neonates admitted to children's hospital neonatal intensive care units. *J Perinatol* 2008; 28 (4): 297-302.
189. Murphy-Filkins R, Teres D, Lemeshow S, Hosmer DW: Effect of changing patient mix on the performance of an intensive care unit severity-of-illness model: how to distinguish a general from a specialty intensive care unit. *Crit Care Med* 1996, 24:1968-1973.
190. Ho KM. Forest and funnel plots illustrated the calibration of a prognostic model: a descriptive study. *J Clin Epidemiol* 2007 (7): 746-751.
191. Arabi Y, Al Shirawi N, Memish Z, Venkatesh S, Al Shimemeri A. Assessement of six mortality prediction models in patients admitted with severe sepsis and septic shock to the intensive care unit: a prospective cohort study. *Critical Care* 2003; 7 (5): 116-122.
192. Kuzniewicz MW, Vasileyskis EE, Lane R, Dean ML, Trivedi NG, Rennie DJ, et al. Variation in ICU Risk-Adjusted Mortality: Impact of Methods of Assessment and Potencial Confounders. *Chest* 2008; 133: 1319-27.
193. Minne L, Abu-Hanna A, de Jorge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care [serie en Internet]* 2008 (consultado el 20 de marzo de 2011). 12 (6): R 161 [13 p.] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC 2646326/pdf/cc7160.pdf>.

ANEXOS

Anexo 1. *Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (NITSS)*

Variables.		Subscore
1- Respiratorio	Suplemento de oxígeno	1 ^a
	Administración de surfactante	1
	Cuidados de traqueotomía	1 ^b
	Reemplazo de traqueotomía	1 ^b
	Administración de presión de distensión continua	2 ^a
	Intubación endotraqueal	2
	Ventilación mecánica	3 ^a
	Ventilación mecánica con relajación muscular	4 ^a
	Ventilación con alta frecuencia	4 ^a
	Oxigenación por membrana extracorpórea	4
2- Cardiovascular	Administración de indometacina	1
	Expansión de volumen ≤ 15 ml/Kg.	1 ^c
	Administración de 1 agente vasopresor	2 ^d
	Expansión de volumen > 15 ml/Kg.	3 ^c
	Administración de > de 1 agente vasopresor	3 ^d
	marcapaso	3 ^e
	Uso de marcapaso	4 ^e
	Reanimación cardiopulmonar	4
3- Terapia con drogas	Administración de antibióticos (≤ 2 agentes)	1 ^f
	Administración de diurético (enteral)	1 ^g
	Administración de esteroide (postnatal)	1
	Administración de anticonvulsivante	1
	Administración de aminofilina	1
	Otras medicaciones	1
	Administración de antibióticos (> 2 agentes)	2 ^f
	Administración de diurético (parenteral)	2 ^g
	Tratamiento de acidosis metabólica	3
	Administración de resina de intercambio potásico	3
4- Monitoreo	Signos vitales frecuentes	1
	Monitoreo cardiorespiratorio	1
	Flebotomías (5-10)	1 ^h
	Ambiente térmico neutro	1
	Monitoreo de oxigenación no invasivo	1
	Monitoreo de presión arterial	1
	Monitoreo de presión venosa central	1
	Catéter urinario	1
	Cuantificación de ingresos y egresos	1
	Flebotomías extensas (> 10)	2 ^h

Anexo 1. Continuación. *Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System* (NITSS).

Variables.		Subscore
5- Nutrición y metabolismo	Alimentación por gavage	1
	Administración de grasa endovenosa	1
	Administración de aminoácidos endovenosos	1
	Fototerapia	1
	Administración de insulina	2
	Infusión de potasio	3
6- Transfusión	Administración de gammaglobulina intravenosa	1
	Transfusión de células rojas (≤ 15 ml/Kg.)	2 ^j
	Exanguinotransfusión parcial	2
	Transfusión de células rojas (> 15 ml/Kg.)	3 ^j
	Transfusión de plaquetas	3
	Transfusión de células blancas	3
	Exanguinotransfusión doble volemia	3
7- Procederes	Transporte del paciente	2
	Inserción de tubo torácico simple	2 ^j
	Operación menor	2 ^k
	Inserción de tubos torácicos múltiples	3 ^j
	Toracocentesis	3
	Operación mayor	4 ^k
	Pericardiocentesis	4 ^j
	Inserción de tubo en pericardio	4 ^j
	Diálisis	4
8- Acceso vascular	Línea intravenosa periférica	1
	Línea arterial	2
	Línea venosa central	2

Los ítems con superíndices representan variables mutuamente excluyentes.

Anexo 2. *Clinical Risk Index for Babies* (CRIB).

Factor		Score
Peso al nacer (gramos)	> 1 350	0
	851-1350	1
	701-850	4
	≤ 700	7
Edad gestacional (semanas)	> 24	0
	≤ 24	1
Malformaciones congénitas	Ninguna	0
	No amenazantes para la vida	1
	Amenazantes para la vida	3
Bases en exceso máximo en primeras 12 horas (mmol/L)	> -7,0	0
	-7,0 a - 9,9	1
	-10,0 a 14,9	2
	≤ -15,0	3
FiO ₂ mínimo primeras 12 horas	≤ 0,40	0
	0,41 a 0,60	2
	0,61 a 0,90	3
	0,91 a 1,00	4
FiO ₂ máxima primeras 12 horas	< 0,40	0
	0,41 a 0,80	1
	0,81 a 0,90	3
	0,91 a 1,00	5

Anexo 3. Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP)

Parámetro	1 punto	3 puntos	5 puntos
TA media máxima (mmHg)	66-80	81-100	> 100
TA media mínima (mmHg)	30-35	20-29	< 20
FC máxima (un minuto)	180-200	201-250	> 250
FC mínima (un minuto)	80-90	40-79	< 40
FR (un minuto)	60-100	> 100	
Temperatura (°F)	95-96	92-94,9	< 92
PaO ₂ (mmHg)	50-65	30-50	< 30
PaO ₂ /FiO ₂ con FiO ₂ en %	2,5-3,5	0,3-2,49	< 0,3
PaCO ₂ (mmHg)	50-65	66-90	> 90
Índice de oxigenación	0,07-0,20	0,21-0,40	> 0,40
Hematocrito máximo (%)	66-70	>70	
Hematocrito mínimo (%)	30-35	20-29	< 20
Células blancas (μl)	2-5	< 2	
Radio inmaduro/neutrófilos totales	> 0,21		
Conteo absoluto de neutrófilos (%)	500-999	< 500	
Conteo de plaquetas (μl)	30-100	< 30	
Urea sanguínea (mg/dl)	40-80	> 80	
Creatinina sanguínea (mg/dl)	1,2-2,4	2,5-4,0	> 4,0
Ritmo diurético ml/kg/hora	0,5-0,9	0,1-0,49	< 0,1
Bilirrubina indirecta (mg/dl) >2kg	15-20	>20	
Bilirrubina indirecta (mg/dl) <2kg	5-10	>10	
Bilirrubina directa (mg/dl)	≥ 2,0		
Sodio máximo (meq/l)	150-160	161-180	>180
Sodio mínimo (meq/l)	120-130	< 120	
Potasio máximo (meq/l)	6,6-7,5	7,6-9,0	> 9,0
Potasio mínimo (meq/l)	2,0-2,9	< 2,0	
Ca total máximo (mg/dl)	≥12		
Ca total mínimo (mg/dl)	5,0-6,9	< 5,0	
Ca ionizado máximo (mg/dl)	≥ 1,4		
Calcio ionizado mínimo (mg/dl)	0,8-1,0	<0,8	
Glucosa máxima (mg/dl)	150-250	≥ 250	
Glucosa mínima (mg/dl)	30-40	< 30	
HCO ₃ sérico máximo (meq/l)	≥ 33		
HCO ₃ sérico mínimo (meq/l)	11-15	≤10	
pH sérico	7,20-7,30	7,10-7,19	< 7,10
Convulsiones	Simple	Múltiple	
Apnea	Responde/ estímulo	Responde/ medicación	Apnea completa
Sangre oculta en heces	positiva		

TA: tensión arterial. FC: frecuencia cardíaca. FR: frecuencia respiratoria.

Ca: Calcio, HCO₃: Bicarbonato.

Anexo 4. *Score for Neonatal Acute Physiology. Perinatal Extension II.* (SNAPPE- II).

Parámetro	Categorías	Puntos
Tensión arterial media (mmHg)	> 30	0
	20-29	9
	< 20	19
Temperatura °C	> 35,6	0
	35-35,6	8
	< 35	15
Relación PO ₂ /FiO ₂	> 249	0
	100-249	5
	30-99	16
	< 30	28
pH sanguíneo	> 7,20	0
	7,10-7,19	7
	< 7,10	16
Convulsiones múltiples	No	0
	Si	19
Ritmo diurético (ml/kg/hora)	≥ 1	0
	0,1-0,9	5
	< 0,1	18
Peso al nacer (gramos)	≥ 1 000	0
	750-999	10
	< 750	17
Evaluación nutricional (percentil)	> 3er	0
	< 3er	12
Apgar al 5to minuto (puntos)	≥ 7	0
	< 7	18

Anexo 5. Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score (NEOMOD).

Sistema	2 puntos	1 punto	0 puntos
Sistema nervioso central (presencia de Hemorragia intraventricular o leucomalacia)	Sangre intraparenquimatosa o con hidrocefalia, leucocomalacia con conformación quística o atrofia cerebral	Sangre en uno o ambos ventrículos	No hemorragia o solo en matriz germinal subependimaria
Hemocoagulación (conteo de plaquetas)	Conteo de plaquetas menor de $30 \times 10^9/l$	Conteo de plaquetas entre $30 - 100 \times 10^9/l$	Conteo de plaquetas mayor de $100 \times 10^9/l$
Respiratorio (necesidad de soporte ventilatorio)	Ventilación mecánica en paciente intubado	Ventilación con presión positiva continua o requiere más de 21% de FiO_2 para saturación entre 85-95% en respiración espontánea	Respiración espontánea sin soporte ventilatorio con saturación entre 85 -95%.
Sistema gastrointestinal	Signos de enterocolitis necrotizante o perforación intestinal o presencia de colostomía, ileostomía u otro drenaje	Nutrición parenteral total	Alimentación enteral o combinada enteral y parenteral
Sistema cardiovascular (capacidad de mantener adecuada tensión arterial sanguínea)	No se logra adecuada tensión arterial en paciente a pesar del soporte farmacológico	Soporte farmacológico continuo para mantener adecuada tensión arterial	Adecuada presión sanguínea dentro del rango establecido para la edad.
Sistema renal (ritmo urinario)	Ritmo urinario menor de 0,2 ml/kg/hora o diálisis peritoneal, hemodiálisis o hemofiltración	Ritmo urinario entre 0,2-1 ml/kg/hora	Ritmo urinario mayor de 1 ml/kg/hora
Exceso de Bases	Menor de -15 meq/l	Entre 7- 15 meq/l	Mayor de -7 meq/l

Anexo 6. Protocolo de ventilación mecánica.

Se abordan los principales modos de ventilación mecánica.

I) CPAP (Continuous Positive Airway Pressure).

Indicaciones:

1. Patologías con alteración en la capacidad residual funcional.
2. Incremento del trabajo respiratorio después de la extubación.
3. Apnea del prematuro que no responde al tratamiento farmacológico.
4. Edema pulmonar leve y moderado.
5. Broncoaspiración de meconio (si no hay signos de sobredistensión).
6. Eventración del diafragma y parálisis frénica.
7. Laringomalacia, traqueomalacia u otras obstrucciones.
8. Enfermedades restrictivas de la vía aérea como la displasia broncopulmonar.
9. Para disminuir el cortocircuito de izquierda a derecha a nivel ductal.

Contraindicaciones:

- Bloqueo aéreo no resuelto.
- Hernia diafragmática congénita.
- Atresia de esófago con fístula.
- Paladar hendido.
- Malformaciones mayores.
- Asfixia severa (Apgar menor de tres puntos a los 5 minutos de vida).
- Ausencia de automatismos respiratorios.
- Broncoaspiración de meconio con signos de sobredistensión.
- Estado de shock.

II) Ventilación con presión positiva intermitente (VPPI).

Indicaciones Generales.

1. Cianosis central asociada a cuadro de dificultad respiratoria severa o PaO_2 menor de 50 mmHg con FiO_2 mayor de 0,6.
2. Presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) mayor de 60 mmHg, con pH menor de 7,25.
3. Cuando haya necesidad de aplicar surfactante exógeno.
4. Frecuentes apneas (más de tres en una hora o con necesidad de reanimar).
5. Para disminuir el trabajo respiratorio por el riesgo de fatiga y apnea.
6. Colapso cardiovascular (shock).
7. Desorden neuromuscular u otro trastorno neurológico que así lo requiera.
8. Anestesia general.

Se elegirá de inicio la modalidad que se considere según el estado del paciente.

1. El modo controlado se indica en: alteraciones neurológicas, sedación profunda, inestabilidad hemodinámica severa e insuficiencia respiratoria grave.
2. La modalidad asistida controlada, se indica en pacientes sin sedación profunda, con capacidad para la respiración espontánea.
3. La ventilación mandatoria intermitente sincronizada: Se utiliza desde el inicio de la ventilación mecánica o tras una fase inicial en otro modo ventilatorio.
4. El modo de ventilación con soporte de presión, se indica en pacientes con esfuerzo respiratorio conservado, que necesitan apoyo adicional, para la retirada del ventilador y en pacientes con ventilación prolongada para disminuir la dependencia del respirador.

Según las diferentes afecciones, se recomiendan los parámetros iniciales siguientes:

Afección	PIP cmH ₂ O	PEEP cmH ₂ O	Ti seg	FR x min	R I/E	FiO ₂
EMH	15-20	4 - 5	0,3	50-60	1/1,3 o <	Mínima
SAM	20 o >	2 - 4	0,4	30-50	1/1,5 o <	Necesaria
HPPN	20-25	4 - 5	0,4- 0,5	50-60	1/1,5 o <	100 %
Sin patología pulmonar	10-15	2 - 3	0,3- 0,4	15-40	1/2 o >	Mínima

EMH: Enfermedad de membrana hialina. SAM: Síndrome de aspiración meconial.

HPPN: Hipertensión pulmonar persistente neonatal.

PIP: Presión inspiratoria pico. PEEP: *Positive end expiratory pressure*.

Ti: Tiempo inspiratorio. FR: Frecuencia respiratoria. R I/E: Relación inspiración/expiración.

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno.

Modificaciones evolutivas:

1. Si la PaO₂ está disminuida y la PaCO₂ se encuentra elevada: aumentar FR, aumentar PIP (si no hay sobredistensión) y aumentar FiO₂.
2. Si la PaO₂ se encuentra disminuida y la PaCO₂ también está disminuida: aumentar FiO₂, aumentar PEEP, disminuir FR y disminuir PIP (si hay sobredistensión).
3. Si la PaO₂ se halla elevada y la PaCO₂ también se observa elevada: disminuir PEEP, aumentar FR y disminuir FiO₂.
4. Si la PaO₂ se halla elevada y la PaCO₂ se encuentra baja: disminuir PIP, disminuir FR y disminuir FiO₂.

Destete o desconexión.

- Criterios clínicos: Buena vitalidad, respiración espontánea efectiva, hemodinamia adecuada.
- Criterios gasométricos: PaO₂ > 50 mmHg, PaCO₂ < 60 mmHg y pH > 7.25, con una FiO₂ < 0,4 y PMA < 8 cmH₂O.

III) Ventilación de alta frecuencia. (VAF)

Indicaciones de VAF:

1. Fracaso de la ventilación mecánica convencional: Se considera esta indicación, con índice de oxigenación mayor de 15 en recién nacidos prematuros y mayor de 20 en recién nacidos a término.
2. En procesos difusos con atelectasias (enfermedad de membrana hialina y neumonía), para obtener reclutamiento alveolar.
3. En bloqueo aéreo que requiere ventilación mecánica, pudiera considerarse como terapia ventilatoria inicial, sin tener en cuenta los valores de índice de oxigenación.
4. Hipertensión pulmonar, se presenta con más frecuencia en recién nacidos mayores de 3 000 gramos.
5. Hernia diafragmática congénita. Son los casos con menor respuesta a este modo ventilatorio, pues depende del grado de hipoplasia pulmonar que presente el paciente.

Indicaciones relativas:

- Cuando los requerimientos de PIP para lograr adecuada oxigenación, son mayores de 18-20 cmH₂O en recién nacidos menores de 1 500 gramos, mayores de 23-25 cmH₂O para el resto de los prematuros, así como mayores de 28-30 cmH₂O en neonatos a término.
- Si existe requerimiento de FiO₂ mayor de 0,8 en cualquier recién nacido prematuro.

Contraindicación Relativa:

Obstrucción Pulmonar (broncoaspiración de meconio, displasia broncopulmonar, Bronquiolitis).

Parámetros iniciales:

- PMA: Se prefija una presión media igual o si fuera necesario hasta 2 cmH₂O por encima de la que tenía en la convencional, en algunos casos puede ser necesario incrementar la PAM hasta 5 cmH₂O al inicio.
- FiO₂: La misma que trae de la convencional, debe ser siempre la mínima para lograr adecuada saturación de oxígeno.
- La frecuencia oscilatoria y la amplitud se prefijan de inicio según el peso del paciente.

Peso	Frecuencia	Amplitud
< 1 000 gr.	10 Hz.	20%
1 000 - 1 499 gr.	9 Hz.	30%
1 500 - 2 500 gr.	8 Hz.	40%
> 2 500 gr.	7 Hz.	50-60%

Recomendaciones de inicio según la patología

Afección	PMA cmH ₂ O	Frecuencia	Amplitud	FiO ₂
EMH, Neumonías	12-14	Según peso	Según peso	Mínima
HPPN.	16-18	7 Hz	≥ 60%	1
Bloqueo aéreo	8	Según peso	Según peso	Mínima

EMH: Enfermedad de membrana hialina. HPPN: Hipertensión pulmonar persistente neonatal.

PMA: Presión media de la vía aérea.

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno.

Modificación evolutiva:

1. Si la PaO_2 está baja: incrementar la FiO_2 o aumentar la PMA si el reclutamiento alveolar es insuficiente. La modificación de la PMA depende siempre de si hay o no sobredistensión.
2. Si la PaCO_2 está baja: disminuir la amplitud, aumentar la frecuencia oscilatoria.
3. Si la PaCO_2 está alta: aumentar la amplitud, disminuir frecuencia oscilatoria.
4. Si PaO_2 alta: disminuir FiO_2 , disminuir PMA.

Debe buscarse una PMA óptima, que no es más que la necesaria para obtener el máximo reclutamiento alveolar, evitando el desreclutamiento y la sobredistensión (las bases pulmonares no deben sobrepasar el nivel de la 9na costilla en la radiografía de tórax)

Destete:

1. Disminuir FiO_2 hasta 0,6-0,4 de inicio y consecutivamente 0,3-0,21.
2. Disminuir PMA de 1-2 cmH_2O hasta 8-9, comenzando el descenso después que el paciente tolere FiO_2 de 0,6. Se exceptúa el bloqueo aéreo, en el cual se desciende primero PMA.
3. La amplitud y la frecuencia oscilatoria en parámetros acorde al peso.

Complicaciones de la ventilación mecánica:

1. Intubación selectiva.
2. Obstrucción del tubo endotraqueal.
3. Extubación accidental.
4. Escape aéreo
5. Bronconeumonía.
6. Enfermedad pulmonar crónica.

Anexos 7. Panel de expertos.

Dr. Olimpo Moreno Vásquez.
Profesor de Mérito de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.
Especialista de 2do grado en Neonatología.
Profesor Consultante Pediatría Neonatología.
Doctor en Ciencias Médicas.

Dr. Manuel Almanza Más.
Especialista de 2do grado en Neonatología.
Profesor Consultante Pediatría Neonatología.
Doctor en Ciencias Médicas.

Dra. Ana Camejo Plasencia.
Especialista de 2do grado en Neonatología.
Profesor Consultante Pediatría Neonatología.

Dra. Reina Valdés Armenteros.
Especialista de 2do grado en Neonatología.
Profesor Consultante Pediatría Neonatología.

Dra. Edith Montes López.
Especialista de 2do grado en Neonatología.
Profesor Auxiliar Pediatría Neonatología.

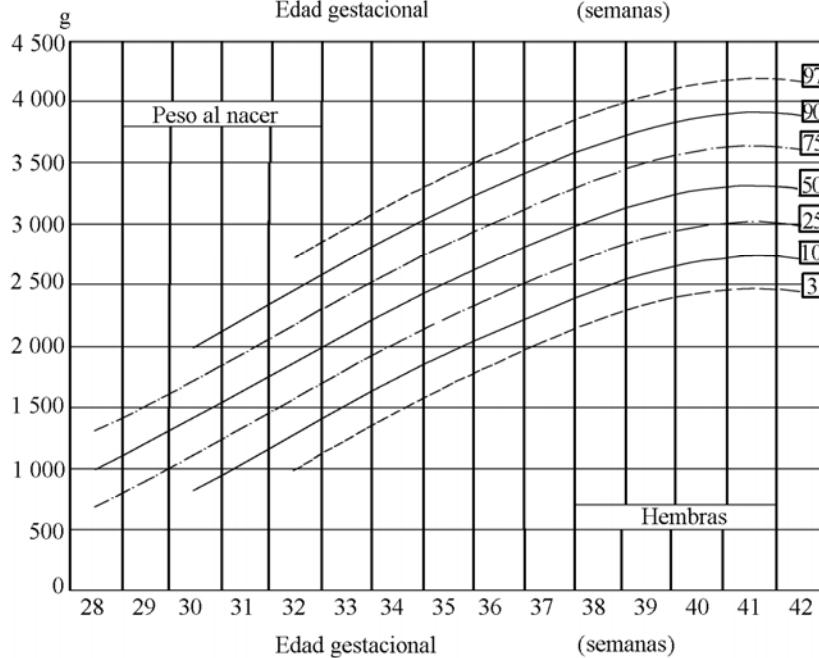
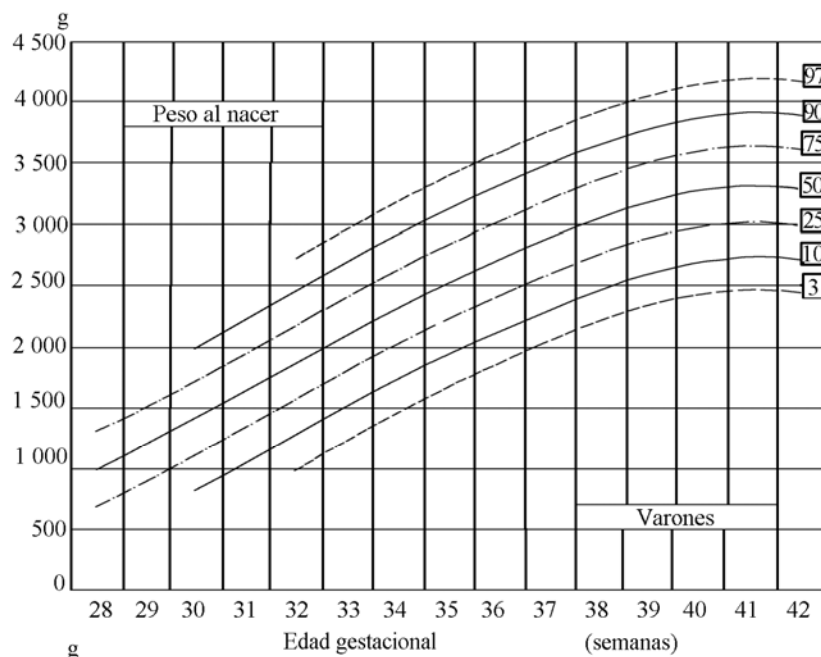
Dra. Acelia Betancourt Pérez.
Especialista de 2do grado en Cardiología.
Profesor Auxiliar de Pediatría.

Anexo 8. Puntaje de Apgar.

Parámetros.	0 puntos	1 punto	2 puntos
Frecuencia cardíaca	Ausente	Bradicardia menor de 100/min	Más de 100/min
Esfuerzo respiratorio	Ausente	Bradipnea irregular	Bueno, llanto
Tono muscular	Atonía	Semiflexión de las extremidades	Movimientos activos
Irritabilidad refleja al catéter	Sin respuesta	Ligera respuesta, mueca	Tos o estornudo
Coloración	Azul pálido	Cuerpo rosado, extremidades azules	Rosado completo

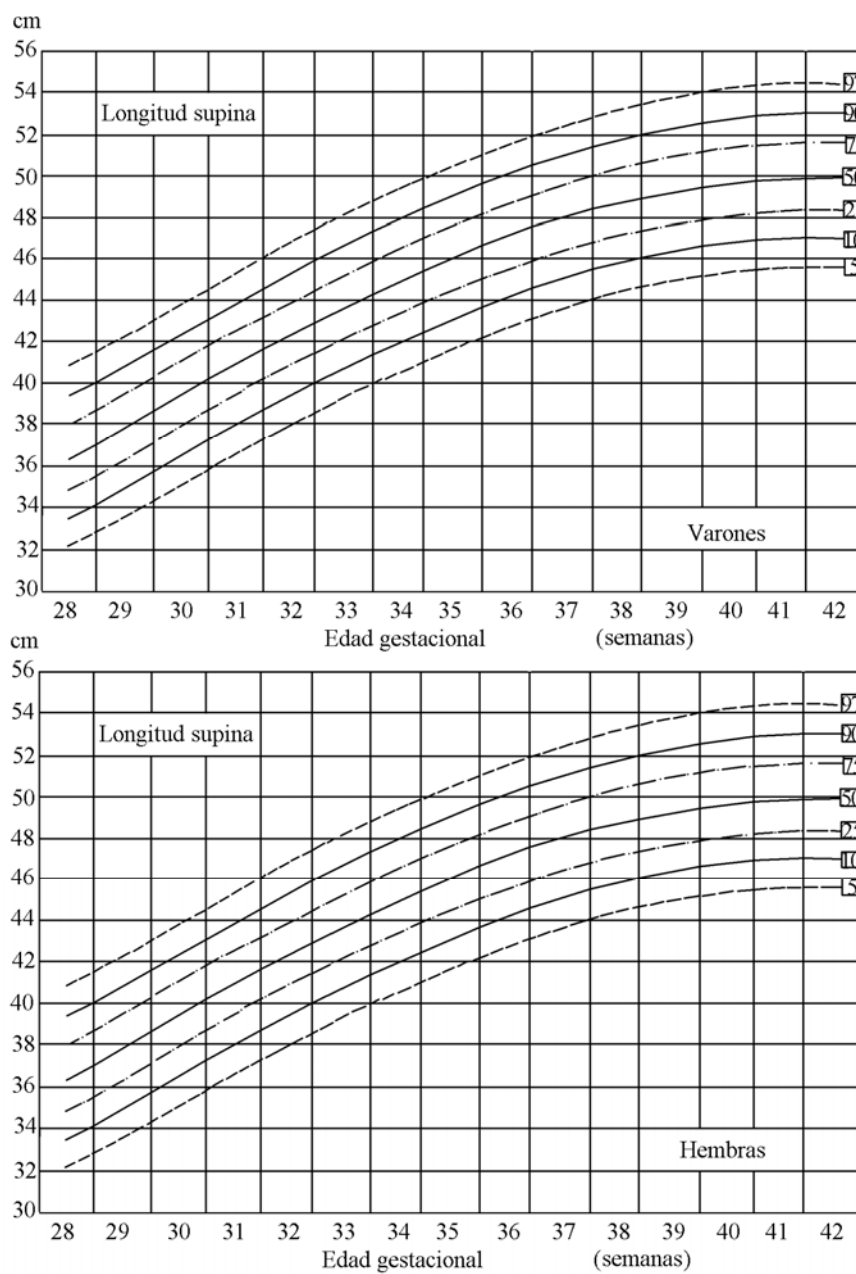
Anexo 9. Curvas cubanas de “Patrones antropométricos del recién nacido”.

Curvas de crecimiento intrauterino que muestran percentiles de peso para la edad gestacional.



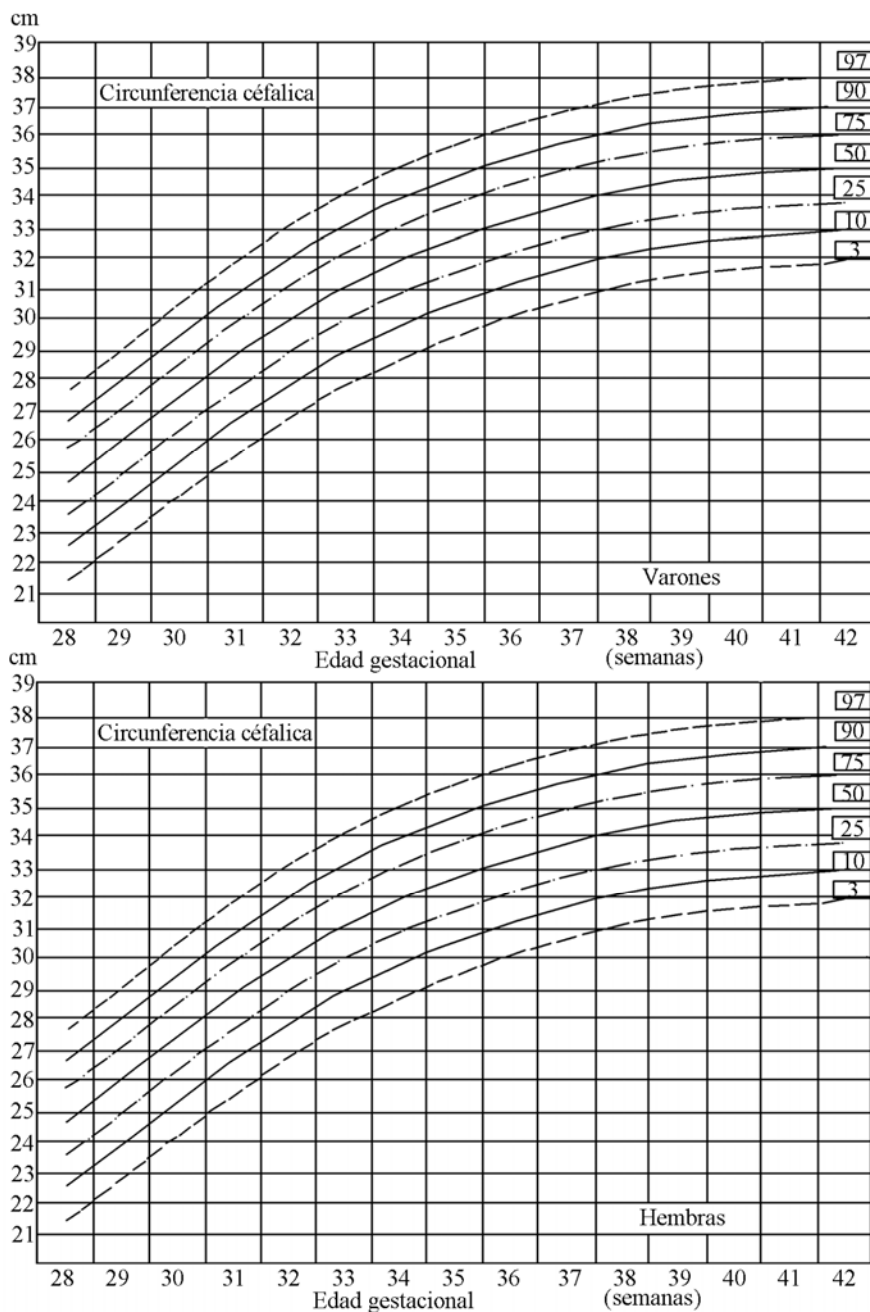
Anexo 9. Continuación.

Curvas de crecimiento intrauterino que muestran percentiles de talla para la edad gestacional.



Anexo 9. Continuación.

Curvas de crecimiento intrauterino que muestran percentiles de la circunferencia cefálica para la edad gestacional.



Anexo 10. Protocolo de reanimación neonatal.

Pasos de la reanimación neonatal.

Al nacer evaluar: Si es un neonato a término, si el líquido amniótico es claro o meconial, si se encuentra respirando o llorando y si tiene buen tono muscular.

Si las respuestas a todas es SI, aplicar los cuidados de rutina: calor, aspiración si es necesario, secado y evaluar color.

Si la respuesta a cualquiera de ellas es NO, debe realizar los siguientes pasos:

- Pasos iniciales (A)
- Respiración (B)
- Circulación (C)
- Uso de medicamentos (D)

A) Pasos iniciales

Proveer calor, colocar en posición adecuada, aspiración de vía aérea (según sea necesario), secar, estimular, recolocar.

B) Respiración

Si apnea o frecuencia cardíaca <100 latidos por minuto (l/min) a los 30 segundos:

- Asistir al neonato con ventilación con presión positiva con bolsa y máscara durante 30 segundos.
- Entonces debe evaluarse nuevamente la oxigenación y ventilación con bolsa y máscara o con intubación.

Las indicaciones de ventilación con presión positiva incluyen: Apnea o respiraciones ineficaces. Frecuencia cardíaca menor de 100 l/min. Cianosis central importante a pesar de estar administrando oxígeno al 100%.

Después de ventilar durante 30 segundos, se determina la frecuencia cardíaca:

1. Si la frecuencia cardíaca es > 100 l/pm, se valora continuar o no con la ventilación, dependiendo del esfuerzo respiratorio.
2. Si la frecuencia cardíaca es < 100 l/pm se continúa con la ventilación y se pasa a la fase siguiente.

Chequee luego de 30 segundos de VPPI.

C) Circulación

Si la frecuencia cardíaca es < 60 l/min a pesar de una ventilación adecuada:

- Apoyar la circulación, iniciando masaje cardíaco externo, mientras se continúa ventilando.
- A los 30 segundos, debe reevaluarse y si la frecuencia cardíaca es < 60 l/min, deben pasarse al uso de medicamentos.

D) Medicamentos.

1. Epinefrina: 0,1 a 0,3 ml/Kg por vía endovenosa y de 0,3 a 1,0 ml/Kg por vía endotraqueal de una dilución 1:10 000.
2. Naloxona: 0,1 mg/Kg, la dosis inicial puede ser repetida después de 2 ó 3 minutos si es necesario.
3. Bicarbonato de Sodio al 4%: 1 a 2 meq/Kg. administrado en dos a tres minutos en los pacientes que no responden las medidas anteriores.
4. Líquidos. Dosis: 10 ml/Kg, en 5 a 10 minutos de los siguientes cristaloides: Solución salina normal (CINa 0,9%) o Ringer Lactato. Solo se utiliza glóbulos O Rh (-) en la anemia fetal severa.

Anexo 11. Protocolo de manejo hemodinámico.

Categorías del estado de shock:

- Hipovolémico
- Distributivo (afectación del lecho vascular, sepsis, uso de vasodilatadores)
- Cardiogénico (cardiomiopatías, insuficiencia cardíaca, arritmia, isquemia)
- Obstructivo (neumotórax, derrame pericárdico, taponamiento cardíaco)

Manifestaciones clínicas del estado de shock. (Estos hallazgos son inespecíficos).

- Disminución de los pulsos periféricos.
- Llame capilar enlentecido.
- Extremidades frías o moteadas.
- Cianosis distal, palidez, livedo reticularis.
- Taquicardia.
- Taquipnea.
- Ritmo diurético menor de 1ml/kg/hora.
- Alteración del estado de conciencia.
- Anormalidad del gradiente de temperatura.

Signos de descompensación.

- Dificultad respiratoria, alteraciones de los gases, edema pulmonar no hidrostático (pulmón de shock) y signos de hipertensión pulmonar persistente neonatal.
- Enlentecimiento del llame capilar de más de 6 segundos, disminución de la oxihemoglobina venosa, incremento de la diferencia de los contenidos de oxígeno arterial y venoso (más de 5 vol%)

- Oliguria descompensada (con reducción de la velocidad de filtrado glomerular) o insuficiencia renal aguda establecida.
- Bradicardia.
- Hipotensión.
- Signos de disfunción hepática y trastornos de la coagulación.
- Intranquilidad, somnolencia.
- Acidosis metabólica.

Complementarios.

- Hemograma, grupo y factor, plaquetas, leucograma, coagulograma.
- Gasometría e ionograma.
- Glucemia.
- Urea, creatinina.
- Perfil hepático.
- Osmolaridad sérica y urinaria.
- Electrocardiograma (ECG), Ecocardiograma.
- Rx de tórax.
- Concentración de lactato sérico.

El tratamiento de apoyo circulatorio consta de los siguientes elementos:

1. Tratar enérgicamente la causa principal de deterioro de la función circulatoria.
2. Monitorización continua de signos vitales, oximetría de pulso, temperatura diferencial, ECG.
3. Monitorización periódica de la diuresis horaria, balance hidroelectrolítico, gases arteriales y peso del neonato.

4. Ambiente térmico neutro.
5. Canalización de vena profunda.
6. Corregir trastornos metabólicos.
7. Corregir alteraciones hemogasométricas.
8. Tratar la anemia y la policitemia.
9. Asistencia ventilatoria.
10. Evitar el uso de paralizantes neuromusculares.
11. Antibioticoterapia.

Tratamiento específico.

I) Shock hipovolémico:

En presencia de hemorragia absoluta, utilizar expansores de volumen: glóbulos rojos y solución salina fisiológica a razón de 15 – 20ml/kg.

El plasma fresco, solo se utiliza para corregir los niveles de factores de la coagulación en neonatos cuya deficiencia ha sido demostrada.

II) Shock séptico.

1. Asegurar oxigenación y ventilación adecuada.
2. Expansión de volumen: Administrar 10ml/kg de líquido, controlando la aparición de estertores, hepatomegalia y aumento del trabajo respiratorio, puede requerir hasta 30–40 ml/kg en la primera hora, en neonatos nacidos a término. Los cristaloides son los líquidos de elección en pacientes con hemoglobina mayor de 12 gr/dl. Si hemoglobina menor de 12 gr/dl y hematocrito < 40% administrar glóbulos rojos.

3. Soporte hemodinámico con drogas inotrópicas. Los pacientes con shock severo siempre necesitan soporte de drogas vasoactivas durante la expansión de la volemia.
4. Se indican agentes antimicrobianos adecuados y drenaje de focos.

III) Shock cardiogénico.

Tratamiento adecuado de la hipotensión asociada a:

1. Disfunción miocárdica por aumento de la postcarga con obstrucción del tracto de salida izquierdo.
 - Evitar aumento del flujo sanguíneo pulmonar para mantener perfusión sistémica.
 - Permitir PaCO₂ entre 45-50 mmHg
 - Permitir PaO₂ no mayor de 45-50 mmHg
 - En caso de cardiopatías ductus dependiente se inicia tratamiento con prostaglandinas E1.
 - Mantener gasto cardíaco óptimo con el uso de: Dopamina 5 mcg/kg/min y Epinefrina 0,1 mcg/kg/min.
2. Disfunción miocárdica por aumento de la precarga
 - Se recomienda uso de inotrópicos: Dopamina 3-10mcg/kg/min; Dobutamina 5-20 mcg/kg/min.
 - Diuréticos: la furosemida puede tener utilidad, pero se debe evitar la hipovolemia y la alcalosis metabólica.
 - Si hay compromiso de la tensión arterial, gasto cardíaco y de la perfusión periférica, están indicados los vasodilatadores.

Anexo 12. Protocolo de insuficiencia renal aguda.

Manifestaciones clínicas de la insuficiencia renal aguda establecida

1. Oliguria
2. Aumento de peso o edemas.
3. Pérdida excesiva de peso en la fase poliúrica (fase de recuperación).
4. Polipnea por acidosis metabólica.
5. Manifestaciones de trastornos electrolíticos: hiponatremia e hiperpotasemia.
6. Manifestaciones de las causas desencadenantes.
7. Hipertensión arterial.
8. Síntomas de uremia: vómitos, náuseas, intolerancia digestiva, letargo y convulsiones.

Exámenes complementarios.

1. Identificación de la reducción en la velocidad de filtración glomerular:
 - Incremento de la creatinina plasmática superior a 0,2 mg/dl/día.
 - Creatinina plasmática superior a 90 μ mol/l después de los 5 días de vida.
2. Los índices urinarios tienen una utilidad limitada en recién nacidos ya que se alteran por el grado de prematuridad y por el uso de expansores y diuréticos.
3. La presencia de hematuria, proteinuria y la respuesta diurética a la administración de expansores y diuréticos, ayudan a diferenciar la insuficiencia renal aguda de causa prerrenal de la intrínseca.
4. Otros exámenes complementarios: Parcial de orina y cituria. ionograma y gasometría. Nitrógeno ureico.

5. Ultrasonido renal y otros estudios de vías urinarias, cuando se sospechen malformaciones congénitas y obstrucciones urinarias.

Tratamiento

En las hemorragias internas se repone el volumen de glóbulos rojos perdidos.

Los pacientes potencialmente hipervolémicos, con aumento de peso necesitan restricción hídrica y el tratamiento energético de la afección causal.

En los pacientes oligúricos deben descartarse mediante el ultrasonido, afecciones congénitas y se debe colocar sonda vesical para descartar patología urológica obstructiva y buscar la posibilidad de parálisis vesical.

Si el paciente presenta oliguria, a pesar de las medidas iniciales, se intenta lograr la diuresis mediante la administración de una dosis de expansor plasmático de 10 a 20 ml/kg, que se administra entre 1 y 2 horas (contraindicada si se sospecha insuficiencia cardíaca congestiva o persistencia del conducto arterioso).

Si no se logra la diuresis (más de 1 ml/kg/hora después de 2 horas) se puede administrar una dosis de furosemida de 1-2 mg/kg, por vía endovenosa. La no respuesta después del uso del expansor y la furosemida descarta la causa prerrenal y confirma el diagnóstico de falla renal intrínseca.

Diálisis peritoneal. Si el paciente presenta oliguria que se prolonga y su estado bioquímico se deteriora, debe realizarse interconsulta con nefrología para realizar diálisis peritoneal cuanto antes.

Anexo 13. Protocolo de convulsiones neonatales.

Manifestaciones clínicas.

Para tratar de identificar si una convulsión puede ser de origen no epiléptico, es útil valorar el cuadro clínico, pues esta reúne los siguientes criterios:

1. La convulsión se desencadena con los estímulos de tipo táctil o propioceptivos y se incrementa con la intensidad del estímulo o de varios tipos de estímulos.
2. Puede ser suprimida con maniobras pasivas de control.
3. No se acompaña de alteraciones autonómicas.

Crisis no epilépticas.

1. Postura tónica generalizada.
2. Crisis mioclónicas focales y multifocales.
3. Automatismos motores (llamadas "convulsiones sutiles"): movimientos bucolinguales, desviación tónica horizontal de los ojos, movimiento de pedaleo, movimientos como de natación, fluctuaciones rítmicas de signos vitales, episodios apneicos.

Crisis epilépticas.

1. Focales clónicas
2. Focales tónicas. En estas crisis, existe postura de miembro asimétrica y desviación tónica de la mirada.
3. Algunas mioclónicas

Diagnóstico diferencial

1. Mioclónia neonatal benigna (sueño tranquilo)
2. Mioclónias fisiológicas en sueño activo

3. Movimientos conductuales
4. Reflejos fisiológicos
5. Movimientos de despertar
6. Temblores
7. Sobresaltos
8. Movimientos extrapiramidales

Exámenes complementarios

1. Hemograma con diferencial y plaquetas.
2. Dextrostix. En caso necesario, glucemia cuantitativa.
3. Determinación sérica de Calcio, Fósforo, Magnesio, Sodio, Cloro y Potasio.
4. Líquido cefalorraquídeo para citoquímico y cultivo.
5. Gasometría.
6. Radiografía de cráneo.
7. Examen del fondo de ojo.
8. Electroencefalograma.
9. Ultrasonografía craneal.
10. Tomografía axial computadorizada.
11. Potenciales evocados auditivos.

Si lo anterior es negativo y las crisis convulsivas persisten, se investigan posibles infecciones prenatales (toxoplasmosis, citomegalovirus, herpes virus) y estudio de enfermedades metabólicas.

Terapia antiepiléptica específica:

1. Fenobarbital. Dosis carga de 20 mg/Kg en 10-15 min intravenoso. Si no es efectivo en 30 min. administrar dosis adicional de 10 mg/Kg cada 10-15 min hasta que cesen las convulsiones o se alcance una dosis total de 40 mg/Kg.
2. Fenitoina: 15-20 mg/Kg en dosis carga intravenoso a un ritmo de 1 mg/Kg/min.
3. Benzodiacepinas.
 - Lorazepan: Droga de elección después del fallo de fenobarbital y fenitoina. La dosis es de 0,05-0,1 mg/Kg intravenoso, en aproximadamente tres minutos, seguido de dosis repetidas o infusión continua a 0,1-0,4 mg/kg/hora.
 - Diazepán: La dosis terapéutica es variable, de 0,1 a 0,3 mg/kg intravenosa lentamente hasta obtenerse el cese de la convulsión. Es más efectivo por infusión endovenosa continua a 0,3 mg/Kg/hora.
4. Piridoxina (vitamina B6): 50-100 mg dosis única intravenosa.
5. Acido folínico: 2,5 mg 2 veces al día, por vía oral, hasta 8 mg/kg/día por 24 a 48 horas.
6. Lidocaína: 4-6 mg/kg/hora en infusión continua. Efecto visible a los 10 min.

Dosis de mantenimiento y duración de la terapia.

1. Fenobarbital: 3-5 mg/Kg/día por vía intravenosa, intramuscular o vía oral. Comenzar a las 24 horas de la dosis inicial.
2. Difenilhidantoína: 4-8 mg/Kg/día por vía intravenosa. Comenzar a las 12 horas de la dosis inicial.

Anexo 14. Hoja de vaciamiento de datos.

Hospital:

Nombre:

Fecha de nacimiento:

Peso al nacer (gramos):

Edad gestacional (semanas):

Sexo:

Historia clínica:

Apgar 1er y 5to minuto:

Estado nutricional (percentil):

Alteración fisiológica, para llenar con valores:

Parámetro.	Valor
PaO ₂ (mmhg)	
PaO ₂ /FiO ₂ con FiO ₂ en %	
Índice de oxigenación. PMAx <i>FiO</i> ₂ (%)/PaO ₂	
Presión media vía aérea. (cmH ₂ O).	
Ritmo diurético ml/kg/hora.	
Exceso de bases	
pH sanguíneo	

Alteración fisiológica, para llenar con escalas:

Parámetro.	Escalas		
Si requiere reanimación	Responde con máscara	Requiere intubación	Requiere medicamentos
Expansores ml/kg	10	15-30	Más de 30
Agentes inotrópicos	1	2	3 o más
Respuesta diurética	Responde a expansores	Responde a diuréticos	No responde
Estado de Conciencia	Responde a estímulos	Responde al dolor	No responde
Convulsiones	Simple	Múltiples	

Principales diagnósticos al egreso.

- Enfermedad de membrana hialina
- Bronconeumonía ó sepsis sistémica Temprana
- Bronconeumonía ó sepsis sistémica Tardía
- Asfixia.
- Broncoaspiración de meconio
- Displasia broncopulmonar (grado II-III)
- Enterocolitis necrosante (grado II-III)
- Hemorragia intraventricular (grado III-IV)
- Hipertensión pulmonar
- Encefalopatía hipóxico isquémica (grado II-III)
- Bloqueo aéreo.
- Malformación (Especificar tipo)
- Otros (Especificar)

Estado al egreso:

- Vivo.
- Fallecido.

Estadía en ventilación:

Estadía Hospitalaria:

Producción científica del autor sobre el tema de la tesis.

- 1- Asfixia Grave: Valor predictivo de la gasometría inicial en la evolución a corto plazo. Coautor. Revista Mediacentro. Electrónica. Vol 4 No 1: 2000. ISSN 1029-3043
- 2- Neurodesarrollo en recién nacidos ventilados con menos de 1 500 gramos. Coautor. Revista Cubana de Pediatría. Vol 72. No 4: 2000. ISSN 0034-7531
- 3- Estudio sobre neonatos ventilados en Ciudad Habana en el año 2004. Autor principal. Revista Habanera de Ciencias Médicas. Vol 6 No 2: 2007. ISSN 1729-519
- 4- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en neonatos. Autor principal. Revista Habanera de Ciencias Médicas. Vol 6 No 4: 2007. ISSN 1729-519
- 5- Síndrome de disfunción múltiple de órganos en neonatos intervenidos quirúrgicamente. Autor principal. Revista Habanera de Ciencias Médicas. Vol 6 No 4: 2007. ISSN 1729-519
- 6- Instrumento pronóstico para evaluar el riesgo de muerte en recién nacidos ventilados. Año 2007. Tesis de maestría en "Atención Integral al Niño".

Presentaciones del autor sobre el tema de la tesis.

1. Variables clínicas que incidieron en la muerte de pacientes ventilados. Póster. Autor principal. Jornada Centro Occidental de Cuidados Intensivos. 1999
2. Mortalidad neonatal en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Póster. Autor principal. Jornada Centro Occidental de Cuidados Intensivos. 1999
3. Neurodesarrollo en recién nacidos ventilados con menos de 1500 gramos. Coautor. Congreso Mundial para Ciencias biomédicas (Internet). 2000
4. Asfixia Perinatal. Mesa de Discusión Coordinada. Ponente. Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología. 2004.

5. Mortalidad neonatal en recién nacidos ventilados. Jornada Internacional de Atención Pediátrica. Hospital Pediátrico Universitario "William Soler". Póster. Autor principal. 2007.
6. Síndrome de disfunción múltiple de órganos en neonatos. Jornada Internacional de Atención Pediátrica. Hospital Pediátrico Universitario "William Soler". Póster. Autor principal. 2007.
7. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en neonatos. Jornada Internacional de Atención Pediátrica. Hospital Pediátrico Universitario "William Soler". Póster. Autor principal. 2007.
8. Controversia en el manejo de la hipoxemia en neonatos. Mesa de discusión coordinada. Ponente. Congreso Nacional de Pediatría. 2008.
9. Taller Nacional "Programa de desarrollo Materno Infantil". Ponente. 2008.
10. Escala de gravedad para evaluar la probabilidad de muerte en recién nacidos ventilados. Congreso Internacional de urgencias, emergencias y medicina intensiva. Póster. Autor principal. 2013.
11. Índice pronóstico para establecer riesgo de muerte en neonatos ventilados. Congreso Internacional de urgencias, emergencias y medicina intensiva. Póster. Autor principal. 2013.