



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL  
ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA  
SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**“RAPIDEZ DE INICIO DEL SURFACTANTE PROFILÁCTICO Y  
DEPENDENCIA DE OXÍGENO EN RECIÉN NACIDOS DE ALTO  
RIESGO”**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**PRESENTA:  
JOSÉ ENRIQUE MANCILLA ANGUIANO**

**DIRECTORES DE TESIS:  
HUGO MARTINEZ ROJANO (EXTERNO)  
ICELA PALMA LARA (INTERNO) ESM**

**OCTUBRE 2011**



# INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

## ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México, D.F. siendo las 10:00 horas del día 28 del mes de Octubre del 2011 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de ESM para examinar la tesis titulada:

**“Rapidez de inicio de surfactante profiláctico y dependencia de oxígeno en recién nacidos de alto riesgo”**

Presentada por el alumno:

<b>Mancilla</b> Apellido paterno	<b>Anguiano</b> Apellido materno	<b>José Enrique</b> Nombre(s)
		Con registro: <b>B 0 9 2 0 5 3</b>

aspirante de:

### Maestría en Ciencias de la Salud

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

### LA COMISIÓN REVISORA

Directores de tesis

Dra. Icela Palma Lara

Dr. Hugo Martínez Rojano

Dr. Nelson Eduardo Álvarez Licona

Dra. María de la Luz Sevilla González

Dra. Enriqueta Muñoz Islas

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES

Dr. Eleazar Lara Padilla





**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

**CARTA CESIÓN DE DERECHOS**

En la Ciudad de **México** el día **05** del mes **Octubre** del año **2011**, el que suscribe **José Enrique Mancilla Anguiano** alumno del Programa de **Maestría en Ciencias de la Salud** con número de registro **B092053** adscrito a la **Escuela Superior de Medicina**, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de la **Dra. Icela Palma Lara y el Dr. Hugo Martínez Rojano** y cede los derechos del trabajo intitulado **“Rapidez de inicio de surfactante profiláctico y dependencia de oxígeno en recién nacidos de alto riesgo”**, al **Instituto Politécnico Nacional** para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección [kiketo@hotmail.com](mailto:kiketo@hotmail.com). Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

  
**José Enrique Mancilla Anguiano**  
Nombre y Firma

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo a mi Esposa Jaqueline y a mi Hija Vanessa, ya que son el motor que motiva todas las acciones buenas que pueda hacer en esta vida. El entorno familiar y el amor que me han otorgado no se pueden comprar con nada y constituyen la culminación plena de la felicidad en esta vida para mí.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios porque me ha prestado vida y aliento para poder terminar una etapa más de mi vida.

A mis padres por su apoyo moral incondicional.

Al Instituto Politécnico Nacional por darme la oportunidad de superarme y abrir una

A mis Profesores, en especial al Dr. Hugo Martínez y la Dra. Icela Palma por sus consejos, dedicación, apoyo y paciencia en todo momento durante el desarrollo de este trabajo y de la Maestría.

A todos mis compañeros de aula ya que sus críticas fueron siempre constructivas y demostraron un alto nivel de competitividad sin el cual no hubiera sido posible mi formación.

Al personal de archivo clínico del Instituto Nacional de Perinatología por facilitarme la recolección de los datos necesarios para la realización del presente trabajo.

## Contenido

GLOSARIO.....	8
SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS .....	10
RELACION DE CUADROS.....	11
RELACIÓN DE FIGURAS.....	12
RESUMEN.....	13
ABSTRACT .....	14
INTRODUCCIÓN.....	15
ANTECEDENTES.....	18
Morbilidad y mortalidad neonatal: síndrome de dificultad respiratoria y displasia broncopulmonar. ....	18
Morbilidad asociada al nacimiento pretérmino.....	20
Síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante. ....	28
Displasia broncopulmonar y dependencia de oxígeno en recién nacidos. ....	32
Rapidez de inicio de surfactante, distensión alveolar previa y dependencia de oxígeno. .....	36
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. ....	40
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN. ....	41
HIPÓTESIS. ....	41
OBJETIVOS .....	41
MATERIAL Y MÉTODOS. ....	42
Diseño del estudio.....	42
Población .....	42
Criterios de inclusión. ....	44
Criterios de no inclusión. ....	44
Criterios de exclusión. ....	44
Criterios de eliminación. ....	45
Tamaño de la muestra .....	45
Grupo de estudio.....	45
Variables de estudio.....	47
Método analítico.....	58
RESULTADOS .....	59
Estadísticas descriptivas .....	59

Datos maternos.....	61
Datos neonatales.....	61
ANÁLISIS.....	68
Análisis de regresión: rapidez de inicio del surfactante profiláctico y días de dependencia de oxígeno.....	68
Análisis de regresión de la rapidez de inicio de surfactante profiláctico y $FiO_2$ requerido a las 36 semanas de gestación postconcepcionales o al egreso. ....	68
DISCUSIÓN.....	74
CONCLUSIONES.....	77
REFERENCIAS.....	78
ANEXOS.....	88
Anexo 1. Despliegue de Minitab 15 para estadísticas descriptivas.....	88
Anexo 2. Despliegue de Minitab 15 para el análisis de regresión de la rapidez de inicio de surfactante y el tiempo de dependencia de oxígeno.....	89
Anexo 3. Despliegue de Minitab 15 para el análisis de regresión entre la rapidez de inicio de surfactante y la $FiO_2$ a las 36 semanas o al alta.....	91
Anexo 4. Análisis de regresión entre el tiempo de dependencia de oxígeno, la fracción inspirada de oxígeno a las 36 semanas y el peso y edad gestacional al nacimiento. ...	93
Anexo 5. Despliegue de Minitab para comparación de días de dependencia de oxígeno en pacientes que desarrollaron sepsis neonatal tardía, persistencia del conducto arterioso, retinopatía de la prematuridad, convulsiones, alteraciones del lenguaje y alteraciones motoras finas.....	95
Anexo 6. Correlación de los días de dependencia de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno a las 36 semanas.....	97
Anexo 7. Formato de recolección de datos. ....	98

## GLOSARIO

- **Displasia broncopulmonar.** Daño pulmonar crónico de origen multifactorial, manifestado clínicamente por dependencia de oxígeno crónica. Se dice que existe cuando un recién nacido requiere oxígeno por más de 28 días.
- **Enfermedad de membrana hialina.** Término histológico el cual se utiliza para describir membranas de material proteináceo que recubre las zonas atelectásicas e inflamatorias que se originaron por deficiencia de surfactante. El término no debería de usarse para referirse al síndrome de dificultad respiratoria por inmadurez pulmonar.
- **Fracción inspirada de oxígeno.** Es la concentración de oxígeno del gas que se da a respirar a un paciente, expresada en porcentaje. La concentración de oxígeno del aire ambiente es aproximadamente 21%.
- **Fuga aérea.** Término genérico que se utiliza para referirse a cualquier fenómeno patológico dentro del tórax (y ocasionalmente el abdomen y el tejido subcutáneo), caracterizado por la presencia de aire en una localización anormal. Se refiere de manera genérica al neumotórax, enfisema intersticial, neumopericardio, neumomediastino, enfisema subcutáneo, y menos frecuentemente neumoperitoneo.
- **Leucomalacia periventricular.** Es una lesión patológica de la sustancia blanca cerebral originada habitualmente por hipoxia, daño oxidativo e infecciones cuya manifestación oscila desde crisis convulsivas neonatales y se asocia en una proporción importante a parálisis cerebral infantil y otras secuelas neurológicas.
- **Poractant alfa.** Surfactante de origen porcino, rico en SP-B y SP-C.
- **Puntuación de Apgar.** Es una puntuación que se les da a todos los recién nacidos al primer minuto y al minuto cinco de vida, al valorar algunas características en conjunto como el esfuerzo respiratorio, la coloración, la frecuencia cardíaca, la irritabilidad refleja y el tono muscular. Su puntuación es del cero al diez, donde la calificación más alta refleja mayor bienestar al nacer al minuto mientras que a los cinco minutos se asocia con buen pronóstico para el neurodesarrollo.



- **Retinopatía de la prematuridad.** Es una proliferación patológica de los vasos retinianos originada habitualmente por daño oxidativo y que se asocia con pérdida de la agudeza visual y ceguera. Se clasifica en grados según el grado de daño a la retina.
- **Surfactante de rescate.** Es la aplicación de surfactante cuando han aparecido datos de dificultad respiratoria. Normalmente se refiere a la aplicación de surfactante después del minuto treinta y antes de las veinticuatro horas de vida. Se dice rescate temprano cuando se aplica antes de las dos horas de vida y en cuanto aparecen signos de dificultad respiratoria. Rescate tardío es cuando se aplica posteriormente.
- **Surfactante profiláctico.** Es la aplicación de surfactante antes del minuto treinta de vida, sin datos de dificultad respiratoria. En México se aplica por norma a los recién nacidos con peso al nacer menor de 1500 g y menores de 32 semanas de gestación al nacer.
- **Ventilación mecánica.** Es la respiración lograda artificialmente. Se dice invasiva cuando se logra mediante un tubo endotraqueal y no invasiva cuando se logra por medios distintos a este.

## SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

Para efecto de este trabajo se entiende por:

%	Por ciento.
±	Más, menos.
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure.
DB	Déficit de base.
FiO <sub>2</sub>	Fracción Inspirada de Oxígeno.
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Bicarbonato.
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%.
MDI	Mental Developmental Index.
mL	Mililitros.
mm	Milímetros.
OR	Razón de probabilidades (de momios)
PaCO <sub>2</sub>	Presión arterial de bióxido de carbono.
PaO <sub>2</sub>	Presión arterial de oxígeno.
PCA	Persistencia del conducto arterioso.
PDI	Psychomotor Developmental Index.
pH	Potencial de hidrógeno.
r	Coeficiente de correlación.
s	Segundos.
SDG	Semanas de gestación
SDR	Síndrome de dificultad respiratoria.
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

## RELACION DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de los National Institutes of Health (NIH) para displasia broncopulmonar.....	33
Tabla 2 Composición y dosis de los surfactantes disponibles comercialmente .....	37
Tabla 3. Descripción de la población en estudio. ....	59
Tabla 4. Análisis de regresión entre rapidez de inicio de surfactante profiláctico y las variables cuantitativas continuas.....	70
Tabla 5. Análisis de regresión entre la rapidez de inicio de surfactante profiláctico y las variables cualitativas.....	71

## RELACIÓN DE FIGURAS

Figura 1. Morbilidad a corto y mediano plazo asociado a administración de surfactante profiláctico .....	17
Figura 2. Morbilidad respiratoria asociada al recién nacido prematuro tardío.....	23
Figura 3. Morbilidad del sistema nervioso central en el recién nacido prematuro tardío... 24	
Figura 4. Morbilidad del recién nacido de 33 semanas respecto al prematuro de 34.. .....	25
Figura 5. Morbilidad del recién nacido de 32 semanas respecto al prematuro de 34 .....	26
Figura 6. Morbilidad materna de las madres de los participantes.....	64
Figura 7. Gráfica esteroides prenatales, vía de nacimiento, género del recién nacido y del síndrome de dificultad respiratoria. ....	64
Figura 8. Gráfica de mortalidad, días de hospitalización, peso al nacimiento, y semanas de gestación de los participantes.....	65
Figura 9. Estadísticas y gráficas para la rapidez de inicio de surfactante, tiempo de instilación del mismo, días de dependencia de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno..66	
Figura 10. Gráficas de frecuencia y proporción de atelectasias postsurfactante, hemorragia intraventricular, retinopatía de la prematurez y valoración neuroconductual. 67	
Figura 11. Gráficas de regresión para la rapidez de inicio de surfactante profiláctico y los días de dependencia de oxígeno .....	72
Figura 12. Gráficas de regresión para la rapidez de inicio de surfactante profiláctico y la $FiO_2$ a las 36 semanas, 56 días de vida ó al alta .....	73

## RESUMEN

**Antecedentes.** La enfermedad respiratoria de mayor prevalencia en el recién nacido prematuro menor de 32 semanas es el síndrome de dificultad respiratoria y la secuela más frecuente es la displasia broncopulmonar. La literatura sugiere que cuando el surfactante se usa de manera profiláctica se administre antes del minuto 30 y preferentemente antes del minuto 15 postnatal. No obstante, no está claro si esto realmente tiene algún efecto sobre la prevención de síndrome de dificultad respiratoria ó displasia broncopulmonar.

**Objetivo.** Establecer si existe correlación entre la rapidez de inicio de surfactante profiláctico y la dependencia de oxígeno en días, en los recién nacidos que lo recibieron.

**Material y métodos.** Estudio retrospectivo, de cohorte, de recién nacidos seleccionados de manera aleatoria a los que se les había aplicado surfactante profiláctico. Se realiza un análisis de correlación y de regresión entre la rapidez de inicio de surfactante (en minutos) y los días de dependencia de oxígeno.

**Resultados.** Se analizaron los datos de 46 recién nacidos con edad gestacional promedio de 29.5 semanas (rango 25.2 a 33.0 semanas) y peso promedio de 1055g (rango 640g a 1250g). La mediana de administración de surfactante se realizó al minuto 24 (rango 8 a 34 minutos). La dependencia de oxígeno tuvo una mediana de 51 días, con un rango de 1 a 118 días. El análisis mostro desde el análisis univariado que no existe una correlación significativa entre la rapidez de inicio de surfactante y los días de dependencia de oxígeno. Este resultado se mantuvo a pesar de ensayar múltiples transformaciones de las variables, y también al realizar el análisis con la fracción inspirada de oxígeno a las 36 semanas. No hubo correlación con otras variables de morbilidad a corto ni a largo plazo.

**Conclusiones.** La rapidez de inicio de surfactante no guarda correlación con los días de dependencia de oxígeno, la ocurrencia de displasia broncopulmonar ni la morbilidad a corto y largo plazo.

## **ABSTRACT**

**Background.** The most prevalent respiratory disease in preterm infants less than 32 WGA is respiratory distress syndrome, being bronchopulmonary dysplasia a frequent complication. Current recommendations are to administer prophylactic surfactant before postnatal minute 30 and ideally before minute 15. It is not clear whether this really modifies the occurrence of respiratory distress syndrome or bronchopulmonary dysplasia.

**Objective.** To establish whether there is a correlation between prophylactic surfactant timing and oxygen dependence in preterm infants in whom it has been administered.

**Methods.** A retrospective correlation and regression analysis of prophylactic surfactant timing and oxygen dependence time in days was done. We randomly selected preterm infants who had prophylactic surfactant administration.

**Results.** We analyzed 46 preterm infant's data. The median GA was 29.5 weeks (range 25.2-33.0 WGA) and median weight was 1055g (range 640-1250g). Median postnatal age at surfactant administration was 24 minutes (range 8-34 minutes). Median oxygen time dependence was 51 days (range 1-118 days). There was no correlation in univariate analysis between postnatal age at surfactant administration and oxygen time dependence. This result was maintained after multiple variable transformations. It was also true after analysis of oxygen inspired fraction at 36 weeks post conceptional age or at discharge. There was no correlation with other morbidity variables at short or long term.

**Conclusions.** There is no correlation between the postnatal time of prophylactic surfactant administration and oxygen dependence time, bronchopulmonary dysplasia frequency or short and long term morbidity in preterm infants who underwent prophylactic surfactant administration.

## **INTRODUCCIÓN.**

El tiempo y el grado de dependencia de oxígeno es el problema principal definitorio de displasia broncopulmonar. En recién nacidos muy prematuros y de peso muy bajo al nacer es un problema prevalente secundario a la combinación de múltiples factores como prematuridad, ventilación mecánica, infección, deficiencia ó disfunción de surfactante, exposición a oxígeno y factores nutricionales y genéticos (1).

El síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido secundaria a deficiencia de surfactante se asocia con el desarrollo de displasia broncopulmonar, y por lo tanto con más tiempo y mayor grado de dependencia de oxígeno (2).

La aplicación de surfactante pulmonar exógeno a recién nacidos con alto riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante antes de que lo presenten (surfactante profiláctico) se asocia con una disminución del riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar en menores de 30 semanas (Figura 1). Sin embargo, a pesar de administrarse surfactante de manera profiláctica una proporción de recién nacidos desarrollará síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de este.

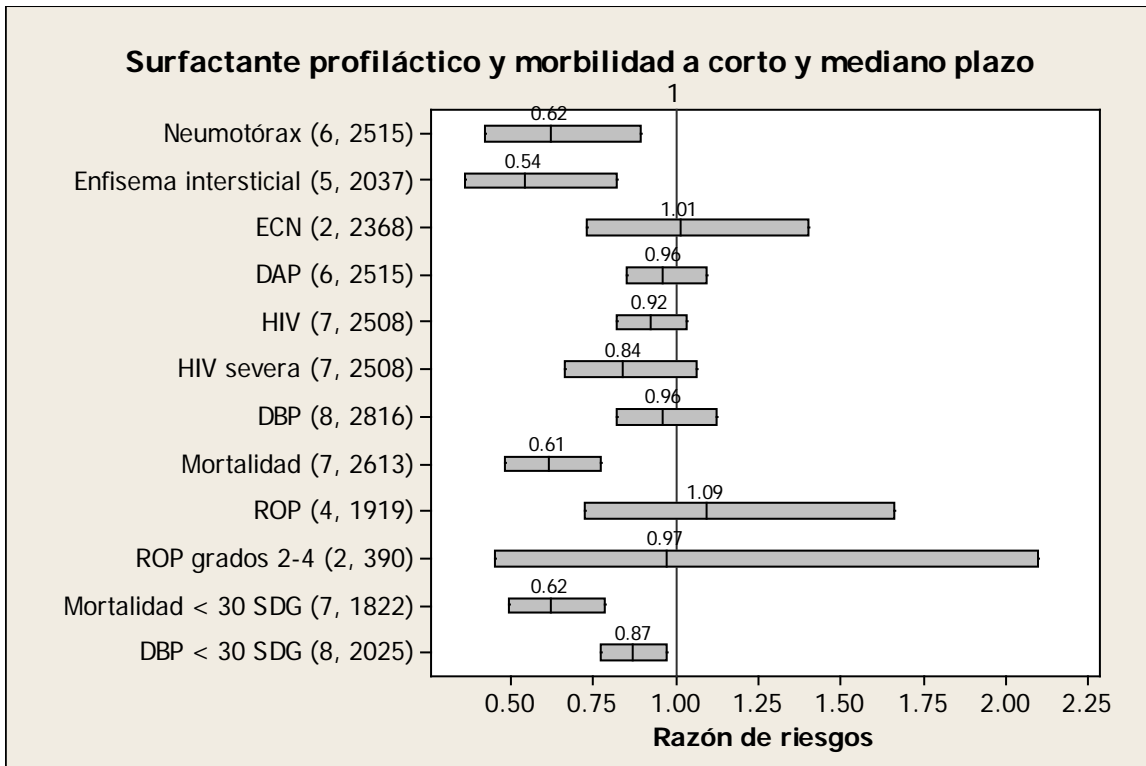
El surfactante profiláctico por definición se debería aplicar dentro de los primeros treinta minutos de vida y antes de que el recién nacido desarrolle dificultad respiratoria (3). Las guías europeas incluso recomiendan la aplicación antes del minuto quince (4). Esto con el argumento de que es en este tiempo en el que los alveolos pulmonares todavía se encuentran expandidos con líquido, no ha ocurrido el edema pulmonar, influjo de granulocitos ni formación de membranas hialinas y por lo tanto el surfactante pulmonar exógeno administrado vía endotraqueal se distribuye mejor (5).

Sin embargo, se desconoce si dentro de estos treinta minutos el tiempo que se tarda el médico en administrar el surfactante tiene alguna influencia sobre la morbilidad a corto y a largo plazo, concretamente el tiempo y grado de dependencia de oxígeno y por lo tanto el desarrollo de displasia broncopulmonar.

Todos los recién nacidos con alto riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante reciben surfactante profiláctico según criterios bien establecidos. En México, se aplica surfactante a aquellos recién nacidos que tienen peso y edad gestacional al nacer menor a 1250g y 32 semanas respectivamente. Todos estos recién nacidos requieren intubación endotraqueal y tiempo variable de ventilación mecánica invasiva y no invasiva, cuya indicación con frecuencia es la dependencia de oxígeno de estos recién nacidos y dificultad respiratoria. Además, cuando dejan de requerir ventilación mecánica una proporción importante de estos recién nacidos requerirá oxígeno suplementario con algún sistema como cámara cefálica ó puntas nasales.

Este estudio trata de establecer si la rapidez de inicio de surfactante profiláctico tiene correlación con el tiempo de dependencia de oxígeno en recién nacidos con alto riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante.





**Figura 1.** Morbilidad a corto y mediano plazo asociado a administración de surfactante profiláctico. La barra de la razón de riesgos indica el intervalo de confianza de 95%. ECN: Enterocolitis necrosante. DAP: ducto arterioso persistente. HIV: hemorragia intraventricular. DBP: displasia broncopulmonar. ROP: retinopatía de la prematuridad. SDG: semanas de gestación. Modificado de Soll RF and Morley CJ (2001) (6).

## **ANTECEDENTES**

### **Morbilidad y mortalidad neonatal: síndrome de dificultad respiratoria y displasia broncopulmonar.**

La mortalidad neonatal sigue siendo la más importante entre los menores de cinco años, siendo en el 2010 de 23 por cada 1000 nacidos vivos en el mundo. Con una mortalidad neonatal de 6.6 por cada 1000 nacidos vivos, México se encuentra por debajo de este promedio. En Latinoamérica es el quinto país con más baja mortalidad neonatal, después de Chile, Costa Rica, Ecuador, y Uruguay (7).

Aunque en el mundo la mortalidad neonatal en los menores de cinco años ocupa el primer lugar, en México la mortalidad neonatal es de 6.6 por 1000 nacidos vivos mientras que en los menores de un año (Excluida la etapa neonatal) fue de 8.2 fallecimientos por 1000 (datos del año 2010) (7).

Este comportamiento de la mortalidad neonatal en México no es reciente. En el año 1990 era de 14.0 por 1000 nacidos vivos mientras que en los menores de un año era de 21.2 por 1000 (7).

En las últimas dos décadas, la mortalidad neonatal en México se ha reducido en más del 50%, debido a una mejora en la atención perinatal entre estos dos períodos, principalmente la introducción del surfactante pulmonar exógeno (7).

La mortalidad perinatal y congénita en el Latinoamérica ocupa el 36.3% y 14.7% respectivamente de las causas de muerte en los menores de cinco años, y los modelos predictivos que se han elaborado utilizando las estadísticas mundiales establecen que conforme la mortalidad infantil disminuya, la proporción de causas perinatales de muerte serán las más preponderantes incluso sobre las infecciones respiratorias bajas y la diarrea aguda (8).

El recién nacido pretérmino y a término.

La definición clásica de nacimiento pretérmino incluye a los recién nacidos con edad gestacional menor a treinta y siete semanas. Los recién nacidos a término también se clasifican en aquellos que son nacidos a término temprano y tardíos.

Los primeros incluyen los que son nacidos entre las 37 y menos a 39 semanas de gestación. Los segundos los que son nacidos de 39 a menos de 42 semanas (9). En la actualidad se considera que la definición clásica de recién nacido a término puede no ser del todo correcta. Ello se basa en la observación de que los recién nacidos a término tempranos muestran morbilidad incrementada con respecto a los de 39 semanas. La tasa de ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de los recién nacidos a las 37 semanas llega a ser hasta de 16%, la de los de 38 semanas hasta de 10% mientras que la de los de 39 semanas se sitúa alrededor de 7% (10).

El nacimiento a partir de las 40 semanas de gestación también se asocia con un incremento de casi el 100% de la mortalidad cuando se compara con los recién nacidos de 39 semanas y menos (11).

Por las observaciones anteriores, actualmente todavía se discute si la definición de recién nacido a término todavía es válida a la luz de la nueva evidencia (9).

Nacimiento pretérmino.

Uno de los determinantes más importantes de la mortalidad neonatal es el nacimiento pretérmino (12). Según la Organización Mundial de la Salud, la incidencia de parto prematuro en el mundo es de 9.6%. El 85% de todos esos nacimientos pretérmino están concentrados en África y Asia, el 7% en Latinoamérica y el Caribe y el 6% en Europa y Norte América. La tasa más alta de nacimientos pretérmino es en África y Norte América (11.9% y 10.6% respectivamente), mientras que en Latinoamérica y el Caribe es de 8.1%. La tasa más baja se registra en Europa con un 6.2% de los nacimientos (13).

En México, la mortalidad asociada al nacimiento pretérmino tardío (32 a 36 semanas de embarazo [SDG]) es de 37.9 por cada 1000 nacidos vivos (5.7 veces la mortalidad del recién nacido a término), mientras que la mortalidad del recién nacido muy prematuro (Menor de 32 SDG) es de 180.9 por cada 1000 nacidos vivos (27.4 veces la del recién nacido a término) (14).

Contrario a lo que podría pensarse, en los países desarrollados la tasa de nacimientos pretérmino se ha incrementado con el paso del tiempo. En Bélgica la

tasa de nacimientos pretérmino se incrementó de 5.5% a 7.2% en el lapso de doce años, lo que equivale a un incremento constante de 0.23% por cada tres años ( $P < 0.001$ ). El incremento es más importante en los medianamente prematuros (32-36 semanas), pero la tasa de los extremadamente prematuros ( $< 32$  semanas) también se incrementó, independientemente de si los recién nacidos son productos únicos ó gemelares (15).

En ese mismo estudio, el incremento de nacimientos pretérmino es mayor en mujeres que tienen factores contribuyentes como embarazo gemelar, edad materna avanzada, antecedente de reproducción asistida ó indicación médica de interrupción del embarazo. El nacimiento pretérmino también se ha incrementado en mujeres sin factor predisponente conocido (4.4% a 5.6%). La prevalencia de todos estos factores también incrementó con el paso del tiempo, explicando así en parte el incremento en la tasa de nacimientos pretérmino (15).

Es interesante saber que también existen factores ambientales y psicosociales están relacionados con el riesgo de que una mujer gestante tenga un parto pretérmino. Por ejemplo, se ha encontrado que el incremento de la contaminación del aire a expensas de partículas finas suspendidas se asocia con nacimiento pretérmino (16). De la misma forma, un metanálisis de catorce estudios ha mostrado un incremento del riesgo de nacimiento pretérmino y bajo peso al nacer en las mujeres que se encuentran expuestas a violencia doméstica (OR 1.72, IC 95% 1.31-2.26) (17). La importancia de la contaminación del aire y la violencia doméstica es su relativa alta prevalencia en nuestra población (18).

### **Morbilidad asociada al nacimiento pretérmino**

Se clasifica a un recién nacido como prematuro tardío cuando la edad gestacional al nacimiento se encuentra entre 34 y 36 semanas con seis días. La morbilidad del prematuro tardío intuitivamente es mayor que en el recién nacido a término ya que aunque existe una madurez relativa de los órganos y sistemas no se encuentran completamente maduros.

En la literatura científica se entiende por recién nacido moderadamente prematuro aquel que se encuentra entre las 32 y 36 semanas de gestación, y por muy

prematureo el que nace a menos de 32 semanas de gestación. Existe un traslape entre la definición de recién nacido prematureo tardío y el que es moderadamente prematureo, ya que el primero incluye los mayores de 34 a 36 semanas y los últimos aquellos de 32 a 36 semanas.

Para efectos de este estudio se entenderá recién nacido de alto riesgo y muy prematureo como conceptos intercambiables. Alto riesgo se usará en el contexto de que estos recién nacidos tienen alto riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante.

Los prematureos tardíos son una población que no se puede considerar libre de problemas médicos. Es la población de prematureos más prevalente entre los prematureos y el impacto a largo plazo como problema de salud pública no ha sido estudiado adecuadamente (12).

Cuando se compara con los recién nacidos a término, la morbilidad respiratoria, infecciosa, neurológica, metabólica y del sistema nervioso central se encuentra incrementada en los prematureos tardíos. En cuanto a morbilidad respiratoria (Figura 2) los prematureos tardíos tenían un riesgo relativo incrementado para requerir ventilación mecánica, intubación endotraqueal, CPAP nasal, uso de oxígeno nasal o surfactante cuando se comparan con los recién nacidos a término. El síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante, la taquipnea transitoria del recién nacido, la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, la apnea y el neumotórax también ocurre con mayor frecuencia (20).

La morbilidad del sistema nervioso, concretamente el riesgo de crisis convulsivas y hemorragia intraventricular, también se encuentra incrementada en los prematureos tardíos (Figura 3). Aunque el riesgo de hemorragia intraventricular se encuentra incrementado, esto ocurre a expensas de las formas relativamente leves y con mejor pronóstico en los prematureos tardíos (Grados I y II) (20).

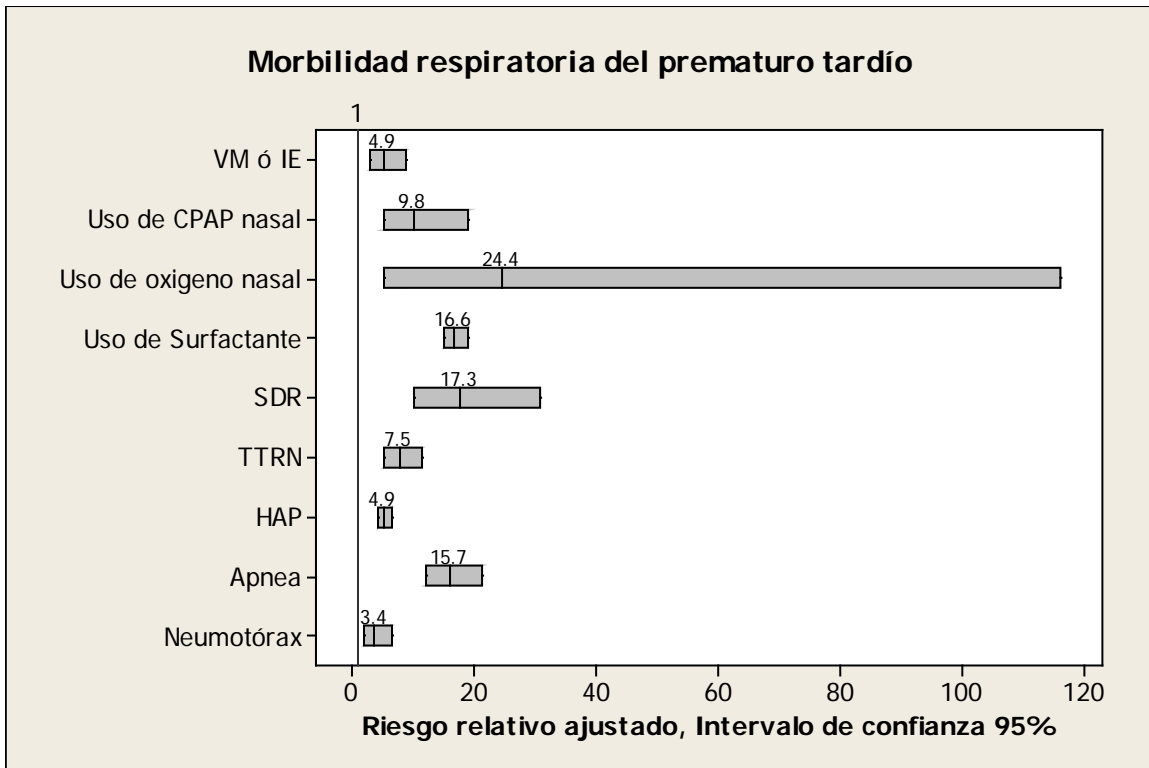
El riesgo de morbilidad infecciosa (neumonía congénita, meningitis, sepsis y enterocolitis necrosante) y metabólica (hipoglicemia, problemas con la alimentación, necesidad de alimentación parenteral, hipotermia e ictericia con criterios de fototerapia) también se encuentran incrementados en esta población (20).

Por último, la mortalidad neonatal también se encuentra incrementada con un riesgo relativo de 5.9 (IC 95% 5.0-6.9). Se ha demostrado que esto también es cierto para la mortalidad dentro del primer año de vida (20).

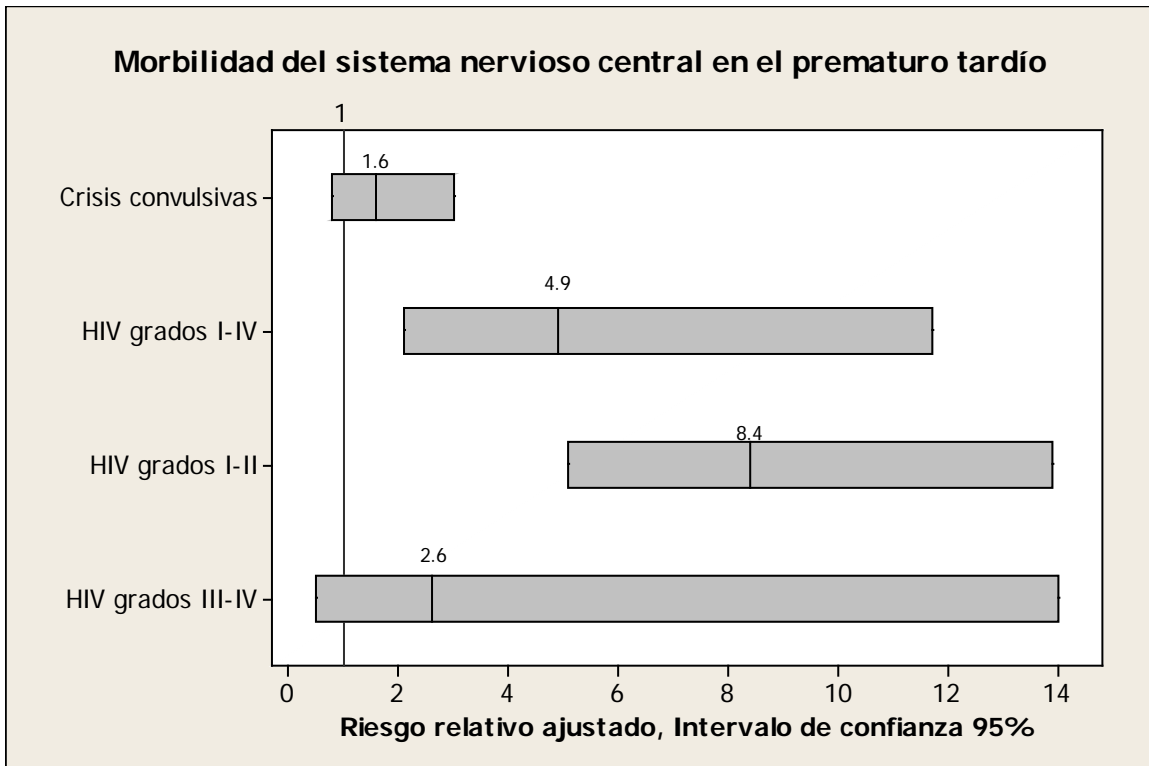
A largo plazo, los prematuros tardíos existe una proporción mayor de individuos con retraso del desarrollo o discapacidades secundarias, con problemas de lenguaje, atención, escritura, habilidades motoras finas, y dificultades con aritmética. Menos individuos terminan el bachillerato y tienen puntuaciones más bajas de coeficiente intelectual, lectura y pronunciación (12).

Morbilidad asociada al nacimiento pretérmino: el recién nacido moderadamente prematuro.

De la misma forma que la morbilidad del prematuro tardío se encuentra incrementada con respecto a la del recién nacido a término, la morbimortalidad del recién nacido moderadamente prematuro de 32 y 33 semanas se encuentra incrementada cuando se compara con el recién nacido de 34 semanas. Existe riesgo incrementado de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante, taquipnea transitoria del recién nacido, infección, persistencia del conducto arterioso, muerte, necesidad de CPAP nasal, necesidad de cierre quirúrgico de conducto arterioso, de antibióticos, de surfactante, y de ventilación mecánica (Figura 4 y Figura 5).

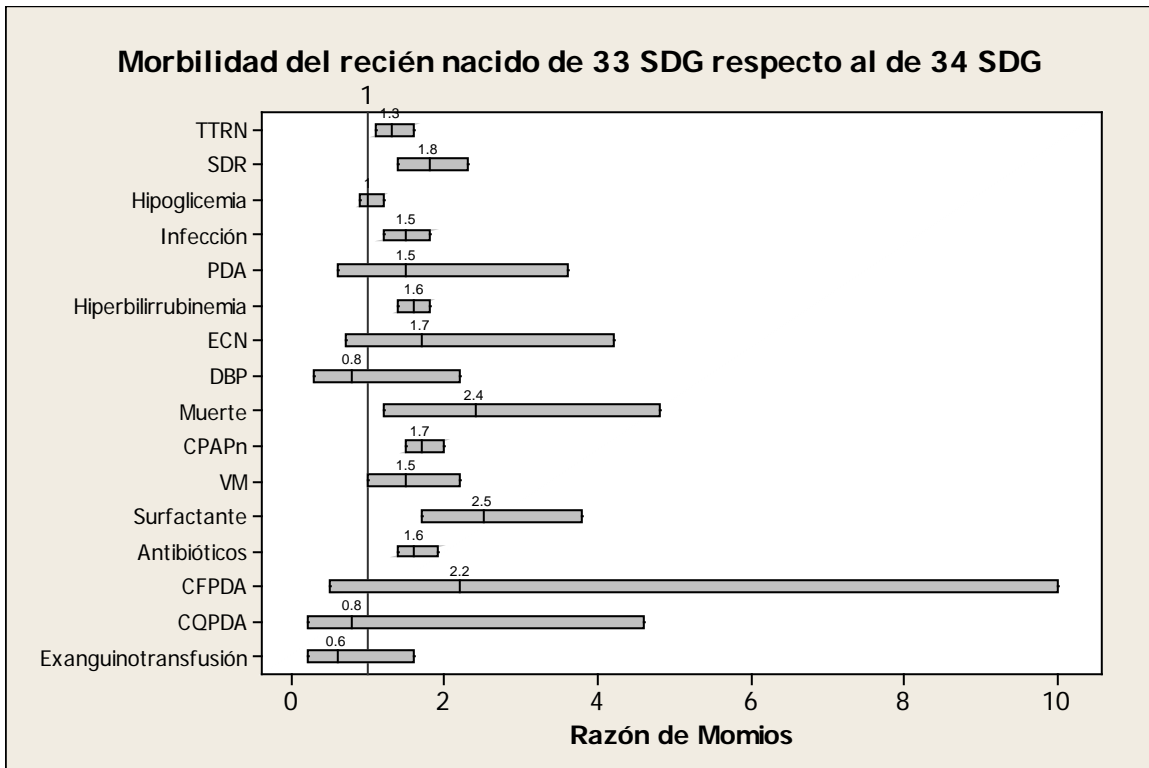


**Figura 2.** Morbilidad respiratoria asociada al recién nacido prematuro tardío. VM: Ventilación mecánica; IE: Intubación endotraqueal; CPAP: presión positiva continua a la vía aérea; SDR: síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante; TTRN: taquipnea transitoria del recién nacido; HAP: hipertensión arterial pulmonar. Modificado de Tenue MJ, et al (2011) (20).

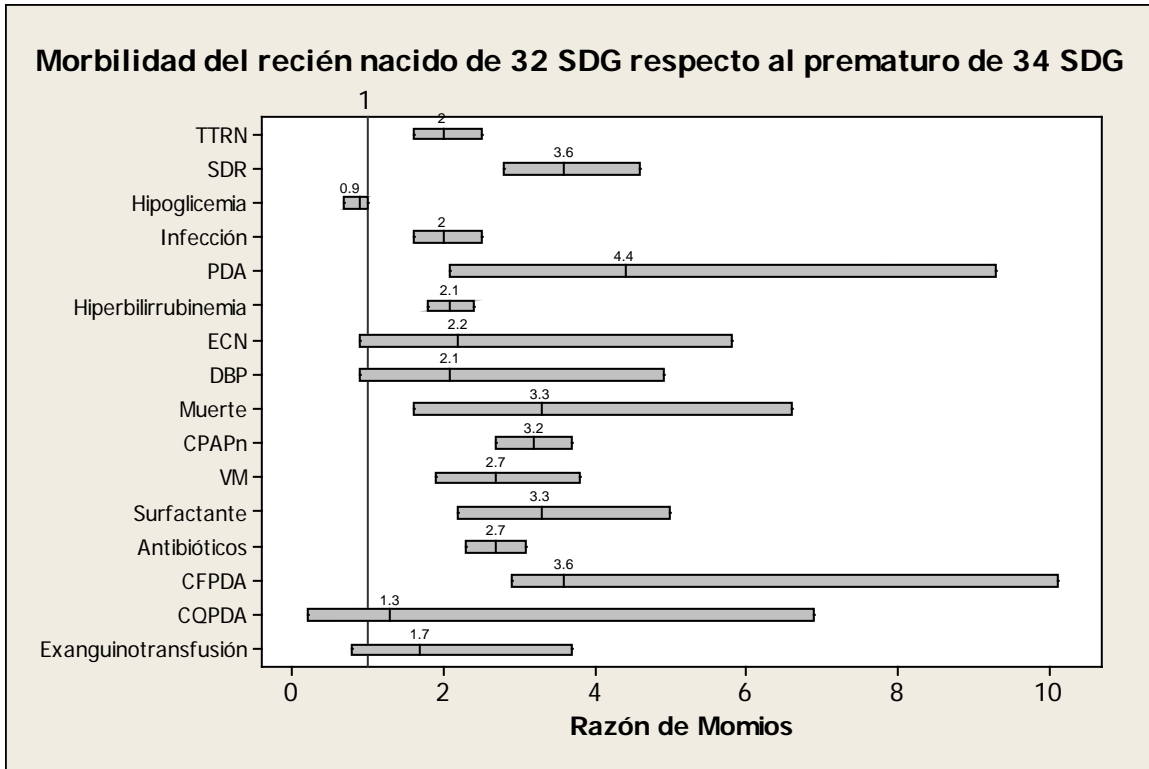


**Figura 3.** Morbilidad del sistema nervioso central en el recién nacido prematuro tardío. HIV: Hemorragia intraventricular. Modificado de Tenue MJ, et al (2011) (20).





**Figura 4.** Morbilidad del recién nacido de 33 semanas respecto al prematuro de 34. TTRN: Taquipnea transitoria del recién nacido. SDR: síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante. PDA: persistencia del ducto arterioso. ECN: Enterocolitis necrosante. DBP: Displasia broncopulmonar. CPAPn: presión positiva continua en las vías aéreas nasal. VM: ventilación mecánica. CFPDA: cierre farmacológico del ducto arterioso. CQPDA: cierre quirúrgico del ducto arterioso. SDG: semanas de gestación. La razón de momios muestra la media y el intervalo de confianza de 95%. Modificado de Altman M, et al (2011) (21). Gráfica obtenida con Minitab 15.



**Figura 5.** Morbilidad del recién nacido de 32 semanas respecto al prematuro de 34. TTRN: Taquipnea transitoria del recién nacido. SDR: síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante. PDA: persistencia del ducto arterioso. ECN: Enterocolitis necrosante. DBP: Displasia broncopulmonar. CPAPn: presión positiva continua en las vías aéreas nasal. VM: ventilación mecánica. CFPDA: cierre farmacológico del ducto arterioso. CQPDA: cierre quirúrgico del ducto arterioso. SDG: semanas de gestación. La razón de momios muestra la media y el intervalo de confianza de 95%. Modificado de Altman M, et al (2011) (21). Gráfica obtenida con Minitab 15.

Recién nacido de alto riesgo, muy prematuro (< 32 SDG).

Igual que ocurre con los recién nacidos prematuros tardíos con respecto a los recién nacidos a término, la morbilidad asociada a los muy prematuros está aún más incrementada en los muy prematuros con respecto a esta última población.

La mortalidad reportada en un estudio realizado en Irán, un país en desarrollo, fue de 64.4%. En los sobrevivientes, la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante en esta población es de 76%, de sepsis 30.9%, de displasia broncopulmonar 10.3%, de apnea en 11-22%, de ducto arterioso persistente en 12.4%, de enterocolitis necrosante 6.7%, y hemorragia intraventricular 7.2%. El análisis de supervivencia muestra que 75% de los recién nacidos vivirán pasados dos días, el 50% después de catorce y 25% después de 69 días (22).

No obstante, aunque estos datos son obtenidos de un país en vías de desarrollo, tal parece que la mayoría de los recién nacidos muy prematuros mueren y los que sobreviven no tienen en realidad mayor complicación.

En un estudio realizado en Europa se demuestra que en las zonas de mayor mortalidad en los muy prematuros oscila entre 18 y 20%, ya que en las zonas de menor mortalidad esta se encuentra entre 7 y 9%. En los sobrevivientes la hemorragia intraventricular osciló entre 2.6-10%, mientras que la displasia broncopulmonar está presente en 15.8% de esta población (23).

La morbilidad del recién nacido muy prematuro se ha modificado a través del tiempo, como consecuencia principalmente de la introducción del surfactante. Un estudio realizado en Holanda comparo la morbimortalidad de recién nacidos menores de 32 semanas de una cohorte de 1983 y otra de 1996-97, ilustrando esta tendencia. La mortalidad disminuyó de 30 a 11% en esta población y en los extremadamente prematuros (< 27 semanas) disminuyó de 76% a 33%. El síndrome de dificultad respiratoria secundario a deficiencia de surfactante fue la misma en ambos grupos (aproximadamente 70%), pero la mortalidad por esta causa disminuyó de 29 a 8%. La administración de surfactante en la segunda cohorte fue de 42% (En la primera aún no se usaba surfactante) pero la prevalencia de displasia broncopulmonar incrementó de 6 a 19%. La estancia

hospitalaria y estancia en UCIN promedio de los sobrevivientes fueron aproximadamente las mismas, 67 y 44 días respectivamente (24).

Los recién nacidos en el límite de viabilidad son los que se encuentran entre 22 y 26 semanas de gestación. La morbilidad en ellos también se ha modificado. En Alabama al comparar una cohorte de esta población entre 1998 y 2003 con otra entre 2003 y 2008, se observó que la supervivencia de ellos se estaba incrementando (20 a 40%) mientras que la afección del neurodesarrollo está disminuyendo de 54 a 8%. La afección severa del neurodesarrollo disminuyó de 35 a 8%, lo que indica refinamiento en el cuidado intensivo neonatal y en el seguimiento pediátrico de estos pacientes (25).

No obstante, el surfactante no es causa única del cambio de la morbimortalidad en los recién nacidos menores de 32 semanas de gestación. En los países de bajo ingreso no todos los hospitales cuentan con el surfactante. Sin embargo, un estudio realizado en Katar ilustra que la morbimortalidad en esta población es comparable a la encontrada en países del primer mundo debido al uso de esteroides posnatales y CPAP nasal, lo que indica que estas estrategias deberían implantarse como medidas de salud pública (26).

### **Síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante.**

El síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante es el proceso respiratorio que causa más muertes en la edad neonatal. En Estados Unidos la mortalidad por esta causa en 2005 fue de 20.8 por 100 mil nacidos vivos. En 1980 la mortalidad en este mismo país era de 138.1 por 100 mil nacidos vivos, lo que indica que en los últimos 25 años hubo una reducción del 85% de la mortalidad por esta causa (27).

El tratamiento con surfactante provocó que la disminución más importante de la mortalidad por síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante fuera entre 1980 y 1992 (63 %). La mortalidad 2005 disminuyó hasta la quinta parte de la registrada en 1980, mientras que la de otras causas respiratorias en el período neonatal solamente disminuyó a la mitad. En estas otras causas respiratorias se contemplaron atelectasias, anomalías congénitas del aparato

respiratorio, enfermedad pulmonar crónica/displasia broncopulmonar, enfermedad vascular pulmonar, hemorragia pulmonar, síndrome de aspiración de meconio y neumonía congénita, lo que ilustra que si bien ha habido avance en el tratamiento de estas el más importante se dio en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria gracias a la introducción del surfactante (27).

El 97% de las muertes por síndrome de dificultad respiratoria ocurre en el periodo neonatal (0 a 27 días). El 80% de estas muertes ocurren en los seis primeros días de vida y el 34% en el primer día de vida, lo que refleja la historia natural de la enfermedad y la suma importancia del tratamiento oportuno de esta enfermedad. Solamente 3% de las muertes por esta entidad ocurre en el periodo postneonatal (28 a 364 días). Para otras enfermedades respiratorias del recién nacido, el 78% de las muertes ocurren en el periodo neonatal mientras que el 22% ocurre en el postneonatal, lo que ilustra nuevamente la preponderancia del síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante (27).

El síndrome de dificultad respiratoria es primariamente una enfermedad del pretérmino temprano (< 31 semanas de gestación). El 92% de los casos de síndrome de dificultad respiratoria ocurre en esta población, siendo el resto en los prematuros tardíos. La mortalidad por esta entidad también es mayor en los prematuros tempranos, siendo de 976.5 por 100 mil nacidos vivos, mientras que en los prematuros tardíos es de 6.6 por 100 mil nacidos vivos (27).

En China, de los recién nacidos mayores de 34 semanas de gestación que requieren soporte respiratorio con CPAP nasal o ventilación mecánica, 15.9% reciben surfactante, 58.1% requieren ventilación mecánica, 17.3% ventilación con alta frecuencia y el 5% de estos pacientes fallecen. Los factores que se han encontrado asociados de manera independiente a la mortalidad son la edad gestacional, la puntuación de SNAP-II alta, un elevado índice de oxigenación, y calificación de Apgar menor a 7 a los 5 minutos (28).

En Brasil, la muerte temprana en recién nacidos menores de 1500g ocurre en 16% de los casos variando entre los centros de 5 a 31%. Esta se asocia a edad gestacional 23-27 semanas, ausencia de hipertensión materna, calificación de

Apgar a los 5 minutos de 0 a 6, y presencia de síndrome de dificultad respiratoria (SDR), con una razón de riesgos de 3.1 (29).

En Sudamérica, en esta misma población la prevalencia del SDR es del 74%. El principal factor de riesgo es la edad gestacional, mientras que la administración antenatal de corticoides, el sexo femenino y la rotura prematura de membranas constituyeron factores protectores. En los recién nacidos con SDR, el empleo antenatal de corticoides se asocia con menor mortalidad. El uso de recursos es mayor en el grupo con SDR, con más empleo de surfactante (74% contra 7.3%), de ventilación mecánica (82.1% contra 23.8%), más días de oxigenoterapia (8 contra 1 días) y más días de hospitalización (61 contra 45 días). La mortalidad en los que desarrollan SDR también es mayor (29% contra 8.8%). La morbilidad asociada con el SDR en esta población es la retinopatía de la prematurez, la displasia broncopulmonar, la sepsis tardía, la hemorragia intracraneal grados III/IV, y el ducto arterioso permeable (30).

Sin embargo, no todo se asocia al surfactante. En los países en vías de desarrollo y con bajos recursos se observa que la disminución en la mortalidad asociada a SDR más que al uso de surfactante se debe al uso temprano de CPAP nasal (Continuous Positive Airway Pressure), una medida costo eficaz que debería de instaurarse como una estrategia de salud pública (31).

### **Morfología de la enfermedad de membrana hialina y daño pulmonar crónico.**

A continuación se detalla lo que ocurre posterior a que los alveolos pulmonares se han colapsado por deficiencia de surfactante con la finalidad de entender el por qué la aplicación de surfactante pulmonar exógeno adquiere importancia en su aplicación profiláctica (antes de que se den estos cambios).

A nivel macroscópico los pulmones tienen una coloración rojo oscura-purpura. Su consistencia era usualmente firme. A la palpación manual no se puede sentir crepitaciones. Cuando se colocan en agua los pulmones se hunden en la mayoría de los casos (68%) cuando es que deberían de flotar (32).

A nivel histológico el parénquima pulmonar de los niños menores de 29 semanas de gestación muestran una estructura canalicular. La diferenciación alveolar ocurre en los recién nacidos con edad gestacional 29 a 30 semanas (32).

La expansión pulmonar del parénquima muestra la morfología clásica de atelectasias secundaria a reabsorción, con conductos alveolares enfisematosos y alveolos alternando con aéreas extensas de atelectasias. Se observan áreas de enfisema intersticial en 13% de los casos. En estos casos la edad fetal es de más de 30 semanas (32).

Las membranas hialinas se tiñen de rojo con hematoxilina y eosina. La reacción con ácido peryodico es positiva o moderadamente positiva en 78% de los casos. Las membranas varían en extensión y grosor a lo largo de las secciones pulmonares. Las membranas son menos extensas y desarrolladas (grados 1 y 2) en los menores de 28 semanas, mientras que son más desarrolladas y extensas (grados 3 y 4) en los que son mayores de esta edad gestacional (32).

Se puede encontrar un exudado fibrinoso granular conspicuo en los alveolos y ductos alveolares, variando en intensidad. Las hemorragias pulmonares son comunes, usualmente localizadas en los alveolos, alveolos y septos, o alveolos, septos y bronquios (32).

Los vasos linfáticos se encuentran distendidos con líquido, con apariencia angiectasica y congestiva. Su lumen contiene material eosinofílico algunas veces granular y algunas veces fibrinoso homogéneo. Los vasos linfáticos se observan en todas las localizaciones, incluyendo peribronquiales, periarteriales, perivenosos, pleurales y linfáticos. La linfangiectasia es más acentuada donde las membranas hialinas son más extensas (32).

La deficiencia de surfactante pulmonar produce colapso masivo de los alveolos con alteración importante del intercambio gaseoso producido a este nivel. Como consecuencia de la irrigación alveolar y de que la circulación pulmonar es casi en serie con la circulación sistémica, se produce un incremento de la resistencia vascular pulmonar con la hipertensión pulmonar secundaria (33).

Cuando se ventila un pulmón inmaduro, en realidad no existen alveolos que puedan recibir el impacto de presión generado por la ventilación mecánica. En

lugar de ello, los bronquiolos son los que tienden a sobredistenderse y por ello es relativamente fácil inducir necrosis del epitelio bronquiolar con la ventilación mecánica (34). Ello se presenta dentro de los primeros treinta minutos de ventilación mecánica con volumen corriente de 10 mL/kg y con presión pico de hasta 30 cmH<sub>2</sub>O. Es por ello que las guías de ventilación neonatal no recomiendan el uso de volúmenes corrientes a 10 mL/kg y presiones no mayores a 30 (y como límite de seguridad no mayor a 20) en los recién nacidos prematuros extremos (35).

En ensayos realizados con animales, cuando los productos prematuros se someten a ventilación mecánica pero se mantienen los pulmones insuflados desde el nacimiento por medio de presión positiva al final de la espiración (PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O), la distensibilidad de los pulmones es mucho mayor que en los que no se aplica dicha maniobra, lo que indica que a nivel microscópico los alveolos ó sáculos se mantienen expandidos evitando el daño pulmonar (36).

### **Displasia broncopulmonar y dependencia de oxígeno en recién nacidos.**

La definición clínica de displasia broncopulmonar se define como la dependencia de oxígeno (> 21%) por al menos 28 días y cuya severidad va de acuerdo al grado de dependencia de oxígeno a las 36 semanas postconcepcionales (menores de 32 semanas al nacer) ó 56 días postnatales (Mayores de 32 semanas al nacer) en términos de fracción inspirada de oxígeno. La clasificación por severidad se resume en la tabla 1.

La incidencia de la displasia broncopulmonar depende del centro en el que se atienden a los recién nacidos de alto riesgo, y oscila entre 32 y 74% en los menores de 1250g al nacimiento, con un promedio de 52% (37).

La prevalencia de displasia broncopulmonar va en relación inversa a la edad gestacional y el peso al nacimiento. En un estudio realizado en China donde se estudiaron 149 recién nacidos menores de 1500g, se encontró que la prevalencia en menores de 28 semanas es de 84.6%, de 28 a 30 semanas de 78.6%, de 30 a 32 semanas es de 23.8%, y de 32 a 36 semanas de solo 10.5% (38).



	Edad gestacional al nacer	
	< 32 semanas	> 32 semanas
Momento de evaluación	36 semanas postmenstruales o al alta	> 28 días pero < 56 días o al Alta
Tratamiento con oxígeno	> 21% por al menos 28 días	> 21% por al menos 28 días
Displasia broncopulmonar		
Leve	Respirando aire ambiente a las 36 semanas postmenstruales o al alta	Respirando aire ambiente a los 56 días de edad postnatal o al alta
Moderada	Necesidad de oxígeno < 30% a las 36 semanas postmenstruales o al alta	Necesidad de oxígeno < 30% a los 56 días de edad postnatal o al alta
Severa	Necesidad de oxígeno > 30%, con o sin ventilación con presión positiva o > CPAP a las 36 semanas postmenstruales o al alta*	Necesidad de oxígeno > 30%, con o sin ventilación con presión positiva o CPAP a los 56 días de vida postnatal o al alta*

Tabla 1. Criterios diagnósticos de los National Institutes of Health (NIH) para displasia broncopulmonar. \* El que se dé primero. CPAP: presión positiva continua a la vía aérea. Modificado de Gien J, Kinsella JP (2011) (1).

Para el peso al nacimiento ocurre algo similar. De 750 a 1000g al nacer la prevalencia es del 61.1%, de 1000 a 1250g de 59.5%, y de 1250 a 1500g de 35.7% (38).

De acuerdo a un estudio realizado en Brasil, la displasia broncopulmonar es mayor en los recién nacidos que tienen tiempos de ventilación mecánica, ventilación invasiva y necesidad de oxígeno suplementario más prolongados. En este estudio también la displasia broncopulmonar fue más frecuente en los recién nacidos con ducto arterioso persistente. Se encontró que existe más displasia broncopulmonar en los recién nacidos que reciben surfactante debido a que tienen menor edad gestacional y peso al nacer. No se encontró relación con infecciones maternas ó administración prenatal de corticosteroides (39).

Otro estudio similar realizado en Chile y Argentina que incluyó 1825 recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento encontraron que los factores que incrementan el riesgo de displasia broncopulmonar son el requerimiento de surfactante, la ventilación mecánica, el síndrome de fuga aérea, el ducto arterioso persistente, la sepsis neonatal tardía y la enterocolitis necrosante. Los recién nacidos con displasia broncopulmonar tienen más días de hospitalización (91 vs 51,  $P < 0.05$ ), días de ventilación mecánica (19 vs 4,  $P < 0.05$ ), y días de oxigenoterapia (72 vs 8,  $P < 0.05$ ) comparado con aquellos que no tienen este problema (40).

La hiporcarbia es un problema en el que es fácil caer cuando se somete a ventilación mecánica a un recién nacido muy prematuro por dificultad respiratoria ó alteraciones en la oxigenación. No obstante es bien sabido que este es un factor deletéreo para los recién nacidos prematuros no solo a nivel de sistema nervioso central, sino también a nivel pulmonar favoreciendo el desarrollo de displasia broncopulmonar (41, 42).

No obstante, aunque la hipercapnia ( $\text{PaCO}_2$  50 – 55 mmHg) ha sido utilizada para prevenir el desarrollo de displasia broncopulmonar (hipercapnia permisiva) al permitir el uso de presiones y volúmenes menores durante la ventilación mecánica y por lo tanto menor lesión al tejido pulmonar durante el tratamiento ventilatorio (43, 44), los nuevos datos indican que cuando la hipercapnia se practica durante los primeros seis días de vida en recién nacidos con peso muy bajo al nacer esta

se asocia con un incremento del riesgo de desarrollo de displasia broncopulmonar, por lo que probablemente requiera estudiarse más la seguridad de esta estrategia antes de que se vuelva más usada. Además, se sabe que el intervalo de PaCO<sub>2</sub> permitido en esta estrategia no es precisamente normal, sino “permisivo” (45).

Otros factores predisponentes reconocidos para el desarrollo de displasia broncopulmonar son la exposición In Utero y colonización del tracto respiratorio de los recién nacidos por especies de *Ureaplasma* (46, 47), el género masculino (48), bajo aporte calórico y líquidos altos en las primeras dos semanas (49), uso de alta fracción inspirada de oxígeno (50, 51), y la falta de aplicación de presión de distensión durante la ventilación mecánica (52).

Los estudios anteriores demuestran que cuando el pulmón en desarrollo se somete a agentes lesivos y a inflamación secundaria se desarrolla displasia broncopulmonar. Para corroborar esto, un estudio realizado en Suecia en 51 recién nacidos de 29 semanas ó menos al nacimiento encontró que cuando se comparan los niveles gástricos de Interleucina 8 (IL-8), oncogenes relacionado con el crecimiento alfa (Gro- $\alpha$ ), péptido epitelial derivado de células activadoras de neutrófilos 78 (ENA-78) e Interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) de los recién nacidos, estos son mayores en aquellos que desarrollan subsecuentemente displasia broncopulmonar moderada y severa que en aquellos que no la desarrollan ó que presentan solo displasia broncopulmonar leve (53).

En el seguimiento pediátrico, en los preescolares con antecedente de displasia broncopulmonar existe una correlación entre los días de dependencia de oxígeno y el grado de afectación del rendimiento motor fino. En los que tienen el antecedente de ducto arterioso persistente, existe correlación con el grado de afectación de lenguaje receptivo y del rendimiento motor grueso (54).

En los recién nacidos que desarrollan displasia broncopulmonar, el 54% desarrolla de ellos desarrolla sordera conductiva, y los episodios recurrentes de esta son más frecuentes (55). También se observan más problemas de aprovechamiento académico, menores puntuaciones del cociente intelectual, más problemas de organización perceptual, atención, habilidades motoras y mayor participación en educación especial (56).

El retraso en las habilidades motoras gruesas se ejemplifica de manera sencilla al demostrar que los recién nacidos que desarrollan displasia broncopulmonar tardan más tiempo en lograr la sedestación sin ayuda y la deambulaci3n (57).

Las puntuaciones de neurodesarrollo de Bayley tambi3n son m3s bajas en los reci3n nacidos que desarrollan displasia broncopulmonar severa con respecto a los que no la desarrollan y con los que desarrollan las formas leves 3 moderadas (58, 59).

### **Rapidez de inicio de surfactante, distensi3n alveolar previa y dependencia de ox3geno.**

El surfactante pulmonar es una sustancia cuya funci3n es disminuir la tensi3n superficial de los alveolos con la finalidad de evitar el colapso y se pueda llevar a cabo el intercambio gaseoso de manera eficaz entre el gas alveolar y la sangre capilar alveolar (60).

La deficiencia de surfactante por inmadurez pulmonar en reci3n nacidos prematuros provoca colapso alveolar masivo que impide que se lleve a cabo este proceso normal, provocando s3ndrome de dificultad respiratoria (61).

El sistema del surfactante pulmonar constituye un ejemplo excelente en el polimorfismo dinámico de membranas a trav3s de interacciones espec3ficas l3pido-l3pido, l3pido-prote3na y prote3na-prote3na en c3lulas altamente diferenciadas (62).

Los componentes principales del surfactante incluyen fosfol3pidos ( $\approx 80\%$ ), l3pidos neutros (generalmente colesterol,  $\approx 10\%$ ) y dos p3ptidos hidrof3bicos (1-2%): la prote3na del surfactante B (SP-B) y SP-C. Las c3lulas epiteliales tipo 2 sintetizan y ensamblan los componentes proteicos y lip3dicos en complejos que son guardados como membranas compactadas en cuerpos lamelares, hasta que se secretan en los espacios a3reos (63).

El uso de surfactante pulmonar ex3geno para prevenir y tratar el s3ndrome de dificultad respiratoria ha sido el tratamiento de elecci3n por cerca de dos d3cadas (64). Durante este periodo se han comercializado varias presentaciones de surfactante que han demostrado ser cl3nicamente efectivos. Ellos se clasifican en dos grandes grupos: sint3ticos y naturales (o de origen animal) (65).

Surfactante	Fosfolípido principal	Proteínas	Concentración de fosfolípidos	Dosis sugerida	Fosfolípidos por dosis
Derivado de animales					
-Beractant (Survanta) Extracto de pulmón de bovino picado	DPPC (4-65%)	SP-B y SP-C	25 mg/mL	4 mL/kg	100 mg/kg
-Calfactant (Infansurf) Lavado de pulmón de ternero	DPPC (45%) PG	SP-B y SP-C	35 mg/mL	3 mL/kg	105 mg/kg
-Poractant (Curosurf) Extracto de pulmón porcino picado	DPPC (40%) PG	SP-B y SP-C	80 mg/mL	2.5 mL/kg y 1.25 mL/kg	200 mg/kg ó 100 mg/kg
Sintéticos sin proteínas					
-Colfosceril (Exosurf)	DPPC (100%)	Ninguna	13.5 mg/mL	5 mL/kg	67.5 mg/kg
Sintéticos, con análogos de proteínas					
-Lucinactant (Surfaxin)	DPPC (75%) POPG	Péptido KL4 como SP-B	30 mg/mL	5.8 mL/kg	175 mg/kg

Tabla 2 Composición y dosis de los surfactantes disponibles comercialmente. Modificado de Moya F, Javier MC (2011) (65).

El tratamiento con surfactante se ha utilizado como marcador de la calidad del cuidado intensivo neonatal (66). Es el tratamiento de elección para el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido pero su eficacia depende de la estrategia de tratamiento. En Europa todas las UCIN usan surfactante de origen animal. El Proactant alfa es el más ampliamente usado (86%) y la dosis inicial más usada es de 100 mg/kg (58%) y 200 mg/kg (39%), y todas las UCIN permiten dosis de repetición. El uso profiláctico se usa en el 39% de las UCIN (67).

También existen otros usos documentados del surfactante: tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria asociado a aspiración meconial, hemorragia pulmonar y prevención de displasia broncopulmonar (68).

Cuando se usa el surfactante de manera profiláctica disminuye la morbimortalidad neonatal, incluido el riesgo de neumotórax, enfisema intersticial, y displasia broncopulmonar (Figura 1).

Cuando se induce un síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante en modelo animal y se aplica surfactante con la finalidad de revertirlo, la aplicación una hora después del último lavado mejora la capacidad residual funcional, la relación arterio-alveolar de oxígeno, el índice de eficiencia ventilatoria, la distensibilidad estática y la distensibilidad dinámica de los animales de experimentación comparado con aquellos a los cuales se les administra el surfactante 3 horas después del último lavado (69).

Por otra parte la rapidez con la que se administra el bolo de surfactante en animales de experimentación también afecta diversos factores. Cuando se administra el surfactante en bolo se observa mejor distensibilidad pulmonar después de 180 minutos (que no se mantiene) comparado con los animales a los cuales se les administra la infusión lenta en un minuto. No obstante con el bolo también existe un decremento de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca que no se observa con la infusión lenta (70). La infusión rápida sin embargo resulta en mejor función pulmonar, ventilación mejorada y mejor oxigenación que las infusiones prolongadas (71).

La distensión pulmonar previa a la administración de surfactante también es importante. Cuando se administra presión de distensión con la finalidad de reclutar

alveolos previa a la administración de surfactante en el modelo animal de síndrome de dificultad respiratoria resulta en una mejoría de la efectividad del tratamiento del surfactante al facilitar la distribución del surfactante de manera homogénea, mejor oxigenación, ventilación, volumen corriente y mecánica pulmonar (72, 73).

En recién nacidos prematuros con riesgo de síndrome de dificultad respiratoria la aplicación de distensión pulmonar por medio de ventilación de alta frecuencia antes de la administración de surfactante reduce la necesidad de apoyo ventilatorio, tratamiento con surfactante, acorta el cuidado intensivo neonatal y estancia hospitalaria, y por lo tanto costos hospitalarios (74).

En recién nacidos de muy bajo peso con síndrome de dificultad respiratoria ya establecido, el reclutamiento alveolar con la aplicación previa de ventilación de alta frecuencia oscilatoria permite usar el surfactante de manera más selectiva sin influir el pronóstico negativamente (75).

Incluso existe un estudio que demuestra que el CPAP aplicado de manera inmediata a recién nacidos menores de 28 semanas al nacimiento constituye una alternativa a la intubación y la profilaxis con surfactante (84).

Por lo tanto, de acuerdo a lo presentado anteriormente, si se administrase el surfactante lo más rápido posible después del nacimiento entonces al estar los alveolos aún reclutados con líquido podría obtenerse una mejor distribución de surfactante, previniendo el síndrome de dificultad respiratoria y por lo tanto disminuyendo el tiempo y el grado de dependencia de oxígeno en recién nacidos de alto riesgo.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido es una enfermedad con alta morbimortalidad neonatal, que se previene en grupos de alto riesgo con la aplicación de surfactante profiláctico.

Para prevenir el síndrome de dificultad respiratoria en grupos de alto riesgo, la rapidez de inicio de surfactante profiláctico es fundamental. En la literatura se recomienda la aplicación de surfactante antes de los treinta y preferentemente antes de los quince minutos de vida, ya que es en este tiempo cuando los alveolos o sáculos de un pulmón inmaduro se encuentran expandidos todavía por líquido pulmonar. De esta forma el surfactante administrado intratraqueal puede distribuirse mejor y prevenir el síndrome de dificultad respiratoria de manera más eficaz.

Debido a que la mayor parte de los estudios que utilizan surfactante profiláctico han utilizado el minuto 30 de vida como el umbral para considerar la aplicación de surfactante como profiláctica, esto se ha adoptado en las recomendaciones para su aplicación. Sin embargo, la estabilización inicial de los recién nacidos a quienes se aplica surfactante profiláctico con frecuencia requiere más de los quince minutos recomendados por algunos autores, por lo que con frecuencia se puede transgredir este límite.

No conocemos si existe un efecto entre la rapidez ó demora de aplicación del surfactante en los primeros treinta minutos de vida y las variables pronosticas de los recién nacido con riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria, concretamente el tiempo y grado de dependencia de oxígeno, definitorio de displasia broncopulmonar.

Por lo tanto, se propone el presente estudio para establecer si existe relación entre la rapidez de inicio de surfactante profiláctico y el tiempo de dependencia en recién nacidos de alto riesgo. Esto permitirá priorizar las actividades a la hora de que nace un recién nacido con criterios de aplicación de surfactante profiláctico.



## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es la relación entre la rapidez de inicio del surfactante profiláctico y el tiempo de dependencia de oxígeno en recién nacidos de alto riesgo?

## **HIPÓTESIS.**

La rapidez de inicio de surfactante profiláctico tiene una relación directamente proporcional con el tiempo de dependencia de oxígeno en recién nacidos de alto riesgo.

## **OBJETIVOS**

Objetivo general:

Relacionar la rapidez de inicio del surfactante profiláctico con el tiempo de dependencia de oxígeno en recién nacidos de alto riesgo.

Objetivos secundarios:

Establecer la relación entre la rapidez de inicio del surfactante profiláctico y el tiempo de hospitalización, el requerimiento de oxígeno a las 36 semanas de gestación postmenstruales o al egreso, la prevención de enfermedad de membrana hialina, y la demás morbilidad a corto y largo plazo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **Diseño del estudio**

Estudio retrospectivo, prolectivo, de cohorte retrospectiva, con análisis de regresión entre el tiempo de administración de surfactante profiláctico y el tiempo de dependencia de oxígeno en días.

Se seleccionaron de manera aleatoria los registros de los recién nacidos menores de 1250 gramos y menores de 32 semanas al nacimiento nacidos en el Instituto Nacional de Perinatología entre 2008 a 2010.

Se procedió a revisar los expedientes de los registros seleccionados y se determinó si cumplían con los criterios de entrada.

Se procedió al registro de las variables de interés registradas en el expediente revisando a la vez que los criterios de entrada se respetaran.

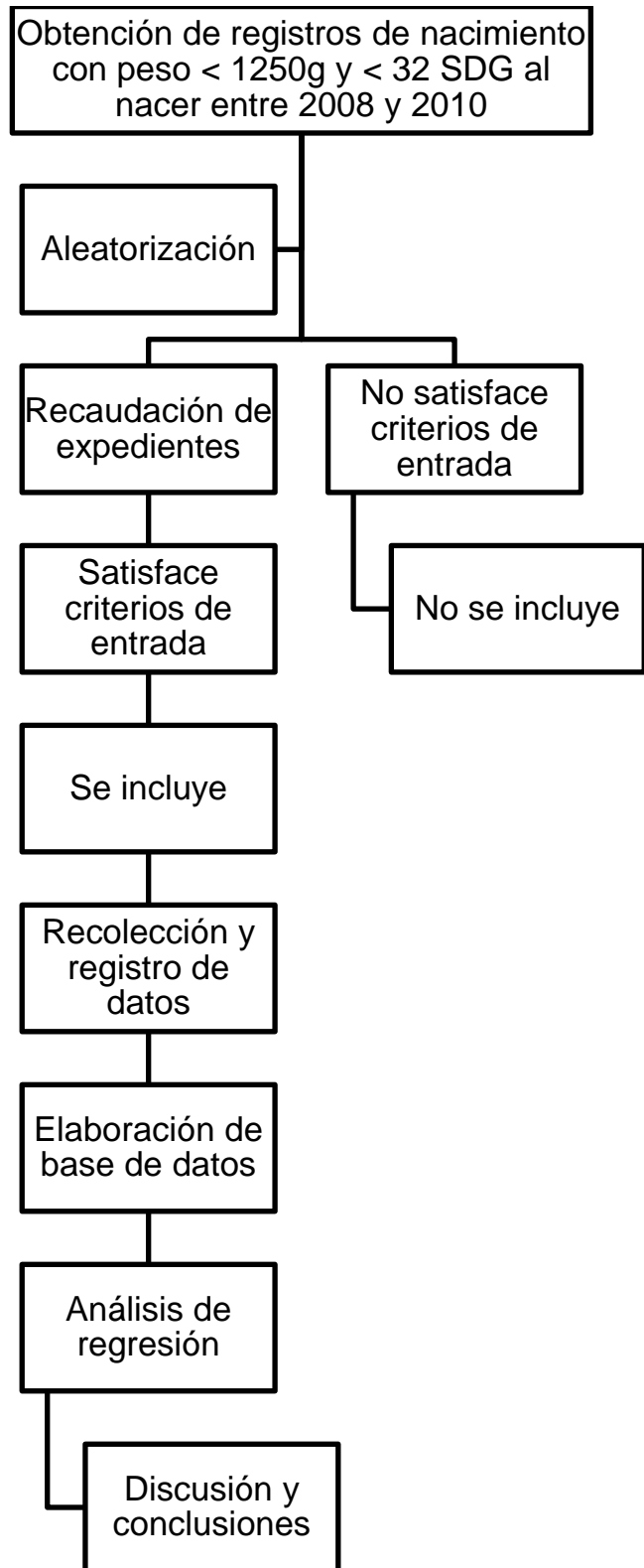
Posteriormente se procedió a la elaboración de una base de datos en Excel® para posteriormente realizar un análisis de regresión en Minitab 15.

### **Población**

Todos los recién nacidos con peso al nacer menor de 1250 gramos y menores de 32 semanas de gestación.

Caracterización del grupo de estudio.

El grupo de estudio consta de todos los recién nacidos con peso al nacer menor a 1250 gramos y con edad gestacional menor a 32 semanas. Es a este grupo al que habitualmente se le aplica surfactante pulmonar exógeno de manera profiláctica. Se tomaron los tres últimos años debido a que es en este periodo donde el poractant alfa se ha utilizado de manera sistemática en el Instituto Nacional de Perinatología.



### **Criterios de inclusión.**

- Peso menor de 1250 g
- Edad gestacional menor de 32 semanas
- Que haya recibido surfactante de origen animal (Poractant alfa):
  - Antes del minuto 30 de vida
  - Con intención profiláctica (Sin haber presentado dificultad respiratoria previa)
- Contar con registro completo de las variables de estudio

### **Criterios de no inclusión.**

- Haber recibido surfactante de manera incorrecta
  - Dosis incorrecta
- Hidrocefalia congénita
- Falla respiratoria condicionada por restricción del tórax
- Defectos de pared abdominal
- Hidropesía fetal/ascitis
- Defectos cromosómicos/síndromes genéticos
- Inmunodeficiencias congénitas y adquiridas
- Errores innatos del metabolismo
- Cardiopatías congénitas con repercusión hemodinámica y ventilatoria
- Haber permanecido hospitalizado ó intubado por tiempo prolongado por razones ajenas al síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido ó sus complicaciones
- Que se haya trasladado el paciente a otro hospital

### **Criterios de exclusión.**

- Comportamiento inusual de uno de los datos con respecto al resto.
- Registro incompleto de variables distintas a la independiente y dependiente.

### **Criterios de eliminación.**

- Registro incompleto de variable independiente o dependiente.

### **Tamaño de la muestra**

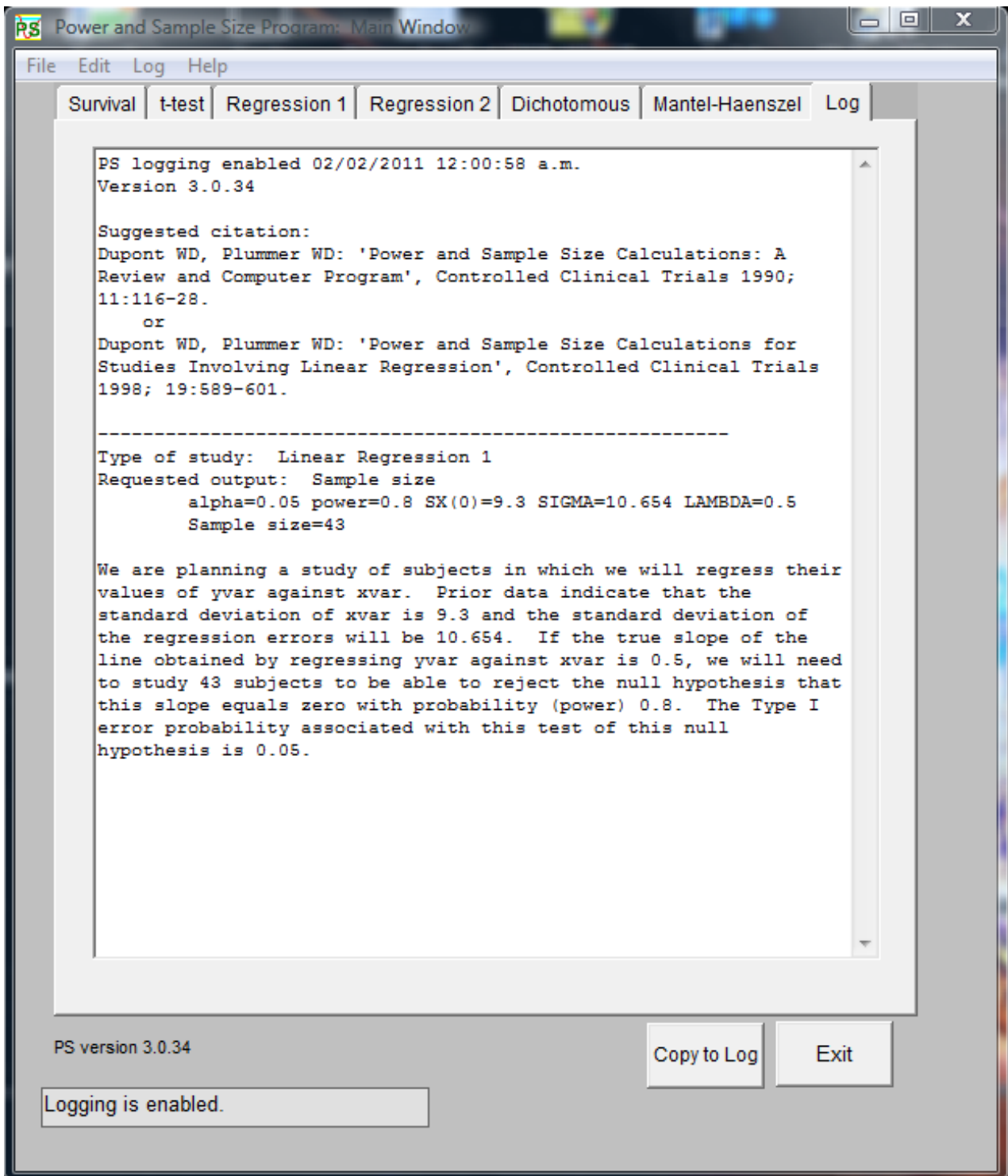
Se inició un estudio piloto con un tamaño de muestra calculado de manera empírica en 40 (5 a 10 veces más el número de variables consideradas a correlacionar: peso al nacer, edad gestacional, tiempo de dependencia de oxígeno, rapidez de inicio de surfactante), con lo que se obtuvieron datos para recalcularlo.

Una vez que se conto con los datos se utilizó el programa Power Sample and Size Program versión 3.0.34. Se introdujo la desviación estándar obtenida en el estudio que fue de 9.3 para la rapidez de inicio de surfactante profiláctico y se pidió calcular muestra para una pendiente de 0.5 (Asumiendo que por cada minuto que se tarda la aplicación de surfactante la dependencia de oxígeno incrementa 0.5 días) y un coeficiente de correlación de al menos 0.4.

El tamaño de muestra obtenido fue de 43 pacientes con este programa. En la siguiente página se muestra la pantalla que ilustra los resultados del cálculo.

### **Grupo de estudio**

Se seleccionaron expedientes de los recién nacidos con peso al nacer menores de 32 semanas y con peso al nacer menor a 1250 gramos mediante muestreo aleatorio simple, hasta completar el tamaño de muestra.



## **Variables de estudio**

### **Variable Independiente.**

#### Rapidez de inicio de surfactante profiláctico

- Categoría: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de análisis: minutos.
- Definición operacional: es el tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta la aplicación del surfactante en su modalidad profiláctica: antes de los 30 minutos de vida y sin presencia de dificultad respiratoria. Entre menor es el tiempo desde el momento de nacimiento hasta la aplicación de surfactante profiláctico se considera más rápida la aplicación.

### **Variable dependiente**

#### Tiempo de dependencia de oxígeno

- Categoría: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de análisis: días.
- Definición operacional: es el tiempo que el paciente requiere alguna forma de administración de oxígeno, ya sea por medio de intubación endotraqueal, con administración de presión continua a la vía aérea (CPAP por sus siglas en Inglés) nasal, con cámara cefálica, puntas nasales o indirecto.

### **Otras variables.**

#### Requerimiento de oxígeno a las 36 semanas de gestación postmenstruales o al egreso

- Categoría: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de análisis: unidades porcentuales.

- Definición operacional: es la fracción inspirada de oxígeno ( $FiO_2$ ) que el paciente requiere a las 36 semanas de gestación postmenstruales para mantener una saturación de oxígeno arriba del 88%.

#### Edad gestacional.

- Categoría: Cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de análisis: Semanas.
- Definición operacional: Es la edad gestacional obtenida por fecha de última menstruación cuando es confiable y por método de nuevo Ballard (76) o Capurro A (77) cuando la fecha de última menstruación no es confiable.

#### Peso al nacimiento.

- Categoría: Cuantitativa.
- Escala de medición: Continua.
- Unidad de análisis: Gramos.
- Definición operacional: El peso del participante en gramos obtenido al nacer.

#### Tiempo de instilación de surfactante.

- Categoría: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de análisis: Minutos.
- Definición operacional: es el tiempo que dura en completarse la instilación del surfactante desde que se inicia hasta que termina, registrada el expediente clínico del participante en el formato correspondiente y corroborado por la nota de enfermería.

#### Condición materna 1, 2 y 3.

- Categoría: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.



- Unidad de análisis: dicotómica.
- Definición operacional. Es la presencia de todo diagnóstico de base y ocurrido durante la gestación de la madre del participante, motivo de su control en el Instituto Nacional de Perinatología.

#### Corioamnioitis

- Categoría: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.
- Unidad de análisis: dicotómica.
- Definición operacional. Es la presencia del diagnóstico de corioamnioitis materna registrada en el expediente clínico.

#### Infección genitourinaria activa.

- Categoría: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.
- Unidad de análisis: dicotómica.
- Definición operacional. Es la presencia del diagnóstico de infección genitourinaria activa materna en cualquiera de sus vertientes (vaginitis, cervicovaginitis, uretritis, cistitis, pielonefritis infección de vías urinarias) registrada en el expediente clínico.

#### Tiempo de ruptura de membranas.

- Categoría: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de análisis: horas.
- Definición operacional. Es el tiempo registrado en el expediente del participante desde que se rompen las membranas amnióticas hasta el momento del nacimiento.

### Vía de nacimiento.

- Categoría: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.
- Unidad de análisis: parto, cesárea.
- Definición operacional: es la vía de nacimiento documentada en el expediente clínico del participante.

### Apgar al minuto 1.

- Categoría: cualitativa.
- Escala de medición: ordinal.
- Unidad de análisis: 0 al 10.
- Definición operacional. Es la puntuación de Apgar registrada al minuto de vida registrada en el expediente clínico del participante.

### Apgar al minuto 5.

- Categoría: cualitativa
- Escala de medición: ordinal.
- Unidad de análisis: 0 al 10.
- Definición operacional: es la puntuación de Apgar registrada al minuto 5 de vida registrada en el expediente clínico del participante.

### Administración de esteroides prenatales.

- Categoría: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.
- Unidad de análisis: dicotómica.
- Definición operacional: es el antecedente materno de haber recibido un esquema de esteroides prenatales en el tercer trimestre de la gestación, registrado en el expediente.

### Tiempo de hospitalización.

- Categoría: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de análisis: días.
- Definición operacional: es el tiempo transcurrido desde que el paciente nace hasta que se egresa a su domicilio.

### Síndrome de dificultad respiratoria.

- Categoría: cualitativa.
- Escala de medición: ordinal.
- Unidad de análisis: no presentó, grado I, grado II, grado III y grado IV.
- Definición operacional. Es la presencia del diagnóstico de cualquier grado de síndrome de dificultad respiratoria atribuido a deficiencia de surfactante o inmadurez pulmonar en el expediente clínico posterior a la aplicación de surfactante.

### Aplicación de surfactante de rescate.

- Categoría: Cualitativa.
- Escala de medición: Nominal.
- Unidad de análisis: No, Si: número de aplicaciones.
- Definición operacional: Es la aplicación de surfactante después de los primeros 30 minutos de vida, la cual puede repetirse en más de una ocasión.

### Atelectasias postsurfactante.

- Categoría: cualitativa.
- Escala de medición: Nominal.
- Unidad de análisis: dicotómica.
- Definición operacional. Es el diagnóstico de atelectasias posterior a la aplicación de surfactante pulmonar exógeno registrado en el expediente clínico del participante.

### Desarrollo de sepsis temprana.

- Categoría: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.
- Unidad de análisis: dicotómica.
- Definición operacional. Es la presencia del diagnóstico de sepsis temprana en el expediente clínico.

### Estado de choque

- Categoría: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.
- Unidad de análisis: dicotómica.
- Definición operacional. Es el diagnóstico de choque posterior a la aplicación de surfactante pulmonar exógeno registrado en el expediente clínico del participante.

### Síndrome de fuga aérea.

- Categoría: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.
- Unidad de análisis: dicotómica.
- Definición operacional. Es la presencia del diagnóstico de síndrome de fuga aérea en cualquiera de sus vertientes (enfisema intersticial, neumotórax, neumomediastino, o neumoperitoneo) en el expediente clínico posterior a la aplicación de surfactante.

### Hemorragia pulmonar.

- Categoría: cualitativa.
- Escala de medición: Nominal.
- Unidad de análisis: dicotómica.

- Definición operacional. Es el diagnóstico de hemorragia pulmonar posterior a la aplicación de surfactante pulmonar exógeno registrado en el expediente clínico del participante.

#### Sepsis neonatal tardía.

- Categoría: cualitativa.
- Escala de medición: Nominal.
- Unidad de análisis: dicotómica.
- Definición operacional. Es el diagnóstico de sepsis neonatal tardía posterior a la aplicación de surfactante pulmonar exógeno registrado en el expediente clínico del participante.

#### Hemorragia intracraneal.

- Categoría: Cualitativa.
- Escala de medición: Ordinal.
- Unidad de análisis:
  - Sin hemorragia.
  - Hemorragia intraventricular grado I.
  - Hemorragia intraventricular grado II.
  - Hemorragia intraventricular grado III.
  - Hemorragia intraventricular grado IV.
- Definición operacional: Definido como la presencia de hemorragia detectada por ultrasonido transfontanelar durante su estancia hospitalaria, según la clasificación de Papile (80, 81, 82), documentada en el expediente clínico del participante.

#### Persistencia del conducto arterioso.

- Categoría: Cualitativa.
- Escala de medición: Nominal.
- Unidad de análisis:
  - Sin conducto arterioso.

- Conducto arterioso sin repercusión cardiorrespiratoria.
- Conducto arterioso con repercusión cardiorrespiratoria.
- Definición operacional: Es el desarrollo subsecuente de persistencia de conducto arterioso corroborado por ecocardiograma por un cardiólogo pediátrico cuya nota de valoración se encuentra en el expediente clínico del participante.

#### Persistencia del conducto arterioso con requerimiento de cirugía.

- Categoría: cualitativa.
- Escala de medición: Nominal.
- Unidad de análisis: dicotómica.
- Definición operacional. Es el diagnóstico de persistencia del conducto arterioso posterior a la aplicación de surfactante pulmonar exógeno cuyo tratamiento quirúrgico esté documentado en el expediente clínico del participante mediante hoja postquirúrgica del cirujano, anestesiólogo ó enfermería quirúrgica.

#### Grado de retinopatía de la prematurez.

- Categoría: Cualitativa.
- Escala de medición: Ordinal.
- Unidad de análisis:
  - Sin retinopatía.
  - Etapa 1. Línea de demarcación. Un borde simple de la línea observada a nivel de los límites de los vasos que dividen a la retina vascular de la avascular.
  - Etapa 2. Reborde. La estructura lineal de la etapa previa adquirió volumen en estos momentos, y se ha elevado por encima de la superficie de la retina para convertirse en reborde.
  - Etapa 3. Reborde con proliferación fibrovascular extrarretiniana

- Etapa 4. Desprendimiento subtotal de retina. Las fuerzas de tracción desarrolladas por el proliferativo en el gel vitreo o sobre las superficies retinianas dan por resultado un desprendimiento de retina del tipo de tracción.
      - 4A. Desprendimiento subtotal que no afecta la fovea.
      - 4B. Desprendimiento subtotal que afecta la fovea.
    - Etapa 5. Desprendimiento total de retina.
  - Definición operacional: Es la lesión proliferativa de los vasos retinianos de etiología multifactorial que puede presentarse en los lactantes con antecedente de nacimiento prematuro y que afecta la visión. Confirmada mediante un especialista en oftalmología mediante exploración armada en etapas a la edad de 56 días o posterior (83).

#### Leucomalacia periventricular.

- Categoría: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.
- Unidad de análisis: dicotómica.
- Definición operacional. Es el diagnóstico de leucomalacia periventricular en cualquier grado posterior a la aplicación de surfactante pulmonar exógeno registrado en el expediente clínico del participante.

#### Parálisis cerebral infantil.

- Categoría: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.
- Unidad de análisis: dicotómica.
- Definición operacional. Es el diagnóstico de parálisis cerebral infantil a los dos años de vida de un paciente al cual se le administró surfactante pulmonar exógeno registrado en el expediente clínico del participante durante su seguimiento pediátrico.

### Alteraciones del lenguaje.

- Categoría: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.
- Unidad de análisis: dicotómica.
- Definición operacional. Es el diagnóstico de alteración del lenguaje de un paciente al cual se le administró surfactante pulmonar exógeno registrado en el expediente clínico del participante durante su seguimiento pediátrico.

### Alteraciones motoras gruesas.

- Categoría: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.
- Unidad de análisis: dicotómica.
- Definición operacional. Es el diagnóstico de alteraciones motoras gruesas de un paciente al cual se le administró surfactante pulmonar exógeno registrado en el expediente clínico del participante durante su seguimiento pediátrico.

### Alteraciones motoras finas.

- Categoría: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.
- Unidad de análisis: dicotómica.
- Definición operacional. Es el diagnóstico de alteraciones motoras finas de un paciente al cual se le administró surfactante pulmonar exógeno registrado en el expediente clínico del participante durante su seguimiento pediátrico.

### Valoración neuroconductual.

- Categoría: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.
- Unidad de análisis: dicotómica.



- Definición operacional. Es el diagnóstico de alteraciones en la valoración neuroconductual de un paciente al cual se le administró surfactante pulmonar exógeno registrado en el expediente clínico del participante durante su seguimiento pediátrico.

#### Puntuación MDI.

- Categoría: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de análisis: puntos porcentuales.
- Definición operacional: es la puntuación del Mental Developmental Index (MDI) de la escala de Bayley valorada al año de edad y documentada en el expediente clínico del participante (78, 79).

#### Puntuación PDI.

- Categoría: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de análisis: puntos porcentuales.
- Definición operacional: es la puntuación del Psychomotor Developmental Index de la escala de Bayley valorada al año de edad y documentada en el expediente clínico del participante (78, 79).

#### Umbral auditivo en el primer trimestre

- Categoría: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de análisis: decibeles.
- Definición operacional: es el umbral auditivo determinado por la evaluación de potenciales evocados auditivos en el primer trimestre de vida postnatal.

#### Umbral auditivo en el segundo trimestre

- Categoría: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.

- Unidad de análisis: decibeles.
- Definición operacional: es el umbral auditivo determinado por la evaluación de potenciales evocados auditivos en el segundo trimestre de vida postnatal.

### **Método de muestreo**

Muestreo aleatorio simple. Se solicitó a Excel® generarse números aleatorios entre 1 y 512 con hasta cinco columnas que realizaran nuevamente la aleatorización en caso de presentarse repetición. Enseguida se solicitaron al archivo clínico los registros hasta completar el tamaño de muestra.

### **Método analítico**

Se realizó estadística descriptiva para todas las variables cualitativas y cuantitativas. Para el análisis de correlación se utilizó el método estándar para el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson. Para la prueba de hipótesis del coeficiente de correlación se empleó la prueba t para coeficientes de correlación:

$$t = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$$

Con  $n - 2$  grados de libertad. Una vez conocido el valor de t se procedió al cálculo de p. Asimismo si existiese significancia del coeficiente de correlación se procedió al cálculo del coeficiente de regresión para la variable respectiva. Se procedió al análisis multivariado para las variables que resultaron con una correlación significativa.

Para corroborar los resultados se usó el programa Minitab 15.

## RESULTADOS

Se encontraron 512 registros de recién nacidos con peso al nacer menor de 1250 gramos y edad gestacional menor a 32 semanas entre enero del 2008 y diciembre del 2010. De ellos se eligieron de manera aleatoria 46 registros que satisfacían completamente los criterios de entrada. Se eliminaron dos debido a que no contenían registro de la rapidez de inicio de surfactante profiláctico. Otro más se eliminó debido a que no contenía información del tiempo de ventilación mecánica y de dependencia de oxígeno. Hubo un paciente que se incluyó y que había recibido el surfactante al minuto 34 pero que fue con intención profiláctica, debido a que al momento de la administración no presentaba dificultad respiratoria y la demora se atribuyó a los procedimientos iniciales para estabilización del paciente. Se eliminó un participante más debido a que aunque la aplicación de surfactante fue con intención profiláctica se aplicó hasta el minuto 70. De los cincuenta registros iniciales terminaron siendo útiles solamente cuarenta y seis.

### Estadísticas descriptivas

Las estadísticas descriptivas se resumen en el Anexo 1 y la Tabla 3.

Tabla 3. Descripción de la población en estudio.

Variable cualitativa/nominal	Conteo	Sujetos con información disponible	Porcentaje
Género		46	
Hombre	23		50
Mujer	23		50
Sobrevivió	44	46	95.65
Esteroides prenatales	24	46	52.1
Ninguno	22		47.83
Completo	5		10.87
Incompleto	19		41.3
Coriaomniotitis	4	45	91.11
Infección GU activa	44	44	38.64

<b>Variable cualitativa/nominal</b>		<b>Conteo</b>	<b>Sujetos con información disponible</b>	<b>Porcentaje</b>
Vía de nacimiento			46	
	Cesárea	38		82.61
	Parto	8		17.39
Valoración de la edad gestacional			46	
	Ballard	25		54.35
	Capurro	1		2.17
	FUM	20		43.48
Reaplicaciones de surfactante		6	46	13.04
	0	40		86.96
	1	6		13.04
Atelectasia postsurfactante		7	46	15.22
Sepsis temprana		37	46	80.43
Estado de Choque		2	45	4.44
Fuga Aérea		1	42	2.38
Hemorragia intraventricular		8	41	19.5
	No desarrolló	33		80.49
	Grado I	7		17.07
	Grado II	1		2.44
Hemorragia pulmonar		0	41	0
Sepsis tardía		16	43	37.21
Ducto arterioso persistente		7	45	15.56
Cirugía para ducto arterioso		4	43	9.3
Retinopatía del prematuro		11	46	23.9
	No desarrolló	35		76.09
	Etapa 1	9		19.57
	Etapa 2	2		4.35
Convulsiones		6	42	14.29
Leucomalacia periventricular		3	41	7.32
Parálisis cerebral infantil		0	20	0
Alteraciones del lenguaje		9	32	28.13
Alteraciones motoras gruesas		11	33	33.33
Alteraciones motoras finas		6	33	18.18
Valoración neuroconductual anormal		22	34	64.71

### **Datos maternos.**

La edad materna promedio fue de 29.07 años y la mayoría de las madres eran sanas (39.13%). De las que tenían indicación médica para el seguimiento la mayoría tenía diagnóstico de Preeclampsia (21.74%) y la segunda causa era infertilidad (13.04%). La tercera causa era diabetes gestacional (8.7%).

La mayoría de las mujeres no habían recibido esquema de esteroides prenatales (47.83%). Diecinueve (41.3%) habían recibido un esquema incompleto y cinco (10.87%) un esquema completo.

La información sobre infecciones genitourinarias y corioamnioitis se encontró disponible en 44 (95.6%) y 45 (97.8%) sujetos respectivamente. Diecisiete mujeres (36.9%) cursaban con infección genitourinaria activa al momento del nacimiento, cuatro (8.8%) tuvieron criterios de corioamnioitis y veintiún mujeres (45.6%) tuvieron ruptura de membranas antes del nacimiento. La mediana para ruptura de membranas en las mujeres que la presentaron fue de 24 horas, con un rango intercuartil de 5 a 144 horas.

### **Datos neonatales.**

De los 46 registros examinados 23 correspondían a recién nacidos del género masculino (50%) y 23 al género femenino (50%). Treinta y ocho (82.61%) sujetos fueron nacidos por cesárea y el resto por parto vaginal. El peso promedio al nacer fue de 1025.7 g (DE 190.1 g) y la edad gestacional de 29.2 semanas (DE 1.71 semanas). La edad gestacional fue determinada por fecha de última menstruación en 20 sujetos (43.4%), por valoración de Ballard en 25 sujetos (54.3%), y por valoración de Capurro en 1 sujeto (2.1%).

La puntuación de Apgar al minuto estuvo disponible en todos los sujetos. Al minuto tuvo una mediana de 7 con un rango de 3 a 9, y a los 5 minutos fue de 8 con un rango de 4 a 9.

La rapidez de inicio de surfactante profiláctico tuvo una mediana de 23.0 minutos con un rango de 8 a 34 minutos. El tiempo utilizado para la instilación del surfactante estuvo disponible en 44 sujetos (95.6%) y fue de 5 minutos (rango 1 a 8).

Catorce sujetos (30.4%) desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido. La mayoría de ellos (17.39%) desarrolló síndrome de dificultad respiratoria grado II, tres de ellos grado I (6.52%), dos de ellos grado III (4.35%) y uno de ellos grado IV (2.17%). Seis sujetos requirieron reaplicación de surfactante con al menos una dosis.

El tiempo de hospitalización medio fue de 29.07 días, con una desviación estándar de 6.9 días.

La información de la radiografía de tórax posterior a la aplicación de surfactante estuvo disponible en todos los sujetos; la información de la tensión arterial y el estado hemodinámico en 45 sujetos (97.8%) y del ultrasonido transfontanelar en 41 sujetos (89.1%). Siete sujetos (15.2%) desarrollaron atelectasias postsurfactante, dos sujetos (4.4%) desarrollaron cuadro de choque atribuible a otras causas distintas del surfactante, y la hemorragia intraventricular se presentó en 9 sujetos (19.5%). Cuarenta y cinco sujetos (97.8%) recibieron tratamiento profiláctico con indometacina. Siete sujetos (17.07%) presentaron hemorragia intraventricular grado I y un sujeto (2.4%) presentó hemorragia intraventricular grado II. No hubo casos entre los sobrevivientes de hemorragia intraventricular severa (grados III y IV). No observamos ningún caso de hemorragia pulmonar ni de síndrome de fuga aérea.

El tiempo de dependencia de oxígeno fue en promedio de 51 días, con un rango de 1 a 118 días. La fracción inspirada de oxígeno a las 36 semanas postconcepcionales, 56 días de vida o al alta fue en promedio de 25%, con un rango de 21 a 40%.

La información sobre sepsis neonatal temprana estuvo disponible en todos los sujetos, sobre sepsis neonatal tardía en 43 sujetos (93.4%) y sobre ducto arterioso persistente en 45 sujetos (97.8%). La sepsis neonatal temprana se presentó en 9 sujetos (19.57%), la sepsis tardía en 16 sujetos (37.2%) y el ducto arterioso persistente en 7 sujetos (15.56%). De ellos 4 (57.1%) requirieron cierre quirúrgico del conducto.

La valoración oftalmológica estuvo disponible en todos los sujetos y la información sobre crisis convulsivas en 42 (91.3%). La retinopatía de la prematuridad se

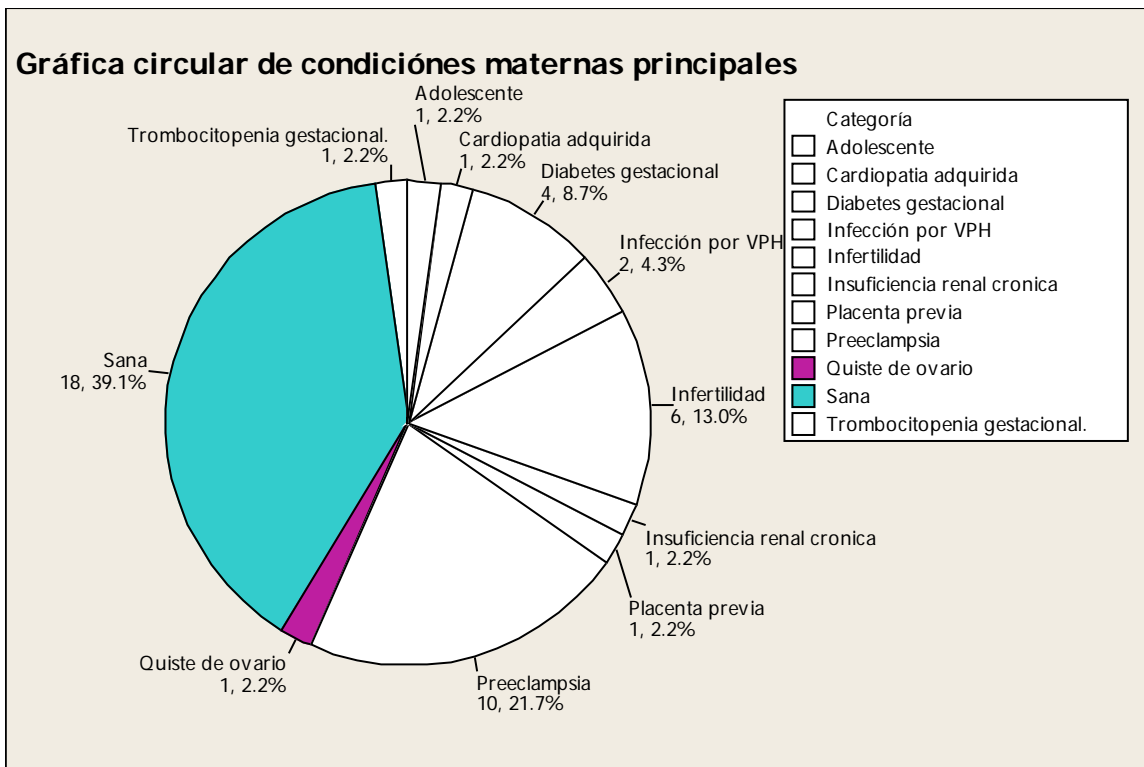
presentó en 11 sujetos (23.9%), de los cuales 9 fueron de etapa 1 (19.5%) y 2 de etapa 2 (4.3%). Las crisis convulsivas se presentaron en 6 sujetos (14.2%).

La información sobre leucomalacia periventricular estuvo disponible en 41 sujetos (89.1%) y sobre datos referentes a parálisis cerebral en 20 sujetos (43.4%). Tres sujetos (7.3%) desarrollaron leucomalacia periventricular y ninguno de los registrados desarrolló parálisis cerebral infantil.

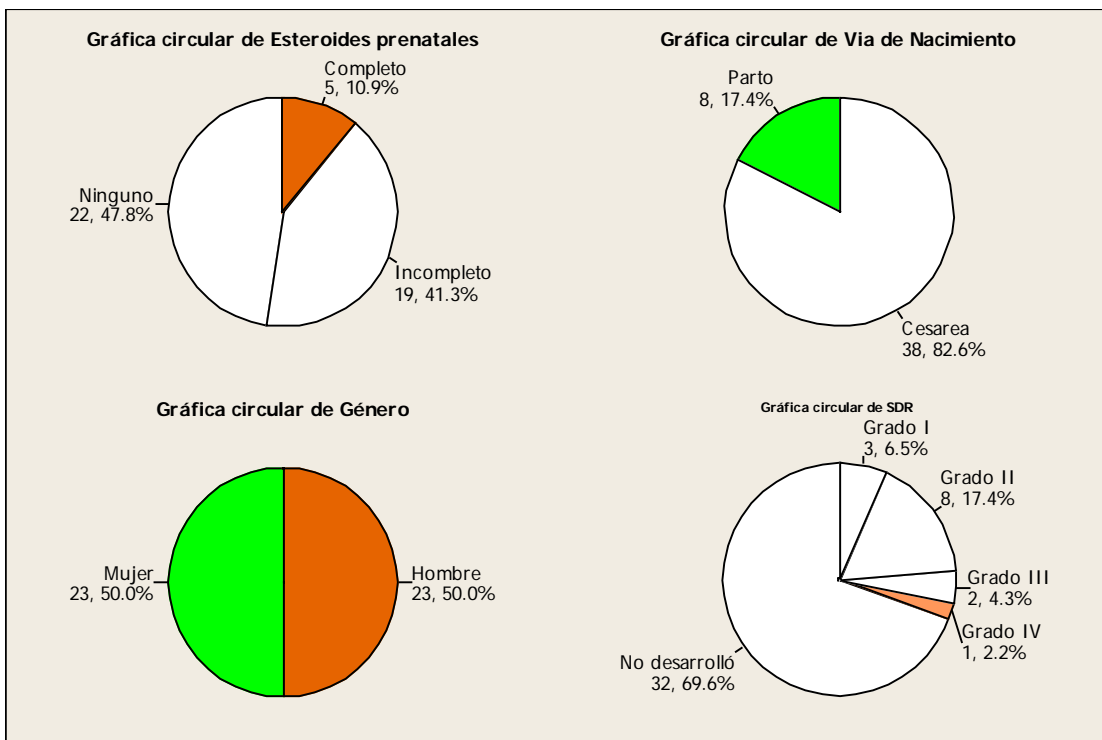
La valoración del lenguaje estuvo disponible en 32 sujetos (69.5%), la valoración de las habilidades motoras finas en 33 (71.7%), habilidades motoras gruesas en 33 (71.7%), y la valoración neuroconductual en 34 (73.9%) sujetos. Las alteraciones del lenguaje estuvieron presentes en 9 sujetos (28.1%), las alteraciones motoras gruesas en 11 sujetos (33.3%), las motoras finas en 6 sujetos (18.2%) y la valoración neuroconductual fue anormal en 12 sujetos (35.3%).

Las puntuaciones MDI y PDI estuvieron disponibles en 17 sujetos (36.9%). En el seguimiento la puntuación MDI fue en promedio de 81, con un rango de 64 a 122. La puntuación PDI fue en promedio 87, con un rango de 54 a 106.

La medición del umbral auditivo en el primer trimestre estuvo disponible en 33 sujetos (71.7%) y en el segundo trimestre en 26 sujetos (56.5%). La mediana del umbral auditivo en el primer trimestre fue de 40dB (rango 20 a 50 dB), mientras que en el segundo trimestre la mediana fue de 20 dB (Rango 15 a 50 dB).

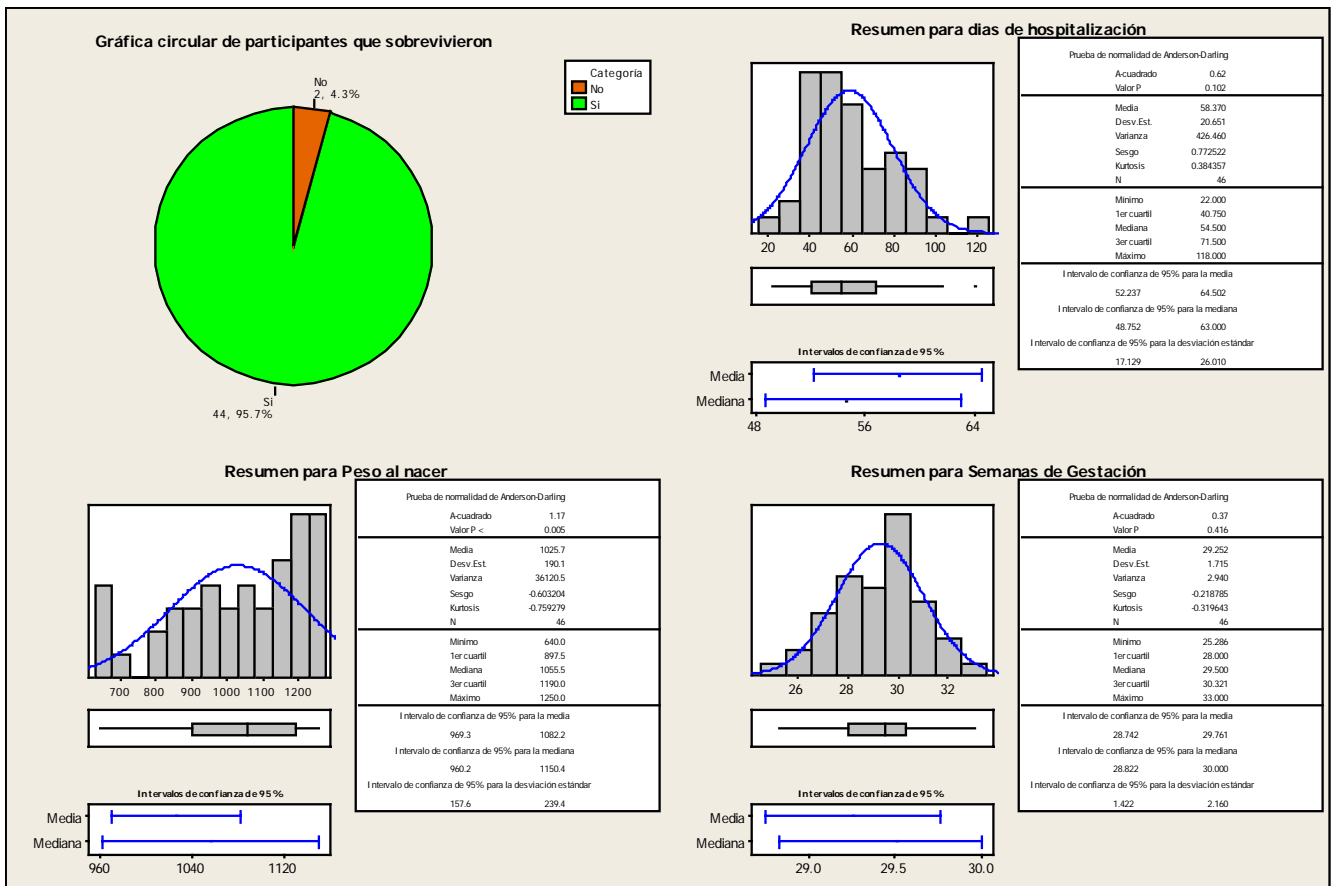


**Figura 6.** Morbilidad materna de las madres de los participantes. VPH: virus de papiloma humano.

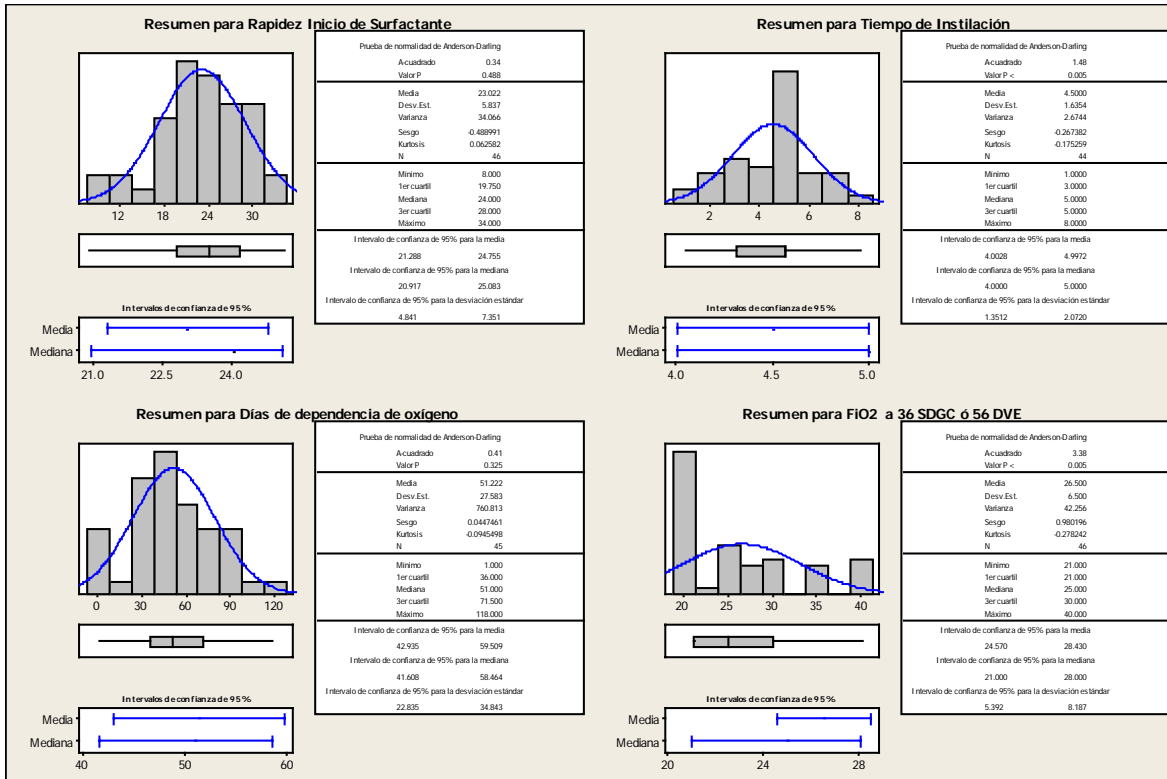


**Figura 7.** Gráfica esteroides prenatales, vía de nacimiento, género del recién nacido y del síndrome de dificultad respiratoria. SDR: síndrome de dificultad respiratoria.

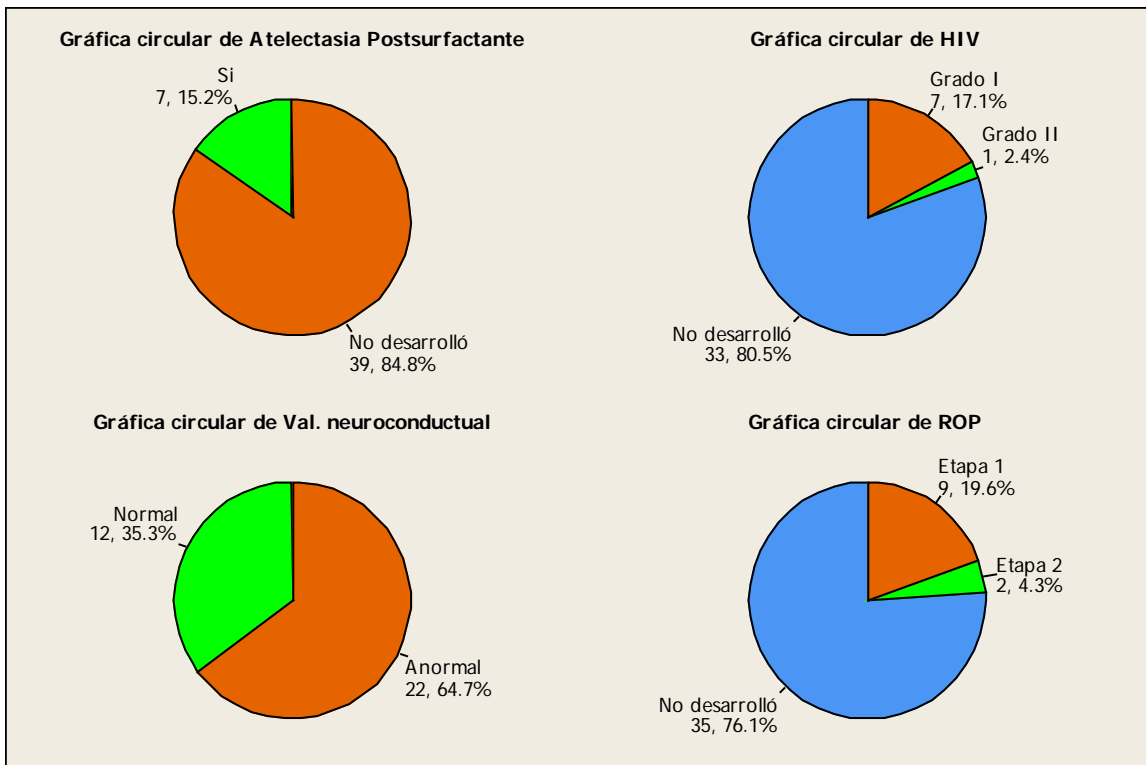




**Figura 8.** Gráfica de mortalidad, días de hospitalización, peso al nacimiento, y semanas de gestación de los participantes.



**Figura 9.** Estadísticas y gráficas para la rapidez de inicio de surfactante, tiempo de instilación del mismo, días de dependencia de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno.  $FiO_2$ : fracción inspirada de oxígeno. SDGC: semanas de gestación corregidas (postconcepcionales). DVE: días de vida extrauterina.



**Figura 10.** Gráficas de frecuencia y proporción de atelectasias postsurfactante, hemorragia intraventricular (HIV), retinopatía de la prematurez (ROP) y valoración neuroconductual.

## ANÁLISIS

El resumen de análisis de regresión se muestra en las tablas 4 y 5.

### **Análisis de regresión: rapidez de inicio del surfactante profiláctico y días de dependencia de oxígeno.**

Poniendo los días de dependencia de oxígeno como variable de respuesta, el análisis de regresión muestra que el coeficiente de regresión lineal es negativo para la rapidez de inicio de surfactante profiláctico (-0.260). No obstante este coeficiente carece de significancia estadística ( $P = 0.716$ ).

Los coeficientes de regresión entre estas dos variables se vuelven positivos al realizar la transformación logarítmica o radical de los días de dependencia de oxígeno (0.0307 y 0.0203 respectivamente). No obstante tampoco hay significancia estadística de estos coeficientes ( $P = 0.27$  y  $0.74$  respectivamente). El coeficiente R cuadrada ajustado es de 0.0% en los tres casos. Cuando se hace un análisis de regresión polinomial, tampoco se encuentra correlación. Esto se ilustra en la Figura 11.

El despliegue en Minitab 15 de este análisis de regresión se muestra en el Anexo 2.

### **Análisis de regresión de la rapidez de inicio de surfactante profiláctico y $FiO_2$ requerido a las 36 semanas de gestación postconcepcionales o al egreso.**

El análisis de regresión entre estas dos variables poniendo como variable independiente a la rapidez de inicio de surfactante muestra coeficientes negativos en el modelo lineal, después de la transformación logarítmica y radical de la  $FiO_2$  (-0.1052, -0.00732 y -0.01915 respectivamente). No obstante, ninguno de ellos es estadísticamente distinto de cero ( $P = 0.52$ , 0.212 y 0.219 respectivamente). El cuadrado del coeficiente R ajustado es 0.0, 1.3 y 1.2%, y esto es parecido para el modelo polinomial de grado 3. Las gráficas y ecuaciones de correlación se muestran en la Figura 10 y el análisis completo se muestra en el Anexo 3.

El análisis de regresión entre rapidez de inicio de surfactante y días de hospitalización muestra un coeficiente de regresión de -0.450 y un coeficiente R cuadrado ajustado de 0% (P = 0.399).

Para la morbilidad a corto plazo, el coeficiente de regresión logística para la rapidez de inicio de surfactante respecto al desarrollo de atelectasias postsurfactante fue 0.0784 (P = 0.366), para el desarrollo de choque fue de 0.2158 (P = 0.135), para el desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria 0.0566 (P = 0.465), para el desarrollo de ducto arterioso persistente 0.0695 (P = 0.786), para el desarrollo de hemorragia intraventricular 0.0709 (P = 0.656), para el desarrollo de fuga aérea 0.1670 (P = 0.351), y para el desarrollo de convulsiones 0.0809 (P = 0.463).

Para la morbilidad a largo plazo, el coeficiente de regresión logística para la rapidez de inicio de surfactante respecto al desarrollo de retinopatía de la prematuridad fue 0.0596 (P = 0.190), para leucomalacia periventricular 0.1657 (P = 0.127), para alteraciones motoras gruesas 0.0600 (P = 0.383), para alteraciones motoras finas 0.0712 (P = 0.684), y para valoración neuroconductual anormal 0.663 (P = 0.805).

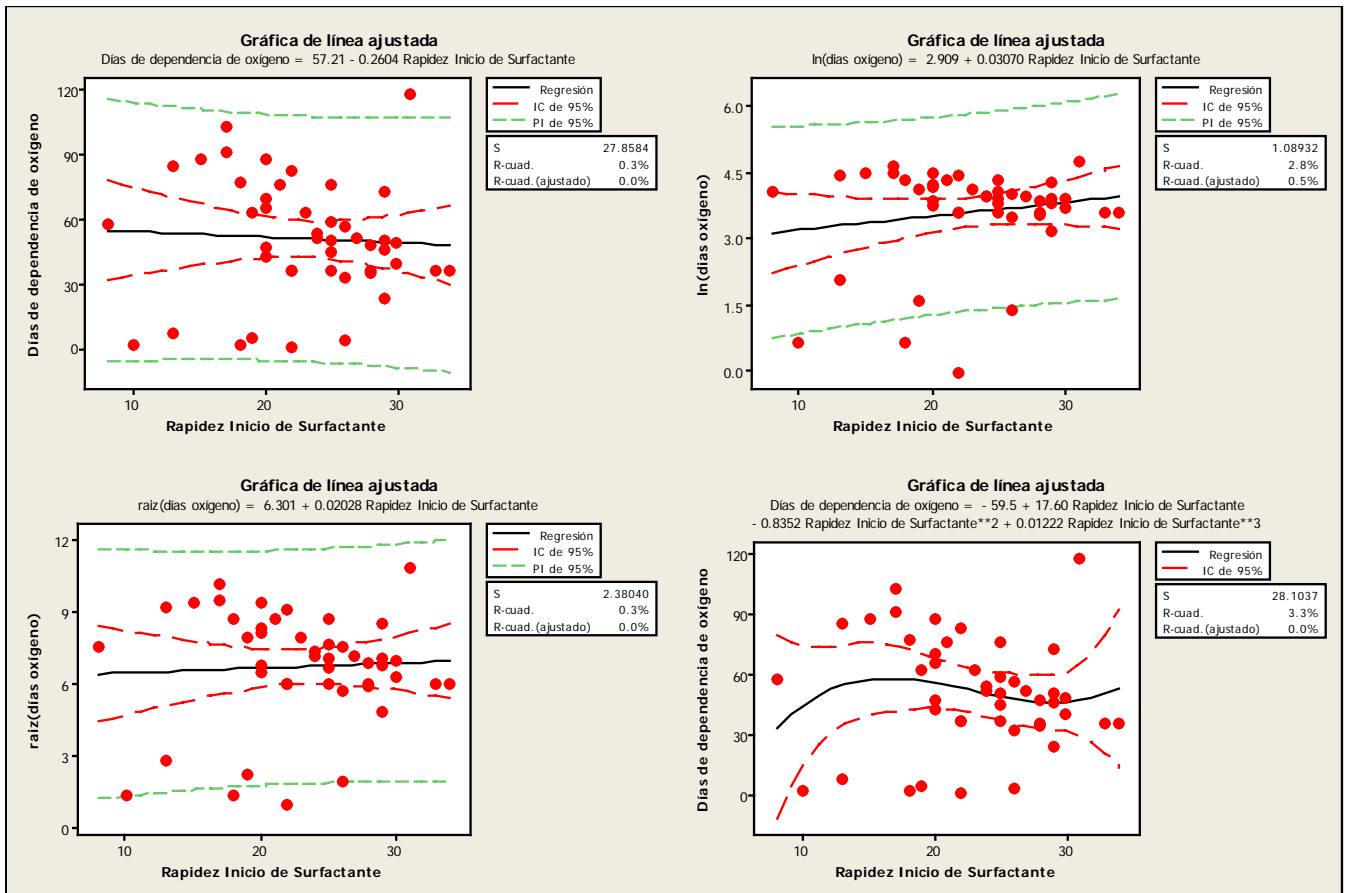
Los respectivos coeficientes de regresión para la rapidez de inicio de surfactante con respecto al MDI fueron -1.1 y 4.2% (P = 0.213); con respecto al PDI fueron +0.632 y 0.0% (P = 0.440); respecto al umbral auditivo en el primer trimestre fueron de +0.252 y 0.0% (P = 0.580); respecto al umbral auditivo en el segundo trimestre fueron +0.153 y 0.0% (P = 0.612). Estos valores no se modificaron sustancialmente al hacer transformaciones logarítmicas y radicales.

Tabla 4. Análisis de regresión entre rapidez de inicio de surfactante profiláctico y las variables cuantitativas continuas. Ln: logaritmo natural. FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno. SDGC: semanas de gestación postmenstruales. MDI: Mental Developmental Index. PDI: Psychomotor Developmental Index. UA: umbral auditivo.

Variable dependiente	No. Observaciones disponibles	r (Pearson)	Coefficiente de regresión	No. Observaciones inusuales	P
Días de Oxígeno	46	-0.056	0.2604	3	0.716
ln(días oxígeno)		0.166	0.0307	5	0.276
√(días oxígeno)		0.051	0.0202	5	0.74
FiO <sub>2</sub> a 36 SDGC	46	-0.181	-0.2019	5	0.228
ln(FiO <sub>2</sub> 36 SDGC)		-0.187	0.0073	3	0.212
√(FiO <sub>2</sub> 36 SDGC)		-0.185	-0.0191	5	0.219
Días hospitalización	46	-0.127	-0.4503	4	0.399
Ln (días Hosp.)		-0.078	-0.0046	3	0.608
√(días Hosp.)		-0.108	-0.0244	3	0.476
MDI	17	-0.319	-1.1002	2	0.213
ln(MDI)		-0.324	-0.0123	2	0.205
√(MDI)		-0.322	-0.0581	2	0.208
PDI	17	0.201	0.0631	3	0.44
ln(PDI)		0.212	0.0087	3	0.414
√(PDI)		0.207	0.0371	3	0.426
Umbral Auditivo 1er trim.	33	0.1	0.2517	2	0.58
ln(UA 1er T)		0.075	0.0044	2	0.678
√(UA 1er T)		0.086	0.0163	2	0.632
Umbral Auditivo 2° trim.	26	0.104	0.1526	4	0.612
ln(UA 2° Trim.)		0.184	0.0096	4	0.367
√(UA 2° Trim.)		0.145	0.0197	4	0.481

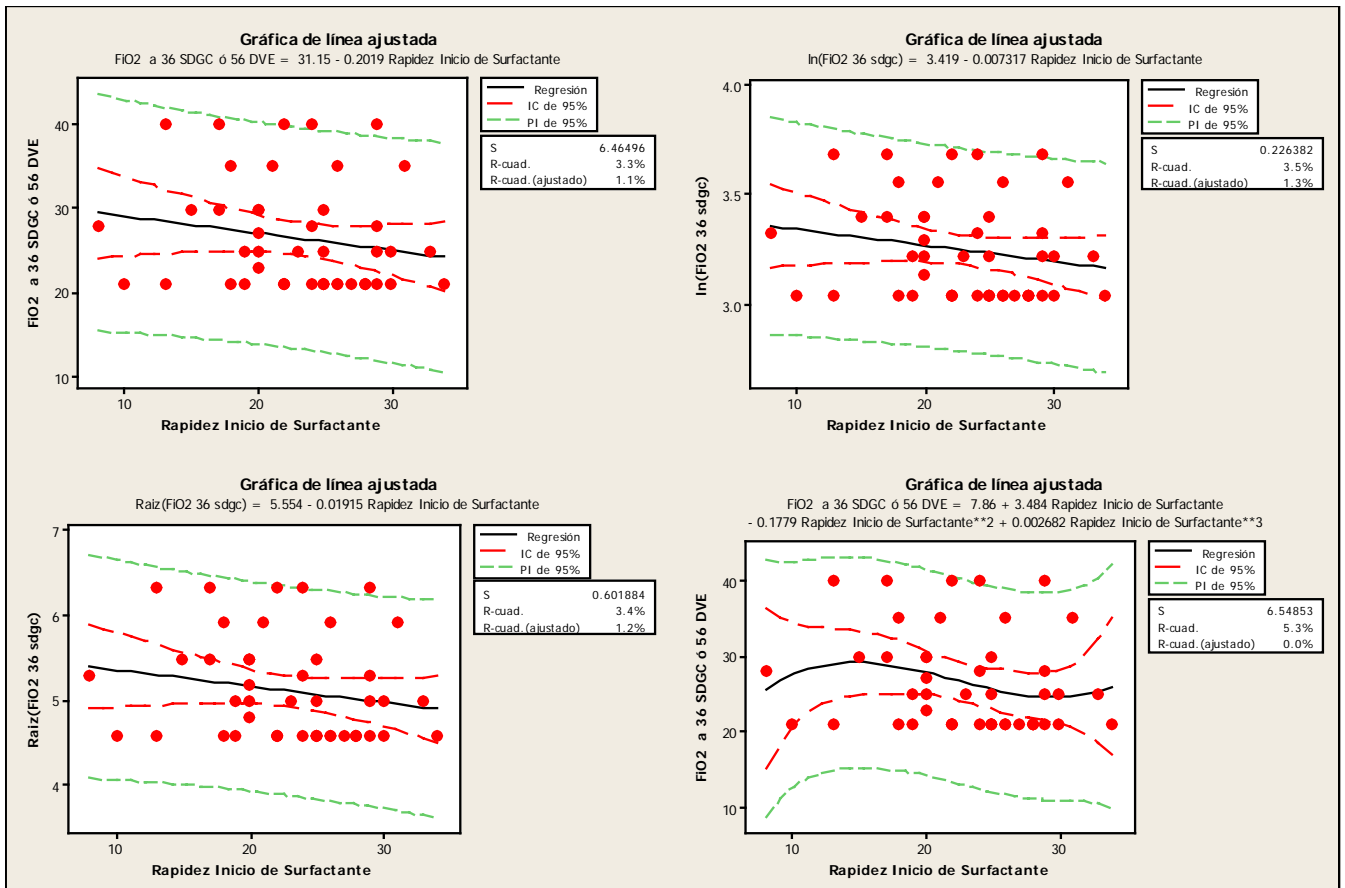
Tabla 5. Análisis de regresión entre la rapidez de inicio de surfactante profiláctico y las variables cualitativas. SDR: síndrome de dificultad respiratoria. PCA: persistencia de conducto arterioso. HIV: hemorragia intraventricular. LMPV: leucomalacia periventricular. ROP: retinopatía de la prematuridad.

Variable de respuesta	No. Observaciones disponibles	r (Spearman)	Coefficiente de regresión	Razón de probabilidades (IC 95%)	Concordancia del modelo predictivo*	P
SDR	46	0.13	-0.0413	0.96 (0.86, 1.07)	0.07	0.465
No. Reaplicaciones surf. Atelectasias postsurfactante	46	0.077	0.0414	1.04 (0.89, 1.22)	0.03	0.604
Síndrome de fuga aérea	42	-0.152	-0.1558	0.86 (0.62, 1.19)	0.03	0.351
Estado de choque	45	0.239	0.3227	1.38 (0.90, 2.11)	0.06	0.135
PCA	45	-0.04	-0.0188	0.98 (0.86, 1.12)	0.04	0.786
Cierre quirúrgico PCA	43	-0.07	-0.0433	0.96 (0.80, 1.15)	0.03	0.646
Sepsis Tardía	43	-0.254	-0.0937	0.91 (0.81, 1.02)	0.18	0.106
Sepsis temprana	46	0.059	0.0252	1.03 (0.91, 1.16)	0.05	0.691
HIV	41	-0.043	0.0315	1.03 (0.90, 1.19)	0.03	0.656
LMPV	41	0.251	0.2531	1.29 (0.93, 1.78)	0.08	0.127
Convulsiones	42	0.114	0.0593	1.06 (0.91, 1.24)	0.05	0.463
ROP	46	-0.163	0.078	1.08 (0.96, 1.22)	0.12	0.19
Alt motoras gruesas	33	-0.154	-0.0523	0.95 (0.84, 1.07)	0.11	0.383
Alt. motoras finas	33	-0.071	-0.0289	0.97 (0.84, 1.12)	0.07	0.684
Alt. Lenguaje	32	0.125	0.0479	1.05 (0.92, 1.20)	0.04	0.482
Alt. Val. Neuroconductual	34	-0.042	-0.0163	0.98 (0.86, 1.12)	0.00	0.805



**Figura 11.** Gráficas de regresión para la rapidez de inicio de surfactante profiláctico y los días de dependencia de oxígeno. Ln: logaritmo natural. Raíz: raíz cuadrada. La regresión de abajo a la derecha es una función polinomial de grado 3. Gráficas desplegadas en Minitab 15.





**Figura 12.** Gráficas de regresión para la rapidez de inicio de surfactante profiláctico y la FiO<sub>2</sub> a las 36 semanas, 56 días de vida ó al alta. Ln: logaritmo natural. Raíz: raíz cuadrada. SDGC: semanas de gestación corregidas (o postconcepcionales). DVE: días de vida extrauterina. La regresión de abajo a la derecha es una función polinomial de grado 3. Gráficas desplegadas en Minitab 15.

## DISCUSIÓN

La dependencia de oxígeno, punto cardinal definitorio de la displasia broncopulmonar continua siendo un problema importante en los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacimiento.

La frecuencia de displasia broncopulmonar en el estudio fue de 80.8%, la cual se encuentra por arriba del promedio de los países desarrollados (37).

El género de los recién nacidos que desarrollaron displasia broncopulmonar fue exactamente de 50% para los hombres y las mujeres, lo que no reflejó el efecto del género como factor protector en nuestro estudio (48).

El peso y edad gestacional estuvieron relacionados de manera independiente con el tiempo y grado de dependencia de oxígeno de acuerdo a lo descrito en la literatura científica (40). Por cada semana que se incrementa la edad gestacional al nacer disminuye aproximadamente 5.7 días la dependencia de oxígeno. Por cada 100g de incremento en el peso disminuye aproximadamente 6.8 días la dependencia de oxígeno (Anexo 4).

Para la fracción inspirada de oxígeno el peso al nacer guardo estrecha correlación, no así la edad gestacional. Por cada 100g que se incrementa el peso al nacimiento la fracción inspirada de oxígeno a las 36 semanas disminuye 1.5% (Anexo 4).

No hubo tampoco diferencia en el tiempo y grado de dependencia de oxígeno y la administración de esteroides prenatales. En este estudio no se observó diferencia entre los pacientes que no habían recibido esteroides prenatales en comparación a aquellos que recibieron un esquema completo o incompleto de los mismos, lo que va de acuerdo con algunas descripciones en la literatura (39).

La presencia de corioamnioitis tampoco incrementó los días de dependencia de oxígeno, así como la vía de nacimiento, el desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria, atelectasias ó sepsis temprana.

Como se muestra en la literatura científica (40) el tiempo de dependencia de oxígeno en nuestra población de estudio fue mayor en los recién nacidos que desarrollaron sepsis tardía, persistencia del conducto arterioso, retinopatía de la

prematurez, presencia de convulsiones, alteraciones del lenguaje y alteraciones motoras finas (Anexo 5).

Concomitantemente la dependencia de oxígeno no mostró diferencia en los que desarrollaron leucomalacia periventricular, alteraciones motoras gruesas y valoración neuroconductual anormal, esto último contrastando con los datos previos (56).

Nosotros encontramos una correlación positiva entre los días de dependencia de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno a las 36 semanas en nuestra población, probablemente debida a que cuantos más días de oxígeno requiere un determinado sujeto mayor es la lesión pulmonar subyacente. Encontramos que por cada día de oxígeno incrementa aproximadamente 0.16% la fracción inspirada de oxígeno requerida a las 36 semanas (Anexo 6).

Se observó también una correlación positiva entre los días de dependencia de oxígeno y el umbral auditivo en el primer trimestre, pero no hubo correlación con el que se midió en el segundo trimestre, probablemente debido a que aunque existe una lesión cerebral subyacente esta es suplida por plasticidad cerebral.

No encontramos correlación entre los días de dependencia de oxígeno y las puntuaciones de Bayley, lo que contrasta con algunos hallazgos en la literatura (58, 59).

En relación a la rapidez de inicio de surfactante profiláctico esta no guardó correlación con los días de dependencia de oxígeno probablemente debido a que mientras un recién nacido no desarrolla dificultad respiratoria es porque sus alveolos todavía se encuentran expandidos y por lo tanto mientras esto sea así la rapidez con que se inicie el surfactante profiláctico no tiene importancia. Adquiere importancia solamente cuando el sujeto desarrolla dificultad respiratoria pero en este momento si se administra surfactante ya no se puede llamar "profiláctico" porque ya se está dando tratamiento a un síndrome clínico y en este momento ya está evolucionando una lesión pulmonar. Es en este caso cuando la rapidez de inicio de surfactante de rescate (no profiláctico) adquiere importancia como lo está documentado en la literatura científica (76).

Por lo tanto es fácil entender por qué tampoco existe correlación de la rapidez de inicio de surfactante con todos los demás factores pronósticos incluido el desarrollo de morbilidad a corto y largo plazo, como la sepsis temprana, tardía, persistencia de conducto arterioso, atelectasias postsurfactante, hemorragia intraventricular, síndromes de fuga aérea, retinopatía de la prematurez, convulsiones, leucomalacia periventricular, alteraciones del lenguaje, motoras finas, motoras gruesas y de la valoración neuroconductual.

## CONCLUSIONES

La rapidez de inicio de surfactante profiláctico no guarda correlación con los días de dependencia de oxígeno ó fracción inspirada del mismo requerido a las 36 semanas de gestación postmenstruales en recién nacidos con criterio para su administración siempre y cuando se administre antes de que el sujeto presente dificultad respiratoria.

La rapidez de inicio de surfactante profiláctico tampoco guarda relación con la morbilidad a corto y largo plazo en los recién nacidos de alto riesgo.

El tiempo de dependencia de oxígeno se encuentra en relación a la fracción inspirada de oxígeno a las 36 semanas postconcepcionales incrementando 0.16% de fracción inspirada por cada día que se administra oxígeno.

Los resultados de la investigación sugieren que se reconsidere la eficacia de uso del surfactante profiláctico.

## REFERENCIAS.

1. Gien J, Kinsella JP. Pathogenesis and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr.* 2011; 23(3):305-13.
2. Fehlmann E, Tapia JL, Fernández R, Bancalari A, Fabres J, D'Apremont I, García-Zattera MJ, Grandi C, Ceriani Cernadas JM; Grupo Colaborativo Neocosur. Impact of respiratory distress syndrome in very low birth weight infants: a multicenter South-American study. *Arch Argent Pediatr.* 2010; 108(5):393-400.
3. Instituto Nacional de Perinatología. Normas y procedimientos de neonatología 2009. México D.F., 2009.
4. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Halliday HL; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology.* 2010; 97(4):402-17.
5. Krause MF, Hoehn T. Timing of surfactant administration determines its physiologic response in a rabbit model of airway lavage. *Biol Neonate.* 2000; 77(3):196-202.
6. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD000510.
7. Rajaratnam JK, Marcus JR, Flaxman AD, Wang H, Levin-Rector A, Dwyer L, Costa M, Lopez AD, Murray CJ. Neonatal, postneonatal, childhood and under-5 mortality for 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4. *Lancet.* 2010; 375(9730):1988-2008.
8. Rao C, Adair T, Kinfu Y. Using historical vital statistics to predict the distribution of under-five mortality by cause. *Clin Med Res.* 2011;9(2):66-74.
9. Clark SL, Fleischman AR. Term pregnancy: time for a redefinition. *Clin Perinatol.* 2011; 38(3):557-64.

10. Tita AT, Landon MB, Spong CY, Lai Y, Leveno KJ, Varner MW, Moawad AH, Caritis SN, Meis PJ, Wapner RJ, Sorokin Y, Miodovnik M, Carpenter M, Peaceman AM, O'Sullivan MJ, Sibai BM, Langer O, Thorp JM, Ramin SM, Mercer BM; Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med.* 2009; 360(2):111-20.
11. Smith GC. Life-table analysis of the risk of perinatal death at term and post term in singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(3):489-96.
12. Valdez-González R, Meza-Valdez R, Núñez-Cruz JO, Ocampo-Gómez AM. Etiología de la mortalidad perinatal. *Perinatol Reprod Hum* 2009; 23:1-4.
13. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, Van Look PF. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010; 88(1):31-8.
14. Villanueva-Egan LA, Contreras-Gutiérrez AK, Pichardo-Cuevas M, Rosales-Lucio J. Perfil epidemiológico del parto prematuro. *Ginecol Obstet Mex* 2008; 76(9): 542-8.
15. Keirse MJ, Hanssens M, Devlieger H. Trends in preterm births in Flanders, Belgium, from 1991 to 2002. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009;23(6):522-32.
16. Huynh M, Woodruff TJ, Parker JD, Schoendorf KC. Relationships between air pollution and preterm birth in California. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006; 20(6):454-61.
17. Shah PS, Shah J; Knowledge Synthesis Group on Determinants of Preterm/LBW Births. Maternal exposure to domestic violence and pregnancy and birth outcomes: a systematic review and meta-analyses. *J Womens Health (Larchmt).* 2010;19(11):2017-31.
18. Paredes-Solís C, Villegas-Arrizón A, Meneses-Rentería A, Rodríguez-Ramos IE, Reyes-De Jesús L, Anderson N. Violence during pregnancy: A population based study in Ometepec, Guerrero, Mexico. *Salud Publica Mex* 2005; 47:335-341.

19. Dong Y, Yu JL. An overview of morbidity, mortality and long-term outcome of late preterm birth. *World J Pediatr.* 2011; 7(3):199-204.
20. Teune MJ, Bakhuizen S, Bannerman CG, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenaer AG, Morris JM, Mol BW. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol.* 2011. En prensa. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.015
21. Altman M, Vanpée M, Chattingius S, Norman M. Neonatal morbidity in moderately preterm infants: a Swedish national population-based study. *J Pediatr.* 2011; 158(2):239-44.
22. Navaei F, Aliabady B, Moghtaderi J, Moghtaderi M, Kelishadi R. Early outcome of preterm infants with birth weight of 1500 g or less and gestational age of 30 weeks or less in Isfahan city, Iran. *World J Pediatr.* 2010; 6(3):228-32.
23. Zeitlin J, Draper ES, Kollée L, Milligan D, Boerch K, Agostino R, Gortner L, Van Reempts P, Chabernaude JL, Gadzinowski J, Bréart G, Papiernik E; MOSAIC research group. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics.* 2008; 121(4):e936-44.
24. Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE, Brand R, den Ouden AL, Wit JM, Veen S; Leiden Follow-Up Project on Prematurity. Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age <32 weeks): the Project on Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996-1997. *Pediatrics.* 2005; 115(2):396-405.
25. Zayek MM, Trimm RF, Hamm CR, Peevy KJ, Benjamin JT, Eyal FG. The limit of viability: a single regional unit's experience. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011; 165(2):126-33.
26. Parappil H, Rahman S, Salama H, Al Rifai H, Parambil NK, and El Ansari W. Outcomes of 28+1 to 32+0 weeks gestation babies in the state of Qatar: finding facility-based cost effective options for improving the survival of



- preterm neonates in low income countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2010; 7(6):2526-42.
27. Barber M, Blaisdell CJ. Respiratory causes of infant mortality: progress and challenges. *Am J Perinatol*. 2010; 27(7):549-58.
  28. Ma XL, Xu XF, Chen C, Yan CY, Liu YM, Liu L, Xiong H, Sun HQ, Lai JP, Yi B, Shi JY, Du LZ; National Collaborative Study Group for Neonatal Respiratory Distress in Late Preterm or Term Infants. Epidemiology of respiratory distress and the illness severity in late preterm or term infants: a prospective multi-center study. *Chin Med J (Engl)*. 2010; 123(20):2776-80.
  29. Almeida MF, Guinsburg R, Martinez FE, Procianoy RS, Leone CR, Marba ST, Rugolo LM, Luz JH, Lopes JM. Perinatal factors associated with early deaths of preterm infants born in Brazilian Network on Neonatal Research centers. *J Pediatr (Rio J)*. 2008; 84(4):300-7.
  30. Fehlmann E, Tapia JL, Fernández R, Bancalari A, Fabres J, D'Apremont I, García-Zattera MJ, Grandi C, Ceriani Cernadas JM; Grupo Colaborativo Neocosur. Impact of respiratory distress syndrome in very low birth weight infants: a multicenter South-American study. *Arch Argent Pediatr*. 2010; 108(5):393-400.
  31. Kamath BD, Macguire ER, McClure EM, Goldenberg RL, Jobe AH. Neonatal mortality from respiratory distress syndrome: lessons for low-resource countries. *Pediatrics*. 2011; 127(6):1139-46.
  32. Lauweryns JM. Hyaline membrane disease: a pathological study of 55 infants. *Arch Dis Child*. 1965; 40(214):618-25.
  33. Yeh TF. Persistent pulmonary hypertension in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2001; Suppl 23:103-6.
  34. Nilsson R. Lung compliance and lung morphology following artificial ventilation in the premature and full-term rabbit neonate. *Scand J Respir Dis*. 1979; 60(4):206-14.
  35. Nilsson R, Grossmann G, Robertson B. Bronchiolar epithelial lesions induced in the premature rabbit neonate by short periods of artificial ventilation. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1980; 88(6):359-67.

36. Nilsson R, Grossmann G, Robertson B. Artificial ventilation of premature newborn rabbits: effects of positive end-expiratory pressure on lung mechanics and lung morphology. *Acta Paediatr Scand.* 1980; 69(5):597-602.
37. Ambalavanan N, Walsh M, Bobashev G, Das A, Levine B, Carlo WA, Higgins RD; NICHD Neonatal Research Network. Intercenter differences in bronchopulmonary dysplasia or death among very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2011; 127(1):e106-16.
38. Zhang H, Fang J, Su H, Chen M. Risk Factors for Bronchopulmonary Dysplasia of Neonates Born at  $\leq 1500$ g of Birth Weight (1999-2009). *Pediatr Int.* 2011. En prensa.
39. Lima MR, Andrade MD, Araújo AP, Figueroa JN, Andrade LB. Influence of maternal and neonatal factors on bronchopulmonary dysplasia development. *Rev Assoc Med Bras.* 2011; 57(4):398-403.
40. Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C, Musante G, Zegarra J, Estay A, Ramirez R; NEOCOSUR Collaborative Group. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J).* 2006; 82(1):15-20.
41. Zhou W, Liu W. Hypercapnia and hypocapnia in neonates. *World J Pediatr.* 2008; 4(3):192-6.
42. Erickson SJ, Grauaug A, Gurrin L, Swaminathan M. Hypocarbia in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health.* 2002; 38(6):560-2.
43. Ambalavanan N, Carlo WA. Ventilatory strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30(4):192-9.
44. Miller JD, Carlo WA. Safety and effectiveness of permissive hypercapnia in the preterm infant. *Curr Opin Pediatr.* 2007; 19(2):142-4.

45. Subramanian S, El-Mohandes A, Dhanireddy R, Koch MA. Association of Bronchopulmonary Dysplasia and Hypercarbia in Ventilated Infants with Birth Weights of 500-1,499 g. *Matern Child Health J.* 2011. En prensa.
46. Kasper DC, Mechtler TP, Böhm J, Petricevic L, Gleiss A, Spergser J, Witt A, Herkner KR, Berger A. In utero exposure to *Ureaplasma* spp. is associated with increased rate of bronchopulmonary dysplasia and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *J Perinat Med.* 2011;39(3):331-6.
47. Viscardi RM, Hashmi N, Gross GW, Sun CC, Rodriguez A, Fairchild KD. Incidence of invasive *Ureaplasma* in VLBW infants: relationship to severe intraventricular hemorrhage. *J Perinatol.* 2008; 28(11):759-65.
48. Binet ME, Bujold E, Lefebvre F, Tremblay Y, Piedboeuf B. Role of Gender in Morbidity and Mortality of Extremely Premature Neonates. *Am J Perinatol.* 2011. En prensa.
49. Wemhöner A, Ortner D, Tschirch E, Strasak A, Rüdiger M. Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm Med.* 2011; 11:7.
50. Velten M, Heyob KM, Rogers LK, Welty SE. Deficits in lung alveolarization and function after systemic maternal inflammation and neonatal hyperoxia exposure. *J Appl Physiol.* 2010; 108(5):1347-56.
51. Zhu L, Li H, Tang J, Zhu J, Zhang Y. Hyperoxia arrests alveolar development through suppression of histone deacetylases in neonatal rats. *Pediatr Pulmonol.* 2011. En prensa.
52. Lista G, Fontana P, Castoldi F, Caviglioli F, Dani C. Does sustained lung inflation at birth improve outcome of preterm infants at risk for respiratory distress syndrome? *Neonatology.* 2011; 99(1):45-50.
53. Stichel H, Bäckström E, Hafström O, Nilsson S, Lappalainen U, Bry K. Inflammatory cytokines in gastric fluid at birth and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr.* 2011; 100(9):1206-12.
54. Newman JB, Debastos AG, Batton D, Raz S. Neonatal respiratory dysfunction and neuropsychological performance at the preschool age: A

- study of very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Neuropsychology*. 2011; 25(5):666-78.
55. Zanchetta S, Resende LA, Bentlin MR, Rugulo LM, Trindade CE. Conductive hearing loss in children with bronchopulmonary dysplasia: a longitudinal follow-up study in children aged between 6 and 24 months. *Early Hum Dev*. 2010; 86(6):385-9.
56. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, Fulton S, Eisengart S, Kercksmar C, Baley J, Singer LT. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. *Pediatrics*. 2003; 112(5):e359.
57. Marín Gabriel MA, Bergón Sendín E, Melgar Bonís A, Garcia Lara N, Rosa Pallás Alonso C, de la Cruz Bértolo J. Ages of sitting up and walking in preterm newborns less than 1,500 G with bronchopulmonary dysplasia. *An Pediatr*. 2011; 74(2):84-90.
58. Jeng SF, Hsu CH, Tsao PN, Chou HC, Lee WT, Kao HA, Hung HY, Chang JH, Chiu NC, Hsieh WS. Bronchopulmonary dysplasia predicts adverse developmental and clinical outcomes in very-low-birth weight infants. *Dev Med Child Neurol*. 2008; 50(1):51-7.
59. Short EJ, Kirchner HL, Asaad GR, Fulton SE, Lewis BA, Klein N, Eisengart S, Baley J, Kercksmar C, Min MO, Singer LT. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia: analysis using a severity-based classification system. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007; 161(11):1082-7.
60. Willson DF, Notter RH. The future of exogenous surfactant therapy. *Respir Care*. 2011; 56(9):1369-88.
61. Roggini M, Pepino D, D'Avanzo M, Andreoli GM, Ceccanti S, Capocaccia P. Respiratory distress in newborn: evaluation of chest X-rays. *Minerva Pediatr*. 2010; 62(3 Suppl 1):217-9.
62. Perez-Gil J. Structure of pulmonary surfactant membranes and films: the role of proteins and lipid-protein interactions. *Biochim Biophys Acta*. 2008; 1778(7-8):1676-95.

63. Carnielli VP, Zimmermann LJ, Hamvas A, Cogo PE. Pulmonary surfactant kinetics of the newborn infant: novel insights from studies with stable isotopes. *J Perinatol*. 2009; 29 Suppl 2:S29-37.
64. Gizzi C, Papoff P, Barbara CS, Cangiano G, Midulla F, Moretti C. Old and new uses of surfactant. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010; 23 Suppl 3:41-4.
65. Moya F, Javier MC. Myth: All surfactants are alike. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011;16(5):269-74.
66. Kaplan HC, Lorch SA, Pinto-Martin J, Putt M, Silber JH. Assessment of surfactant use in preterm infants as a marker of neonatal intensive care unit quality. *BMC Health Serv Res*. 2011; 11:22.
67. Van Kaam AH, De Jaegere AP, Borensztajn D, Rimensberger PC; Neovent Study Group. Surfactant replacement therapy in preterm infants: a European survey. *Neonatology*. 2011; 100(1):71-7.
68. Donn SM, Dalton J. Surfactant replacement therapy in the neonate: beyond respiratory distress syndrome. *Respir Care*. 2009; 54(9):1203-8.
69. Krause MF, Hoehn T. Timing of surfactant administration determines its physiologic response in a rabbit model of airway lavage. *Biol Neonate*. 2000;77(3):196-202.
70. Fernández-Ruanova MB, Alvarez FJ, Gastiasoro E, Arnaiz A, Robertson B, Curstedt T, Valls-i-Soler A. Comparison of rapid bolus instillation with simplified slow administration of surfactant in lung lavaged rats. *Pediatr Pulmonol*. 1998; 26(2):129-34.
71. Krause MF, Schulte-Mönting J, Hoehn T. Rate of surfactant administration influences lung functions and gas exchange in a surfactant-deficient rabbit model. *Pediatr Pulmonol*. 1998; 25(3):196-204.
72. Krause M, Olsson T, Law AB, Parker RA, Lindstrom DP, Sundell HW, Cotton RB. Effect of volume recruitment on response to surfactant treatment in rabbits with lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156(3 Pt 1):862-6.

73. Krause MF, Jäkel C, Haberstroh J, Schulte-Mönting J, Leititis JU, Orłowska-Volk M. Alveolar recruitment promotes homogeneous surfactant distribution in a piglet model of lung injury. *Pediatr Res.* 2001; 50(1):34-43.
74. Salvo V, Zimmermann LJ, Gavilanes AW, Barberi I, Ricotti A, Abella R, Frigiola A, Giamberti A, Florio P, Tagliabue P, Tina LG, Nigro F, Temporini F, Gazzolo D. First intention high-frequency oscillatory and conventional mechanical ventilation in premature infants without antenatal glucocorticoid prophylaxis. *Pediatr Crit Care Med.* 2011. En prensa.
75. Tissières P, Myers P, Beghetti M, Berner M, Rimensberger PC. Surfactant use based on the oxygenation response to lung recruitment during HFOV in VLBW infants. *Intensive Care Med.* 2010; 36(7):1164-70.
76. Ballard, Kazmdier K, Driver M. A simplified assessment of gestational age. *J. Ped.* 1979; 95:796.
77. Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. Simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *Pediatrics:* 1978; 93(1):120-122.
78. Bayley, N. Bayley Scales of Infant Development. 2nd ed. 1993. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
79. Bayley Infant Neurodevelopmental Screener. Technical Update. 1996. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
80. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978; 92(4):529-34.
81. Guillerman RP. Infant craniospinal ultrasonography: beyond hemorrhage and hydrocephalus. *Semin Ultrasound CT MR.* 2010; 31(2):71-85.
82. Van Wezel-Meijler G, Steggerda SJ, Leijser LM. Cranial ultrasonography in neonates: role and limitations. *Semin Perinatol.* 2010; 34(1):28-38.
83. Salvin JH, Lehman SS, Jin J, Hendricks DH. Update on retinopathy of prematurity: treatment options and outcomes. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010; 21(5):329-34.

84. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, Yoder BA, Faix RG, Das A, Poole WK, Donovan EF, Newman NS, Ambalavanan N, Frantz ID 3rd, Buchter S, Sanchez PJ, Kennedy KA, Laroia N, Poindexter BB, Cotten CM, Van Meurs KP, Duara S, Narendran V, Sood BG, O'Shea TM, Bell EF, Bhandari V, Watterberg KL, Higgins RD. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010; 362(21):1970-9.

## ANEXOS

### Anexo 1. Despliegue de Minitab 15 para estadísticas descriptivas

#### Estadísticas descriptivas para variables cuantitativas con distribución normal

Variable	N	N*	Media	Media del Error estándar	Desv.Est.	Varianza
Edad materna	46	0	29.07	1.02	6.92	47.93
Días hosp	46	0	58.37	3.04	20.65	426.46
Peso al nacer	46	0	1025.7	28.0	190.1	36120.5
Semanas de Gestación	46	0	29.252	0.253	1.715	2.940
Rapidez Inicio de Surfac	46	0	23.022	0.861	5.837	34.066
Tiempo de Instilación	44	2	4.500	0.247	1.635	2.674
Días de dependencia de o	45	1	51.22	4.11	27.58	760.81
FiO <sub>2</sub> a 36 SDGC ó 56 DVE	46	0	26.500	0.958	6.500	42.256

#### Estadísticas descriptivas para variables ordinales y cuantitativas con distribución distinta de la normal

Variable	CoefVar	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo
Apgar 1	24.94	3.000	5.000	7.000	8.000	9.000
Apgar 5	12.76	4.000	8.000	8.000	9.000	9.000
MDI	21.39	64.00	72.50	81.00	105.00	122.00
PDI	21.25	54.00	64.00	87.00	94.00	106.00



## Anexo 2. Despliegue de Minitab 15 para el análisis de regresión de la rapidez de inicio de surfactante y el tiempo de dependencia de oxígeno.

### Análisis de regresión: Días de dependencia de oxígeno vs. Rapidez Inicio de surfactante

La ecuación de regresión es

Días de dependencia de oxígeno = 57.2 - 0.260 Rapidez Inicio de Surfactante

45 casos utilizados, 1 casos contienen valores faltantes

Predictor	Coef	Coef. de EE	T	P
Constante	57.21	16.89	3.39	0.002
Rapidez Inicio de Surfactante	-0.2604	0.7117	-0.37	0.716

S = 27.8584 R-cuad. = 0.3% R-cuad.(ajustado) = 0.0%

Análisis de varianza

Fuente	GL	SC	MC	F	P
Regresión	1	103.9	103.9	0.13	0.716
Error residual	43	33371.9	776.1		
Total	44	33475.8			

Observaciones poco comunes

Obs	Rapidez Inicio de Surfactante	Días de dependencia de oxígeno	Ajuste	Ajuste SE	Residuo	Residuo estándar
2	8.0	58.00	55.13	11.46	2.87	0.11 X
21	31.0	118.00	49.14	7.05	68.86	2.55R
32	10.0	2.00	54.61	10.14	-52.61	-2.03R

R denota una observación con un residuo estandarizado grande.

X denota una observación cuyo valor X le concede gran influencia.

### Análisis de regresión: ln(días oxígeno) vs. Rapidez Inicio de surfactante

La ecuación de regresión es

ln(días oxígeno) = 2.91 + 0.0307 Rapidez Inicio de Surfactante

45 casos utilizados, 1 casos contienen valores faltantes

Predictor	Coef	Coef. de EE	T	P
Constante	2.9085	0.6604	4.40	0.000
Rapidez Inicio de Surfactante	0.03070	0.02783	1.10	0.276

S = 1.08932 R-cuad. = 2.8% R-cuad.(ajustado) = 0.5%

Análisis de varianza

Fuente	GL	SC	MC	F	P
Regresión	1	1.444	1.444	1.22	0.276
Error residual	43	51.024	1.187		
Total	44	52.468			

Observaciones poco comunes

Obs	Rapidez Inicio de Surfactante	ln(días oxígeno)	Ajuste	Ajuste SE	Residuo	Residuo estándar
2	8.0	4.060	3.154	0.448	0.906	0.91 X
4	22.0	0.000	3.584	0.165	-3.584	-3.33R
25	26.0	1.386	3.707	0.183	-2.321	-2.16R
32	10.0	0.693	3.216	0.397	-2.522	-2.49R
34	18.0	0.693	3.461	0.214	-2.768	-2.59R

R denota una observación con un residuo estandarizado grande.  
 X denota una observación cuyo valor X le concede gran influencia.

**Análisis de regresión: raiz(días oxígeno) vs. Rapidez Inicio de surfactante**

La ecuación de regresión es  
 $raiz(días\ oxígeno) = 6.30 + 0.0203 \text{ Rapidez Inicio de Surfactante}$

45 casos utilizados, 1 casos contienen valores faltantes

Predictor	Coef	Coef. de EE	T	P
Constante	6.301	1.443	4.37	0.000
Rapidez Inicio de Surfactante	0.02028	0.06082	0.33	0.740

S = 2.38040 R-cuad. = 0.3% R-cuad.(ajustado) = 0.0%

Análisis de varianza

Fuente	GL	SC	MC	F	P
Regresión	1	0.630	0.630	0.11	0.740
Error residual	43	243.651	5.666		
Total	44	244.280			

Observaciones poco comunes

Obs	Rapidez Inicio de Surfactante	raiz(días oxígeno)	Ajuste	Ajuste SE	Residuo	Residuo estándar
2	8.0	7.616	6.463	0.979	1.153	0.53 X
4	22.0	1.000	6.747	0.360	-5.747	-2.44R
25	26.0	2.000	6.828	0.399	-4.828	-2.06R
32	10.0	1.414	6.504	0.867	-5.089	-2.30R
34	18.0	1.414	6.666	0.467	-5.252	-2.25R

R denota una observación con un residuo estandarizado grande.  
 X denota una observación cuyo valor X le concede gran influencia.

**Anexo 3. Despliegue de Minitab 15 para el análisis de regresión entre la rapidez de inicio de surfactante y la FiO<sub>2</sub> a las 36 semanas o al alta.**

**Análisis de regresión: FiO<sub>2</sub> a 36 SDGC vs. Rapidez Inicio de surfactante**

La ecuación de regresión es

$$\text{FiO}_2 \text{ a 36 SDGC } \hat{=} 31.1 - 0.202 \text{ Rapidez Inicio de Surfactante}$$

Predictor	Coef	Coef. de EE	T	P
Constante	31.148	3.919	7.95	0.000
Rapidez Inicio de Surfactante	-0.2019	0.1651	-1.22	0.228

S = 6.46496 R-cuad. = 3.3% R-cuad.(ajustado) = 1.1%

**Análisis de varianza**

Fuente	GL	SC	MC	F	P
Regresión	1	62.49	62.49	1.50	0.228
Error residual	44	1839.01	41.80		
Total	45	1901.50			

**Observaciones poco comunes**

Obs	Rapidez Inicio de Surfactante	FiO <sub>2</sub> a 36 SDGC	Ajuste	Ajuste SE	Residuo	Residuo estándar
2	8.0	28.000	29.533	2.657	-1.533	-0.26 X
9	24.0	40.000	26.302	0.967	13.698	2.14R
19	22.0	40.000	26.706	0.968	13.294	2.08R
32	10.0	21.000	29.129	2.352	-8.129	-1.35 X
44	29.0	40.000	25.293	1.372	14.707	2.33R

R denota una observación con un residuo estandarizado grande.

X denota una observación cuyo valor X le concede gran influencia.

**Análisis de regresión: ln(FiO<sub>2</sub> 36 sdgc) vs. Rapidez Inicio de inicio de surfactante**

La ecuación de regresión es

$$\ln(\text{FiO}_2 \text{ 36 sdgc}) = 3.42 - 0.00732 \text{ Rapidez Inicio de Surfactante}$$

Predictor	Coef	Coef. de EE	T	P
Constante	3.4189	0.1372	24.91	0.000
Rapidez Inicio de Surfactante	-0.007317	0.005782	-1.27	0.212

S = 0.226382 R-cuad. = 3.5% R-cuad.(ajustado) = 1.3%

**Análisis de varianza**

Fuente	GL	SC	MC	F	P
Regresión	1	0.08207	0.08207	1.60	0.212
Error residual	44	2.25494	0.05125		
Total	45	2.33700			

Observaciones poco comunes

Obs	Rapidez Inicio de Surfactante	ln(FiO <sub>2</sub> 36 sdgc)	Ajuste	Ajuste SE	Residuo	Residuo estándar
2	8.0	3.3322	3.3604	0.0930	-0.0282	-0.14 X
32	10.0	3.0445	3.3458	0.0824	-0.3012	-1.43 X
44	29.0	3.6889	3.2067	0.0481	0.4821	2.18R

R denota una observación con un residuo estandarizado grande.

X denota una observación cuyo valor X le concede gran influencia.

**Análisis de regresión: Raiz(FiO<sub>2</sub> 36 sdg) vs. Rapidez Inicio de surfactante**

La ecuación de regresión es

$$\text{Raiz(FiO}_2 \text{ 36 sdgc)} = 5.55 - 0.0192 \text{ Rapidez Inicio de Surfactante}$$

Predictor	Coef	Coef. de EE	T	P
Constante	5.5537	0.3649	15.22	0.000
Rapidez Inicio de Surfactante	-0.01915	0.01537	-1.25	0.219

S = 0.601884    R-cuad. = 3.4%    R-cuad.(ajustado) = 1.2%

Análisis de varianza

Fuente	GL	SC	MC	F	P
Regresión	1	0.5622	0.5622	1.55	0.219
Error residual	44	15.9396	0.3623		
Total	45	16.5019			

Observaciones poco comunes

Obs	Rapidez Inicio de Surfactante	Raiz(FiO <sub>2</sub> 36 sdgc)	Ajuste	Ajuste SE	Residuo	Residuo estándar
2	8.0	5.2915	5.4005	0.2474	-0.1090	-0.20 X
9	24.0	6.3246	5.0941	0.0900	1.2304	2.07R
19	22.0	6.3246	5.1324	0.0901	1.1921	2.00R
32	10.0	4.5826	5.3622	0.2190	-0.7797	-1.39 X
44	29.0	6.3246	4.9984	0.1278	1.3262	2.25R

R denota una observación con un residuo estandarizado grande.

X denota una observación cuyo valor X le concede gran influencia.

#### Anexo 4. Análisis de regresión entre el tiempo de dependencia de oxígeno, la fracción inspirada de oxígeno a las 36 semanas y el peso y edad gestacional al nacimiento.

##### Análisis de regresión: Días de depe vs. Semanas de G, Peso al nace

La ecuación de regresión es

$$\text{Días de dependencia de oxígeno} = 286 - 5.66 \text{ Semanas de Gestación} - 0.0678 \text{ Peso al nacer}$$

45 casos utilizados, 1 casos contienen valores faltantes

Predictor	Coef	Coef. de EE	T	P
Constante	286.33	51.82	5.53	0.000
Semanas de Gestación	-5.661	2.018	-2.81	0.008
Peso al nacer	-0.06783	0.01821	-3.73	0.001

S = 19.5643 R-cuad. = 52.0% R-cuad.(ajustado) = 49.7%

Análisis de varianza

Fuente	GL	SC	MC	F	P
Regresión	2	17399.8	8699.9	22.73	0.000
Error residual	42	16076.0	382.8		
Total	44	33475.8			

Fuente	GL	SC sec.
Semanas de Gestación	1	12086.5
Peso al nacer	1	5313.3

Observaciones poco comunes

Obs	Semanas de Gestación	Días de dependencia de oxígeno	Ajuste	SE	Residuo	Residuo estándar
4	30.0	1.00	39.86	3.38	-38.86	-2.02R
13	33.0	51.00	38.14	9.29	12.86	0.75 X
21	26.7	118.00	66.60	5.85	51.40	2.75R
30	31.0	88.00	48.10	5.49	39.90	2.12R

R denota una observación con un residuo estandarizado grande.

X denota una observación cuyo valor X le concede gran influencia.

##### Análisis de regresión: FiO<sub>2</sub> a 36 S vs. Semanas de G, Peso al nace

La ecuación de regresión es

$$\text{FiO}_2 \text{ a 36 SDGC ó 56 DVE} = 63.2 - 0.728 \text{ Semanas de Gestación} - 0.0150 \text{ Peso al nacer}$$

Predictor	Coef	Coef. de EE	T	P
Constante	63.18	14.36	4.40	0.000
Semanas de Gestación	-0.7284	0.5549	-1.31	0.196

Peso al nacer                    -0.014986            0.005006    -2.99    0.005

S = 5.50811    R-cuad. = 31.4%    R-cuad.(ajustado) = 28.2%

Análisis de varianza

Fuente	GL	SC	MC	F	P
Regresión	2	596.91	298.45	9.84	0.000
Error residual	43	1304.59	30.34		
Total	45	1901.50			

Fuente	GL	SC	sec.
Semanas de Gestación	1	325.01	
Peso al nacer	1	271.90	

Observaciones poco comunes

Obs	Semanas de Gestación	FiO <sub>2</sub> a 36 SDGC		Ajuste	Ajuste SE	Residuo	Residuo estándar
		ó 56 DVE	Ajuste				
9	28.0	40.000	25.999		1.302	14.001	2.62R
13	33.0	21.000	25.579		2.573	-4.579	-0.94 X
44	30.0	40.000	24.093		0.979	15.907	2.93R

R denota una observación con un residuo estandarizado grande.

X denota una observación cuyo valor X le concede gran influencia.

**Anexo 5. Despliegue de Minitab para comparación de días de dependencia de oxígeno en pacientes que desarrollaron sepsis neonatal tardía, persistencia del conducto arterioso (PCA), retinopatía de la prematuridad (ROP), convulsiones, alteraciones del lenguaje y alteraciones motoras finas.**

**Prueba de Kruskal-Wallis: Días de dependen vs. Sepsis tardía (n)**

42 casos utilizados  
4 casos tenían valores faltantes

Prueba de Kruskal-Wallis en Días de dependencia de oxígeno

Sepsis tardía (nominal)	N	Mediana	Clasificación del promedio	Z
No desarrolló	26	37.00	15.7	-3.89
Si	16	71.50	30.9	3.89
General	42		21.5	

H = 15.09 GL = 1 P = 0.000  
H = 15.11 GL = 1 P = 0.000 (ajustados para los vínculos)

**Prueba de Kruskal-Wallis: Días de dependen vs. PCA (nominal)**

44 casos utilizados  
2 casos tenían valores faltantes

Prueba de Kruskal-Wallis en Días de dependencia de oxígeno

PCA (nominal)	N	Mediana	Clasificación del promedio	Z
No desarrolló	37	48.00	20.5	-2.39
Si	7	88.00	33.1	2.39
General	44		22.5	

H = 5.71 GL = 1 P = 0.017  
H = 5.72 GL = 1 P = 0.017 (ajustados para los vínculos)

**Prueba de Kruskal-Wallis: Días de dependen vs. ROP (nominal)**

45 casos utilizados  
1 casos tenían valores faltantes

Prueba de Kruskal-Wallis en Días de dependencia de oxígeno

ROP (nominal)	N	Mediana	Clasificación del promedio	Z
Etapa 1	9	83.00	36.8	3.53
Etapa 2	2	88.00	39.5	1.82
No desarrolló	34	45.50	18.4	-4.16
General	45		23.0	

H = 17.37 GL = 2 P = 0.000  
H = 17.39 GL = 2 P = 0.000 (ajustados para los vínculos)

\* NOTA \* Una o más muestras pequeñas

### Prueba de Kruskal-Wallis: Días de dependen vs. Convulsiones (no

41 casos utilizados  
5 casos tenían valores faltantes

Prueba de Kruskal-Wallis en Días de dependencia de oxígeno

Convulsiones (nominal)	N	Mediana	Clasificación del promedio	Z
No desarrolló	35	47.00	19.1	-2.45
Si	6	71.50	32.1	2.45
General	41		21.0	

H = 6.02 GL = 1 P = 0.014

H = 6.02 GL = 1 P = 0.014 (ajustados para los vínculos)

### Prueba de Kruskal-Wallis: Días de dependen vs. Alt. Lenguaje (N

31 casos utilizados  
15 casos tenían valores faltantes

Prueba de Kruskal-Wallis en Días de dependencia de oxígeno

Alt. Lenguaje (Nominal)	N	Mediana	Clasificación del promedio	Z
No desarrolló	22	47.00	13.6	-2.28
Si	9	73.00	21.8	2.28
General	31		16.0	

H = 5.22 GL = 1 P = 0.022

H = 5.23 GL = 1 P = 0.022 (ajustados para los vínculos)

### Prueba de Kruskal-Wallis: Días de dependen vs. Alt. motoras fin

32 casos utilizados  
14 casos tenían valores faltantes

Prueba de Kruskal-Wallis en Días de dependencia de oxígeno

Alt. motoras finas (nom)	N	Mediana	Clasificación del promedio	Z
No desarrolló	26	47.50	14.8	-2.20
Si	6	67.50	24.1	2.20
General	32		16.5	

H = 4.83 GL = 1 P = 0.028

H = 4.83 GL = 1 P = 0.028 (ajustados para los vínculos)



## Anexo 6. Correlación de los días de dependencia de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno a las 36 semanas.

### Análisis de regresión: FiO<sub>2</sub> a 36 SDGC vs. Días de dependen

La ecuación de regresión es

FiO<sub>2</sub> a 36 SDGC ó 56 DVE = 18.6 + 0.157 Días de dependencia de oxígeno

45 casos utilizados, 1 casos contienen valores faltantes

Predictor	Coef	Coef. de EE	T	P
Constante	18.588	1.565	11.88	0.000
Días de dependencia de oxígeno	0.15685	0.02697	5.82	0.000

S = 4.93440 R-cuad. = 44.0% R-cuad.(ajustado) = 42.7%

Análisis de varianza

Fuente	GL	SC	MC	F	P
Regresión	1	823.60	823.60	33.83	0.000
Error residual	43	1046.98	24.35		
Total	44	1870.58			

Observaciones poco comunes

Obs	Días de dependencia de oxígeno	FiO <sub>2</sub> a 36 SDGC ó 56 DVE	Ajuste	Ajuste SE	Residuo	Residuo estándar
9	52	40.000	26.744	0.736	13.256	2.72R
21	118	35.000	37.097	1.945	-2.097	-0.46 X
44	51	40.000	26.587	0.736	13.413	2.75R

R denota una observación con un residuo estandarizado grande.

X denota una observación cuyo valor X le concede gran influencia.

## Anexo 7. Formato de recolección de datos.

Tache las casillas que no están sombreadas. Llene las casillas que están sombreadas.

Nombre del participante:					
Registro hospitalario:					
Fecha de Ingreso:					
Fecha de Egreso:					
Días de hospitalización:		Días			
Género:	Masculino	Femenino			
Sobrevivió:	No	Sí			
Edad materna		Años			
Condición materna 1					
Condición materna 2					
Condición materna 3					
Esteroides prenatales	No	Incompleto	Completo		
Corioamnioitis	Ausente	Presente			
Infección GU activa	Ausente	Presente			
Tiempo Ruptura Membranas		Horas			
Via de Nacimiento	Parto	Cesarea			
Semanas de Gestación		Semanas			
Valoración Edad Gestacional	FUM	Ballard	Capurro		
Peso al nacer		gramos			
Apgar minuto 1					
Apgar minuto 5					
Silverman					
Rapidez Inicio de Surfactante		Minutos			
Tiempo de Instilación		Minutos			
Síndrome de dificultad respiratoria.	Ausente	I	II	III	IV
Número de reaplicaciones de surfactante	0	1	2	3	
Atelectasia postsurfactante	Ausente	Presente			
Sepsis temprana	Ausente	Presente			
Estado de choque	Ausente	Presente			
SX Fuga aérea (Tipo)	Ausente	Presente			

Hemorragia intraventricular	No presentó	I	II	III	IV
Hemorragia pulmonar	Ausente	Presente			
Retiro fase III (Fecha):					
Días de fase III:					
Retiro de fase II:					
Días de fase II:					
Retiro fase I:					
Días de fase I:					
FiO <sub>2</sub> a 36 SDGC ó 56 DVE:		%			
Días de dependencia de oxígeno:		Días			
Sepsis Tardia	Ausente	Presente			
PCA	Ausente	Presente			
PCA operada	Ausente	Presente			
ROP	No presentó	I	II	III	IV V
Convulsiones	Ausente	Presente			
LMPV	Ausente	Presente			
PCI	Ausente	Presente			
Alt. Lenguaje	Ausente	Presente			
Alt motoras gruesas	Ausente	Presente			
Alt motoras finas	Ausente	Presente			
Val. Neuroconductual	Normal	Anormal			
MDI		%			
PDI		%			
Umbral auditivo oído derecho 1er trimestre		dB			
Umbral auditivo oído izquierdo 1er trimestre		dB			
Umbral auditivo oído derecho 2º trimestre		dB			
Umbral auditivo oído izquierdo 2º trimestre		dB			
Umbral auditivo máximo 1er trimestre		dB			
Umbral auditivo máximo 2º trimestre		dB			