

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALIANA



AURA IDANIA SANTOS MARTÍNEZ

CHIQUIMULA, GUATEMALA, SEPTIEMBRE 2020

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA

TRABAJO DE GRADUACIÓN

Sometido a consideración del Honorable Consejo Directivo

Por

AURA IDANIA SANTOS MARTÍNEZ

Al conferírsele el título de

MÉDICA Y CIRUJANA

En el grado académico de

LICENCIADA

CHIQUIMULA, GUATEMALA, SEPTIEMBRE 2020

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO**



RECTOR
M.Sc. Ing. MURPHY OLYMPO PAIZ RECINOS

CONSEJO DIRECTIVO

Presidente:	Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
Representante de Profesores:	M.Sc. Mario Roberto Díaz Moscoso
Representante de Profesores:	M.Sc. Gildardo Guadalupe Arriola Mairén
Representante de Estudiantes:	A.T. Estefany Rosibel Cerna Aceituno
Representante de Estudiantes:	PEM. Elder Alberto Masters Cerritos
Secretaria:	Licda. Marjorie Azucena González Cardona

AUTORIDADES ACADÉMICAS

Coordinador Académico:	M. A. Edwin Rolando Rivera Roque
Coordinador de Carrera:	M.Sc. Ronaldo Armando Retana Albanés

ORGANISMO COORDINADOR DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

Presidente:	Ph.D. Rory René Vides Alonzo
Secretario:	M.Sc. Christian Edwin Sosa Sancé
Vocal:	M.Sc. Carlos Iván Arriola Monasterio
Vocal:	Dr. Edwin Danilo Mazariegos Albanés

Chiquimula, Julio de 2020.

Señores:

Miembro consejo directivo

Centro Universitario de Oriente –CUNORI-
Universidad de San Carlos de Guatemala

Respetables Señores:

En cumplimiento de lo establecido por los estatutos de la Universidad de San Carlos de Guatemala y el Centro Universitario de Oriente, presento a consideración de ustedes el trabajo de graduación titulado **“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA”**.

Como requisito previo a optar al título profesional de Médica y Cirujana en el grado académico de Licenciada.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Atentamente:



Aura Idania Santos Martínez

201140176

Chiquimula, Julio de 2020.

Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
Director
Centro Universitario de Oriente-CUNORI-
Universidad de San Carlos de Guatemala

Respetable Director:

En atención a la designación efectuada por la Comisión de Trabajos de Graduación para asesorar a la maestra de educación primaria, Aura Idania Santos Martínez, con carné universitario No. 201140176, en el trabajo titulado: **"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA"**, tengo el agrado de dirigirme a usted, para informarle que he procedido a revisar y orientar a las sustentantes sobre el contenido de dicho trabajo.

En este sentido, el tema desarrollado plantea describir el deterioro las generalidades sobre las características clínicas y diagnósticas en los pacientes que presentan enfermedad de membrana hialina; utilizando fuentes primarias científicas actualizadas fundamentadas en el tema, por lo que en mi opinión reúne los requisitos exigidos por el método científico y las normas pertinentes; razón por la cual recomiendo su aprobación para su discusión con el Comité Organizador de los trabajos de Graduación de medicina.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Atentamente



Dra. Brenda Coronado
PEDIATRA
Col. 13758

Dra. Brenda Yadira Coronado López

Médico Pediatra

Colegiado No. 13758

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO



Chiquimula, 28 de Julio del 2020
Ref. MYC-31-2020

Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
Director
Centro Universitario de Oriente CUNORI

Reciba un cordial saludo de la Coordinación Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente deseándole éxitos y bendiciones en su diaria labor.

Por medio de la presente es para notificarle que la estudiante **AURA IDANIA SANTOS MARTÍNEZ** identificada con el número de carné 201140176 quien ha finalizado la Monografía de Compilación, del Trabajo de Graduación denominado **"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA"**, el estudio fue asesorado por la Dra. Brenda Yadira Coronado López, Colegiado 13,758 quien avala el estudio de manera favorable.

Considerando que el estudio cumple con los requisitos establecidos en el Normativo de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente CUNORI, se autoriza su aprobación para ser discutido en el Examen General Público previo a otorgársele el Título de Médica y Cirujana en el grado de Licenciada.

Sin otro particular, atentamente.

"Id y Enseñad a Todos"


Ph.D. Rory René Vides Alonzo
Presidente Organismo Coordinador de Trabajos de Graduación
Carrera de Médico y Cirujano-CUNORI

Finca El Zapotillo, zona 5, Chiquimula
PBX 78730300 – Extensión 1027 Carrera de Médico y Cirujano
www.cunori.edu.gt

Cc/ Archivo-mdo.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO



Chiquimula, 13 de agosto del 2020
Ref. MYC-106-2020

Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
Director
Centro Universitario de Oriente CUNORI

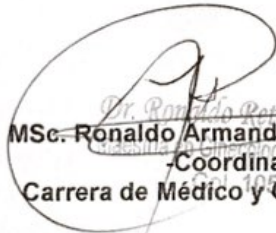
Reciba un cordial saludo de la Coordinación Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente deseándole éxitos y bendiciones en su diaria labor.

Por medio de la presente es para notificarle que la estudiante **AURA IDANIA SANTOS MARTÍNEZ** identificada con el número de carné 201140176 quien ha finalizado el Informe Final del Trabajo de Graduación denominado **"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIANÓSTICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA"**, estudio asesorado por Dra. Brenda Yadira Coronado López, Pediatra, colegiado 13,758 quien dictamina y avala el estudio de manera favorable.

Considerando que el estudio descrito anteriormente cumple con los requisitos establecidos en el Normativo de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente CUNORI, esta Coordinación autoriza su aprobación para ser discutido en el Examen General Público previo a otorgársele el Título de Médica y Cirujana en el grado de Licenciada.

Sin otro particular, atentamente.

"Id y Enseñad a Todos"


MSc. Ronaldo Armando Retana Albanés
Coordinador
Carrera de Médico y Cirujano-CUNORI

Finca El Zapotillo, zona 5, Chiquimula
PBX 78730300 – Extensión 1027 Carrera de Médico y Cirujano
www.cunori.edu.gt

Cc/ Archivo-mdo.

D-TG-MyC-096/2020

EL INFRASCRITO DIRECTOR DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, POR ESTE MEDIO HACE CONSTAR QUE: Conoció el Trabajo de Graduación que efectuó la estudiante **AURA IDANIA SANTOS MARTÍNEZ** titulado "**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA**", trabajo que cuenta con el aval de el Revisor y Coordinador de Trabajos de Graduación, de la carrera de Médico y Cirujano. Por tanto, la Dirección del CUNORI con base a las facultades que le otorga las Normas y Reglamentos de Legislación Universitaria **AUTORIZA** que el documento sea publicado como **Trabajo de Graduación** a Nivel de Licenciatura, previo a obtener el título de **MÉDICA Y CIRUJANA**.

Se extiende la presente en la ciudad de Chiquimula, el once de septiembre de dos mil veinte.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
DIRECTOR
CUNORI-USAC

c.c. archivo
EFCC/ars

AGRADECIMIENTOS A:

A DIOS

A MIS PADRES

A MIS HERMANOS

A MIS FAMILIARES

**AL COORDINADOR DE LA CARRERA Y DESTACADO
CATEDRÁTICO**

M. Sc. Ronaldo Armando Retana Albanés

**A NUESTROS REVISORES Y DESTACADOS
CATEDRÁTICOS**

M. Sc. Carlos Iván Arriola Monasterio

Ph.D. Rory René Vides Alonzo

M. Sc. Christian Edwin Sosa Sancé

Dr. Edvin Danilo Mazariegos Albanés

A MIS CATEDRÁTICOS

A MI ASESORA

M.Sc. Brenda Yadira Coronado López

**A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
AL CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE CUNORI
AL HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA
AL HOSPITAL NACIONAL DE CHIQUIMULA
“CARLOS MANUEL ARANA OSORIO”
A MIS AMIGOS**

ACTO QUE DEDICO

A DIOS:

Al ser supremo que me dio la vida, entendimiento y que me permitió llegar hasta acá, porque sin su amor hacia mi persona, seguramente no estaría aquí el día de hoy. Gracias al Todopoderoso que me permitió nacer en el seno de una familia magnífica, llena de amor.

A MIS PADRES:

Manuel Santos y Rosa Martínez, por apoyarme en todo momento, por esforzarse para darme más de lo merecido. Mamá gracias por sus palabras y por su amor para conmigo, gracias por no dejarme desmayar en esos momentos en que quise tirar la toalla. Este logro es más suyo que mío, hoy le puedo decir que juntas lo hemos logrado. Usted sabe que la amo y que siempre será lo más importante para mí.

A MIS HERMANOS:

Gracias a todos por estar siempre para mí, por apoyarme y por hacerme saber que soy la hermana favorita de todos. Sin las peleas quizá sería más débil, gracias por brindarme su amor. Los amo.

A TODA MI FAMILIA:

Mis sobrinos, cuñados, tíos, tías, primos. Gracias por su apoyo incondicional.

A MI ASESOR:

M.Sc. Brenda Coronado, gracias por tomarse el tiempo para poder ayudarme a realizar mi trabajo de investigación. Gracias por ser una excelente persona y catedrática. Gracias por compartir sus conocimientos.

A MIS CATEDRÁTICOS:

Gracias por compartir parte de sus conocimientos, porque cada uno ha dejado una huella en mí. Dr. Mazariegos, M.Sc. Quijada, M.Sc. Duarte, M.Sc. Coronado, M.Sc. Farrington, Dr. Vázquez, Dr. Roca. M.Sc. Castillo.

A MIS AMIGOS:

Son mi segunda familia, agradezco su apoyo incondicional. Cada uno de ustedes es igual de importante para mí, ya que la esencia del ser humano es ser único, pues he aprendido cosas distintas de cada uno. A mis amigas desde tiempos inmemorables: Katy, Vilma, Marilyn, Gabriela y Helen, porque cada una de las vivencias recordadas son especiales, algunos momentos de risas, otros de tristezas y enojos, hicieron de mis estudios a nivel medio algo inolvidable. Agradezco que aun estén allí para escucharme.

Daniela, Ada, Alex, Anayancy, Néstor, son como mis hermanos, gracias por estar siempre para mí, por tomarme en cuenta para todo. Y a cada uno que ha compartido conmigo gracias.

A TODOS USTEDES:

Gracias por acompañarme y ser parte de este momento tan especial para mí.

Aura Idania Santos Martínez

ÍNDICE

CONTENIDO	Página
RESUMEN	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE ABREVIATURAS	iii
INTRODUCCIÓN	v
JUSTIFICACIÓN	1
OBJETIVOS	2
MARCO TEÓRICO	3
CAPÍTULO I	3
1. Enfermedad de membrana hialina	3
1.1 Definición	3
1.2 Fisiopatología	4
1.3 Surfactante	9
1.3.1 Función	10
1.3.2 Síntesis	11
1.3.3 Síntesis, condensación, transporte, secreción, reutilización y eliminación	12
1.3.4 Desarrollo del surfactante	13
1.3.5 Control de la síntesis	13
1.3.6 Control de secreción	14
1.3.7 Tipos de surfactante	15
1.4 Anatomía patológica	16
CAPÍTULO II	19
2. Antecedentes e incidencia	19
2.1 Incidencia	19
2.2 Antecedentes	19
CAPÍTULO III	22
3. Clínica	22
CAPÍTULO IV	26
4. Diagnóstico	26
4.1 Pruebas complementarias	26
4.1.1 Diagnóstico radiológico	28
4.1.2 Ecografía pulmonar	29
CAPÍTULO V	30

5. Manejo	30
5.1 Prevención	30
5.1.1 Corticosteroides prenatales	30
5.1.2 Terapias repetidas de corticosteroides	30
5.1.3 El régimen recomendado	30
5.1.4 Ambroxol	31
5.1.5 Las medidas preventivas	31
5.2 En sala de partos	31
5.3 Soporte respiratorio	31
5.3.1 Presión positiva continua en las vías respiratorias y ventilación nasal obligatoria intermitente sincronizada	31
5.3.2 Sistema de cánula nasal con humidificación de alto flujo	32
5.3.3 La intubación endotraqueal y la ventilación mecánica	33
5.3.4 La ventilación mecánica (VM)	33
5.3.5 La ventilación oscilatoria de alta frecuencia	33
5.3.6 El retiro de la ventilación mecánica	34
5.3.7 Óxido Nítrico inhalado (iNO)	34
5.4 Reemplazo de surfactante	34
5.4.1 Uso profiláctico versus uso selectivo	34
5.4.2 Preparaciones tensoactivas	35
5.4.3 Técnicas de administración	36
5.4.4 Dosis repetidas	37
5.5 La terapia con óxido nítrico inhalado	38
5.6 Soporte fluido y nutricional	38
5.7 Terapia antibiótica	38
5.8 Cafeína	38
5.9 Sedación	39
5.10 Complicaciones	39
5.11 Pronóstico	39
CONCLUSIONES	41
RECOMENDACIONES	42
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	43

RESUMEN

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA

Aura Idania Santos Martínez¹, M.Sc. Brenda Coronado², Dr. Edwin Mazariegos³, Ph.D. Rory R. Vides³, M. Sc. Carlos Arriola³, M.Sc. Christian E. Sosa³.

Universidad de San Carlos de Guatemala, USAC; Centro Universitario de Oriente, CUNORI, finca el Zapotillo Zona 5 Chiquimula tel. 78730300 ext.1027

Introducción: La enfermedad de membrana hialina es un cuadro respiratorio que se presenta por la inmadurez en el pulmón del recién nacido. Esta inmadurez provoca un déficit de surfactante lo que conlleva a una aireación e intercambio gaseoso inadecuado. Es necesario que estos pacientes sean diagnosticados a tiempo y clasificados adecuadamente para que reciban el tratamiento que necesitan.

Objetivo: Describir las características clínicas y diagnósticas en pacientes que presentan enfermedad de membrana hialina.

Material y métodos: Revisión sistemática de 26 artículos y literatura acerca de las características clínicas y diagnósticas en los pacientes con enfermedad de membrana hialina.

Conclusiones: Las características clínicas más frecuentes en los pacientes con enfermedad de membrana hialina son taquipnea, tiraje intercostal y xifoideo, quejido, aleteo nasal y cianosis; los métodos diagnósticos incluyen gases arteriales, rayos x de tórax y ecografía; los hallazgos radiológicos son opacificación difusa y broncograma aéreo

Palabras clave: Enfermedad de membrana hialina, características clínicas y radiológicas, hallazgos radiológicos

¹Investigador ²Asesor de investigación ³Revisores de tesis

ABSTRACT

CLINICAL CHARACTERISTICS AND DIAGNOSTICS IN PATIENTS WITH HYALINE MEMBRANE DISEASE

Aura Idania Santos Martínez¹, M.Sc. Brenda Coronado², Dr. Edvin Mazariegos³, Ph.D, Rory R. Vides³, M. Sc. Carlos Arriola³, M.Sc. Christian E. Sosa³.

University of San Carlos of Guatemala, USAC; Eastern University Center,
CUNORI. El Zapotillo Farm 5 Chiquimula tel. 78730300 ext.1027

Introduction: Hyaline membrane disease is a respiratory condition that occurs due to immaturity in the newborn's lung. This immaturity causes a deficiency of surfactant which leads to inadequate aeration and gas exchange. These patients need to be diagnosed early and properly classified so that they receive the treatment they need.

Objective: to describe the clinical and diagnostic characteristics in patients with hyaline membrane disease.

Material and methods: Systematic review of 26 articles and literature about the clinical and diagnostic characteristics in patients with hyaline membrane disease.

Conclusions: The most frequent clinical characteristics in patients with hyaline membrane disease are tachypnea, intercostal and xiphoid pulling, grunting, nasal flutter and cyanosis; Diagnostic methods include arterial blood gases, chest x-ray, and ultrasound; radiological finding are diffuse opacification and air bronchogram.

Key words: Hyaline membrane disease, clinical and radiological characteristics, radiological finding

¹ Researcher ² Research advisor ³Thesis reviewers

LISTA DE ABREVIATURAS

SDR	Síndrome de dificultad respiratoria
RNP	Recién nacido pretérmino
RN	Recién nacido
CPAP	Presión positiva continua en vías aéreas
UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatales
CRF	Capacidad residual funcional
EMH	Enfermedad de membrana hialina
Aa.D_{o2}	Gradiente alveolo arterial de oxígeno
V/Q –V/P	Relación ventilación perfusión
aA.D_{co2}	Gradiente alveolo arterial de dióxido de carbono
SPs (SP-A, SP-B,SP-C,SP-D)	Proteínas de surfactante como proteína A, B, C y D
DPPC	Dipalmitoilfosfatidilcolina
HPPERN	Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
EPC	Enfermedad pulmonar crónica
PO₂	Presión de oxígeno
PCO₂	Presión de dióxido de carbono
L/S	Cociente lecitina/esfingomielina
FG	Fosfatidilglicerina
FC	Fosfatidilcolina
FCS	Frecuencia cardíaca saturada

BPD	Displasia broncopulmonar
HIV	Hemorragia intraventricular
NEC	Enterocolitis necrotizante
SIMV	Ventilación obligatoria intermitente sincronizada
nCPAP	Presión positiva continua nasal
BiPAP	Presión positiva en las vías aéreas de dos niveles
IPPV	Ventilación intermitente de presión positiva
HFOV	Ventilación oscilatoria de alta frecuencia
iNO	Óxido nítrico inhalado
VM	Ventilación mecánica
INSURE	Procedimiento intubación-surfactante-extubación
CLD	Enfermedad pulmonar crónica de la infancia

INTRODUCCIÓN

El síndrome de dificultad respiratoria también conocido como enfermedad de membrana hialina es una de las patologías más frecuentes a nivel mundial, se presenta casi exclusivamente en recién nacidos pretérmino. Tiene una alta tasa de morbi-mortalidad, principalmente en los países en vías de desarrollo.

La enfermedad de membrana hialina es un cuadro respiratorio agudo, que se presenta por la inmadurez en el pulmón del recién nacido. Esta inmadurez morfológica y funcional provoca un déficit de surfactante lo que conlleva a una aireación e intercambio gaseoso inadecuado. Por lo que el paciente puede presentar en las primeras horas de vida hipoxia progresiva y evolucionar a una insuficiencia respiratoria grave.

Es imprescindible que estos pacientes reciban el tratamiento adecuado en sus primeras horas de vida, para que puedan evolucionar de manera favorable, evitando de esta manera el colapso del pulmón del recién nacido y aparición de atelectasias, alteraciones en la ventilación perfusión, hipertensión pulmonar y acidosis.

El diagnóstico se basa en los antecedentes, datos clínicos y datos radiológicos. Entre los datos clínicos que podemos observar son aleteo nasal, disociación toraco-abdominal, retracciones, tiraje intercostal entre otros. Además, es necesario realizar radiografía de tórax para clasificar el grado de gravedad de la enfermedad de membrana hialina.

El principal tratamiento para el síndrome de dificultad respiratoria es el surfactante que puede ser administrado de manera profiláctica o como tratamiento establecido. Este conduce a una disminución significativa en el riesgo de neumotórax y muerte.

En Guatemala esta enfermedad es una de las que presentan más alta incidencia y por lo tanto contribuye a la mortalidad neonatal en nuestro país. Por lo tanto, estos pacientes, deben recibir el tratamiento oportuno en el momento adecuado, y así disminuir la tasa de mortalidad perinatal.

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de membrana hialina tiene un impacto importante en el desarrollo del neonato, puesto que esta se presenta en las primeras horas de vida y dependerá del correcto diagnóstico y tratamiento el pronóstico del paciente. El diagnóstico y tratamiento oportuno se realizan atendiendo al grado de enfermedad que el paciente presente.

Según la literatura, los avances terapéuticos como el surfactante exógeno y las nuevas modalidades ventilatorias han producido un descenso en la mortalidad, pero no en la morbilidad, ya que esta depende en parte del desarrollo del neonato.

La enfermedad de membrana hialina sigue siendo un problema importante en Guatemala, debido a la frecuencia y a las complicaciones que puedan presentarse a corto y largo plazo; a pesar de los avances tecnológicos la evolución favorable de estos pacientes depende en gran medida de los cuidados oportunos que se brinden.

Algunos de los factores de riesgo más comunes que están asociados a enfermedad de membrana hialina son infecciones a repetición durante el embarazo y embarazos juveniles con un mal control prenatal. Se hace hincapié en este punto porque ha habido un aumento importante en los embarazos juveniles y mal control prenatal de las pacientes embarazadas, lo que predispone a un aumento en la incidencia de la enfermedad de membrana hialina que termina con un incremento en la tasa de mortalidad infantil.

Por este motivo surgió la necesidad de realizar un estudio monográfico que describa las principales características clínicas y diagnosticas de los pacientes que presentan enfermedad de membrana hialina.

OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

2.1.1 Describir las características clínicas y diagnósticas en pacientes con enfermedad de membrana hialina.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Describir los signos clínicos más frecuentes en pacientes con enfermedad de membrana hialina.

2.2.2 Determinar los métodos diagnósticos recomendados para pacientes con enfermedad de membrana hialina.

2.2.3 Identificar los hallazgos radiológicos en los pacientes con enfermedad de membrana hialina.

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO I

1. Enfermedad de membrana hialina

1.1 Definición

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR), anteriormente llamado enfermedad de las membranas hialinas, es un cuadro respiratorio agudo que afecta casi exclusivamente a los recién nacidos pretérmino (RNP). La inmadurez del pulmón del pretérmino no es solamente bioquímica, déficit de surfactante pulmonar, sino también morfológica y funcional, ya que el desarrollo pulmonar aún no se ha completado en estos niños inmaduros. El pulmón con déficit de surfactante es incapaz de mantener una aireación y un intercambio gaseoso adecuados (López y Valls 2008). Aparece tras el comienzo de la respiración en los lactantes que tienen sistema de surfactante pulmonar insuficiente (Hansen y Corbet 2000).

En su curso natural puede iniciar tan pronto como al nacer o pocas horas después del mismo y evolucionar en gravedad en los 2 primeros días de vida extrauterina, el cual, si no recibe tratamiento adecuado, puede llevar a hipoxia progresiva e insuficiencia respiratoria grave y contribuir con una significativa proporción de la morbilidad y mortalidad inmediata y a largo plazo, además con un aumento considerable de los costos del cuidado intensivo neonatal. Por tal motivo, varias intervenciones han sido y son utilizadas para estimular la maduración pulmonar fetal y de esta manera reducir el riesgo de SDR en el RNP (Villanueva 2016). La dificultad respiratoria que lo caracteriza progresa durante las primeras horas de vida, alcanzando su máxima intensidad a las 24 - 48 horas de vida y, en los casos no complicados, comienza a mejorar a partir del tercer día de vida (López y Valls 2008).

La Red Neonatal de Vermont Oxford define SDR como el RN que tiene (Gomella *et al.* 2020):

- a. **Una tensión arterial de oxígeno (PaO₂) <50/mm Hg y cianosis central**, en aire ambiente o requiera oxígeno suplementario para mantener PaO₂ >50mm hg, o un requerimiento de oxígeno suplementario para mantener una saturación con la oximetría de pulso >85%.
- b. **Una apariencia radiográfica de tórax característica** (patrón reticulogranular uniforme en ambos campos pulmonares y broncograma aéreo) dentro de las primeras 24 horas de vida. La clínica y el curso de la enfermedad ha cambiado debido a los avances en las prácticas de tratamiento, incluido el uso de la presión positiva continua temprana en la vía aérea (CPAP).

1.2 Fisiopatología

La etiología del SDR es un déficit transitorio de surfactante por disminución de la síntesis, alteraciones cualitativas o aumento de su inactividad. La pérdida de la función tensoactiva produce colapso alveolar, con pérdida de la capacidad residual funcional (CRF), que dificulta la ventilación y altera la relación ventilación perfusión, por aparición de atelectasias. El pulmón se hace más rígido (cuesta distenderlo) y tiende fácil y rápidamente al colapso, aumentando el trabajo y el esfuerzo respiratorio. Este aumento del esfuerzo no podrá mantenerse debido a la limitación de la fuerza muscular que afecta a la función del diafragma y facilita que la pared torácica sea más débil y con tendencia a deformarse, lo que dificulta la ventilación y el intercambio gaseoso (López y Valls 2008).

El surfactante pulmonar es una sustancia tensoactiva producida por los neumocitos tipo II que recubre los alveolos, responsable de la estabilización distal del alveolo cuando existen volúmenes pulmonares bajos, o sea, el

volumen de gas que entra y sale a través de la vía aérea en un ciclo respiratorio, como sucede al final de la espiración, lo que resulta en el desarrollo de una atelectasia progresiva (Pérez *et al.* 2017).

El alveolo con insuficiente cantidad de surfactante, es inestable y tiende al colapso. Estos pacientes desarrollan atelectasias generalizadas, disminución de la distensibilidad pulmonar, shunt intrapulmonar, alteración ventilación –perfusión, hipertensión pulmonar, lo que lleva a hipoxemia y acidosis. Durante la respiración (espontanea o asistida) se produce daño de los alveolos y bronquiolos terminales por reapertura repetida de alveolos colapsados y sobredistensión de alveolos abiertos. Esto provoca aumento de la permeabilidad vascular y acumulación de detritos proteicos y fibrina dentro de las vías aéreas (membranas hialinas) lo que altera más aun la función de la pequeña cantidad de surfactante presente desencadenando falla respiratoria y eventualmente la muerte. La fase de reparación que comienza durante el segundo día de vida, se caracteriza por la aparición de macrófagos y polimorfonucleares quienes se encargan de fagocitar las membranas hialinas y reparar el epitelio dañado. El edema intersticial, generado inicialmente, es movilizado dentro de los vasos linfáticos (fase diurética de SDR) produciendo un aumento del flujo urinario (Ávila 2016).

Las reservas de lípidos en los RN con SDR son < 10 mg/kg comparado con los del RN de término 100 mg/kg. La función principal del surfactante es disminuir la tensión en la superficie de los alveolos. Al momento de nacer, la primera respiración necesita una elevada presión inspiratoria para distender los pulmones, en condiciones normales, son capaces de retener hasta 40% de volumen de aire residual tras el primer ciclo respiratorio, de modo que, en los ciclos subsiguientes, será necesaria una presión inspiratoria menor. Si existe deficiencia de surfactante, los pulmones tenderán a colapsarse en los ciclos sucesivos, lo que obliga al RN a efectuar un mayor trabajo respiratorio, tan intenso como la primera inspiración. La rigidez de los

pulmones atelectásicos se complica con la flexibilidad de la pared torácica, que se retrae al descender el diafragma lo que lleva a una hipoxemia progresiva, si el colapso es masivo, se produce también insuficiencia ventilatoria con hipercarbia, que se aumenta por la fatiga de los músculos respiratorios. La hipoxemia y acidosis elevan la resistencia vascular pulmonar que agrava aún más al RN (Villanueva 2016).

En la EMH hay una elevada frecuencia respiratoria por lo que, aunque el volumen corriente descende, la ventilación por minuto aumenta inicialmente. La capacidad residual funcional, analizada mediante lavado de nitrógeno disminuye; cuanto mayor sea la necesidad de oxígeno, menor será el valor de capacidad residual funcional medido. En consonancia con la disminución de la compliancia pulmonar estática encontrada en la autopsia, la medición de este parámetro mediante oclusiones múltiples de la vía aérea durante la espiración proporciona también valores notablemente inferiores a los normales, con una cifra media de sólo 0.5 ml/cm de H_2O/kg . En consecuencia, el trabajo respiratorio está muy aumentado. Las mediciones de la resistencia de la vía aérea dan valores dentro de los límites normales, pero con tendencia al ascenso (Hansen y Corbet 2000).

En un estudio el valor medio encontrado fue de 69 cm $H_2O//seg$, frente a un valor de referencia de 42 cm $H_2O//seg$. Edberg y cols. Hallaron una disminución de la compliancia, aumento de la resistencia, descenso del volumen pulmonar y reducción de la eficacia de la mezcla de gases en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer con SDR. De estos datos puede deducirse que la constante del tiempo global en la EMH debe ser inferior a 0.5 segundos. Como la permeabilidad de las vías aéreas pequeñas depende de la propagación proximal del surfactante, en algunas regiones del pulmón las constantes de tiempo locales pueden ser más largas. La curva de las representaciones del lavado del nitrógeno se representa mejor con un modelo matemático de dos espacios que mediante la premisa de un

solo espacio. El propuesto espacio lento representaría las zonas del pulmón con constantes de tiempos más prolongados (Hansen y Corbet 2000).

Las $Aa.Do_2$ (gradiente alveolo arterial de oxígeno) y el cortocircuito de derecha a izquierda aumentan mucho cuando el paciente respira oxígeno al 100%, de forma que el cortocircuito llega a constituir el 50 a 90% del gasto cardíaco en muchos casos. Como no existen pruebas de que la difusión esté limitada suele admitirse que la única causa de la grave hipoxemia que acompaña a la EMH son los grandes cortocircuitos en el agujero oval, el conducto arterioso y el pulmón atelectásico. Si el cortocircuito representara el 50%, las modificaciones de oxígeno inspirado tendrían escaso efecto en la presión arterial de oxígeno y la oxigenoterapia sería relativamente ineficaz (Hansen y Corbet 2000).

De hecho, si se reduce la proporción de oxígeno inspirado se producirían cambios bruscos en la tensión arterial de oxígeno y de la mezcla venosa calculada. Este fenómeno indica la presencia de un compartimento pulmonar abierto y mal ventilado con una V/Q (ventilación/perfusión) extremadamente baja que representa una porción significativa del pulmón y que produce una vasoconstricción hipóxica variable y alteraciones del cortocircuito de derecha a izquierda proporcionales a las variables de oxígeno inspirado. Así pues, en los lactantes con EMH la gravedad de la hipoxemia arterial es directamente proporcional al tamaño del compartimento pulmonar abierto y mal ventilado (Hansen y Corbet 2000).

La relación entre V/Q , la tensión de oxígeno alveolar y los cambios de oxígeno inspirado indican que para lograr un ascenso significativo de la presión de oxígeno en las unidades de V/Q baja, es necesario que la proporción de oxígeno en el gas llegue a 90%. Como la perfusión del compartimento abierto pero con una V/Q muy baja disminuye mucho a causa de la vasoconstricción hipóxica, su contribución al gasto cardíaco es

muy pequeña y las mediciones de $aA.D_{O_2}$ no aumentan mucho en la EMH. No debe olvidarse que este compartimento pulmonar contribuye de forma importante al defecto de oxigenación en la EMH (Hansen y Corbet 2000).

Las mediciones de $aA.D_{CO_2}$ (gradiente alveolo arterial de dióxido de carbono) y del espacio muerto alveolar aumentan mucho en la EMH. Aunque existe un aumento en la ventilación/minuto, la ventilación alveolar disminuye de hecho, como pone de manifiesto la elevación de los valores de la tensión de CO_2 arterial. Como la mayor parte del pulmón está colapsado o mal ventilado, una fracción muy importante de la ventilación alveolar se desvía a una región pulmonar relativamente pequeña, lo que se traduce en una capacidad residual funcional disminuida. Este compartimento es pequeño y se hiperventila, por lo que aumentan la relación V/Q y la $aA.D_{CO_2}$ medida (Hansen y Corbet 2000).

Las determinaciones del flujo sanguíneo pulmonar, afectadas mediante desapariciones de los gases que llegan a las zonas ventiladas del pulmón, confirman que la perfusión del pulmón ventilado es baja. Teniendo en cuenta lo anteriormente dicho, un modelo idealizado del pulmón en la EMH está formado por tres compartimentos: cortocircuito, abierto con V/Q baja y abierto con V/Q alta. Si la concentración del oxígeno inspirado cambia y lo hacen también los niveles de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), se establecerá una correspondencia estrecha entre los valores previstos y los medidos para la $aA.D_{CO_2}$ lo que indica que el modelo es válido (Hansen y Corbet 2000).

En los lactantes con SDR tratados en una unidad de cuidados intensivos neonatales, la presión en la arteria pulmonar disminuye de forma lenta tras el nacimiento que en los prematuros que no tienen SDR. La presión arterial sistémica se mantiene al mismo nivel que en los controles y tiende a elevarse lentamente con el tiempo; a las 24 horas, la presión arterial

sistémica es muy superior a la de la arteria pulmonar. Hacia las 24 horas desaparecen los cortocircuitos de derecha a izquierda extrapulmonares en el agujero oval o en el conducto arterioso, siendo frecuente que en ese momento, exista un cortocircuito de izquierda a derecha a nivel del conducto arterioso (Hansen y Corbet 2000).

En animales de laboratorio no parece que este cortocircuito ductal inicial de izquierda a derecha contribuya de manera importante a las alteración funcional global de la EMH, pero a medida que la presión en la arteria pulmonar disminuye con el tiempo, el cortocircuito ductal va adquiriendo cada vez mayor importancia. En los prematuros sin SDR, el conducto arterioso tiende a cerrarse en los cuatro días siguientes al nacimiento, mientras que en el SDR tiende a permanecer abierto y puede plantear un problema importante a los 3 o 4 días de edad (Hansen y Corbet 2000).

Las alteraciones funcionales características de este síndrome son: disminución de la distensibilidad pulmonar y de la capacidad residual funcional con alteración de la relación ventilación/perfusión (V/Q). El resultado patológico es la aparición de un exudado rico en fibrina y proteínas en el espacio alveolar lo que forma membranas hialinas las cuáles constituyen una barrera para el intercambio gaseoso que provoca mayor disminución de la síntesis de surfactante y grave alteración en intercambio gaseoso. Diversas hormonas regulan la síntesis de surfactante como factores de crecimiento entre ellos el epidérmico, el cortisol, la insulina, la prolactina y la tiroxina, el papel de los glucocorticoides es especialmente importante, ya que inducen la formación de lípidos y apoproteínas del surfactante fetal (Villanueva 2016).

1.3 Surfactante

La existencia del surfactante se descubrió en los años cincuenta. Su composición consta de fosfolípidos en un 80% (fosfatidilcolina,

fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol y fosfatidiletanolamina), proteínas en un 10% (proteínas del surfactante, SPs, conocidas como SP-A, SP-B, SP-C, SP-D y otras proteínas) y lípidos en otro 10% (fundamentalmente colesterol) (González y Omaña 2006).

Los preparados de surfactante pulmonar proceden del líquido de los lavados pulmonares. El componente más importante es la fosfatidilcolina saturada, con un eje central formado por tres moléculas de carbonos de glicerina. A los carbonos de las dos primeras posiciones se unen ácidos grasos, mientras que al carbono de la tercera posición se une un residuo de fosfocolina. Durante la vida fetal predomina el fosfatidilinositol sobre la fosfatidilglicerina, molécula que sustituye a la primera en la fase final de la gestación y después del nacimiento (Gómez *et al.* 2000).

Las proteínas hidrofóbicas son necesarias para la extensión de los fosfolípidos en los espacios aéreos. La SPB promueve la adsorción de los fosfolípidos e induce la inserción de éstos en la monocapa. La SP-C estimula la inserción de los fosfolípidos y puede aumentar la resistencia del surfactante ante la inhibición por las proteínas séricas y el líquido pulmonar; la SPB y SPC tienen un papel importante en la organización estructural y la durabilidad de la función, de tal manera que la ausencia de la SPB es letal y en cambio la ausencia de SPC se asocia con enfermedad intersticial en la etapa de la lactancia (Jiménez y Castellanos 2009)

1.3.1 Función

Los fosfolípidos insolubles de la superficie de revestimiento alveolar ejercen al menos cuatro funciones importantes:

- a. Estabilizan el pulmón cuando el aire sale.
- b. Evitan el edema pulmonar por alta tensión superficial.
- c. Protegen al pulmón frente a las lesiones del endotelio y del epitelio.
- d. Proporcionan una defensa contra la infección.

Gracias a su extremo hidrófilo y a su ramificación hidrófoba formada por ácidos grasos, las moléculas de fosfolípidos se acumulan sobre la superficie del líquido del revestimiento alveolar, desplazando a las moléculas de agua y reduciendo la tensión superficial. Como las cadenas de ácidos grasos de la fosfatidilcolina saturada son rectas en lugar de inclinarse hacia el enlace no saturado, el número de moléculas de fosfatidilcolina desaturada que pueden agregarse sobre la superficie es mayor, por lo que desplazan una cantidad mayor de moléculas de agua y reducen la tensión superficial a valores muy inferiores. La tensión superficial del agua es de 72 dinas/cm. Si la superficie ocupada por moléculas de fosfatidilcolina saturada, colocadas unas junto a otras, la tensión superficial caerá hasta un valor equilibrado de unas 25 dinas/cm (Gómez *et al.* 2000).

Cuando la película de fosfolípidos se comprime, como sucede durante la espiración, el número de moléculas excluidas de agua aumenta y la tensión superficial desciende casi a cero. Cuando la superficie se expande, como sucede durante la inspiración, la recolección puede ser demasiado lenta, permitiendo que el número de moléculas de agua que vuelven a penetrar en la superficie sea demasiado alto. La redistribución puede facilitarse añadiendo fosfatidilcolina insaturada y fosfatidilglicerina lo que hace que la mezcla sea más fluida (Gómez *et al.* 2000)

1.3.2 Síntesis

Los fosfolípidos del surfactante se sintetizan en el retículo endoplásmico liso de los neumocitos granulares, células que revisten los espacios aéreos y que constituyen alrededor del 10% del área de la superficie interna del pulmón. El sustrato de la glucosa puede proceder de los depósitos de glucógeno o directamente del plasma. Además, los ácidos grasos pueden extraerse del plasma, a partir de los triglicéridos tras la acción de la lipoproteína lipasa, o derivar del metabolismo de la glucosa. La fase inicial consiste en la síntesis del ácido fosfatídico, similar a la fosfatidilcolina pero

sin la porción colina. La vía más importante de la síntesis de fosfatidilcolina es la incorporación de la colina al ácido fosfatídico. La mayor parte de la fosfatidilcolina producida esta insaturada en el carbono de la segunda posición. Mediante un proceso en el que intervienen las enzimas fosfolipasa y aciltransferasa, el ácido graso insaturado se separa y es sustituido por ácido palmítico saturado, remodelándose así la fosfatidilcolina para producir una molécula con mayor actividad de la tensión superficial. Los demás fosfolípidos del surfactante se forman también a partir del ácido fosfatídico (Gómez *et al.* 2000).

1.3.3 Síntesis, condensación, transporte, secreción, reutilización y eliminación

Tras su síntesis en el retículo endoplásmico de los neumocitos granulares, los fosfolípidos del surfactante se condensan para pasar al aparato de Golgi. Surgen como pequeños cuerpos laminares maduros y que se almacenan cerca de la membrana plasmática apical antes de su secreción por exocitosis. Una vez en el líquido del revestimiento alveolar, los cuerpos laminares se convierten en mielina tubular, una forma especializada de surfactante que forma rápidamente una monocapa de fosfolípidos sobre la superficie. A consecuencia de la respiración y de los ciclos repetidos de compresión y descompresión de la monocapa superficial, en el líquido alveolar aparecen muchas estructuras vesiculosas de surfactante (Gómez *et al.* 2000).

Los fosfolípidos del surfactante son captados de nuevo por los neumocitos granulares mediante un proceso de endocitosis formándose cuerpos multivesiculares que se incorporan con rapidez a los cuerpos laminares, antes de ser secretados hacia el espacio aéreo. Existe por tanto un reciclado de los cuerpos laminares, la mielina tubular, las vesículas de surfactante y los cuerpos multivesiculares. Algunos de los cuerpos multivesiculares son procesados por los lisosomas y los productos

resultantes de su degradación se destinan de nuevo a la síntesis de surfactante o son eliminados hacia el plasma. En el recién nacido, el proceso de reutilización es tan eficiente que el 95% del surfactante secretado se utiliza y solo alrededor del 5% de la cantidad secretada se elimina cada hora del pulmón. No se sabe cuál es la razón de este eficiente reciclado del surfactante, pero se ha sugerido que la mielina tubular es muy inestable y que debe ser renovada constantemente para mantener una reposición continua de la monocapa superficial; el proceso de reutilización evita que el rápido consumo de la monocapa de surfactante durante la respiración agote la capacidad de los mecanismos de síntesis (Gómez *et al.* 2000).

1.3.4 Desarrollo del surfactante

Durante la fase granular del desarrollo pulmonar, las células epiteliales son cilíndricas, pero en la fase canalicular adoptan una forma cubica. Hacia la semana 24 de gestación del ser humano, muchas células cubicas se diferencian hacia neumocitos granulares, desarrollando un abundante aparato para la síntesis, condensación y almacenamiento de surfactante. En los extractos del pulmón completo puede encontrarse fosfatidilcolina saturada en fases precoces y en cantidades crecientes hacia la semana 24. Según el análisis de las muestras de líquido amniótico, la aparición de surfactante en el líquido alveolar es considerablemente más tardía que en el tejido; no obstante está claro que si se produce el parto y comienza la respiración, la aparición de surfactante en los espacios aéreos del feto humano puede acelerarse mucho, fenómeno que permite la supervivencia tras un parto prematuro (Gómez *et al.* 2000).

1.3.5 Control de la síntesis

La síntesis del surfactante completamente desarrollado está controlada por el material genético de los cromosomas. La información se transcribe a

partir del ADN al ARN mensajero que la traslada a los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso, donde se sintetizan las proteínas que controlan el proceso; estas proteínas son enzimas, receptores y transportadores. Las hormonas corticoesteroides y tiroidea desempeñan un papel regulador bien conocido de aceleración del desarrollo de los depósitos de surfactante maduro, a la vez que influyen en la estructura pulmonar. Existen indicios de que algunos de los efectos de los glucocorticoides podrían estar mediados por el factor neumocito-fibroblasto sintetizados por los fibroblastos del intersticio pulmonar (Gómez *et al.* 2000).

Los glucocorticoides y la hormona tiroidea se unen primero a sus receptores y los complejos hormona-receptor, tras fusionarse con los lugares reguladores específicos de los cromosomas, ejercen sus efectos sobre genes concretos de material de ADN. La magnitud de la expresión de estos genes depende también de las catecolaminas y del monofosfato de adenosina cíclico (AMP) que facilitan el proceso de transcripción (Gómez *et al.* 2000).

1.3.6 Control de secreción

En los animales maduros, una sola respiración profunda hace que se reponga por completo el surfactante alveolar perdido. El comienzo de la distensión alveolar, tras el nacimiento va acompañado de una gran secreción de surfactante. Esta secreción va precedida de un aumento del nivel de calcio intracelular de forma que en el conejo recién nacido los antagonistas del calcio elemental inhiben la secreción de surfactante estimulada por la insuflación del pulmón. Las catecolaminas y el AMP cíclico desempeñan un papel importante. Durante el parto y el nacimiento se producen un notable ascenso de las concentraciones circulantes de catecolaminas, lo que estimula la secreción de surfactante (Gómez *et al.* 2000).

Otros agentes inductores del incremento de AMP cíclico también estimulan la secreción de surfactante (por ej. La tiroxina, la hormona liberadora de tirotropina y la prostaglandina E). Los fármacos como la teofilina, que reducen la degradación del AMP cíclico, favorecen la secreción de surfactante. Durante la última parte de la gestación, los receptores adrenérgicos pulmonares aumentan, con el consiguiente incremento de la respuesta a las catecolaminas. Los corticoesteroides, la hormona tiroidea y los estrógenos aumentan la densidad de receptores adrenérgicos, probablemente por sus funciones reguladoras de la síntesis proteica (Gómez *et al.* 2000).

Además, la secreción de surfactante depende también de la proteína cinasa y de la estimulación de los receptores de purina por el trifosfato de adenosina. Existen datos según los cuales el surfactante extracelular, sobre todo el formado por fosfatidilcolina saturada, podría inhibir su secreción, fenómeno que representaría una forma de control por retroalimentación. Las proteínas del surfactante (pueden también tener este efecto) (Gómez *et al.* 2000).

1.3.7 Tipos de surfactante

De manera general, los surfactantes se pueden dividir en naturales y sintéticos (Jiménez y Castellanos 2009):

- **Naturales:** Éstos son obtenidos de los pulmones de bovinos o cerdos. En el comercio se conocen como Beractant (Survanta) y Surfactant TA (Surfacten); contienen lípidos del pulmón de bovinos, junto con DPPC, tripalmitoilglicerol y ácido palmítico. El Calfactant (Infasurf), SFRI1 (Alveofact) y BLES, son obtenidos por el lavado del pulmón de bovinos y extraídos con cloroformo-metanol. También el Poractant (Curosurf) se obtiene de pulmón de cerdo por extracción con cloroformo-metanol y es purificado por cromatografía de gel líquido; por lo que contiene 99% de

lípidos polares (fosfolípidos) y 1% de proteínas hidrofóbicas de bajo peso molecular (SP-B y SP-C). Todos los surfactantes naturales contienen SP-B y SPC, pero los extractos de pulmón molidos (Survanta y Curosurf) tienen menos de 10% de la SP-B encontrada en los extractos de lavado de pulmón. Ninguno de los preparados comerciales contiene SP-A (Sinha *et al.* 2007).

- **Sintéticos:** Los que son producto de síntesis tienen una mezcla de fosfolípidos tenso-activos. El Colfosceril palmitato (Exosurf) contiene 85% de DPPC, 9% de hexadecanol y 6% de tiloxapol. En cambio el ALEC (Pneumactant) tiene una mezcla de 7:3 de DPPC y fosfatidilglicerol. El principal agente tenso-activo en los surfactantes artificiales es DPPC. Los otros componentes facilitan la absorción de superficie. Los nuevos sintéticos se han enfocado en la desventaja que implicaba no contener proteínas, es así como surge el surfaxin (Ribeiro De Albuquerque 2007).

En el caso de los productos preparados de fuentes naturales, éstos son extraídos de tejidos o mediante lavado de las vísceras de distintos animales, todos éstos tienen alrededor de 80% de Dipalmitoilfosfatidilcolina y proteínas como SPB y SPC, sin embargo, no tienen SPD (Jiménez y Castellanos 2009).

Los productos que contienen proteína C recombinante, se extraen de sistemas procarióticos; poseen además péptidos sintéticos como sinapeltide o péptido KL4 cuyos dominios anfipáticos son similares a la apoproteína B, lo que mejora la función del compuesto por su semejanza con el surfactante humano (Jiménez y Castellanos 2009).

1.4 Anatomía patológica

Los hallazgos macroscópicos hechos en las autopsias de los lactantes que mueren sin recibir ventilación mecánica consisten en atelectasia pulmonar

difusa, congestión y edema. Si se inflan los pulmones para el estudio postmortem, se observaría una reducción importante de la distensibilidad y una mayor tendencia al colapso cuando se desinflan. En el estudio histológico, los espacios aéreos periféricos aparecen colapsados pero los bronquiolos respiratorios más proximales, revestidos por epitelio necrótico y membrana hialina, muestran un aspecto hiperdistendido (Gómez *et al.* 2000).

En términos generales, los pulmones son firmes, rojos y consolidados, sin aireación significativa. El examen microscópico revela la presencia de material lineal homogéneo ligeramente eosinófilo muy adherido a la superficie alveolar. Estas membranas hialinas pueden verse relativamente uniformes, pero en realidad están compuestas de una miríada de materiales, que incluyen citoplasma y nucleoplasma de células muertas, trasudado plasmático y líquido amniótico (Carreiro 2009).

Las membranas hialinas se forman dentro de las 3 a 4 horas posteriores al nacimiento y están bien desarrolladas a las 12 a 24 horas. Un hallazgo interesante en los bebés con ictericia con lesión pulmonar aguda es la presencia de membranas hialinas amarillas secundarias a la tinción de bilirrubina (Carreiro 2009).

Existe un edema pulmonar evidente con capilares congestivos y los espacios linfáticos e intersticiales están distendidos por líquido. La lesión epitelial comienza a los 30 minutos del inicio de la respiración y las membranas hialinas. Formadas por productos contenidos en el exudado de plasma y asociados a los capilares dañados, aparecen en las tres horas siguientes al nacimiento. En los animales de experimentación que reciben surfactante exógeno al nacer pueden faltar por completo las lesiones bronquiolares y la extravasación de proteínas tiende a ser mucho menos importante. Este hallazgo llevó a la conclusión de que las lesiones

bronquiolares son secundarias a la atelectasia de los espacios aéreos terminales y a la hiperdistensión lesiva de las vías aéreas más proximales (Gómez *et al.* 2000).

CAPÍTULO II

2. Antecedentes e incidencia

2.1 Incidencia

La incidencia de SDR es aproximadamente del 85% a las 28 semanas de gestación y aumenta al 95% a las 24 semanas de gestación. Sin embargo al usar CPAP temprano, aproximadamente el 50% de los bebés nacidos entre las 26 y 29 semanas de gestación pueden manejarse sin intubación ni surfactante. La supervivencia del SDR es generalmente mayor al 90% (Gomella *et al.* 2020).

Más del 50% de los recién nacidos con menos de 29 semanas de gestación desarrollará síndrome de dificultad respiratoria (Maniscalco 2019).

El SDR se estima en 5-10% de los RN prematuros. En el grupo de menos de 1.500 gramos corresponden aproximadamente al 50%. La incidencia y gravedad aumentan al disminuir la edad gestacional, presentándose una incidencia del 80 – 90% en el menor de 28 semanas. La incidencia es mayor en varones, nacidos por cesárea y en los segundos gemelos, también pueden presentarse este cuadro en RN de mayor edad gestacional, hijos de madre diabética con mal control metabólico y RN con asfixia perinatal. Se considera que el principal factor de riesgo del SDR es la prematurez, pero también influyen en su presentación la asfixia perinatal, diabetes materna, ausencia de corticoides antenatales, sexo masculino y raza blanca entre otros (Maniscalco 2019).

2.2 Antecedentes

La deficiencia de surfactante hace que se mantenga una gran tensión superficial en la interface aire-líquido en el alvéolo, lo que provoca una baja

distensibilidad pulmonar y colapso alveolar, y se genera gran dificultad respiratoria. La hipoventilación alveolar lleva a hipoxemia e hipoxia tisular con aumento de glucólisis anaerobia y acidosis metabólica (López-Candiani *et al*/ 2010). Las membranas hialinas son un hallazgo histopatológico y están formadas por epitelio dañado y exudado proteináceo alveolar eosinófilo generado por aumento de permeabilidad capilar y edema, principalmente en un pulmón con ventilación asistida (Hermansen y Lorah 2007).

La enfermedad de la membrana hialina (EMH) es una de las causas más comunes de insuficiencia respiratoria aguda en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Se afirma que hasta un 53 % de la mortalidad infantil, ocurre antes de los 28 días y en un 77 % es causada por dificultad respiratoria, de la cual el 50 % es generada por la EMH, un trastorno que incide en el recién nacido provocado de modo esencial por la insuficiente inmadurez de la sustancia pulmonar “surfactante”, su frecuencia es cercana al 50 % en los recién nacidos con 26-28 semanas de edad gestacional y disminuye hasta el 25 % en aquellos con 30-31 semanas de edad gestacional (Armas López *et al.* 2019). En Estados Unidos de Norteamérica se presenta anualmente en 24,000 pacientes que padecen EMH (López-Candiani *et al.* 2010).

Según un reporte realizado por el instituto nacional de estadística en Perú, muestra que la edad gestacional promedio de las defunciones neonatales es de 33 semanas y la proporción de neonatos fallecidos prematuros es de 63,18% (Incacutipa 2018). En Guatemala, según la encuesta nacional de salud materno infantil (ENSMI) realizada en el año 2015 se muestra que el 60% de la mortalidad en la niñez se presenta antes del primer mes de vida (período neonatal), lo que podría estar relacionado con enfermedad de membrana hialina (MSPAS, INE, 2017).

En Cuba se realizó un estudio en el que el 100% de los pacientes con EMH fueron sometidos a ventilación, obteniéndose un 85.6% de supervivencia en los

recién nacidos con dicha enfermedad. La EMH fue la principal causa de morbilidad y mortalidad de origen respiratorio en Cuba en el año 2014; esto lo evidencian las 26 defunciones ocurridas por esta enfermedad, por lo que ocupa el quinto lugar entre las principales causas de muerte en menores de un año. Según un reporte de la ONU en 2017 se reportaron 6.3 millones de muertes en niños, de los cuales 5.4 millones son antes de los 5 años, representando un 85% de las muertes infantiles. 2.7 millones de estas muertes corresponden a niños menores de 1 mes de vida. Las causas más frecuentes de estas muertes son hipoxia, prematuridad, neumonía, entre otros (MSPAS, INE, 2017).

En Guatemala se ha realizado estudios en los que se pone en evidencia que la mayor parte de los ingresos en pacientes menores de un mes es por EMH (Canel 2015).

CAPÍTULO III

3. Clínica

El recién nacido con EMH es casi siempre prematuro y aparece cianótico cuando respira aire ambiental. La respiración es rápida o trabajosa desde el momento del nacimiento o poco después. La gravedad de la dificultad respiratoria puede objetivarse mediante la puntuación de Silverman (Hansen y Corbet 2000). Los grandes prematuros inicialmente pueden presentar episodios de apnea que precisen una intervención inmediata (González y Omaña 2006).

Los primeros síntomas se inician al nacer o en las primeras horas, empeorando progresivamente, apareciendo dificultad respiratoria moderada o intensa con polipnea, tiraje costal y xifoideo, quejido, aleteo nasal y cianosis en aire ambiente. El quejido espiratorio característico es debido al paso del aire espirado a través de la glotis semicerrada, para intentar mantener un volumen alveolar adecuado y evitar el colapso alveolar. Los niños más inmaduros presentan mayor riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar grave y un mayor grado de complicaciones pulmonares y extrapulmonares (López y Valls 2008).

La frecuencia respiratoria es elevada con el fin de mejorar el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono, pero por agotamiento esta puede disminuir hasta llegar a la apnea. La cianosis se produce por inadecuada oxigenación y la palidez es secundaria a la acidosis que resulta de la pobre eliminación de CO₂. La combinación de mayor trabajo respiratorio, cianosis y acidosis causa letargia, rechazo alimentario y eventualmente apnea. A la auscultación los sonidos pulmonares pueden ser poco audibles debido a la taquipnea y el bajo volumen corriente, se pueden auscultar crepitaciones en relación a la apertura de las unidades alveolares colapsadas (Ávila 2016).

El inicio de los síntomas es siempre dentro de las pocas horas post nacimiento y en los casos severos se inicia después de las primeras respiraciones. En general, tiende a empeorar dentro de los primeros 1 a 3 días de vida y gradualmente

mejora en unos pocos días. Su evolución puede verse acortada por el uso de surfactante exógeno. Los recién nacidos pretérmino con Membrana Hialina tienen morbilidad significativa, aunque estas morbilidades pueden ser ocasionadas por la prematurez en sí, pueden ser agravadas por la membrana hialina (Ávila 2016) algunas complicaciones (Ávila 2016):

- Escape Aéreo: El enfisema intersticial puede ser visto en el 50% de los pacientes con membrana hialina y el neumotórax en el 5-10% incluso en los tratados con surfactante.
- Hemorragia Pulmonar: ocurre más frecuentemente en los recién nacidos más inmaduros, probablemente a falla ventricular izquierda y excesivo paso de sangre de izquierda-derecha (I-D) a través del ductus persistente, con disrupción de los capilares pulmonares. Típicamente se inicia entre el 1 y 3 día de vida con deterioro súbito respiratorio asociado a secreciones hemorrágicas en el tubo endotraqueal y radiografía de tórax “blanca”.
- Hemorragia intracraneana.

Como se citó anteriormente la gravedad de la dificultad respiratoria puede objetivarse con el test de Silverman.

El test de Silverman Mide 5 parámetros que contribuyen a la puntuación global con 0,1 y 2 puntos. A mayor puntuación del test, mayor compromiso respiratorio. Un test de 0 puntos indica ausencia de Distrés.

Los parámetros valorados son:

- Aleteo nasal
- Disociación toraco-abdominal
- Quejido
- Retracción xifoidea

- Tiraje intercostal

Se considera dificultad respiratoria leve cuando hay un puntaje < 3 puntos, Moderada cuando es de 4-6 puntos, severa cuando es > 7 puntos (Avendaño 2016).

Los niños suelen hacer un gruñido característico durante la espiración que se debe al cierre de la glotis para mantener el volumen pulmonar y el intercambio de gases durante la espiración. Es frecuente que haya que administrar oxígeno al 40 o 50% tras el nacimiento a los niños hipoventilados para mejorar su cianosis central; en las 24 a 48 horas siguientes estos niños van necesitando cantidades crecientes de oxígeno, que incluso pueden llegar a ser de 100%. En otros casos la necesidad de oxígeno disminuye transitoriamente cuando se corrige la acidosis o la hipotermia o se elimina el líquido pulmonar fetal; la necesidad de oxígeno comienza a aumentar de nuevo pasadas tres a seis horas. Los niños con mayor afectación tienen una necesidades de oxígeno inmediatas que progresan rápidamente hasta el 100% y si no reciben ventilación mecánica pueden morir en 24 horas (Hansen y Corbet 2000).

Otro grupo formado por recién nacidos más grandes, necesitan inicialmente menos oxígeno y presentan una evolución lentamente progresiva hacia una atelectasia generalizada a lo largo de 48 a 72 horas. La diuresis es baja durante las primeras 24 a 48 horas, pero inmediatamente después de este momento, la diuresis aumenta. Si la EMH no se complica, la recuperación se inicia después de las primeras 48 horas. La caída de las necesidades de oxígeno es relativamente rápida a partir de las 72 horas y en general es posible interrumpir la administración después de la semana 1. Los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (menos 1500 gramos) suelen necesitar ventilación mecánica y su evolución es más larga. Algunos niños con SDR también muestran hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN); son fáciles de ventilar, sobre todo si se administra surfactante exógeno, pero difíciles de oxigenar, y tienen una grave hipertensión pulmonar si se valora con criterios ecocardiográficos (Hansen y Corbet 2000).

Son signos de mal pronóstico: ictericia precoz y progresiva, edema generalizado blando o duro (escleroderma), oliguria, hipotonía, episodios de apneas y episodios con convulsiones secundarias a hipoxia. Puede presentarse hemorragia intracraneana, además de hemorragia pulmonar masiva con desenlace fatal (Perna *et al.* 2002).

CAPÍTULO IV

4. Diagnóstico

En un neonato pretérmino con dificultad respiratoria, el diagnóstico se basa en los antecedentes, datos clínicos y en el aspecto radiográfico de los pulmones, si bien la radiografía puede no reflejar la intensidad de la afectación pulmonar, sobre todo cuando el neonato recibe asistencia respiratoria. En la evolución natural de la enfermedad aparecen los cambios típicos, aunque no patognomónicos de SDR: disminución del volumen pulmonar, opacificación difusa de los campos pulmonares con un moteado fino de aspecto de vidrio esmerilado y presencia de broncograma aéreo. Hay que valorar la presencia de complicaciones como enfisema intersticial, neumotórax o, con el tiempo, evolución a una enfermedad pulmonar crónica (EPC) (López y Valls 2008).

El cuidado de estos pacientes debe efectuarse en unidades de cuidados intensivos neonatales, donde el personal de enfermería especialmente entrenado los asistirá y controlará. Preferentemente se usa monitorización incruenta de la temperatura cutánea, frecuencia cardiaca, respiratoria, pausas de apnea, tensión arterial por oscilometría y saturación transcutánea de oxígeno por pulsioximetría, o bien la PO₂ y la pCO₂ estimada por electrodo transcutáneo. Se reserva la monitorización cruenta (cateterización radial o umbilical) para la medición discontinua o continua de la pO₂ y de la pCO₂ en los pacientes graves, inestables o más inmaduros (López y Valls 2008).

Otros componentes de la evaluación inicial pueden incluir gases en sangre arterial hemograma completo, hemocultivos y glicemia (Gomella *et al.* 2020).

4.1 Pruebas complementarias

La presencia de un pulmón con vías áreas relativamente bien perfundidas, pero mal ventiladas resulta en una alteración de la V/P con hipoxemia e

hipercarbia, acompañados de acidosis respiratoria y metabólica (Villanueva 2016).

Según los valores de los gases en sangre arterial, los lactantes con EMH tienen un defecto de oxigenación de moderado a grave, una hipercarbia importante y una leve acidosis metabólica con elevación del lactato en sangre. EL cociente lecitina /esfingomielina (L/S) y la fosfatidilglicerina (FG) permanecen bajas en las muestras obtenidas por aspirados traqueales seriados en las primeras 48 horas, para comenzar a aumentar cuando se inicia la recuperación; los niveles de fosfatidilcolina (FC) saturada permanecen bajos en el SDR y solo alcanza niveles normales después de 4-7 días; la relación entre la proteína A del surfactante (SP-A) y la frecuencia cardíaca saturada (FCS) es baja en el SDR y aún más en los que acaban desarrollando displasia broncopulmonar (DBP) (Hansen y Corbet 2000).

Steven y cols. (1992) demostraron que la SP-A era baja en las muestras de aspirado traqueal de los lactantes con SDR, que permanencia baja durante 3 a 4 días y que después aumentaba en los supervivientes pero seguía baja en los no supervivientes. Moya y cols. (1994) encontraron que la relación SP-A/FCS está baja en los lactantes con SDR, pero detectaron un aumento de la SP-A en las muestras de aspirado traqueal ya a las 12-24 horas. Se observó que la SP-A aumentaba en las muestras de aspirado traqueal tras la administración de Exofurd, como este compuesto no tiene proteína de surfactante, los autores atribuyeron este fenómeno a un aumento de la expansión pulmonar y por tanto de la secreción de surfactante endógeno con SP-A. en otro estudio se encontró que la relación entre la SP-A y la albumina era baja en las muestras de aspirado traqueal de los niños con SDR, que subía hasta límites normales a las 48 a las 72 horas de edad, pero que permanecía sin cambios si se administraba surfactante bovino. Como todas las proteínas del surfactante están reguladas por el desarrollo, es probable que los lactantes con EMH sean también deficitarios en SP-B y SP-C (Hansen y Corbet 2000).

4.1.1 Diagnóstico radiológico

En los rayos X de tórax, se puede observar radioopacidad acentuada, que es menos aparente cuando el paciente se encuentra con apoyo ventilatorio, la presencia de infiltrado fino granular que ocasiona las imágenes características de vidrio esmerilado que es el resultado de la visualización de bronquiolos terminales distendidos y conductos alveolares secundarios a atelectasias alveolares generalizadas y la presencia de broncograma aéreo que se extiende hasta las porciones distales del pulmón (Ganesh y Olivia 2009).

Los signos radiológicos de Membrana Hialina incluyen: patrón reticulogranular difuso asociado a broncograma aéreo. Los pulmones se ven homogénea y difusamente densos debido al amplio colapso alveolar, el patrón granular se produce porque la pequeña vía aérea está abierta y rodeada de líquido intersticial y alveolar. El broncograma aéreo se debe a que los bronquios de II y III generación son más visibles, porque los linfáticos peribronquiales están llenos o los alveolos colapsados. Otro signo es el poco volumen pulmonar debido al colapso alveolar y la escasa capacidad residual funcional (Ávila 2016).

Para la clasificación radiológica se utiliza la: Clasificación Radiológica de Bence, que la divide en 4 tipos (Avendaño 2016):

GRADO I: Infiltrado reticulogranular fino y homogéneo como vidrio esmerilado

GRADO II: Similar al anterior, pero más denso y con broncograma aéreo más visible

GRADO III: Opacificación alveolar difusa y confluyente con menor volumen pulmonar.

GRADO IV: pulmón blanco. Ausencia casi total del aire en el parénquima pulmonar, cuya densidad no se distingue de la silueta cardíaca.

Se debe obtener una radiografía de Tórax anteroposterior para todos los lactantes con dificultad respiratoria de cualquier duración. Las radiografías pueden revelar más tarde fugas de aire secundarias al soporte ventilatorio mecánico, así como la aparición de cambios compatibles con displasia broncopulmonar crónica (DBP/EPC) (Gomella *et al.* 2020).

4.1.2 Ecografía pulmonar

La ecografía pulmonar muestra consolidación pulmonar, líneas pleurales anormales, y la desaparición de la línea A proporciona una sensibilidad y una especificidad del 100%, para el diagnóstico neonatal de SDR. Sin embargo, algunas complicaciones agudas secundarias al síndrome de fuga de aire (por ejemplo: neumomediastino, enfisema pulmonar, neumopericardio) no pueden ser fácilmente descubiertas por el uso de ultrasonido (Gomella *et al.* 2020).

La ecografía pulmonar ha demostrado su utilidad para el diagnóstico del SDR en neonatos (Copetti *et al.* 2008) y también para evaluar la posición del tubo endotraqueal tanto en adultos como en niños (Rodríguez-Fanjula 2016).

CAPÍTULO V

5. Manejo

Las siguientes son directrices de consenso Europeo específicas, que fueron actualizadas en 2019 por Sweet et al.

5.1 Prevención

5.1.1 Corticosteroides prenatales

El tratamiento con corticosteroides prenatales está asociado con una reducción general de la muerte neonatal, SDR, hemorragia intraventricular (HIV), enterocolitis necrotizante (NEC), soporte ventilatorio, ingresos a cuidados intensivos e infecciones sistémicas en las primeras 48 horas de vida. El intervalo óptimo entre tratamiento y el parto es >24 y <7 días después del tratamiento con esteroides (Gomella et al. 2020).

5.1.2 Terapias repetidas de corticosteroides

Debido a los beneficios a corto plazo para los recién nacidos con dificultad respiratoria leve y menos problemas de salud en la primera semana de vida se debe considerar repetir la terapia con corticosteroides si el riesgo de parto prematuro persiste o recurre de 7 a 14 días después de haber recibido el previo curso (es decir cuando se espera que el parto ocurra de los siguientes 7 días). Sin embargo, no se recomiendan terapias repetidas semanalmente (Gomella et al. 2020).

5.1.3 El régimen recomendado

Consiste en la administración de 2 dosis de betametasona 12 mg administradas por vía intramuscular en 24 horas de diferencia. No se recomienda la dexametasona debido a un mayor riesgo de quistes,

leucomalacia periventricular en recién nacidos muy prematuros expuestos a las drogas prenatalmente (Gomella *et al.* 2020).

5.1.4 Ambroxol

No hay pruebas científicas suficientes para apoyar o desalentar el uso de ambroxol en mujeres embarazadas con riesgo de parto prematuro para prevención del SDR neonatal (Gomella *et al.* 2020).

5.1.5 Las medidas preventivas

Para mejorar la supervivencia de los bebés con riesgo de SDR incluyen ecografía prenatal para una evaluación precisa de la edad gestacional y bienestar fetal, monitoreo fetal continuo para documentar el bienestar fetal durante el parto o para indicar la necesidad de intervención cuando se descubre sufrimiento fetal y agentes tocolíticos que previenen y tratan el parto prematuro. Valoración de la madurez pulmonar fetal antes del parto (relación lecitina esfingomielina y fosfatidilglicerol o cuerpos lamelares en líquido amniótico (Gomella *et al.* 2020).

5.2 En sala de partos

En recién nacidos que respiran espontáneamente se estabilizan con CPAP a través de mascarilla o cánula binasal. Las ventilaciones suaves de presión positiva en los pulmones deben usarse para lactantes con apnea o bradicardia persistente. La intubación debe reservarse para recién nacidos que no han respondido a la ventilación con presión positiva a través de una máscara facial. Los recién nacidos que requieren intubación para la estabilización se les debe administrar surfactante (Gomella *et al.* 2020).

5.3 Soporte respiratorio

5.3.1 Presión positiva continua en las vías respiratorias y ventilación nasal obligatoria intermitente sincronizada

CPAP nasal o CPAP nasofaríngeo, proporcionar una presión de 5 a 6 cm de agua puede usarse para prevenir o retrasar la necesidad de intubación endotraqueal o ventilación mecánica. Se recomienda iniciar tratamiento con CPAP desde el nacimiento en todos los recién nacidos con SDR, como los nacidos de menos de 30 semanas de gestación. De esta manera, muchos recién nacidos con SDR pueden ser manejados con reemplazo de surfactante. Sin embargo al no usar surfactante el riesgo de neumotórax aumenta (Gomella *et al.* 2020).

El uso de CPAP nasal o CPAP nasofaríngeo en la extubación después de la ventilación mecánica disminuye la posibilidad de reintubación nasal sincronizada. La ventilación obligatoria intermitente (SIMV) es una forma potencialmente útil de aumentar CPAP nasal. La capacidad de sincronizar las respiraciones del ventilador con el ciclo respiratorio propio del recién nacido, ha hecho factible este tipo de ventilación. El SIMV nasal reduce la incidencia de síntomas en la extubación comparado con el nCPAP. Las cánulas binasales cortas deben usarse en lugar de cánulas uninasales (Gomella *et al.* 2020).

5.3.2 Sistema de cánula nasal con humidificación de alto flujo

Este sistema ha sido introducido como una forma para proporcionar una presión de distensión positiva, comparable a nCPAP en un recién nacido con dificultad respiratoria. Su objetivo es maximizar la tolerancia del paciente mediante el uso de calefacción, gas humidificado de flujo generalmente de 4.0 a 8.0 L/min. Ha demostrado una eficacia similar y seguridad en comparación con nCPAP y presión positiva en las vías respiratorias de dos niveles (BiPAP) como tratamiento primario del SDR moderado en recién

nacidos prematuros >28 semanas de edad gestacional. Se está realizando más estudios (Gomella *et al.* 2020).

5.3.3 La intubación endotraqueal y la ventilación mecánica

Son los pilares para la terapia en neonatos con SDR en quienes se desarrolla acidosis y presentan apnea o hipoxemia (Gomella *et al.* 2020).

5.3.4 La ventilación mecánica (VM)

Incluye modos convencionales, como ventilación intermitente de presión positiva (IPPV) y ventilación oscilatoria de alta frecuencia (HFOV). Ventiladores con capacidad de sincronizar el esfuerzo respiratorio pueden generar menos presión involuntaria de las vías respiratorias y disminuir barotrauma. La configuración del ventilador debe ajustarse con la frecuencia para mantener las presiones más bajas posibles y concentraciones de oxígeno inspiradas en un intento de minimizar el daño al tejido parenquimatoso. La ventilación dirigida por volumen permite variabilidad ajustada por el paciente, de manera que se pueda retirar el ventilador de acuerdo con la mejora de distensibilidad pulmonar (Gomella *et al.* 2020).

5.3.5 La ventilación oscilatoria de alta frecuencia

Puede ser beneficiosa como terapia de rescate en los neonatos con insuficiencia respiratoria con IPPV. Un meta análisis reciente de los ensayos aleatorios controlados mostraron una disminución del riesgo de broncodisplasia pulmonar en lactantes tratados HFOV en comparación con los tratados con ventilación con presión limitada. Por el contrario, se mostró un mayor riesgo de figas de aire pulmonar en los casos tratados con HVOF. Un ensayo aleatorio controlado ha informado una mejor función pulmonar en los pacientes tratados con

HVOF en comparación con los pacientes tratados con ventilación convencional. En cambio, no hay diferencias en el desarrollo neurológico según los resultados de los estudios (Gomella *et al.* 2020).

5.3.6 El retiro de la ventilación mecánica

Debe iniciarse tan pronto como sea satisfactorio. Se logra el intercambio de gases, se puede permitir una hipercarbia modesta si el pH puede mantenerse por encima de 7.22 para facilitar el retiro. La cafeína debe usarse habitualmente para recién nacidos muy prematuros con SDR para acelerar la extubación (Gomella *et al.* 2020).

5.3.7 Óxido Nítrico inhalado (iNO)

Se ha utilizado principalmente para neonatos extremadamente prematuros con SDR. No debe usarse en neonatos prematuros a menos que haya hipertensión pulmonar o hipoplasia. Un estudio reciente muestra que no mejora la supervivencia, y los neonatos tratados con iNO sin evidencia de PPHN en realidad tienen un aumento de mortalidad (Gomella *et al.* 2020).

5.4 Reemplazo de surfactante

Ahora considerado un estándar de atención en el tratamiento de pacientes intubados con SDR.

5.4.1 Uso profiláctico versus uso selectivo

Revisiones sistemáticas de más de 30 ensayos aleatorizados demuestran que, ya sea que se use profilácticamente en la sala de partos o en el tratamiento de la enfermedad establecida, conduce a una disminución significativa en el riesgo de neumotórax y muerte. Estos beneficios se observaron en varios ensayos de surfactantes

naturales y sintéticos. De acuerdo con la reciente evidencia, no se recomienda el reemplazo profiláctico de surfactante para prevenir el SDR en lactantes que reciben soporte respiratorio no invasivo para la estabilización en sala de partos (Gomella *et al.* 2020).

En cambio, usar CPAP luego del nacimiento y tratamiento con surfactante selectivo en neonatos con signos de SDR es recomendado. Sin embargo, el surfactante es necesario para los recién nacidos que requieren intubación para su estabilización en sala de partos. El surfactante debe ser administrado lo más temprano posible durante el curso de SDR. Los neonatos de ≤ 26 semanas de gestación deberían ser tratados cuando necesiten $>30\%$ de oxígeno inspirado para mantener la saturación de oxígeno en el rango normal. El umbral de tratamiento se recomienda para infantes >26 semanas gestacionales si necesitan un requerimiento de oxígeno inspirado $>40\%$ (Gomella *et al.* 2020).

5.4.2 Preparaciones tensoactivas

Surfactante natural (derivados de pulmones animales) las preparaciones son mejores que las preparaciones sintéticas (libres de proteínas) para reducir fugas de aire pulmonar. Los surfactantes sintéticos que contienen proteína B y análogos de proteína C se estudian actualmente en ensayos clínicos. Actualmente los surfactantes naturales son el tratamiento de elección. Ensayos que han comparado los surfactantes bovinos naturales, ya sean administrados profilácticamente o como terapia de rescate han mostrado resultados similares (Gomella *et al.* 2020).

Los ensayos que comparan surfactantes derivados de bovinos y porcinos han demostrado una mejora más rápida en la oxigenación con los surfactantes bovinos. Se ha demostrado una mejor

supervivencia usando una sois de 200 mg/kg de poractant alfa en comparación con 100 mg/kg de beractant o 100 mg/kg de poractant alfa para el tratamiento de SDR moderado a severo (Gomella *et al.* 2020).

Las dosis deben usarse de la siguiente manera:

- Beractant/ Survanta (bovino): 100 mg/kg dosis (4 ml/kg)

Profilaxis: 100 mg hasta 15 min del nacimiento; hasta 4 dosis durante las primeras 48 horas de vida; frecuencia máxima, cada 6 horas.

Tratamiento: 100 mg hasta 8 horas luego del nacimiento; hasta 4 dosis durante las primeras 48 horas de vida; frecuencia máxima, cada 6 horas.

- Bovactant/alveofacr (bovino): 50 mg dosis (1.2 ml/kg)

- Poractant alfa (porcino): 100-200 mg/kg/dosis (1.5-3.0 ml/kg)

Profilaxis: 1.25-2.5 ml/kg una vez hasta 15 min luego del nacimiento; dosis adicionales solamente en neonatos que requieren ventilación mecánica/suplemento de oxígeno.

Tratamiento: inicial 2.5 ml/kg, luego 1.25 mg/kg cada 12 horas según sea necesario (5 ml/kg/dosis total); dosis adicionales si el recién nacido continua requiriendo ventilación mecánica/suplemento de oxígeno.

- Calfactant/ infasurf (Bovino): 105 mg/kg/dosis (3 ml/kg)

Profilaxis: 3 ml/kg por peso corporal dentro de los primeros 30 min de vida, entonces según sea necesario cada 12 horas hasta un total de 3 dosis.

Tratamiento: igual que la profilaxis (Gomella *et al.* 2020).

5.4.3 Técnicas de administración

El surfactante se administra con el paciente en decúbito supino. Las maniobras posicionales no están indicadas. La ventilación mecánica puede evitarse utilizando INSURE (intubación-surfactante-extubacion) a la técnica CPAP cuando el surfactante es

administrado. Esto ha reducido la necesidad de ventilación mecánica y el desarrollo de broncodisplasia pulmonar en ensayos aleatorios. La extubación inmediata (o temprana) o soporte respiratorio no invasivo (CPAP o IPPV nasal) después de la administración de surfactante de considerarse en lactantes estables. (Gomella *et al.* 2020).

Recientemente se han desarrollado técnicas menos invasivas para el desarrollo de tensoactivos, con el objetivo de evitar la ventilación mecánica y la intubación endotraqueal. El LISA (el método de administración de surfactante menos invasivo) utiliza un catéter delgado flexible (catéter de orificio final 5-F), que se inserta en la tráquea con pinzas Magill. Se administra surfactante mientras el paciente que respira espontáneamente está en CPAP nasal. El MIST (tratamiento con surfactante mínimamente invasivo) es una estrategia similar, donde un catéter vascular delgado pero rígido se inserta en la tráquea bajo laringoscopia directa mientras el paciente está en CPAP nasal (Gomella *et al.* 2020).

5.4.4 Dosis repetidas

Una segunda dosis y, a veces, una tercera dosis de surfactante debe ser administrado en casos con evidencia continua de SDR (es decir necesidad de VM y suplementación de oxígeno). Usar una dosis mayor (200mg/kg) de poractant alfa ha reducido la necesidad de dosis posteriores. Múltiples tratamientos INSURE tienen éxito sin empeorar los resultados. La adición de budesonida a preparaciones de surfactante natural también puede disminuir la inflamación pulmonar en recién nacidos pretérmino con ventilación y reducen el riesgo de BDP, aunque esto necesitaría más verificación por ensayos aleatorios multicéntricos (Gomella *et al.* 2020).

5.5 La terapia con óxido nítrico inhalado

No se recomienda para el tratamiento de rutina de SDR en recién nacidos prematuros. Sin embargo, la hipertensión pulmonar persistente que es ocurre en pacientes con SDR, la iNO puede mejorar la oxigenación en tales casos (Gomella *et al.* 2020).

5.6 Soporte fluido y nutricional

En el infante muy enfermo es posible mantener soporte nutricional con nutrición parenteral durante un periodo prolongado. La nutrición parenteral y enteral mínima pueden iniciarse en el primer día de vida, con el cuidado de mantener un balance en los líquidos. Las necesidades específicas de los recién nacidos a término y prematuros se están entendiendo mejor, y las preparaciones de nutrientes disponibles refleja esta comprensión. El uso de diuréticos no es recomendado en este tipo de pacientes (Gomella *et al.* 2020).

5.7 Terapia antibiótica

Los antibióticos que cubren las infecciones neonatales generalmente se inician desde el principio (Gomella *et al.* 2020).

5.8 Cafeína

Debe iniciarse para todos los recién nacidos prematuros con alto riesgo de ventilación mecánica, como aquellos con un peso al nacer de 1250 g que están en tratamiento con CPAP, también debe usarse para facilitar el destete de VM (Gomella *et al.* 2020).

La mayoría de sus efectos se ha atribuido al antagonismo de los receptores de adenosina, siendo su acción principal la estimulación del SNC (AEP 2016) y a nivel muscular aumentando la fuerza contráctil y disminuyendo la fatiga del diafragma (Pérez *et al.* 2008).

5.9 Sedación

Comúnmente utilizado para controlar la ventilación en los pacientes enfermos. La Morfina y el fentanilo se pueden usar para analgesia y sedación, preferiblemente utilizando sistemas validados de puntuación del dolor. El manejo mínimo para evitar el dolor es importante, significa la necesidad de controlar el dolor en lactantes ventilados. La rutina de sedación generalmente no es necesaria en los lactantes que son estables con la ventilación. Los opioides no han disminuido las tasas de mortalidad y no ha mejorado a corto y a largo plazo los resultados de desarrollo neurológico en neonatos que reciben VM según los meta análisis. En cambio el número de días para alcanzar la alimentación enteral completa ha sido aumentado en lactantes con opioides (Gomella *et al.* 2020).

Las ventajas del tratamiento incluyen mejoras en la sincronía del ventilador y función pulmonar, especialmente en pacientes que pelean con el ventilador. Los efectos adversos de la medicación, incluidos los opioides, son hipotensión por morfina y rigidez de la pared torácica con fentanilo, estos deben mantenerse en mente. Se produce tolerancia, dependencia y abstinencia. La parálisis muscular que se produce con pancuronio en lactantes con SDR sigue siendo controvertido (Gomella *et al.* 2020).

5.10 Complicaciones

Fugas de aire pulmonar como neumotórax, neumomediastino, neumopericardio y enfisema intersticial pulmonar, así como hemorragia pulmonar, pueden ocurrir. Las complicaciones crónicas incluyen broncodisplasia pulmonar (BPD) o enfermedad pulmonar crónica de la infancia (CLD) y estenosis traqueal (Gomella *et al.* 2020).

5.11 Pronóstico

Aunque la supervivencia de los bebés con o sin secuelas respiratorias y neurológicas depende en gran medida del peso al nacer y la edad

gestacional. Morbilidad mayor (DBP/EPC, ECN y HIV grave) y el crecimiento posnatal deficiente sigue siendo alto para los bebés más pequeños (Gomella *et al.* 2020)

CONCLUSIONES

- 1.** Las características clínicas más frecuentes, en los pacientes con enfermedad de membrana hialina son dificultad respiratoria moderada o intensa con polipnea, tiraje costal y xifoideo, quejido, aleteo nasal y cianosis; siendo signos clínicos de mal pronóstico ictericia precoz y progresiva, edema generalizado blando o duro, oliguria, hipotonía, episodios de apneas y episodios con convulsiones secundarias a hipoxia.
- 2.** Los métodos diagnósticos recomendados para diagnosticar enfermedad de membrana hialina incluyen gases en sangre arterial, radiografía anteroposterior de tórax y ecografía. Además los estudios indispensables como hemograma completo, grupo y Rh.
- 3.** En la radiografía de tórax de los pacientes con enfermedad de membrana hialina se aprecia disminución del volumen pulmonar, opacificación difusa de los campos pulmonares con un moteado fino de aspecto de vidrio esmerilado y presencia de broncograma aéreo.

RECOMENDACIONES

- 1.** Al ministerio de salud implementar en los hospitales de primer y segundo nivel el servicio de neonatología, con médicos especialistas, para una mejor evaluación clínica y diagnóstica en los pacientes con enfermedad de membrana hialina.
- 2.** A los médicos que laboran en el departamento de pediatría realizar gases en sangre arterial y rayos X de tórax a todos los pacientes diagnosticados con enfermedad de membrana hialina, para que estos sean clasificados adecuadamente y sean atendidos en la unidad que les corresponde de acuerdo a la gravedad de la enfermedad.
- 3.** A los jefes de servicio de pediatría, dar capacitación constante a los estudiantes externos e internos, para que ellos puedan identificar correctamente los hallazgos en una placa de rayos X de un paciente con enfermedad de membrana hialina.



REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

AEP (Asociación Española de Pediatría). 2016. Cafeína (en línea, sitio web). Madrid, España, AEP. Consultado 18 jun. 2020. Disponible en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/cafeina>

Armas López, M; Santana Díaz, M; Elías Sierra, KS; Baglán Bobadilla, N; De Ville Chi, K. 2019. Morbilidad y mortalidad por enfermedad de la membrana hialina en el hospital general docente “Dr. Agostinho Neto”, Guantánamo 2016-2018 (en línea). Revista de Información Científica 98(4):469-480. Consultado 28 jun. 2020. Disponible en <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7154383>

Avendaño García, LE. 2016. CPAP nasal Gregory en el síndrome de dificultad respiratoria tipo I (en línea). Tesis M.Sc. Guatemala, USAC, Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Estudios de Postgrado. 59 p. Consultado 18 jun. 2020. Disponible en http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10099.pdf

Ávila J, C. 2016. Enfermedad de membrana hialina (en línea). *In* Manual de neonatología: guía de práctica clínica. Mühlhausen Muñoz, G; González Bravo, A (eds.). Chile, Universidad de Chile, Facultad de Medicina. p. 189-193. Consultado 08 jun. 2020. Disponible en http://www.neopuertomontt.com/guiasneo/Guias_San_Jose/GuiasSanJose_34.pdf

Canel Román, WE. 2015. Riesgo de muerte neonatal de los pacientes críticamente enfermos (en línea). Tesis M.Sc. Guatemala, USAC, Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Estudios de Postgrado. 48 p. Consultado 18 jun. 2020. Disponible en <http://www.repositorio.usac.edu.gt/1890/1/Informe%20final.pdf>



Carreiro, JE. 2009. Pulmonology (en línea, sitio web). In An osteopathic approach to children. 2 ed. Países Bajos, Elsevier/Churchill Livingstone. p. 215-223. Consultado 29 jun. 2020. Disponible en [sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/3-s2.0-B9780443067389000137/first-page-pdf](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954682009001371)

Copetti, R; Cattarossi, L; Macagno, F; Violino, M; Furlan, R. 2008. Lung ultrasound in respiratory distress syndrome: a useful tool for early diagnosis (en línea). Revista Neonatology 94(1):52-59. Solo resumen. Consultado 29 jun. 2020. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18196931/>

Ganesh Konduri, G; Olivia Kim, U. 2009. Advances in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn (en línea). Revista Pediatric Clinics of North America 56(3):579-600. Solo resumen. Consultado 29 jun. 2020. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19501693/>

Gomella, TL; Eyal, FG; Bany-Mohammed, F. 2020. Respiratory distress syndrome (en línea). In Gomella's neonatology: management, procedures, on-call problemas, diseases, and drugs. 8 ed. Estados Unidos de América, McGraw-Hill. Consultado 20 jun. 2020. Disponible en <https://accesspediatrics.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2762§ionid=234453679>

Gómez, M; Hansen, T; Corbet, A. 2000. Fundamentos de la monitorización y el tratamiento respiratorios (libro electrónico). In Tratado de neonatología de Avery. Taeush, HW; Ballard, RA. (eds.). 7 ed. España, Elsevier. p. 586-588.



González Armengod, C; Omaña Alonso, MF. 2006. Protocolos de neonatología: síndrome de distrés respiratorio neonatal o enfermedad de membrana hialina (en línea). Boletín de Pediatría 46(Supl. 1):160-165. Consultado 29 jun. 2020. Disponible en https://www.sccalp.org/boletin/46_supl1/BolPediatr2006_46_supl1_160-165.pdf

Hansen, T; Corbet, A. 2000. Trastornos de la transición (libro electrónico). *In* Tratado de neonatología de Avery. Taeush, HW; Ballard, RA. (eds.). 7 ed. España, Elsevier. p. 602-610.

Hermansen, CL; Lorah, KN. 2007. Respiratory distress in the newborn (en línea). Revista American Family Physician 76(7):987-994. Solo resumen. Consultado 30 jun. 2020. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17956068/>

Incacutipa Tarqui, LS. 2018. Factores de riesgo asociados a la enfermedad de membrana hialina en prematuros del servicio de neonatología en el hospital regional Manuel Nuñez Butron Puno – 2017 (en línea). Tesis Lic. Puno, Perú, UNAP, Facultad de Medicina Humana, Escuela Profesional de Medicina Humana. 85 p. Consultado 18 jun. 2020. Disponible en http://repositorio.unap.edu.pe/bitstream/handle/UNAP/6381/Incacutipa_Tarqui_Lisbeth_Stephanie.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Jiménez Jiménez, JJ; Castellanos Reyes, K. 2009. Surfactante pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria (en línea). Revista Mexicana de Pediatría 76(5):231-236. Consultado 08 jun. 2020. Disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2009/sp095g.pdf>



López de Heredia Goya, J; Valls i Soler, A. 2008. Síndrome de dificultad respiratoria (en línea). *In* Protocolos de neonatología (en revisión). 2 ed. Madrid, España, AEP. p. 305-310. (Serie Protocolos del AEP). Consultado 30 jun. 2020. Disponible en <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/31.pdf>

López-Candiani, C; Santamaría-Arza, C; Macías-Avilés, A; Cruz-Galicia, J. 2010. Dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante en un hospital público de tercer nivel sin maternidad: factores asociados a mortalidad (en línea). *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* 67:98-107. Consultado 28 jun. 2020. Disponible en <http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v67n2/v67n2a3.pdf>

Maniscalco, W. 2019. Respiratory distress syndrome (libro electrónico). *In* Avery's neonatology board review. Chess, PR (ed.). Filadelfia, Estados Unidos de América, Elsevier. p. 80-81.

MSPAS (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social); INE (Instituto Nacional de Estadística); SEGEPLAN (Secretaría de Planificación y Programación de la Presidencia). 2017. VI encuesta nacional de salud materno infantil 2014- 2015: informe final (en línea). Guatemala. p. 186. Consultado 08 jun. 2020. Disponible en https://www.ine.gob.gt/images/2017/encuestas/ensmi2014_2015.pdf

Pérez Martínez, Y; Delgado Rodríguez, Y; Aríz Milián, OC; Gómez Fernández, M. 2017. Enfermedad de la membrana hialina en el hospital ginecobstétrico Mariana Grajales (en línea). *Revista Científica Villa Clara Mediente Electrónica* 21(3):237-240. Consultado 08 jun. 2020. Disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicentro/cmc-2017/cmc173i.pdf>



- Pérez Rodríguez, J; Cabrera Lafuente, M; Sanchez Torres, AM. 2008. Apnea en el periodo neonatal (en línea). *In* Protocolos de neonatología (en revisión). 2 ed. Madrid, España, AEP. p. 310-315. (Serie Protocolos de la AEP). Consultado 30 jun. 2020. Disponible en <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/32.pdf>
- Perna, JA; Pérez H, I; Ramírez, JE; Varela D, ME. 2002. Evaluación de la enfermedad de membrana hialina en recién nacidos (en línea). *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía* 11(2):7-20. Consultado 08 jun. 2020. Disponible en <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/277/270>
- Ribeiro Lyra, PP; De Albuquerque Diniz, EM. 2007. The importance of surfactant on the development of neonatal pulmonary diseases (en línea). *Revista Clinics Sao Paulo* 62(2):181-190. Consultado 18 jun. 2020. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17505704/>
- Rodríguez-Fanjul, J; Balcells Esponera, C; Moreno Hernando, J; Sarquella- Brugada, G. 2016. La ecografía pulmonar como herramienta para guiar la surfactación en neonatos prematuros (en línea). *Anales de Pediatría* 84(Issue 5):249-253. Solo resumen. Consultado 29 jun. 2020. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1695403315003641>
- Sinha, S; Moya, F; Donn, SM. 2007. Surfactant for respiratory distress syndrome: are there important clinical differences among preparations? (en línea). *Current Opinion in Pediatrics* 19(2):150-154. Consultado 18 jun. 2020. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17496757/>



Villa Guillén, M; Villanueva García, D. 2016. Síndrome de dificultad respiratoria (en línea). *In* Neonatología 4. México, Intersistemas/CMCP/World Association of Perinatal Medicine. p. 22-23. (Col PAC Neonatología libro 2) Consultado 07 jun. 2020. Disponible en https://www.anmm.org.mx/publicaciones/PAC/PAC_Neonato_4_L2_edited.pdf

