

11249



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología
Subdirección de Neonatología**

**Estudio comparativo del neurodesarrollo
en lactantes al año de vida sometidos al
uso de surfactante exógeno profiláctico
y de rescate en la etapa neonatal**

T E S I S

**Que para obtener el Título de
Especialista en Neonatología**

PRESENTA

DR. L. ARMANDO BAUTISTA MELGOZA

**DR. LUIS A. FERNÁNDEZ CARROCERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN**

**DR. RENÉ H. BARRERA REYES
DIRECTOR DE TESIS**



MÉXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACION DE TESIS

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

**ESTUDIO COMPARATIVO DEL NEURODESARROLLO EN
LACTANTES AL AÑO DE VIDA SOMETIDOS AL USO DE
SURFACTANTE EXOGENO PROFILACTICO Y DE RESCATE EN
LA ETAPA NEONATAL.**

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. RUBEN BOLAÑOS ANCONA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. LUIS A. FERNANDEZ CARRQUERA
SUBDIRECTOR DE NEONATOLOGIA

DR. RENE H. BARRERA REYES
DIRECTOR DE TESIS

INDICE

CAPITULO I: MARCO TEORICO Y CONCEPTUAL

1.1 Introducción.....	1
1.2 Planteamiento del problema.....	8
1.3 Justificación.....	9
1.4 Hipótesis.....	10
1.5 Objetivos.....	11

CAPITULO II: MATERIAL Y METODOS

2.1 Diseño.....	12
2.2 Universo.....	12
2.3 Muestra y cálculo del tamaño de la muestra.....	13
2.4 Criterios de Inclusión.....	14
2.5 Criterios de exclusión.....	14
2.6 Metodología.....	15
2.7 Variables de estudio.....	17
2.7.1 Definición de variables.....	18
2.8 Análisis Estadístico.....	24

CAPITULO III: RESULTADOS.....	25
--------------------------------------	-----------

CAPITULO IV: DISCUSION.....	27
------------------------------------	-----------

CAPITULO V: CONCLUSION	29
-------------------------------------	-----------

Referencias Bibliográficas.....	30
---------------------------------	----

Apéndice de tablas y gráficas.....	34
------------------------------------	----

RESUMEN

Con el objetivo de evaluar el neurodesarrollo al año de vida en lactantes que recibieron surfactante exógeno en su modalidad profiláctica y de rescate en la etapa neonatal y establecer las ventajas de la aplicación temprana de surfactante sobre el neurodesarrollo, se realizó un estudio analítico, longitudinal, prospectivo con controles históricos.

Se compararon dos grupos de estudio, el primero de ellos conformado por 82 lactantes que recibieron surfactante profiláctico en la etapa neonatal y un segundo grupo conformado por 50 lactantes los cuales recibieron surfactante de rescate en la etapa neonatal. El neurodesarrollo de todos los pacientes fue valorado de forma multidisciplinaria al año de edad corregida, registrándose además las patologías de alto riesgo para alteraciones neurológicas que padecieron en la etapa neonatal. Se realizó análisis univariado para variables cuantitativas y proporciones para las variables cualitativas nominales. Con respecto al análisis bivariado se realizó prueba Exacta de Fisher para variables cuantitativas de razón y χ^2 para las nominales. También se llevó a cabo un análisis de regresión logística para las variables de control.

Los resultados muestran una disminución significativa en la incidencia de hemorragia intraventricular/leucomalacia, hiperbilirrubinemia y displasia broncopulmonar para el grupo que recibió surfactante profiláctico.

En relación a las alteraciones neurológicas, de tono postural y movimiento, psicológicas, auditivas y del prelenguaje, se observó también una disminución significativa en relación a la aplicación de surfactante profiláctico.

Los resultados del estudio confieren al surfactante un efecto protector para el desarrollo de hemorragia intraventricular / leucomalacia (HIV) y displasia broncopulmonar (DBP), impactando en la incidencia de alteraciones del prelenguaje para las cuales la presencia de HIV y DBP es un factor de riesgo.

Concluimos que la estrategia de aplicación de surfactante exógeno dentro de los primeros 30 minutos en comparación con la terapia de rescate disminuye la morbilidad neonatal asociada con mal pronóstico neurológico así como las alteraciones de tono postural y movimiento, neurológicas, psicológicas y del prelenguaje al año de vida.

CAPITULO I: MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

1.1 INTRODUCCION

Los primeros minutos de vida posteriores al nacimiento representan el período más crítico de adaptación fisiológica que el ser humano enfrenta. La transición a la vida extrauterina depende de grandes cambios a nivel respiratorio y circulatorio con el fin de mantener un adecuado intercambio de gases en ausencia del beneficio aportado por la circulación placentaria en la vida intrauterina. El llenado pulmonar con aire, la liberación de surfactante, el establecimiento de la capacidad funcional residual, la reabsorción de líquido pulmonar y el establecimiento del patrón respiratorio regular son necesarios para una adecuada adaptación a la vida postnatal. Este importante proceso transicional se complica en los neonatos pretérmino por el déficit de surfactante, situación que requiere de intervención y soporte intensivos.

La ventilación mecánica, el uso de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) y la terapia con surfactante exógeno se han implementado con el fin de favorecer la expansión pulmonar y con ello mantener un adecuado intercambio de gases sanguíneos, estas exitosas intervenciones han incrementado la supervivencia de los neonatos pretérmino desde hace más de tres décadas.¹

Actualmente la terapia de reemplazo con surfactante exógeno está firmemente establecida como uno de los más importantes avances terapéuticos en el campo de la neonatología. El tratamiento de los prematuros con SDR con la instilación endotraqueal de surfactante exógeno ha demostrado mejoría en el volumen y la compliance pulmonar, disminuyendo las necesidades de oxígeno suplementario y apoyo ventilatorio, y con ello la morbimortalidad en este grupo de pacientes.²

La principal función del surfactante pulmonar endógeno es la reducción de la tensión superficial en la interfase aire agua de las vías aéreas terminales, disminuyendo con esto la tendencia al colapso de los alvéolos. Esta habilidad para reducir la tensión superficial de manera significativa con la consecuente mejoría de la compliance pulmonar llevó al descubrimiento inicial del surfactante en 1929 por Von Neergard, quien fue el primero en establecer que la tensión superficial de la interfase aire agua genera la fuerza de retracción que se opone al inflado pulmonar. Fuerzas tan grandes como 70 dinas / cm² son generadas en la interfase aire líquido del alvéolo y pueden llevar rápidamente al colapso alveolar y falla respiratoria si no son contrarrestadas. La presencia de surfactante, en forma de una película de revestimiento fosfolipídico sobre la superficie alveolar puede disminuir la tensión superficial a valores cercanos al cero, asegurando la apertura constante del espacio alveolar durante todo el ciclo respiratorio manteniendo un volumen residual pulmonar al final de la espiración. La tensión superficial baja también favorece que el flujo de fluidos sea del espacio alveolar hacia el intersticio, la ausencia de surfactante conduce al acúmulo de líquido

dentro del alvéolo, el surfactante promueve también el aclaramiento mucociliar y eliminación de detritus del pulmón.

Fue en el año de 1959 cuando Avery en colaboración con Mead reportó que los extractos salinos de los pulmones de prematuros fallecidos por dificultad respiratoria eran deficientes en surfactante en comparación con los de los pulmones de neonatos fallecidos por otras causas, evidenciando clínicamente el rol del surfactante en la función pulmonar.

Actualmente la composición química del surfactante pulmonar endógeno es bien conocida, se conforma por aproximadamente un 90% de lípidos y un 10% de proteínas, la fosfatidilcolina comprende cerca del 80% del total de lípidos de su composición, cerca de la mitad de éste porcentaje se constituye de dipalmitoilfosfatidilcolina un fosfolípido saturado que juega el papel más importante para la disminución de la tensión superficial en las vías aéreas, el resto de la composición lipídica está representada por fosfatidilglicerol y fosfatidilinositol más una pequeña cantidad de fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, esfingomielina, y glucolípidos. El surfactante endógeno contiene dos tipos de proteínas específicas, hidrofílicas (SP-A y SP-D) e hidrofóbicas (SP-B y SP-C), éstas proteínas juegan un importante papel en el metabolismo y función del surfactante y en los mecanismos de defensa del pulmón. El surfactante pulmonar endógeno es sintetizado por el neumocito tipo II uno de los dos tipos de células que conforman el epitelio alveolar. Los fosfolípidos del surfactante son empaquetados con las proteínas B y C en forma de cuerpos lamelares los cuales son secretados al espacio alveolar por exocitosis en donde interaccionando con la proteína A y el calcio darán origen a la película de recubrimiento del epitelio alveolar, bajo condiciones normales la mayor cantidad de surfactante presente en el espacio alveolar se encuentra en su estado funcional mientras que una pequeña cantidad se encuentra en pequeñas vesículas de surfactante, finalmente el surfactante es aclarado por el neumocito tipo II, el cual degrada y posteriormente reutiliza los componentes del surfactante, otra fracción del surfactante es degradada y eliminada por los macrófagos alveolares.³

Existe evidencia sólida sobre los beneficios de la terapia con surfactante exógeno aplicada en los neonatos pretérmino con enfermedad de membrana hialina (EMH).⁴

Desde el trabajo de Fujiwara y col.⁵ En donde se demostró la utilidad de la aplicación de surfactante en pacientes con EMH, son numerosos los estudios controlados y multicéntricos en donde se comprueba que la aplicación de surfactante exógeno mejora la supervivencia en éste grupo de pacientes relacionándose con una disminución en la severidad de la enfermedad, la incidencia de neumotórax, displasia broncopulmonar (DBP), enfisema pulmonar intersticial (EPI), hemorragia intraventricular (HIV) y muerte en el primer año de vida.⁶⁻¹² Destaca la relación entre esta disminución de la morbimortalidad con la

aplicación del surfactante en su modalidad temprana, sugiriendo ventajas sobre su aplicación en la modalidad de rescate.⁶⁻¹³

El contar con dos estrategias para la aplicación de surfactante en relación al tiempo de su administración, profiláctico y tardío, ha generado la realización de numerosos estudios que han buscado establecer las ventajas y desventajas de ambas estrategias.

En 1993 se demuestran los beneficios de la combinación de esteroides prenatales y surfactante. Ludwig Gortner y colaboradores en Alemania realizan un estudio clínico al azar, controlado y multicéntrico, en el cual se evaluaron ambas estrategias de aplicación de surfactante; temprano (< de 1 hora de nacido) contra tardío (2 a 6 horas posterior al nacimiento) en 317 RN, 154 con tratamiento temprano y 163 con tardío; no hubo diferencias significativas en las características de ambos grupos, edad gestacional promedio de 29.5 ± 1.6 contra 29.7 ± 1.6 semanas, peso 1227 ± 367 g contra 1269 ± 334 g y la proporción de uso de esteroides prenatales fue del 79.9% contra 72.8% respectivamente. La duración de ventilación mecánica fue 3 contra 2 días y en los resultados de las variables de muerte y DBP a los 28 días, 25.9% contra 23.9%, mortalidad 3.2% contra 1.8%, HIV grado III, 6.5% contra 3.7%, en leucomalacia peri ventricular no hubo diferencia estadística. Concluyendo que con el uso de esteroides prenatales, el surfactante temprano, no muestra ventajas sobre el uso de surfactante tardío.¹⁴ En otra revisión del Cochrane se evaluó el surfactante profiláctico contra el uso selectivo para la prevención de la morbilidad y mortalidad en RN pretérmino, publicados en 1999 por Soll RF, Monley, CJ, todos los estudios evaluados fueron al azar y controlados, donde se comparaban estas dos estrategias; el profiláctico teóricamente tiene la ventaja de reemplazar el surfactante antes de la insuficiencia respiratoria, disminuyendo la necesidad de soporte ventilatorio y barotrauma, que resulta en cortos periodos de asistencia ventilatoria, así como distribuirse más homogéneamente cuando se administra inmediatamente posterior al nacimiento al mezclarse con el líquido pulmonar presente, mejorando la respuesta y disminuyendo el riesgo de lesión pulmonar; a diferencia de la aplicación cuando el SDR esta establecido, el cual ofrece la ventaja de tratar solo a los RN que clínicamente están enfermos. El meta-análisis soporta una disminución significativa en el riesgo de SFA por neumotórax y enfisema intersticial pulmonar, mortalidad, DBP asociada con muerte para el grupo de surfactante profiláctico.¹²

Se han realizado revisiones sistemáticas por Yost, y Soll a partir de 2001, en las cuales se definen los términos de profiláctico, temprano y tardío en la aplicación de la primera dosis de Surfactante; Konishi (1992) consideró temprano cuando la primera dosis fue administrada dentro de los primeros 30 minutos de vida; The European Exosurf Trial (1992) y el OSIRIS Trial (1992) ambos definieron el tiempo de administración de la primera dosis, dentro de las dos primeras horas de vida; Gortner (1998) lo definió como la aplicación dentro de la primera hora de

vida. También dentro de esta revisión se encontró diferencia en dos estrategias: profiláctico y selectivo. El metanálisis de 8 estudios aleatorizados que incluyó datos de más de 2800 pacientes demostró significativa reducción en el riesgo de neumotórax (RR Típica 0.70, IC 95% 0.59, 0.82; RD Típica -0.05, IC 95% -0.08, -0.03), enfisema pulmonar (RR Típica 0.63, IC 95% 0.43, 0.93; RD Típica -0.06, IC 95% -0.10, -0.01) en RN con la administración selectiva temprana de surfactante; y de igual forma fue para la mortalidad neonatal (RR Típica 0.87, IC 95% 0.77, 0.99; RD Típica -0.03, IC 95% -0.06, -0.00), EPC (RR Típica 0.70, IC 95% 0.55, 0.88; RD Típica -0.03, IC 95% -0.05, -0.01) y EPC y muerte en menores de 36 semanas de edad gestacional (RR Típica 0.84, IC 95% 0.75, 0.93; RD Típica -0.06, IC 95% -0.09, -0.03); disminución del riesgo de DBP y muerte neonatal a los 28 días de vida. Un análisis secundario enfocado a los menores de 30 semanas de gestación mostró una disminución significativa en la mortalidad neonatal de éste grupo (RR 0.62 IC 95% 0.49, 0.78; RD -0.06, IC 95% -0.09, -0.03). También en el grupo de las 30 semanas de gestación se demostró una reducción en la incidencia de displasia broncopulmonar o muerte (RR 0.87, IC 95% 0.77, 0.97; RD -0.05, IC 95% -0.09, -0.01). Los datos indican que cuando es utilizado el tratamiento con surfactante profiláctico en el grupo de riesgo (< de 30-32 semanas) puede salvarse 1 vida por cada 17 pacientes tratados. No hubo diferencia en otras complicaciones del SDR o prematuridad; este metanálisis sugiere que el tratamiento selectivo administrando surfactante en RN con signos tempranos de SDR e intubados puede ser parte del espectro de mejores resultados en el tratamiento temprano.¹⁵

A medida que se ha evidenciado el efecto positivo del surfactante exógeno en la sobrevivencia de los neonatos pretérmino el punto de interés se ha centrado en el seguimiento de éstos sobrevivientes, los cuales han venido a incrementar la población de pacientes pediátricos con un nuevo reto; la detección temprana y el seguimiento de las alteraciones en el campo del neurodesarrollo estableciendo la necesidad de implementar programas de vigilancia a corto y largo plazo.¹⁶ El seguimiento de los prematuros con morbilidad perinatal es una discusión que en la bibliografía mundial se mantiene desde hace varios años como éxito en la terapia neonatal vs calidad de sobrevivencia a pesar de los grandes avances ocurridos en las unidades de cuidados intensivos neonatales en las últimas décadas. No obstante que estos pacientes comprenden solo un pequeño porcentaje de los nacimientos representan la mayor parte de la morbilidad y costos de cuidado médico. Las alteraciones a largo plazo incluyendo la parálisis cerebral, alteraciones del lenguaje, neuroconductuales, y déficit en el aprovechamiento escolar se han visto incrementados a causa de éste grupo de pacientes.¹⁷ Existen evidencias en los exámenes de seguimiento de que las variables neurológicas relacionadas con la visión, la audición, la función motora y signos precoces de parálisis cerebral cobran importancia en cuanto a su valor

pronóstico en el desarrollo durante los primeros años de vida y estarían en relación directa con causas de tipo biológico.¹⁸

En los prematuros las lesiones cerebrales tienen lugar en un SNC que cambia y se desarrolla, razón por la que el diagnóstico precoz de estas alteraciones, junto a planes de intervención oportunos con tratamiento y/o rehabilitación adecuados, permiten alcanzar grandes mejoras en la sobrevida y un pleno desarrollo de sus potencialidades. Los reportes de las tasas de supervivencia para los neonatos obtenidos en centros de atención de 3er nivel perinatal en los Estados Unidos oscilan entre 60-82% a las 25 semanas y de 75-93% a las 26 semanas, 1/4 a 1/5 parte presentan al menos una secuela en el neurodesarrollo (17-21%) parálisis cerebral (12-15%), ceguera (5-8%), sordera (3-5%), y aproximadamente la mitad de los sobrevivientes con secuelas tienen más de una alteración mayor.¹⁹

El promedio de estancia hospitalaria en RNMBP es aproximadamente de 100 días. Las complicaciones médicas, intervenciones terapéuticas, y el estrés ambiental agregado a una hospitalización prolongada tienen el potencial de actuar de manera adversa sobre el desarrollo cerebral. La DBP definida como el requerimiento de oxígeno a las 36 semanas de edad postconcepcional afecta a un 30% de los RNMBP. Es la condición más importante, en ausencia de hemorragia isquemia de la matriz germinal asociada a problemas del neurodesarrollo en RNMBP.

Los niños con DBP frecuentemente presentan episodios recurrentes de broncoespasmo con la resultante hipoxia, hipercarbia y acidosis incrementando el riesgo de daño potencial a los ganglios basales y el hipocampo.

Los signos neurológicos de la encefalopatía por bilirrubina permanecen hasta el momento pobremente definidos en el prematuro enfermo, anomalías transitorias en el tallo cerebral han sido observadas con hiperbilirrubinemia (HB) leve principalmente en relación con los niveles de bilirrubina no conjugada, sin embargo las consecuencias a largo plazo en el neurodesarrollo de las elevaciones leves de la bilirrubina permanecen sin aclararse. Numerosos estudios han fallado en demostrar el efecto independiente de los niveles máximos de bilirrubina en el neurodesarrollo.²⁰

En cuanto a esteroides y neurodesarrollo múltiples estudios han planteado que dado el efecto de los esteroides en el crecimiento y desarrollo, estos agentes deben ser usados con cautela. Aunque los esteroides son esenciales para el desarrollo cerebral, elevaciones sostenidas pueden modificar la estructura y función del cerebro en desarrollo.²¹

En investigaciones donde se analizan patologías específicas como la hemorragia intraventricular, la cual se presenta aproximadamente en 45% de los recién nacidos que pesan menos de 1,500 g y hasta 62% de los menores de 700 g. Leonard, encuentra en una cohorte de neonatos con peso igual o menor a 1,250 g, seguidos a los 4 años y medio de edad, las consecuencias de la hemorragia en el neurodesarrollo, observa que 34.5% presentó algún grado de hemorragia, 12%

fueron de grado I y II, 21.8% grado III y IV; al compararlos con los que no tuvieron hemorragia descubrió 17% con alteraciones cognoscitivas para éstos, contra 29% para los que tuvieron hemorragias grado I y II, 50% para los de grado III y IV.²²

Tales resultados contrastan con los reportados en México por Fernández Carrocera²³ encontrando un 13% de alteraciones para los que no tuvieron hemorragia, 42.8% para los grados I y II y 76.9% para los grados III y IV, tales contrastes entre los resultados probablemente secundarios a las diferencias entre los tiempos de seguimiento (4 años y 1 año respectivamente) en el entendido de que muchas de las alteraciones del neurodesarrollo al año de vida son transitorias sobre todo para los grados I y II.

La leucomalacia periventricular (LPV) es la necrosis de la sustancia blanca periventricular, dorsal y lateral a los ángulos externos de los ventrículos laterales, con participación de la región adyacente a los trígonos y cuerpo occipital (con afectación de las radiaciones ópticas), asta frontal y cuerpo ventricular. La asociación de HIV y LPV es comprensible, dado que aquellas situaciones que conllevan isquemia perinatal lesionarían tanto la matriz germinal, origen de la HIV, como la sustancia blanca periventricular.

La principal secuela de la LPV es la diplejía espástica. Las extremidades inferiores son las más afectadas, debido a la topografía de las fibras descendentes desde la corteza motora. Cuando es más extensa la lesión, con afectación del centrum semiovale y la corona radiata, existe también afectación de los miembros superiores.³⁸

Previo a la introducción del surfactante como terapia para los pacientes con EMH, múltiples estudios reportan elevados índices de complicaciones neurológicas incluyendo parálisis cerebral y alteraciones visuales en prematuros < de 1500g, así como limitaciones en actividades cognitivas, pobre aprovechamiento académico y alteraciones de la conducta.²⁴ En estudios recientes no se han reportado diferencias significativas en el neurodesarrollo comparando a pacientes de los períodos previo y posterior a la introducción del surfactante.²⁵

En lo relativo al neurodesarrollo en pacientes con terapia de surfactante profiláctica comparados con los que reciben terapia de rescate esta ausencia de diferencias significativas se mantiene.²⁶ Resultados distintos son reportados por otros autores , con disminución del retraso motor severo y moderado así como la probabilidad de HIV en los neonatos con EMH manejados con surfactante en su modalidad profiláctica,^{26,27} En nuestra institución contamos con un estudio, único en el país, que comparó la morbilidad y algunos aspectos del neurodesarrollo entre neonatos con SDR que recibieron surfactante contra los que no lo recibieron encontrando un efecto protector de la administración de surfactante para las alteraciones auditivas, enterocolitis, HIV grado III y IV, sin diferencias en el neurodesarrollo de la muestra estudiada, con una frecuencia de alteraciones del neurodesarrollo de 60% en los tratados con surfactante¹¹ sin embargo en ese trabajo solo se utilizó surfactante como terapia de rescate, resultados publicados en otros países reportan una frecuencia del 30-40% de alteraciones del

neurodesarrollo en los neonatos tratados con surfactante profiláctico con seguimiento al año de vida como se reporta en los estudios presentados en el simposium de surfactante profiláctico realizado en 1955 en donde Sell encuentra un 30% de alteraciones en una muestra de 273 pacientes con pesos de 700 a 1100 gramos²⁸ y Corbet en el seguimiento de 597 pacientes con pesos entre los 500 y los 1350g reporta un 37% de alteraciones en el neurodesarrollo al año de vida.²⁹

Nuestro país no cuenta con reportes actuales del seguimiento en el neurodesarrollo de los pacientes sometidos al uso de profilaxis con surfactante. En nuestro Instituto ésta estrategia de aplicación que se formalizó en el año 2001, aplicándose a todos los pacientes menores de 32 semanas de gestación con peso entre 650- 1250 gramos durante los primeros 30 minutos de vida, el presente estudio tiene como finalidad conocer el neurodesarrollo al año de vida en prematuros que recibieron surfactante profiláctico para comparar los resultados con los de prematuros que lo recibieron en su modalidad de rescate, ésta segunda estrategia aplicada actualmente en nuestro instituto a pacientes de 1250-1750 gramos de peso con SDR establecido clínica y radiológicamente, la disminución en la morbimortalidad demostrada y soportada por la literatura para la estrategia de aplicación temprana nos proporciona las bases para establecer la hipótesis de una disminución del 30% en la frecuencia de alteraciones en el neurodesarrollo en los pacientes sometidos a terapia con surfactante temprano.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los beneficios para el neurodesarrollo en relación a la aplicación de surfactante han sido atribuidos a la menor severidad del cuadro agudo de dificultad respiratoria y por consecuente menor afección a otros. Los beneficios para el neurodesarrollo en relación a la aplicación de surfactante han sido atribuidos a la menor severidad del cuadro agudo de dificultad respiratoria y por consecuente menor afección a otros órganos y sistemas. El surfactante pulmonar como manejo del SDR en los neonatos pretérmino se utiliza desde 1998 en nuestra institución, como terapia de rescate, es decir cuando la patología respiratoria se ha establecido de manera clara, contamos con estudios de seguimiento para el neurodesarrollo en esos pacientes que reportan frecuencias elevadas de alteraciones al año de edad corregida en las diferentes áreas evaluadas. En nuestro Instituto a partir del 1° de enero del 2001 se introdujo como estrategia de manejo la aplicación de surfactante profiláctico en la Unidad de tococirugía dentro de la primera media hora de vida, desconociéndose los resultados en el neurodesarrollo de los pacientes que reciben ésta modalidad terapéutica motivo por el cual consideramos necesario investigar éstos resultados para establecer las posibles ventajas de la aplicación temprana de surfactante sobre el neurodesarrollo.

1.3 JUSTIFICACION

De acuerdo a la información revisada están demostrados los efectos benéficos de la aplicación del surfactante profiláctico sobre la morbimortalidad de los neonatos pretérmino, sin embargo existen controversias en relación a los beneficios de la aplicación de surfactante temprano para el neurodesarrollo en comparación con la aplicación del surfactante como terapia de rescate, ambas estrategias han sido aplicadas en nuestro instituto desconociéndose hasta el momento la evolución del neurodesarrollo en los pacientes con antecedente de aplicación de surfactante temprano, por lo cual consideramos relevante comparar los resultados de las dos estrategias de aplicación en el neurodesarrollo al año de edad corregida en la población infantil de nuestra institución a 3 años de haberse iniciado la modalidad de aplicación temprana de surfactante.

1.4 HIPOTESIS

H1. La aplicación de surfactante dentro de los primeros 30 minutos de vida en recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos disminuye las alteraciones del neurodesarrollo al año de edad corregida en un 30% en relación al tratamiento de rescate.

H0. La aplicación profiláctica de surfactante en recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos incrementa las alteraciones del neurodesarrollo al año de edad corregida en un 30%, en relación al tratamiento de rescate.

1.5 OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar el neurodesarrollo al año de edad corregida en lactantes que recibieron surfactante en la etapa neonatal, en sus dos modalidades de aplicación, a fin de establecer las ventajas de la aplicación temprana de surfactante sobre el neurodesarrollo.

Objetivos Específicos

- Determinar si existen diferencias en el neurodesarrollo al año de edad corregida en lactantes que recibieron terapia con surfactante temprano en comparación con lactantes que lo recibieron como terapia de rescate.
- Establecer la incidencia de Hemorragia Intraventricular y/o leucomalacia, Displasia Broncopulmonar, Hiperbilirrubinemia neonatal y el uso pre o postnatal de esteroides en los pacientes que recibieron terapia con surfactante en sus dos modalidades y su relación con el neurodesarrollo al año de edad.

CAPITULO II: MATERIAL Y METODOS

2.1 DISEÑO

- Observacional
- Analítico
- Longitudinal
- Prospectivo con controles históricos

2.2 UNIVERSO

El universo estuvo conformado por lactantes nacidos en el período del 1 de enero del 2000 al 1 de enero del 2003 con antecedentes de prematurez, peso al nacimiento < 1500 g, y aplicación de surfactante exógeno en su modalidad profiláctica o como terapia de rescate en la etapa neonatal, los cuales contaron con la valoración multidisciplinaria del programa de seguimiento pediátrico al año de edad corregida en el Instituto Nacional de Perinatología.

2.3 MUESTRA Y CALCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Se calculó en tamaño de muestra mediante la fórmula para cálculo de tamaño de muestra empleando el estadígrafo Z

P1 representa la proporción de individuos en los que se espera el desenlace en un grupo, P2 la proporción del otro grupo. Para estimar el tamaño de la muestra, se busca en la tabla de P1 o P2 (el menor de los dos) y se cruza éste con la correspondiente diferencia esperada entre P1 y P2 (valor delta). Las tres cifras representan el tamaño requerido de la muestra en cada grupo para los valores especificados de α y β .

Donde:

P1 0.60

P2 0.30

Valor delta: 0.30

α : 0.05

β : .80

Obteniéndose 33 pacientes para cada grupo más 43 pacientes adicionales por las variables de control para poder realizar análisis de regresión, con un cálculo de 76 pacientes para cada grupo

2.4 CRITERIOS DE INCLUSION

- Lactantes incluidos en el programa de seguimiento pediátrico de la institución.
- Con antecedentes de prematurez y peso neonatal menor de 1500 g.
- Con aplicación de surfactante exógeno en sus modalidades profiláctica o de rescate en la etapa neonatal de acuerdo a la norma institucional.
- Que contaron con la valoración multidisciplinaria de seguimiento pediátrico al año de edad corregida.

2.5 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que no cumplieron con la valoración multidisciplinaria establecida por el programa de seguimiento pediátrico de la institución.

2.6 METODOLOGIA

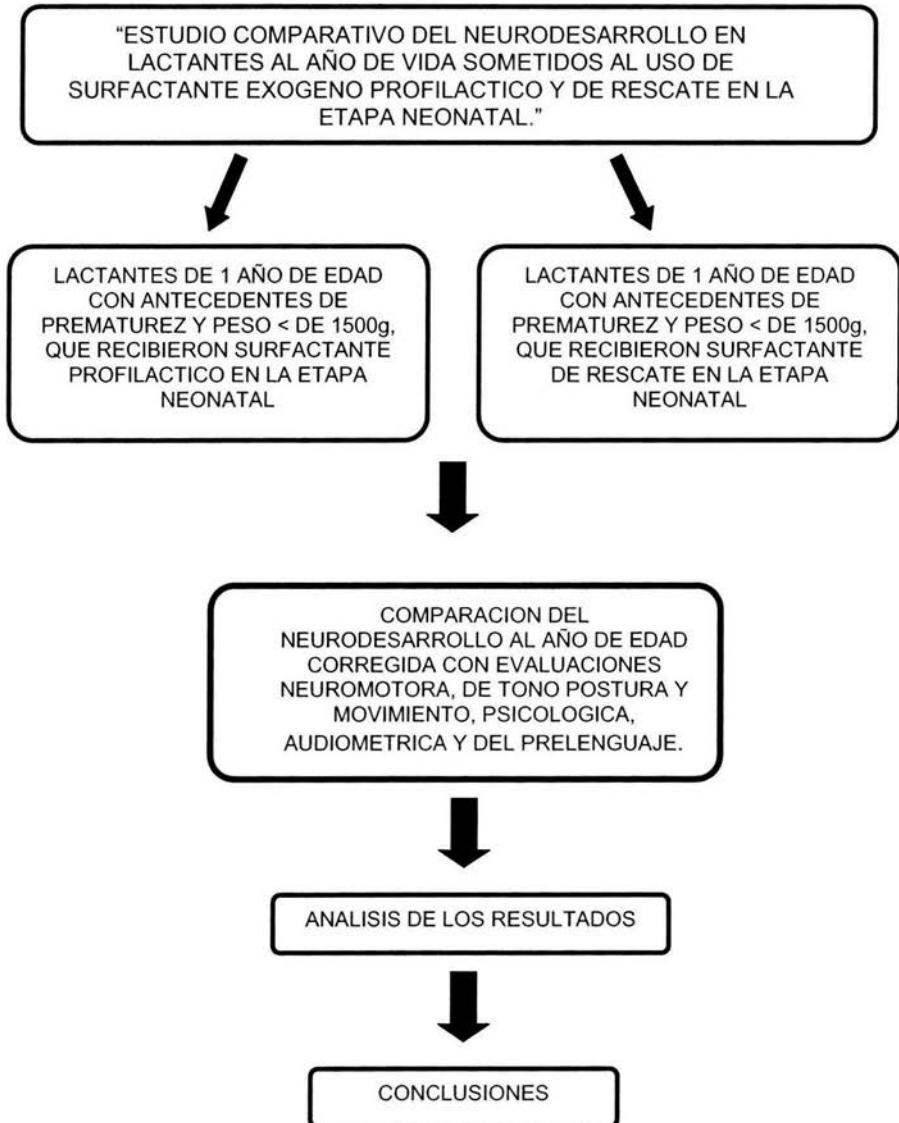
El estudio fue realizado en el Instituto Nacional de Perinatología, institución hospitalaria y de enseñanza en la Ciudad de México, durante el período comprendido del 1 de junio del 2003 al 31 de julio del 2004.

El estudio incluyó un total de 132 lactantes nacidos en los períodos del 1° de enero del 2000 al 1° de enero del 2003 con peso menor a 1500g al nacimiento divididos en 2 grupos para su comparación, el primero de ellos (n 82) formado por pacientes que recibieron surfactante pulmonar exógeno en su modalidad profiláctica y el segundo de ellos por pacientes que recibieron surfactante de rescate (n 50) ambas estrategias de acuerdo a la norma de nuestro instituto para aplicación de surfactante.

Los pacientes de ambos grupos ingresaron al programa de seguimiento pediátrico de nuestra institución en el cual recibieron valoraciones multidisciplinarias durante el primer año de vida, para la exploración del área neurológicas se utilizó la escala de Amiel -Tison y Grenier³⁰ a través de la cual se valora el desarrollo sensorial, alteraciones del sueño vigilia, nervios craneales, tono activo, tono pasivo y reflejos. La evaluación del tono, postura y movimiento se realizó con el método de Vojta³¹ que evalúa la capacidad de la dirección automática de la postura durante el primer año de vida por medio de siete reactivos que nos expresan la calidad del tono, postura y movimiento

Para la valoración psicológica se aplicó la prueba de Bayley³² que contiene 2 escalas evaluando el índice de desarrollo mental y el índice de desarrollo psicomotor. La valoración audiométrica fue realizada por observación conductual en barrido de frecuencia, con un audiómetro marca MAICO, modelo MA-22 de dos canales con calibración ANSI 1975; el estudio se realizó en una cámara sonoamortiguada de 2 x 2 metros utilizando barrido de frecuencias de 125 a 8000 Hz. La respuesta esperada con la aplicación de éste método es la localización directa de la fuente sonora de origen lateral, derecha e izquierda y se clasifica en cuatro grados; audición normal, alteración media, grave y profunda^{33,34}. La valoración del prelenguaje, se realizó por medio de la guía elaborada en el servicio de comunicación humana de nuestro instituto, extraída de diferentes documentos³⁵⁻³⁷ considerándose normal el paciente que cubre todos los requisitos especificados para la edad, y retardado al que se encontró tres meses o más, por debajo en relación a su edad corregida. En el análisis de expedientes, se buscaron intencionadamente antecedentes de patologías desarrolladas en la etapa neonatal que se consideraron variables confusoras por su potencial para influir en las alteraciones del neurodesarrollo, incluyéndose la HIV/LPV, DBP, HB, y uso de esteroides pre o postnatal. Los datos obtenidos fueron registrados y para su análisis se capturaron de manera directa en una base de datos con aplicación del paquete estadístico SPSS versión 12.0.

DIAGRAMA DEL ESTUDIO



2.7 VARIABLES DEL ESTUDIO

INDEPENDIENTES

- Aplicación profiláctica de surfactante pulmonar
- Aplicación de surfactante pulmonar como terapia de rescate

DEPENDIENTES

- Neurodesarrollo al año de edad corregida.

CONFUSORAS

- Hemorragia Periventricular / Leucomalacia
- Displasia Broncopulmonar
- Hiperbilirrubinemia
- Aplicación pre o postnatal de esteroides

2.7.1 DEFINICION DE VARIABLES

Conceptual.

Surfactante pulmonar exógeno: Compuesto lipo-protéico de origen natural o sintético cuya principal función es la reducción de la tensión superficial en la interfase aire agua de las vías aéreas terminales, disminuyendo con esto la tendencia al colapso de los alvéolos.

Operacional.

Surfactante profiláctico: Es la administración de surfactante pulmonar exógeno en el área tóco quirúrgica dentro de los primeros 30 minutos de vida.

Surfactante de rescate: Es la administración de surfactante pulmonar exógeno durante las primeras 8 horas de vida.

Tipo de variables: Cualitativas nominales

Nivel de medición: Nominal (aplicación profiláctica o de rescate)

Conceptual.

Neurodesarrollo: Proceso de maduración de las funciones del sistema nervioso central que permite la adquisición de capacidades o habilidades del desempeño de acuerdo al rango de edad y al medio.

Operacional.

La valoración del neurodesarrollo en éste estudio se realizó mediante la aplicación de cuatro métodos:

Exploración de área neuromotora con el método de Amiel-Tison y Grenier.³⁰
Normal si se cubrieron todos los indicadores del examen para la edad y anormal si uno o más de los indicadores no tuvieron resultados satisfactorios.

Calidad de tono, postura y movimiento con el método de Vojta³¹.
Normal si se cumplieron los requisitos en relación a la edad cronológica y anormal cuando se encontraron retardados 2 o 3 meses en relación a la edad cronológica del lactante.

Prueba de Bayley³² para la valoración psicológica.
Normal con puntaje igual o mayor a 84 en las escalas para índice de desarrollo mental y psicomotor, anormal con valores inferiores a 84.

Audiometría, observación conductual en barrido de frecuencias de 125 a 8000 Hz.
Normal cuando se obtuvo identificación de la fuente sonora lateral derecha e izquierda con intensidad de 20-40 dB. Anormal cuando se requirieron intensidades superiores a 40 dB para localizar la fuente sonora.

Valoración del prelenguaje con una guía elaborada por el servicio de comunicación humana de nuestro instituto con base en varios documentos.³⁵⁻³⁷
Normal cuando se cumplieron todos los requisitos especificados para la edad y anormal o retardado cuando se encontró al paciente 3 meses o más por debajo de lo correspondiente para su edad corregida.

Tipo de variables: Cualitativas nominales

Nivel de medición: Nominal (normal o anormal).

Conceptuales.

Hemorragia Intraventricular: Se define como la presencia de sangrado localizado al interior del sistema ventricular cerebral y en la sustancia blanca periventricular, provocada por alteraciones en los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral (fluctuación, aumento o disminución) que llevan a ruptura y hemorragia dentro de la microvasculatura de la matriz germinal. Es una entidad frecuente en el paciente pretérmino menor de 32 semanas de edad gestacional o en el paciente menor de 1500 gramos de peso. Se subdivide de acuerdo a su extensión en 4 grados.

Leucomalacia Periventricular: es la necrosis de la sustancia blanca periventricular, dorsal y lateral a los ángulos externos de los ventrículos laterales, con participación de la región adyacente a los trígonos y cuerpo occipital (con afectación de las radiaciones ópticas), asta frontal y cuerpo ventricular.

Operacionales.

Las mismas

Tipos de variables: Cualitativas ordinales dicotómicas

Nivel de medición: Ordinal (grado 1 y 2, grado 3, grado 4, LPV)

Conceptual.

Displasia Broncopulmonar: Se define como la presencia de requerimientos de oxígeno a las 36 semanas de edad postconcepcional en pacientes con antecedentes de ventilación asistida por más de 3 días durante la primera semana de vida.

Operacional.

La misma

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Nivel de medición: Nominal (presente o ausente)

Conceptual.

Hiperbilirrubinemia: Elevación de las cifras normales de bilirrubina sérica como resultado de un desbalance entre la producción y la eliminación de la bilirrubina.

Operacional.

La misma, se consignó la presencia y los valores de bilirrubina sérica en todos los pacientes.

Tipo de variable: Cuantitativa nominal

Nivel de medición: Cuantitativo (<8 mg/dL, 8-15mg/dL, 15-20mg/dL, > 20mg/dL)

Conceptual.

Esteroides: Fármacos con potencial efecto como estabilizadores de membranas, inhibidores de la cascada inflamatoria, estimulantes de la producción de surfactante pulmonar, disminuyen el edema de las vías respiratorias, son utilizados en neonatología como inductores de la madurez pulmonar in útero y en la prevención y tratamiento de la DBP.

Operacional.

Se consignó si hubo aplicación o no de esteroides en las etapas pre o postnatal con la finalidad de inducir la madurez pulmonar, facilitar la extubación o como preventivos para el desarrollo de DBP.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Nivel de medición: Nominal (sí o no)

2.8 ANALISIS ESTADISTICO

- a. Se realizó análisis univariado para variables cuantitativas de razón mediante promedio y desviación estándar.
- b. Se utilizaron frecuencias y proporciones para las variables cualitativas nominales.
- c. Con respecto al análisis bivariado se realizó prueba Exacta de Fisher para variables cuantitativas de razón y X^2 para las nominales.
- d. También se llevó a cabo un análisis de regresión logística para las variables de control.
- e. En todos los casos un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

CAPITULO III: RESULTADOS

Se estudió una muestra de 132 pacientes, nacidos en el período del 1 de enero del 2000 al 31 de julio del 2003 los cuales fueron divididos en 2 grupos, de acuerdo a la estrategia de aplicación de surfactante exógeno profiláctico y de rescate.

En cuanto a las características de la población estudiada en el grupo de surfactante profiláctico se incluyeron 82 pacientes cuyo peso promedio fue de 1070.78 ± 0.176 g, la edad gestacional por Capurro-Ballard y fecha de la última menstruación (FUM) fué de $30.6 \pm 1.53 / 29.3 \pm 1.39$ semanas; 31 (37.8%) fueron del sexo masculino y 51 (62.2%) del sexo femenino. En el grupo de surfactante de rescate se incluyeron 50 pacientes cuyo peso promedio fue de 1167 ± 0.207 g, la edad gestacional por Capurro/ Ballard y fecha de la última menstruación (FUM) fué de $30.7 \pm 1.78 / 29.7 \pm 1.7$ semanas; 31 pacientes (62%) fueron del sexo masculino y 19 (38%) del sexo femenino, sin encontrarse diferencias significativas en relación al peso y edad gestacional de ambos grupos. ^(Tabla 1)

El riesgo relativo para las alteraciones del neurodesarrollo evaluadas según los métodos operacionales descritos propone al surfactante profiláctico como un factor de protección para las alteraciones neuromotoras ($p= 0.002$), las del tono, postura y movimiento ($p= 0.001$) y las psicológicas ($p= 0.006$), en relación a las alteraciones auditivas ($p= 0.78$) y del prelenguaje ($p= 0.09$) no se encontró diferencia significativa. ^(Tabla 2)

Las alteraciones neurológicas se presentaron en un 31.7% del grupo de surfactante profiláctico contra un 58% detectado en el grupo de rescate, resultado estadísticamente significativo ($p= 0.003$). Una diferencia entre ambos grupos fue apreciada también en relación a las alteraciones del tono, postura y movimiento, con un 30.4% para el grupo profiláctico y 58% para el grupo de rescate ($p= 0.002$). Los grupos mostraron diferencias en relación a la prueba de Bayley para la evaluación psicológica, 22.8% y 93.7% para los grupos profiláctico y de rescate respectivamente ($p= 0.007$). No se encontraron diferencias en relación a las alteraciones auditivas con un 4.8% en el grupo profiláctico y un 6% en el grupo de rescate ($p= 0.57$). La incidencia de alteraciones en el desarrollo del prelenguaje no mostró diferencias importantes, fue 24.3 % contra 38% para ambos grupos ($p= 0.07$). ^(Grafica 1)

En lo relativo la incidencia de las variables confusoras, la hemorragia intraventricular/leucomalacia para el grupo de surfactante profiláctico se presentó en 12.2% contra un 36% en el grupo de rescate ($p= 0.015$).

Los resultados muestran una diferencia significativa en la presentación de DBP con un 25.6% en los pacientes del grupo profiláctico contra 68% en el grupo de rescate ($p= 0.000$). También la hiperbilirrubinemia tuvo diferencias significativas entre ambos grupos valores séricos de 8-15 mg/dL se presentaron en 75.6% de los pacientes del grupo profiláctico contra 94% en el grupo de rescate ($p= 0.040$). Los esteroides pre o postnatales se aplicaron en iguales proporciones entre los grupos del estudio con un 63.4% en el grupo de profiláctico y un 62% en los pacientes del grupo de rescate ($p= 0.570$).^(Grafica 2)

El riesgo relativo (RR) con IC 95% para las variables confusoras del estudio en ambos grupos de pacientes, muestra significancia estadística para el surfactante profiláctico como un factor protector para el desarrollo de HB de 8 a 15 mg/dL ($p= 0.006$), DBP ($p 0.000$), HIV/LPV ($p= 0.001$). En cuanto al uso de esteroides su aplicación no representó riesgo ni beneficio alguno ($p= 0.87$).^(Tabla 3)

Se realizó un análisis de regresión logística, por cada una de las variables confusoras , HIV, DBP, HB y uso de esteroides y las de resultado (dependientes) que incluyeron las escalas de Amiel-Tison, Vojta, Bayley, evaluación audiológica y del prelenguaje en relación con el uso de surfactante en sus dos modalidades de aplicación.

Observamos que la variable que influye clínica y estadísticamente en la disminución en 30% de las alteraciones neurológicas de acuerdo a la escala de Amiel Tison fue la aplicación profiláctica de surfactante ($p=0.037$).^(Tabla 4)

Esta misma tendencia se observa en relación a la escala de Vojta donde encontramos que la variable que influye clínica y estadísticamente para la disminución del 30% en las alteraciones de tono postura y movimiento es la aplicación de surfactante profiláctico ($p=0.014$).^(Tabla5)

En relación a las alteraciones psicológicas evaluadas con la prueba de Bayley la regresión no mostró resultados significativos para ninguna de las variables.

Los resultados de ésta regresión muestran en relación al prelenguaje que las variables que influyen clínica y estadísticamente son la Hemorragia intraventricular cuya ausencia confiere un factor protector para las alteraciones del prelenguaje ($p = 0.023$) y la Displasia broncopulmonar cuya presencia confiere un factor de riesgo para alteraciones del prelenguaje ($p= 0.000$).^(Tabla 6)

CAPITULO IV: DISCUSION

Los beneficios que la terapia con surfactante pulmonar exógeno ha generado en relación a la disminución de la morbilidad neonatal lo convierten en uno de los mayores avances terapéuticos de las últimas décadas. La terapia con surfactante agregada a los avances tecnológicos de los cuidados intensivos han aumentado la sobrevivencia de neonatos cada vez más pequeños, dando como resultado mayor número de alteraciones del neurodesarrollo, cuyo riesgo de presentarse es inversamente proporcional a la edad gestacional y el peso al nacimiento⁴.

Esta situación compromete a los médicos involucrados en el cuidado de los recién nacidos de alto riesgo a reforzar al máximo las estrategias de prevención en la etapa prenatal y de intervención temprana en la etapa neonatal. En relación a las estrategias de prevención el uso de esteroides prenatales en esquema único en las pacientes de riesgo han demostrado un efecto benéfico para disminuir la morbilidad de los neonatos pretérmino, aunque continúa la controversia en relación a su efecto a largo plazo en el neurodesarrollo.

En la etapa postnatal el uso de surfactante pulmonar exógeno como tratamiento del SDR en el RN prematuro, constituye una estrategia de intervención temprana con resultados benéficos bien demostrados.

El presente trabajo compara los resultados en el neurodesarrollo al año de edad corregida de 132 pacientes con antecedentes de aplicación de surfactante en sus dos modalidades, profiláctica y de rescate en la etapa neonatal. Los beneficios de la terapia con surfactante profiláctico en comparación con la terapia de rescate se han evidenciado con mayor claridad en el grupo de neonatos de 29-30 semanas de gestación como lo demuestra el metanálisis de Soll en el que se reporta una disminución en la incidencia de HIV, Neumotórax, DBP y muerte¹⁵. El universo del presente estudio se conformó por pacientes con edad gestacional promedio de 29-30 semanas en para ambos grupos sin diferencias significativas en el peso. Los resultados muestran una disminución significativa en la morbilidad neonatal en el grupo de surfactante profiláctico relacionada con patologías de alto riesgo para secuelas neurológicas incluyendo la HIV / Leucomalacia ($p= 0.015$) principal causa de secuelas en el neurodesarrollo , la hiperbilirrubinemia ($p= 0.040$) cuyo efecto deletéreo sobre la audición ha sido evidenciado quedando aún en controversia su relación con otras alteraciones del neurodesarrollo y la DBP ($p=0.000$) segunda causa de alteraciones del neurodesarrollo en los prematuros de bajo peso considerándose que el daño sobre el cerebro en desarrollo es

secundario al estado de hipoxia recurrente y déficit nutricionales propios de éste grupo de pacientes²⁰.

En éste trabajo los resultados le confieren a la aplicación profiláctica de surfactante un efecto protector para el desarrollo de estas patologías, lo que permite esperar un mejor pronóstico para el neurodesarrollo.

La supervivencia de los neonatos mayores de 26 semanas se encuentra por arriba del 75% en las unidades de cuidados intensivos de los países desarrollados. Cerca de una cuarta parte de los sobrevivientes presentan al menos una secuela en el neurodesarrollo, de ellos un 50% presentan alteraciones mayores¹⁹. En relación al seguimiento del neurodesarrollo en neonatos con aplicación del surfactante profiláctico se reporta un 30% de alteraciones²⁸, comparado con reportes de hasta 60% en pacientes que lo han recibido como terapia de rescate¹¹. Nuestros resultados muestran una disminución franca en la incidencia de alteraciones neurológicas ,de tono, postura y movimiento , psicológicas y del prelenguaje en los pacientes del grupo de surfactante profiláctico, por tratarse de un estudio con variables confusoras se realizó un análisis de regresión logística , la variable significativa para la disminución de las alteraciones neuromotoras, de tono, postura y movimiento y psicológicas fue la aplicación profiláctica de surfactante pulmonar, en relación a las alteraciones de prelenguaje , los resultados muestran como variables significativas involucradas en su presentación a la HIV y la DBP, lo que le confiere a la estrategia de aplicación temprana un efecto protector para las alteraciones del prelenguaje. En lo relativo a la valoración de las alteraciones psicológicas, se cumplió con el 80% de la muestra, situación a tomarse en cuenta, aunque los resultados muestran una disminución significativa de su incidencia en el grupo del surfactante profiláctico.

CAPITULO V: CONCLUSIONES

1. La aplicación de surfactante temprano favorece la disminución en 30% de las alteraciones neurológicas al año de edad corregida en pacientes menores de 1500g.
2. La aplicación de surfactante temprano favorece la disminución en 30% de las alteraciones del tono postura y movimiento al año de edad corregida en pacientes menores de 1500g.
3. La aplicación de surfactante temprano disminuye la presentación de las alteraciones del prelenguaje de manera indirecta al disminuir el riesgo de DBP y confiere un efecto protector para las mismas al disminuir la incidencia de HIV.
4. Los resultados muestran una tendencia franca a la disminución de las alteraciones psicológicas con la aplicación temprana de surfactante aunque no fue valorada en todo el universo de estudio.
5. La aplicación temprana de surfactante disminuye la incidencia de HIV en un 23.8% en comparación con la terapia de rescate en los RN menores de 1500g.
6. Disminuye además la incidencia de DBP en un 42.4% comparada con aplicación en la modalidad de rescate.
7. No se encontraron diferencias para la incidencia de alteraciones auditivas para ambos grupos del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Dunn M, Reilly M. Approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2003;4; 1
2. Soll RF, McQueen MC. Respiratory distress syndrome. In: Sinclair JC and Bracken MB. *Effective Care of the Newborn*. Oxford. Oxford: Oxford University Press, 1992; 325–358.
3. Poynter S, LeVine A. Surfactant biology and clinical application. *Critical Care Clinics*. 2003. 19 ;3
4. Merrill, Jeffrey D. MD; Ballard, Roberta A. MD. Pulmonary surfactant for neonatal respiratory disorders. *Current Opinion in Pediatrics*. LW&W . 2003; 15 : 149 – 54.
5. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; 1:55-9.
6. Morley CJ. Systematic review of prophylactic vs rescue surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;77:70-4.
7. Soll, RF; Morley, CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1, 2003.
8. Soll, RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1. 2003.
9. Gortner, Ludwig MD et al. Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks gestational age a multicenter controlled clinical trial. *Pediatrics* 1998; 102: 1153-60.
10. Soll, RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of systematic Reviews*. 1, 2003.
11. Fernandez-Carrocera, Barrera-Reyes, Arreola-Ramírez, Martínez-Cruz . Morbilidad neonatal y alteraciones del neurodesarrollo al año de vida, en neonatos que recibieron surfactante. *Perinatol Reprod Hum* 2001;15:139-44.
12. Yost CC. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2, 2000.

13. Kendig JW, Notter RJ, Cox C, et al. A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and a rescue therapy in newborns of less than 30 weeks gestation. *N Engl J Med.* 1991;324:865-71.
14. Ludwig G, Ronald R. Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks gestational age: a multicenter controlled clinical trial. *Pediatrics.* 1998. 102;5: 1153-60.
15. Soll,RF;Morley,CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.*1,2003.
16. Victor Y.H.Yu MD.et.al. Developmental outcome of extremely preterm infants. *American Journal of Perinatology* 2000; 17:57-61.
17. Als,H et al. A Three- Center , Randomized, Controlled, Trial of Individualized Developmental Care for Very Low Birth Weight Preterm Infants: Medical Neurodevelopmental , Parenting, and Caregiving Effects. *Journal of Devel Behav Ped.* 2003. 24;6: 399-408.
18. Levy S et al. Valoración pediátrica del niño con retraso en el desarrollo . *Clin Ped NA* 1993; 3: 490- 503.
19. Lorenz JM. The outcome of extreme prematurity. *Semin Perinatol.*2001; 25: 348.
20. Perlman Jeffrey. Neurobehavioral Deficits in Premature Graduates of Intensive Care Potential Medical and Neonatal Environmental Risk Factors. *Pediatrics .*2001; 108: 1339-47.
21. Mathews SG. Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS *Pediatr Res.* 2000 ; 47 : 291-300.
22. Leonard CH, Clyman RI, Piecuch RE, Juster RP, Ballard RA et al. Effect of medical and social risk factors on outcome of prematurity and very low birth weight. *J Pediatr* 1990; 116: 620-626.
23. Fernández-Carrocera LA, Patiño-Félix F, Udaeta-Mora E, Garza-Morales S, Ibarra-Reyes MP y col. Hemorragia subependimaria/intraventricular en neonatos pretérmino. Evolución del neurodesarrollo durante el primer año de vida. *Bol Med HospInfant Mex* 1993; 50: 241-247.

24. Carl T.D'Angio MD. et.al. Longitudinal, 15 year Follow up of children born at less than 29 weeks gestation after introduction of surfactant therapy into a region: neurologic, cognitive, and educational outcomes. *Pediatrics* 2002;110: 1094-102.
25. Yasuyuki Futagi, Yasuhiro Susuki, Megumi Goto, Tomomi Kato
Neurodevelopmental outcomes of infants with birth weights of Less than 1000g: comparison between periods before and after the introduction of surfactant. *Brain & Development* 1999; 21: 453-57.
26. Robert A. Sinkin, MD et.al. School- age Follow-up of prophylactic versus rescue surfactant trial: pulmonary, Neurodevelopmental, and educational outcomes. *Pediatrics* 1998;101:1-7.
27. Plavka R, Kopecky P. Early versus delayed surfactant administration in extremely premature neonates with respiratory distress syndrome ventilated by high-frequency oscillator ventilation. *Intensive Care Medicine* 2002;28:1483-90.
28. Sell M. et al. One-year follow-up of 273 infants with birth weights of 700 to 1100 grams after prophylactic treatment of respiratory distress syndrome with synthetic surfactant or air placebo . *Pediatrics*. 1995. 126;5: 20-25 .
[Symposium On Synthetic Surfactant li: Health And Developmental Outcomes At One Year]
29. Corbet, Anthony MD FRACP; Long, Walker MD; Schumacher, Robert MD; Gerdes, Jeffrey MD; Cotton, Robert MD. Double-blind developmental evaluation at 1-year corrected age of 597 premature infants with birth weights from 500 to 1350 grams enrolled in three placebo-controlled trials of prophylactic synthetic surfactant. *The Journal of Pediatrics*. 1995. 126;5S: 5-12.[Symposium On Synthetic Surfactant li: Health And Developmental Outcomes At One Year]
- 30 . Amiel – Tison ,C.Grenier,A. Valoración neurológica del recién nacido y lactante. Buenos Aires: Ed T. Masson; 1984.
- 31 . Vojta,V. Alteraciones motoras cerebrales infantiles, diagnóstico y tratamiento precoz. Madrid Ed. Morata 1991.
32. 32. Bayley N. Scales of Infant Development. 2nd ed. San Antonio, Tex: The Psychological Corp; 1993

33. American Academy of Pediatrics. Joint Committees of infant hearing : position statement . Pediatrics 1982;70: 496-7.

34. Nothem JL, Downs MP. Pruebas audiológicas clínicas. La audición de los niños. España: Salvat , 1981.

35. Launay CI. Trastornos del lenguaje, la palabra y la voz en el niño. En : Launay CI, Borel Maisonnny editores. Trastornos del lenguaje , la palabra y la voz en el niño. 2ª. Ed. Barcelona: Toray Masson, 1984.

36. Hernández OF, Arroyo CJ, Peñaloza LY. Medicina de la comunicación humana . México: Litográfica Maico, 1994 : 133-34.

37. Piaget J, Allport FH, Day EJ, Lewis MM. El lenguaje y el pensamiento del niño pequeño . Barcelona : Paidos , 1987.

38. Volpe JJ. Brain injuri in the premature infant: Overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis. Semin Pediatr Neurol 1998;5: 135-51.

APENDICE

Tabla 1. Comparación de peso y edad gestacional en la población estudiada.

Surfactante	Profiláctico n 82	Rescate n 50	p
Peso SD	1070 ± 0.17	1167 ± 0.20	0.610
Edad Gestacional SD	30.6 ± 1.53	30.7 ± 1.78	0.270

Prueba de X^2

Tabla 2. Riesgo Relativo e Intervalo de Confianza de 95% para las alteraciones del neurodesarrollo en relación con la aplicación de surfactante pulmonar exógeno profiláctico y de rescate.

Alteraciones	RR	IC 95%	X ²	p
Neuromotoras	0.55	0.37- 0.81	8.83	0.002
Tono, postura y movimiento	0.53	0.35- 0.79	9.73	0.001
Psicológicas	0.38	0.19- 0.79	7.46	0.006
Auditivas	0.81	0.19- 3.48	0.08	0.78
Prelenguaje	0.64	0.38- 1.08	2.76	0.09

Prueba de X²

Tabla 3. Riesgo Relativo e Intervalo de Confianza de 95% para las variables de control en relación con la aplicación de surfactante exógeno profiláctico y de rescate.

Variable	RR	IC 95%	X ²	p
HIV / Leucomalacia	0.34	0.17- 0.67	10.53	0.001
Displasia Broncopulmonar	0.38	0.25- 0.57	22.9	0.000
Hiperbilirrubinemia *	0.8	0.70- 0.93	7.3	0.006
Uso de esteroides	1.02	0.78- 1.34	0.03	0.87

Prueba de X²

*Valores séricos de 8-15mg/dL, meritorios de fototerapia en base al peso de la población del estudio.

Tabla 4. Regresión logística entre las variables del estudio para las alteraciones neurológicas.

Variables	OR	IC 95%	p
Surfactante	2.410	1.05- 5.5	0.037
HIV / Leucomalacia	0.846	0.646- 1.107	0.222
Displasia Broncopulmonar	1.415	0.635- 3.15	0.396
Hiperbilirrubinemia	1.042	0.788- 1.379	0.772
Uso de esteroides	1.461	0.682- 3.128	0.329

Análisis de regresión logística

Tabla 5. Regresión logística entre las variables del estudio para las alteraciones del tono, postura y movimiento.

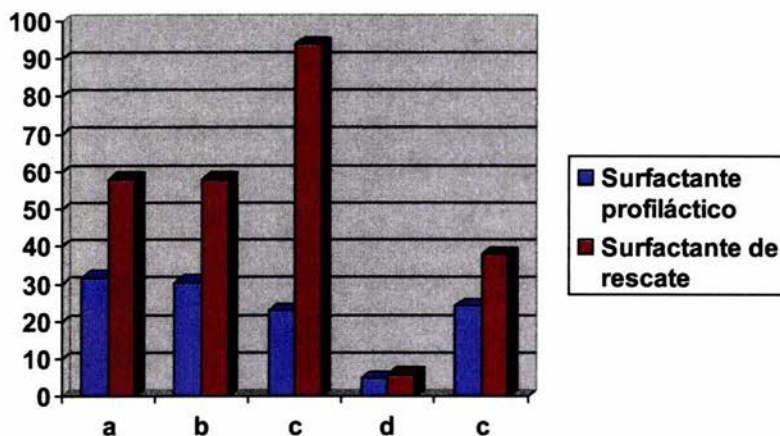
Variables	OR	IC 95%	p
Surfactante	2.830	1.237- 6.477	0.014
HIV / Leucomalacia	0.884	0.678- 1.152	0.361
Displasia Broncopulmonar	1.102	0.490- 2.476	0.815
Hiperbilirrubinemia	1.027	0.776- 1.360	0.850
Uso de esteroides	1.461	0.489- 2.197	0.925

Tabla 6. Regresión logística entre las variables del estudio para las alteraciones del prelenguaje.

Variables	OR	IC 95%	p
Surfactante	0.702	0.269- 1.832	0.469
HIV / Leucomalacia	0.721	0.543- 0.958	0.024
Displasia Broncopulmonar	4.845	1.937- 12.120	0.001
Hiperbilirrubinemia	0.804	0.517-1.250	0.333
Uso de esteroides	1.283	0.539- 3.053	0.573

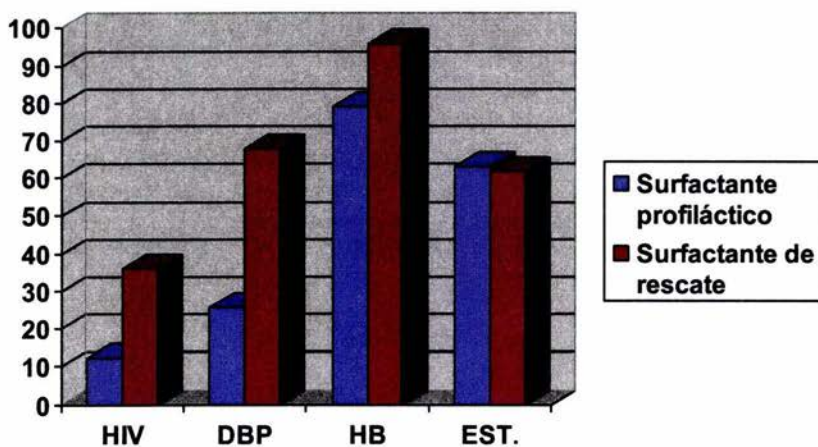
ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Gráfica 1. Alteraciones del neurodesarrollo en ambos grupos.



a. Neurológicas	X^2	$p= 0.003$
b. Tono, postura y movimiento	X^2	$p= 0.002$
c. Psicológicas	X^2	$p= 0.007$
d. Auditivas	X^2	$p= 0.570$
e. Prelenguaje	X	$p= 0.07$

Gráfica 2. Morbilidad asociada con alteraciones del neurodesarrollo en ambos grupos.



Hemorragia Intraventricular (HIV) χ^2 p= 0.015

Displasia Broncopulmonar (DBP) χ^2 p= 0.000

Hiperbilirrubinemia (HB) χ^2 p= 0.040

Uso de esteroides (EST.) χ^2 p= 0.570