

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

... ..

**NEURODESARROLLO EN EL PRIMER AÑO DE VIDA
EN PACIENTES PREMATUROS TRATADOS CON
XANTINAS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
NEONATOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. ITZEL VALLE RODRIGUEZ

**ASESOR DE TESIS:
DRA. MARTINA ANGÉLICA GUIDO CAMPUZANO**

MÉXICO, D. F.

NOVIEMBRE, 2015.



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.

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL C.M.N. 20 DE
NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E.

DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO NEONATOLOGIA
DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E

DRA.MARTINA ANGÉLICA GUIDO CAMPUZANO

ASESOR Y DIRECTOR DE TESIS

DRA.ITZEL VALLE RODRIGUEZ
MÉDICO RESIDENTE DE LA SUBESPECIALIDAD DE NEONATOLOGÍA DEL
CMN 20 DE NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
SUMMARY.....	6
INTRODUCCION.....	8
MATERIAL Y METODOS.....	12
CONSIDERACIONES ETICAS.....	13
RESULTADOS.....	13
GRAFICAS.....	15
DISCUSION.....	19
CONCLUSIONES.....	20
BIBLIOGRAFÍA	21
ANEXOS.....	23

RESUMEN.

INTRODUCCIÓN. La apnea de la prematuridad es un problema que afecta a los recién nacidos prematuros en forma inversamente proporcional a la edad gestacional, se ha relacionado con mayor estancia intrahospitalaria y efectos adversos en el neurodesarrollo a largo plazo. El tratamiento actual de elección es el uso de metilxantinas, existen algunos estudios en los que se encontró una sobrevivencia sin daño neurológico y disminución de parálisis cerebral con el uso de estas. Es por ello que en este estudio se investiga este efecto de las metilxantinas, para valorar el neurodesarrollo se utilizó la Escala de Bayley del Desarrollo Infantil (BSID), que es una de las pruebas de desarrollo más utilizadas para evaluar el desempeño del niño en la primera infancia, y así observar si existe mejor desarrollo neurológico en aquellos pacientes en quienes se administraron metilxantinas.

MATERIALES Y METODO. La presente investigación corresponde a un estudio observacional, transversal y retrospectivo. Toda la información se obtuvo de los expedientes clínicos de pacientes de 32 a 36.6 semanas de gestación vistos en la consulta de control longitudinal.

Se vaciaron los datos recolectados en una base de datos en Excel de aquellos recién nacido con edad gestacional de 32 a 36.6 semanas de gestación. Se revisó la escala de evaluación del neurodesarrollo de Bayley y escala de Amiel Tison de cada paciente.

La información se colectó mediante una hoja de captación hecha para tal fin, se utilizó para elaborar una base de datos en Microsoft Excel. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA-10 y SPSS. Para el análisis univariado se utilizaron medidas de resumen correspondientes al tipo de variables: porcentajes para las nominales y promedio y desviación estándar para las cuantitativas. Para el análisis bivariado se utilizó la correlación de Spearman y pruebas de hipótesis paramétricas si la distribución de la variable es normal, o no paramétricas en su caso. Para determinar la asociación de factores se realizará análisis multivariado mediante regresión logística.

RESULTADOS.

Se analizaron los resultados obtenidos de una muestra de 135 pacientes de 32 a 36.6 semanas de gestación que hayan acudido a la consulta de control longitudinal del CMN 20 de Noviembre de enero de 2010 a diciembre de 2014.

Se clasificaron a los pacientes en 4 grupos diferentes: Grupo 1: pacientes que no recibieron tratamiento con metilxantinas, Grupo 2: pacientes que recibieron tratamiento con metilxantinas e impregnación de las mismas, 3. Grupo 3:

pacientes que recibieron metilxantinas pero no impregnación de las mismas, Grupo 4: pacientes con apneas.

Se encontró que el Grupo 1 tuvo menos días de estancia intrahospitalaria en comparación con los otros grupos. Así mismo este grupo tuvo en promedio mayor edad gestacional, en cuanto al desarrollo al comparar al grupo sin apneas con el que si las presentó se encontró que el grupo 1 tuvo mayor proporción de casos con neurodesarrollo normal y desarrollo por arriba de lo normal en el área mental, en promedio también obtuvo mejores resultados el grupo 1 (96, 93.9, 88, 92.5 respectivamente). Sin embargo en el grupo con apneas no se encontraron pacientes con retardo significativo en el neurodesarrollo. En el área psicomotriz el promedio en los índices de desarrollo fue similar entre los grupos (89.1, 86.6, 84.4 y 84.4 respectivamente).

DISCUSIÓN. Se corroboran lo referido en la literatura: las apneas condicionan mayor estancia intrahospitalaria. Sin embargo en cuanto al desarrollo se refiere en la literatura que estos pacientes cursan con efectos deletéreos en el neurodesarrollo, mayor frecuencia de parálisis cerebral e incluso ceguera, en este estudio el número de pacientes con retraso significativo en el neurodesarrollo fue similar al de aquellos pacientes sin apneas, de igual forma la proporción de pacientes catalogados con neurodesarrollo normal fue similar, pero se encontró en el grupo sin apneas mayor número de pacientes con desarrollo arriba de lo normal. En este estudio se puede concluir que el uso de xantinas previene retraso significativo en el neurodesarrollo en pacientes con apneas.

Palabras Clave: xantinas, Desarrollo Neurológico, Escala de Bayley.

SUMMARY

Introduction

Apnea of prematurity is a problem that affects premature infants inversely proportional to the gestational age, it has been linked to increased hospital stay and adverse effects on long-term neurodevelopment . The current treatment of choice is the use of methylxanthines, some studies where a survival without neurological damage and cerebral palsy decreased with the use of these was found. That is why in this study investigates the effect of methylxanthines, to assess the neurodevelopmental we use Bayley Scale of Infant Development (BSID), which is one of the tests most used to assess the child's performance in the first childhood, so we can observe if there is better neurological development in those patients who were administered metilxaninas .

Materials and Methods.

This research corresponds to an observational, cross-sectional and retrospective study. All information was obtained from medical records of patients from 32 to 36.6 weeks of gestational age seen in the longitudinal control service. The data collected in a database in Excel newborn those with gestational age of 32 to 36.6 weeks of gestation were emptied. The Bayley Scale of Infant neurodevelopmental assessment and Amiel Tison scale of each patient was reviewed. The information was collected in a formulary made for that purpose, this was used to develop a database in Microsoft Excel. Statistical analysis STATA and SPSS-10 was used. Percentages for nominal and mean and standard deviation for quantitative: univariate analysis for summary measures for the type of variables were used. For bivariate Spearman correlation analysis and testing of parametric hypotheses used if the variable distribution is normal, or non-parametric you. To determine the association of factors Multivariate analysis was performed using logistic regression.

Results.

The results obtained from a sample of 135 patients from 32 to 36.6 weeks of gestational age who have attended consultation longitudinal control of CMN 20 Noviembre since January 2010 to December 2014 were analyzed. We classified patients into 4 different groups: Group 1: patients who were not treated with methylxanthines, Group 2: patients treated with methylxanthines and impregnation thereof, 3. Group 3: patients receiving methylxanthines but not soaking the same, Group 4: patients with apnea. It was found that Group 1 had fewer days of hospital stay compared to the other groups. Also this group had on average higher

gestational age in developing comparing the group without apnea of prematurity with which if presented found that group 1 had a greater proportion of cases with normal neurodevelopment and development above normal in the Mental area on average also outperformed the group 1 (96 93.9,88, 92.5 respectively). However in the group with apnea patients not met and significant neurodevelopmental delay. In the psychomotor area the average development rates were similar between groups (89.1, 86.6, 84.4 and 84.4 respectively).

Discussion.

They corroborate that reported in the literature: apnea of prematurity leads to a largest hospital stay. However in the literature referred that these patients present deleterious effects on neurodevelopment , increased frequency of cerebral palsy and even blindness , in this study the number of patients with significant delay in neurodevelopment was similar to patients without apnea, the patient cataloged with normal neurodevelopment was similar between groups , but he was found in the group without apneas more patients with above-normal development . In this study it can be concluded that the use of xanthine prevents significant neurodevelopmental delay in patients with apnea .

Keywords: xanthines, neurodevelopment, Bayley Scale.

INTRODUCCIÓN.

Los prematuros tienen cerebros más inmaduros, comparados con los recién nacidos a término; se estima que a las 35 semanas de gestación, la superficie del cerebro muestra significativamente menos surcos y el peso es de tan sólo el 60%, lo cual hace más propensos a los prematuros en presentar retraso en el desarrollo².

La inmadurez es la constante del sistema nervioso central del pretermino, que afecta a un sistema con escasa capacidad de adaptación postnatal por tener una cronología madurativa relativamente fija³.

NEURODESARROLLO

El neurodesarrollo es un proceso dinámico de interacción entre el organismo y el medio que da como resultado la maduración orgánica y funcional del sistema nervioso, el desarrollo de las funciones psíquicas y la estructuración de la personalidad⁴.

Existen períodos críticos para el desarrollo neurológico, fundamentalmente en la vida intrauterina o postnatal inmediata, por lo que en determinados momentos de la maduración cerebral, existen influencias, ya sean biológicas o determinadas por el ambiente, que pueden modificar tanto la maduración cerebral como la conducta secundaria o desarrollo⁵.

Dada la mayor frecuencia de alteraciones del desarrollo en la población de pretérminos, se hace necesario establecer programas de seguimiento protocolizados³, esto con el fin de identificar en forma temprana aquellos pacientes con secuelas y dar de esta forma un tratamiento oportuno.

Existen varias escalas para valorar el desarrollo, para fines de este estudio nos enfocaremos en la Escala de Bayley del Desarrollo Infantil (BSID), esta es una de las pruebas de desarrollo más utilizadas para evaluar el desempeño del niño en la primera infancia. Esta escala fue creada por Nancy Bayley en los Estados Unidos de Norteamérica en el año 1933, revisada en 1969, 1993 y 2006, siendo esta la última versión. Ha sido diseñada para valorar el estado de desarrollo en niños con edades comprendidas entre un mes y tres años y medio. A través de la misma se obtiene una comprensión integral del infante ya que consta de tres secciones (escala mental, escala motora y registro del comportamiento) que se complementan. La escala mental mide capacidades como la percepción, la memoria, el aprendizaje, y la vocalización. La escala motora, evalúa las actividades motoras gruesas (músculos grandes) y finas (de manipulación), incluyendo la coordinación sensoriomotora. La escala de calificación del comportamiento proporciona información sobre la naturaleza de las conductas sociales y objetivas del niño hacia su ambiente, según se expresen en actitudes, intereses, emociones, nivel de actividad y tendencia a alcanzar o abandonar la estimulación.

También recoge información cualitativa de la conducta del niño en interacción con la madre y con extraños (evaluador) en una variedad de situaciones⁶.

En un estudio realizado en un centro hospitalario importante en México se encontró que la presencia de apnea, enterocolitis necrosante, hiperbilirrubinemia y el bajo peso fueron las principales causas de morbilidad con mayores días de estancia hospitalaria en pacientes prematuros⁷.

Se ha encontrado que a mayor número de días de AP están asociados con retraso en el neurodesarrollo como parálisis cerebral⁸ y ceguera a los 3 años de edad. A mayor severidad y frecuencia de la AP está asociada con pronóstico pobre e incluso muerte^{9,10}.

La bradicardia severa durante los eventos de apnea puede provocar una disminución de la tensión sanguínea lo que se asocia con disminución de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral, que durante periodos prolongados de apnea puede exacerbar lesiones cerebrales hipóxico-isquémicas en los recién nacidos prematuros^{11,12}.

Zhao (2011) define apnea del prematuro como una pausa respiratoria mayor de 15-20 segundos, o que se acompañe de desaturación $<80\%$ >4 segundos y bradicardia (frecuencia cardíaca $<2/3$ de la basal por más de 4 segundos), en recién nacido de menos de 37 semanas de gestación^{9,13}.

La AP es un desorden del desarrollo que resuelve sólo, en la mayoría de los casos refleja más un estado fisiológico que uno patológico de inmadurez del centro respiratorio^{9,10,11}.

Las apneas de la prematuridad han sido tratadas en forma exitosas con derivados de xantinas: aminofilina, cafeína y teofilina^{11,14,15,16}.

Estos fármacos han sido usados por más de 30 años^{17,18}. Los primeros trabajos que describen el uso de aminofilina en recién nacidos con apneas se remontan al año 1973 con Kuzemko y Paala¹⁹, desde entonces su uso se ha extendido hasta ser hoy en día el tratamiento de elección^{9,13}.

La cafeína, teofilina y aminofilina son poderosos estimulantes del sistema nervioso central.^{9,10,15} Son antagonistas no selectivos de receptores de adenosina^{9,10,11,13,15,16,17}. Incrementan la ventilación-minuto, sensibilidad a CO₂, disminuyen la depresión respiratoria. Mejoran la contracción diafragmática y otros músculos respiratorios, disminuyen la depresión respiratoria por hipoxia y los eventos de respiraciones periódicas^{9,10,11,13,15,17}.

Como resultado de lo anterior, las metilxantinas disminuyen la necesidad de ventilación mecánica durante los primeros días de terapia^{14,15,17}.

Efectos benéficos a largo plazo con el uso de metilxantinas.

Existe un metaanálisis realizado por el Grupo Cochrane donde se revisaron tres estudios con teofilina y tres con cafeína, todos ellos mostraron disminución de los episodios de

apnea con el uso de metilxantinas, se extrapola de esta manera que hubo menos episodios de daño por hipoxia a los cerebros en crecimiento de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer⁸.

Schmidt y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico controlado aleatorizado con cafeína vs placebo encontrando a los 18-21 meses de seguimiento que los pacientes tratados con cafeína se extubaban, destetaban de CPAP y oxígeno suplementario antes que aquellos tratados con placebo, así mismo se reportaron menos muertes o sobrevivencia con daño en el neurodesarrollo. Se redujo la incidencia de parálisis cerebral y retraso en el neurodearrollo¹⁷.

Por su parte Doyle, et al demostraron que el uso de citrato de cafeína mejora el desarrollo de la sustancia blanca cerebral, lo cual puede ser indicativo de mejoría en el neurodesarrollo de niños prematuros⁸.

Como se ha visto la presencia de apneas tiene un efecto adverso en el neurodesarrollo, la información acerca de los efectos benéficos a este nivel con el uso de metilxantinas es escasa, por ello surge la necesidad de contar con más estudios que avalen y promuevan el uso de estos fármacos para mejorar el pronóstico en el neurodesarrollo.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio observacional, transversal y retrospectivo. Toda la información se obtuvo de los expedientes clínicos de pacientes que acudieron a consulta de control longitudinal de enero de 2010 a diciembre de 2014.

Se determinó el número de sujetos de estudio mediante la fórmula para determinar el tamaño de muestra en estudios transversales para estimar una proporción, resultando una muestra de 109 pacientes.

Se vaciaron los datos recolectados en una base de datos en Excel de aquellos recién nacido con edad gestacional de 32 a 36.6 semanas de gestación. Se revisó la escala de evaluación del neurodesarrollo de Bayley y escala de Amiel Tison de cada paciente.

La información se colectó mediante una hoja de captación hecha para tal fin, se utilizó para elaborar una base de datos en Microsoft Excel. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA-10 y SPSS. Para el análisis univariado se utilizaron medidas de resumen correspondientes al tipo de variables: porcentajes para las nominales y promedio y desviación estándar para las cuantitativas. Para el análisis bivariado se utilizara la correlación de Spearman y pruebas de hipótesis paramétricas si la distribución de la variable es normal, o no paramétricas en su caso. Para determinar la asociación de factores se realizará análisis multivariado mediante regresión logística.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Ser paciente de la consulta de Control Longitudinal en el periodo enero 2010 a diciembre de 2014.
- Ser prematuro de 32 a 36.6 semanas de gestación
- Pacientes con expediente completo
- Pacientes que hayan cumplido con su seguimiento neurológico en un promedio mínimo de 12 meses.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con daño neurológico irreversible desde el nacimiento (mielomeningocele, hidrocefalia, hemorragia intraventricular, asfixia perinatal)

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Una vez incorporada la información no se eliminó ningún expediente.

CONSIDERACIONES ETICAS:

El presente estudio se realizará de acuerdo a las normas de la declaración de Helsinki. El estudio se considera de bajo riesgo por lo que no requiere consentimiento informado. Los investigadores se comprometen a proteger la privacidad del sujeto de investigación salvaguardando los datos personales, todo esto de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Maestría de Investigación para la Salud. Título segundo, capítulo 1, título segundo artículo 16,17,23 publicado en el Diario Oficial del 6 de enero de 1987.

RESULTADOS.

Se revisaron 135 expedientes de pacientes que acudieron a la consulta de control longitudinal de 2010 a 2014 con antecedente de edad gestacional de 32 a 36.6 semanas.

Para su estudio se clasificaron en tres grupos: Grupo 1. Pacientes que no recibieron tratamiento con metilxantinas, Grupo 2. Pacientes que recibieron tratamiento con metilxantinas y se les dio dosis de impregnación del medicamento, y Grupo 3. Pacientes que recibieron tratamiento con metilxantinas y no se les dio dosis de impregnación del medicamento.

En el Grupo 1. Se clasificaron 75 pacientes, esto es el 55.55% de los pacientes estudiados, en el grupo 2 se clasificaron 36 pacientes (26.66%), y en el Grupo 3 se clasificaron 24 pacientes (17.77%).

A continuación se detallan los resultados.

En cuanto a la edad gestacional encontramos homogeneidad en los tres grupos tanto en las edades mínimas como máximas y el promedio que fue de 34.5 años. (Tabla 1)

Tabla 1.

	Mínima	Máxima	Promedio
Grupo 1	22	46	34.5
Grupo 2	23	45	34.3
Grupo 3	26	40	34.7

Edad gestacional: los pacientes del grupo 1 tuvieron en promedio mayor edad gestacional 35 semanas de gestación (SDG) en comparación con los grupos 2 y 3 en los que las SDG fueron de 33.5. (Tabla 2)

Tabla 2.

	Mínima	Máxima	Promedio
Grupo 1	32	36.5	35
Grupo 2	32	36	33.5
Grupo 3	32	36.2	33.5

Peso: el peso medio en gramos fue menor en el Grupo 2 siendo en promedio 1599g en comparación con los grupos 1 y 3, el peso más alto en promedio lo tuvieron los pacientes del grupo 1. (Tabla 3)

Tabla 3.

	Mínimo	Máximo	Promedio
--	--------	--------	----------

Grupo 1	1300	2987	2103
Grupo 2	825	2580	1599
Grupo 3	1130	2893	1726

Días de estancia intrahospitalaria (DEIH): el grupo que tuvo más días de estancia intrahospitalaria fue el 2 con 45.1 días en promedio, mientras que el grupo con menos días de estancia intrahospitalaria fue el 1. (Tabla 4)

Tabla 4.

	Mínimo	Máximo	Promedio
Grupo 1	4	69	18.8
Grupo 2	13	145	45.1
Grupo 3	9	58	35

En miras de homogeneizar los grupos para descartar otras patologías como factores que pudieran influir en los resultados del neurodesarrollo se recolecto información acerca de las patologías más frecuentes en el servicio de Neonatología como son: sepsis, síndrome de dificultad respiratoria y cardiopatía, encontramos los siguientes resultados:

Sepsis: el grupo 2 fue el que tuvo más casos de sepsis durante su estancia y el grupo 1 fue el que menos frecuencia de sepsis se encontró como diagnóstico. (Tabla 5).

Tabla 5.

	Sí	No
Grupo 1	10 (13.33%)	65 (86.66%)
Grupo 2	15 (41.66%)	21 (58.33%)
Grupo 3	5 (20.83%)	19 (79.16%)

Síndrome de dificultad respiratoria: el grupo 1 fue el que menos frecuencia tuvo de esta patología mientras que los grupos 2 y 3 tuvieron la misma frecuencia de esta enfermedad. (Tabla 6).

Tabla 6.

	Sí	No
Grupo 1	5 (6.66%)	70 (93.33%)
Grupo 2	6 (16.66%)	30 (83.33%)
Grupo 3	4 (16.66%)	20 (83.33%)

Cardiopatía: en este rubro encontramos que en los tres grupos las frecuencias son muy similares. (Tabla 7).

Tabla 7.

	Sí	No
Grupo 1	6 (8%)	69 (92%)
Grupo 2	3 (8.33%)	33 (91.66%)
Grupo 3	2 (8.33%)	22 (91.66%)

En la segunda parte de la recolección se compararon los resultados en las escalas de Amiel Tison y Bayley en áreas psicomotriz y mental, encontrando lo siguiente:

Escala de Amiel Tison: el grupo 1 y 3 tuvieron el mismo porcentaje de pacientes con una calificación normal, mientras que el grupo 2 tuvo mayor proporción de pacientes con calificación anormal. (Tabla 8).

Tabla 8.

	Normal	Anormal
Grupo 1	47 (62.66%)	28 (37.33%)
Grupo 2	17 (47.77%)	19 (52.77%)
Grupo 3	15 (62.5%)	9 (37.5%)

Puntuación directa mental en Escala de Bayley: la calificación más baja se encontró en el Grupo 1, mientras que la más alta estuvo en el grupo 2, sin embargo en promedio la calificación más alta fue del Grupo 1, seguida del Grupo 2 y por último el grupo 3. (Tabla 9).

Tabla 9.

	Mínimo	Máximo	Promedio
Grupo 1	50	134	96
Grupo 2	73	143	93.9
Grupo 3	66	121	88

Puntuación directa mental en Escala de Bayley de acuerdo a la clasificación: 1. Puntuación directa <69 = significativamente retardado, 2. Puntuación directa 70-84 = retraso en el desarrollo, 3. Puntuación directa 85-114 = desarrollo normal, 4. Puntuación directa >115 = desarrollo por arriba de lo normal, encontramos que el mayor porcentaje de pacientes con retraso significativo del neurodesarrollo se encontró en el grupo 1 y en este mismo grupo se encontró el mayor porcentaje de niños con desarrollo por arriba de lo normal, en los grupos 2 y 3 se encontró el mayor número de pacientes clasificados como retraso en el desarrollo y desarrollo normal. (Tabla 10).

Tabla 10.

	1	2	3	4
Grupo 1	5 (6.66%)	13 (17.33%)	42 (56%)	15 (20%)

Grupo 2	0 (0%)	12 (33.33%)	21 (58.33%)	3 (8.33%)
Grupo 3	1 (4.6%)	8 (33.33%)	14 (58.33%)	1 (4.6%)

Puntuación directa psicomotriz en escala de Bayley: se encontró la calificación mínima y máxima en el grupo 1, de igual forma el promedio de calificación más alto lo obtuvo este grupo. En los grupos 2 y 3 las calificaciones mínimas y máximas fueron similares mientras que el promedio ligeramente más alto se encontró en el grupo 2. (Tabla 11).

Tabla 11.

	Mínimo	Máximo	Promedio
Grupo 1	50	143	89.1
Grupo 2	60	115	86.6
Grupo 3	60	116	84.4

Puntuación directa psicomotriz por clasificación: 1. Puntuación directa <69 = significativamente retardado, 2. Puntuación directa 70-84 = retraso en el desarrollo, 3. Puntuación directa 85-114 = desarrollo normal, 4. Puntuación directa >115 = desarrollo por arriba de lo normal, encontramos un mayor porcentaje de pacientes con retraso significativo en el neurodesarrollo en el grupo 1, aunque también tuvo mayor porcentaje de pacientes con desarrollo por arriba de lo normal, hubo mayor porcentaje de retraso en el desarrollo en el grupo 3 y mayor porcentaje de desarrollo normal en el grupo 1, el menor porcentaje de desarrollo normal se encontró en el grupo 2. (Tabla 12).

Tabla 12.

	1	2	3	4
Grupo 1	11 (14.66%)	19 (25.33%)	41 (54.66%)	4 (5.33%)
Grupo 2	5 (13.8%)	11 (30.55%)	19 (52.77%)	1 (2.77%)
Grupo 3	3 (12.5%)	8 (33.33%)	13 (54.16%)	0 (0%)

Al comparar los grupos 2 y 3 se encontró lo siguiente:

Motivo de inicio de metilxantinas: en el grupo 2 predomina como motivo las apneas mientras que la relación se invierte en el grupo 3 en el que el motivo de uso de xantinas fue prematuridad. (Tabla 13).

Tabla 13.

	Apnea	Prematuridad
Grupo 2	30 (83.33%)	6 (16.66%)
Grupo 3	8 (33.33%)	16 (66.66%)

Finalmente se comparó al Grupo 1 con un grupo compuesto por aquellos pacientes que presentaron apneas (Grupo 4), en la valoración de Amiel Tison se encontró que en el grupo 1 hubo mayoría de pacientes con resultado normal, mientras que en el grupo 4 predominaron los pacientes con calificación anormal. (Tabla 14).

Tabla 14.

	Normal	Anormal
Grupo 1	47 (62.66%)	28 (37.33%)
Grupo 4	18 (47.36%)	20 (52.63%)

En los grupos antes mencionados se valoró escala de Bayley en área mental: encontramos que en el grupo 4 se vio la calificación más alta y la calificación menor fue más alta comparada con el grupo 1, sin embargo en promedio el grupo 1 obtuvo mejor calificación. (Tabla 15).

Tabla 15.

	Mínimo	Máximo	Promedio
Grupo 1	50	134	96
Grupo 4	73	143	92.5

En cuanto a la clasificación: Puntuación directa <69 = significativamente retardado, 2. Puntuación directa 70-84 = retraso en el desarrollo, 3. Puntuación directa 85-114 = desarrollo normal, 4. Puntuación directa >115 = desarrollo por arriba de lo normal. El grupo 1 tuvo mayor porcentaje de pacientes clasificados como normales o con desarrollo por arriba de lo normal en comparación con el grupo 4, sin embargo en este grupo no se encontró ningún caso de retardo significativo del desarrollo. (Tabla 16).

Tabla 16.

	1	2	3	4
Grupo 1	5 (6.66%)	13 (17.33%)	42 (56%)	15 (20%)
Grupo 4	0 (0%)	15 (39.47%)	19 (50%)	4 (10.52%)

En cuanto a la escala psicomotriz encontramos la calificación mínima en el grupo 1, pero también la calificación máxima, así como el promedio mayor. (Tabla 17).

Tabla 17.

	Mínimo	Máximo	Promedio
Grupo 1	50	143	89.1
Grupo 4	60	115	84.4

En la escala psicomotriz y de acuerdo a la clasificación: Puntuación directa <69 = significativamente retardado, 2. Puntuación directa 70-84 = retraso en el desarrollo, 3. Puntuación directa 85-114 = desarrollo normal, 4. Puntuación directa >115 = desarrollo por arriba de lo normal. Encontramos mayor proporción de pacientes con retraso significativo y retraso en el desarrollo en el grupo 4 comparado con el grupo 1, en este grupo se encontraron pacientes con desarrollo por arriba de lo normal, mientras que en el grupo 4 no hubo ningún paciente con esta calificación. (Tabla 18).

Tabla 18.

	1	2	3	4
Grupo 1	11 (14.66%)	19 (25.33%)	41 (54.66%)	4 (5.33%)
Grupo 4	6 (17.78%)	13 (34.21%)	19 (50%)	0 (0%)

DISCUSIÓN:

Las apneas se encuentra entre las causas principales de morbilidad y que incrementa los días de estancia intrahospitalaria en pacientes prematuros⁷, esto se pudo corroborar en nuestro estudio ya que aquellos pacientes apneas tuvieron en promedio más días de estancia intrahospitalaria (46.5) en comparación con aquellos que no las usaron (18.8 días).

Se ha encontrado que a mayor número de días de AP están asociados con retraso en el neurodesarrollo como parálisis cerebral⁸ y ceguera a los 3 años de edad. Se refiere además que a mayor severidad y frecuencia de la AP está asociada con pronóstico pobre e incluso muerte^{9,10}. Se encontró que el grupo sin apneas obtuvo calificaciones promedio mayores que aquellos que sí las presentaron.

Schmidt y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico controlado aleatorizado con cafeína vs placebo encontrando a los 18-21 meses de seguimiento que los pacientes tratados con cafeína se extubaban, destetaban de CPAP y oxígeno suplementario antes que aquellos tratados con placebo, así mismo se reportaron menos muertes o sobrevivencia con daño en el neurodesarrollo. Se redujo la incidencia de parálisis cerebral y retraso en el neurodearrollo¹⁷. En nuestro estudio se encontró que a pesar de que los pacientes con apneas tuvieron más días de estancia intrahospitalaria y menor edad gestacional comparados con aquellos que no tuvieron apneas, las calificaciones tanto en escalas mental como psicomotriz fueron muy similares entre ambos grupos, cuando lo esperado era encontrar calificaciones más bajas en el grupo con apneas.

Aún cuando valorado en forma global el neurodesarrollo de los pacientes sin apneas fue mayor que aquellos que sí las presentaron, en estos últimos el neurodesarrollo fue en más del 50% normal en áreas mental y psicomotriz.

CONCLUSIONES:

Se corrobora la información encontrada en la literatura ya que los pacientes que tienen apneas tienen edades gestacionales menores y tuvieron mayor tiempo de estancia intrahospitalaria.

En cuanto al desarrollo neurológico se encontró que los pacientes sin apneas tuvieron calificaciones mayores, esto corrobora el efecto deletéreo de las apneas. Sin embargo es relevante destacar que las calificaciones entre ambos grupos son similares, y en los pacientes con apneas hubo menos casos de desarrollo significativamente retardado, contrario a lo que se esperaría de acuerdo a la literatura.

Es necesario realizar estudios con muestras mayores y que incluso incluyan diferentes instancias hospitalarias para corroborar nuestros resultados.

BIBLIOGRAFIA

1. Propuesta de programa de seguimiento de recién nacidos de alto riesgo en Cuba. Robaina Castellanos, Gerardo Rogelio y Riesgo Rodríguez Solángel de la Caridad. *Rev. Med. Electrón.* Vol. 33, No. 5, Matanzas sept-oct 2011.
2. Consenso prematuro tardío. Romero-Maldonado, Silvia et al. *Perinatol Reprod Hum* 2010; 24 (2): pp 124-130.
3. El recién nacido prematuro. S. Rellan Rodríguez et al. *Protocolos Diagnósticos Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría.* 2008.
4. Grupo de Atención Temprana. Libro Blanco de la Atención Temprana. Editorial Argraf. España, mayo del 2000.
5. Del lenguaje al pensamiento verbal. Azcoaga, Juan E. Ed. El Ateneo, S.A. México – 1981.
6. Análisis de Consistencia Interna de la Escala de Bayley del Desarrollo Infantil para la Ciudad de Córdoba (primer año de vida). Rodríguez M. et al. Laboratorio de Evaluación Psicológica y Educativa. Facultad de Psicología. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina 2005.
7. Morbilidad y mortalidad en el recién nacido prematuro del Hospital General de México. Miranda del Olmo, Héctor et al. *Revista Médica del Hospital General de México* Vol. 66, Núm. 1, enero-marzo 2003, pp 22-28.
8. Benefits of Caffeine Citrate: Neurodevelopmental outcomes of ELBW Infants. Johnson, Teri. Master Arts in Nursing Theses 2011. Paper 44.
9. Apnea of prematurity: from cause to treatment. Jing Zhao, Fernando González, Dezhi Mu. *Eur J Pediatr* (2011) 170:1097-1105.
10. Effect of aminophylline on brain stem auditory evoked potentials in preterm infants. Chen, Yun-Jung et al. *Archives of Disease in Childhood* 1994; 71: F20-F23.
11. Apnea de la prematurez. Reyes Torres, Ramiro et al. *Perinatol Reprod Hum* 2008; 22:279-289.
12. Ceriani Cernadas, José María. *Neonatología práctica.* 4ª Edición. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires 2009. Pp. 428-457.
13. Caffeine therapy for apnea of prematurity. Schmidt, Barbara et al. *N Engl J Med* 2006; 354:2112-21.
14. Theophylline and gastric emptying in very low birthweight neonates: a randomized controlled trial. Gounaris A. et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89. F297-F299.
15. Metabolic and respiratory effects of theophylline in the preterm infant. Canielli, Virgilio P. et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: F39-F43.
16. Citrato de cafeína en la apnea del prematuro. Palmero, María Isabel et al. *Rev Obstet Ginecol Venez* v. 65 n.4, Caracas, oct. 2005.
17. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. Schmidt, Bárbara et al. *N Engl J Med* 2007;1893-1902.
18. Economic evaluation of caffeine for apnea of prematurity. Dukhovny, Dmitry et al. *PEDIATRICS*, Volume 27, Number 1, January 2011.

19. Apnoeic attacks in the newborn treated with aminophyline. Kuzemko JA, Paala J.
Arch Dis Child. 1073 May;404-8

Anexos

No. De Paciente _____

Nombre (iniciales): _____

Fecha de nacimiento: _____ Género: _____

Edad gestacional en semanas: _____

Edad a la que se inició tratamiento con Xantinas: _____

Tiempo de tratamiento con xantinas en días: _____

Apnea de la prematurez: sí _____ No _____

Sepsis: Sí _____ No _____

Cardiopatía: sí _____ no _____

Síndrome de dificultad respiratoria: sí _____ no _____

Otra patología sí _____ no _____ ¿cuál? _____

Neurodesarrollo: normal _____ anormal _____

Observaciones _____