

11249

17

Lej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ**

**MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN RECIEN NACIDOS PRETERMINO
PRETERMINO CON SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA.**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD
NEONATOLOGIA
PRESENTA
DRA. ROSA ELENA OLIVARES CANTO**

**ASESOR DE TESIS:
DR. ENRIQUE UDAETA MORA**

DRA. MONICA VILLA GUILLEN



MEXICO, D.F.

1998

269188

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

COLABORADORES

DRA. TERESA MURGUIA DE SIERRA

DRA. DINA VILLANUEVA GARCIA

**Dedico esta pequeña obra con especial cariño a
MIS PADRES porque gracias a su gran sacrificio y
amor he logrado concretar mis sueños.**

**A Fernando por toda la paciencia y cariño que
siempre me ha manifestado.**

**Con profundo agradecimiento a mis maestros
de Neonatología por su invaluable enseñanza.**

“ Nadie tiene la obligación de ser sabio, pero todos tenemos la responsabilidad de saber lo que nos comprometimos a aprender “

INDICE

INTRODUCCION	6
OBJETIVOS	8
MATERIAL Y METODOS	9
RESULTADOS	11
DISCUSION	14
APENDICE	18
BIBLIOGRAFIA.....	29

RESUMEN

Introducción. El Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR), ocurre principalmente en el recién nacido pretérmino y se manifiesta como falla respiratoria aguda secundaria a la pérdida de estabilidad alveolar que lleva a colapso pulmonar.

Objetivos. 1) Conocer la incidencia del SDR en el Hospital Infantil de México, 2) Evaluar respuesta en los pacientes que recibieron surfactante. 3) Determinar la morbi-mortalidad de los pacientes con SDR. 4) Identificar factores de riesgo asociados a mortalidad. 5) Evaluación de SNAP como índice pronóstico de mortalidad en pacientes con SDR.

Material y Métodos. Se realizó un estudio retrospectivo, donde se incluyeron a recién nacidos pretérmino con diagnóstico de SDR admitidos a la UCIN del Hospital Infantil de México de enero de 1993 a diciembre de 1997. Las variables estudiadas fueron edad, sexo, peso, antecedentes perinatales, evolución pulmonar pre y pos aplicación de surfactante, complicaciones durante el curso clínico, causas de defunción, días estancia hospitalaria y valoración de SNAP. Los resultados fueron analizados mediante el paquete estadístico EPI-INFO versión 6.

Resultados. Durante el período estudiado ingresaron 973 pacientes, se identificaron 98 recién nacidos pretérmino con SDR, lo cual representó una incidencia del 10.13%. Predomino el sexo masculino sobre el femenino con una relación de 2.4:1. La media y desviación estándar de la edad gestacional y peso al nacimiento fue de 31.6 +2.8 y 1,435+476g respectivamente. A 77 pacientes (78.6%) se les aplicó surfactante exógeno y se observó una disminución significativa del índice de oxigenación (IO) en el 75% de los pacientes que recibieron surfactante. Las complicaciones más frecuentes durante el curso clínico fueron: sepsis 49(50.0%), hemorragia intraventricular (HIV) 47(48.0%), persistencia del conducto arterioso (PCA) 46(46.9%), displasia broncopulmonar (DBP) 22(22.4%), síndrome de fuga aérea 22(22.4%) y enterocolitis necrosante 15(15.3%). Los pacientes con DBP tuvieron una sobrevida del 86.3%. Del total de pacientes 48 fallecieron (49.0%). Los principales factores asociados a la mortalidad de estos pacientes fueron leucopenia (RR 9.80 IC95% 1.20-443.5), peso al nacer <1,500g (RR 7.70 IC95% 2.81-21.9), neumotórax (RR 6.32 IC95% 1.22-61.63) y edad gestacional <30 semanas (RR 6.20 IC95% 2.28-18.3). La puntuación de SNAP >19 tuvo una relación estadísticamente significativa con la mortalidad de estos pacientes (RR 14.4 IC95% 3.02-133.38).

Conclusiones. 1. La incidencia del SDR fue del 10.13% en el período estudiado. 2. Se observó mejoría de los índices de función pulmonar en la mayoría de los pacientes que recibieron surfactante. 3. Las complicaciones más frecuentes fueron sepsis, HIV y PCA. 4. Los principales factores asociados a mortalidad fueron leucopenia, bajo peso al nacer y neumotórax. 5. La mortalidad en pacientes con SDR y la valoración de SNAP >19 tuvo una adecuada correlación.

INTRODUCCION

El Síndrome de Dificultad Respiratoria mejor conocido desde el punto de vista anatomopatológico como Enfermedad de Membranas Hialinas, ocurre generalmente en el recién nacido pretérmino y se manifiesta como falla respiratoria aguda secundaria a la pérdida de estabilidad alveolar que lleva a colapso y atelectasia del pulmón.

Aunque el síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido pretérmino es una entidad compleja, la deficiencia de surfactante pulmonar es su principal origen. Gruenwald (1), Avery y Mead (2) a finales de los cincuenta demostraron el papel del surfactante en el mantenimiento de la estabilidad pulmonar, así como su relación con la incidencia de la enfermedad de membrana hialina. Una década más tarde intentos fallidos fueron realizados (3,4) para tratar a estos mismos pacientes con nebulizaciones de dipalmitoil fosfatidilcolina (principal componente del surfactante pulmonar) dentro de pulmones de recién nacidos prematuros. En la década de los setenta diversos estudios reportaron resultados prometedores en animales (5-12). El primer reporte confirmado sobre el tratamiento satisfactorio con surfactante en neonatos humanos fue publicado por Fujiwara y colaboradores en 1980 (13). Desde entonces múltiples estudios han demostrado que el uso de surfactante exógeno mejora en forma importante la función pulmonar y disminuye la incidencia del síndrome de fuga aérea (14,15).

En los últimos años se ha observado un dramático incremento en la sobrevivencia de recién nacidos de muy bajo peso, lo cual ha sido logrado principalmente a la disponibilidad y administración de surfactante exógeno (16,18).

Sin embargo, después de haberse demostrado un aparente beneficio con la utilización de surfactante, se empezaron a describir la asociación de dicho tratamiento con el incremento de diferentes complicaciones, como persistencia del conducto arterioso, hemorragia pulmonar, displasia broncopulmonar y hemorragia intraventricular (19-21).

Fujiwara fue el primero en observar un incremento en la incidencia de persistencia del conducto arterioso (PCA) hemodinamicamente significativo en pacientes tratados con surfactante (13). Hasta ahora solo uno de los nueve estudios de administración profiláctica de surfactante natural sugiere un aumento en la aparición de PCA (22). De los estudios aleatorios con tratamiento de rescate solo el realizado por Raju (23) demuestra un incremento en el riesgo de PCA en estos pacientes. Sin embargo, aunque algunos estudios reportan una alta incidencia de PCA después del uso de surfactante, subsecuentes trabajos no lo apoyan (14,15,24-26) y un reciente metaanálisis descarta dicha asociación (27).

La frecuencia de hemorragia pulmonar en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria es baja (<5%), con el uso de surfactante el riesgo incrementa aproximadamente en un 50%, al parecer se ha visto influenciado por factores como bajo peso al nacer, el tipo de surfactante y la estrategia de tratamiento empleada (19). Diversos autores han observado un incremento en el riesgo de hemorragia pulmonar (HP) en neonatos que recibieron surfactante artificial como manejo del síndrome de dificultad respiratoria (28-30). El papel

que juega el tratamiento con surfactante en el incremento del riesgo de hemorragia pulmonar continua incierto. Se cree que el mejoramiento de la función pulmonar secundario al tratamiento con surfactante reduce la resistencia vascular pulmonar (31-33) provocando un incremento del corto circuito de izquierda a derecha a través del conducto arterioso lo cual eleva la presión de la arteria pulmonar ocurriendo así edema pulmonar y subsecuentemente hemorragia pulmonar.

Podría ser lógico pensar que la disminución de neumotórax y de los requerimientos de oxígeno secundarios al uso de surfactante disminuirían también el daño pulmonar crónico en los pacientes tratados, sin embargo múltiples estudios han demostrado lo contrario (34-36) y se reporta una incidencia mayor del 45% en el grupo de pacientes con peso menor de 750grs que recibieron surfactante (22).

La frecuencia de hemorragia intraventricular esta inversamente relacionada con el peso al nacimiento. En recién nacidos <1,000grs la incidencia es del 50-60%, mientras que para aquéllos de 1,000-1,500grs es solo del 10-20% (37-39). En las unidades de cuidados intensivos se ha observado como la instilación de surfactante mejora rápidamente el intercambio gaseoso, esto puede, sin embargo pagarse a un precio muy alto, pues la administración de surfactante a menudo esta asociada con cambios hemodinámicos importantes. El flujo sanguíneo fluctúa en un 30%, tales cambios pueden estar asociados con el incremento de hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular que algunos autores reportan en recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria que fueron tratados con surfactante exógeno (40).

A pesar de los importantes mejoramientos realizados en las pasadas tres décadas en el diseño y uso de ventiladores mecánicos convencionales y una variedad de nuevas modalidades terapéuticas, el síndrome de dificultad respiratoria continua siendo una causa mayor de morbilidad y mortalidad entre recién nacidos de bajo peso que ingresan a las unidades de cuidados intensivos neonatales.

El interés del presente estudio es conocer las principales características de estos pacientes, e identificar los principales factores asociados a su mortalidad para mejorar su evolución y pronóstico.

OBJETIVOS.

Los objetivos de este estudio son:

- 1) Conocer la incidencia del Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) en recién nacidos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Infantil de México en un período de cinco años.
- 2) Evaluar respuesta de la función pulmonar en pacientes que recibieron surfactante.
- 3) Determinar cuáles son las principales causas de morbi-mortalidad.
- 4) Identificar factores de riesgo asociados a mortalidad en este grupo de pacientes.
- 5) Valoración de la escala de SNAP como índice pronóstico de mortalidad secundaria a SDR en recién nacidos pretérmino que ingresaron a la UCIN.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y retrolectivo donde se incluyeron a todos aquéllos recién nacidos pretérmino con el diagnóstico de Síndrome de Dificultad Respiratoria que fueron admitidos al servicio de Neonatología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" del 1° de enero de 1993 al 31 de diciembre de 1997.

Se incluyeron a todos los recién nacidos con edad gestacional menor de 37 semanas que presentaron patología pulmonar diagnosticada como SDR de acuerdo a los criterios operacionales.

Se excluyeron a recién nacidos con edad mayor a 37 SDG, hijos de madre diabética y malformaciones congénitas mayores.

Se revisaron los expedientes del archivo clínico de 246 pacientes de los cuales se eligieron 98 de acuerdo a los criterios de inclusión.

Las variables estudiadas fueron: edad (cronológica y gestacional), sexo, peso, procedencia y hospital de referencia. Antecedentes perinatales como edad materna, control prenatal, complicaciones durante el embarazo, uso de esteroides, tipo de parto y evaluación de Apgar. Evolución ventilatoria pre y pos aplicación de surfactante. Complicaciones durante el curso clínico, causa de defunción y días de estancia. A cada paciente estudiado se le realizó la valoración de SNAP como índice pronóstico de mortalidad.

CRITERIOS OPERACIONALES

1) Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR). El diagnóstico fue realizado a los 7 días de vida de acuerdo a la evolución del paciente. La presentación clínica clásica comprende datos de dificultad respiratoria progresiva durante las primeras seis horas de vida con un incremento en los requerimientos de oxígeno y necesidad de asistencia ventilatoria con una $FiO_2 > 40\%$ para mantener una PaO_2 mayor de 50mmHg, junto con el hallazgo radiológico de infiltrado reticulogranular de acuerdo a la siguiente clasificación:

Grado I. Rebasa la silueta cardiaca

Grado II. Rebasa la silueta cardiaca sin llegar a la pared costal

Grado III. Rebasa la silueta cardiaca llegando a la pared costal

Grado IV. Opacidad de ambos hemitórax que borra la silueta cardiaca.

2) Displasia Broncopulmonar (DBP). Dependencia de oxígeno por más de 28 días relacionado con datos de dificultad respiratoria con hipoxemia e hipercapnea, y necesidad de oxígeno para mantener una $PaO_2 > 50\text{mmHg}$ o saturación de oxígeno $> 88\%$ por oximetría de pulso, además de hallazgos radiológicos de acuerdo a la clasificación de Northway o bien por estudio histopatológico de aspirado bronquial.

3) Persistencia del Conducto Arterioso (PCA). El diagnóstico fue realizado por la aparición de un soplo sistólico, hiperactividad precordial, pulsos saltones en las cuatro extremidades con una presión de pulso >30mmHg y hepatomegalia, junto con hallazgos radiológicos que manifiesten cardiomegalia o congestión vascular pulmonar o bien por estudio ecocardiográfico.

4) Hemorragia Intraventricular (HIV). Diagnosticada por estudio ultrasonográfico de acuerdo a la clasificación de Papile.

5) Sepsis Neonatal. Datos clínicos de infección, inestabilidad hemodinámica y/o hemocultivo positivo.

6) Enterocolitis Necrosante (ECN). Presencia de residuos gástricos, distensión abdominal, dibujo de asas y neumotosis intestinal. Incluimos solo la clasificación II y III de Bell.

7) Anemia. Cifra de hematócrito <35%

8) Policitemia. Cifra de hematócrito >65%

9) Leucopenia. Leucocitos totales <5,000/mm³

10) Neutropenia. Neutrófilos totales <1,000/mm³

11) Trombocitopenia. Plaquetas <100,000/mm³

12) Normoblastemia. Normoblastos >21%

13) Hiperglucemia. Glucosa sérica >150mg/dl.

INDICES DE FUNCION PULMONAR

1. Gradiente alveolo-arterial (A-a DO₂), es un índice que valora alteración en el intercambio.

A-aDO₂=PAO₂-PAO₂ >250mmHg = falla respiratoria
<250mmHg = mejoría

2. Relación arterioalveolar (Ra-A), es una medida de la diferencia de la presión parcial de oxígeno en sangre arterial y el gas alveolar.

Ra-A= $\frac{PaO_2}{PiO_2 - PCO_2}$ <0.22 indicativo de aplicación de surfactante
>0.22 mejoría

3. Índice de oxigenación (IO₂), es el producto de la presión media de la vía aérea por la FiO₂ sobre la PaO₂.

IO₂=FiO₂ x PMVA x 100 >15% compromiso respiratorio severo
PaO₂ posductal <15% mejoría

Los resultados fueron analizados mediante el paquete estadístico EPI-INFO versión 6

RESULTADOS

Durante el período de estudio ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos 973 pacientes de los cuales noventa y ocho fueron recién nacidos pretérmino con Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR), correspondiendo a una incidencia de 10.13%.

La edad en horas a su ingreso varió de 2 a 96 hrs con una media de 19.64+16.31. La media y desviación estándar de la edad gestacional y peso al nacimiento fue de 31.6+2.8sem y 1,435+476gr con un rango de (24 a 35.3 sem y 62 a 2,400g) respectivamente. Tabla #1 Sesenta y nueve pacientes fueron del sexo masculino (70.4%) y veintinueve (29.6%) del sexo femenino con una relación de 2.4:1.

La gran mayoría de nuestros pacientes fueron trasladados del área metropolitana (Edo. de México y D.F) 93(94.9%) y en un alto porcentaje provenían de hospitales del sector salud 67(68.4%) y 31(31.6%) de clínicas particulares.

Cabe mencionar que casi la mitad de las madres de nuestros pacientes 45(45.9%) no tuvieron control prenatal o éste fue irregular, además 23(23.5%) eran adolescentes. Llama la atención observar que solo 8 pacientes (8.2%) recibieron esteroide prenatal. Las complicaciones durante el embarazo más frecuentemente encontradas fueron cervicovaginitis 29(29.6%), sangrado transvaginal 22(22.4%), hipertensión gestacional 20(20.4%), infección de vías urinarias >12hrs 5(5.0%).

Se encontraron 10 productos gemelares (10.2%), siete fueron primeros gemelos y tres segundos gemelos.

Se obtuvieron por vía vaginal 42 pacientes (42.9%) y 56(57.1%) por vía abdominal.

En cuanto al Apgar encontramos una puntuación menor o igual de 6 a los cinco minutos en 32 pacientes lo cual representa el 32.7% de la población estudiada. Existe una relación estadísticamente significativa entre este grupo de pacientes y la presencia de normoblastemia mayor de 21% (RR 4.35 IC95% 1.38-14.0 p<0.05).

A su ingreso se identificaron las siguientes alteraciones hematológicas: anemia 10(10.2%), leucopenia 9(9.2%), neutropenia 4(4.1%), trombocitopenia 16(16.3%) y normoblastemia 20(20.4%).

En relación al grado de SDR 43 pacientes (43.9%) correspondieron al Grado II, 33(33.7%) al Grado III, 17(17.3%) al Grado IV y solo 5 pacientes se clasificaron como Grado I lo cual corresponde al 5.1% del total.

De los 98 pacientes estudiados a 21(21.4%) no se les aplicó surfactante, en la mayoría de los casos por gravedad clínica, de los 77 restantes a 37(48.1%) se les administraron dos dosis, a 20(26.0%) una sola dosis, a 15(19.5%) tres dosis y solo a 5(6.5%) se les aplicaron un total de cuatro dosis.

De los 77 pacientes que recibieron surfactante 52(67.5%) recibieron surfactante natural (Survanta) y 25(32.5%) recibieron surfactante sintético (Exosurf). Tabla #2

En cuanto a la función pulmonar pudimos apreciar que el 88.8% de nuestros pacientes tenían un Ia/A menor de 0.22 a su ingreso, posterior a la administración de surfactante solo el 44.9% de éstos presentaron un Ia/A >0.25. El I02 fue mayor al 15% en el 59.2% de los pacientes y posterior a la administración de surfactante el 74.5% mejoraron presentando un I02 <15%. El GA/a fue mayor de 250mmHg en el 87.8% de todos nuestros pacientes y el 54.1% de éstos mostró mejoría disminuyendo a menos de 250mmHg. Gráfica #1-3.

En general los pacientes requirieron pocos días de ventilación mecánica con una media de 7.49+7.08, rango de 1 a 40 días.

Las complicaciones durante el curso clínico de estos pacientes (Gráfica #4) fueron Sospecha de Sepsis 49(50.0%) corroborada en 29 pacientes (29.6%) por medio de hemocultivo. La meningitis como complicación de sepsis en pacientes con SDR se observó en 4(4.1%), en todos fue tardía. Los germenés más frecuentemente aislados de 29 pacientes fueron Klebsiella pneumoniae 15(51.7%), Estafilococo coagulasa negativo 4(13.8%) y Pseudomonas 2(6.9%), entre otros.

Otra complicación frecuente entre nuestros pacientes fue la hemorragia intracraneana presentándose en 47(48.0%) y siendo más frecuentes los grados III 12(25.5%) y Grado IV 19(40.4%). La leucomalacia periventricular solo ocurrió en 7(7.1%) e hidrocefalia poshemorrágica en 8(8.2%) de éstos solo a 4 pacientes se les colocó válvula de derivación ventriculoperitoneal. Llama la atención la asociación de hemorragia intraventricular con normoblastemia mayor o igual a 21% la cual fue estadísticamente significativa (RR 4.31 IC95% 1.30-16.49), esta relación es aún más clara con la HIV GIV encontrando una (RR 8.22 IC95% 1.90-37.55 p<0.05).

La Persistencia del Conducto Arterioso (PCA) se observó en 46 pacientes (46.9%), realizándose el diagnóstico mediante ecocardiografía en el 41.3% de éstos.

En 22 pacientes se presentó DBP su incidencia en pacientes manejados en ventilación mecánica fue del 22.9%, en estos mismos pacientes se observó una sobrevida del 86.3%. Del total de pacientes a 30/98 se les realizó estudio histopatológico para DBP, correspondiendo a Grado I 12(40.0%), Grado II 8(26.7%), Grado III 9(30.0%) y Grado IV 1(3.3%).

Se presentó Síndrome. de fuga aérea en 22 pacientes (22.4%), 12 correspondieron a neumotórax y 10 a enfisema intersticial.

Se encontró enterocolitis necrosante en 15 pacientes correspondiendo al 15.3%.

La hemorragia pulmonar se presentó en 11 pacientes (11.2%) y 8 de ellos (72.7%) la presentaron posterior a las 72hrs de vida. Su relación con la persistencia del conducto arterioso no fue significativamente estadística (RR 2.15 IC95% 0.50-10.7 p>0.05).

Las complicaciones metabólicas más frecuentes fueron hiperbilirrubinemia 36(36.7%), insuficiencia renal aguda 22(22.4%) e hiperglucemia en 20(20.4%).

Observamos hipertensión pulmonar diagnosticada clínicamente en 6 pacientes lo que representó una incidencia del 6.12%, a ninguno de estos pacientes se les realizó el diagnóstico por estudio ecocardiográfico.

Dentro de los factores asociados a mortalidad en el grupo de pacientes estudiados que fueron estadísticamente significativos encontramos leucopenia (RR 9.80 IC95% 1.20-443.5 $p<0.05$) peso al nacer $<1,500$ g (RR 7.70 IC95% 2.81-21.9 $p<0.001$), neumotórax (RR 6.32 IC95% 1.22-61.63 $p<0.05$), edad gestacional <30 sem (RR 6.20 IC95% 2.28-18.3 $p<0.001$) y hemorragia pulmonar (RR 5.54 IC95% 1.04-54.74 $p<0.05$), entre otros. Tabla #3.

De los 98 pacientes estudiados 48 fallecieron (49.0%), de éstos 23(47.9%) murieron dentro de las primeras 72hrs de vida, a 17 de los pacientes fallecidos (35.4%) se les realizó estudio posmortem.

La distribución del peso en los pacientes que fallecieron con peso <999 gr fue de 18/48(37.5%), 1000-1499 gr 19/48(39.6%), 1500-1,999 gr 9/48 (18.7%) y en los de 2000-2500 gr 2/48(4.2%). Gráfica #5

Dentro de las cinco principales causas de muerte se encontraron: hemorragia intracraneana 16(33.3%), choque séptico 12(25.0%), hipertensión pulmonar 7(14.6%), hemorragia pulmonar 6(12.5%), neumotórax 5(10.4%), permutares extrema 1(2.1%) y en un paciente a pesar de haberse realizado el estudio patológico no se logro determinar la causa de muerte. Tabla # 4

De los 50 pacientes que sobrevivieron, 27 tienen seguimiento (54.0%), de los cuales nueve presentan actualmente algún grado de retraso en el desarrollo psicomotor, de éstos, nueve tienen cuadriparesia espástica, cinco son epilépticos con tratamiento anticonvulsivo, tres tienen hipoacusia severa y uno presenta atrofia óptica bilateral.

La estancia hospitalaria en nuestros pacientes tuvo un rango de 1 a 174 días con una media de 26.41 ± 31 .

La evaluación de SNAP en nuestra población varió de 1 a 35 con una media de 13.48 ± 7.16 . La relación de la puntuación mayor o igual a 19 con el fallecimiento de pacientes con SDR fue estadísticamente significativa (RR 14.4 IC95% 3.02-133.38 $p<0.001$).

DISCUSION

El síndrome de dificultad respiratoria continúa siendo el problema respiratorio más frecuente entre los recién nacidos pretérmino y su incidencia varía inversamente con la edad gestacional. En nuestra institución en los últimos cinco años representó el 10.3% de los ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. En México, se refiere una frecuencia de 10 a 15% para niños con peso menor a 2,500g (41) y en el Centro Médico La Raza se informó que 51% de sus ingresos corresponde a este síndrome.

En este estudio encontramos que el sexo masculino es más frecuentemente afectado que el femenino, con una relación de 2.4:1, lo cual ya ha sido reportado por otros autores (42), esto tal vez se explicó por el metabolismo de la sustancia tensoactiva. Torday y Nielsen (43) han demostrado que la relación L/E, el contenido de fosfatidilcolina saturada, fosfatidilglicerol y la concentración de cortisol en el líquido amniótico de los fetos masculinos son menores en comparación con los femeninos de la misma edad gestacional por 1.5 a 2 semanas. Similar a lo reportado en el Instituto Nacional de Perinatología por Cazáres y Udaeta (44) no encontramos una relación estadísticamente significativa entre el sexo y la mortalidad ($p > 0.05$), sin embargo en la literatura se describe que la mortalidad es significativamente más alta en hombres que en mujeres (20,42).

Debido a que nuestra institución no cuenta con unidad de tococirugía recibimos a pacientes de otros centros hospitalarios que carecen de recursos necesarios para su atención. Observamos que el promedio de edad a su ingreso fue de 19.64+16.31 horas lo que podría representar un factor importante en la evolución y pronóstico de estos niños. Por otro lado la mayoría no tuvo una adecuada vigilancia prenatal y un mínimo porcentaje de las madres recibieron esteroide prenatal, a pesar de que muchos de estos pacientes nacieron por cesárea. Estudios multicéntricos controlados recientemente han demostrado un efecto benéfico cuando son usados conjuntamente esteroide prenatal y surfactante (45-47).

El 32.7% de los niños estudiados presentaron un Apgar menor o igual de 6 a los cinco minutos lo cual ha sido considerado como diagnóstico probable de asfixia al nacer en recién nacidos pretérmino, sin embargo algunos autores mencionan que la evaluación de Apgar tiene una limitada correlación en predecir morbilidad y mortalidad inmediata en el recién nacido pretérmino (48). En este estudio observamos que existe una asociación significativa entre una calificación de Apgar menor de 6 a los cinco minutos y normoblastemia mayor o igual de 21% (RR 4.35 IC95% 1.38-14.0).

A un alto porcentaje (78.6%) de nuestros pacientes se les aplicó surfactante, la mayoría de origen natural y el 88.8% de ellos recibieron la primera dosis con una relación arterio-alveolar menor o igual a 0.22, este índice ha sido universalmente empleado para decidir la aplicación de surfactante gracias a su alta sensibilidad en detectar compromiso respiratorio severo. Sin embargo no todos los recién nacidos que reciben surfactante responden a este tratamiento, Charon y colaboradores (49) analizaron la respuesta a esta terapia considerando mejoría cuando posterior a la aplicación de surfactante la relación a/A

aumentaba igual o más de 0.30, encontrando una respuesta rápida en el 55% de los pacientes, una ausencia de respuesta en el 24% de estos mismos pacientes y el resto lo hicieron en forma transitoria. Nosotros observamos una mejoría rápida de la relación a/A igual o mayor de 0.25 en solo el 45% de los pacientes a quienes se les aplicó surfactante con una relación menor de 0.25. Sin embargo cuando se analizó el índice de oxigenación (IO) pre y pos surfactante encontramos que un 74.5% de los pacientes mostraron mejoría disminuyendo este índice a una cifra menor del 15%, lo cual también ha sido reportado por otros autores (50). La falta de respuesta al tratamiento con surfactante ha sido observado en un mínimo porcentaje de pacientes tratados (9%) y muchos de estos pacientes presentaron asfixia, PCA hemodinamicamente significativa, otro factor relacionado es la calidad del surfactante empleado y además se ha observado que aquellos pacientes con una relación a/A muy baja responden menos a la terapia, lo que puede ser útil como valor pronóstico a nivel pulmonar.

Existe una clara evidencia que el uso de surfactante ha disminuido la incidencia del síndrome de fuga aérea pero menos claro ha sido su efecto en la incidencia de hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrosante y persistencia del conducto arterioso e incluso algunos autores mencionan que estas complicaciones incrementan con esta terapia. (35)

En el presente estudio encontramos una alta morbilidad en pacientes con SDR que en su mayoría recibieron surfactante. La persistencia del conducto arterioso (PCA) fue encontrada en el 46% de nuestros pacientes lo cual resulta por arriba de lo reportado en distintas series (42,20,27). Bruce Ferrara reporta una incidencia del 65% en pacientes menores de 26 semanas manejados con surfactante contra un 36% en los que no fueron manejados con surfactante.(51)

La sepsis neonatal representa uno de los principales problemas a los que nos enfrentamos sobretodo en el recién nacido pretérmino debido a que puede empeorar su curso clínico, en este estudio se encontró sospecha de sepsis en la mitad de todos nuestros pacientes y solo se corroboró en el 29.6% de ellos, el germen más frecuentemente aislado fue *Klebsiella pneumoniae* lo cual este en relación con la flora nosocomial de la sala. Este porcentaje de aislamientos fue mucho menor a lo reportado en el Proyecto Neonatal de Estocolmo en el año de 1997, donde reportan 41.5% de hemocultivos positivos de 291 pacientes con sospecha de sepsis. (20)

La hemorragia intraventricular ocurrió en el 48% de nuestra población y los Grados III y IV fueron los más frecuentemente observados, en estudios de metaanálisis se ha reportado una incidencia del 16 al 74% en pacientes que han recibido surfactante.(52) Harry reporta una incidencia del 41% entre pacientes de 600 a 750g no encontrando un incremento significativo de esta alteración con el uso de surfactante y además reporta que en este grupo de pacientes no existe un riesgo incrementado de presentar HIV Grado III y IV lo cual es distinto a lo que nosotros reportamos. (53)

Como dato interesante encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la hemorragia intraventricular y normoblastemia mayor o igual a 21%, esta última

también la encontramos asociada con una calificación de Apgar baja lo cual podría estar relacionado a Asfixia dentro de la población estudiada.

La incidencia de displasia broncopulmonar varía grandemente en diferentes series estudiadas, nosotros la encontramos en el 22.4% de nuestros pacientes lo cual es semejante con lo reportado por Dusick (54) quien la reporta en el 29.0% de pacientes pretérmino asistidos con ventilación mecánica. La gran mayoría de autores coinciden en demostrar un incremento en la incidencia de DBP en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria que recibieron surfactante (34-36,47,53). Además encontramos una alta sobrevida en estos mismos pacientes al igual que lo reportado por otros autores (42).

La hemorragia pulmonar se presentó en el 11.2% de la población, poco mayor a lo encontrado en la literatura donde se reporta menor del 5% (19) y su relación con la persistencia del conducto arterioso continúa siendo controversial. En nuestro estudio no encontramos una relación estadísticamente significativa entre la hemorragia pulmonar y la persistencia del conducto arterioso ($P > 0.05$), lo cual también ha sido descrito por otros autores (28), además la gran mayoría de pacientes presentaron el evento posterior a las 72hrs de aplicación de surfactante y de que el conducto se hiciera manifiesto.

En un estudio Latino Americano (55) se reporta un incremento en la aparición de enfisema intersticial, hemorragia pulmonar, PCA, DBP, sepsis y ECN entre el grupo de pacientes que recibieron surfactante en comparación con aquéllos que no lo recibieron. Todas estas complicaciones fueron observadas en nuestros pacientes con una frecuencia mayor de lo reportado en otros estudios.

Se encontró que dentro de los factores directamente relacionados con la mortalidad de estos niños fueron la leucopenia, el peso menor de 1,500 grs, edad gestacional menor de 30 semanas, así como la presencia de neumotórax y hemorragia pulmonar ($P < 0.05$), lo cual ha sido descrito por otros autores (20,42,53). En nuestro estudio la mortalidad en recién menores de 1,500g fue elevada mientras que en la literatura norteamericana se reporta del 24.0% en este mismo grupo de pacientes.

La mortalidad fue muy alta en nuestra población (49.0%), en comparación con otros estudios (20,42) es importante señalar que casi la mitad de estos pacientes fallecieron en las primeras horas de su ingreso. Dentro de las principales causas de muerte destacan la hemorragia intraventricular, choque séptico e hipertensión pulmonar. Encontramos que la puntuación de SNAP elevada (> 19) se correlaciona adecuadamente con un incremento en el riesgo de mortalidad en recién nacidos pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria (56).

En nuestra población encontramos una elevada incidencia de secuelas neurológicas entre los pacientes que sobrevivieron destacando el retraso psicomotor y la epilepsia, se menciona que estas condiciones pueden ocurrir 2 a 5 veces más frecuentemente en recién nacidos prematuros de peso bajo cuando se comparan con recién nacidos de peso normal (57)

De acuerdo a los resultados obtenidos podemos concluir que la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria fue del 10.13% en el período estudiado. Se observó mejoría en los índices de función pulmonar en la mayoría de los pacientes que recibieron surfactante. Las complicaciones más frecuentes fueron sepsis, hemorragia intraventricular y persistencia del conducto arterioso. Los principales factores asociados a mortalidad fueron: leucopenia, bajo peso al nacer y neumotórax. La mortalidad fue elevada en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria y la valoración de SNAP >19 tuvo una adecuada correlación.

El mejor conocimiento sobre los factores que han contribuido en la mortalidad de estos pacientes y los esfuerzos que realicemos en función de una vigilancia perinatal adecuada, el uso de esteroide prenatal así como la atención al recién nacido en un medio hospitalario que cuente con todos los recursos necesarios para su manejo, serán decisivos para mejorar la evolución y pronóstico de estos niños.

APENDICE

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE _____ **REGISTRO** _____
EDAD ____ días
SEXO _____
FECHA DE INGRESO _____ **PROCEDENCIA** _____
DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN _____

ANTECEDENTES PERINATALES:

EDAD DE LA MADRE _____ **GESTA** _____ **CONTROL PRENATAL** _____
COMPLICACIONES _____
CESAREA _____ **PARTO VAGINAL** _____ **RPM** _____ hrs. **ESTEROIDES: SI** _____ **NO** _____
APGAR _____ **PESO** _____ **EDAD GESTACIONAL** _____
TRASLADO POR HIM .SI _____ NO _____ **COMPLICACIONES** _____
Hto _____ **Leucoc** _____ **Seg.** _____ **Band** _____ **Linf** _____ **Mon** _____ **Eo** _____ **Pla.** _____
Normoblastos _____

VENTILATORIO

SDR Rx Grado _____ **Tipo de ventilación** _____ **Parámetro** _____
Gasometría al ingreso _____
Edad al momento de aplicar Surfactante 1° _____ 2° _____ 3° _____
Dosis de Surfactante 1 () 2 () 3 () **Tipo de surfactante** _____
I a/A ingreso _____ Posterior 1° _____ 2° _____ 3° _____ dosis _____
GA/ aO2 ingreso _____ Posterior 1° _____ 2° _____ 3° _____ dosis _____
I Oxigenación ingreso _____ Posterior 1° _____ 2° _____ 3° _____ dosis _____
Parámetros del ventilador 72 Hrs. Después de aplicar surfactante _____
Días de ventilación Mecánica _____ **Días con O2** _____ **Alta con Oxígeno: SI** _____ **NO** _____

COMPLICACIONES

1) PCA SI _____ NO _____ **EDAD** _____ **Dx Clínico** _____ **Ecocardiograma** _____
 2) DBP SI _____ NO _____ **EDAD** _____ **Clase I () II () III () IV () histopatología** _____
 3) Infección Temprana _____ Tardía _____ **Germen** _____ **PL nl () Meningitis () Germen** _____
 4) Síndrome de fuga aérea SI () NO () **EDAD** _____ **Tipo** _____
 5) Hemorragia Pulmonar SI () NO () **EDAD** _____
 6) Hemorragia Intracraneana SI () NO () **EDAD** _____ **Clasif. I () II () III () IV ()**
 7) Leucomalacia Periventricular SI () NO () **EDAD** _____
 8) Infarto Hemorrágico SI () NO () **EDAD** _____
 9) Hidrocefalia Poshemorrágica SI () NO () **EDAD** _____
 10) PO Colocación de VDVP SI () NO () **EDAD** _____
 11) Crisis convulsivas SI () NO () **EDAD** _____
 12) Apneas SI () NO () **EDAD** _____
 13) Enterocolitis Necrosante SI () NO () **EDAD** _____
 14) Retinopatía del Prematuro SI () NO () **EDAD** _____
 15) Ateraciones Metabólicas _____

DEFUNCION SI () NO () CAUSAS _____
SNAP Puntuación _____

SEGUIMIENTO

EDAD _____ **Peso** _____ **Percentil () Talla** _____ **Percentil ()**
PC _____ **Percentil ()**. **Gesell** _____
Peso al egreso : _____

Cuadro 1. Parámetros que valora SNAP

Tomado de Douglas K. Richardson.

Parámetros	1 punto	3 puntos	5 puntos
Presión sanguínea media(mmHg)			
Alta	66-80	81-100	> 100
Baja	30-35	20-29	< 20
Frec. cardiaca			
Alta	180-200	201-250	>250
Baja	80-90	40-79	<40
Frec. Respiratoria	60-100	> 100	-----
Temperatura(F)	95-96	92-94.9	< 92
PO2. mmHg	50-65	30-50	< 30
PO2/FiO2	2.5-3.5	0.3-2.49	< 0.3
PCO2.mmHg	50-65	66-90	> 90
Indice Oxígeno	0.07-0.20	0.21-0.40	>0.40
Hematocrito			
Alto	66-70	> 70	-----
Bajo	30-35	20-29	< 20
Leucocitos(x1000)	2.0-5.0	< 2.0	-----
%células inmaduras	> 0.21	-----	-----
Cuenta Neutrofilos	500-999	< 500	-----
Plaquetas (x1000)	30-100	0-29	-----
nitrógeno ureico (mg/dL)	40-80	> 80	-----
Creatinina (mg/dL)	1.2-2.4	2.5-4.0	> 4.0
Diuresis Horaria (mL/Kg/H)	0.5-0.9	0.1-0.49	< 0.1
Bilirrubina indirecta > 2Kg. (mg/dL)	15-20	> 20	-----
< 2kg. (mg/dL)	5-10	> 10	-----
Bilirrubina Directa (mg/dL)	>2.0	-----	-----
Sodio.(mEq/L)			
Alto	150-160	161-180	>180
Bajo	120-130	< 120	-----
Potasio.(mEq/L)			
Alto	6.6-7.5	7.6-9.0	>9.0
Bajo	2.0-2.9	< 2.0	-----
Calcio total(mg/dL)			
Alto	> 12	-----	-----
Bajo	5.0-6.9	< 5.0	-----
Glucosa o dextrostix (mg/mL)			
Alto	150-250	>250	-----
Bajo	30-40	< 30	-----
Bicarbonato en suero (mEq/L)			
Alto	> 33	-----	-----
Bajo	11-15	< 10	-----
pH sanguíneo	7.20-7.30	7.10-7.19	< 7.10
Convulsiones	única	múltiple	-----
Apnea	responde a estímulos	no responde	apnea total

Tabla # 1

EDAD Y PESO EN PACIENTES CON SDR

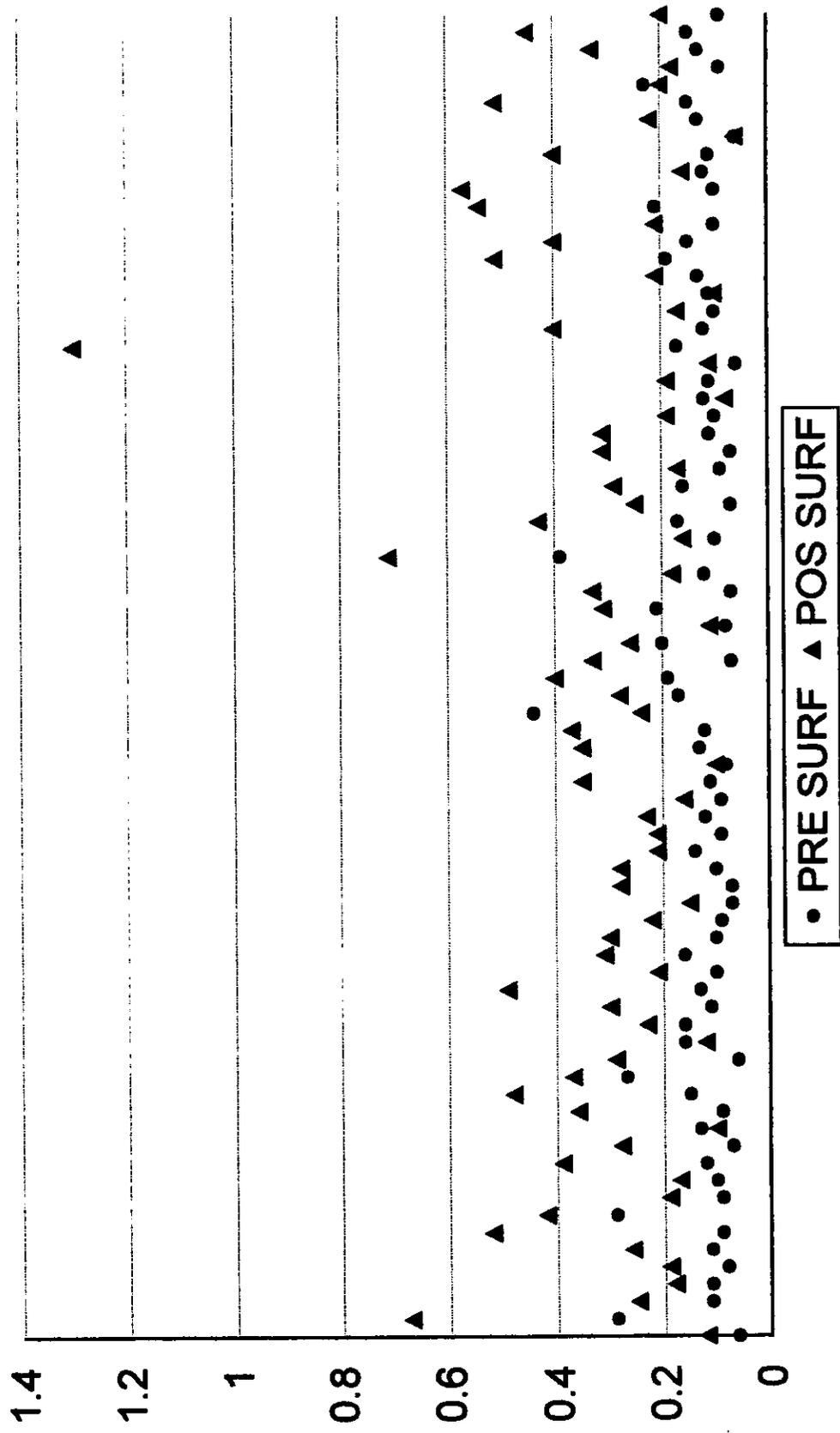
CARACTERÍSTICAS	X+DE	RANGO
Edad posnatal (hs)	19.64 + 16.31	(2 - 96)
Edad gestacional (sem)	31.59 + 2.76	(24 - 35.3)
Peso (gr)	1,435 + 475.89	(620 - 2,400)

Tabla # 2

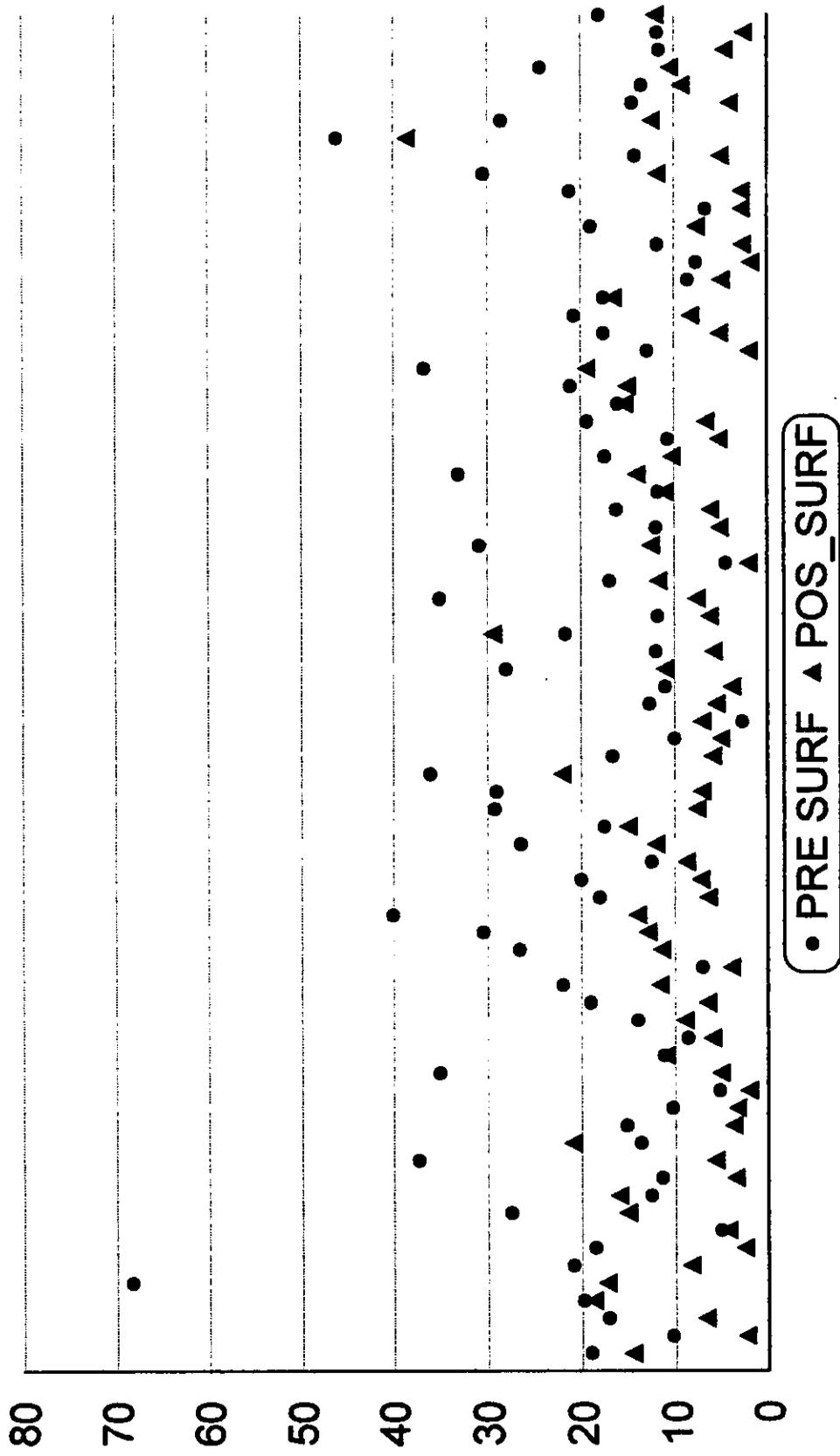
**TIPO DE SURFACTANTE EMPLEADO EN
PACIENTES CON SDR n = 77**

SURFACTANTE	n =	%
Natural	52	67.5
Sintético	25	32.5

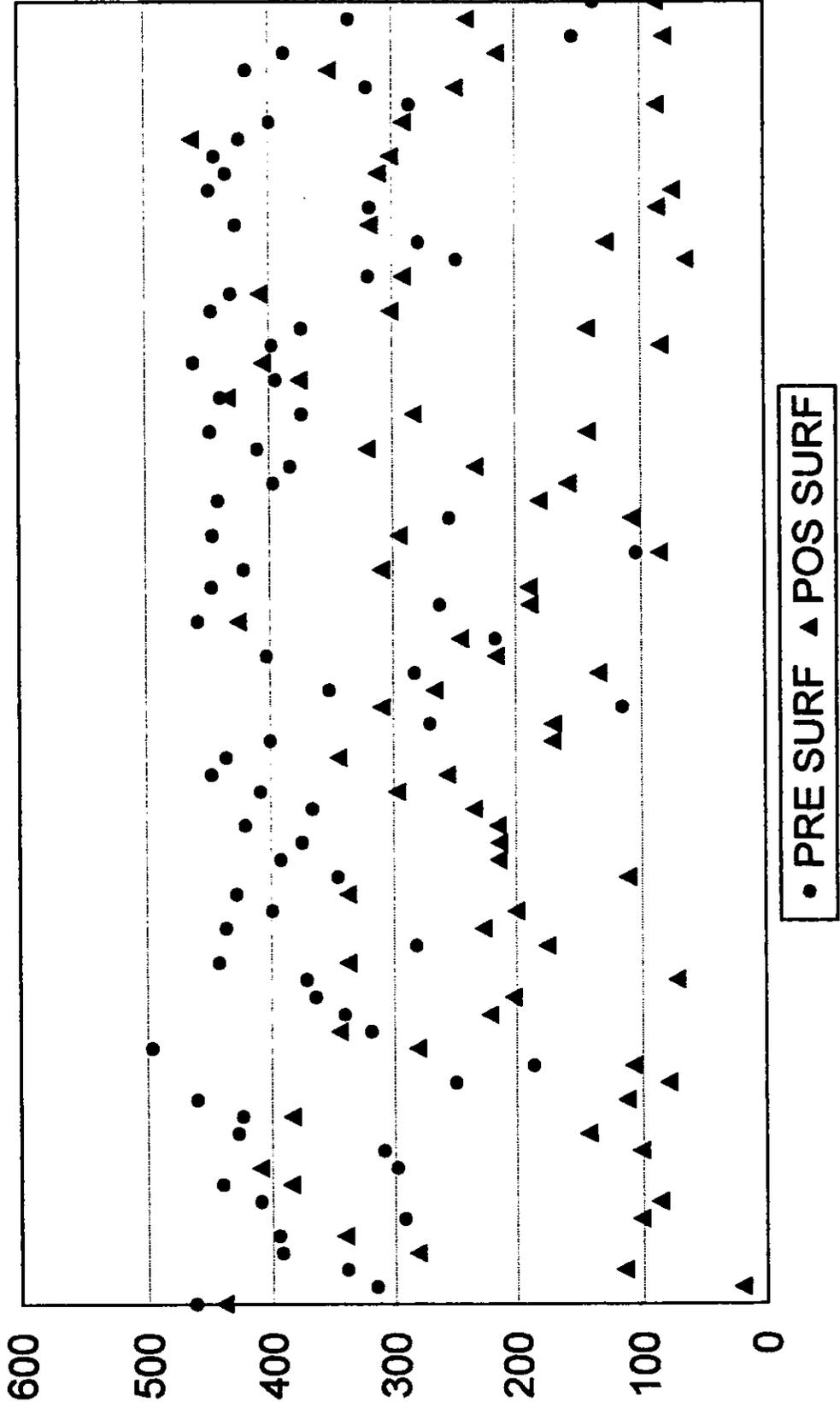
la/A Y SURFACTANTE



IO2 Y SURFACTANTE



GA/a Y SURFACTANTE



Gráfica # 4 MORBILIDAD EN PACIENTES CON SDR

n = 98

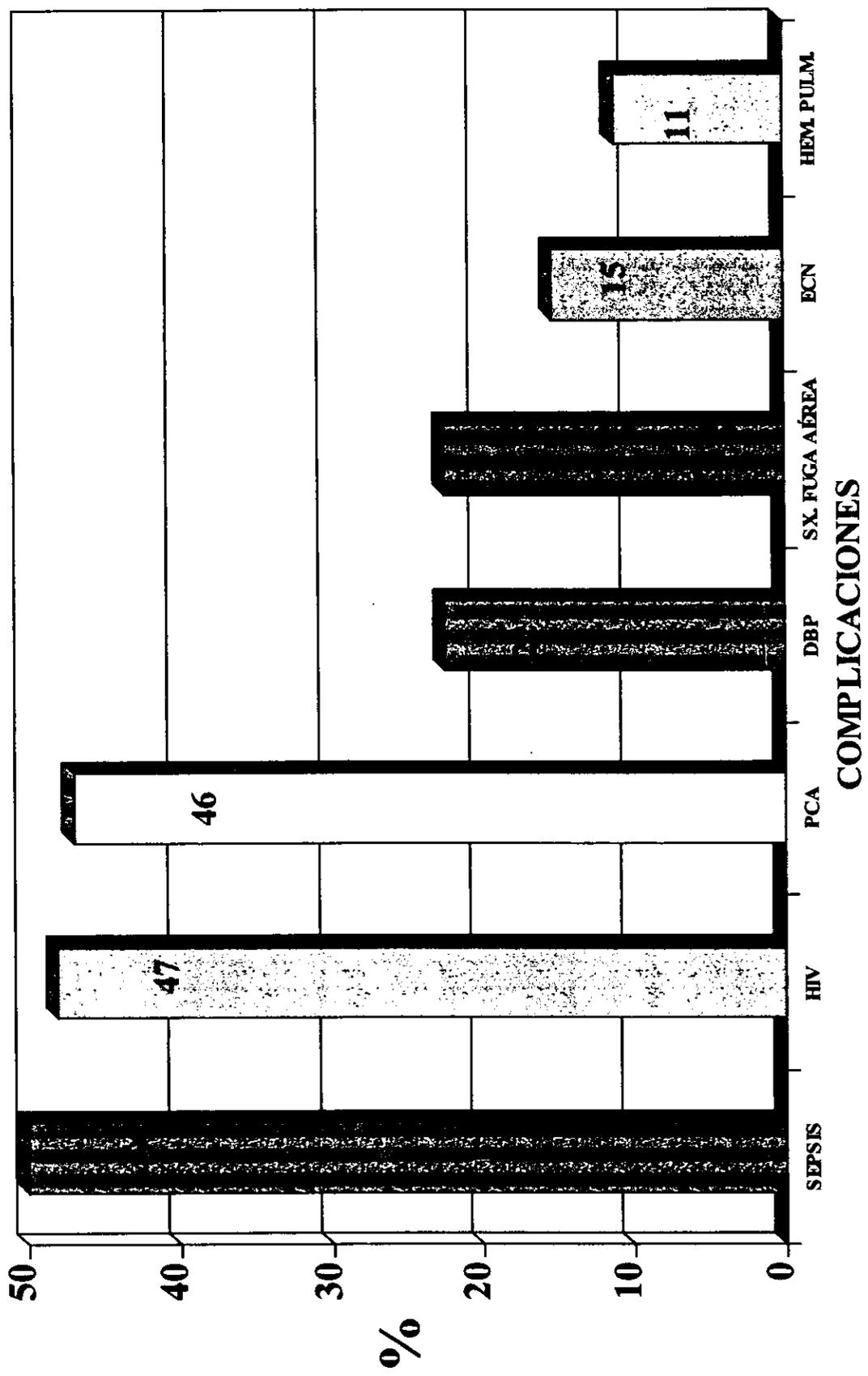


Tabla # 3

FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON SDR

VARIABLES	# PAC (n = 98)	OR	95% IC	VALOR DE P
SNAP > 19	18	14.4	3.02 - 133.3	>0.001
Leucopenia	8	2.98	1.20 - 443.5	<0.05
Peso al nacer < 1,500 gr	39	7.7	2.81 - 1.95	<0.001
Neumotórax	10	6.32	1.22 - 61.63	<0.05
Edad gestacional < 30 sem	26	6.2	2.22 - 18.30	<0.001
Hemorragia pulmonar	9	5.54	1.04 - 54.74	<0.05
HIV grado 4	15	4.53	0.99 - 21.86	<0.05
Normoblastemia	15	4.09	1.24 - 15.64	<0.05
Trombocitopenia	12	3.83	1.03 - 17.47	<0.05
ECN II, III	10	2.37	0.66 - 9.55	>0.05
Apgar < 6 (5 min)	20	2.26	0.88 - 5.94	>0.05
Sexo masculino	36	1.55	0.59 - 4.11	>0.05
Sepsis	27	1.64	0.68 - 3.93	>0.05
Falta de control prenatal	28	1.4	0.50 - 3.36	>0.05
PCA	23	1.08	0.45 - 2.57	>0.05

Gráfica # 5
PESO Y DEFUNCIÓN EN PACIENTES
CON SDR n =48

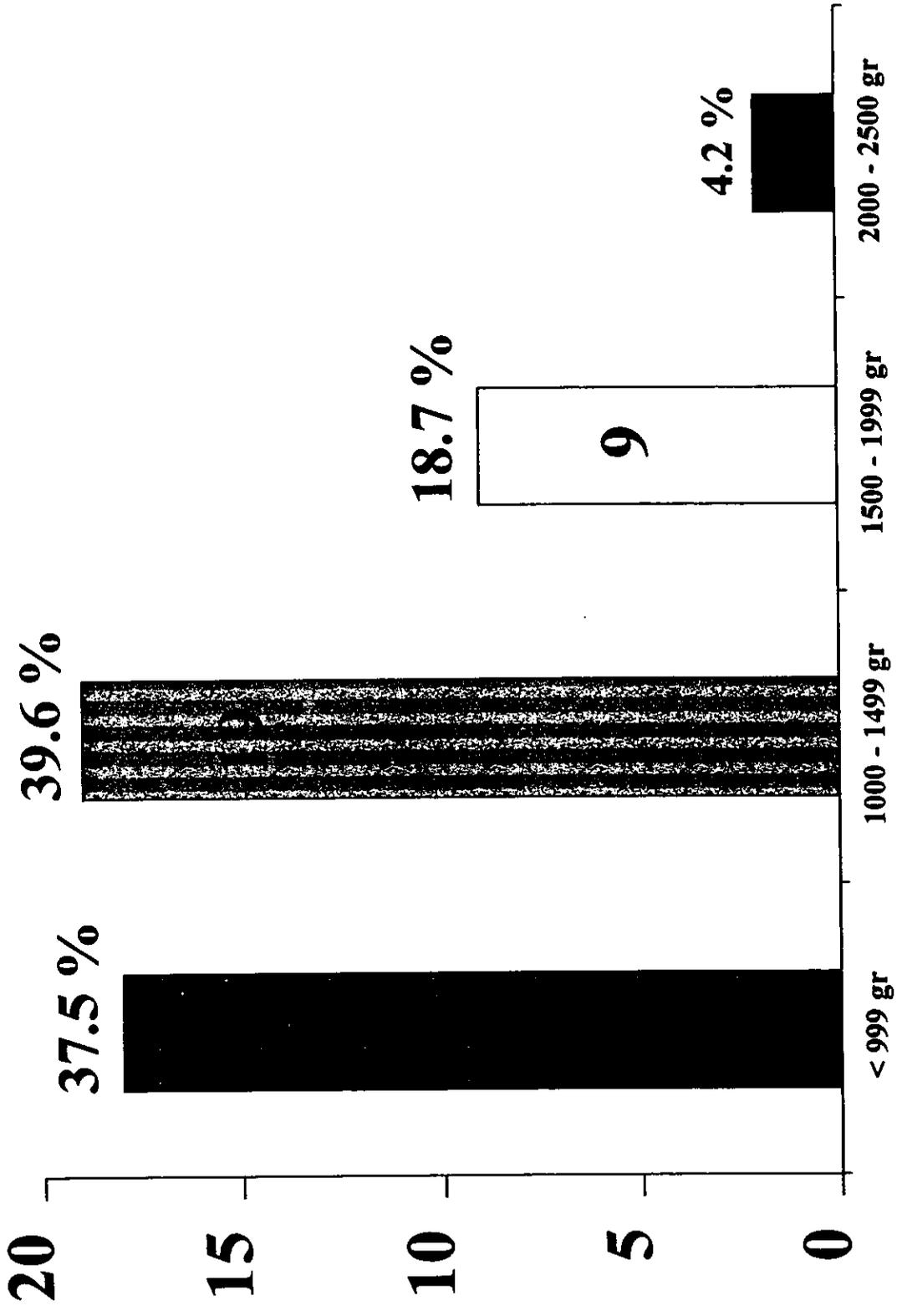


Tabla # 4

**PRINCIPALES CAUSAS DE MORTALIDAD
EN PACIENTES CON SDR n = 48**

DIAGNÓSTICOS	N° PAC.	%
Hemorragia intracraneana	16	33.3
Choque séptico	12	25
Hipertensión pulmonar	7	14.6
Hemorragia pulmonar	6	12.5
Neumotórax	5	10.4
Prematurez extrema	1	2.1
No determinada	1	2.1

BIBLIOGRAFIA:

1. Gruenwald P. Surface tension as a factor in the resistance of neonatal lungs to aeration. *AM J Obstet Gynecol* 1947; 53:996-1007.
2. Avery ME, Mead JE. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AM J Di Chile* 1959; 97:517-523.
3. Ch J, Clementes JA, a EK. Neonatal pulmonary ischemia. *Pediatras* 1967; 40:709-782.
4. Robillard E, Alarife Y, Dagenais-Perusse P, Abril E, Guilbeaut A. Microaerosol administration of synthetic dipalmitoyl lecithin in the respiratory syndrome: a preliminary report. *Can Med Assoc J* 1964; 90:55-57.
5. Enhorning G, Robertson B. Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics* 1972; 50:58-66.
6. Enhorning G, Grossman G, Robertson B. Tracheal deposition of surfactant before the first breath. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107:921-927.
7. Enhorning G, Shannon A, Possmayer F, Dunn M, Chen CP, Milligan J. Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by tracheal instillation of surfactant. A randomized clinical trial. *Pediatrics* 1985; 76:145-153.
8. Cutz E, Enhorning G, Robertson B, Sherwood WG, Hill DE. Hyaline membrane disease: effect of surfactant prophylaxis on lung morphology in premature primates. *Am J Pathol* 1987; 92:581-584.
9. Adams FH, Towers B, Osher AB, Ikegami M, Fujiwara T, Nozaki M. Effect of tracheal instillation of natural surfactant in premature lambs: clinical and autopsy findings. *Pediatr Res* 1978; 92:841-848.
10. King RJ, Clements JA. Surface active materials from dog lung: composition and physiological correlations. *Am J Physiol* 1972; 223:715-726.
11. King RJ. The surfactant system of the lung *Fed Proc* 1974; 33:2238-2247.
12. King RJ, Mac Beth MC. Physicochemical properties of dipalmitoyl phosphatidylcholine after interaction with an apolipoprotein of pulmonary surfactant. *Biochim Acta* 1979; 557:86-101.
13. Fujiwara T, Chida S, Watabe Y, et-al. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; 1:55-59.
14. Long W, Thompson T, Sundell H, Schumacher R, Volberg F, Guthrie R. Effects of two rescue doses of synthetic surfactant and mortality rate and survival without bronchopulmonary dysplasia in 700 to 1350 grams infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1991; 118:595-605.
15. Long W, Corbet A, Cotton R, et-al. A controlled trial of synthetic surfactant in infants weighing 1250g or more with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325:1696-703.
16. Phelps DL, Brown DR, Tung B, et-al: 28 day survival rates of 6676 neonates with birth weights of 1250g or less. *Pediatrics* 1991; 87:7-17.
17. Hack M, Fanaroff AA: Outcomes of extremely-low-birth-weight infants between 1982-1989. *N Engl J Med* 1989; 321:1641-1647.
18. Hilts PJ. U.S. reports drop in infant deaths. *New York Times*. April 6, 1991:1,8.

19. Roju TNK, Longerberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a metaanalysis. *J Pediatr* 1993; 123:603-10.
20. Lagercrantz, M Katz-Salamon and H. Forssberg. The Stockholm Neonatal Project: neonatal mortality and morbidity at The Children's Centre. Karolinska Hospital. *Act Paediatr Suppl* 1997; 419:11-15.
21. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn Surfactant replacement therapy for respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1991; 87:946-7.
22. Hoekstra RE, Jackson JC, Myers TF, et-al: improved neonatal survival following multiple dose of bovine surfactant in very premature neonates at risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1991; 88:10-18.
23. Raju TNK, Bhat R, Mc Culloch KM, et-al: Double blind controlled trial of single dose treatment with bovine surfactant in severe hyaline membrane disease. *Lancet* 1987; 1:651-656.
24. Phibbs RH, Ballard RA, Clements JA, et-al. Initial Clinical trial of exosurf, a protein-free, synthetic surfactant for the prophylaxis and early treatment of hyaline membrane disease. *Pediatrics* 1991; 88:1-9.
25. Merrit TA, Hallman M, Bloom BT, et-al. Prophylactic treatment of very premature infants with human surfactant. *N Engl J Med* 1986; 315:785-90.
26. Fujiwara T, Konishi M, Chida S, et-al. Surfactant replacement therapy with a single postventilatory dose of a reconstituted bovine surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome: final analysis of a multicenter double-blind, randomized trial and comparison with similar trials. *Pediatrics* 1990; 86:753-64.
27. Hennes MH, Lee MB, Rimm AA, Shapiro DL. Surfactant replacement therapy in respiratory distress syndrome: metaanalysis of clinical trials of single-dose surfactant extracts. *Am J Dis Child* 1991; 145:102-4.
28. Van Houten J, Long Mullet M, et-al. Pulmonary hemorrhage in premature infants following treatment with exogenous surfactant an autopsy evaluation. *J Pediatr* 1992; 120:S40-4.
29. Long W, Wold D, Mallett H, et-al. Pulmonary hemorrhage after exosurf neonatal. In: Long WA, Tilson HH, eds. *Proceedings of the Exosurf Neonatal Treatment IND Investigator's Meeting*. Langhorne, PA: Adis; 1992:65-74.
30. Stevenson D, Walther F, Long W et-al. Controlled trial of a single dose of synthetic surfactant at birth in premature infants weighing 500-699 grams. *J Pediatr* 1992; (suppl)120:S3-S12.
31. Kaapa P, Seppanen M, Kero P, Saraste M. Pulmonary hemodynamics after synthetic surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993; 123:115-119.
32. Phillipos E, Smythe J, Mohsini K. Effects of exogenous surfactant replacement for hyaline membrane disease on cardiac output and ductus shunting. *Pediatr Res* 1992; 237^a.
33. Clyman IR, Jobe A, Heymann M, et-al. Increased shunt through the patent ductus after surfactant replacement therapy. *J Pediatr* 1982; 100:101-107.
34. Abam SH, Groothuis JR. Pathophysiology and treatment of broncopulmonary dysplasia. Current issues. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41:277-315.
35. Parker RA, Lindstrom DP, Colton RB. Improved survival accounts for most, but not all of the incidence in broncopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1992; 90:663-668.

36. Shannon AT, Dunn MS, Ohlsson A, et al. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: Prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82:527-532.
37. Papile LA. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage. A study of infants with birth weights less than 1500gm. *J Pediatr* 1978; 92:529-534.
38. Ahmann PA. Intraventricular hemorrhage in high risk premature infants: incidence and outcome. *Ann Neurol* 1980; 8:118-124.
39. Philip AGS. Intraventricular hemorrhage in preterm infants: declining incidence in the 1980's. *Pediatrics* 1989; 84: 797-801.
40. Gunkel JH, Banks PL. Surfactant therapy and intracranial hemorrhage: review of the literature and results of new analysis. *Pediatrics* 1993; 92:775-86.
41. García S.JD. Síndrome de dificultad respiratoria. En: Libro Conmemorativo del XXV Aniversario del Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 Centro Médico La Raza. México:Ediciones Instituti Mexicano del Seguro Social, 1989:150.
42. Rachel M, Schwartz, Anastasia M, John W Scanlon, Russell J K. Effect of surfactant on morbidity, mortality and resource use in newborn infants weighing 500 to 1500g. *N Engl J Med* 1994;330:1476-1480.
43. Torday SJ, Nielsen CH. The sex difference in fetal lung surfactant production. *Exp Lung Res* 1987;12:19.
44. Cázarez OM, Udaeta ME, Lozano GC. Enfermedad de membrana hialina: diferencias en la respuesta ventilatoria entre sobrevivientes y fallecidos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1987;44:525-528.
45. Garite TJ, Rummey PJ, Briggs GG, et al. A randomized placebo-controlled trial of betamethasone for prevention of respiratory distress syndrome at 24 to 28 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:646-51.
46. Crowley P, Chalmers I, Keirse M. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97:11-25.
47. Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:508-13.
48. Thomas Hegyi, Tracy Carbone, et al. The Apgar Score and Its Components in the Preterm Infant. *Pediatrics* 1998; 101:77-80.
49. Charon A, Taeusch HW, Fitzgibbon C, et al: Factors associated with surfactant treatment response in infants with severe respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1989; 83:348-354.
50. Nakamura H, Yasujimine K, Odo Y, et al. Multifacility cooperative research on surfactant supplementation treatment of RDS: I. Investigation of clinical effects and complications divided by body weight and degree of severity. *Shusanki Igaku* 1986; 16:1531-1540.
51. Bruce Ferrara T, Ronald E Hoekstra, et al. Survival and follow-up of infants born at 23 to 26 weeks of gestational age: Effects of surfactant therapy. *The J Pediatr* 1994; 124:119-124.
52. Jasso GL, Mejía A JM. Evaluación del tratamiento con surfactante en el síndrome de dificultad respiratoria. El aporte de diferentes metaanálisis. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1998; 55:468-476.

53. Harry GJ, Phillip L.C, Banks MS. Surfactant Therapy and Intracranial Hemorrhage: Review of the Literature and Results of New Analyses. *Pediatrics* 1993; 92:775-785.
54. Dusick AM. Medical Outcomes in Preterm Infants. *Seminars in Perinatology* 1997; 21:164-177.
55. Díaz RJ, Estol HP, Martell M, et al. Hyaline membrane disease (HMD) therapy in Latin America: impact of exogenous surfactant administration on newborn survival, morbidity and use of resources. *J perinat Med* 1997; 25:280-287.
56. Douglas K, Richardson MBA, James E Gray, et al. Score for Neonatal Acute Physiology: A Physiologic Severity Index for Neonatal Intensive Care. *Pediatrics* 1993; 91:617-623.
57. Forrest C, Bennett and David T. Scott. Long Term Perspective on Premature Infant Outcomes and Contemporary Intervention Issues. *Seminars in Perinatology* 1997;21:190-201.