



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Instituto Nacional de Perinatología

Isidro Espinosa de los Reyes

DESARROLLO NEUROLOGICO EN PACIENTES
POSTOPERADOS DE DEFECTOS DE PARED ABDOMINAL
CON USO DE ANESTESICOS A TEMPRANA EDAD.

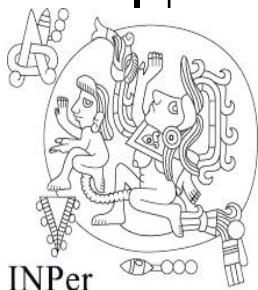
T E S I S

Que para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA

PRESENTA

PERLA LUCERO MARTINEZ HERNANDEZ



DRA. GUADALUPE CORDERO GONZALEZ

NOMBRE DEL DIRECTOR DE TESIS

MEXICO, D. F.

AÑO 2015



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.

AUTORIZACION DE TESIS

DESARROLLO NEUROLOGICO EN PACIENTES POSTOPERADOS DE
DEFECTOS DE PARED ABDOMINAL CON USO DE ANESTESICOS A
TEMPRANA EDAD

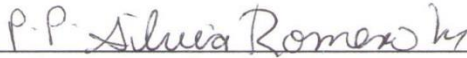


Dr. Enrique Alfonso Gómez Sánchez
Director de enseñanza



Dra. Silvia Romero Maldonado

Profesor titular



Dra. Guadalupe Cordero González

Director de Tesis

INDICE

Resumen.....	4
Abstract.....	6
Introducción.....	8
Planteamiento del problema.....	8
Objetivo.....	8
Justificación.....	8
Diseño metodológico.....	8
Definición del universo.....	9
Métodos de selección de la muestra.....	9
Criterios de selección.....	9
Criterios de inclusión.....	9
Criterios de exclusión.....	10
Definición de variables.....	10
Metodología.....	11
Resultados y análisis.....	11
Discusión.....	13
Conclusiones.....	14
Bibliografía.....	15
Anexos.....	16

Desarrollo neurológico en pacientes postoperados de defectos de pared abdominal con uso de anestésicos a temprana edad

Resumen

La Gastrosquisis y el onfalocele, son los defectos congénitos más comunes de pared abdominal. Los pacientes afectados requieren cierre primario o secundario y manejo con analgesia, sedación y relajación en el periodo neonatal. Dentro de los medicamentos utilizados se encuentran benzodiazepinas, derivados opiáceos así como antimuscarínicos, que no han sido aceptados como seguros en recién nacidos por causar apoptosis neuronal y alteraciones en las células dendríticas; por lo que se realizó el presente estudio para conocer el neurodesarrollo a largo plazo de los pacientes sometidos a cierre quirúrgico.

Objetivo

Conocer los efectos en el desarrollo neurológico ocasionados por el uso de anestésicos a temprana edad.

Material y Métodos

Se analizaron los datos de 115 pacientes con defectos de pared abdominal que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología de Enero de 2005 a Diciembre del 2009. Los pacientes se dividieron de acuerdo al tipo de defecto siendo 23 con onfalocele y 92 con gastrosquisis; en la consulta de seguimiento pediátrico se les evaluó el neurodesarrollo con las escalas de Bayley para los primeros 2 años de vida y el Terman Merrill de los 3 a los 5 años para valorar los aspectos mental, psicomotor, social y coeficiente intelectual.

Resultados

En el grupo de pacientes con onfalocele 52.1% eran del sexo masculino y 47.8% del femenino, con peso promedio de 2424.3 g (± 608.1), y edad gestacional de 37.2 (± 2.7) semanas; 8 pacientes fallecieron. El cierre fue secundario en 12, primario en 4 y 5 no se cerraron. Los recién nacidos estuvieron sometidos a ventilación mecánica en promedio 12.3 (± 4.9) días, durante los cuales se manejaron con sedación a base de midazolam a dosis entre 105.5 y 127 microgramos (mcg) /kg/dosis en el 78% de los casos por 11.3 (± 4.9) días; relajación con vecuronio entre 100 y 108.3 mcg/kg/dosis por 10 (± 3.5) días en el 73.9% de la población y analgesia a base de nubain entre 100 a 126 mcg/kg/dosis por 12.6 (± 3.5) días en el 91.3%. Se realizó ultrasonido transfontanelar al 69% de la población, siendo todos normales. El neurodesarrollo de estos pacientes se evaluó el 1er y 2º año de vida mediante la escala de Bayley y del 3er al 5º año con la escala de Terman Merrill. El primer año

acudieron a valoración solo 13 pacientes, el desarrollo fue normal en el 53.8% y bajo en el 23%. Al segundo año recibieron seguimiento 8 de los cuales en el 87.7% el desarrollo fue normal y en 12.3% bajo promedio. En el tercer año se valoró a 9 pacientes 88.8% con desarrollo normal y 11.1% bajo promedio. Al cuarto año el 11.1% tuvo desarrollo normal alto, 66.6% normal, 22.2% bajo y durante el quinto año de vida 77.7% desarrollo normal y 22.2% bajo promedio.

De los 92 pacientes con gastrosquisis, 44.5% eran del sexo masculino y 55.4% del femenino, con peso promedio de 2261.1 g (± 255) y edad gestacional de 37.1 (± 1.5) semanas. El 35% tuvo cierre primario y 64.1% secundario. Recibieron ventilación mecánica en un promedio de 8.2 (± 2.8) días, durante la cual se sedó al 95.6% de la población con midazolam entre 99.4 a 118.1 mcg/kg/dosis en promedio por 6.8 (± 2.8) días. Se relajaron con vecuronio el 93.4% de los pacientes, con dosis de 94.8 a 106.8 mcg/kg/do por el mismo número de días y recibieron analgesia a base de nubain el 100%, con dosis entre 83.3 a 111.2 mcg/kg/do por 10.5 (± 2.8) días.

El ultrasonido transfontanelar fue normal en el 67% de los casos, 1% presentó hemorragia intraventricular con leucomalacia peri-ventricular y 1% edema cerebral, al 30% de los pacientes de este grupo no se realizó ultrasonido.

En cuanto al neurodesarrollo evaluado con escala de Bayley, el primer año se valoraron 58 pacientes, 84.4% fueron normales y el 15.5% resultado bajo; al segundo año se calificaron como normales el 75.8% y 24.1% bajo promedio. Del 3er al 5º año se valoraron 52 pacientes con escala de Terman Merrill. El 3er año 76.9% resultaron normales y 23% bajo promedio, el cuarto año 90% fueron normales, 9.6% bajo promedio y 3.8% se calificó como de lento aprendizaje. Al 5º año 88% resultaron normales, 9.6% bajo promedio y 1.9% con lento aprendizaje. En ninguno de los pacientes se diagnosticó parálisis cerebral ó crisis convulsivas.

Conclusión

Las intervenciones quirúrgicas así como el uso de anestésicos en el periodo neonatal son muy frecuentes en nuestra población. Nuestro estudio muestra que el porcentaje de pacientes con alteraciones en el neurodesarrollo hasta los 5 años de edad es mínimo a pesar del uso prolongado del esquema analgesia y sedación en la etapa neonatal temprana.

Abstract

Neurological development in patients after abdominal wall defects with use of anesthetics early

Summary

The gastroschisis and omphalocele, are the most common congenital abdominal wall defects. Affected patients require primary or secondary closure and management with analgesia, sedation and relaxation in the neonatal period. Within the drugs used are benzodiazepines, opiates also antimuscarinics that have not been accepted as safe in infants to cause alterations in neuronal apoptosis and dendritic cells; so the present study was conducted to determine the long-term neurodevelopmental patients undergoing surgical closure.

Target

Knowing the neurodevelopmental effects caused by the use of anesthetics early.

Material and Methods

Data from 115 patients with abdominal wall defects were treated at the National Institute of Perinatology January 2005 to December 2009. Patients were divided according to the type of defect being 23 with omphalocele and gastroschisis 92; in consultation with pediatric follow-up were assessed neurodevelopment with the Bayley Scales for the first 2 years of life and Terman Merrill of 3 to 5 years to assess the mental, psychomotor, social and IQ aspects.

Results

In the group of patients with omphalocele 52.1% were male and 47.8% female, with an average weight of 2424.3 g (\pm 608.1), and gestational age of 37.2 (\pm 2.7) weeks; 8 patients died. The closure was secondary in 12 primary in 4 and 5 were not closed. Newborns were undergoing mechanical ventilation on average 12.3 (\pm 4.9) days, during which were managed with midazolam sedation based at doses between 105.5 and 127 micrograms (mcg) / kg / dose in 78% of cases by 11.3 (\pm 4.9) days; vecuronium relaxation 100 to 108.3 mcg / kg / dose for 10 (\pm 3.5) days in 73.9% of the population and nubain based analgesia between 100-126 mcg / kg / dose 12.6 (\pm 3.5) days in the 91.3%. Transfontanelar ultrasound was performed at 69% of the population, being all normal. Neurodevelopment of these patients was evaluated 1st and 2nd year of life through the Bayley scale and the 3rd to 5th year with the scale of Terman Merrill. The first year went to valuation only 13 patients, the development was normal in 53.8% and under 23%. The second year they were followed 8 of which 87.7% in development was normal and 12.3% below average.

In the third year and 9 patients were evaluated with normal development 88.8% and 11.1% on average. In the fourth year 11.1% had high normal development, 66.6% average, 22.2% under and during the fifth year 77.7% 22.2% normal development and low average.

Of the 92 patients with gastroschisis, 44.5% were male and 55.4% female, with an average weight of 2261.1 g (\pm 255) and gestational age of 37.1 (\pm 1.5) weeks. 35% had primary closure and 64.1% secondary. They received mechanical ventilation in an average of 8.2 (\pm 2.8) days, during which he was sedated to 95.6% of the population with midazolam between 99.4 to 118.1 mcg / kg / dose on average by 6.8 (\pm 2.8) days. Vecuronium relaxed with 93.4% of patients at doses of 94.8 to 106.8 mcg / kg / d for the same number of days and received analgesia nubain base 100%, at doses ranging from 83.3 to 111.2 mcg / kg / d by 10.5 (\pm 2.8) days.

The transfontanelar ultrasound was normal in 67% of cases, 1% presented intraventricular hemorrhage with leukomalacia peri-ventricular cerebral edema and 1% to 30% of patients in this group no ultrasound was performed.

As for the neurodevelopmental evaluated Bayley scale, the first year were assessed 58 patients, 84.4% were normal and 15.5% turned on; the second year were rated as normal 75.8% and 24.1% on average. 3rd to 5th year 52 patients with Terman Merrill scale were assessed. The 3rd year 76.9% were normal and 23% below average in the fourth year 90% were normal, 9.6% and 3.8% on average scored slow learners. At 5th year 88% were normal, 9.6% and 1.9% below average with slow learners. None of the patients cerebral palsy or seizure was diagnosed.

Conclusion

Surgical interventions as well as the use of anesthetics in the neonatal period are very common in our population. Our study shows that the percentage of patients with impaired neurodevelopment until 5 years of age is minimal despite the prolonged use of analgesia and sedation scheme in the early neonatal period.

INTRODUCCION

Las intervenciones quirúrgicas así como el uso de anestésicos en el período neonatal son frecuentes, por ello el interés de determinar si estos eventos afectan a largo plazo el desarrollo neurológico de los recién nacidos. Existen pocos estudios en los que se haya explorado esta relación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la unidad de cuidados intensivos neonatales del Instituto Nacional de Perinatología se realizan en promedio 10 cirugías al mes para cierres de defectos de pared abdominal. Durante dichas intervenciones, se manejan fármacos de tipo anestésicos por tiempo indefinido y a dosis no estandarizadas, entre ellos midazolam, vecuronio y nalbufina; sin embargo no tenemos ningún estudio que demuestre la seguridad de estos medicamentos en el período neonatal temprano

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿El uso de anestésicos durante el período neonatal causa alteraciones en el desarrollo neurológico?

OBJETIVOS

Conocer los efectos en el desarrollo neurológico ocasionados por el uso de anestésicos a temprana edad.

Determinar si existen dosis seguras para la utilización de anestésicos en el período neonatal.

JUSTIFICACION

Las intervenciones quirúrgicas durante el período neonatal junto con el uso de anestésicos es frecuente, con nuestro estudio podremos determinar el efecto de estos medicamentos a largo plazo en nuestra población y con ello decidir su uso o desuso de acuerdo a los resultados que obtengamos.

DISEÑO METODOLOGICO

Tipo de investigación: Observacional.

Tipo de diseño: Cohorte.

Características del estudio.

- a) Por la participación del investigador: Descriptivo
- b) Por la temporalidad del estudio: Longitudinal
- c) Por la lectura de los datos: Retrolectivo
- d) Por el análisis de datos: Descriptivo

Lugar donde se realizará el estudio.

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Perinatología.

Duración aproximada (en meses): 48 meses.

Universo, unidades de observación, métodos de muestreo, y tamaño de la muestra

La muestra se encuentra constituida por todos los pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente por defectos de pared abdominal y con manejo para analgesia, sedación y relajación con midazolam, vecuronio y nalbufina en la unidad de cuidados intensivos neonatales en el periodo comprendido del 1 de Enero del 2005 al 31 de diciembre 2009

Criterios de entrada

Criterios de inclusión

- 1. Pacientes con defectos de pared abdominal (gastrosquisis y onfalocele)
- 2. Uso de anestésicos para manejo de analgesia, sedación y relajación con midazolam, vecuronio y nalbufina.

Criterios de no inclusión

- 1. Pacientes manejados con otro tipo de anestésicos

Criterios de salida

Criterios de eliminación

- 1. Pacientes cuyo expediente no se encontró en archivo clínico
- 2. Pacientes que hayan sido trasladados

Criterios de exclusión

1. Defunción

Variable(S) independientes

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
Sexo	Género al que pertenece cada paciente	Hombre o mujer de acuerdo a caracteres sexuales externos	Cualitativa	Femenino / masculino
Edad gestacional	Semanas de gestación de acuerdo a FUM al momento del nacimiento	Número de semanas de embarazo al momento del nacimiento	Cuantitativa	Semanas
Peso al nacer	Cantidad de gramos de cada paciente	Masa corporal expresada en gramos	Cuantitativa	Gramos
Edad al inicio tx	Días de vida al momento del inicio del tratamiento	Número de días al momento del inicio del tratamiento	Cuantitativa	Días
Tipo de defecto	Gastrosquisis	usualmente ubicado a la derecha de la inserción del cordón umbilical, a través del cual estructuras intraabdominales protruyen al exterior y toman contacto con el líquido amniótico; no presenta membrana peritoneal que lo recubra	Cualitativa	
Tipo de defecto	Onfalocele	Protrusión de vísceras de la cavidad abdominal por el anillo umbilical, cubiertas por una membrana peritoneo-amniótica avascular y translúcida.		

Variable(s) dependientes

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
Escala de desarrollo	Bayley	Se realiza de los 2 a los 30 meses de edad, su objetivo es evaluar desarrollo del niño a nivel mental, psicomotor y social.	Cuantitativa	Puntaje
Escala de desarrollo	Terman Merrill	Se realiza de los 2 a los 6 años de edad, su objetivo es evaluar el coeficiente intelectual así como el grado de aprendizaje.	Cuantitativa	Puntaje

METODOLOGIA

Se analizaron los datos de 115 pacientes con defectos de pared abdominal que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología del 1 Enero de 2005 al 31 de Diciembre del 2009. Los pacientes se dividieron de acuerdo al tipo de defecto siendo 23 con onfalocele y 92 con gastrosquisis; en la consulta de seguimiento pediátrico se les evaluó el neurodesarrollo con las escalas de Bayley para los primeros 2 años de vida y de Terman Merrill de los 3 a los 5 años para valorar los aspectos mental, psicomotor, social y coeficiente intelectual. Se eliminaron 15 expedientes por no encontrarse en archivo clínico y 14 pacientes se excluyeron por defunción en el periodo neonatal temprano. La información obtenida de los expedientes se almacenó en una hoja de recolección de datos en Excel y posteriormente se realizó la determinación de la estadística descriptiva de la población con cálculo de promedios, \pm DS y porcentajes.

RESULTADOS Y ANALISIS

Se analizaron los datos de los 115 pacientes con defectos de pared abdominal que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología del año 2005 a 2009. Los pacientes se dividieron de acuerdo al tipo de defecto siendo 23 con onfalocele y 92 con gastrosquisis.

En el grupo de pacientes con onfalocele 52.1% eran del sexo masculino y 47.8% del femenino, con peso promedio de 2424.3 g (± 608.1) y edad gestacional de 37.2 semanas (± 2.7); 8 pacientes fallecieron. El cierre fue secundario en 12, primario en 4 y 5 no se cerraron. Los recién nacidos estuvieron sometidos a ventilación mecánica en promedio 12.3 días (± 4.9), durante los cuales se manejaron con sedación a base de midazolam a dosis entre 105.5 y 127 microgramos (mcg) /kg/dosis en el 78% de los casos por 11.3 días (± 4.9); relajación con vecuronio entre 100 y 108.3 mcg/kg/dosis por 10 días (± 3.5) en el 73.9% de la población y analgesia a base de nalbufina entre 100 a 126 mcg/kg/dosis por 12.6 días (± 3.5) en el 91.3%. Se realizó ultrasonido transfontanelar al 69% de la población, siendo todos normales.

El neurodesarrollo de estos pacientes se evaluó el 1er y 2º año de vida mediante la escala de Bayley y del 3er al 5º año con la escala de Terman Merrill. El primer año acudieron a valoración solo 13 pacientes, el desarrollo fue normal en el 53.8% y bajo en el 23%. Al segundo año recibieron seguimiento 8 de los cuales en el 87.7% el desarrollo fue normal y en 12.3% bajo promedio. En el tercer año se valoró a 9 pacientes 88.8% con desarrollo normal y 11.1% bajo promedio. Al cuarto año el 11.1% tuvo desarrollo normal alto, 66.6% normal, 22.2% bajo y durante el quinto año de vida 77.7% desarrollo normal y 22.2% bajo promedio.

De los 92 pacientes con gastrosquisis, 44.5% eran del sexo masculino y 55.4% del femenino, con peso promedio de 2261.1 g (± 255) y edad gestacional de 37.1 semanas (± 1.5). El 35% tuvo cierre primario y 64.1% secundario. Recibieron ventilación mecánica en un promedio de 8.2 días (± 2.8), durante la cual se sedó al 95.6% de la población con midazolam entre 99.4 a 118.1 mcg/kg/dosis en promedio por 6.8 días (± 2.1). Se relajaron con vecuronio el 93.4% de los pacientes, con dosis de 94.8 a 106.8 mcg/kg/do por el mismo número de días y recibieron analgesia a base de nalbufina el 100%, con dosis entre 83.3 a 111.2 mcg/kg/do por 10.5 días (± 2.8).

El ultrasonido transfontanelar fue normal en el 67% de los casos, 1% presentó hemorragia intraventricular con leucomalacia peri-ventricular y 1% edema cerebral, al 30% de los pacientes de este grupo no se realizó ultrasonido.

En cuanto al neurodesarrollo evaluado con escala de Bayley, el primer año se valoraron 58 pacientes, 84.4% fueron normales y el 15.5% resultado bajo; al segundo año se calificaron como normales el 75.8% y 24.1% bajo promedio. Del 3er al 5º año se valoraron 52 pacientes con escala de Terman Merrill. El 3er año 76.9% resultaron normales y 23% bajo promedio, el cuarto año 90% fueron normales, 9.6% bajo promedio y 3.8% se calificó como de lento aprendizaje. Al 5º año 88% resultaron normales, 9.6% bajo promedio y 1.9% con lento aprendizaje.

En ninguno de los pacientes se diagnosticó parálisis cerebral ó crisis convulsivas.

DISCUSIÓN

La exposición a anestésicos en cerebros en desarrollo puede causar cambios neurodegenerativos con efectos adversos en aprendizaje y comportamiento ⁸, sin embargo su utilización se ve incrementada por la alta incidencia de pacientes que requieren intervención quirúrgica durante la etapa neonatal.

Randall y colaboradores ⁸, realizaron un estudio de casos y controles en 1050 pacientes de 32 a 37 semanas de gestación cuyo objetivo era determinar si la exposición a anestésicos (halotano y óxido nítrico) antes de los 2 años de edad condicionaba trastornos en el aprendizaje y de comportamiento, el grupo se dividió entre pacientes expuestos a anestésicos (350) contra pacientes sin exposición (700), utilizando para la evaluación el Test de Weschler, Woodcock y un test de conocimientos, reportando que un 23.6% de los pacientes intervenidos en una sola ocasión presentaron trastornos en el aprendizaje y aquellos intervenidos más de una vez, el porcentaje incremento hasta un 36.6% además de requerir un programa de educación individualizado. A diferencia de nuestro estudio, donde en el 58.1% de la población se realizaron cierres secundarios, por lo tanto requirieron más de 2 intervenciones quirúrgicas así como exposición a anestésicos, el resultado para pacientes con trastornos de aprendizaje no rebasa el 3% para lento aprendizaje, sin embargo el tipo de medicamentos no es comparable, ya que en nuestro estudio los pacientes solo recibieron midazolam, vecuronio y nalbufina.

Otro trabajo similar es el de DiMaggio y colaboradores ¹⁰, quienes realizaron un estudio para determinar el riesgo de trastornos del desarrollo y neuroconductuales en 304 pacientes intervenidos quirúrgicamente antes de los 3 años de edad, no especifican la edad gestacional al nacimiento, se incluye cualquier tipo de cirugía, entre ellas hernioplastías, cierre de pared abdominal así como laparotomías; de los 304 solo 75 tuvieron una valoración diagnóstica para trastornos del comportamiento (no definen que escala), de esta población se encontró que el 1.6% presento alteraciones y el riesgo se incrementaba de acuerdo al número de intervenciones a un 2.9% para 2 intervenciones y un 4% para 3 o más intervenciones quirúrgicas. De acuerdo a nuestro estudio, el porcentaje para la presencia de lento aprendizaje es similar al obtenido en el estudio, sin embargo existe un sesgo importante ya que no se especifican variables importantes como lo es la edad gestacional o el tipo de medicamentos utilizados, por lo tanto existen limitaciones comparativas.

La única revisión que habla del uso de benzodiazepinas en específico de midazolam, se encuentra publicado en la librería de Cochrane, la forma de

utilización del mismo es por infusión para el manejo de sedación, la población estudiada son pacientes de 24 a 32 semanas de gestación nacidos en los años de 1994 a 2001 y que estuvieron sometidos a ventilación mecánica convencional en un promedio de 14 días. Se excluyeron los pacientes en quienes se utilizaron bolos de midazolam o manejo de analgesia con morfina, concluyen que el estudio no es útil para determinar efectos en el neurodesarrollo a largo plazo, ya que la población estudiada presenta factores de riesgo agregados para presentar alteraciones en el neurodesarrollo, principalmente la prematuridad. Nuestro estudio no es comparativo, ya que la utilización en este caso, de midazolam se realizó en bolos y la población estudiada tiene una edad gestacional de 37 ± 3 .

CONCLUSION

De acuerdo a los resultados de nuestro estudio, obtuvimos que el 71.9% de la población en base a las Escalas de Bayley y Terman Merrill tuvieron un promedio normal, 17.2% bajo promedio y un 2.8% lento aprendizaje, el resto con un desempeño normal alto; ninguno con retraso mental severo o alteraciones conductuales y cognitivas como lo describen los artículos mencionados.

Por lo tanto argumentamos que el uso de estos medicamentos aparentemente no generaron alteraciones significativas en el desarrollo neuroconductual, aunque algunas publicaciones sugieren que sí, las existentes no detallan específicamente el uso de medicamentos de forma individualizada y sus efectos secundarios a largo plazo no están completamente definidos en humanos, considerando lo mencionado como limitantes para concluir que el uso de anestésicos tempranamente sea seguro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Se realizó una búsqueda en la plataforma de Pubmed en Octubre 2014 especificando el uso de anestésicos (midazolam, nalbufina y vecuronio) en el recién nacido, sus efectos en el desarrollo neurológico y trastornos de aprendizaje y conductuales en los años comprendidos entre 2000 a 2014, obteniendo 128 referencias, de las cuales se eliminaron mayor parte de las referencias al no contar con las características solicitadas para nuestro protocolo.

1. Neonatal abdominal wall defects. Emily R. Christison-Lagay, Cassandra M. Kelleher, Jacob C. Langer. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 16 (2011) 164-172
2. Anesthesia and neurotoxicity to the developing brain to the developing brain: the clinical relevance. Andrew J. Davidson. *Pediatric Anesthesia* ISSN 1155-5645
3. Are anesthesia and surgery during infancy associated with altered academic performance during childhood?. Robert I. Block, Ph D, Joss J. Thomas M.D., Emine O. Bayman, Ph. D., James Y. Choi, M.D., Karolle K. Kimble, R.N., B.A., Michael M. Todd, M.D. *Anesthesiology*, V 117 No. 3 September 2012.
4. Anaesthetics-Induced neurotoxicity in Developing brain: An Update on preclinical evidence. Zhaowei Zhon and Daqing Ma. *Brain sciences* ISSN 2076-3425
5. Adverse effect of inhalational anesthetics on the developing brain. Mike Wang, John H. Zhang and Richard L. Applegate II. Wang et al. *Medical Gas Research* 2014, 4:2
6. Prolonged sedation and/or analgesia and 5-year neurodevelopment outcome in very preterm infants. Results from the EPIPAGE Cohort. *Arch Pediatr Adolesc* 2008; 162(8) 728-733.
7. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit (review) Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Copyright 2012 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
8. Cognitive and Behavioral Outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. Randall P. Flickk, Slavica K. Katusic, Robert C. Colligan, Robert T. Wilder, Robert G. *Pediatrics* 2001; 128:e1053; originally published online October 3, 2011; DOI: 10.1542/peds.2011-0351
9. Use of anesthetic agents in neonates and young children. *Pediatric Anesthesia* Section Editor Peter J. Davis Vol. 104, No 3, March 2007.
10. Early childhood exposure to anesthesia and Risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. Charles DiMaggio, PhD, Lena S. Sun, MD and Guohua Li, MD, DrPH. *Pediatric Neuroscience* Section editors Peter J. Davis/ Gregory J. Crosby November 2011, Volume 113 Number 5
11. Evaluación del niño en atención temprana. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Departamento de Seguimiento Pediátrico.

ANEXOS

Puntuación Escala de Bayley

<84	Abajo del promedio
84-116	Desarrollo normal promedio
>116	Desarrollo optimo

Puntuación Terman Merrill

132 y >	Promedio muy superior
121-131	Promedio superior
111-120	Promedio alto
89-110	Promedio normal
79-88	Promedio bajo
68-78	Lento aprendizaje
67 y <	Retraso mental

Otras variables.

Variable	Onfalocele N=23	Gastrosquisis N= 92
Presión inspiratoria (cmH2O)	23.7 – 16.4	26.8 – 14.9
Fracción inspirada de oxígeno (FiO2 %)	82.3% - 41.1%	69.8% - 32.1%
Oxígeno a los 28 días de vida	34%	29.3%
Oxígeno a los 36 días de vida	21%	10.8%
Días de ventilación (±DS)	12.3 (±4.9)	8.2 (±2.8)
Ventilación oscilatoria de alta frecuencia	30%	7.6%
Sepsis	13%	23.9%
Dehiscencia de herida	8.7%	3.3%
Edema	91.3%	1%
Germén aislado	10%	23.9%
Alteraciones hidroelectrolíticas	50%	77.2%

Variables demográficas	Onfalocele N= 23	Gastrosquisis N= 92
Género		
Fem (%)	11 (47.8)	41 (55.4)
Masc (%)	12 (52.1)	51 (44.5)
Peso (g) (±DS)	2424.3 (±608.1)	2261.1 (±255.9)
Edad gestacional (SDG) (±DS)	37.2 (±2.7)	37.1 (±1.5)
Cierre primario (%)	4 (17.3)	33 (35)
Cierre secundario (%)	12 (52.1)	42.5 (64.1)

Medicamentos	Onfalocele N= 23	Gastrosquisis N= 92
Midazolam		
Dosis (microgramos/kilo/dosis)	105.5 - 127	99.4 – 118.1
Porcentaje de uso (%)	78	99.4
Días de uso (±DS)	11.3 (±4.9)	6.8 (±2.1)
Vecuronio		
Dosis (microgramos/kilo/dosis)	100 – 108.3	94.8 – 106.8
Porcentaje de uso (%)	73.9	93.4
Días (±DS)	10 (±3.5)	6.8 (±2.1)
Nalbufina		
Dosis (microgramos/kilo/dosis)	100 – 126	83.3 – 111.2
Porcentaje de uso (%)	91.3	100
Días (±DS)	12.6 (±3.5)	10.5 (±2.8)

