

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO  
COMISION DE TRABAJOS DE GRADUACION**



**MONOGRAFIA MÉDICA**

**TÉCNICAS DE ADMINISTRACIÓN DE SURFACTANTE PULMONAR EN RECIÉN  
NACIDOS PRE-TÉRMINO CON SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA**

**ESTUDIANTE:**

Dubi Marisol Velásquez Orozco  
Carnet: 201542558  
Correo: [dubivel20@gmail.com](mailto:dubivel20@gmail.com)  
Teléfono: 57459651

**ASESORA:**

Dra. Lesly Eunice de León Fuentes  
Médico Pediatra  
Col.No.19, 459

**REVISOR:**

Dr. Byron Geovany García Orozco  
Médico Pediatra  
Col. No.11, 700

**COORDINADOR DE COTRAG:**

PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez  
Experto en Investigación y Educación  
Col. No.2343

San Marcos, Mayo de 2024

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**AUTORIDADES UNIVERSITARIAS  
MIEMBROS DEL CONSEJO DIRECTIVO**

<b>DIRECTOR:</b>	MsC. Juan Carlos López Navarro
<b>SECRETARIO CONSEJO DIRECTIVO:</b>	Licda. Astrid Fabiola Fuentes Mazariegos
<b>REPRESENTANTE DOCENTES:</b>	Ing. Agr. Roy Walter Villacinda Maldonado
<b>REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:</b>	Lic. Oscar Alberto Ramírez Monzón
<b>REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:</b>	Br. Luis David Corzo Rodríguez

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**MIEMBROS DE LA COORDINACIÓN ACADÉMICA.**

PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador Académico
Ing. Agr. Carlos Antulio Barrios Morales	Coordinador Carrera de Técnico en Producción Agrícola e Ingeniero Agrónomo con Orientación en Agricultura Sostenible.
Lic. Antonio Ethiel Ochoa López	Coordinador Carrera de Pedagogía y Ciencias de la Educación.
Licda. Aminta Esmeralda Guillén Ruíz	Coordinadora Carrera de Trabajo Social, Técnico y Licenciatura.
Ing. Víctor Manuel Fuentes López	Coordinador Carrera de Administración de Empresas, Técnico y Licenciatura.
Lic. Mauro Estuardo Rodríguez Hernández	Coordinador Carrera de Abogado y Notario y Licenciatura en Ciencias Jurídicas y Sociales.
Dr. Byron Geovany García Orozco	Coordinador Carrera de Médico y Cirujano.
Lic. Nelson de Jesús Bautista López	Coordinador Pedagogía Extensión San Marcos.
Licda. Julia Maritza Gándara González	Coordinadora Extensión Malacatán.
Licda. Mirna Lisbet de León Rodríguez	Coordinadora Extensión Tejutla.
Lic. Marvin Evelio Navarro Bautista	Coordinador Extensión Tacaná.

PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador Instituto de Investigaciones del CUSAM
Lic. Mario René Requena	Coordinador de Área de Extensión
Ing. Oscar Ernesto Chávez Ángel	Coordinador Carrera de Ingeniería Civil
Lic. Carlos Edelmar Velásquez González	Coordinador Carrera de Contaduría Pública y Auditoría.
Ing. Miguel Amílcar López López	Coordinador Extensión Ixchiguán.
Lic. Danilo Alberto Fuentes Bravo	Coordinador Carrera de Profesorado Bilingüe Intercultural.
Lic. Yovani Alberto Cux Chan	Coordinador Carreras Sociología, Ciencias Políticas y Relaciones Internacionales.

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**COORDINACIÓN DE LA CARRERA DE MEDICO Y CIRUJANO**

**COORDINADOR DE LA  
CARRERA**

Dr. Byron Geovany García Orozco

**COORDINACION DE CIENCIAS  
BASICAS**

Ing. Genner Alexander Orozco González

**COORDINACION DE CIENCIAS  
SOCIALES**

Licda. María Elisa Escobar Maldonado

**COORDINACION DE  
INVESTIGACION**

PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez

**COORDINACION DE CIENCIAS  
CLINICAS**

Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**MIEMBROS DE LA COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN**

PRESIDENTE	PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez
SECRETARIA	Licda. María Elisa Escobar Maldonado
SECRETARIO	Ing. Genner Alexander Orozco González
	Dr. Manglio Alejandro Ruano Ruíz
	Dra. María Elena Solórzano De León
	Dra. María Rebeca Bautista Orozco
	Dra. Damaris Hilda Juárez Rodríguez
	Dra. María de los Ángeles Navarro Almengor
	Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez
	Dra. Jenny Vanessa Orozco Míncez
	Ing. Roy Walter Villacinda Maldonado
	Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez Orozco
	Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco
	Dra. Lourdes Karina Orozco Godínez
	Dr. José Manuel Consuegra López
	Dr. Allan Cristian Cifuentes López
	Dra. Migdalia Azucena Gramajo Pérez
	Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutiérrez

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**TRIBUNAL EXAMINADOR**

**DIRECTOR**

MsC. Juan Carlos López Navarro

**COORDINADOR ACADÉMICO**

PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez

**COORDINADOR DE LA  
CARRERA DE MÉDICO Y  
CIRUJANO**

Dr. Byron Geovanny García Orozco

**ASESORA**

Dra. Lesly Eunice de León Fuentes

**REVISOR**

Dr. Byron Geovany García Orozco



**USAC**  
**TRICENTENARIA**  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Centro Universitario de San Marcos

San Marcos, 25 de Enero de 2,024

Comisión de Trabajos de Graduación  
Centro Universitario de San Marcos  
Carrera: Medico y Cirujano

Respetables integrantes de la comisión:

Atentamente me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por medio de la presente, me permito informarles que he tenido bajo mi carga la revisión del trabajo de graduación titulado "**TÉCNICAS DE ADMINISTRACIÓN DE SURFACTANTE PULMONAR EN RECIÉN NACIDOS PRE-TÉRMINO CON SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA**" de la estudiante: **DUBI MARISOL VELASQUEZ OROZCO**, carné No. **201542558**.

Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el Normativo de Graduación de tesis de la Carrera Medico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, por lo que emito **DICTAMEN FAVORABLE** y solicito que proceda a la revisión y aprobación correspondiente para el trámite de examen general público.

Dra. Lesly E. de León Fuentes  
MSc. Pediatría  
Colegiado No. 19,459

**Dra. Lesly Eunice de León Fuentes**  
**Médico Pediatra**  
**Colegiado No.19,459**  
**Asesora de tesis**



**USAC**  
**TRICENTENARIA**  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Centro Universitario de San Marcos

San Marcos, 24 de Febrero de 2,024

**Comisión de Trabajos de Graduación**  
**Centro Universitario de San Marcos**  
**Carrera: Medico y Cirujano**

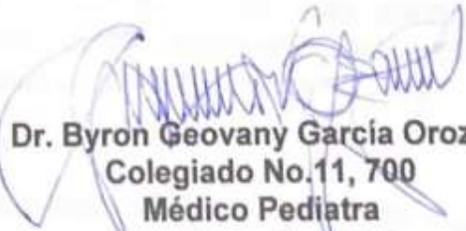
Respetables integrantes de la comisión:

Atentamente me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por medio de la presente, me permito informarles que he tenido bajo mi carga la revisión del trabajo de graduación titulado "**TÉCNICAS DE ADMINISTRACIÓN DE SURFACTANTE PULMONAR EN RECIÉN NACIDOS PRE-TÉRMINO CON SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA**" de la estudiante: **DUBI MARISOL VELASQUEZ OROZCO**, carné No. **201542558**

Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el Normativo de Graduación de tesis de la Carrera Medico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, por lo que emito **DICTAMEN FAVORABLE** y solicito que proceda a la revisión y aprobación correspondiente para el trámite de examen general público.

Al agradecer su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atenta servidora.

  
**Dr. Byron Geovany García Orozco**  
**Colegiado No.11, 700**  
**Médico Pediatra**  
**Revisor de tesis**



LA INFRASCRIPTA SECRETARIA DEL COMITÉ DE TRABAJO DE GRADUACIÓN, DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO, DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS, DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, CERTIFICA: LOS PUNTOS: PRIMERO, SEGUNDO, TERCERO, CUARTO, QUINTO, SEXTO Y SÉPTIMO DEL ACTA No. 0013-2024, LOS QUE LITERALMENTE DICEN:

### ACTA No. 013-2024

En la ciudad de San Marcos, siendo las ocho horas, del día lunes dieciocho de marzo del año dos mil veinticuatro, reunidos en el salón Las Pérgolas del Restaurante Cotzic ubicado en el Municipio de San Marcos, para llevar a cabo la actividad académica de Presentación de Seminario 2 convocada por la Comisión de Trabajos de Graduación -COTRAG- de la Carrera de Médico y Cirujano, del Centro Universitario de San Marcos, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, integrados de la siguiente manera: Ing. Agr. Juan José Aguilar Sánchez, PRESIDENTE e integrante de la terna de evaluación y quién suscribe Licda. María Elisa Escobar Maldonado SECRETARIA, que de ahora en adelante se le denominará COTRAG; además, integrantes de la terna evaluadora: Dra. María Rebeca Bautista Orozco, Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez, Ing. Roy Walter Villacinda; la estudiante **DUBI MARISOL VELÁSQUEZ OROZCO**, quien se identifica con el número de carnet dos mil quince, cuarenta y dos mil, quinientos cincuenta y ocho (**201542558**), para motivos de la presente se le denominará **SUSTENTANTE**; Dra. Lesly Eunice de León Fuentes y Dr. Byron Geovani García Orozco, que actúan como **ASESORA** y **REVISOR** del Trabajo de Graduación, respectivamente. Con el objeto de dejar constancia de lo siguiente: **PRIMERO**: Establecido el quórum y la presencia de las partes involucradas en el proceso de la presentación del Seminario 2 de la Estudiante **DUBI MARISOL VELÁSQUEZ OROZCO**, previo a autorizar el Informe Final del Trabajo de Graduación denominado: **"TÉCNICAS DE ADMINISTRACIÓN DE SURFACTANTE PULMONAR EN RECIÉN NACIDOS PRE-TÉRMINO CON SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA"**. **SEGUNDO**: **APERTURA**: El presidente de la COTRAG procedió a dar la bienvenida a los presentes y a explicar los motivos de la reunión y los lineamientos generales del Seminario 2 a la **SUSTENTANTE** y entrega a los miembros de la terna evaluadora la guía de calificación. **TERCERO**: La **SUSTENTANTE** presenta la hoja de vida de su **ASESORA** Y **REVISOR** así mismo presentó el título del Trabajo de Graduación: **"TÉCNICAS DE ADMINISTRACIÓN DE SURFACTANTE PULMONAR EN RECIÉN NACIDOS PRE-TÉRMINO CON SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA"**; el tipo de estudio que realizó. Así mismo, presenta el vídeo de aproximación al problema, árbol de problemas, objetivo general y específicos, marco teórico referencial, realiza la explicación teórica de los siete capítulos que contiene la monografía con su respectivo título; por último, presenta y compara los objetivos con las conclusiones como también establece recomendaciones, al finalizar su presentación. **CUARTO**: Luego de escuchar a la **SUSTENTANTE**, El **PRESIDENTE** de la COTRAG, sugiere a los integrantes de la terna evaluadora, someter a interrogatorio a la **SUSTENTANTE**, para asegurar la calidad científica y técnica del trabajo de graduación. En ese momento la Dra. María Rebeca Bautista, felicita a la **SUSTENTANTE** por su presentación, pero sugiere que debe de profundizar en las conclusiones, porque considera que están muy débiles; la Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez felicita a la **SUSTENTANTE** y pregunta ¿Cuáles son las indicaciones de aplicación de corticosteroides en mujeres embarazadas diabéticas?; Ing. Roy Walter Villacinda felicita a la **SUSTENTANTE** y sugiere incluir algunos elementos del árbol de problemas en el desarrollo de la monografía. La **ASESORA** felicitan a la **SUSTENTANTE** por la apropiación del tema y este tipo de trabajo ayuda para evitar las complicaciones. El **REVISOR** felicita a la **SUSTENTANTE** por su presentación y apropiación del tema y menciona que apoyará para hacer las correcciones pertinentes. El **PRESIDENTE**, manifiesta que deben de hacerse

correcciones al informe final que tiene las anotaciones en cada uno de los ejemplares y que fueron mencionados en el interrogatorio. QUINTO: El PRESIDENTE de la COTRAG, solicita al SUSTENTANTE que abandone la sala, mientras la terna evaluadora califica y delibera sobre los resultados del Seminario 2. En ese momento, los miembros de la TERNA DE EVALUACIÓN empiezan a revisar y a anotar algunos cambios, por lo que anotaron en los informes de cada miembro tenía previamente, dichas observaciones y recomendaciones que serán entregadas a la SUSTENTANTE, para que proceda a hacer los cambios. SEXTO: Se informa a la SUSTENTANTE, la ASESORA y REVISOR del Trabajo de Graduación que la calificación asignada es de NOVENTA Y CUATRO PUNTOS (94) por lo tanto, se da por APROBADO EL SEMINARIO 2. Sin embargo, se le comunica a las partes que previo a la autorización del Informe Final del Trabajo de Graduación, deberá hacer los cambios los cuales deben ser discutidos, revisados, presentados y autorizados por la ASESORA y REVISOR del Trabajo de Graduación, comunicárselo inmediatamente a la COTRAG para que se pueda entregar a la SUSTENTANTE la certificación de aprobación de Informe Final. La SUSTENTANTE, la ASESORA y REVISOR hacen las anotaciones correspondientes y agradecen por los aportes realizados al estudio por parte de la TERNA EVALUADORA y felicitan a la SUSTENTANTE por el resultado obtenido. SEPTIMO: En base al artículo 56 del Normativo para la Elaboración de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, el PRESIDENTE de la COTRAG le indica a la estudiante que fue APROBADO el SEMINARIO 2 de DUBI MARISOL VELÁSQUEZ OROZCO, titulado "TÉCNICAS DE ADMINISTRACIÓN DE SURFACTANTE PULMONAR EN RECIÉN NACIDOS PRE-TÉRMINO CON SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA". Por lo cual, se le AUTORIZA realizar la impresión de su informe final para continuar con los trámites correspondientes para su graduación. Concluyó la reunión en el mismo lugar y fecha, una hora después de su inicio, previa lectura que se hizo a lo escrito y enterados de su contenido y efectos legales, aceptamos, ratificamos y firmamos. DAMOS FE.

(FS) ilegibles Dubi Marisol Velásquez Orozco, Dra. Lesly Eunice de León Fuentes, Dr. Byron Geovani García Orozco Dra. María Rebeca Bautista, Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez, Ing. Roy Walter Villancinda Maldonado, Ing. Juan José Aguilar Sánchez y Licda. María Elisa Escobar M.

**A SOLICITUD DE LA INTERESADA SE EXTIENDE, FIRMA Y SELLA LA PRESENTE CERTIFICACIÓN DE ACTA, EN UNA HOJA DE PAPEL MEMBRETADO DEL CENTRO UNIVERSITARIO, EN LA CIUDAD DE SAN MARCOS, A VEINTIÚN DÍAS DEL MES DE MAYO DEL AÑO DOS MIL VEINTICUATRO.**

**"ID Y ENSEÑAD A TODOS"**

  
**Licda. María Elisa Escobar Maldonado**  
**Secretaría Comisión de Trabajos de Graduación**



CC. archivo

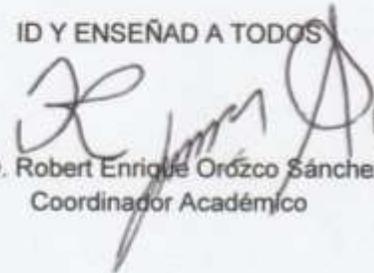
**ESTUDIANTE:** DUBI MARISOL VELÁSQUEZ OROZCO  
**CARRERA:** MÉDICO Y CIRUJANO.  
CUSAM, Edificio.

Atentamente transcribo a usted el Punto **QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS, inciso a) subinciso a.39) del Acta No. 009-2024**, de sesión ordinaria celebrada por la Coordinación Académica, el 22 de mayo de 2024, que dice:

**"QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS: a) ORDENES DE IMPRESIÓN. CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO. a.39)** La Coordinación Académica conoció Providencia No. CMCUSAM-28-2024, de fecha 20 de mayo de 2024, suscrita por el Dr. Byron Geovany García Orozco, Coordinador Médico y Cirujano, a la que adjunta solicitud de la estudiante: DUBI MARISOL VELÁSQUEZ OROZCO, Carné No. 201542558, en el sentido se le **AUTORIZA IMPRESIÓN DE LA MONOGRAFÍA MÉDICA TÉCNICAS DE ADMINISTRACIÓN DE SURFACTANTE PULMONAR EN RECIÉN NACIDOS PRE-TÉRMINO CON SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA**, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO. La Coordinación Académica en base a la opinión favorable del Asesor, Comisión de Revisión y Coordinador de Carrera, **ACORDÓ: AUTORIZAR IMPRESIÓN DE LA MONOGRAFÍA MÉDICA TÉCNICAS DE ADMINISTRACIÓN DE SURFACTANTE PULMONAR EN RECIÉN NACIDOS PRE-TÉRMINO CON SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA**, la estudiante: DUBI MARISOL VELÁSQUEZ OROZCO, Carné No. 201542558, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO."

Atentamente,

ID Y ENSEÑAD A TODOS

  
PhD. Robert Enrique Orozco Sánchez  
Coordinador Académico



c.c. Archivo  
RE65/afg

## **DEDICATORIA**

### **A DIOS**

Por ser mi guía a lo largo de este camino, por darme la fortaleza y sabiduría necesaria para lograr mis objetivos y nunca permitir que me rindiera, por su amor y bondad cada vez que la necesité.

### **A MIS PADRES**

Rodolfo Velásquez que durante su paso en esta tierra me enseñó el poder de la humildad, la perseverancia, pero sobre todo me dió las fuerzas necesarias para seguir adelante guiándome desde el cielo, a mi Madre Lucrecia Orozco quien ha sido mi consuelo y apoyo para lograr mis sueños y estar en cada logro de mi vida.

### **A MI HIJA Y ESPOSO**

A mi hija Sara Monserrat el regalo perfecto que Dios hizo para mi vida, quien es mi razón de ser, llenando mi vida de luz, a mi esposo Oscar por ser mi acompañante de vida y brindarme el apoyo y comprensión a lo largo de la carrera.

### **A MIS HERMANOS**

Billy, Daniel, Diana, Yenifer, por brindarme su apoyo incondicional desde el inicio hasta el final de mi carrera, por confiar y creer en mí y acompañarme en este sueño, porque cada uno de ellos fue un pilar importante que me dio la fuerza necesaria.

### **A MI FAMILIA**

A mi sobrinos, Isabel, Gustavo, Camila, Mateo, Fátima, Renata y Adrián quienes han sido inspiración en mi vida, a mis cuñados Ligia, Kevin y Paula porque también formaron parte para alcanzar este logro.

### **A MIS AMIGOS**

A quienes esta hermosa carrera me permitió conocer, por compartir alegrías, tristezas y conocimientos y a quienes no forman parte de esta carrera y que siempre demostraron su cariño para lograr mis objetivos.

### **A MI ASESOR Y REVISOR**

Quienes han invertido tiempo y han sido parte importante en esta etapa, muchísimas gracias por todo a la Dra. Lesly Eunice de León Fuentes y Dr. Byron Geovany García dos excelentes pediatras de nuestro departamento.

### **A MI CASA DE ESTUDIOS**

La Tricentenario Universidad de San Carlos de Guatemala y en especial a la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos por brindarme educación de calidad y a cada catedrático por ser parte de mi formación como profesional.

## INDICE GENERAL

Contenido	Número de página
1. TITULO.....	xvi
2. RESUMEN.....	xvii
3. INTRODUCCION.....	1
4. NOMBRE DEL PROBLEMA.....	3
5. ARBOL DE PROBLEMAS.....	4
6. OBJETIVOS.....	5
6.1. General.....	5
6.2. Específicos.....	5
7. CUERPO DE LA MONOGRAFIA.....	6
7.1. CAPITULO 1: RECIEN NACIDO PREMATURO.....	6
7.1.1. Epidemiología de la prematuridad.....	8
7.1.2. Patogenia del parto prematuro.....	10
7.1.3. Principales trastornos patológicos en el prematuro.....	12
7.2. CAPITULO 2: EMBRIOLOGIA, ANATOMIA Y FISIOPATOLOGIA PULMONAR FETAL Y NEONATAL.....	14
7.2.1. Etapas del desarrollo pulmonar.....	16
7.2.2. Anatomía del aparato respiratorio.....	19
7.2.3. Fisiología pulmonar.....	24
7.2.4. Funciones del sistema respiratorio.....	25
7.2.5. Adaptación a la vida extrauterina.....	27
7.2.6. Mecánica de la respiración.....	31
7.3. CAPITULO 3: SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA.....	35
7.3.1. Fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria.....	38
7.3.2. Presentación clínica y radiológica.....	41
7.3.3. Diagnóstico del síndrome de dificultad respiratoria.....	44
7.3.4. Prevención del síndrome de dificultad respiratoria.....	47
7.3.5. Manejo y tratamiento.....	48
7.4. CAPITULO 4: SURFACTANTE PULMONAR.....	50
7.4.1. Composición del surfactante pulmonar.....	51
7.4.2. Funciones del surfactante pulmonar.....	53

7.4.3.	Tipos de surfactante pulmonar.....	56
7.4.4.	Usos de surfactante pulmonar .....	58
7.4.5.	Indicaciones de uso de surfactante pulmonar .....	59
7.4.6.	Complicaciones de la terapia con surfactante.....	61
7.4.7.	Dosis de administración .....	61
7.5.	CAPITULO 5: FACTORES DETERMINANTES DEL SURFACTANTE PULMONAR .....	62
7.5.1.	Dosificación del surfactante pulmonar .....	62
7.5.2.	Tipo de surfactante pulmonar a elección .....	63
7.5.3.	Tiempo de administración como mayor evidencia .....	65
7.5.4.	Numero de dosis de surfactante .....	66
7.5.5.	Uso de esteroides prenatales .....	66
7.6.	CAPITULO 6: TECNICAS DE ADMINISTRACION DE SURFACTANTE PULMONAR.....	68
7.6.1.	Técnica INSURE.....	68
7.6.2.	Métodos menos invasivos para la administración de surfactante .....	70
7.6.3.	Técnica LISA.....	73
7.6.4.	Técnica MIST .....	74
7.7.	CAPITULO 7: COMPARACION DE LAS TECNICAS MAS UTILIZADAS: INSURE FRENTE A TECNICA LISA y MIST .....	77
7.7.1.	Forma de aplicación de la técnica.....	78
7.7.2.	Analgesia y sedación durante el procedimiento de administración de surfactante pulmonar .....	79
7.7.3.	Efectos adversos .....	80
7.7.4.	Complicaciones.....	81
8.	CONCLUSIONES.....	82
9.	RECOMENDACIONES .....	83
10.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	84
11.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	85
12.	ANEXOS .....	92

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Árbol de problemas de monografía medica.....	4
Figura 2: Etapas de desarrollo pulmonar .....	17
Figura 3: Clasificaciones anatómica y funcional de la vía aérea .....	19
Figura 4: Representación de la circulación fetal.....	25
Figura 5: Aclaramiento del líquido intersticial .....	30
Figura 6: Ley de Leplace .....	33
Figura 7: Fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria .....	38
Figura 8: radiografía de tórax de paciente con síndrome de dificultad respiratoria. ....	42

## **1. TITULO**

**TÉCNICAS DE ADMINISTRACIÓN DE SURFACTANTE PULMONAR EN RECIÉN  
NACIDOS PRE-TÉRMINO CON SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA**

## 2. RESUMEN

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es un trastorno respiratorio que afecta principalmente a recién nacidos prematuros, también es conocido como enfermedad de membrana hialina, se caracteriza por que existe una deficiencia en la producción de un componente tensioactivo llamado surfactante pulmonar, esto es secundario a la prematuridad. El SDR neonatal se caracteriza clínicamente por presentar signos y síntomas como: polipnea, taquipnea y dificultad respiratoria de manera progresiva, lo que aumenta la necesidad del uso de oxígeno; y puede evolucionar de moderada a grave.

La prematuridad es un problema que afecta a nivel mundial siendo el principal factor de riesgo por mucho para desarrollar esta patología, de acuerdo con los últimos datos publicados por la Organización Mundial de la salud OMS se estima que para el año 2020 nacieron 13,4 millones de niños prematuros, en donde las complicaciones que se derivaron del nacimiento prematuro son la principal causa de mortalidad entre los niños menores de cinco años.

Se efectuó una revisión sistemática de información dirigida a las distintas técnicas de administración de surfactante pulmonar, en donde cada uno de los artículos científicos, estudios de casos e información obtenida fueron sometidos a una lectura crítica y profunda; la búsqueda y localización de los estudios se realizó por medio de las bases de datos internacionales en constante actualización como: Pubmed, LILACS, Scielo, Medline, Google Scholar, UpToDate. Utilizando criterios de inclusión como estudios publicados en idioma inglés y español, comprendidos del año 2018 al año 2024, basados en las distintas técnicas de administración de surfactante pulmonar en recién nacidos prematuros, excluyendo los estudios realizados anteriores al año 2018, mediante el uso de palabras claves para una mejor búsqueda de información.

El tratamiento para esta patología es la administración de surfactante pulmonar exógeno y para ello se han desarrollado distintas técnicas de administración, por lo que mediante la presente revisión sistemática se pretende analizar la eficacia y seguridad de las técnicas de administración de surfactante pulmonar en recién nacidos pre-termino con síndrome de dificultad respiratoria, identificando los beneficios de las distintas técnicas que puedan ser aplicables a nuestro medio, estableciendo factores de riesgo que interfieran en el proceso de eficacia de las distintas técnicas y determinando los efectos adversos y complicaciones que puedan ocasionar las técnicas.

**Palabras clave:** Surfactante pulmonar, tensión superficial, prematuros, membrana hialina, dificultad respiratoria, técnicas.

## SUMMARY

Respiratory distress syndrome (RDS) is a respiratory disorder that mainly affects premature newborns, it is also known as hyaline membrane disease, it is characterized by a deficiency in the production of a surfactant component called pulmonary surfactant, this is secondary to prematurity. Neonatal RDS is clinically characterized by presenting signs and symptoms such as: polypnea, tachypnea and progressive respiratory distress, which increases the need for oxygen use; and can progress from moderate to severe.

Prematurity is a problem that affects the world, being by far the main risk factor for developing this pathology. According to the latest data published by the World Health Organization (WHO), it is estimated that 13.4 million were born in 2020. of premature children, where complications derived from premature birth are the main cause of mortality among children under five years of age.

A systematic review of information aimed at the different techniques for administering pulmonary surfactant was carried out, where each of the scientific articles, case studies and information obtained were subjected to a critical and in-depth reading; The search and location of the studies was carried out through constantly updated international databases such as: Pubmed, LILACS, Scielo, Medline, Google Scholar, UpToDate. Using inclusion criteria such as studies published in English and Spanish, from 2018 to 2024, based on the different techniques for administering pulmonary surfactant in premature newborns, excluding studies carried out before 2018, through the use of words keys to a better search for information.

The treatment for this pathology is the administration of exogenous pulmonary surfactant and for this purpose different administration techniques have been developed, so the present systematic review aims to analyze the efficacy and safety of pulmonary surfactant administration techniques in pre-term newborns. -I end up with respiratory distress syndrome, identifying the benefits of the different techniques that may be applicable to our environment, establishing risk factors that interfere with the effectiveness process of the different techniques and determining the adverse effects and complications that the techniques may cause. .

**Keywords:** Pulmonary surfactant, surface tension, premature babies, hyaline membrane, respiratory difficulty, techniques.

### 3. INTRODUCCION

La incorporación del surfactante exógeno al manejo del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) o también llamada enfermedad de membrana hialina (EMH) ha supuesto una revolución en su tratamiento de forma incuestionable, pues son numerosos los estudios que demuestran cómo su administración reduce la mortalidad y morbilidad en estos pacientes; el síndrome de dificultad respiratoria es atribuible al déficit o ausencia del surfactante pulmonar, el cual constituye la principal causa de ingreso en las unidades de cuidados intensivos neonatales.<sup>1</sup>

El surfactante pulmonar es un componente biológico complejo que cubre la superficie alveolar del pulmón, compuesto principalmente de fosfolípidos y proteínas, siendo el principal fosfolípido la dipalmitoilfosfatidilcolina, sintetizada en el retículo endoplásmico de los neumocitos tipo II, su incremento se relaciona con la aparición de los cuerpos laminares a partir de la semana 22 de gestación con las proteínas: SP-A, SP-B, SP-C, y SP-D; la principal función del surfactante pulmonar es reducir la tensión de superficie en la interfase aire líquido del alveolo, lo que previene el colapso alveolar a la espiración que resulta indispensable para la adaptación del feto al medio externo.<sup>5</sup>

El surfactante necesita ser administrado directamente en el interior del pulmón, su administración puede realizarse de manera invasiva o no invasiva; la administración invasiva precisa de la colocación de un tubo endotraqueal para la instilación del surfactante a base del método INSURE: intubación-surfactante-extubación. Por otro lado la administración no invasiva: consiste en la administración de surfactante sin intubación mientras el paciente respira de forma espontánea.

También se han desarrollado otras técnicas como la administración nebulizada una alternativa que todavía requiere de más investigación y discusión, la administración sin intubación que consiste en la administración del surfactante a través de una fina sonda endotraqueal o un catéter rígido durante la respiración espontánea, mientras el paciente permanece con soporte ventilatorio no invasivo, en los últimos años se han explorado otras vías alternativas como la administración orofaríngea o a través del uso de una mascarilla laríngea.<sup>8</sup>

En Guatemala en los últimos 5 años, de acuerdo con los datos proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística, no se han obtenido cambios importantes en cuanto a la disminución de la mortalidad neonatal, presentando una Tasa de Mortalidad Neonatal de 10.3 por cada 1,000 nacidos vivos para el año 2019, donde la principal causa fue la dificultad respiratoria del recién nacido y la muerte neonatal en todas sus causas represento un 50% de todas las muertes infantiles.<sup>7</sup>

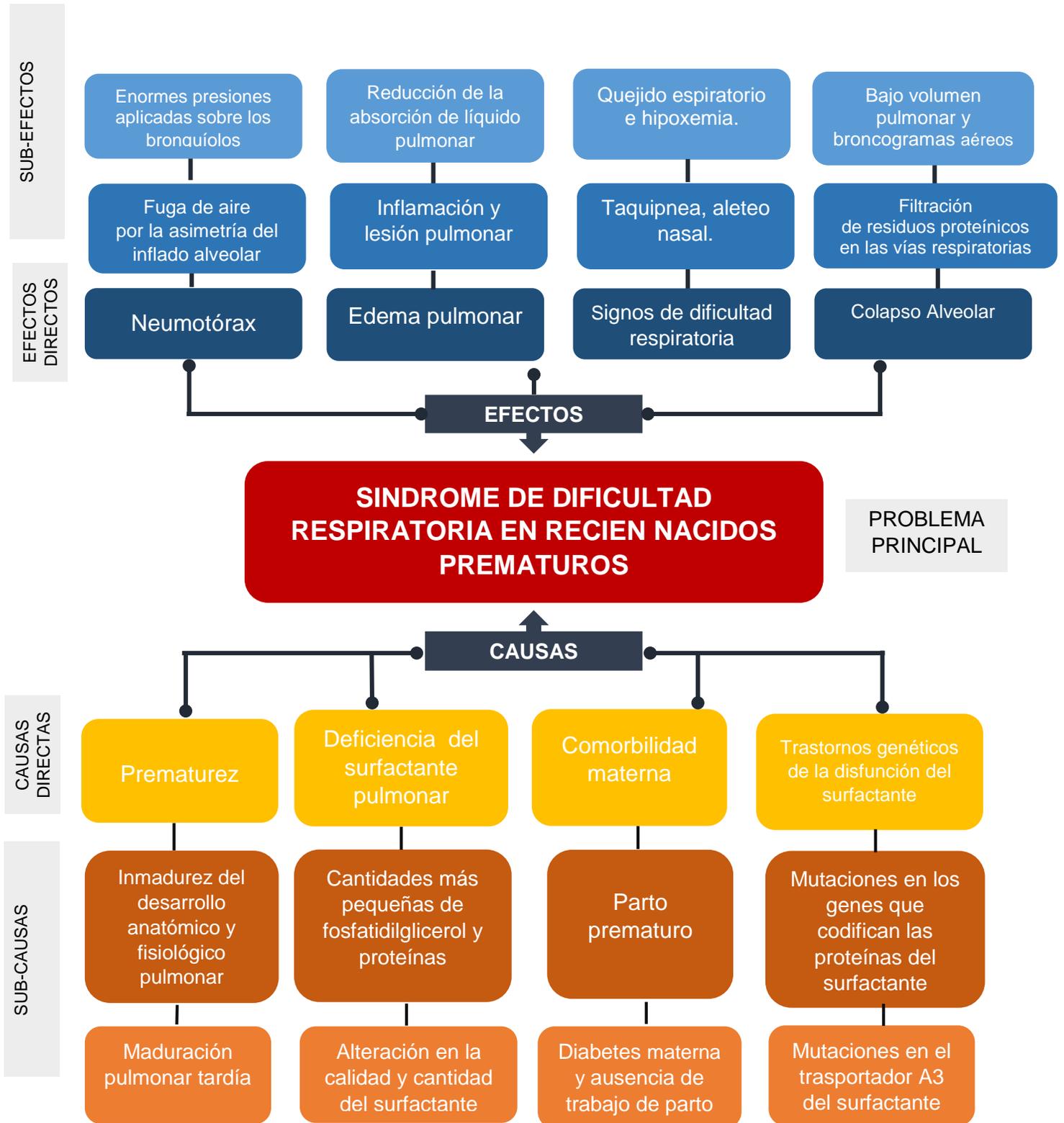
Este hecho hace necesaria la importancia de actualización de las distintas técnicas de administración del surfactante pulmonar debido a que este componente ha demostrado ser la piedra angular para el tratamiento de SDR reduciendo tasas de mortalidad y morbilidad. Por lo que la presente monografía busca aportar evidencia que permita mejorar la atención del recién nacido pre-término, mediante un análisis basado en la eficacia, eficiencia y seguridad que proporcionan cada una de las técnicas desarrolladas que van encaminadas a mejorar la supervivencia de los recién nacidos pre-termino.

#### **4. NOMBRE DEL PROBLEMA**

Síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros

## 5. ARBOL DE PROBLEMAS

Figura 1: Árbol de problemas de monografía medica



Fuente: Elaboración propia 2023.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1. General**

Analizar la eficacia y seguridad de las técnicas de administración de surfactante pulmonar en recién nacidos pre-termino con síndrome de dificultad respiratoria.

### **6.2. Específicos**

1. Identificar los beneficios de las distintas técnicas de administración de surfactante pulmonar en los recién nacidos pre-termino que puedan ser aplicables a nuestro medio.
2. Establecer factores de riesgo que interfieran en el proceso de eficacia de las distintas técnicas de administración de surfactante pulmonar en recién nacidos pre-termino con síndrome de dificultad respiratoria.
3. Determinar los efectos adversos y complicaciones que puedan ocasionar las variantes técnicas de administración de surfactante pulmonar en recién nacidos pre-termino.

## 7. CUERPO DE LA MONOGRAFIA

### 7.1. CAPITULO 1: RECIEN NACIDO PREMATURO

El periodo neonatal se define como el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida, mientras que la edad gestacional (o edad menstrual), según la define la Academia Americana de Pediatría (AAP), es el “tiempo transcurrido entre el primer día del último período menstrual y el día del parto”. Se expresa en semanas completas, es decir que un feto de 26 semanas y 4 días se expresa como un feto de 26 semanas.<sup>1</sup>

La edad gestacional es información crítica para el neonatólogo para la evaluación del recién nacido y para anticipar bebés de alto riesgo y complicaciones. La clasificación de la edad gestacional y el peso al nacer ayuda al neonatólogo a categorizar a los recién nacidos, guiar el tratamiento y evaluar los riesgos de morbilidad y mortalidad. La valoración de la edad gestacional del recién nacido (RN), se puede basar en la información obstétrica en la que se considera por fecha de última regla, por ecografía fetal y también mediante evaluación pediátrica.

Los recién nacidos se pueden clasificar según edad gestacional como: prematuro es decir menor de 37 semanas completas, a término es decir entre las 37 y 41 semanas y posttérmino a las 42 semanas completas o más; mientras que la clasificación por peso al nacimiento es: peso extremadamente bajo al nacer, muy bajo peso al nacer, bajo peso al nacer, y por edad gestacional y peso al nacer combinados: pequeño para la edad gestacional (PEG), apropiado para la edad gestacional (AEG), grande para la edad gestacional (GEG). La Academia Estadounidense de Pediatría recomienda que todos los recién nacidos se clasifiquen por peso al nacer y edad gestacional.

De acuerdo al peso de nacimiento los RN se pueden clasificar en: macrosómicos: 4.000 gramos o más, bajo peso de nacimiento (BPN): 2.500 gramos o menos, muy bajo peso de nacimiento (MBPN): 1.500 gramos o menos, muy muy bajo peso de nacimiento (MMBPN)  $\leq$  1.000 gramos = Peso extremadamente bajo al nacer (PEBN), según los gramos que se documenten al momento del nacimiento.<sup>1</sup>

La edad gestacional debe evaluarse poco después del parto; por lo que dentro de la evaluación pediátrica mediante Exámenes basados en la madurez física y neuromuscular incluyen: el Método Dubowitz, puntuación de maduración de Ballard y nueva puntuación de Ballard; el principal método utilizado para estimarla es el nuevo puntaje de Ballard conocido por sus siglas en inglés como NBS que combina criterios físicos y neurológicos y es más fácil de administrar que el método más largo de Dubowitz.

Así mismo el cálculo de la edad gestacional puede realizarse mediante el examen de la cápsula anterior del cristalino del ojo debido a que la desaparición de la cápsula vascular anterior del cristalino se produce en una secuencia ordenada entre las semanas

27 y 34 de gestación; y mediante la electroencefalografía los cuales pueden proporcionar información adicional, pero no se utilizan de forma rutinaria. El método Dubowitz es el más preciso pero difícil de administrar debido a su complejidad (evaluación de 34 parámetros) y tarda entre 15 y 20 minutos en completarse. También sobreestima la EG en lactantes muy prematuros (EG <28 semanas).

El método Dubowitz en donde se describió originalmente un método que incluía un total de 21 evaluaciones físicas y neurológicas, la prueba se utilizó ampliamente, pero se volvió difícil y requería mucho tiempo hasta 7 minutos para realizarla; mientras que por otro lado la puntuación de maduración de Ballard en el que se acortó el método Dubowitz (ahora sólo 3,5 minutos) y tenía sólo 6 criterios físicos y 6 neurológicos, sin embargo este método se consideró inexacto para evaluar la edad gestacional en recién nacidos prematuros y postérmino y pequeños para la edad gestacional.

Ahora bien la nueva puntuación de Ballard, es el método en el que posteriormente refinaron y ampliaron su prueba para incluir la evaluación de bebés extremadamente prematuros es decir con 20 semanas; este método es el más utilizado y recomendado ya que acortaron el sistema de puntuación a 12 parámetros los cuales incluyen seis componentes físicos y seis neurológicos, lo que facilita su administración durante un período de tiempo más corto y se modificó para mejorar la evaluación de los recién nacidos muy prematuros.<sup>2</sup>

Definición de Prematuridad: El nacimiento antes de las 37 semanas de edad gestacional se considera prematuro. Los recién nacidos prematuros pueden clasificarse también como:

- Extremadamente prematuro: < 28 semanas
- Muy pretérmino: 28 a 31 6/7 semanas
- Moderadamente pretérmino: 32 a 33 6/7 semanas
- Pretérmino tardío: 34 a < 36 6/7 semanas

El nacimiento prematuro es la principal causa de muerte de niños menores de cinco años, y las enfermedades neonatales siguen ocupando el primer lugar (entre todas las enfermedades y en todas las edades) en la carga mundial de morbilidad. La prematuridad espontánea: se define como un nacimiento espontáneo antes de las 37 semanas. Corresponde al 70% de la prematuridad. En cerca del 50% de los casos se desconoce la causa de la prematuridad. Se han identificado muchos factores de riesgo de prematuridad espontánea.

Esquemáticamente, se pueden citar factores maternos, como la edad materna corta o avanzada, embarazos próximos entre sí, un antecedente de parto prematuro, un bajo índice de masa corporal y la raza negra.<sup>3</sup>

La prematuridad inducida: se define como una inducción del trabajo de parto o una cesárea previa a un trabajo de parto antes de las 37 semanas de edad gestacional, por una indicación materna y/o fetal. Esta corresponde al 30% de la prematuridad. Las principales causas de las prematuridades inducidas son la preeclampsia y el RCIU, causas que a menudo están relacionadas. Patologías maternas existentes fuera del embarazo se asocian a la prematuridad, con una importante asociación a la prematuridad inducida.

Según un reciente estudio de cohorte canadiense, la hipertensión arterial aumenta el riesgo de prematuridad inducida, así como la obesidad y la diabetes. Estos factores de riesgo son acumulativos, con un riesgo de prematuridad inducida muy significativo en caso de suma de estas tres patologías en una misma mujer. La prematuridad puede estar también inducida por causas fetales, cuando el parto es provocado debido a una patología fetal, puede existir una vascularización placentaria alterada, con restricción del crecimiento fetal en caso de patología vascular placentaria (preeclampsia, inserción velamentosa del cordón).

Ocurre lo mismo en caso de que el feto presente anasarca, en un contexto de insuficiencia cardíaca por trastorno del ritmo antenatal o de anemia importante, por ejemplo. Por regla general, la presencia de signos indirectos de anoxia fetal, independientemente de la etiología, pueden obligar al equipo médico a inducir una prematuridad con el fin de evitar una muerte intrauterina.<sup>3</sup>

#### **7.1.1. Epidemiología de la prematuridad**

De acuerdo con los datos de la OPS de cada 10 bebés nacidos, 1 es prematuro, y cada 40 segundos muere 1 de ellos. Las tasas de nacimientos prematuros no han cambiado en la última década en ninguna región del mundo. Los efectos de los conflictos, el cambio climático y el COVID-19 están aumentando los riesgos para las mujeres y los bebés en todo el planeta.<sup>4</sup>

Incidencia de prematuridad en todo el mundo, se estima que la incidencia de nacimientos prematuros es aproximadamente del 10%, de estos nacimientos prematuros, el 85 por ciento ocurrió entre las 32 y 36 semanas de edad gestacional (EG), el 10 por ciento ocurrió entre las 28 y <32 semanas de EG y el 5 por ciento ocurrió en <28 semanas de EG. En los Estados Unidos, nacen aproximadamente 550.000 bebés prematuros cada año, aproximadamente el 10 por ciento de todos los nacidos vivos nacen antes de las 37 semanas de edad gestacional y casi el 3 por ciento nacen <34 semanas de edad gestacional.<sup>5</sup>

La incidencia de nacimientos prematuros varía según la raza y el origen étnico. En los Estados Unidos, la proporción de nacidos vivos en 2018 que fueron prematuros por raza y origen étnico fue la siguiente:

- Entre los bebés negros no hispanos, el 14,1 por ciento eran prematuros
- Entre los bebés hispanos, el 9,7 por ciento eran prematuros
- Entre los bebés blancos no hispanos, el 9,1 por ciento eran prematuros

Se observaron hallazgos similares en un estudio realizado en Inglaterra, que informó porcentajes de nacidos vivos con bajo peso al nacer del 11.5, 9.4 y 5.4 por ciento en madres asiáticas, negras y blancas, respectivamente. Las tasas de mortalidad en bebés prematuros se correlacionan inversamente con el peso al nacer y la edad gestacional es decir, un peso al nacer y/o edad gestacional más bajos se asocian con una mayor mortalidad). Por lo tanto, los bebés en las categorías más bajas y edad gestacional tienen el mayor impacto en las tasas generales de mortalidad infantil porque tienen el mayor riesgo de muerte.

En América Latina y el Caribe viven alrededor de 646 millones de personas, de las cuales 53 millones son niños o niñas menores de 5 años (ONU, 2017). Esto representa entre 8% a 9% de la población mundial. De los 5.6 millones de muertes durante la niñez (niños/as mayores de 5 años) y 2.6 millones durante la etapa neonatal (UNICEF, 2018) que suceden al año a nivel mundial, alrededor de 200.000 (niñez) y 100.000 (neonatales) ocurren en ALC. Con estas cifras, América Latina y el Caribe se encuentran bajo el promedio mundial con respecto a la Tasa de Mortalidad Neonatal, solo superado por Asia del Este y los países desarrollados.<sup>5</sup>

Ahora bien con respecto a las razones de muertes en la niñez en ALC, la OMS informa que la causa principal es la Prematurez (19,1 %), seguido por Malformaciones congénitas (11,1%), Trauma y asfixia (7,9%), Sepsis y otras infecciones (6,4%) (OMS, 2013 en Durán 2018). The Global Burden of Disease (GBD, 2018) muestra un panorama diferente en el cual las causas de muerte en primer lugar son las Malformaciones congénitas (19%), posteriormente la Prematurez (17%), Infecciones respiratorias (12%), Asfixia y trauma (9%) y Sepsis y otras infecciones neonatales (7%).

En la fase neonatal la división de causas es Prematurez (32%), Malformaciones congénitas (19%), Asfixia y trauma (15%), Sepsis y otras infecciones neonatales (13%) y otras causas neonatales (10%).<sup>7</sup> En los otros países de AL (Guatemala, Nicaragua, Paraguay y Perú), también la primera causa de muerte neonatal son los nacimientos prematuros.

Situación actual de la prematuridad en Guatemala: Se considera que en países en vías de desarrollo (como Guatemala), la tasa de partos pretérmino es del 12.6%, y la tasa de bajo peso al nacer en estos países es del 13.6%. Cada día en Guatemala, entre 12 y 14% de los recién nacidos empiezan su vida con un reto: sobrevivir, pues nacieron prematuros y pesan menos de 4.5 libras, para el año 2018 de acuerdo con UNICEF Guatemala ocupó el sexto lugar de países de tasas de mortalidad neonatal altas.<sup>5</sup>

Los datos del ministerio de Salud son escasos y desactualizados, pero el Instituto Nacional de Estadística (INE) reportó que en 2019 fallecieron 3 mil 768 recién nacidos entre los 0 a 27 días de vida. Ese mismo año la Tasa de Mortalidad Neonatal fue 10.4 por 1,000 nacidos vivos. La duración corta de gestación y el bajo peso al nacer es la cuarta causa de muerte de recién nacidos en Guatemala, según el mismo INE. Hay regiones del país en donde el fenómeno causa alarma. San Benito en Petén es uno de ellos: desde 2020 aumentó a 20% el índice de niños prematuros y con bajo peso.

En resumen la prematuridad ocupa la primera causa de mortalidad entre los niños menores de cinco años de edad y constituye uno de los problemas de salud pública más importantes actualmente. A nivel mundial nacen cada año 15 millones de niños prematuros y aproximadamente cada año más de un millón de ellos muere a causa de las complicaciones relacionadas con la prematuridad. Los nacimientos prematuros son cada vez más frecuentes y sus causas, involucran no solo la salud materna, sino también factores sociales ambientales, políticos, públicos y económicos entre otros.

La patología de la prematurez es compleja y difícil de tratar debido a la inmadurez propia de los órganos, lo que repercute en la fisiología del prematuro quien no está aún preparado para llevarla a cabo en forma adecuada, lo que conlleva a la presencia de trastornos y alteraciones muchas de ellas con daño y repercusión permanente traduciéndose en discapacidad. Existen algunas estrategias para prevenir y tratar el parto prematuro y sus consecuencias, que van desde los cuidados preconceptionales hasta la atención del parto y del neonato en el periodo postnatal.

### **7.1.2. Patogenia del parto prematuro**

La mayoría de los partos prematuros ocurren espontáneamente como resultado de un trabajo de parto prematuro o de una rotura prematura de membranas. Con menos frecuencia, la inducción del parto prematuro o la cesárea se pueden realizar por indicaciones obstétricas (p. ej., problemas maternos, placentarios o fetales). Las cuatro causas principales que conducen al parto prematuro son:

- Activación del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal materno o fetal
- Infección
- hemorragia decidua
- Distensión uterina patológica

Factores de riesgo asociados con prematurez: muchas variables impactan el riesgo de mortalidad en los recién nacidos prematuros, los factores de riesgo clave incluyen: grado de prematuridad, sexo, anomalías congénitas, restricción del crecimiento intrauterino, nivel de atención neonatal. Los embarazos múltiples constituyen el 15-20%

de todos los partos pretérmino. Aproximadamente el 60% de los embarazos gemelares tienen un parto antes de las 37 semanas de gestación, habiéndose descrito un riesgo hasta 9 veces mayor de parto pretérmino en embarazos gemelares en comparación con únicos. Se cree que el mecanismo causal es la sobredistensión uterina que resulta en contracciones y rotura prematura de membranas pretérmino.

Los factores de riesgo socio-demográficos para un parto pretérmino son el hábito tabáquico, bajo peso materno pregestacional (índice de masa corporal [IMC] < 19,8) y periodo intergenésico corto, definido como el intervalo entre el parto y la concepción de la siguiente gestación < 18 meses. Se han descrito tasas de parto pretérmino de 16-18% en gestantes de raza afroamericana y afrocaribeña, comparado con 5-9% en otros grupos raciales o étnicos. Las gestantes de asia del este e hispánicas tienen típicamente bajas tasa de parto pretérmino.

Otros mecanismos que han sido implicados en el parto pretérmino espontáneo son la infección intraamniótica, infecciones extrauterinas por ejemplo: pielonefritis, malaria, neumonía, sobredistensión uterina por ejemplo por polihidramnios, alteraciones vasculares por ejemplo: desprendimiento prematuro de placenta, senescencia celular o envejecimiento prematuro, alteración de la tolerancia materno-fetal, disminución de la acción de la progesterona, estrés materno y antecedente de cesárea previa en dilatación completa prolongada.<sup>7</sup>

El diagnóstico de labor de parto prematuro se da simplemente en una paciente que consulta por cuadro dinámica uterina regular con un embarazo menor de 37 semanas y que al examen físico presenta una dilatación mayor o igual a dos centímetros y/o un borramiento superior al 80%. En este apartado siempre ha surgido la pregunta se puede predecir que pacientes van a desarrollar una labor de pretérmino, se han tomado en cuenta factores como los son: factores de riesgo, presencia de vaginosis bacteriana, presencia de fibronectina fetal, y la medición de la longitud cervical.

El enfoque en este momento se encuentra en prevenir el parto pretérmino y en disminuir las consecuencias del mismo, en el primer apartado podemos mencionar el uso de antibióticos, agentes progestágenos y el cerclaje en la prevención del parto prematuro, los estudios han demostrado que el uso de antibióticos en presencia de flora vaginal anormal, o vaginosis bacteriana reducen la incidencia de parto pretérmino, pero otros estudios han generado controversia sobre el beneficio real de tratar la vaginosis bacteriana. Por otra parte, el uso de agentes progestágenos ha demostrado una reducción importante del parto pretérmino cuando se utiliza como profiláctico.

### **7.1.3. Principales trastornos patológicos en el prematuro**

Patología Respiratoria: la patología respiratoria es la primera causa de morbimortalidad del prematuro y se manifiesta con insuficiencia respiratoria derivada de la relación inmadurez-hipoxia al nacer y que con frecuencia requiere de una reanimación neonatal avanzada, viene representada por el distrés respiratoria y por déficit pulmonar o enfermedad de membrana hialina, seguida de la apnea del prematuro y la displasia broncopulmonar en secuencia cronológica de su aparición.

La función pulmonar está comprometida por diversos factores, entre los que se encuentran la inmadurez neurológica central y debilidad de la musculatura respiratoria, asociada a un pulmón con escaso desarrollo alveolar, déficit de síntesis de surfactante pulmonar y aumento de grosor de la membrana alveolo capilar. La vascularización pulmonar tiene un desarrollo incompleto con una capa arteriolar muscular de menor grosor y disminución del número de capilares alveolares. La administración de corticoides prenatales y el uso de surfactante exógeno son dos terapias de eficacia probada que han cambiado el pronóstico de los recién nacidos prematuros. El uso de cafeína en el tratamiento de la apnea y la oxigenoterapia de saturación restringida ha disminuido las tasas de broncodisplacia y de retinopatía de la prematuridad.<sup>8</sup>

Patología neurológica: la inmadurez es la constante del sistema nervioso central en el prematuro. La fragilidad de la estructura vascular a nivel de la matriz germinal y escasa migración neuronal, la pobre mielinización de la sustancia gris, la susceptibilidad a la hipoxia a los cambios de la osmolaridad y tensiones, hacen que el sangrado a nivel subependimario se frecuente con la producción de la hemorragia intraventricular y su forma grave de infarto hemorrágico. Su frecuencia en prematuros con peso inferior a los 750 gramos, supera el 50% mientras que baja al 10% en los de peso superior a los 1250 gramos.

La leucomalacia periventricular representa el daño por hipoxia más importante en la sustancia blanca cerebral del prematuro y su incidencia es del 1-3% en los de muy bajo peso. La permeabilidad aumenta de la barrera hematoencefálica facilita la producción de kernícterus con cifras de bilirrubinemia relativamente bajas. La inmadurez hepática y el retraso del tránsito digestivo facilitan la hiperbilirrubinemia. La frecuencia de las alteraciones del neurodesarrollo en los prematuros de muy bajo peso al nacer es muy alta, siendo la responsable de hasta un 50% de las anomalías neurológicas de la infancia, que incluyen desde las alteraciones leves de las funciones cognitivas hasta la parálisis cerebral infantil, retraso en el desarrollo psicomotor, sordera o hipoacusia neurosensorial.<sup>8</sup>

Patología Oftalmológica: la detención de la vascularización de la retina que produce el nacimiento prematuro, la oxigenoterapia y saturación restringida y el posterior crecimiento desordenado de nuevo vasos sanguíneos, es el origen de retinopatía de la prematuridad que en su grado severo ocasiona la ceguera. La tasa de su representación

aumenta a menor edad gestacional, principalmente en los menores de 28 SEG y pesos inferiores a 1000 gramos. La vascularización de la retina se desarrolla de forma centrífuga desde la papila hacia la periferia de la retina. Se inicia alrededor de la semana 14 de gestación; la retina nasal se completa hacia la semana 32 de gestación y la temporal entre la semana 37 y 40 de gestación.

Patología Cardiovascular: la hipotensión arterial es más frecuente a menor peso del prematuro al nacimiento. También se relaciona con la incapacidad del sistema nervioso autónomo para mantener un adecuado tono muscular o con otros factores como la hipovolemia, la sepsis y la disfunción cardíaca llegando a ser necesario el tratamiento con aminos vasoactivas (dopamina o dobutamina) adrenalina y solución fisiológica como expansor de volumen.

La persistencia del conducto arterioso es frecuente en los prematuros debido a la caída anticipada de las presiones pulmonares que hacen que el corto circuito de izquierda a derecha se establezca anticipadamente. El tratamiento actual es con ibuprofeno endovenoso el cierre quirúrgico del conducto si llegara a ser necesario. La cardiopatía congénita (CC) es el defecto congénito informado con mayor frecuencia (6 a 10 por 1.000 nacidos vivos) en recién nacidos y se asocia con un aumento de más del doble del riesgo de parto prematuro (PP).<sup>9</sup>

Patología Intestinal: la inmadurez es el factor de riesgo más importante para la presentación de enterocolitis necrotizantes cuya patogenia se mezcla con factores de maduración, vasculares, hipoxémicos e infecciosos. La gravedad de ésta hace necesario su diagnóstico y tratamiento oportuno. El uso de alimentación trófica precoz y los soportes nutricionales parentales, junto con el uso de leche materna fortificada, son los pilares básicos de la alimentación del prematuro. La maduración de succión y su coordinación con la deglución se completa entre las 32 y 34 SEG. Existen trastornos de tolerancia con escasa capacidad gástrica, reflujo gastroesofágico, la motilidad del intestino es lenta y con frecuencia se presentan retraso en las evacuaciones.

Factores Inmunológicos: el sistema inmune del recién nacido prematuro, es incompetente, inespecífica e ineficaz, con vulnerabilidad de barrera cutánea, mucosa intestinal, disminución de la reacción inflamatoria e incompleta la fagocitosis y función bactericida de los neutrófilos y macrófagos. La inmunidad específica muestra una disminución de la IgG que es transferencia materna, con ausencia de la IgA o IgM; La respuesta de la inmunidad celular es relativamente competente. La incapacidad de limitar la infección facilita la sepsis con focos secundarios que comprometen severamente el pronóstico.<sup>10</sup>

## 7.2. CAPITULO 2: EMBRIOLOGIA, ANATOMIA Y FISIOPATOLOGIA PULMONAR FETAL Y NEONATAL

Embriología del desarrollo pulmonar: el tejido pulmonar aparece por primera vez durante la cuarta semana de gestación como un surco en la base del intestino anterior. Una sola vía aérea, que formará la tráquea, se divide dentro y hacia el mesénquima circundante, formando los dos bronquios principales, por lo que a continuación se describe cada uno de estos procesos que se llevan a cabo dentro el vientre de la madre, el desarrollo y formación pulmonar no termina durante la etapa de gestación pues esta se extiende hasta después del nacimiento.

Formación de las yemas pulmonares: cuando el embrión tiene alrededor de 4 semanas aparece el divertículo respiratorio (yema pulmonar) como una evaginación a partir de la pared ventral del intestino anterior. La aparición y la localización de la yema pulmonar dependen del incremento del ácido retinoico (AR) que sintetiza el mesodermo adyacente. Este incremento de AR induce una regulación positiva del factor de transcripción TBX4, que se expresa en el endodermo del tubo intestinal, en el sitio en que se origina el divertículo respiratorio. El TBX4 induce la formación de la yema, así como el crecimiento continuo y la diferenciación de los pulmones.

Así, el epitelio que cubre el interior de la laringe, la tráquea y los bronquios, al igual que los pulmones, es por completo de origen endodérmico. Los componentes de tejido cartilaginoso, muscular y conectivo de la tráquea y los pulmones derivan del mesodermo visceral (esplácnico) que circunda al intestino anterior. Al inicio la yema pulmonar tiene comunicación con el intestino anterior. Sin embargo, cuando el divertículo se expande en dirección caudal dos rebordes longitudinales, las crestas traqueoesofágicas, la separan del intestino anterior.

De manera subsecuente, cuando estas crestas se fusionan para formar el tabique traqueoesofágico, el intestino anterior se divide en una porción dorsal, el esófago, y otra ventral, la tráquea. El primordio respiratorio mantiene su comunicación con la faringe por medio del orificio laríngeo. Al inicio de la quinta semana cada una de estas yemas se ensancha para constituir los bronquios primarios derecho e izquierdo. El derecho genera entonces tres bronquios secundarios, y el izquierdo dos, lo que anuncia la formación de tres lóbulos en el pulmón del lado derecho y dos en el izquierdo.

Los espacios disponibles para los pulmones, los canales pericardioperitoneales, son estrechos. Estos se ubican uno a cada lado del intestino anterior y de manera gradual quedan ocupados por los pulmones en crecimiento. En última instancia, los pliegues pleuroperitoneales y los pleuropericárdicos separan los canales pericardioperitoneales de las cavidades peritoneal y pericárdica, respectivamente, y los espacios remanentes constituyen las cavidades pleurales primitivas.<sup>9,10</sup>

Al continuar el desarrollo los bronquios secundarios se dividen una y otra vez con un patrón dicotómico para dar origen a 10 bronquios terciarios (segmentarios) en el pulmón derecho y a ocho en el izquierdo, lo que crea los segmentos broncopulmonares del pulmón adulto. Al final del sexto mes existen alrededor de 17 generaciones de subdivisiones. A pesar de esto, para que el árbol bronquial adquiriera su configuración definitiva deben ocurrir seis divisiones adicionales durante la vida posnatal.

Maduración de los pulmones: hasta el séptimo mes de la gestación los bronquiolos experimentan división continua para dar origen a conductos cada vez más pequeños, fase canalicular y la irrigación vascular se incrementa en forma constante. Los bronquiolos terminales se dividen para constituir bronquiolos respiratorios, y cada uno de estos se divide en tres a seis conductos alveolares, los conductos terminan en los sacos terminales (alveolos primitivos), que están rodeados por células alveolares planas en contacto estrecho con los capilares vecinos.

Al final del séptimo mes el número de sacos alveolares y capilares maduros es suficiente para garantizar un intercambio gaseoso adecuado, lo que permitiría la sobrevivencia en el neonato prematuro durante los últimos 2 meses de la vida intrauterina y varios años tras el nacimiento, el número de sacos terminales muestra incremento constante. Por otra parte, las células que recubren los sacos, conocidas como células epiteliales alveolares (neumocitos) tipo I, se adelgazan cada vez más, de modo que los capilares circundantes protruyen hacia la luz de los sacos alveolares.<sup>9,10</sup>

Este contacto íntimo entre las células epiteliales y las endoteliales constituye la barrera alveolocapilar. No existen alveolos maduros antes del nacimiento. Además de las células endoteliales y las células epiteliales alveolares planas, se desarrolla otro tipo de células al final del sexto mes. Éstas, las células epiteliales alveolares (neumocitos) tipo II, sintetizan surfactante, un líquido con alto contenido en fosfolípidos capaz de disminuir la tensión superficial en la interfase alveolocapilar.

Antes del nacimiento los pulmones están llenos de un líquido con alto contenido en cloruro, proteínas escasas y cierta cantidad de moco proveniente de las glándulas bronquiales, así como el surfactante derivado de las células del epitelio alveolar (tipo II). La cantidad de surfactante en el fluido se incrementa, en particular durante las últimas 2 semanas previas al nacimiento. Al tiempo que las concentraciones de surfactante aumentan durante la semana 34 de la gestación, cierta cantidad de este fosfolípido llega al líquido amniótico y actúa sobre los macrófagos de la cavidad amniótica.<sup>10</sup>

La evidencia sugiere que una vez “activados” estos macrófagos migran por el corion hacia el útero, donde comienzan a sintetizar proteínas del sistema inmunitario, entre ellas interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ). La regulación positiva de estas proteínas da origen al incremento de la síntesis de prostaglandinas que desencadenan las contracciones

uterinas. Así, pudieran existir señales provenientes del feto que participen en el inicio del trabajo de parto y del parto.

Los movimientos respiratorios fetales inician antes del nacimiento y generan la aspiración del líquido amniótico. Estos movimientos son importantes para estimular el desarrollo pulmonar y acondicionar a los músculos respiratorios. Cuando la respiración inicia al momento del nacimiento la mayor parte de líquido pulmonar se absorbe con rapidez por medio de los capilares sanguíneos y linfáticos, y un volumen escaso quizá sea expulsado por la tráquea y los bronquios durante el parto. Una vez que el líquido se absorbe de los sacos alveolares, el surfactante se deposita y forma una capa delgada de fosfolípidos sobre las membranas celulares alveolares.<sup>11</sup>

### **7.2.1. Etapas del desarrollo pulmonar**

Por lo que para comprender mejor el desarrollo pulmonar del aparato respiratorio, puede resumirse fácilmente mencionando que durante la formación del feto, el pulmón tiene elementos conocidos como leyes del desarrollo del pulmón y que se deben cumplir hasta el nacimiento las cuales son:

- Desarrollo del pulmón hasta la semana 16 de vida intrauterina
- Desarrollo de vasos preacinarios e intraacinarios
- Desarrollo de los alveolos después del nacimiento es del 95%, aumentando hasta los 8 años, luego continúa hasta completar el desarrollo de la caja torácica.

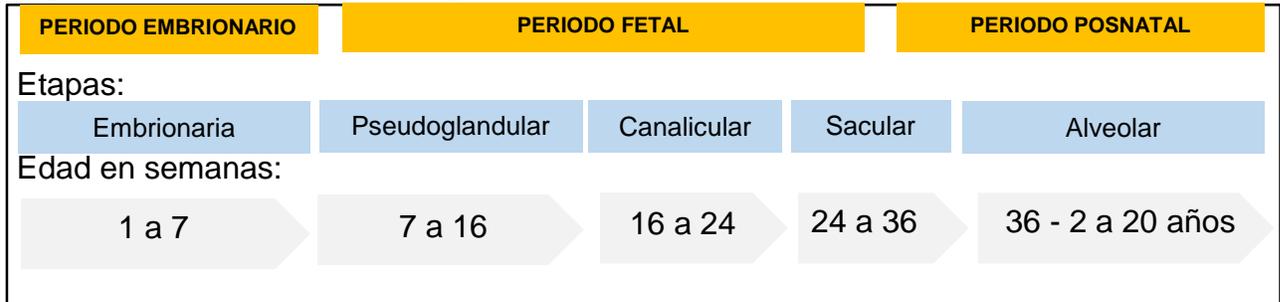
La forma adulta del pulmón está presente ya a las 24 semanas de gestación, el músculo liso de las vías respiratorias aparece a las 6 semanas de gestación y está innervado desde las 8 semanas, siendo relevante para el movimiento de líquidos en los pulmones. Sobre el tejido pulmonar en desarrollo, se ejercen fuerzas mecánicas debido a los movimientos respiratorios fetales que son detectables a partir de las 10 semanas de gestación, y la actividad espontánea del músculo liso bronquial, los cuales, mueven el líquido pulmonar a través de las vías respiratorias.

Tales fuerzas, son un determinante principal del desarrollo pulmonar fetal y tienen un efecto potente sobre la tasa de proliferación celular, la diferenciación de las células epiteliales alveolares y la estructura tridimensional del tejido pulmonar. Desde la semana 16 hasta la 27 de gestación, las vías respiratorias periféricas crecen y maduran para formar las futuras vías respiratorias; las células epiteliales se han diferenciado ya para formar células alveolares tipo 1 y tipo 2 (esenciales para la producción de surfactante) y la red capilar se desarrolla aún más.<sup>11</sup>

En esta etapa, la barrera sangre-gas es tan delgada como en el pulmón adulto y tiene un área de superficie suficiente para mantener un intercambio gaseoso adecuado para la sobrevivencia. Los alvéolos aparecen a partir de la semana 29 de gestación a través del proceso de alveologénesis. En el recién nacido a término (40 semanas) se han formado

entre 100 y 150 millones de alvéolos. La ramificación de las vías respiratorias está controlada por la interacción entre los factores de crecimiento, sus receptores y las proteínas de la matriz en el epitelio y el mesénquima, todo este proceso se puede comprender de mejor manera en la siguiente figura.

Figura 2: Etapas de desarrollo pulmonar



**Fuente:** Gleason,C.2020.

Etapa embrionaria: la fase inicial de desarrollo pulmonar, o fase embrionaria, se caracteriza por la formación de la yema pulmonar y la ramificación inicial de las futuras vías respiratorias. La yema pulmonar es reconocible primero como un surco laringotraqueal del intestino proximal ventral a los 25 días de gestación humana. En el plazo de unos días, el surco se cierra de manera que la única fijación luminal restante al intestino proximal está en la región de la hipofaringe y la laringe en desarrollo.

La yema pulmonar, formada por epitelio y el mesénquima que lo circunda, inicia a continuación la primera de una serie de divisiones dicotómicas que dan lugar a las vías respiratorias de conducción y a cinco lóbulos pulmonares primordiales (dos en la izquierda y tres en la derecha). Los errores en la separación del surco laringotraqueal producen fístulas traqueoesofágicas, atresia traqueal y estenosis de la tráquea, mientras que un defecto en la división de la yema pulmonar puede ser origen de una agenesis pulmonar, de forma muy característica en el pulmón derecho.<sup>11</sup>

Etapa pseudoglandular: la ramificación prosigue en la fase pseudoglandular del desarrollo pulmonar. A las 7 semanas de gestación humana son ya evidentes la tráquea y los bronquios segmentarios y subsegmentarios. Hacia el final de la semana 16 se han completado todas las divisiones bronquiales. Es importante recordar que, aunque las vías respiratorias conductoras aumentarán de tamaño con el crecimiento del feto y el recién nacido (el diámetro y la longitud de las vías se multiplica por dos o tres veces entre el nacimiento y la edad adulta), la ramificación de las grandes vías respiratorias cesa una vez transcurridas 16 semanas de gestación humana.

El cierre de los pliegues pleuroperitoneales es un suceso fundamental de la fase pseudoglandular, que se completa a las 7 semanas y da lugar a la separación de las cavidades torácica y peritoneal.

Etapa canalicular: esta etapa se caracteriza por la finalización de las vías respiratorias conductoras a la altura de los bronquiólos terminales y el desarrollo de las unidades rudimentarias del intercambio de gases ya no sustentadas por un soporte cartilaginoso. La unidad de intercambio de gases del pulmón es el ácino, que comprende un bronquiólo respiratorio y la totalidad de sus conductos alveolares y alvéolos asociados. Un bronquiólo terminal con todas sus estructuras acinares asociadas conforma un lobulillo, la ramificación de estos espacios de aire distales prosigue sobre una base más limitada durante la fase canalicular, para llegar finalmente a un total de 23 subdivisiones de las vías.<sup>11</sup>

Etapa sacular: la evolución de las relaciones entre los espacios aéreos, los capilares y el mesénquima ocurre con mayor importancia durante la fase sacular del desarrollo pulmonar (24-38 semanas de gestación humana), que permite la participación de suficiente membrana alveolocapilar en el intercambio de gases (0,6  $\mu\text{m}$ ) aproximadamente a las 24 semanas de gestación. Transcurrido este punto, la eficiencia del intercambio de gases está determinada por el área superficial disponible. Al alargarse y ensancharse los sacos terminales se expande el área superficial de intercambio gaseoso.<sup>11,12</sup>

Cada sáculo está formado por espacios de aire con paredes lisas y espacios intersticiales engrosados que contienen una doble red de capilares. A partir de esto parten dos o tres conductos alveolares, que amplían aún más el área superficial disponible. La expansión de estas unidades rudimentarias de intercambio de gases prosigue bien entrado el tercer trimestre de gestación. Así pues, el pulmón humano no está estructuralmente maduro en su totalidad ni siquiera en el momento del parto.<sup>11,12</sup>

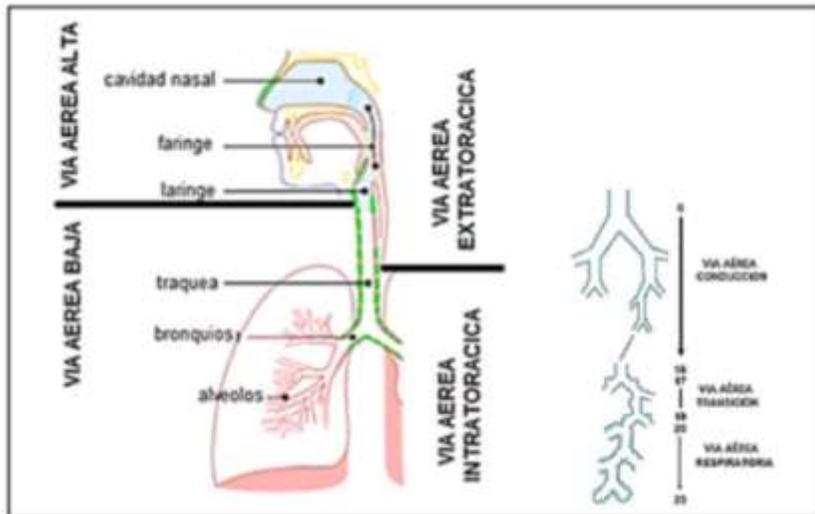
Etapa alveolar: los alvéolos verdaderos son patentes ya en la semana 36 de gestación en el feto humano, con lo que se inicia la fase alveolar del desarrollo pulmonar. A este desarrollo de los alvéolos le sigue una expansión adicional del área superficial para el intercambio de gases a través de la formación de tabiques, o crestas secundarias (que se describen más adelante). La alveolización posnatal se extiende desde la llegada a término del embarazo hasta el año o los 2 años de edad. Tiene lugar una fase inicial de «alveolización grosera» en los primeros 6 meses después del parto, con una adición más modesta de alvéolos secundarios durante el resto de este período.<sup>11,12</sup>

Los alvéolos del pulmón del recién nacido son diferentes de los de un adulto. Estos alvéolos secundarios inmaduros contienen un doble lecho capilar, mientras que alvéolos adultos se sitúan en un único lecho. La maduración microvascular, fase siguiente del desarrollo pulmonar posnatal, se produce entre los primeros meses de vida después del nacimiento hasta los 3 años. La inclusión de nuevos alvéolos no es el único medio para ampliar el área superficial del pulmón. Si bien la alveolización pierde importancia en los primeros 3 años de vida en el ser humano, el crecimiento del pulmón sigue ampliando el área superficial de intercambio gaseoso.<sup>12</sup>

### 7.2.2. Anatomía del aparato respiratorio

La vía aérea se clasifica en alta y baja (o superior e inferior), considerando como hito anatómico el cartílago cricoides. Desde un punto de vista funcional, se puede considerar como alta la vía aérea extratorácica y baja la intratorácica el cual se esquematiza en la figura 3. También se podría considerar que la vía aérea se compone de compartimentos funcionales: una zona de conducción proximal, que consiste en el árbol traqueobronquial hasta la generación 16, una zona de transición (generaciones 17 a 19) y una zona respiratoria (generaciones 20 a 22), y finalmente la región alveolar.

Figura 3: Clasificaciones anatómica y funcional de la vía aérea



Fuente: Sanchez T. 2018

Vía aérea superior: Existen diversas características anatómicas de la vía aérea alta, particularmente de la nariz, que permiten que cumpla su función protectora. El eje de la vía nasal se orienta en  $90^\circ$  respecto a la tráquea por lo que permite atrapar partículas. Los cornetes, estructuras altamente vascularizadas y con un gran área de exposición, concentran el aire en una corriente pequeña, logrando calentar, humidificar y filtrar el aire que ingresa por la nariz. El aporte de la vía aérea superior a la resistencia total de la vía aérea es fundamental. En promedio, el 50% de la resistencia de la vía aérea está en la nariz, siendo en recién nacidos hasta 80%.<sup>12</sup>

Es por esto que cualquier compromiso de las dimensiones de la vía aérea nasal (secreciones, cuerpo extraño) en lactantes que son principalmente respiradores nasales significará la aparición de uso de musculatura accesoria y retracción costal. La faringe es una zona colapsable, formada por los músculos constrictores de la faringe y la base de la lengua. Para evitar que la vía aérea alta colapse durante la inspiración, el tono muscular indemne es fundamental. Durante el sueño el tono muscular y la acción de los músculos dilatadores disminuyen considerablemente, favoreciendo la disminución del diámetro de

la vía aérea superior, y en algunas situaciones llevando al colapso, produciéndose a veces, apneas obstructivas.

La laringe constituye una zona compleja de la vía aérea superior encargada de coordinar la respiración, con la deglución en forma segura y efectiva y además encargarse de la fonación. Esto se logra con un adecuado funcionamiento de las cuerdas vocales que deben abrirse al respirar, para que el aire fluya a la vía aérea; cerrarse al deglutir, para que no se aspire el alimento hacia la vía aérea; cerrarse y vibrar, para fonar y finalmente para permitir el mecanismo de tos, cerrarse para aumentar la presión intratorácica y luego abrirse abruptamente para espirar a alto flujo.<sup>12</sup>

Existen diferencias clásicamente descritas entre la vía aérea alta de los niños y los adultos. Es así como la laringe de los niños es más alta, la epiglotis más alargada, siendo la vía aérea de una forma más bien cónica, no cilíndrica como el adulto, con la zona más estrecha a nivel del cricoides. Sin embargo, en el último tiempo hay estudios que ponen en duda esta descripción.

Árbol traqueobronquial: el árbol traqueobronquial comienza con la tráquea, un tubo fibromuscular con anillos de cartílago en forma de "C" incompletos hacia la zona posterior. Luego, la vía aérea se divide de manera dicotómica en 23 generaciones, lo cual puede variar en los distintos individuos. Estos segmentos presentan distinta resistencia al flujo del aire, distribuyendo de manera heterogénea los gases y partículas inhaladas. Si bien el diámetro de la vía aérea va disminuyendo hacia distal, el área total de la vía aérea aumenta para optimizar el intercambio gaseoso.

En el adulto, el 80% de la resistencia de la vía aérea está en las zonas de conducción mayores de 2 mm de diámetro. Sin embargo, en los niños hasta los 5 años, la vía aérea pequeña distal contribuye con hasta un 50% de la resistencia total de la vía aérea, por lo que son particularmente susceptibles a enfermedades que afectan esta zona (por ejemplo la bronquiolitis aguda). En las primeras 14 generaciones se ubica la zona de conducción donde no ocurre intercambio gaseoso, constituyendo el espacio muerto. El cartílago presente en los anillos de la tráquea y en los bronquios superiores otorga la rigidez estructural a la vía aérea y evita su colapso, principalmente en espiración.

La contracción del músculo liso aumenta su rigidez y permeabilidad. Finalmente, el soporte elástico del pulmón contribuye a mantener la estabilidad de la vía aérea. Las generaciones siguientes conforman la zona de transición, determinada por la aparición de los primeros alvéolos, y la zona respiratoria con sus bronquiolos terminales abriéndose a los sacos alveolares donde ocurre el intercambio gaseoso. El epitelio del tracto respiratorio tiene diversos tipos de células especializadas. Inicialmente es un epitelio pseudoestratificado que se transforma hacia distal en uno cuboidal para finalmente terminar siendo escamoso.<sup>13</sup>

Las células epiteliales no ciliadas aparecen en los bronquiolos, secretan proteínas del surfactante, lípidos, glicoproteínas y moduladores de inflamación. Además son progenitoras de otras células no ciliadas y ciliadas, metabolizan material extraño y participan del balance de fluido de la vía aérea. En la submucosa, como ya se ha mencionado, existe cartílago y glándulas submucosas hasta los bronquios, mientras que el músculo liso se mantiene hasta los bronquiolos terminales. En los alvéolos desaparecen las fibras de músculo liso.

**Zona de intercambio gaseoso:** Los alvéolos son el sitio de intercambio gaseoso. Tienen forma hexagonal, y se caracterizan por compartir paredes planas y no esféricas. De esta manera, la disminución del tamaño de un alvéolo se estabiliza por el alvéolo adyacente, lo que se denomina el modelo de interdependencia alveolar. Dado que en la zona respiratoria ya no hay cartílago, es el tejido elástico de los septos alveolares lo que evita el colapso de la vía aérea distal. Se estima que el pulmón tiene entre 300 y 480 millones alvéolos, envueltos por + 280 billones de capilares pulmonares, es decir, entre 500 y 1000 capilares por alvéolo.<sup>13</sup>

Esto determina una importante área de intercambio que en niños llega a ser hasta 320 m<sup>2</sup> de superficie para intercambio gaseoso por difusión. Los alvéolos están rodeados por los neumocitos tipo I que se caracterizan por ser planos, de 0,1 a 0,5 µm, constituyen el 95% de la superficie alveolar y es donde ocurre el intercambio gaseoso. Los neumocitos tipo II por su parte son cuboidales, se caracterizan por presentar cuerpos lamelares, constituyen el 5% de la superficie alveolar y son los encargados de producir surfactante.

El surfactante es el encargado de disminuir la tensión superficial en la interfase alveolar aire-líquido y evitar el colapso de los bronquiolos terminales y la zona alveolar. Existen diversos canales de ventilación colateral en la vía aérea. Estos son los espacios interalveolares o poros de Köhn y los canales de Lambert que comunican bronquiolos terminales con alvéolos. Aparecen alrededor de los 3 a 4 años, están cubiertos por surfactante y permiten el tránsito de macrófagos alveolares. Dado que son escasos en niños menores existe mayor riesgo de atelectasias en lactantes.

**Pulmones:** los pulmones tienen forma cónica, sus vértices llegan a los huecos supraclaviculares y contactan con el plexo braquial y tronco arterial. La forma de los pulmones tiene 3 caras: convexa costal, cóncava diafragmática (domo) y mediastínica. El pulmón derecho e izquierdo están envueltos en una cavidad pleural propia y separada por el mediastino. El pulmón está cubierto por pleura visceral, que también se introduce en las fisuras y demarca los lóbulos. La fisura oblicua separa el lóbulo superior del inferior en ambos lados. La cisura horizontal separa el lóbulo superior y el lóbulo medio del pulmón derecho.<sup>13</sup>

Los pulmones son blandos, ligeros y esponjosos, tienen elasticidad para retraerse hasta en un tercio de su volumen. El soporte fibroso pulmonar, formado por elastina y colágeno, permite la distensibilidad y estabilidad de ambos pulmones. La porción de cada pulmón determinada por su bronquio correspondiente se denomina segmento broncopulmonar.

Los componentes primarios de la pared torácica son la parrilla o pared costal, los músculos intercostales internos y externos y el diafragma. La pared torácica está revestida por la pleura parietal. La caja torácica se forma por vertebras torácicas, costillas, el esternón y el cartílago costal. Las primeras 7 costillas son verdaderas ya que articulan directamente con el esternón a través del cartílago costal. El cartílago de la 8, 9 y 10 se unen con el cartílago sobre estas, la 11 y 12 son libres (flotantes).

El eje de rotación de la costilla cambia en la caja torácica. Las superiores tienen un movimiento tipo manillar de bomba, con el borde anterior moviéndose hacia arriba y afuera. Las de abajo tienen movimiento de manilla de balde, se mueven hacia lateral y arriba. Las más inferiores se mueven como caliper, moviéndose hacia lateral. La combinación de todos estos movimientos permite la expansión en anteroposterior y lateral del tórax, logrando aumentar el volumen pulmonar.

La caja torácica de los niños tiene diferencias anatómicas con el adulto: las costillas se componen principalmente de cartílago y se proyectan en ángulo más recto (horizontales) con respecto a la columna. De esta manera, la caja torácica infantil es más circular y menos eficiente desde un punto de vista mecánico ya que tienen poco ángulo para compensar y aumentar el volumen pulmonar. Cuando el niño ya camina, la gravedad hace que las costillas caigan haciendo que la forma del tórax sea más ovoide, similar al adulto.<sup>6,13</sup>

El principal músculo encargado de la inspiración es el diafragma. Lo apoyan los intercostales externos, el esternocleidomastoideo y los músculos escalenos. El descenso del diafragma y la elevación de las costillas permite la entrada de aire por las vías aéreas y la expansión de los pulmones. Los responsables de la espiración son los intercostales internos, apoyados por los músculos abdominales oblicuos y transversos.

La regulación de la respiración está determinada por la retroalimentación que ocurre entre diversos receptores tanto químicos como mecánicos y el sistema nervioso central, que por su parte estimularán a los efectores (músculos respiratorios). Los quimiorreceptores son principalmente de pH, O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> y están ubicados tanto a nivel central como periférico. Los receptores centrales se ubican en el bulbo raquídeo, en contacto con el líquido cefalorraquídeo, y son los más sensibles a cambios en el CO<sub>2</sub>.

En el troncoencéfalo, neuronas quimiosensibles y glías en el núcleo parafacial ventral y otras regiones detectan los cambios de CO<sub>2</sub> sentidos por los quimiorreceptores y proyectan estímulos al complejo pre-Böttinger para mantener la homeostasis

respiratoria. Por su parte, los receptores periféricos están ubicados en los cuerpos carotídeos y aórticos, son más sensibles a la hipoxemia, respondiendo también a cambios de H<sup>+</sup> y PaCO<sub>2</sub>. Sus aferencias son a través del IX y X pares craneanos.

Los mecanorreceptores son principalmente de distensión, de irritación y los juxtacapilares. Sus aferencias son principalmente a través del nervio vago. Los receptores de distensión son de adaptación lenta y se encuentran en el músculo liso de la vía aérea, activándose con la elongación en inspiración. Son los responsables de diversas respuestas fisiológicas, tales como la inhibición de la inspiración (reflejo Hering-Breuer), broncodilatación, taquicardia y disminución de la resistencia vascular sistémica.<sup>10</sup>

Los receptores de irritación son de adaptación rápida y se localizan en la laringe y en el resto de la vía aérea, siendo estimulados por diversas noxas: gases irritantes, estímulos mecánicos, histamina, reacciones alérgicas, congestión pulmonar, embolia pulmonar, etc. Su respuesta es polipnea, broncoconstricción, constricción laríngea y tos. Por último, los receptores J o juxtacapilares son receptores ubicados en el intersticio alveolar, cerca de los capilares. Se estimulan por edema intersticial y la acción de irritantes químicos, sus aferencias son principalmente a través del nervio vago y producen taquipnea y sensación de disnea.

Sistema vascular: el pulmón recibe sangre de ambos ventrículos. El contenido del ventrículo derecho ingresa al pulmón a través de las arterias pulmonares para finalmente a nivel capilar alcanzar la unidad funcional acinar descrita previamente y permitir que ocurra el intercambio gaseoso. Las arterias se van ramificando de la misma manera que los bronquiolos. Además, arterias supernumerarias irrigan directamente los sacos alveolares.

Las venas pulmonares posteriores luego regresan la sangre oxigenada al ventrículo izquierdo para asegurar la entrega de oxígeno al resto de los tejidos corporales. La irrigación pulmonar es entregada por las 3 arterias bronquiales que derivan de la aorta directamente a los bronquios y bronquiolos proximales, además perfunden nervios, linfonodos y pleura visceral. Existen comunicaciones entre el sistema arterial bronquial y la red capilar pulmonar, regresando sangre venosa a la aurícula derecha a través de las venas bronquiales y a la aurícula izquierda a través de las venas pulmonares.<sup>13</sup>

Existe una extensa red de vasos linfáticos pulmonares que permiten la recolección de agua y proteínas que han salido del intravascular y devolverlo a la circulación. Mantiene de esta manera la hidratación pulmonar y se caracterizan por viajar con los vasos sanguíneos por el tejido conectivo y los espacios broncovasculares. Control genético del desarrollo pulmonar constituye un proceso altamente organizado, en el cual las interacciones del mesénquima con el epitelio controlan y coordinan la expresión temporal y espacial de múltiples factores regulatorios, los que son necesarios para la

adecuada formación y crecimiento del pulmón. Diversos factores tanto endógenos como exógenos pueden alterar este delicado equilibrio, lo que conduce a desordenes en el crecimiento, maduración o función de los tejidos en formación.<sup>14</sup>

Para cada una de las etapas del desarrollo pulmonar, se han identificado una serie de factores controladores, principalmente factores de transcripción y de crecimiento (junto a sus respectivos receptores), moléculas de la matriz extracelular, integrinas y moléculas de adhesión intercelular, entre otras. En su conjunto, estos factores interactúan a lo largo del eje proximal-distal del sistema respiratorio, influenciando localmente múltiples genes, que en definitiva controlan el modelamiento del endodermo y la morfogénesis de las ramificaciones pulmonares, la asimetría derecha-izquierda, la vascularización y la respuesta a las fuerzas mecánicas.

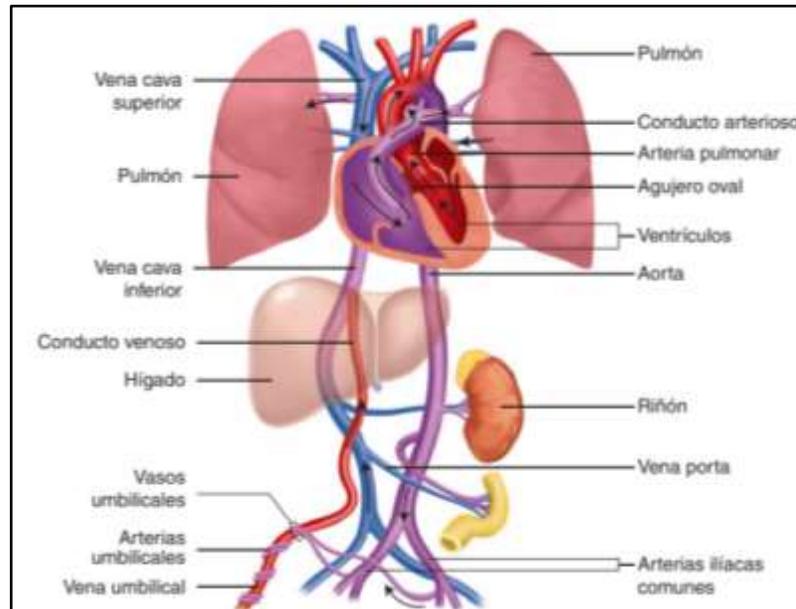
### **7.2.3. Fisiología pulmonar**

Circulación fetal: durante el desarrollo fetal, la sangre oxigenada y rica en nutrientes de la placenta pasa al feto a través de la vena umbilical. Aproximadamente la mitad de esta sangre pasa por alto el hígado a través del ductus venoso y entra en la vena cava inferior. El resto ingresa a la vena porta para suministrar nutrientes y oxígeno al hígado. La sangre que ingresa a la aurícula derecha desde la vena cava inferior no pasa por el ventrículo derecho ya que los pulmones aún no funcionan para el intercambio gaseoso, y luego ingresa a la aurícula izquierda a través del foramen oval.

La sangre de la vena cava superior ingresa al atrio derecho, pasa al ventrículo derecho y se mueve hacia el tronco de la arteria pulmonar. La mayor parte de esta sangre ingresa a la aorta a través del ductus arterioso (shunt de derecha a izquierda). La sangre parcialmente oxigenada en la aorta regresa a la placenta a través de las arterias umbilicales que surgen de las arterias ilíacas internas. Cuando comienza la respiración pulmonar al nacer, la presión arterial pulmonar cae, lo que hace que la sangre del tronco de la arteria pulmonar principal ingrese a la arteria pulmonar izquierda y la derecha, se oxigene en los pulmones y luego regrese a la aurícula izquierda a través de las venas pulmonares.

El foramen oval y el ductus arterioso se cierran, eliminando los cortocircuitos fetales de derecha a izquierda. Las circulaciones pulmonar y sistémica del corazón ahora están separadas. A medida que el recién nacido se separa de la placenta, las arterias umbilicales se ocluyen (excepto las porciones proximales), junto con la vena umbilical y ductus venoso. El volumen sanguíneo del feto se estima en un 10-12% del peso de su cuerpo, en comparación con el 7-8% en un adulto. Esta diferencia se debe a una fracción importante del volumen sanguíneo contenido en la placenta.<sup>13</sup>

Figura 4: Representación de la circulación fetal



**Fuente:** Moreno M. 2023

Volumen sanguíneo en el circuito umbilical esta fracción disminuye con las semanas de amenorrea. Por tanto, el volumen sanguíneo estimado contenido en el cuerpo fetal sería del orden de 80 ml/kg. El feto es capaz de una regulación y de una restauración rápida de su volumen sanguíneo, debido a una capacidad de difusión aumentada entre sus distintos compartimentos.

El flujo umbilical venoso (ml/min) aumenta de forma exponencial con las semanas de amenorrea durante la segunda mitad de la gestación, con un enlentecimiento al final de la gestación. La proporción del gasto cardíaco combinado (GCC) distribuida a la placenta varía con las semanas de amenorrea, con un aumento durante la primera parte de la gestación, llegando al 30% entre las 20 y las 30 SA, seguido de una disminución al 20% durante el último trimestre. La fracción del GCC destinada a la placenta es significativamente menor (10%) en caso de RCIU.<sup>15</sup>

La presión arterial media en el feto humano es del orden de 15 mmHg hacia las 19-21 SA. Las presiones intraventriculares en el feto humano sugieren un aumento de las presiones sistólicas de 15-20 mmHg a las 16 SA a 30-40 mmHg hacia las 28 SA. No hay diferencias entre los dos ventrículos, derechas e izquierdas. La presión media en la aorta aumenta de 21 mmHg a las 21 SA a 45 mmHg a término, todo este proceso se esquematiza en la figura 4.

#### **7.2.4. Funciones del sistema respiratorio**

La principal función del sistema respiratorio es obtener oxígeno (O<sub>2</sub>) desde el ambiente y entregarlo a los diversos tejidos para la producción de energía. En este metabolismo aeróbico celular el producto principal es el dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), el cuál

es removido y eliminado a través del sistema respiratorio. El aire inspirado a través de la vía aérea contiene principalmente O<sub>2</sub>, el cual es transportado por el árbol traqueo bronquial hasta los alvéolos. Las fuerzas que provocan que el aire fluya desde el ambiente hasta el alvéolo son generadas por los músculos respiratorios, controlados por el sistema nervioso central.

La sangre venosa que proviene de los distintos tejidos del cuerpo y que contiene principalmente CO<sub>2</sub> es bombeada por el ventrículo derecho hacia los pulmones. Es en la unidad funcional o acino alveolar, donde se produce el intercambio gaseoso al alcanzar la sangre venosa los capilares pulmonares. El CO<sub>2</sub> difunde al alvéolo y el O<sub>2</sub> a la sangre, siendo ésta bombeada por el ventrículo izquierdo al resto de los tejidos corporales para la entrega de O<sub>2</sub>. El aire eliminado por la espiración al ambiente contiene niveles elevados de CO<sub>2</sub>. El intercambio gaseoso entonces, se considera un proceso continuo que incluye la ventilación, difusión y perfusión tisular.

El sistema respiratorio participa en el equilibrio ácidobase removiendo el CO<sub>2</sub>. El sistema nervioso central posee receptores de CO<sub>2</sub> e hidrogeniones (H<sup>+</sup>) en sangre arterial (PaCO<sub>2</sub>) y líquido cefalorraquídeo, los cuales entregan información a los centros de control de la respiración. Es así como estos centros de la respiración modifican la ventilación alveolar en situaciones de acidosis y alcalosis. Esto es fundamental para la homeostasis ácidobase y es un mecanismo muy sensible: un alza de PaCO<sub>2</sub> de 40 a 50 mmHg aumenta la ventilación a 30 litros/min.

La hipercapnia aumenta tanto la actividad de las motoneuronas que controlan los músculos de la bomba respiratoria, como de las que estimulan los músculos faríngeos, que abren la vía aérea. Se ha descrito que los sensores centrales en el bulbo raquídeo son más sensibles a CO<sub>2</sub> mientras que los periféricos, en cuerpo carotideo y aórtico, son más sensibles a estados de hipoxemia. Fonación La fonación es la producción de sonidos gracias al movimiento del aire a través de las cuerdas vocales. El habla, canto, llanto y otros sonidos son producidos gracias a la acción del sistema nervioso central sobre los músculos de la respiración.

Mecanismos de defensa Ante la exposición constante a microorganismos (virus, bacterias, esporas de hongos), partículas (polvo, asbesto) y gases (humo, tabaco, etc.) que son inhalados a las vías respiratorias el pulmón tiene mecanismos de defensa. Según el tamaño de estas partículas se van depositando en distintos niveles de la vía aérea, contribuyendo a la defensa. En la nariz se realiza el acondicionamiento del aire inspirado humidificándolo y calentándolo, y además se realiza la filtración de las partículas gracias a los vellos nasales y a la acción del mucus.<sup>15</sup>

El mucus producido por las células caliciformes en todo el epitelio respiratorio actúa atrapando partículas y transportándolas desde la vía aérea baja hasta la faringe para su eliminación con el reflejo de la tos y/o deglución de secreciones. Es así como el

transporte mucociliar y los reflejos de la vía aérea como la tos, estornudo, laringo y broncoespasmo (en especial ante episodios de penetración de líquidos hacia las vías aéreas) son fundamentales para la defensa pulmonar. Los humanos viven en un ambiente repleto de microorganismos y no podrían existir como especie sin mecanismos de defensa altamente efectivos. El sistema inmunológico innato constituye las barreras de primera línea del cuerpo y los mecanismos de respuesta rápida contra la invasión microbiana.<sup>15</sup>

Clásicamente los pulmones se consideraban inactivos desde el punto de vista metabólico. Sin embargo, se ha descubierto que las células del epitelio respiratorio son capaces de metabolizar distintos sustratos y aportar energía y nutrientes para si mismo. Los neumocitos tipo II, células especializadas del aparato respiratorio, son capaces de sintetizar surfactante, sustancia encargada de reducir la tensión superficial y, por ende, la retracción elástica alveolar, estabilizando de esta manera al alvéolo. Las células caliciformes son capaces de liberar mucus a la vía aérea, cuyo rol de filtrado y eliminación de partículas ya fue descrito.

Por último, los mastocitos pulmonares son capaces de liberar mediadores inflamatorios ante diversas noxas (ej. embolismo pulmonar, anafilaxia), tales como histamina, prostaglandinas, factor activador de plaquetas, enzimas lisosomales, leucotrienos, factores quimiotácticos y serotonina. Por último, el endotelio capilar pulmonar posee un gran número de enzimas capaces de producir, metabolizar o modificar sustancias vasoactivas, previniendo su ingreso a la circulación sistémica. Algunas de estas sustancias son: prostaglandinas E1, E2 y F2  $\alpha$ , leucotrienos, serotonina, bradicininas, adenosina monofosfato, endotelina I y angiotensina I.<sup>15</sup>

### **7.2.5. Adaptación a la vida extrauterina**

Después de un promedio de 40 semanas y 3 días, el recién nacido se adapta eficazmente a la vida extrauterina desde hace 80.000- 100.000 generaciones: es decir, se trata de un proceso de eficacia probada. Esta adaptación es bastante compleja y aún no se conoce por completo. Para ayudar a un recién nacido que presenta dificultades en los primeros minutos de vida, es primordial conocer cuatro categorías de fenómenos, referentes a la respiración, la circulación, la termorregulación y la adaptación glucémica, el líquido amniótico (FA) es crucial para el crecimiento y desarrollo fetal normal.

Los componentes esenciales de esta adaptación son: el aclaramiento del líquido pulmonar fetal, la secreción de surfactante pulmonar y la respiración. La perturbación de estos fenómenos fisiológicos por la realización de una cesárea o un nacimiento prematuro puede causar un cuadro de dificultad respiratoria neonatal.

La reabsorción del líquido pulmonar: Varios mecanismos contribuyen a la sustitución del líquido pulmonar por el aire, permitiendo que se forme la interfase aire-líquido desde los primeros instantes de la vida extrauterina. Se ha demostrado que la

cantidad de líquido pulmonar disminuye fisiológicamente alrededor de un 35% al final de la gestación. Los efectos de la compresión del tórax durante el paso del feto por las vías genitales son despreciables. El mecanismo principal se relaciona con la reabsorción del líquido pulmonar hacia los espacios intersticiales pulmonares.

Este mecanismo se sigue del paso del líquido pulmonar a la circulación sanguínea, bien directamente a la circulación pulmonar (alrededor del 80%), bien indirectamente por el paso a las vías linfáticas (alrededor del 10%) que drenan en la circulación venosa. La duración total de la reabsorción del líquido pulmonar es de alrededor de 4-6 horas. Durante este período posnatal, el líquido pulmonar se acumula en los tejidos intersticiales a distancia de las zonas de intercambios gaseosos, esencialmente alrededor de las vías aéreas y de los grandes vasos pulmonares, antes de reabsorberse progresivamente por los capilares pulmonares y los vasos linfáticos.

La cinética de reabsorción del líquido pulmonar depende de las semanas de amenorrea y del modo de nacimiento (cesárea o vía baja). La primera etapa de la reabsorción del líquido pulmonar consiste en un desplazamiento del líquido pulmonar localizado en las vías aéreas hacia los tejidos intersticiales. Esta etapa es muy rápida (unos minutos). Se relaciona a la vez con la interrupción de las bombas de cloro que producen el líquido pulmonar y con la activación de las bombas  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$  en el polo basal de los neumocitos tipo II.

Los iones  $\text{Na}^+$  penetran en las células epiteliales por los canales de sodio situados en el polo apical de estas células (ENaC). Estas bombas  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$  asociadas a los canales de sodio permiten la transferencia de los iones  $\text{Na}^+$  (y de agua) a través del epitelio alveolar. El aumento de la  $\text{PaO}_2$  al nacer es un factor importante de la elevación de la transferencia transepitelial de ion  $\text{Na}^+$  relacionada con un incremento del número de canales de  $\text{Na}^+$  y con la activación de las bombas  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ .

Los niños recién nacidos a término eliminan el líquido pulmonar de sus vías respiratorias en unos segundos o minutos después de nacer, lo que permite obtener intercambios gaseosos eficaces muy deprisa. Sin embargo, la amilorida, inhibidor de la actividad del ENaC, retarda el aclaramiento del líquido pulmonar al nacer, pero no lo anula. Además, los niños portadores de una mutación que reduce la actividad del ENaC (seudoaldosteronismo) no presentan dificultad respiratoria al nacer.

Por último, este mecanismo activo de reabsorción del líquido pulmonar sólo se desarrolla al final de la gestación y está ausente de los pulmones de los niños prematuros. La expresión del gen que codifica el canal ENaC es casi indetectable en el pulmón inmaduro. Los niños prematuros no pueden utilizar este mecanismo para eliminar el líquido pulmonar de sus vías respiratorias. Por tanto, aunque existen pruebas indicativas de que los canales de ENaC regulan la cantidad de líquido de las vías aéreas del pulmón,

la importancia de sus funciones en el aclaramiento de líquido de las vías respiratorias al nacer aún está por precisar.<sup>16</sup>

Varios estudios recientes indican que la actividad respiratoria desempeña el papel principal en el aclaramiento de los líquidos de las vías aéreas. La utilización de imágenes de contraste de fases con rayos X muestra que la aireación pulmonar se produce principalmente durante la inspiración. La aireación del pulmón aumenta con cada inspiración, lo que provoca un incremento progresivo de la capacidad residual funcional con cada ciclo ventilatorio.

Los flujos de aclaramiento del líquido pulmonar son muy elevados, del orden de 5-10 ml/kg por segundo durante la inspiración, lo que es considerablemente más elevado que el aclaramiento generado por los canales ENaC (10 ml/kg/h). Las presiones transpulmonares negativas favorecen la transferencia de agua hacia los espacios intersticiales durante las primeras inspiraciones. Cuando se requiere ventilación, las presiones positivas aplicadas en las vías aéreas contribuyen de forma similar al paso transepitelial del líquido pulmonar.<sup>16</sup>

Sin embargo, las resistencias de las vías aéreas son 100 veces más elevadas cuando el pulmón está lleno de líquido que cuando está lleno de aire, porque la viscosidad del líquido es mucho más elevada que la del aire. Por tanto, el alargamiento del tiempo de insuflación (pero no más allá de 5 s) durante los primeros ciclos ventilatorios facilita el desplazamiento del líquido pulmonar hacia los espacios intersticiales y favorece una ventilación más homogénea del pulmón.

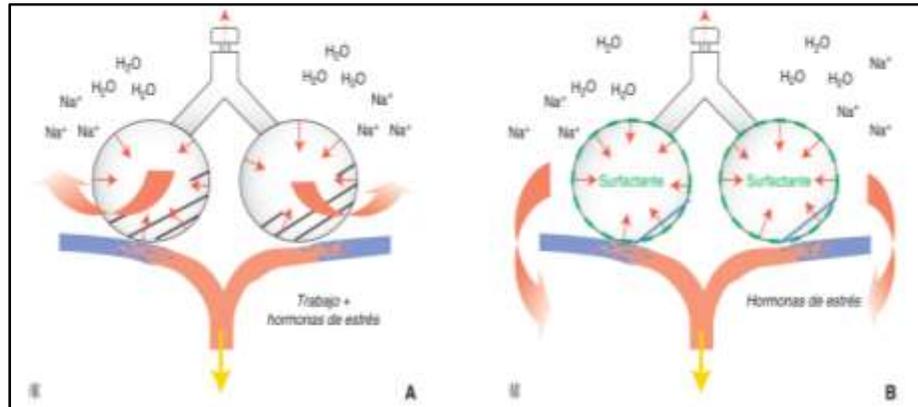
Por el contrario, las presiones elevadas con un tiempo inspiratorio corto son factores de heterogeneidad de ventilación y de barotraumatismo, porque el volumen corriente se distribuye de forma preferente a los territorios pulmonares que se airean más rápidamente. Este proceso se ha visualizado utilizando imágenes de contraste de fase con rayos X, que muestran que la insuflación larga puede airear uniformemente el pulmón y generar con más eficacia la capacidad residual funcional que una insuflación breve.

El desplazamiento del líquido de los espacios aéreos hacia el intersticio pulmonar es muy rápido, con la producción del aclaramiento de las vías aéreas en los cinco primeros ciclos ventilatorios (30 s) en el conejo en ventilación espontánea. El líquido que se acumula en el intersticio aumenta la presión intraparenquimatosa e incrementa el volumen pulmonar. La segunda etapa consiste en la transferencia del líquido pulmonar de los tejidos intersticiales hacia el sector vascular y linfático.<sup>16</sup>

La duración de esta etapa es de 4-6 horas en condiciones fisiológicas. Durante esta etapa, las presiones intersticiales disminuyen progresivamente para volverse negativas en reposo. La diferencia de presión oncótica entre los dos sectores participa en la reabsorción vascular del líquido intersticial. Este fenómeno se ve favorecido por el aumento del flujo pulmonar al nacer (y por tanto, de la superficie de intercambio

transvascular) y por la disminución de la presión hidrostática pulmonar (disminución de la presión arterial pulmonar), en la siguiente figura se muestra el aclaramiento del líquido pulmonar. Fase inicial rápida (0 a 3 min tras el nacimiento): reabsorción del líquido pulmonar del alvéolo hacia el tejido intersticial. B. Fase secundaria (3 min a 6 h tras el nacimiento): paso del líquido intersticial hacia el sector vascular. Na<sup>+</sup>: ion sodio.

Figura 5: Aclaramiento del líquido intersticial



**Fuente:** Saliba E. 2018

El soporte ventilatorio al nacer debe tener en cuenta las distintas etapas de la adaptación ventilatoria. Durante la primera fase de aclaramiento alveolar, los intercambios gaseosos pulmonares son inexistentes (CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>) porque las vías respiratorias terminales están llenas de líquido. El soporte respiratorio no debe dirigirse a los intercambios gaseosos durante esta etapa, sino que su objetivo debe ser acelerar el aclaramiento del líquido pulmonar. La presión positiva contribuye a favorecer esta fase más que la frecuencia respiratoria.

Durante la segunda fase, los intercambios de CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> son eficaces. El objetivo consiste en sostener la ventilación alveolar y evitarla reentrada del líquido intersticial al espacio aéreo. Este objetivo puede obtenerse aplicando una presión positiva continua en las vías aéreas. Las hormonas de estrés desempeñan un papel esencial en los fenómenos de reabsorción del líquido pulmonar al nacer. La secreción masiva de catecolaminas, la activación de los receptores -adrenérgicos y la secreción de vasopresina aumentan la actividad de las bombas Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasa, así como el número de canales ENaC de las células epiteliales.

En experimentos con animales, se ha demostrado que la perfusión de adrenalina durante la vida fetal reducía el volumen de líquido pulmonar. Al nacer, los animales perfundidos con adrenalina presentan una función pulmonar mejor que los animales no perfundidos. Las hormonas glucocorticoideas aumentan la expresión de los canales ENaC y la respuesta a las catecolaminas: desempeñan el papel de hormonas permisivas para las catecolaminas.<sup>16</sup>

La adaptación a la vida extrauterina se caracteriza por el inicio de una respiración vigorosa gracias a varios estímulos: el pinzamiento del cordón (con una disminución de la concentración de prostaglandinas sanguíneas), una estimulación táctil y térmica que estimula la respiración al nivel central, y las modificaciones de PO<sub>2</sub> y PCO<sub>2</sub> sanguíneas. En caso de hipoxia grave, la respiración no se inicia. Al nacer, las resistencias vasculares pulmonares disminuyen rápidamente, lo que tiene como consecuencia inmediata un aumento de 8-10 veces del flujo sanguíneo pulmonar.<sup>17</sup>

Después de la disminución rápida y precoz de las RVP, la reducción se vuelve más lenta y regular hasta las cifras adultas, que se alcanzan en 2-6 semanas. La disminución rápida de las RVP después de nacer es la consecuencia directa de la vasodilatación, el reclutamiento y la distensión vascular. Bajo el efecto combinado de la disminución de las RVP y del pinzamiento del cordón umbilical, las resistencias sistémicas se elevan y la presión aórtica supera a la presión pulmonar.

El cortocircuito derecha-izquierda a través del conducto arterioso se invierte, lo que aumenta el flujo sanguíneo pulmonar durante las primeras horas de vida. La PaO<sub>2</sub> aumenta de 20 a 50 mmHg en unos minutos. La elevación del flujo sanguíneo pulmonar aumenta el retorno venoso a la aurícula izquierda. La presión auricular izquierda se eleva y se vuelve superior a la presión auricular derecha, lo que provoca el cierre del agujero oval. La inversión del cortocircuito derecha-izquierda y la elevación de la PaO<sub>2</sub> contribuyen al cierre progresivo del conducto arterioso.

#### **7.2.6. Mecánica de la respiración**

Para que exista movimiento de aire debe existir un gradiente de presión entre el ambiente y los alveolos. En condiciones fisiológicas y reposo respiratorio (fin de la espiración), el sistema se encuentra en equilibrio y se considera a presión 0, cuando la bomba muscular y caja torácica se expanden en forma activa, la presión intratorácica se hace negativa y el aire entra generando un flujo de gases hasta los alveolos (ley de Boyle). Con el inicio de la espiración, la presión antes negativa, ahora será positiva debido a la retracción de los tejidos elásticos y el relajamiento muscular generando una presión sobre la atmosférica y con ello la salida de aire en forma pasiva.

Esta expansión alveolar se debe a la presión de distensión ejercida por la presión transmural que se calcula restando la presión externa (pleural) de la presión interna (alveolar). La presión del espacio pleural (virtual) se debe a la interacción mecánica entre la caja torácica que tiende a expandirse y la retracción elástica pulmonar que tiende a retraerse, en reposo respiratorio o sea a CRF, esta es ligeramente negativa (-3 a -5 cm H<sub>2</sub>O). Al final de la espiración la presión transmural será de 5 cm H<sub>2</sub>O, cuando se inicia la inspiración la expansión del tórax genera una presión intrapleural más negativa y con ello una presión alveolar negativa que hace que exista flujo hacia los alveolos que se distienden pasivamente. Al final de la inspiración la presión

intralveolar está por sobre la atmosférica y por lo tanto la gradiente es la contraria y ahora los gases se moverán hacia afuera.<sup>17</sup>

Este juego de presiones y las características del tejido pulmonar permiten que estos cambios se transmitan fácilmente a través de las paredes a los alveolos que se encuentran más alejados de la pared torácica, fenómeno denominado interdependencia de las unidades alveolares. Todo esto determina que los cambios de presiones generen cambios de volumen y por tanto en vías aéreas abiertas, flujo de gases en un ciclo respiratorio normal. Sin embargo hay otras características de la mecánica respiratoria que deben ser explicadas para entender todo el fenómeno de una respiración normal.

Lo primero es entender que el sistema no se comporta como un globo único, sino que la interacción de las estructuras torácicas y pulmonares determinan que los cambios de volumen pulmonar secundarios a los cambios de presión transpulmonar serán diferentes dependiendo de la fase del ciclo respiratorio, del volumen y de las características del tejido pulmonar, este fenómeno se denomina distensibilidad o compliance pulmonar.

Así durante la inspiración el tejido se distiende con facilidad al inicio (volúmenes pulmonares bajos) y con cierta dificultad al final (volúmenes pulmonares altos), debido a la resistencia que generan los propios tejidos y volúmenes alcanzados. Las curvas en inspiración y espiración son diferentes, debido a que en inspiración, los cambios de volumen por unidad de presión son menores porque se requiere una presión transmural activa y vencer la resistencia del tejido y las vías aéreas. Este fenómeno se le llama histéresis y podría ser explicado por los cambios que sufre la tensión superficial determinada por el surfactante, junto con el posible reclutamiento o desreclutamiento de unidades alveolares.<sup>18</sup>

El análisis de la distensibilidad del aparato respiratorio total es la suma de la distensibilidad del tejido pulmonar y el de la pared torácica, los cuales se suman como recíprocos al formar físicamente una serie. En muchos casos uno influye en el otro, como por ejemplo en un paciente obeso o con cifoescoliosis, la distensibilidad de la caja torácica estará más disminuida que la del pulmón en un comienzo, pero con el tiempo ese tejido no logrará expandirse tan fácilmente.

Y en el caso de una alteración del tejido pulmonar como una fibrosis, la distensibilidad pulmonar estará muy disminuida y requerirá mayor trabajo respiratorio (presión transmural) para lograr una ventilación alveolar efectiva. La distensibilidad de los pulmones se puede medir con un espirómetro y una medición de la presión esofágica. Se mide durante la inspiración o espiración, pero con detención del flujo, se obtienen las curvas de distensibilidad estática.

Otra característica determinante de la mecánica pulmonar es la retracción elástica del pulmón, donde las características propias del tejido, como la elastina, colágeno, y otros se suman a las de la tensión superficial, fenómeno físico en toda interfaz aire/líquido determinado por la cohesión de las moléculas del líquido, que en la superficie se oponen generando una menor superficie y con ello menor volumen.<sup>18</sup>

Este fenómeno es contrarrestado por el tensioactivo pulmonar del pulmón maduro, que disminuye la tensión superficial significativamente y que en conjunto a la interdependencia estructural alveolar determinan un volumen alveolar más estable, evitando el colapso y vaciamiento de los alveolos más pequeños. La Ley de Laplace permite establecer la presión al interior del alveolo según la siguiente fórmula:

Figura 6: Ley de Leplace

$$\text{Presión (dinas/cm}^2\text{)} = \frac{2 \cdot \text{tensión (dinas/cm)}}{\text{radio (cm)}}$$

**Fuente:** Mackenney, J. 2021

En ella observamos que a menor radio alveolar (menor volumen), mayor será la presión y por ende el más pequeño se vaciará en el de mayor radio, sin embargo gracias a que la tensión superficial no es constante debido al reordenamiento molecular del tensioactivo alveolar en las superficies, esto no se produce. La interacción entre la caja torácica y el pulmón es muy dinámica, siendo determinante para generar volúmenes pulmonares que permitan un menor trabajo respiratorio.

En el reposo respiratorio el punto de equilibrio entre las fuerzas de retracción elásticas del pulmón que lo tienden a colapsar, se contrarrestan con las fuerzas de retracción de la caja torácica que tienden a expandirse, ese punto de equilibrio llamado capacidad residual funcional (CRF), es cuando llegamos al final de la espiración normal, manteniendo un volumen pulmonar fundamental para facilitar la siguiente respiración, sin él o bien cuando está muy disminuido, el trabajo respiratorio será significativo y llevará a la fatiga con la consiguiente hipoventilación alveolar.<sup>17,18</sup>

Esto ocurre con frecuencia en niños, especial en menores de 2 años, pues la CRF tiende a estar más cerca del volumen de cierre, debido a la posición acostado, abdomen abultado, patología de vías aéreas, etc. La sola posición supino reduce en cerca de un 30% la CRF es decir la capacidad residual funcional esto se reduce aún más durante el sueño, especialmente durante el sueño REM.

Para asegurar un flujo de aire no solo basta una adecuada gradiente de presiones, se requiere conocer el otro fenómeno fisiológico que se opone al flujo de aire, denominada resistencia (R) de las vías aéreas, lo que es muy relevante, en especial en niños pequeños debido en parte al menor diámetro de sus vías aéreas. La R del tejido pulmonar se debe a la fricción de los tejidos entre sí cuando el pulmón se expande y contribuye a cerca del 20% de la R pulmonar total, siendo la R de las vías aéreas el componente principal (80%) de la R total del sistema. Veremos ahora los determinantes de la R de las vías respiratorias.<sup>17,18</sup>

$R = \text{diferencia de presión (cmH}_2\text{O)} / \text{flujo (L/s)}$ , lo que determina que la R es significativa sólo cuando hay flujo de aire, pues las vías aéreas pequeñas se disponen en paralelo y sus R se suman como recíprocos ( $1/R$ ) y por lo tanto, la resistencia al flujo determinada por miles de pequeñas vías aéreas es sumamente baja. Una parte significativa de la R al flujo aéreo está en las vías aéreas superiores supraglóticas, cercanas al 25 a 40% de la R total. Esto es muy relevante en los casos de recién nacidos (RN) y lactantes menores, donde la sola obstrucción de las fosas nasales o bien de la laringe determinan cuadros obstructivos muy sintomáticos.

Si a esto sumamos que en los menores de 2 años el calibre pequeño de las vías aéreas ( $< 2\text{mm}$ ) determina hasta el 50% de la R total, podremos entender mejor la fisiopatología de los cuadros obstructivos intratorácicos tan prevalentes. En un adulto las vías aéreas  $< 2\text{mm}$  solo determinan el 20% de la R total y se convierten en el área silente del pulmón y se harán sintomáticos cuando su afección sea muy significativa (ej. EPOC).<sup>17,18</sup>

El resto de la R en circunstancias normales del adulto (la más significativa), se encuentra en las vías aéreas de mediano calibre. El diámetro de la vía aérea es el mayor determinante de la R, pero también importan la viscosidad, la longitud y el tipo de flujo que se genera. Esto está muy bien explicado por la ley de Poiseuille (en física para tubos rígidos), donde la R es directamente proporcional a la longitud del tubo y la viscosidad, e inversamente proporcional al radio de la 4ª potencia ( $R = 8nl / \pi r^4$ ).

Así la disminución del radio en un 50% determinará un aumento en la R de al menos 16 veces (lo que explica en parte la alta incidencia de laringitis obstructivas en el menor de 5 años, hasta que la laringe adquiere un diámetro más significativo). El tipo de flujo presente en una vía aérea está influenciado por la tasa de flujo ( $V'$ ), el radio de la vía aérea ( $r$ ), la densidad del gas ( $p$ ) y la viscosidad del gas ( $\eta$ ). El número de Reynold  $= 2Vr\rho / \eta$  es un cálculo de las variables anteriores que se utiliza para determinar si el flujo será turbulento o laminar.<sup>19</sup>

### 7.3. CAPITULO 3: SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA

De los 130 millones de recién nacidos que nacen cada año en el mundo, mueren 10.7 millones de niños menores a 5 años de edad. De ellos, 4 millones se encuentra en las primeras 4 semanas de vida y otros 3 millones nacen muertos. La muerte neonatal, generalmente resulta de complicaciones por prematuridad, asfixia, trauma durante el embarazo, infecciones, malformaciones graves y otras causas perinatales. La proporción que se atribuye a cada causa varía según el área de estudio; donde la mortalidad es menor, la prematuridad y las malformaciones juegan un papel muy importante y donde la mortalidad es mayor, la asfixia, tétanos e infecciones se presentan con mayor frecuencia.<sup>20</sup>

La mayoría de estas muertes ocurre en países no industrializados, frecuentemente por infección, prematuridad y asfixia perinatal. Como la causa más común de dificultad respiratoria en bebés prematuros, el SDR se presenta en aproximadamente 24,000 bebés nacidos en los Estados Unidos anual mente. También es la complicación más común de la prematuridad que conduce a una morbilidad significativa en los recién nacidos prematuros tardíos e incluso a la mortalidad en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer. La definición exacta de RDS es imprecisa, por lo que requiere un análisis cuidadoso de los datos estadísticos.

Los factores de riesgo más importantes son la prematuridad y el bajo peso al nacer. “Otros factores de riesgo incluyen raza blanca, sexo masculino, parto prematuro tardío, diabetes materna, hipoxia e isquemia perinatal y parto sin trabajo de parto” (Li, Wang, & Zhang, 2019). La incidencia de SDR aumenta con la disminución de la edad gestacional al nacer. En un estudio de bebés nacidos entre 2003 y 2007 en varios centros de la Red de Investigación Neonatal del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD), el 98% de los bebés nacidos a las 24 semanas tenían SDR, mientras que a las 34 semanas, la incidencia era del 5%. ya las 37 semanas era menos del 1%.<sup>20</sup>

El síndrome de distrés respiratorio (SDR) fue llamado en un inicio enfermedad de membrana hialina, derivado de los hallazgos de fibrina y restos celulares en los alvéolos de niños prematuros fallecidos por esta causa. Se presenta como un cuadro de dificultad respiratoria grave, particularmente en el RN de pretérmino y corresponde a la principal causa de insuficiencia respiratoria del RN prematuro. Durante la respiración espontánea o asistida en estos recién nacidos (RN) se produce daño alveolar y en bronquiolos terminales por la reapertura repetida de los alvéolos colapsados y sobredistensión de los alveolos que se han mantenido abiertos, junto a la acumulación de detritos y fibrina dentro de la vía aérea.<sup>21</sup>

La incidencia de 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

gravidad 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.

Reseña histórica: La reseña histórica del el síndrome de dificultad respiratoria resulta ser muy interesante por la forma en que se da su descubrimiento, el SDR o también conocida como enfermedad de membrana hialina con los surgimientos de la medicina patológica que se originó en Francia a finales del siglo XVIII, se hizo posible exigir como “causa de muerte” a una asignación patológica próxima para todos aquellos casos antiguamente clasificados como “causas naturales”.

Por lo tanto, antes de principios del siglo XX, la enfermedad de membrana hialina se habría considerado contextualmente una "causa natural de muerte" entre los bebés prematuros. Desde principios del siglo XX hasta los años 1960 se convertiría en un diagnóstico patológico, es decir, la presencia de membranas hialinas en la autopsia, y desde finales del siglo XX hasta la actualidad una enfermedad apreciada como un fenómeno bioquímico del desarrollo asociado a una deficiencia de surfactante.<sup>21,22</sup>

Si analizamos la línea de tiempo para esta patología, la primera descripción patológica de las membranas hialinas en el pulmón de un bebé muerto provino de la literatura alemana en un informe de Hochheim en 1903. El primer informe inglés no llegó hasta 1923 por Johnson. Un intento de conceptualizar la causa de la presencia de membranas hialinas no se presentó hasta 1932, cuando Farber y Wilson propusieron que las membranas hialinas ocurrían como una función de los desechos de líquido amniótico inhalados.

No hubo mucha actividad o progreso en la comprensión de la enfermedad de membrana hialina (EMH) hasta alrededor de 1950, cuando Miller y Jennison describieron bien la presentación clínica de los recién nacidos que morían por enfermedad de membrana hialina. En 1955 Pattel descubre el surfactante; en 1957, Clements aclara aún más las propiedades de los tensioactivos; y en 1959 Avery y Mead demostraron una deficiencia de surfactante en bebés que morían por EMH. Luego, a principios de los años 60, comienza una oleada de actividad.<sup>21</sup>

Gran parte de esta actividad puede atribuirse a la muerte de Patrick Bouvier Kennedy, hijo del presidente John F. Kennedy (JFK), en agosto de 1963. Patrick nació con 34 semanas de gestación, pesó 2098 g y murió a las 34 semanas a las 39h de vida. Este evento puede haber proporcionado el suceso fortuito que impulsó la investigación

sobre el síndrome de dificultad respiratoria o enfermedad de membrana hialina a toda velocidad.

Factores de riesgo: El principal factor de riesgo de SDR es, con diferencia, la prematuridad, otros factores que elevan el riesgo de SDR son asfixia perinatal, diabetes materna, ausencia de parto, ausencia de administración prenatal de esteroides a la madre, sexo masculino y raza blanca. La característica central del SDR es la deficiencia de surfactante debido a inmadurez de los pulmones, frecuentemente como consecuencia de un parto prematuro o de una maduración pulmonar tardía asociada con diabetes materna o sexo masculino. La disfunción de surfactante puede deberse asimismo a anomalías genéticas de proteínas asociadas al surfactante, asfixia perinatal, infección pulmonar o presencia excesiva de líquido en los pulmones fetales debido a un alumbramiento sin parto.<sup>23,24</sup>

En un estudio realizado por S. Zambrano et al 24 obtuvieron como resultado que Los factores de riesgo identificados fueron en neonatos con una edad gestacional de 33 SG como promedio (partos pretérminos), de sexo masculino, y con antecedentes de sepsis neonatal, a ello se le agregan los factores maternos donde fue más prevalente un parto por cesárea, el 21% tuvo hipertensión gestacional, y fueron mujeres entre 20 a 35 años. El tener genopatías no fue significativo para el desarrollo de SDR, además la mayoría de las gestantes eran de raza mestiza por la región en la que se realiza la investigación, por lo tanto, tampoco se la considera significativa.

Al menos el 30% de los neonatos con SDR presentó asfixia antes del test de Silverman, concluyendo que Se constituyeron como los factores de riesgo la cesárea, la pre-eclampsia, la edad gestacional menor a 28 semanas y el sexo hombre. Un factor de protección fue la edad gestacional mayor a 36 semanas. La mayoría de los casos de SDR se observa en bebés nacidos antes de 37 a 39 semanas. Cuanto menos desarrollados estén los pulmones, mayor será la probabilidad de presentar el síndrome de dificultad respiratoria neonatal después de nacer.

De acuerdo con Whitsett & Alenghat, el riesgo de presentar este síndrome se relaciona con otros factores que se relacionan con factores genéticos, la forma o manera en que nace el bebé, entre otros; entre los que se mencionan:

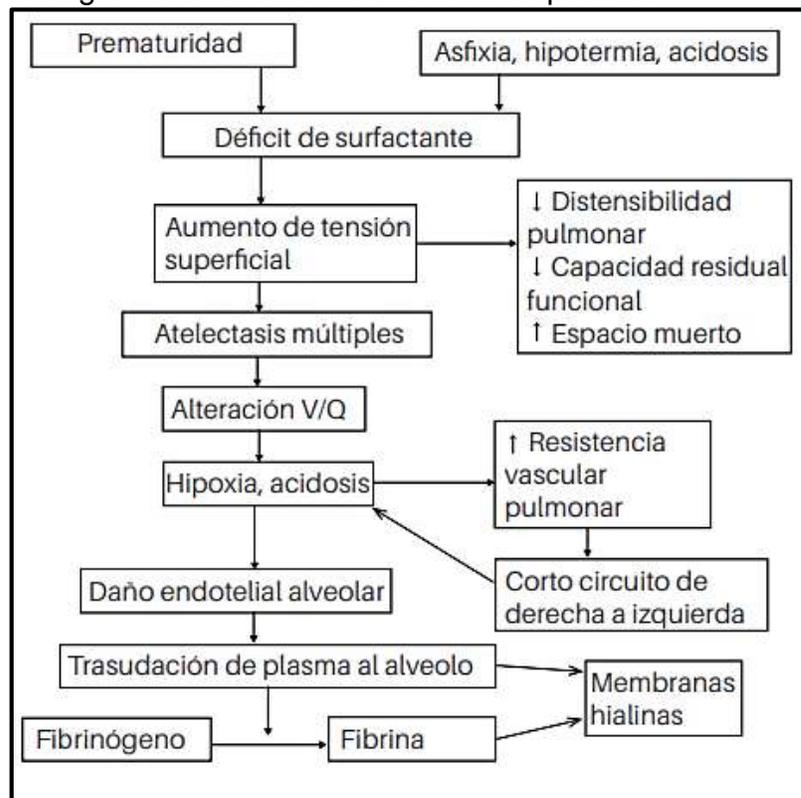
- Un hermano o hermana que lo padecieron.
- Diabetes en la madre.
- Parto por cesárea o inducción del parto antes de que el bebé esté a término.
- Problemas del parto que reducen la circulación al bebé.
- Embarazo múltiple (gemelos o más).
- Trabajo de parto rápido.

### 7.3.1. Fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria

Se define como SDR al cuadro clínico caracterizado por dificultad respiratoria progresiva en el RNP secundaria a deficiencia de factor tensoactivo pulmonar en ausencia de una malformación congénita (ejemplo; hipoplasia pulmonar, hernia diafragmática), que 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. La Red Neonatal de Vermont Oxford define SDR como el RN que tiene un  $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mm Hg}$  ( $< 6.6 \text{ kPa}$ ) en aire ambiente, cianosis central en aire ambiente o necesidad de oxígeno suplementario para mantener  $\text{PaO}_2 > 50 \text{ mm Hg}$  ( $> 6.6 \text{ kPa}$ ) así como la apariencia clásica de la radiografía de tórax, la figura 6 se esquematiza la fisiopatología del SDR.<sup>25</sup>

Figura 7: Fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria



Fuente: Castellanos, E.2018

La principal anomalía en el SDR es la deficiencia de surfactante pues en el pulmón prematuro, la actividad surfactante inadecuada da como resultado una tensión superficial alta que conduce a inestabilidad del pulmón al final de la espiración, volumen pulmonar bajo y disminución de la distensibilidad. Estos cambios en la función pulmonar causan hipoxemia debido a un desajuste entre ventilación y perfusión debido principalmente al colapso de grandes porciones del pulmón (atelectasia), con contribuciones adicionales del desajuste de ventilación/perfusión de las derivaciones intrapulmonares y extrapulmonares de derecha a izquierda.

La deficiencia de surfactante también provoca inflamación pulmonar y lesión del epitelio respiratorio, lo que puede provocar edema pulmonar y aumento de la resistencia de las vías respiratorias. Estos factores exacerban aún más la lesión pulmonar y empeoran la función pulmonar. Al mismo tiempo, la absorción anormal de líquido da como resultado una eliminación ineficaz del líquido en el pulmón lesionado, lo que provoca edema pulmonar que también impide el intercambio de gases.

El desarrollo y el crecimiento del pulmón es una mezcla notable de la interacción ambiental, genética y local. La prematuridad y la ventilación mecánica al nacimiento aumentan claramente el número de las células del músculo liso. La estructura y las proporciones de las vías aéreas y de los pulmones del RN son diferentes a la del adulto, y la distensibilidad de la pared torácica relativamente mayor puede acentuar las diferencias funcionales.

El síndrome de dificultad respiratoria es la insuficiencia respiratoria secundaria a la asociación entre la deficiencia de factor tensoactivo pulmonar e inmadurez pulmonar, el defecto básico es por producción deficiente de surfactante por los neumocitos tipo II; o por lesión del pulmón lo que produce edema pulmonar con inactivación de esta sustancia tensoactiva. Las reservas de lípidos en los RN con SDR son < 10 mg/kg comparado con los del RN de término 100 mg/kg.<sup>25</sup>

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. 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/P).

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.<sup>26</sup>

Deficiencia de surfactante: en los bebés prematuros, la deficiencia de surfactante es la causa principal del SDR porque la pérdida de surfactante conduce a un aumento en la cantidad de presión necesaria para abrir los alvéolos y a una inestabilidad alveolar a bajo volumen que resulta en colapso alveolar y atelectasia difusa. La relación entre la presión de inflado, la tensión superficial y el radio de curvatura se ilustra mediante el modelo de un alvéolo distal como una esfera conectada a una vía aérea distal descrito por la ley de LaPlace.<sup>25</sup>

Según la ley de LaPlace, mencionada anteriormente donde la presión (P) necesaria para mantener la esfera abierta es proporcional a la tensión superficial (T) e inversamente proporcional al radio (R) de la esfera, como lo muestra la fórmula:  $P = 2T/R$  Si la tensión superficial es alta y el volumen alveolar es pequeño (es decir, el radio es bajo), como ocurre al final de la espiración, la presión necesaria para mantener el alvéolo abierto es alta. Si no se puede generar este aumento de presión, el alvéolo colapsa. La atelectasia difusa ocurre cuando se produce un colapso alveolar en todo el pulmón, lo que conduce a hipoxemia. El surfactante pulmonar reduce la tensión superficial, incluso en volúmenes bajos, lo que lleva a una disminución de la presión requerida, manteniendo así el volumen alveolar y la estabilidad.

La deficiencia de surfactante es la etiología más frecuente del SDR en lactantes muy prematuros y moderadamente prematuros, mientras que se ha informado que la cesárea y la infección pulmonar desempeñan un papel importante en el desarrollo del SDR en los prematuros tardíos. Sin embargo existe evidencia de que el estrés oxidativo (EO) está implicado en la fisiopatología de esta enfermedad pulmonar. Se refiere al desequilibrio que se produce en un organismo cuando la formación de radicales libres anula la capacidad de un sistema biológico para neutralizarlos por completo.<sup>25, 26</sup>

Puede ser de naturaleza fisiológica (estrés oxidativo) y necesario para activar vías metabólicas específicas o patológica (destrés oxidativo), que causa daño a las estructuras y altera la función de los sistemas biológicos. Los recién nacidos, especialmente los prematuros, son muy susceptibles al daño oxidativo por varias

razones. Se ha demostrado una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en recién nacidos prematuros, y es bien sabido que la prematuridad está asociada con un mayor riesgo de enfermedades relacionadas con el OS, especialmente en recién nacidos que requieren reanimación con oxígeno suplementario en la sala de partos.

### **7.3.2. Presentación clínica y radiológica**

La dificultad respiratoria, se presenta al nacer o dentro de las primeras 4 a 6 horas de vida extrauterina, con la presencia de incremento de la frecuencia respiratoria, para tratar de compensar la disminución en volumen corriente, aleteo nasal por disminución de la resistencia de las vías aéreas superiores, quejido espiratorio como intento de producir una presión positiva al final de la espiración al exhalar contra una glotis cerrada, retracciones porque el RN utiliza los músculos accesorios de la respiración para ayudar a superar el aumento de la presión requerida y tratar de proporcionar un adecuado volumen pulmonar.<sup>27</sup>

Existe cianosis secundaria a la alteración en oxigenación en la cual hay más de 5 g/dL de hemoglobina desoxigenada. Se auscultan ruidos respiratorios disminuidos en ambos hemitórax. Con frecuencia hay alteraciones hemodinámicas (llenado capilar prolongado e hipotensión arterial), la gravedad es mayor cuando se asocia con asfixia, hipotermia y acidosis. Las manifestaciones clínicas del SDR resultan principalmente de una función pulmonar anormal y de hipoxemia.

Debido a que el SDR es principalmente un trastorno del desarrollo causado por una producción deficiente de surfactante, se presenta dentro de los primeros minutos u horas después del nacimiento. Si no se trata, el SDR empeora progresivamente durante las primeras 48 horas de vida, en algunos casos, es posible que los bebés no parezcan enfermos inmediatamente después del parto, pero desarrollen dificultad respiratoria y cianosis dentro de las primeras horas de vida. Estos bebés pueden tener una cantidad límite de surfactante que se consume o se inactiva. El bebé afectado casi siempre es prematuro y presenta signos de dificultad respiratoria que incluyen:

- Taquipnea.
- Aleteo nasal, que refleja el uso de músculos respiratorios accesorios y reduce la resistencia total del sistema respiratorio.
- Gruñidos espiratorios, que resultan de la exhalación a través de una glotis parcialmente cerrada y ralentizan la disminución del volumen pulmonar al final de la espiración.
- Retracciones intercostales, subxifoideas y subcostales, que ocurren porque la caja torácica altamente distensible es retraída durante la inspiración por las altas presiones intratorácicas requeridas para expandir los pulmones poco distensibles.
- Cianosis debida a cortocircuitos intrapulmonares y extrapulmonares de derecha a izquierda.

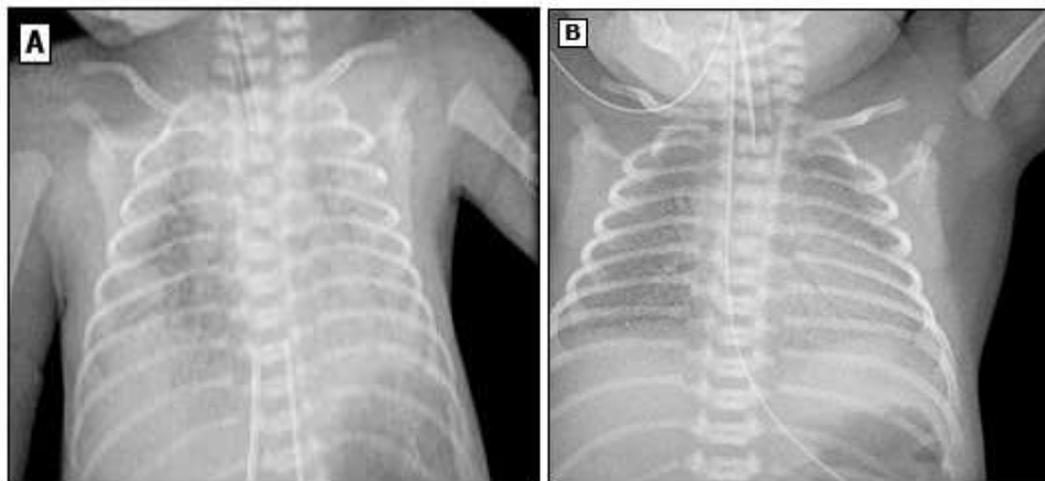
Los hallazgos radiológicos clásicos del SDR incluyen un patrón reticulogranular (es decir, en forma de vidrio esmerilado) y broncogramas aéreos. Los pulmones son densos de forma difusa y homogénea debido al extendido colapso alveolar. El aspecto reticular (en forma de red) se debe a que las pequeñas vías respiratorias están abiertas (negras) y rodeadas por líquido intersticial y alveolar (blanco); en casos graves, los pulmones pueden aparecer en la película totalmente blancos. Los broncogramas aéreos se observan habitualmente, porque las grandes vías respiratorias después de la segunda o tercera generación.<sup>27</sup>

Las características radiográficas del SDR incluyen:

- Volúmenes pulmonares bajos
- Aspecto de vidrio esmerilado reticulogranular difuso con broncograma aéreo
- El edema pulmonar puede contribuir a la apariencia difusa.
- El neumotórax y las fugas de aire son hallazgos poco frecuentes en la radiografía de tórax inicial y se observan con mayor frecuencia cuando mejora la distensibilidad pulmonar

A continuación se aprecian dos radiografías de tórax anteroposteriores en las que demuestran síndrome de dificultad respiratoria neonatal grave en la imagen (A) y moderado en la imagen (B). Ambos demuestran los característicos volúmenes pulmonares bajos y la apariencia de vidrio esmerilado reticulogranular difuso en los broncogramas aéreos.

Figura 8: radiografía de tórax de paciente con síndrome de dificultad respiratoria.



Fuente: Martin, R.2023.

Ultrasonido de tórax: la ecografía de tórax neonatal se utiliza cada vez más en la práctica de neonatología para evaluar la enfermedad pulmonar, los hallazgos ecográficos característicos del SDR incluyen:

- Consolidación pulmonar con broncogramas aéreos: las áreas consolidadas muestran una calidad hipoecoica desigual y el límite con el tejido pulmonar circundante es claro y fácil de distinguir.
- Los broncogramas aéreos pueden aparecer como formas densas, moteadas o parecidas a copos de nieve. Suele haber afectación bilateral y las regiones pulmonares posteriores suelen estar afectadas. La cantidad de consolidación se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.
- En el SDR leve, las consolidaciones pueden limitarse al parénquima pulmonar subpleural.
- El SDR grave generalmente tiene afectación difusa "pulmón blanco". La presencia de consolidaciones pulmonares es la característica clave que distingue la apariencia ecográfica del SDR de la de la taquipnea transitoria del recién nacido (TTN).
- Anomalías de la línea pleural: la línea pleural tiene una apariencia anormal y las líneas A desaparecen.
- Afectación intersticial: las regiones no consolidadas de los pulmones pueden mostrar signos de afectación intersticial (p. ej., líneas B de cola de cometa y patrón de síndrome alveolar intersticial).
- Derrames pleurales: se observan derrames pleurales unilaterales o bilaterales en entre el 15 y el 20 por ciento de los casos

Un estudio realizado por Raimondi et al <sup>28</sup> en el que su objetivo fue la utilidad de una puntuación de ecografía pulmonar (LUS) ya que se ha descrito en las primeras fases del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) neonatal. Investigaron la ecografía pulmonar como una herramienta para controlar el estado respiratorio en recién nacidos prematuros durante el curso del SDR, en el que concluyen que LUS puntuación de ecografía pulmonar es un marcador de imagen inversamente correlacionado tanto con la relación  $\text{Sat O}_2 / \text{FIO}_2$  como con la edad gestacional. <sup>27</sup>

LUS permite una predicción temprana de la TLP en la PMA de 28 a 30 semanas. Nuestros datos y la utilidad intrínseca de LUS puntuación de ecografía pulmonar sugieren que LUS puede convertirse en una herramienta valiosa en la atención respiratoria neonatal diaria. Presentación analítica y estudios complementarios: Inicialmente, los gases arteriales mostrarán hipoxemia, y el monitor de la saturación de oxígeno indicará desaturación salvo que se proporcione oxígeno complementario. La  $\text{Paco}_2$  puede ser normal debido a la taquipnea, aunque casi siempre está elevada.

Más adelante, con el cansancio del recién nacido, la  $Paco_2$  aumentará todavía más y provocará acidosis respiratoria. Con una insuficiencia respiratoria inminente puede producirse acidosis metabólica debido a un suministro inadecuado de oxígeno a los tejidos por una deficiente perfusión periférica.<sup>23</sup>

Generalmente se obtiene una radiografía de tórax en todos los recién nacidos con dificultad respiratoria. Las características radiográficas del SDR neonatal el cual es el volumen pulmonar bajo y la clásica apariencia reticulogranular difusa en vidrio esmerilado con broncogramas aéreos, en un recién nacido prematuro con dificultad respiratoria cumplen los criterios de diagnóstico clínico de SDR. Otros hallazgos de laboratorio asociados con el SDR, pero que no son diagnósticos, incluyen:

- Las mediciones de gases en sangre arterial suelen mostrar hipoxemia que responde a la administración de oxígeno suplementario. La presión parcial de dióxido de carbono ( $PCO_2$ ) inicialmente es normal o ligeramente elevada, pero suele aumentar a medida que la enfermedad empeora.
- A medida que avanza la enfermedad, los bebés pueden desarrollar hiponatremia. Esto se debe a la retención de líquidos y generalmente mejora con la restricción de líquidos. El manejo atento de los líquidos previene la hiponatremia y, como resultado, este hallazgo se observa con menos frecuencia.

### **7.3.3. Diagnóstico del síndrome de dificultad respiratoria**

Diagnóstico prenatal: la valoración prenatal de la madurez pulmonar puede establecerse por medio de exámenes del líquido amniótico. La predicción prenatal del riesgo a padecer SDR es importante porque favorecerá a las decisiones sobre el traslado de la madre a un centro especializado, la administración de glucocorticoides para acelerar la maduración pulmonar fetal y el aporte de surfactante artificial

Diagnóstico posnatal: en un neonato pre término 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 la presencia de broncograma aéreo.<sup>29,30</sup>

Por lo que la ayuda de imágenes radiológicas nos permite hacer una clasificación de acuerdo su gravedad, calificándola en cuatro estadios los cuales son:

- Estadio I/Forma leve: Muestra una imagen reticulogranular muy fina, broncograma aéreo es muy discreto, no sobrepasa la imagen cardiaca, transparencia pulmonar conservada, podría en ocasiones pasar como una radiografía normal

- Estadio II/Forma moderada: la imagen reticulogranular se extiende a través de todo el campo pulmonar, el broncograma aéreo es muy visible y sobrepasa los límites de la silueta cardíaca, transparencia pulmonar está disminuida, existe disminución del volumen pulmonar siendo esta es la forma más clásica
- Estadio III/Forma grave: Infiltrado reticulogranular muy difuso, los nódulos tienden a hacerse más confluentes, existe mayor visibilidad del broncograma aéreo, pueden verse ya ocupados bronquios del segundo y tercer orden, la transparencia pulmonar está disminuida, pero todavía se distinguen los límites de la silueta cardíaca, hay disminución del volumen pulmonar
- Estadio IV/Forma muy grave: la opacidad del tórax es total (imagen en vidrio despulido), no se distingue la silueta cardíaca ni los límites de los hemidiafragmas, pudiera observarse broncograma aéreo, total, ausencia de aire pulmonar

Diagnóstico diferencial: Es importante recordar que el síndrome de dificultad respiratoria forma parte de los trastornos respiratorios del recién nacido prematuro, por lo que a continuación se realiza una breve revisión de cada uno de estos trastornos, ya que su conocimiento y descripción es de suma importancia porque forman parte de los diagnósticos diferenciales. Valores de Paco<sub>2</sub> extremadamente elevados unos minutos después del parto sugieren posible hipoplasia pulmonar, neumotórax a tensión, hernia diafragmática congénita u obstrucción de las vías respiratorias debido a los residuos o a una causa anatómica.

El recién nacido con cianosis y taquipnea que presente Paco<sub>2</sub> baja puede tener TTRN o cardiopatía congénita cianótica. Un resultado positivo en el cultivo de sangre apunta a posibilidad de neumonía y sepsis. Valores de glucosa en sangre bajos (< 40 mg/dl) sugieren hipoglucemia sintomática, y un hematocrito alto (> 65%) apunta a policitemia sintomática.

La mejoría clínica durante las 12 h primeras tras el parto parece indicar TTRN, mientras que el inicio de trastornos respiratorios después de las primeras 24 h es un indicio de neumonía y sepsis. La taquipnea sin aumento del trabajo respiratorio apunta a una cardiopatía cianótica; el diagnóstico de obstrucción de las venas pulmonares debido a un retorno venoso total alterado se confunde en ocasiones con el SDR. La hipoventilación sin un aumento del trabajo respiratorio señala un problema en el sistema nervioso central, como hemorragia intracraneal o asfixia.<sup>30</sup>

Los ruidos respiratorios asimétricos pueden deberse a neumotórax (que es una complicación del SDR), hernia diafragmática congénita o derrame pleural unilateral. La tinción del meconio con líquido amniótico sugiere la posibilidad de un síndrome de aspiración de meconio, aunque es raro en los recién nacidos prematuros; en esta población es más probable que el líquido amniótico manchado de verde se deba a reflujo de bilis en el esófago por obstrucción intestinal y no a meconio.

Taquipnea transitoria: Inicialmente fue descrito por Avery y sus colegas en 1966. Esta enfermedad es benigna, autolimitada, conocida también como pulmón húmedo. Se produce en aproximadamente el 11 por 1000 nacidos vivos y da cuenta de un 30% de todos los síndromes de dificultad respiratoria y en especial en los recién nacidos por cesárea y cercanos al término.

Fisiopatología: Aunque la causa precisa no está perfectamente aclarada, la mayoría de los autores están de acuerdo con la teoría inicial de Avery y cols., que postulan que esta entidad se produce por la distensión de los espacios intersticiales por el líquido pulmonar que da lugar al atrapamiento del aire alveolar y al descenso de la distensibilidad pulmonar. Otros consideran que se produce por retraso de la eliminación del líquido por ausencia de compresión torácica (cesárea), por hipersedación materna o por aspiración de líquido amniótico claro.

Finalmente, algunos mantienen que la TTRN puede ser consecuencia de una inmadurez leve del sistema de surfactante. En resumen se produce un retraso en el proceso de adaptación pulmonar a la vida extrauterina de minutos a varios días. La razón de la absorción retardada es desconocida, pero se ha sugerido que se atribuye a la asfixia leve que resulta en fuga capilar pulmonar leve y a la disfunción miocárdica con presión de llenado elevada. El síndrome se caracteriza por la taquipnea (80-120 x!) que aparece poco después del nacimiento y por lo general desaparece en 5 días. La presencia de quejido, cianosis y retracciones es poco común, aunque pueden observarse en las formas más graves.

Aspiración meconial (SAM): Se define como la dificultad respiratoria en un recién nacido con líquido amniótico teñido de meconio cuyos síntomas no se explica por otra causa. Aproximadamente el 13% de todos los nacimientos vivos tienen líquido amniótico teñido de meconio, y de éstos, un 4% a 5% de los niños desarrollan un SAM. Su fisiopatología se basa en que los mecanismos de la lesión incluyen la toxicidad directa del meconio ocasionando neumonitis química, inactivación del surfactante, activación del complemento, vasoconstricción, así como la obstrucción parcial o completa de la vía aérea por el meconio.<sup>31</sup>

Clínica: Recién nacido con antecedentes de asfixia y líquido amniótico con meconio, se manifiesta como una enfermedades respiratorias desde un dificultad respiratoria leve hasta enfermedad grave que puede llevar a la muerte a pesar de un tratamiento correcto. Se caracteriza por la presencia de dificultad respiratoria severa que se manifiesta en forma precoz y progresiva con taquipnea, gran retracción, e hipoxemia, en un neonato que presenta uñas, cabello y cordón umbilical teñidos de meconio. Al examen se ve aumento del diámetro anteroposterior del tórax por enfisema pulmonar debido a obstrucción de la vía aérea. En los cuadros graves es frecuente observar el desarrollo de hipertensión pulmonar persistente con hipoxemia refractaria.

Neumonía Neonatal (BRN: La neumonía causa importante de morbimortalidad neonatal, tanto en el RN a término como en el pretérmino. Las neumonías perinatales pueden ser de dos tipos, que tienen una etiología y un mecanismo de transmisión diferentes: La neumonía puede ser adquirido en el útero, durante el parto (perinatal), o post-parto. Las neumonías bacterianas acidentales o adquiridas durante el parto suelen presentar clínica precoz, en forma de sepsis inespecífica con dificultad respiratoria. El agente etiológico más frecuente es el EGB.<sup>31</sup>

Las patologías descritas son los cuadros clínicos más importantes que destacan como los principales diagnósticos diferenciales para el síndrome de dificultad respiratorio o enfermedad de membrana hialina, por lo que a continuación en el siguiente recuadro resumen y se exponen en comparativa de acuerdo al tiempo de inicio, los antecedentes más relevantes, la clínica más características y los hallazgos radiológicos que ocurren en cada una de las patologías mencionadas.<sup>31</sup>

#### **7.3.4. Prevención del síndrome de dificultad respiratoria**

El trabajo pionero de Liggins y Howie manifestó un declive de más del 50% de esta enfermedad en recién nacidos al menos 24 horas después de la inducción con betametasona para la maduración pulmonar. Inferior a las 32 semanas, los resultados revelaron un porcentaje elevado con la utilización de corticoides vs la no administración del 12% al 70% y para recién nacidos entre las 32 semanas y 37 semanas el SDR disminuyó del 4,7% al 7%.

La administración de corticoesteroides prenatales en las gestantes de 24 a 34+6SG con posibilidad de parto pretérmino está recomendado para así acelerar la maduración pulmonar y disminuir la incidencia de SDR. Los pretérminos tardíos de 35 a 36+6SG presentan con mayor frecuencia complicaciones respiratorias en comparación con los recién nacidos a término, esto se produce por su inmadurez más una respuesta catecolaminérgica disminuida y un aumento de líquido pulmonar.

Asimismo, la cesárea es un factor de riesgo para el desarrollo de distrés respiratorio en pretérmino como también en los nacidos a término por debajo de las 39 semanas sobre todo en las cesáreas programadas sin trabajo de parto ya que las contracciones uterinas estimulan la reabsorción de líquido pulmonar. La administración de corticoides previamente a cesáreas ya programadas en los pretérmino tardío y término precoz, según algunos estudios, disminuye probabilidad de desarrollo distrés respiratorio.

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología aconseja el uso en gestantes con riesgo de parto pretérmino tardío, independientemente de la vía del parto a realizar y no los recomienda en las cesáreas a término. Los corticoides prenatales en las gestantes con riesgo de parto pretérmino y edad gestacional  $\leq 34$  semanas, se administra un único ciclo de corticoides antenatales en la cual se indica 2

dosis de betametasona de 12mg cada 24h por vía IM, demostrando una disminución en la morbimortalidad severa neonatal sin efectos secundarios a largo plazo.

Los corticoides prenatales reducen el riesgo de mortalidad neonatal y su uso en un solo curso no se asocia a resultados adversos maternos o fetales. Se ha demostrado que disminuyen el riesgo/severidad del SDR, las hemorragias intracraneanas y la enterocolitis necrotizante (ECN). El tratamiento con corticoides se recomienda en todas las amenazas de parto prematuro por debajo de las 34 semanas de edad gestacional. Se sugiere repetir el curso de glucocorticoides en gestaciones menores de 32 semanas habiendo pasado 2 semanas de la maduración inicial.<sup>29,32</sup>

### **7.3.5. Manejo y tratamiento**

El tratamiento para esta patología está encaminado fundamentalmente a conseguir una buena función pulmonar y un adecuado intercambio gaseoso, evitando complicaciones como el enfisema intersticial, el neumotórax y la EPC. Se revisa sólo el tratamiento de las alteraciones pulmonares. Todos los recién nacidos que cursan con membrana Hialina requieren medidas terapéuticas básicas:

- Calor: proporcionado por incubadora o cuna radiante
- Hidratación: aporte inicial de volumen 60-80 ml/kg/día
- Nutrición: Inicio de infusión de aminoácidos + SG 12,5% dentro de las primeras 6-12 horas de vida en RNPT < 1500 grs.
- Antibióticos: Ampicilina/gentamicina o cefotaxima si existe el riesgo de neumonía /sepsis
- Oxigenoterapia: target de saturación 90-94% ( considerar riesgo de ROP), monitorización
- Surfactante exógeno
- CPAP o ventilación mecánica según necesidad

Por tanto el gold estándar para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria neonatal incluye la disminución de la incidencia y de la gravedad con el uso de corticosteroides prenatales, continuando con un tratamiento óptimo de soporte respiratorio, terapia con surfactante exógeno y atención general la cual incluye termorregulación, apoyo nutricional, manejo de líquidos/electrolitos y terapia antibiótica.<sup>29</sup>

Surfactante exógeno: El uso de surfactante exógeno para el tratamiento de la EMH es uno de los más importante avances en la historia de la medicina neonatal. Por lo que para la presente investigación se ha dedicado un capítulo para abordar de mejor manera su uso. La administración traqueal de surfactante exógeno produce una rápida mejoría de la oxigenación y de la función pulmonar, aumentando la capacidad funcional residual y la distensibilidad pulmonar, lo que supone una disminución de las necesidades de O<sub>2</sub> y del soporte ventilatorio.

El surfactante más utilizado es el natural, si bien se sigue investigando en los productos sintéticos. Un metaanálisis demuestró que el uso de surfactante exógeno vs placebo para el tratamiento de EMH, reduce en 58% el riesgo de neumotórax, 55% el riesgo de enfisema intersticial, 32% la mortalidad y en un 17% la DBP y muerte. Se debe considerar el uso profiláctico de surfactante (antes de los 30 minutos de vida) en recién nacidos con un alto riesgo de EMH (< 28 semanas de gestación) que requieran intubación en sala de partos.

El uso de rescate precoz (antes de las 2 horas de vida) está indicado para RNPT < 32 semanas de gestación y con signos clínicos – radiológicos de EMH, que requieran FIO<sub>2</sub> > 40% en CPAP 6-7 cm de H<sub>2</sub>O. Estudios no han mostrado una clara ventaja del uso de surfactante profiláctico versus de rescate precoz. No hay evidencias de cuantas dosis de surfactante exógeno es la óptima, sin embargo en estudios que han comparado dosis única con múltiples, se observa reducción de neumotórax y una tendencia a disminuir la mortalidad al usar dosis múltiples.

Oxigenoterapia: En cuanto a la oxigenoterapia el objetivo primordial es que busca mantener una adecuada oxigenación que permita una función tisular normal y prevenga la acidosis. Para ello se considera adecuado la administración de oxígeno a una concentración tal que consiga en el recién nacido una presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) que se encuentre entre 50-70 mmHg generalmente se correlaciona con una SatO<sub>2</sub> entre 85-93%.

CPAP: Gregory en 1971 introduce el uso de CPAP a través de tubo endotraqueal para el manejo de EMH en prematuros. Desde entonces una amplia variedad de técnicas han sido utilizadas, destacando los beneficios del uso de piezas nasales cortas. Avery en 1987, reporta que los centros que usaron CPAP para EMH, tienen menor incidencia de DBP. Su uso en sala de parto permite evitar el colapso alveolar del final de la espiración, reduce el trabajo pulmonar, mejora la relación ventilación perfusión, estabiliza la capacidad residual funcional, estabiliza la caja torácica y disminuye la resistencia de la vía aérea. Trabajos recientes muestran que no todos los recién nacidos prematuros hacen MH que requiera de uso de surfactante, por lo que estos son susceptibles de ser apoyados con CPAP, evitando la intubación-ventilación mecánica y los posibles daños asociados a esta.<sup>33</sup>

Ventilación mecánica: La estrategia ventilatoria óptima considera VMI sincronizada (AC, SIMV+ PS) y por objetivo de volumen, con FIO<sub>2</sub> necesaria para saturar 90-94%, con PIM adecuado para óptima expansión torácica (8EIC), logrando VC de 4-5 ml/kg y volumen minuto adecuado para peso, peep 4-5 cm H<sub>2</sub>O, Tim 0,3-0,35 FR de respaldo 20-40x' según sedación, PS que asegure VC de 3,5 ml/kg. Considerar uso de HFO en caso de PIM > 20 cm H<sub>2</sub>O o escape aéreo.

## 7.4. CAPITULO 4: SURFACTANTE PULMONAR

Historia del surfactante pulmonar inicia a fines de los años 50 el primer gran avance en la comprensión de las causas que producían el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) de los RN prematuros y que muchas veces producían su muerte fue gracias a los estudios de la Dra. Mary Ellen Avery y su colega Jere Mead que describieron a la ausencia del material espumoso que cubre el epitelio pulmonar y reduce la tensión superficial alveolar de niños nacidos a término que pocos años antes habían encontrado el físico Richard Pattle y el Dr. John Clements por separado y que se denominó como surfactante pulmonar.

Aunque desde comienzo de los años 60 se intenta sin demasiado éxito el tratamiento con asistencia respiratoria mecánica en recién nacidos, la falta de conceptos fisiológicos adecuados y equipos aún menos adecuados hizo que su uso no produjera y gran impacto. Recién en 1971, un médico anestesiólogo pediátrico, el Dr. George Gregory utiliza presión positiva continua no invasiva en la vía aérea y demuestra una significativa mejora y aumento de la supervivencia en los cuadros de SDR neonatales, así comenzó el uso del CPAP hasta nuestros días.

Probablemente los tres grandes acontecimientos en la historia de la Neonatología que produjeron un profundo cambio favorable en los resultados de los RN prematuros con SDR hayan sido el uso del CPAP, el desarrollo del surfactante exógeno y la utilización de corticoides maternos en las amenazas de parto prematuro. Continuando la historia, luego de los hallazgos de ME Avery sobre el déficit de surfactante en pacientes que fallecían por SDR, recién en 1982 el Dr. Tetsuro Fujiwara publica el primer reporte con un uso exitoso de un compuesto surfactante exógeno derivado de pulmones bovinos.

El Dr. Tetsuro Fujiwara inicia los cientos de estudios que demostraron su efectividad y llevaron a su aprobación como medicación específica para el SDR neonatal desde 1990 en EEUU y Japón y desde 1992 en la Argentina. Surfacten se comercializó por primera vez en Japón en 1986 como la primera terapia de reemplazo artificial de PS del mundo para el SDR neonatal y, desde entonces, se han desarrollado, vendido, importado y/o utilizado en Corea muchos otros productos similares.<sup>34</sup>

El uso de corticoides prenatales como inductores de la maduración pulmonar tiene otra historia interesante. En 1969 un Médico Obstetra, el Dr. Graham Liggins en Nueva Zelanda comienza un estudio administrando en forma controlada contra placebo, betametasona a 213 mujeres con amenaza de parto prematuro. Cuando el nacimiento se producía al menos 24 horas después de su administración, los recién nacidos prematuros tuvieron menos SDR (9 vs. 25.8%) y mortalidad (3.2 vs. 15%).

En 1972 publica este estudio en la revista Pediatrics, luego de haber sido rechazado por Lancet, pero debieron pasar más de 20 años hasta que los Institutos de

Salud de los Estados Unidos (NIH) estableciera su utilidad en un consenso realizado en 1993 y su uso se hiciera masivo. Por suerte en la Argentina, desde poco después de publicado el estudio de Liggins se comenzó con su utilización reduciendo significativamente mortalidad de los RN prematuros.

Pasando a otros cuadros pulmonares no relacionados exclusivamente con la prematuridad, sin dudas que el mayor conocimiento de la fisiología pulmonar del RN permitió el desarrollo de equipos de asistencia respiratoria mecánica más adecuados a sus necesidades. Algo tan simple como la posibilidad de contar con un flujo de gas continuo y permitir presión positiva durante el tiempo espiratorio ya produjo un cambio notable y posteriormente la incorporación tecnológica de la electrónica permitió la posibilidad de disponer de múltiples alternativas ventilatorias que podemos utilizar según las necesidades de cada paciente, incluyendo la ventilación de alta frecuencia.

Finalmente, la incorporación del Óxido Nítrico inhalado para el tratamiento de cuadros de hipertensión pulmonar en RN mayoritariamente de término nos permitió a centros que no contamos con la posibilidad de realizar oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), que muchos pacientes que hubieran fallecido al no contar con esta compleja tecnología puedan tener una buena evolución.

#### **7.4.1. Composición del surfactante pulmonar**

El Intercambio gaseoso tiene lugar en una compleja barrera física. Para llevarse a cabo deben ser atravesados el alveolo, células epiteliales alveolares, el intersticio, las células endoteliales de los vasos sanguíneos, el plasma y la membrana del eritrocito. Debido al revestimiento fluido dentro de los alvéolos, se desarrolla tensión superficial en la interfaz entre el fluido y el aire. Para enfrentar esta tensión superficial, las células alveolares secretan surfactante.<sup>35</sup>

Este material se encarga de minimizar las fuerzas mecánicas que tienden a colapsar los pulmones. Su función biofísica se logra creando una sola capa de moléculas anfipáticas en la interfaz aire-líquido, lo cual crea una red de membranas interconectadas entre la película interfacial y estructuras asociadas a la superficie. El surfactante es un sistema compuesto por múltiples lípidos y proteínas específicas, cuya función principal es minimizar la tensión superficial en la interfaz alveolar aire-líquido.

Este sistema tiene como fin optimizar la mecánica de la respiración evitando el colapso alveolar. Las propiedades mecánicas del surfactante pueden verse comprometidas por diferentes agentes. Una comprensión detallada de las propiedades de las capas de surfactante es crucial para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades pulmonares relacionadas con su producción, el surfactante se compone de lípidos y proteínas descritas a continuación.

Los lípidos constituyen el 90% de su composición. Predominan los fosfolípidos. El 60-70% está compuesto por fosfatidilcolinas (también llamadas lecitinas) zwitteriónicas. Especies aniónicas como el fosfatidilglicerol y fosfatidilinositol representan 8 al 15%. Lípidos neutros, principalmente colesterol, conforman el 8 a 10%. Este último crucial por sus propiedades tensioactivas. En los mamíferos, la especie lipídica más abundante es dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC).

Las fosfatidilcolinas restantes y las especies de fosfolípidos ácidos son en su mayoría insaturadas, contienen monoenoico y ácidos grasos dienoicos. Esta fracción lipídica tiene diferentes niveles de orden molecular y movilidad según la temperatura. Existe una transición de un estado ordenado o fase de gel a un estado más desordenado, más fluido. En la mayoría de los animales, el surfactante nativo presenta un fluido de transición ordenada a desordenada a temperaturas cercanas a 37° C, la temperatura fisiológica.

Proteínas: 10% de la composición del surfactante, las que son proteínas tensioactivas específicas. Se clasifican en dos familias: SP-A y SP-D (hidrofílico) y SP-B y SPC (hidrofóbico). SP-A es el más abundante, junto con SP-D, está involucrada en los mecanismos de defensa innatos en los alvéolos. SPB y SPC son cruciales para la función biofísica del surfactante. Las proteínas Interaccionan con monocapas y bicapas de lípidos. SPA es una proteína hidrofílica. Tiene capacidad de unirse a una amplia variedad de microorganismos (virus, bacterias, hongos, alérgenos, sustratos inorgánicos ambientales).

Interviene en la eliminación del Streptococcus del grupo B. Se asocia con membranas tensioactivas a través de dominios de reconocimiento de carbohidratos. Tiene función regulatoria en la formación de la monocapa que reduce la tensión de superficie. SP-B y SPC son proteínas hidrofóbicas cruciales para la actividad tensioactiva dentro de los alvéolos. Su incorporación en mezclas de lípidos promueve la adsorción interfacial adecuada, la estabilidad y redifusión. Su falta o deficiencia está asociada a diferentes patologías respiratorias.<sup>36</sup>

La falta de expresión de SP-B es incompatible con la vida. La presencia de SP-C no es crítica para la respiración y la supervivencia, pero su ausencia produce patologías respiratorias crónicas y graves, las proteínas asociadas al surfactante son:

- SP-A (5%): Es la más abundante asociada al surfactante. Tiene un PM (peso molecular) mayor que la SP-B y SP-C y juega un papel importante en el reciclaje del surfactante por los neumocitos tipo II. Regula la inserción de los fosfolípidos en la monocapa. Presenta actividad innata defensiva. Es de carácter hidrofílica
- SP-B (2%): Es de bajo PM igual que la SP-C. Promueve la inserción de fosfolípidos en la interfase aire/líquido. Su ausencia determina pérdida de mielina tubular y un procesamiento inadecuado de SP-C. Su déficit congénito (Enfermedad

Autosómica Recesiva) puede producir un SDR (síndrome de dificultad respiratorio) fulminante en las primeras horas de vida. Es de carácter hidrofóbica.

- SP-C (2%): Es una proteína de bajo PM. Están relacionadas con las propiedades tensoactivas del surfactante promoviendo la inserción de fosfolípidos en la interfase aire/líquido. Para su procesamiento requiere de SP-B. Su ausencia produce un SDR moderado por alteración de la estabilidad del surfactante. Es de carácter hidrofóbica.
- La SP-D (1%): Tiene una estructura y función defensiva similar a la SP-A y es de carácter hidrofílica. Su ausencia se ha relacionado con aumento del enfisema pulmonar (estudios en animales).

Metabolismo del surfactante pulmonar: Para cumplir su función, el surfactante pasa por distintos procesos: producción y síntesis, montaje de complejos de membrana, secreción en la hipofase alveolar, transformaciones morfológicas que conducen a su adsorción interfacial, reabsorción y reciclaje final. Los complejos del surfactantes se ensamblan en em las células alveolares tipo II (neumocitos tipo II). La fracción lípida completa y las proteínas hidrofóbicas constituyen los cuerpos lamelares.

Estos son transportados por exocitosis a la capa líquida del alvéolo, formando la estructura llamada mielina tubular. Esta estructura es el principal componente de la monocapa. Permite que los grupos acilgrasos hidrofóbicos de los fosfolípidos se extiendan hacia el aire, mientras que las cabezas polares hidrofílicas lo hacen hacia el agua. La monocapa de surfactante disminuye la tensión superficial en la interfaz aire-líquido, reemplazando el agua en la superficie.<sup>37</sup>

Los fosfolípidos desde la monocapa pueden reentrar al neumocito tipo II por endocitosis y formar cuerpos multivesiculares, los que son reciclados por la incorporación rápida a los cuerpos lamelares o degradados en los lisosomas. Finalmente se realiza el proceso de depuración. El surfactante es ingerido por macró-fagos alveolares. Se degradan las enzimas en la superficie alveolar, los productos son recaptados por los neumocitos tipo II y otras células. El surfactante puede ser internalizado nuevamente a los cuerpos lamelares y secretado. Un 25 a 95% del surfactante pulmonar es reciclado.

#### **7.4.2. Funciones del surfactante pulmonar**

La principal función del tensoactivo es reducir la tensión superficial en la interfase aire/líquido y por lo tanto evita el colapso alveolar al final de la espiración, interactúa y destruye y previene patógenos además modula la respuesta inmune. El cambio drástico en el área superficial de los alveolos a lo largo del ciclo respiratorio dicta que la tensión superficial alveolar debe ser inferior a 2nm al final de la espiración para evitar el colapso alveolar esta función crítica del tensoactivo se logra mediante el mantenimiento de una película altamente enriquecida en DPPC que produce una tensión superficial.

La comprensión de estas propiedades biofísicas han llevado a terapias de reemplazo de surfactante exógeno modificadas que han impactado los resultados del SDR neonatal en muchos estudios, también juega un papel vital en la defensa del huésped contra la infección. Las colectinas SP-A y SP-D mejoran la eliminación bacteriana y viral, los dominios de lectina C terminal de estas proteínas se unen preferentemente a oligosacáridos no fantasma que se encuentran en virus y bacterias teniendo así la capacidad para opsonizar los patógenos y facilitar su fagocitosis por parte de las células del sistema inmune innato como los macrófagos y los monocitos.

Estudios han demostrado que los ratones deficientes en SP-A exhiben una eliminación alterada contra diversas infecciones bacterianas y virales. Además de facilitar y activar el sistema inmunitario, las colectinas pulmonares también actúan como inmunomodulador, SP-A puede inhibir la maduración de las células dendríticas e inhibir la proliferación de linfocitos inducida por alérgenos a través de múltiples mecanismos y que este efecto se atenúa en los linfocitos activados de niños con asma, los efectos fisiológicos del surfactante son:

- Disminuye la tensión alveolar.
- Estabiliza los alvéolos y los bronquios terminales.
- Evita el edema pulmonar.
- Mejora la compliance, la capacidad residual funcional, la presión media de la vía aérea, el índice de ventilación, el índice arterioalveolar de oxígeno, la resistencia y el trabajo respiratorio.
- Disminuye la presión de la arteria pulmonar.
- Aumenta el flujo sanguíneo de la arteria pulmonar.
- Mejora el transporte ciliar.
- Fosfolípidos suprimen la proliferación y citotoxicidad de los linfocitos.
- Fosfolípidos inhiben la liberación de citoquinas de los macrófagos.
- Neutralización de radicales libres de oxígeno.
- SPA y SPD opsonizan microorganismos para facilitar fagocitosis.
- SPA y SPD capturan toxinas bacterianas

La función biofísica del surfactante: alvéolo de los pulmones de los mamíferos es una estructura frágil, con una gran superficie para facilitar el intercambio de gases. En la interfaz aire-líquido, las moléculas de agua superficial experimentan una alta fuerza de cohesión debido a una gran diferencia entre las interacciones con la fase líquida en masa y la fase de vapor. Ésta es la base de la tensión superficial, que debe superarse para crear una nueva superficie expuesta cuando el alvéolo se expande. La función principal de LS es reducir esta tensión superficial, permitiendo que se produzca la mecánica respiratoria sin colapso de los alvéolos.

Al final de la espiración, normalmente se supone que la presión alcanza un máximo mientras que la tensión superficial es cercana a cero. Las moléculas anfifílicas, como los fosfolípidos, forman una película delgada y desplazan las moléculas de agua superficiales, reduciendo la tensión superficial. Las diversas proteínas tensioactivas organizan y estabilizan la estructura del LS, facilitan el reciclaje y promueven una rápida adsorción, también existen factores que modifican la producción de surfactante los cuales son:

- La secreción in vitro del surfactante es estimulada por:
- Agonistas  $\beta$ -adrenérgicos
- Catecolaminas
- Adenosina
- Toxina del cólera
- Glucocorticoides
- Prolactina
- Hormonas Tiroideas
- Insulina
- Estrógenos Todos estos factores activan la adenilciclase e incrementan el AMP cíclico.

Tensión superficial: La fuerza retráctil del pulmón (compliance) está dada por el tejido elástico pulmonar y por la tensión superficial existente entre las fases aérea y líquida de la pared alveolar. Esta fuerza debida a la tensión superficial es más de la mitad de la fuerza retráctil total pulmonar y aumenta a medida que el pulmón se distiende. Si sólo actuara la fuerza de la tensión superficial sobre las celdas alveolares, éstas tendrían una extraordinaria inestabilidad.<sup>37</sup>

Cada alvéolo está internamente cubierto de una película de agua, la cual se comporta como una burbuja que, por acción de la tensión superficial en la interfase líquido-aire, tiende a achicarse y colapsar. Según la ley del Laplace la presión (intraalveolar en este caso) es directamente proporcional a la tensión de la interfase de la pared e inversamente proporcional al radio del alvéolo. El tejido pulmonar se constituye de múltiples esferas conectadas entre sí (alveolos).

Las esferas de radio menor tendrían una presión intraalveolar superior a las próximas de radio mayor, tendiendo las primeras a vaciarse (colapsarse) en las segundas. Esto no ocurre por tres elementos estabilizadores del alveolo, 1. El armazón tisular del alvéolo: a medida que aumenta el radio aumenta también la tensión. 2. La existencia de una tensión superficial alveolar baja. En efecto, cuanto más baja sea la tensión superficial de la interfase alveolar, mayor será la estabilidad de los alvéolos y 3 cuando baja el volumen (radio), también baja la tensión.

La tensión superficial del líquido pulmonar es menor que la del agua o la del plasma debido a la presencia de surfactante, el cual facilita la distensión del pulmón. El surfactante se dispone entre las moléculas del líquido en la superficie alveolar, disminuyendo la tensión superficial. Al disminuir el radio del alvéolo estas moléculas se concentran bajando aún más la tensión superficial. La presión necesaria para mantener distendidos los alvéolos resulta relativamente constante dentro de una amplia gama de radios alveolares.

La acción del surfactante es similar a la del jabón que se agrega al agua para hacer burbujas o globos con un tubo y agua jabonosa. A volumen corriente, la tensión superficial representa más del 50% de las fuerzas elásticas y es aún más importante en las primeras respiraciones del recién nacido. Las presiones necesarias para distender el pulmón con aire son muy superiores a las que se necesitan para hacerlo con suero fisiológico.

Esta diferencia se debe a la tensión superficial, que se desarrolla en la interfase aire-líquido y no en la interfase líquido-líquido. La presión de colapso de la interfase aire-líquido se reduce considerablemente cuando existe surfactante en el líquido alveolar. Para iniciar la distensión de un pulmón colapsado debe aplicarse cambios de presión considerables antes de obtener un cambio de volumen notorio. Esto se debe a que se necesita una mayor presión para abrir vías aéreas y alvéolos que están con sus paredes húmedas en contacto y adheridas.

Una vez sobrepasado un determinado nivel de presión, las paredes se despegan y se obtienen cambios de volumen proporcionales a las variaciones de la presión transpulmonar. A volúmenes pulmonares altos la elasticidad pulmonar se va acercando a su límite, por lo que se requieren presiones mayores para lograr un mismo cambio de volumen.<sup>38</sup>

#### **7.4.3. Tipos de surfactante pulmonar**

Las preparaciones de surfactantes pulmonares se pueden clasificar en dos grandes grupos:

- Surfactante pulmonar natural o de origen animal
- surfactante pulmonar sintético.

El primero se obtiene por lavado bronco-alveolar o picado de pulmón y extracción con disolventes orgánicos; entonces, dependiendo del agente tensioactivo, se puede purificar por cromatografía o complementado con ingredientes activos. Estos surfactantes preparados contienen todos los fosfolípidos presentes en un surfactante pulmonar endógeno; las proteínas SP-B y SP-C también forman parte de su composición química.<sup>39</sup>

El segundo se divide en dos: a) Primera generación de surfactantes sintéticos libres de proteínas, compuestos por fosfolípidos y agentes químicos para la adsorción y

difusión, que se han convertido en impopular debido a su relativamente pobre rendimiento clínico. b) Un surfactante de nueva generación compuesto de fosfolípidos y la proteína hidrofoba que contiene fosfolípidos sintéticos y análogos peptídicos de SP-B y / o SP-C sintetizada químicamente o se obtiene en un paso recombinado.

Surfactante pulmonar natural o de origen animal: La producción de tensioactivos naturales, o derivados de animales, de origen porcino o bovino, es ya una técnica existente y estudiada desde hace varias décadas, más precisamente, desde los años 1980. Los tensioactivos naturales contienen varios tipos de fosfolípidos, ácidos grasos, colesterol y proteínas. Las diferencias de composición entre los distintos tipos de tensioactivos naturales existentes dependen principalmente de su origen y método de extracción, aunque se pueden agregar componentes después de la recolección, y estos factores afectarán el rendimiento del tensioactivo

La obtención de tensioactivo a partir de estas muestras animales se puede obtener mediante lavado broncoalveolar (BALF) con soluciones electrolíticas, o triturando estos tejidos y posterior centrifugación con mezclas salinas. El primer método es preferible porque evita la presencia de plasma y componentes tisulares que pueden afectar el rendimiento del tensioactivo.

Estos básicamente se clasifican en aquellos compuestos por extracto de pulmón triturado bovino (beractant, Survanta) o porcino (poractant, Curosurf) y los derivados de lavado broncoalveolar bovino Surfactante obtenido de pulmones bovinos o cerdos. Contienen lípidos del pulmón bovino, junto con DPPC, tripalmitoilglicerol y ácido palítico. Los surfactantes pulmonares contienen SPB y C, pero los extractos de pulmón molidos tienen menos del 10% de SPB, ninguno contiene SPA.<sup>39,40</sup>

A pesar de ser ampliamente utilizados durante décadas, los surfactantes naturales presentan algunas limitaciones, como la marcada variabilidad en la composición entre ellos, la aparición de reacciones inmunológicas e infecciosas, el alto costo de producción y las limitaciones de producción dependiendo de la disponibilidad del material. Estas limitaciones impulsaron la búsqueda de otras soluciones que pudieran superar estas y otras desventajas asociadas a los tensioactivos naturales.

Surfactante pulmonar sintético: Fueron los primeros en aparecer en el mercado. Colfosceril (Exosurf), exclusivamente compuesto por dipalmitoilfosfatidilcolina, actualmente ha desaparecido del mercado. Posteriormente, se comercializó lucinactant (Surfaxin), que incluyó en su composición un péptido que simula la acción de la SP-B; Surfactante producto de la síntesis de fosfolípidos tensioactivos. Contienen altas cantidades de DPPC y PG. Los nuevos surfactantes sintéticos se han enfocado en la desventaja que implicaba no contener proteínas estos pueden clasificarse por generaciones las cuales son:

Tensioactivos sintéticos de 1ª generación: Los tensioactivos sintéticos de 1ª generación surgieron para superar las limitaciones de los tensioactivos naturales. Los tensioactivos que pertenecen a esta clase carecen de proteínas y su componente principal es el DPPC.

Tensioactivos sintéticos de 2da generación: Tras el fracaso de los tensioactivos de primera generación en comparación con los tensioactivos naturales, surgieron nuevos intentos de imitar proteínas. Las principales barreras para la replicación de los tensioactivos que contienen proteínas son el hecho de que interactúan fuertemente entre sí, lo que requiere una composición y concentración específicas. Respecto a SP-B, existe una fuerte expresión hidrófoba combinada con numerosos enlaces disulfuro.

En SP-C la principal dificultad está relacionado con la inestabilidad derivada de sus 35 pequeños aminoácidos, teniendo además una alfa-hélice esencial para la inserción de la proteína en la bicapa lipídica, lo que le permite mantener una posición paralela a esta estructura. Surfaxina es un tensioactivo de 2ª generación, aprobado por la FDA en 2012, que contiene fosfolípidos, ácidos grasos y sinapultida (péptido KL4), una proteína de 21 aminoácidos diseñada para imitar la SP-B. Una de las principales ventajas es su alta resistencia a la inactivación por proteínas endógenas y especies reactivas de oxígeno, en comparación con el SP-B, sin embargo su textura viscosa a temperatura ambiente requiere calentamiento previo, lo que representa una desventaja.

Tensioactivos sintéticos de 3ra generación : Después de que varios estudios comparativos demostraron que los tensioactivos naturales son más ventajosos que los sintéticos de 1.ª generación, y en su mayoría equivalentes a los sintéticos de 2.ª generación , surgió la necesidad de encontrar un sintético que no solo imite al SP-B, sino también al SP- C. CHF5633 emerge así como el primer tensioactivo sintético que contiene análogos de las proteínas SP-B y SP-C, en proporciones del 1,5% y el 0,2%, respectivamente. Además de proteínas, también contiene DPPC y 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3- fosfoglicerol (POPG).

Un ensayo el cual fue iniciado en 2012 y publicado en 2017, involucró a 40 recién nacidos prematuros y confirmó una buena tolerancia por su parte, acompañada de pocos efectos adversos y una respuesta adecuada a dosis de 100 mg/kg o 200 mg/kg. Los efectos adversos informados se asociaron principalmente con la prematuridad del recién nacido y eran esperados.

#### **7.4.4. Usos de surfactante pulmonar**

Síndrome de dificultad respiratoria neonatal: la indicación principal para la terapia de reemplazo de surfactante es el síndrome de distrés respiratoria en recién nacidos prematuros varios estudios observacionales en humanos demuestran una reducción de mortalidad y morbilidad, incluidos el enfisema intersticial y el neumotórax cuando se

administra surfactante exógeno a los recién nacidos prematuros que nacen con menos de 30 semanas de gestación y tienen un alto riesgo de SDR.

Tanto los tipos de tensoactivo sintéticos como los naturales son efectivos, pero las preparaciones naturales que retienen los análogos de las proteínas tensoactivas B y C han demostrado ser superiores en términos de disminución de la mortalidad y disminución de la tasa de complicaciones del SDR en recién nacidos prematuros.<sup>41</sup>

Síndrome de Aspiración de meconio (MAS): en recién nacidos a término o a corto plazo tiene graves consecuencias respiratorias, incluida la obstrucción mecánica de las vías respiratorias, los cambios en el intercambio y el cumplimiento de los gases pulmonares y la inactivación del surfactante debido a una neumonitis química. Estos desarrollan hipertensión pulmonar persistente y pueden requerir apoyo temporal con estrategias de derivación pulmonar, llamadas oxigenación por membrana extracorpórea. Cuatro ensayos clínicos controlados aleatorios han explorado la eficacia del uso de surfactante pulmonar en dosis altas en recién nacidos a término o a corto plazo con comparación con dos ensayos que utilizaron una estrategia de lavado pulmonar con tensoactivos diluidos para el tratamiento de la MAS.

Sepsis por estreptococos del grupo B en recién nacidos el síndrome de dificultad respiratoria aguda debido a la sepsis por estreptococo del grupo B (GBS) puede causar disfunción del surfactante por mecanismos similares al MAS. Además, debido a la lesión inflamatoria de la superficie epitelial alveolar que compromete la barrera aire-fluido, hay una fuga de líquido (edema alveolar) y proteínas séricas en el espacio aéreo. Tanto el edema alveolar como las proteínas séricas pueden contribuir a la inactivación y disfunción del surfactante. La eficacia de la terapia de reemplazo de surfactante exógeno en la insuficiencia respiratoria aguda debido a sepsis por GBS se estudió en un ensayo prospectivo multicéntrico. El tratamiento con surfactante resultó en una disminución rápida de los 11 requerimientos de oxígeno, aunque otras morbilidades y mortalidad fueron altas en general.

#### **7.4.5. Indicaciones de uso de surfactante pulmonar**

**Profiláctica:** Se define como tal aquél en el que se administra el surfactante exógeno antes de la aparición del síndrome de dificultad respiratoria (SDR), especialmente en los neonatos de alto riesgo, por lo que se puede decir que el propósito primario de la administración del surfactante es evitar la aparición del SDR. Generalmente el lapso para su administración es en los primeros 15 a 30 minutos de vida, es decir, después de las maniobras de reanimación del neonato.

**Rescate:** Se administra en las primeras 12 horas de vida extrauterina, cuando los signos y síntomas del SDR son ya evidentes. Algunos autores dividen este régimen en rescate temprano: cuando se administra en las primeras dos horas de vida y de rescate

tardío si es después de este lapso. Las indicaciones de la administración del surfactante en los recién nacidos con dificultad respiratoria, son las siguientes:

- Peso al nacer menor de 1,200 g o con evidencia clínica de inmadurez pulmonar.
- Neonatos prematuros en ventilación mecánica con más de 40% de FiO<sub>2</sub>.
- Neonatos prematuros con ventilación mecánica con presión de vía aérea mayor de 7 cm de H<sub>2</sub>O. Otros criterios para la administración de los surfactantes se han enfocado en la edad gestacional y peso al nacer, y por ende en la viabilidad de los productos o criterios de reanimación neonatal.

De acuerdo con la evidencia, se sabe que los bebés de 30 o menos semanas de gestación. El tratamiento de rescate disminuye el riesgo del neumotórax, enfisema intersticial y muerte.

Efectos adversos:

- Efectos transitorios y o significativos en la oxigenación durante la administración.
- Disminución transitoria del flujo sanguíneo cerebral sin aumentar el riesgo de HIV.
- Aumento del riesgo de hemorragia pulmonar, probablemente secundario a los efectos de un DAP hemodinámicamente significativo o efectos citotóxicos directos.

Con los surfactantes naturales existe un riesgo teórico de generar respuesta inmune contra proteínas extrañas o la transición de agentes infecciosos, tales como priones o virus. Efectos a largo plazo en el desarrollo neurológico, no altera los test de función pulmonar ni afecta el crecimiento de los recién nacidos tratados con surfactante. Está bien descrito el aumento del riesgo de hemorragia pulmonar, probablemente secundario a los efectos de un ducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo o efectos citotóxicos directos.<sup>41</sup>

La patogénesis de la hemorragia pulmonar se considera que es la sobredistensión alveolar (ventilación mecánica) + la alta presión capilar pulmonar (ducto arterioso permeable) causando roturas y fugas epiteliales en los espacios de aire en un prematuro con membrana hialina. Alteración en el flujo cerebral: la administración de surfactante en el contexto de distrés respiratorio produce un aumento en la velocidad media del flujo sanguíneo en la arterial cerebral media, que se mantiene hasta 45 minutos posteriores a su administración.

La instilación lenta y con menores volúmenes se ha sugerido como posible estrategia para minimizar estos cambios hemodinámicos. Con los surfactantes naturales existe un riesgo teórico de generar respuesta inmune contra proteínas extrañas o la transmisión de agentes infecciosos, tales como priones o virus. Esto se trata de minimizar con las técnicas de elaboración.

#### **7.4.6. Complicaciones de la terapia con surfactante**

Durante la administración pueden ocurrir ciertos efectos transitorios, obstrucción de la vía aérea de forma aguda, clínicamente insignificantes y con corrección apropiada. Riesgo de hemorragia pulmonar por disminución significativa de la presión sistémica o por efectos citotóxicos directos. Los surfactantes naturales pueden desencadenar una respuesta inmune en contra de proteínas extrañas o por transmisión de agentes biológicos, virus generalmente. Puede ocurrir bradicardia transitoria, vasoconstricción, hipoxemia, hipercapnia, apnea y obstrucción del tubo endotraqueal en el momento de administración.

Complicaciones más graves de la intubación traqueal son el neumotórax y otras fugas de aire, asfixia debida a la obstrucción o desplazamiento del tubo, bradicardia durante la intubación o aspiración y el desarrollo posterior de una estenosis subglótica. Algunos neonatos con SDR pueden presentar cortocircuitos importantes por conducto arterioso persistente. El cierre tardío del CAP se asocia a hipoxia, acidosis o presión pulmonar aumentada secundaria a vasoconstricción, hipotensión sistémica, inmadurez y liberación local de prostaglandinas. La displasia broncopulmonar se debe a la una lesión pulmonar con ventilación mecánica y oxigenoterapia. Principalmente se observa en neonatos menores de 28 semanas de gestación.<sup>41</sup>

Se presentan cambios morfológicos de la vía respiratoria, como hipoplasia alveolar, fibrosis variables de la pared sacular y patología mínima de las vías respiratorias. Se presenta un colapso alveolar progresivo (atelectotrauma) secundario a un déficit de surfactante con sobre distensión pulmonar. Luego de 3 a 4 días los niños no evolucionan bien existe una dificultad respiratoria persistente que se manifiesta como hipoxia, hipercapnia, dependencia de oxígeno, insuficiencia cardiaca derecha. La radiografía muestra enfisema intersticial pulmonar, atelectasias.<sup>42</sup>

Las lesiones importantes secundarias a CPAP son: barotrauma, volutrauma, atelectrauma y biotrauma. Al ventilar con presiones elevadas sobre la vía aérea, se produce sobre distensión de las fibras de colágeno, causando barotrauma. La distensión secundaria a la ventilación con volúmenes corrientes elevados se denomina volutrauma. En el atelectrauma la aplicación de un nivel de presión positiva al final de la expiración (PEEP) insuficiente para evitar el ciclo colapsoreapertura alveolar causa roturas epiteliales. Esto induce un daño biofísico y bioquímico, que activa una serie de mediadores pro inflamatorio (biotrauma), favoreciéndose la infiltración linfocitaria y el edema pulmonar.

#### **7.4.7. Dosis de administración**

Se estima que un RN sano tiene 100 mg de fosfolípidos por kilo. Un RN con EMH tiene 4-5 mg de fosfolípidos por kilo. Las dosis recomendadas varían entre 50 y 200 mg/kilo. La dosificación del surfactante depende del preparado comercial, debido a su diferente cantidad en lipoproteínas. Las recomendaciones del Consenso Europeo en el

tratamiento del SDR neonatal en el recién nacido prematuro propone utilizar poractant alfa a una dosis de 200 mg/kg, siendo mejor que una de dosis de 100 mg/kg del mismo producto o de beractant.

Por ejemplo La Asociación Española de Pediatría recomienda para el uso de surfactante pulmonar porcino dosis de 200 mg/kg/dosis (2,5 ml/kg/dosis), que puede administrarse en forma de dosis única o repartida en 2 dosis de 100 mg/kg, la primera de las cuales debe administrarse inmediatamente y la segunda, al cabo de unas 12 horas. En caso de que las condiciones clínicas continuasen siendo críticas (cociente a/A PO<sub>2</sub> <0,22), podría administrarse una dosis adicional de 100 mg/kg, tras un intervalo de aproximadamente 12 horas.

## **7.5. CAPITULO 5: FACTORES DETERMINANTES DEL SURFACTANTE PULMONAR**

El tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) con terapia de reemplazo de surfactante en bebés prematuros se introdujo hace más de 30 años (43), sin embargo su estudio en cuanto a su origen, composición, dosis a utilizar sigue siendo de interés para el avance y tratamiento de la enfermedad de membrana hialina, por lo que el presente capítulo se enfoca en describir los factores que determinan el funcionamiento del surfactante pulmonar.

### **7.5.1. Dosificación del surfactante pulmonar**

La dosificación del surfactante depende del preparado comercial, debido a su diferente cantidad en lipoproteínas. Las recomendaciones del Consenso Europeo en el tratamiento del SDR neonatal en el recién nacido prematuro propone utilizar poractant alfa a una dosis de 200 mg/kg, siendo mejor que una de dosis de 100 mg/kg del mismo producto o de beractant.<sup>44</sup>

Existe ventaja en la sobrevida cuando se utiliza a 200 mg/kg/dosis de poractante alfa en comparación con 100 mg/kg de beractante o 100 mg/kg de poractante alfa para tratar el SDR, pero aún no se ha demostrado si es efecto de la dosis o está relacionado con diferencias en las preparaciones de surfactante.

En un estudio realizado por L. Lanciotti et al en el que tuvo por objetivo describir el efecto de 100 o 200 mg/kg de surfactante como tratamiento de primera línea del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros de menos de 32 semanas de gestación, en el que exponen que la dosis de 200mg frente a 100 mg/kg de surfactante exógeno como primera dosis para el tratamiento del SDR produjo una marcada mejoría clínica y estadística en el resultado respiratorio.

El cambio de dosis se asoció con menos retratamientos, una duración más corta de la ventilación mecánica y la oxigenoterapia con una mejor SFR y, lo que es más importante, una reducción de la displasia broncopulmonar. Ninguno de estos hallazgos

es realmente nuevo; sin embargo, estos datos se obtuvieron en un número bastante grande de recién nacidos prematuros ( $n = 658$ ) y mediante el análisis de la respuesta de 884 dosis de surfactante exógeno. Sin embargo, relativamente pocos estudios han investigado el efecto de la dosis de surfactante sobre los resultados respiratorios siendo estos los más relevantes:

- Hallyday et al. compararon 200 versus 100 mg/kg de poractant alfa como tratamiento inicial del SDR en recién nacidos prematuros con una tasa muy baja de esteroides prenatales y no encontraron diferencias en la muerte y la dependencia de oxígeno.
- En 2004, Ramanathan et al. informaron que 200 mg/kg de poractant alfa como dosis inicial para el tratamiento del SDR se asoció con una reducción significativa de la mortalidad (3% vs. 11%;  $p = 0,046$ ) y de la necesidad de segundas dosis y adicionales.
- En 2009, Cogo et al. informaron una mejor oxigenación y una menor necesidad de retratamiento en bebés prematuros que recibieron 200 en lugar de 100 mg/kg.
- El uso de 200 mg/kg de poractant alfa también se asoció recientemente con una menor incidencia de displasia broncopulmonar (DBP), DBP más muerte, fugas de aire, hemorragia pulmonar y necesidad de retratamiento en comparación con una dosis de 100 mg/kg de surfactante.

Según el tipo de surfactante se repite la dosis cada 6 o 12 horas. El análisis de costo-efectividad realizado en un estudio muestra cómo el tratamiento precoz con surfactante de Curocerf o Surfatur usando una dosis inicial de 200 mgrs/k en los recién nacidos prematuros con SDR, además de ser clínicamente más efectivo, se asocian con un costo ligeramente menor.<sup>30,45</sup>

### **7.5.2. Tipo de surfactante pulmonar a elección**

El tratamiento con surfactantes naturales tiene ciertas ventajas sobre la primera generación de surfactantes sintéticos. Los surfactantes naturales tienen una acción de inicio más precoz y una mayor reducción en el número de fallecimientos y neumotórax cuando fueron comparados con la primera generación de surfactantes sintéticos. De acuerdo a las recomendaciones de la guía de práctica clínica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social establece que los surfactantes de origen animal son mejores que los sintéticos (sin proteínas), debido a que reducen los escapes aéreos y la mortalidad.<sup>46</sup>

El surfactante pulmonar de origen animal disponible en Guatemala son: Beractante con nombre comercial de survanta de origen Bovino dosis recomendada 100 mg/kg/dosis y Poractante alfa con nombre comercial de Curosurf de origen Porcino dosis recomendada 100-200 mg/kg/dosis (1.25-2.5ml/kg). Aunque cualquier surfactante

produce resultados positivos, independientemente de su origen, como la reducción de la mortalidad y la morbilidad, estudios comparativos, como el de Soll y Blanco, han demostrado que el uso de surfactantes naturales se asocia con un menor número de muertes y aparición de neumotórax, este evento se asoció con la ausencia de SP-B y SP-C en los surfactantes de esta generación, las controversias del origen del surfactante pulmonar han sido interés de estudio constante por lo que J. Liu (38) expone las ventajas y perspectivas para el uso de surfactante pulmonar sintético los cuales son:

- **Suministro:** Con el desarrollo y la ampliación de la producción de proteínas recombinantes o análogas, el SLS enfrentará menos limitaciones de suministro que el surfactante de origen animal
- **Tiempo:** A medida que se desarrolla la infraestructura de la cadena de suministro, la producción de SLS puede proporcionar resultados más rápidos que el surfactante de origen animal (que requiere que los animales se gesten y maduren).
- **Costo:** La síntesis y el ensamblaje de componentes seleccionados se pueden diseñar con valor para reducir los costos más allá de lo que es posible con el abastecimiento de animales.
- **Seguridad:** Con el surfactante de origen animal, el riesgo de transferencia de patógenos desde el animal es difícil de eliminar. El uso de ingredientes sintéticos elimina este riesgo.
- **Ética:** La transición a la producción de SLS disminuiría la dependencia de los animales, con beneficios tanto para el bienestar animal como para la huella ambiental.
- **Personalización:** las formulaciones de SLS se pueden adaptar para tratar afecciones específicas o para adaptarse a características específicas del paciente.

El desarrollo del surfactante sintético busca ser el más utilizado en comparación con el surfactante de origen animal, por lo que para ello se han ido mejorando las formulas hasta llegar a una tercera generación del cual el surfactante CHF5633 es uno de estos, un estudio realizado por Rangasamy Ramanathan et al<sup>47</sup> en el que concluyen que el tratamiento con CHF5633 mostró eficacia y seguridad similares al poractant alfa el cual es un surfactante de origen animal en recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria de moderado a grave.<sup>38</sup>

En una revisión sistemática realizada en el año 2015 sobre la comparación de la administración de surfactantes encontraron diferencias significativas entre el extracto de surfactante pulmonar bovino (beractante) y el extracto de surfactante pulmonar porcino (poractante alfa). Las principales diferencias incluyen un aumento en el riesgo de mortalidad al alta, riesgo de muerte o de requerimiento de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual, riesgo de persistencia del ducto arterioso que requirió tratamiento y riesgo de recibir más de una dosis de surfactante cuando se utilizó surfactante pulmonar bovino; siendo la calidad de la evidencia moderada.

La mejoría demostrada con la administración de surfactante porcino comparado con el surfactante bovino podría deberse a las diferencias en la composición bioquímica y biofísica del extracto de surfactante porcino o al contenido mayor de fosfolípidos asociado con mayor dosis inicial del surfactante porcino. Pues en los resultados reportados en los análisis mostraron mejoría ligada al uso de mayores dosis iniciales de fosfolípidos por kilo de peso de surfactante porcino.

Hay poca información disponible que demuestre el costo beneficio con el uso de surfactante de derivados animales sobre otros. El hallazgo relevante en esta revisión sobre el impacto económico es que los pacientes que recibieron surfactante bovino ameritaron más de una dosis de surfactante comparado con los pacientes a quienes se les administro surfactante porcino.<sup>38</sup>

### **7.5.3. Tiempo de administración como mayor evidencia**

Tradicionalmente, se ha preferido la administración de surfactante en las primeras etapas de la dificultad respiratoria antes de las primeras 2 horas desde el nacimiento, una dosificación más temprana proporciona una dispersión pulmonar superior y minimiza la duración de la ventilación mecánica. Los metanálisis de ensayos que comparan la administración temprana versus tardía (dos o más horas después del nacimiento) de surfactante en recién nacidos prematuros que requieren ventilación mecánica demuestran una disminución del riesgo de neumotórax y enfisema intersticial pulmonar con la administración temprana.

La administración temprana reduce la mortalidad neonatal. En consecuencia, los recién nacidos con menos de 30 semanas de gestación estimada que requieran intubación endotraqueal por SDR deben recibir tratamiento temprano con surfactante. Un estudio realizado por S.Tejeira et al 49 realizado en RN menor a 32 semanas en los primeros minutos de vida posnacimiento sin pinzar el cordón e iniciando de inmediato apoyo nasal con presión positiva al final de la espiración la introducción de surfactante exógeno en la orofaringe antes del inicio de las primeras inspiraciones es una maniobra sencilla durante esta modalidad de manejo, mientras la circulación umbílico placentaria aún persiste.

Concluyeron que la administración de surfactante por vía orofaríngea en dosis profiláctica en los prematuros con mayor riesgo de presentar un SDR ha logrado disminuir la necesidad de intubación de rescate en los menores de 25 semanas, así como la incidencia de algunas de las complicaciones derivadas de la ventilación mecánica<sup>50</sup>. En un estudio realizado en Guatemala por Cardona en el que se comparó el uso de la dosis de profilaxis y de rescate.

En este estudio demostró datos de menor necesidad de PIM 81% con el uso de dosis profiláctica, comparado con 59% de mejoría con los que recibieron dosis de rescate, los valores de PaO<sub>2</sub> presenta mejoría 96% y 46% en los que recibieron dosis de rescate,

los requerimientos de FiO<sub>2</sub> disminuyen en 88% con dosis profiláctica y 60% con dosis de rescate, mejoría del patrón radiológico en un 83% con dosis de rescate y 66% con dosis profiláctica, menor tiempo de estancia en ventilación mecánica con dosis profiláctica comparado con dosis de rescate, menor dosis de surfactante con dosis profiláctica 73% y 53% de los que recibieron dosis de rescate, con diferencias estadísticamente significativas para los valores de P; al evaluar los efectos adversos 13% presentaron neumotórax con dosis profiláctica y 20% con dosis de rescate, al evaluar mortalidad y hemorragia pulmonar 10% presentan dicha complicación con dosis de rescate y 16% con dosis profiláctica sin ser una diferencia estadísticamente significativa.<sup>51</sup>

#### **7.5.4. Numero de dosis de surfactante**

En la mayoría de las guías internacionales de tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria en el neonato, se sugiere, la administración de una dosis de surfactante pulmonar, preferentemente por vías no invasivas, y, que solamente en algunos casos, en los que no ha mejorado la función respiratoria, con acidosis e hipoxemia persistentes, es prudente administrar una segunda y hasta tercera dosis de surfactante, con un intervalo de seis horas como mínimo para esto.

Sin embargo los recién nacidos con SDR establecido pueden beneficiarse de múltiples dosis de surfactante, los ensayos aleatorios de estrategias de dosis múltiples demuestran una incidencia reducida de neumotórax y una tendencia hacia una mortalidad reducida en comparación con la administración de una dosis única. Los criterios para la repetición de dosis clínicamente indicada son muy variables.

Lo más habitual es que los recién nacidos reciban dosis posteriores de surfactante a intervalos de 12 horas para aumentar el oxígeno inspirado >40 por ciento. Se debe administrar un máximo de tres dosis adicionales de beractant y dos dosis adicionales de calfactant o poractant alfa en las primeras 48 horas de vida (48). Una segunda y hasta una tercera dosis de surfactante deberá ser administrada en aquellos recién nacidos que en asistencia respiratoria mecánica requieran FIO<sub>2</sub> mayor a 40 % y/o MAP mayor a 7 como evidencia de la persistencia de SDR.<sup>51</sup>

#### **7.5.5. Uso de esteroides prenatales**

Uno de los mayores retos para el neonatólogo es el manejo respiratorio del recién nacido prematuro (RNPT), siendo la enfermedad de membrana hialina la afección príncipes en esta área. Para su prevención está indicada la administración de corticoides antenatales en mujeres con amenaza de parto prematuro y edad gestacional ≤34 semanas. Un único ciclo completo de corticoides antenatales (2 dosis de betametasona de 12mg cada 24h por vía im) ha demostrado reducir la morbimortalidad severa neonatal sin efectos secundarios a largo plazo.

El corticoide prenatal reduce el riesgo de dificultad para respirar, cuyo mayor beneficio se observa cuando el intervalo de tiempo entre el tratamiento y el parto se da entre las 48 horas y los siete días. La administración de corticoide prenatal en caso de amenaza de parto prematuro entre las 26 y 34 semanas, por dos días para promover la maduración pulmonar fetal y disminuir la mortalidad perinatal, la incidencia y severidad de síndrome de dificultad respiratoria y algunas complicaciones y secuelas, incluyendo hemorragia intraventricular.<sup>30</sup>

Se prefiere el uso de betametasona al de dexametasona, pero ambas son opciones viables, la betametasona IM administrada en dos dosis de 12 mg cada 24 horas por dos días o la dexametasona administrada en cuatro dosis de seis mg IM con un intervalo de 12 horas entre dosis por dos días. La repetición de un ciclo de esteroides puede ser apropiado si el primero fue administrado más de una o dos semanas antes y la gestación es entre < 32 -34 semanas, cuando otras indicaciones obstétricas aparecen.

Al momento de elegir uno de estos corticoides hay que tener en cuenta que la revisión de Cochrane sobre los corticoides prenatales para acelerar la maduración pulmonar fetal en mujeres con riesgo de parto prematuro sugiere que el tratamiento con betametasona provoca una mayor reducción del SDR que la dexametasona. El uso de dosis repetidas de corticoides en aquellas embarazadas que no han tenido aún el parto después de siete días no ha demostrado beneficios sobre la dosis única.

a. A pesar de que el uso de cursos repetidos de corticoesteroides prenatales disminuye el riesgo de SDR tipo I si se dan en los siete días siguientes del curso previo, los recién nacidos expuestos a cursos repetidos de esteroides prenatales tienen un menor peso y disminución del perímetro cefálico al nacimiento.<sup>50</sup> Los corticoesteroides prenatales son inductores de la madurez pulmonar a partir de que aceleran la síntesis del surfactante pulmonar, de ahí su importancia y su participación clave para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria, también promueven la diferenciación y maduración celular en otros órganos y sistema como el intestino, encéfalo, páncreas y piel.

El efecto bioquímico más conocido de los corticosteroides exógenos es la inducción de las células alveolares de tipo II, que son capaces de aumentar la producción de surfactante a través del aumento de la inducción de expresión de proteínas A, B, C y D y de todas las enzimas necesarias para la síntesis de fosfolípidos. Todas estas acciones resultan en el desarrollo de cuerpos lamelares que se secretan a la luz alveolar y aumentan el contenido de fosfatidilcolina saturada en la superficie activa del alvéolo, la administración materna de glucocorticoides ha demostrado mejoría en la maduración pulmonar fetal y reducción en el número de complicaciones neonatales.

## **7.6. CAPITULO 6: TECNICAS DE ADMINISTRACION DE SURFACTANTE PULMONAR**

Uno de los principales avances para el tratamiento de la dificultad respiratoria estriba en el desarrollo de surfactante pulmonar exógeno, cuyo primer empleo exitoso en humanos se realizó en 1980 por Fujiwara, habitualmente, el tensioactivo se administra a través de un tubo endotraqueal, pero en los últimos años se desarrollaron nuevos métodos menos invasivos para su administración y evitar la intubación endotraqueal, la ventilación mecánica (VM) invasiva y sus complicaciones.

La primera descripción para la administración de surfactante con técnica mínimamente invasiva se describió por Verder en 1992, como una alternativa a la técnica INSURE (acrónimo en inglés de Intubation-Surfactant-Extubation), la cual disminuía la estadía del paciente en la ventilación, pero requería de una intubación endotraqueal para la instilación del surfactante.

Posteriormente, en Alemania, se describió la técnica LISA (por sus siglas en inglés, Less Invasive Surfactant Administration), en la cual se cateterizaba la tráquea con una sonda de alimentación y a través de esta se instilaba el medicamento. Para lograr una fácil inserción de la sonda en la tráquea se empleaba la pinza de Magill, años más tarde en 2007, se puntualizó una variante de la técnica anterior, en la cual se reemplazaba la sonda nasogástrica por un angiocatéter y se prescindía de la pinza de Magill; surgió así el denominado método MIST.

MIST por sus siglas en inglés, Minimal Invasive Surfactant Therapy. Los principales métodos mínimamente invasivos descritos en la literatura para la administración del surfactante incluyeron la instilación nasofaríngea, la administración mediante una máscara laríngea, la aerosolización y la cateterización traqueal; esta última resultó una de las técnicas más empleadas en la actualidad en diferentes regiones de Europa.<sup>52</sup>

### **7.6.1. Técnica INSURE**

La técnica INSURE “INTubación-SURfactante-Extubación” surgió del uso de CPAP y de la necesidad de administrar surfactante, fué descrita por primera vez en 1992 por el grupo danés de Verder y colaboradores; este procedimiento como su propio nombre indica, consiste en intubar al paciente durante un tiempo limitado para completar la administración de surfactante y extubarlo para continuar con la ventilación no invasiva. A pesar de que mediante el uso de ese método se observa una disminución de la morbilidad, puede presentar complicaciones por la extubación y sedación.

Un estudio de 2014, en el que participaron 14 recién nacidos prematuros diagnosticados con SDR, comparó los efectos clínicos entre la VM y la técnica INSURE. El grupo control, tratado con VM, tuvo una tasa de dependencia ventilatoria tres veces

mayor que el grupo tratado con la técnica INSURE. La ocurrencia de conducto arterioso permeable y hemorragia intraventricular, también fue menor en el grupo tratado con INSURE. Los parámetros restantes de la DBP, neumotórax y tasa de mortalidad, también se redujeron, aunque de manera menos significativa, con un valor de p más alto.

Por tanto, la técnica INSURE es la primera opción siempre que se cumplan las condiciones para su aplicación. A pesar de su éxito y de ser el abordaje principal actualmente, esta técnica sigue requiriendo intubación y sedación, por lo que es posible la administración de surfactante (aunque sea por breves instantes), y muchas veces no es posible completar la última etapa de la técnica, la entubación, declarando así el fracaso del método INSURE.

Procedimiento de la Técnica INSURE (Intubación, administración de surfactante y extubación):

- Posicionar la cabeza en ligera extensión.
- Sedación: Administrar fentanilo 0,5 mcg/kg ev en al menos 6 minutos en bomba de infusión continua para disminuir probabilidad de tórax leñoso.
- Introducir el tubo endotraqueal (TET) mediante laringoscopia.
- Evaluar la posición del TET: aumento rápido de la frecuencia cardiaca y de la saturación de oxígeno, presencia de movimientos torácicos y simetría a la auscultación de los pulmones.
- Observar detector de CO<sub>2</sub> si se cuenta con disponibilidad.
- Administración de Surfactante.
- Administrar el surfactante a través del TET durante 2 a 3 minutos, en al menos 3 bolos o alícuotas, realizando pausas de 10 segundos a entre cada bolo.
- La administración de ventilación por el TET durante el procedimiento debe ser con Presión Controlada, usando reanimador con pieza en T o bolsa autoinflable con válvula de PEEP y manómetro de PIM. Aplicar presiones y FiO<sub>2</sub> similares a las que necesitaba el RN previo al procedimiento.
- Retirar el TET si el RN tiene buen patrón respiratorio, FiO<sub>2</sub> menor de 30% para SO<sub>2</sub> 90- 95 y conectarlo a CPAP-B o con dispositivo de resucitador manual con pieza en T.

La técnica INSURE requiere de la intubación, la que no está exenta de riesgos, principalmente en prematuros muy pequeños y cuando es realizada por personal inexperto o en formación, la intubación orotraqueal interfiere con la transición cardiopulmonar normal, expone al neonato a la hiperoxia y la hiperventilación, es invasiva, dolorosa y estresante, puede causar bradicardia y alteraciones del flujo cerebral, trauma de tejidos blandos y requiere de analgesia y sedación que pueden causar depresión respiratoria.

### **7.6.2. Métodos menos invasivos para la administración de surfactante**

Se consideran métodos menos invasivos de administración todas aquellas formas de instilar el producto tensioactivo sin la utilización de un TET tubo endotraqueal a través del cual se ventile al paciente. Se describen cuatro métodos de administrar el surfactante exógeno de manera menos invasiva siendo los siguientes: administración orofaríngea, la aerosolización del surfactante, la administración a través de máscara laríngea y la administración mediante un catéter introducido en la tráquea; a excepción de la aerosolización, ninguno es no invasivo.

La administración orofaríngea antes del inicio de las primeras inspiraciones al nacer, en niños con riesgo de desarrollar dificultad respiratoria, resulta uno de los métodos menos invasivos y se realiza mientras la circulación umbílico-placentaria persiste porque aún no se mantiene pinzado el cordón umbilical, lo cual facilita una transición cardiovascular más estable. La técnica, como tal, consiste en la administración de surfactante a dosis habituales mediante un catéter fino a través de la boca, que se instila en la orofaringe con la ayuda de una jeringuilla en el momento del nacimiento, antes de la primera respiración y aun sin encontrarse pinzado el cordón umbilical.

Otro de los métodos menos invasivos consiste en la administración del surfactante en forma de aerosol, considerado el de menor intervención, pues no requiere instrumentación de las vías aéreas superiores. Se utilizan diferentes tipos de nebulizadores para su administración sin que se alteraran las características biofísicas o composición bioquímica. Este método demuestra ser efectivo y factible durante el tratamiento ventilatorio con diferentes modalidades no invasivas como nCPAP, ventilación con presión positiva intermitente nasal (VPPIn) y alto flujo con cánula nasal (AFCn).

La nebulización, que constituye un método verdaderamente no invasivo de administración de surfactante, evita cualquier manipulación de las vías respiratorias. Además, los datos de modelos animales sugieren una mejor distribución del surfactante y efectos secundarios hemodinámicos sistémicos y cerebrales menores. Han pasado casi 60 años desde que Robillard et al. informaron sobre la aerosolización directa de dipalmitoilfosfatidilcolina sintética en las incubadoras de 11 bebés prematuros con SDR.

Este primer estudio no controlado encontró signos cada vez menores de SDR en 8 de estos bebés. Aunque los primeros estudios posteriores no mostraron efectos beneficiosos del aerosol de dipalmitoil-fosfatidilcolina en el SDR neonatal y desalentaron la aerosolización de surfactante, estudios posteriores en modelos animales e in vitro ayudaron a desarrollar dispositivos de aerosol eficientes y establecer una deposición pulmonar adecuada, que reavivó el interés junto con la implementación gradual de CPAP y ventilación no invasiva en la práctica neonatal.<sup>59</sup>

Las dificultades en la deposición pulmonar y distribución del surfactante en aerosol surgen del tamaño de las partículas, la dosis y la estabilidad de la formulación durante la nebulización, las tasas de recuperación dependientes del nebulizador y la pérdida de surfactante en el dispositivo, la orofaringe, el esófago y el aire exhalado, sin embargo la terapia con nebulización apunta a ser un tratamiento prometedor ya que se evitaría toda invasión respiratoria, sin embargo aún existen pocos estudios que permitan aplicarlo a la práctica

La administración a través de una máscara laríngea, otro de los métodos menos invasivos utilizados, demostraba, en una de las primeras investigaciones publicadas, una mejoría en los índices de oxigenación, y otros estudios posteriores también mostraban resultados favorables relacionados con complicaciones a corto plazo. Esta alternativa consiste en introducir en las vías respiratorias superiores del lactante un tubo denominado mascarilla laríngea, que se ajusta a la laringe del lactante (el tubo situado justo encima de la tráquea) y permite la asistencia respiratoria y la administración de tensioactivo. Esta técnica se considera menos compleja desde el punto de vista técnico.<sup>53</sup>

Otro dato de interés consiste en que no existen dispositivos con las medidas específicas para recién nacidos bajo peso extremo en los que resulta más frecuente la utilización de surfactante. A lo anterior se adiciona la imposibilidad de confirmar la ubicación, cuando se coloca, de la máscara laríngea sobre el orificio de la tráquea, lo cual se menciona en diversos estudios realizados como una de las dificultades en este proceder.

Para la administración de surfactante mediante máscara laríngea es utilizada la técnica SALSA, por sus siglas en inglés que traducidas al español significa “Suministro de surfactante por vía aérea laríngea o supraglótica”. Las pautas a favor de la administración de surfactante pulmonar mediante mascarilla laríngea (ML) son las siguientes: el uso de ML es factible para administrar surfactante, el tiempo de procedimiento es igual o menor al de colocación de un TET, no requiere laringoscopia, no requiere analgésicos o sedantes, permite continuar la terapéutica con CPAP, es una vía aérea segura para proveer VPP en caso de ser necesario.

Mientras que las pautas en contra son las siguientes: no asegura que el volumen (dosis) administrada llegue 100% a los pulmones, tiene la limitante del tamaño para los pacientes  $\leq 1000-1200$  grs., requiere la administración rutinaria de VPP durante la administración del surfactante.<sup>59</sup>

Un estudio realizado por Abdel Latif en el que tuvo por objetivo saber si la administración de tensioactivo a través de una mascarilla laríngea en comparación con el tratamiento simulado (placebo), ningún tratamiento o la administración de tensioactivo a través de un tubo endotraqueal u otros métodos menos invasivos administrados a recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria o en riesgo de

padecerlo podría mejorar la supervivencia. También se quiso saber si reducía el riesgo de desarrollar una afección pulmonar crónica llamada displasia broncopulmonar (DBP) o la duración de la ventilación mecánica y otros desenlaces, como cualquier efecto nocivo.

Identificó ocho estudios que investigaron este tratamiento en 510 recién nacidos prematuros, la administración del agente tensioactivo mediante mascarilla laríngea podría reducir la necesidad de ventilación mecánica en cualquier momento en comparación con la administración de tensioactivos mediante tubo endotraqueal. Además, se observó que la administración de tensioactivos mediante mascarilla laríngea probablemente reduce la necesidad de ventilación mecánica en cualquier momento en comparación con no administrar un agente tensioactivo. No se informó sobre desenlaces a largo plazo. Ningún ensayo comparó el tensioactivo administrado por mascarilla laríngea con el tensioactivo administrado por un catéter fino. Dados los resultados alentadores de estos ensayos, estaría justificado realizar ensayos de alta calidad sobre la administración de tensioactivo mediante máscara laríngea en lactantes muy prematuros con o en riesgo de síndrome de dificultad respiratoria.<sup>59</sup>

Los métodos mínimamente invasivos están encaminados a evitar la ventilación mecánica, ya que este procedimiento supone más riesgos y daños para el recién nacido, por ello es importante que se describa el daño secundario a la intubación y ventilación mecánica, La intubación es un procedimiento extensamente utilizado en el ámbito de los cuidados neonatales, de manera que los neonatólogos están ampliamente familiarizados con el mismo, por lo que la administración de surfactante a través de esta vía no exige un proceso de aprendizaje puesto que forma parte de la práctica habitual.

La intubación del paciente permite además, mantener asegurada la vía aérea durante la administración del tratamiento. Sin embargo, a pesar de las posibles ventajas que supone el empleo de la técnica INSURE es importante destacar que la técnica de intubación para la administración del surfactante no está exenta de riesgos. Éstos incluyen por una parte aquellos derivados del procedimiento de la intubación, tanto los inherentes al efecto mecánico de la colocación de un tubo traqueal (traumatismo directo con laceración de la vía aérea, hemorragia), como los secundarios a la medicación administrada para este propósito.

Por otra parte, se encuentran los efectos secundarios del soporte ventilatorio subsecuente, que, como ya se ha explicado con anterioridad, pueden ser el inicio de una lesión pulmonar que se prolongue mucho más allá del momento de la fase aguda del distrés respiratorio. Además, es bien conocido que la intubación produce estrés en el recién nacido y cambios hemodinámicos. Además de los Efectos secundarios de la premedicación, ya que Durante el proceso de intubación puede producirse hipoxemia por ausencia de soporte ventilatorio durante el proceso, bradicardia por estímulo vagal del laringoscopio sobre la hipofaringe, hipertensión intracraneal por activación refleja de la vía aérea e hipertensión sistémica e hipertensión pulmonar por mecanismos de estrés.

### 7.6.3. Técnica LISA

El método LISA fue redescubierto unos 10 años después de su descripción inicial por Kribs et al. y a partir de 2003 también se utilizó LISA en Lübeck. La Red Neonatal Alemana (GNN) facilitó los ensayos aleatorios iniciales (ensayos AMV y NINSAPP) y estudios observacionales adicionales sobre LISA que subrayaron que LISA también estaba lista para su uso rutinario en UCI neonatales (UCIN).

La cohorte de bebés tratados con LISA documentada en el GNN ha aumentado a más de 5000 pacientes en la actualidad. Más del 50% de todos los tratamientos con surfactante se realizan con LISA en Alemania y el interés internacional en esta técnica ha aumentado considerablemente con estudios que informan resultados de LISA en, por ejemplo, Austria, Australia, Turquía, España, Irán y China. Tanto las directrices nacionales alemanas como las recientes europeas para la terapia de reemplazo de surfactante mencionan a LISA como el método de elección para la administración de surfactante en bebés con SDR.

Por lo que ante la necesidad de profundizar en el procedimiento de cateterización traqueal se han desarrollado diferentes métodos. Kribs et al. Propusieron la administración de surfactante a través de la técnica conocida como método Cologne, que consiste en introducir una sonda nasogástrica (SNG) de 4-5 FG en la tráquea con la ayuda de unas pinzas de Magill.<sup>54,55</sup>

De esta manera, tras canalizar la tráquea, se retira el laringoscopio, se administra el surfactante y después se retira la SNG, manteniendo en todo momento al paciente conectado a la VNI. Esta técnica supone una dificultad añadida a los profesionales no habituados al uso de pinza. Una variante del método de Cologne es el conocido como Take Care, que utiliza también una SNG de 5FG pero se prescinde del uso de las pinzas de Magill.

Procedimiento para realizar técnica LISA:

- El RN debe estar termorregulando.
- Mantener CPAP.
- Instalar vía venosa y sonda gástrica fijada al mentón.
- Preparación: Extender campo estéril o Llenar jeringa de surfactante precalentado a temperatura corporal, Sonda de alimentación 4 French. La sonda debe tener una marca a 1,5 cm de la punta, la cual se dejará a nivel de las cuerdas vocales. Esta marca la puede realizar un ayudante con lápiz marcador permanente o de cera. Como alternativa se puede cortar la sonda 1,5 cm distal a la última marca que viene de fábrica, cuidando de realizar el corte lo más vertical posible para evitar que la punta quede en bisel.

- Sedación: Administrar fentanilo 0,5 mcg/kg ev en al menos 6 minutos en bomba de infusión continua para disminuir probabilidad de tórax leñoso.
- Introducción Sonda: Posicionar la cabeza o Pinzar la sonda a aprox. 3 cm de la punta con pinza Magill en un ángulo de 120°, introducir la sonda en tráquea mediante laringoscopia.
- Dejar marca a nivel de cuerdas vocales, primero retirar pinza Magill con la precaución de no retirar la sonda accidentalmente, fijar la sonda con los dedos, remover laringoscopio, fijar con tela en H en comisura.
- Administración Surfactante: Administrar el surfactante durante 2 a 3 minutos, en al menos 3 bolos, realizando pausas de 10 seg. entre cada bolo, intentar coincidir la instilación del surfactante con las inspiraciones del paciente.
- Administrar CPAP con al menos 6 cmH<sub>2</sub>O durante la instilación del surfactante cerrando la boca del RN o Puede administrarse estimulación para promover respiración espontánea y evitar VPP a menos que FC sea < 100 l\*min.
- SpO<sub>2</sub> < 80% ,estabilizar con máscara y tubo de reanimación en T o en su defecto con bolsa autoinflable con manómetro de PIM y válvula de PEEP, continuar procedimiento una vez estabilizado el RN.
- Al terminar, aspirar sonda gástrica para asegurarse que surfactante no se fue a estómago.
- Retirar sonda de administración de surfactante.

#### **7.6.4. Técnica MIST**

MIST (Terapia con surfactante mínimamente invasiva) consiste en la administración de surfactante a través de un catéter más rígido fino posicionado en la tráquea, usando un laringoscopio sin pinza de magyl, mientras él bebe está en CPAP respirando espontáneamente, evidenciando así que para esta técnica con diferencia de LISA usa un catéter más rígido para evitar el uso de la pinza magyl.

Una variante de la técnica MIST es el Método Hobart en el que se utiliza un angiocatéter 16 G (Gauge (unidad de medida para describir el diámetro)), este es más rígido que una SNG, lo que permite ejercer un mayor control en la dirección del catéter introduciéndolo directamente a través de las cuerdas vocales y administrar el surfactante manteniendo al paciente en ventilación no invasiva (VNI).<sup>56</sup>

Actualmente, las empresas han desarrollado catéteres rectos (Lisacath) o con punta angulada (Surfcath) que son fáciles de usar por vía oral. Estos catéteres son relativamente rígidos, por lo que no se necesitan dispositivos adicionales para introducir la punta a través de las cuerdas vocales. Recientemente han llegado al mercado introductores especiales (Neocath) que permiten deslizar un catéter fino y suave desde la punta después de que el dispositivo se ha colocado delante de la laringe y dispositivos para guiar el catéter durante la videolaringoscopia.

### Procedimiento para realizar técnica MIST:

- Extender campo estéril para colocar todo el material necesario y el operador debe realizar todo el procedimiento con condiciones de asepsia como un adecuado lavado de manos, empleo de bata estéril, gorro, mascarilla y guantes estériles.
- Durante todo el procedimiento, el paciente debe estar conectado a ventilación no invasiva en modalidad CPAP, con el objetivo de mantener una adecuada capacidad residual funcional, y la interface utilizada debe permitir la realización de la laringoscopia sin dificultad.
- Garantizar una monitorización constante de las saturaciones de oxígeno y de la frecuencia cardíaca durante todo el procedimiento.
- Posicionar al neonato en decúbito supino, con la cabeza en la línea media.
- Colocar sonda orogástrica y fijarla adecuadamente.
- Calcular la dosis de Surfacen a la dosis habitual de 100 mg/kg de peso y una vez diluido cargar la dosis total en una jeringuilla de 10 o 20 mL.
- Realizar laringoscopia directa e introducir el catéter umbilical a través de las cuerdas vocales (dentro de la tráquea) con una profundidad de 1,5 cm en neonatos menores de 27 semanas de edad gestacional o 2,0 cm en neonatos mayores de 27 semanas de edad gestacional.
- En caso de no poder insertar el catéter dentro de la tráquea, o que el paciente realice bradicardia durante la laringoscopia se debe interrumpir de inmediato el procedimiento de forma temporal.
- Es importante señalar que cada intento de cateterización traqueal no debe exceder los 30 seg de duración y no se deben realizar más de tres intentos.
- Una vez cateterizada la tráquea, se retira el laringoscopio gentilmente, se inmoviliza el catéter sujetándolo firmemente con los dedos a nivel de los labios y se coloca un rodillo debajo de los hombros del neonato para minimizar la posibilidad de reflujo de surfactante hacia la vía digestiva.
- Inmediatamente se conecta al catéter la jeringuilla con el surfactante previamente cargado y se procede a iniciar la instilación continua y lenta del total de la dosis calculada de surfactante, aproximadamente durante 1-3 min mientras un ayudante aspira continuamente la sonda orogástrica previamente colocada para detectar reflujo de surfactante hacia vía digestiva durante su administración.
- En caso de que el neonato presente de saturación se puede incrementar la FiO<sub>2</sub>, si comienza con respiración irregular, se disminuye la velocidad de infusión, pero si se produce reflujo de surfactante hacia vía digestiva, apneas o desaturación por debajo de 70 % se interrumpe inmediatamente el procedimiento extrayendo el catéter de la vía aérea y una vez que el paciente recupere el esfuerzo respiratorio y el estado de oxigenación a los parámetros que tenía previo al inicio del proceder,

se puede volver a realizar el procedimiento para completar la administración del resto de la dosis.

- Una vez infundido completamente, se debe aspirar 1 mL de aire con la misma jeringuilla y pasarlo a través del catéter para impulsar el surfactante restante que queda en su interior y garantizar que se administre completamente la dosis calculada.
- Culminado el procedimiento, se retira delicadamente el catéter de la vía aérea y se mantiene al neonato en ventilación con CPAP.

Un estudio realizado por F.J. Canals et.al. concluyen que la técnicas MIST con angiocatéter (método Hobart), es una técnica segura y efectiva, que permite reducir las necesidades de FiO<sub>2</sub>. El hecho de ser una técnica mínimamente invasiva posibilita priorizar la administración de surfactante sin ser necesario intubar ni canalizar un acceso venoso previamente para iniciar medicación, de forma que hace posible el introducir el surfactante de forma más precoz que con otras técnicas.<sup>57</sup>

Las principales complicaciones que se pueden presentar con la utilización de los métodos LISA o MIST son: apnea, bradicardia, eventos de hipoxia con desaturación de oxígeno, reflujo de surfactante, mala distribución del surfactante, necesidad de ventilación manual, fallo de la técnica con necesidad de intubación endotraqueal, hemorragia pulmonar, náuseas y tos. Durante la cateterización traqueal los eventos de hipoxia resultan una complicación frecuente y que aproximadamente entre 40-60 % pueden presentar una disminución de la saturación de oxígeno por debajo de 80 %.

En síntesis las técnicas LISA y MIST son métodos menos invasivos que los métodos tradicionales de administración de surfactante, los cuales requieren intubación y ventilación mecánica. En esta, el surfactante se administra a través de un tubo delgado que se inserta en la tráquea del bebé mientras respira por sí mismo, con soporte de CPAP (presión positiva continua en la vía respiratoria) o con una mínima asistencia ventilatoria. Esta técnica tiene como objetivo reducir el trauma y las lesiones asociadas con la ventilación mecánica y promover una mejor adaptación y recuperación del recién nacido.

Estas técnicas tienen el mismo objetivo, evitar la intubación y la ventilación mecánica, por lo que lo único que las diferencia es el tipo de dispositivo a utilizar para la administración de surfactante, es decir si para su aplicación se utilizara sonda nasogástrica, catéter rígido, catéter umbilical y el uso de la pinza magill; la técnica LISA implicar usar un catéter flexible y el uso de la pinza, mientras que la técnica MIST el uso de un catéter más rígido, sin la utilización de la pinza magill, el desarrollo de estas técnicas buscan invadir lo menos posible al recién nacido prematuro.

## **7.7. CAPITULO 7: COMPARACION DE LAS TECNICAS MAS UTILIZADAS: INSURE FRENTE A TECNICA LISA y MIST**

En la primera década de la terapia de reemplazo, la administración en bolo de surfactante durante la ventilación mecánica fue el método de elección. En la década de 1990, la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) se hizo cada vez más popular, especialmente en Escandinavia. En 1992, se describió por primera vez un “método de administración de surfactante con catéter pequeño”.

Sin embargo, se creía que era necesario al menos un intervalo corto de ventilación con presión positiva para mover el surfactante desde las vías respiratorias centrales a la periferia pulmonar, por lo que se desarrolló el método INSURE (Intubate SURfactant Extubate). Sin embargo, con INSURE la laringoscopia y la intubación con un tubo endotraqueal estándar de gran diámetro se realizan acompañadas de analgesia y sedación. Después de la administración en bolo de surfactante, los bebés son ventilados con máscaras de válvula de bolsa y/o conectados a un ventilador mecánico que suministra volúmenes de gas con la ayuda de presión positiva al menos durante un breve intervalo.

En ese sentido, INSURE es diferente y más invasivo que LISA. Cuando la CPAP se hizo más popular incluso para los bebés prematuros, se hizo evidente que el fracaso de la CPAP debido al SDR, es decir, la deficiencia de surfactante, es común, especialmente en los bebés más inmaduros. Esto impulsó la búsqueda de la técnica LISA con el objetivo de proporcionar de manera efectiva una dosis adecuada de surfactante mientras el bebé respira espontáneamente con el apoyo de CPAP.

Se ha demostrado que LISA reduce la necesidad de ventilación mecánica en los ensayos controlados aleatorios AMV y NINSAPP. Un estudio observacional que utilizó un diseño de pares pareados en más de 1.000 lactantes demostró que este efecto es sólido en la práctica clínica también fuera del ámbito específico de los ensayos. La eficacia de LISA para prevenir la ventilación mecánica en las primeras 72 h depende en gran medida de la edad gestacional. Algunos de los lactantes más inmaduros necesitan intubación después de los primeros días de vida, principalmente por apnea y/o fatiga muscular.

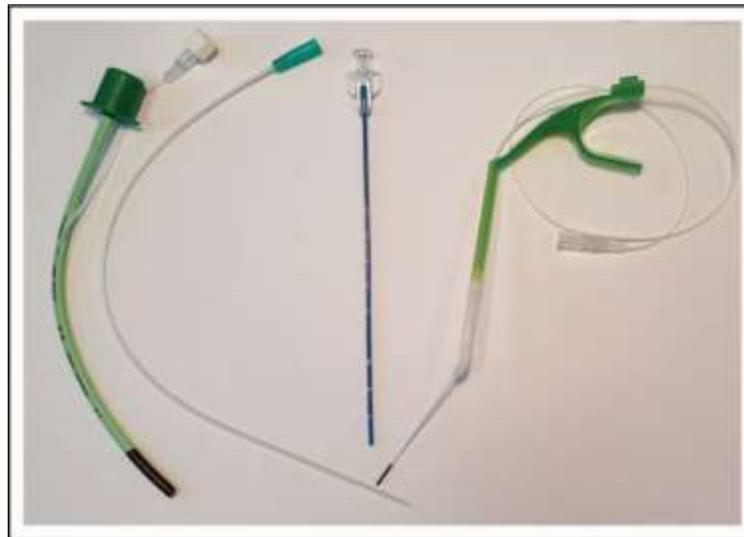
Sin embargo, la baja tasa de hemorragia intracraneal (HIC), por ejemplo, en el grupo LISA del ensayo NINSAPP apunta en la dirección de que la adaptación circulatoria postnatal bajo respiración espontánea es una ventaja potencial también para los bebés más pequeños. Los metaanálisis señalan que LISA es superior a la CPAP sola o a la técnica INSURE tanto en términos de evitar la displasia broncopulmonar (DBP) como la HIC.

Sin embargo, la calidad de algunos de los estudios incluidos en estos metanálisis fue cuestionable, por lo que aún se necesitan más estudios controlados aleatorios confirmativos, LISA se diferencia de otros modos de administración de surfactante en que permite al bebé seguir respirando y utilizar la función fisiológica de la laringe sin obstrucción (casi completa) por un tubo endotraqueal de mayor diámetro.

### 7.7.1. Forma de aplicación de la técnica

Una de las principales diferencias en las distintas técnicas de administración de surfactante pulmonar son los dispositivos para la instilación de surfactante, por lo que en la siguiente figura se muestran los dispositivos utilizados mediante el método estándar INSURE y menos invasivo de administración de surfactante LISA y MIST: De izquierda a derecha: tubo endotraqueal tamaño 2,5 (diámetro exterior 4,1 mm, catéter de succión suave 5 French (diámetro exterior: 1,7 mm, catéter recto más rígido (Lisacath) (exterior diámetro 1,7 mm) y dispositivo especial (Neofact) con catéter de 3,5 French (diámetro exterior: 1,2 mm) que se desliza hacia afuera desde la punta. Lisacath y Neofact tienen puntas especiales más suaves para evitar lesiones.<sup>55</sup>

Figura 8: Dispositivos para la instilación de surfactante mediante el método estándar y menos invasivo de administración de surfactante.



Fuente: E. Erting 2020.

El surfactante tiene propiedades de dispersión únicas una vez que se instila en las vías respiratorias grandes, a partir de experimentos con animales, se sabe que la infusión de surfactante a velocidades demasiado lentas da como resultado una distribución menos uniforme en comparación con el enfoque en bolo. La instilación de surfactante con LISA normalmente se puede completar en menos de 60 segundos, en raras ocasiones se necesitan 2 minutos o más cuando se produce bradicardia/apnea intermitente y es

necesario ralentizar la inyección, no hay datos que comparen diferentes velocidades de administración de surfactante con LISA.

En un estudio realizado durante el período de julio de 2015 a diciembre de 2017 se realizó en el Hospital Materno Infantil Ramón Sardá un estudio aleatorizado y controlado en RNP de 26 0/7 a 33 6/7 semanas de edad gestacional (EG) al nacer con SDR que requirieron la utilización de surfactante, asignándose en forma aleatoria la forma de administración (LISA modificada o INSURE). Se compararon las variables demográficas y la evolución clínica en ambos grupos, en el que concluyen que permite demostrar que ambas técnicas de administración de surfactante presentaron resultados similares, sin resultados negativos ni efectos adversos que contraindiquen el empleo de la técnica mínimamente invasiva; este estudio es uno de los pocos realizados en Latinoamérica.

### **7.7.2. Analgesia y sedación durante el procedimiento de administración de surfactante pulmonar**

Debe quedar claro que el uso de LISA no excluye la analgesia y/o la sedación, el estrés y el dolor en el período neonatal pueden tener efectos negativos a largo plazo y deben evitarse siempre que sea posible. Actualmente, en Alemania, en lactantes de menos de 26 semanas, la mayoría de los centros realizan el primer intento de LISA sin analgesia. Si el bebé tiene dificultades, se utilizan analgesia y sedación para el segundo intento. A menudo se utilizan métodos no farmacológicos de analgesia como posicionamiento, y/o soluciones de sacarosa.

En los lactantes más maduros y vigorosos, parece prudente utilizar analgesia y sedación de inmediato. Hasta el momento, no existe una combinación ideal de fármacos que permita analgesia y sedación con un inicio rápido, una duración corta, sin supresión de la respiración espontánea y un perfil de seguridad general favorable a corto y largo plazo. Esto se refleja en el hecho de que se han estudiado una variedad de fármacos con fines de analgesia/sedación durante INSURE o LISA; fentanilo, la ketamina y el propofol fueron los medicamentos más utilizados.

Los primeros estudios indican que estos medicamentos pueden ayudar a reducir las puntuaciones de dolor, pero, por otro lado, interfieren con la respiración espontánea y aumentan el número de bebés que necesitan asistencia respiratoria/ventilación mecánica durante LISA. Por lo tanto, los patrones de práctica en el uso de estos medicamentos varían ampliamente entre países y UCIN. De acuerdo al consenso europeo sobre el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria LISA es el modo preferido de administración de surfactante para bebés que respiran espontáneamente con CPAP, siempre que los médicos tengan experiencia con esta técnica.

El procedimiento INSURE comprende intubación seguida de la administración de surfactante y extubación temprana, este enfoque utiliza sedantes de acción corta para la intubación, lo que permite la extubación al soporte respiratorio no invasivo inmediatamente después de la administración del surfactante, dado que en los estudios de Verder este enfoque ha sido ampliamente adoptado, se minimiza el período de ventilación mecánica.

La reversión de la sedación o el uso de sedantes de acción muy corta permiten un rápido retorno a la respiración espontánea. Sin embargo, solo alrededor del 30% de los bebés prematuros menores de 32 semanas de EG se tratan con éxito con el procedimiento INSURE, mientras que dos de cada tres pacientes requieren períodos más prolongados de ventilación o reintubación, debido al efecto de los sedantes, el intercambio de gases deficiente a pesar de la ventilación mecánica continua durante el procedimiento o agotamiento.

Se recomienda en todos los recién nacidos prematuros que presenten respiraciones espontáneas comenzar con la aplicación de CPAP precoz para disminuir el empleo e injuria ocasionada por la ventilación mecánica. Varios estudios han demostrado los beneficios potenciales de comenzar con el uso de CPAP como estrategia de soporte ventilatorio en el grupo de recién nacidos prematuros que corren mayor riesgo de desarrollar SDR. El uso de CPAP sistemático y precoz en menores de 31 semanas de EG, disminuye la posibilidad de requerir ventilación mecánica, el uso de surfactante y el riesgo de reintubación.<sup>58</sup>

El empleo de CPAP y surfactante de rescate temprano, deben ser consideradas estrategias iniciales en los prematuros con SDR. En las unidades de cuidado intensivo neonatal, gran parte del apoyo al paciente está relacionado con la provisión adecuada de terapia respiratoria y el nivel de intervención así como el método ventilatorio se decidirá en dependencia del déficit respiratorio del paciente. La cantidad de oxígeno suplementario estará dada según la necesidad del paciente para mantener una PAO<sub>2</sub> adecuada.<sup>58</sup>

### **7.7.3. Efectos adversos**

Bajo la condición de que LISA sea realizada por neonatólogos con experiencia en el manejo de las vías respiratorias, existen pocos efectos secundarios agudos. Si no se insertaba el catéter a través de las cuerdas vocales en el primer intento, se observaron reflujo de surfactante significativo, desaturaciones agudas, bradicardia y/o necesidad de ventilación con presión positiva durante LISA en menos del 10%, a más del 30% de los pacientes.

La apnea corta, la hipoxia y la bradicardia a menudo se pueden controlar disminuyendo la velocidad de inyección/interrumpiendo la administración de surfactante o, si es necesario, mediante un par de respiraciones manuales a través de un dispositivo CPAP que, según nuestra experiencia, debe permanecer en su lugar durante el procedimiento LISA. Los estudios con monitorización continua de la saturación y la saturación regional (por ejemplo, también cerebral) mediante espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS) parecen indicar que la laringoscopia es más a menudo la fuente de efectos secundarios que la propia instilación de surfactante.

El único efecto adverso potencial observado hasta el momento fue un ligero aumento en la tasa de perforación intestinal focal (PIF) en un subconjunto de lactantes nacidos a las 23 y 24 semanas de gestación que recibieron LISA. Este hallazgo puede estar relacionado con la distensión de la frágil pared intestinal como consecuencia de la presión positiva al final de la espiración aplicada durante la ventilación no invasiva, pero claramente esto debe seguirse con más detalle.

#### **7.7.4. Complicaciones**

Ante la administración de la terapia con surfactante, tanto en terapia de rescate o profiláctica existen riesgo de complicaciones, los efectos pueden ser transitorios; entre ellos están: la obstrucción de la vía aérea de forma aguda, debido a la presencia del catéter, esto puede tener pronta corrección. También puede presentar hemorragia pulmonar por la disminución sistémica o efectos citotóxicos directos. El recién nacido después de la administración de surfactante pulmonar presenta bradicardia transitoria, vasoconstricción, hipoxemia, hipercapnia, apnea y obstrucción del tubo endotraqueal.

Cuando se administra el surfactante con las diferentes técnicas de administración, existe el riesgo que haya una disminución transitoria del flujo sanguíneo cerebral sin aumentar el riesgo de hemorragia intraventricular. Con la administración de los surfactantes pulmonares naturales se ha documentado que pueden generar respuesta inmune contra proteínas extrañas o la transición de agentes infecciosos como los son los priones o virus.<sup>58</sup>

Existen algunas situaciones que constituyen contraindicaciones absolutas para la realización de la técnica LISA y MIST las cuales son: la existencia de dificultad respiratoria severa con requerimiento de altas concentraciones de oxígeno con  $FiO_2 > 40$  a  $50\%$  en pretérminos menores de 30 semanas, o  $FiO_2 > 60\%$  en el resto de los prematuros, lo cual demanda una asistencia ventilatoria invasiva; la presencia de malformaciones congénitas maxilofaciales, de vías respiratorias o pulmonares y la no existencia de un personal entrenado para la realización del proceder.

## 8. CONCLUSIONES

1. Las distintas técnicas para la administración de surfactante pulmonar tienen evidencia de ser seguras para los recién nacidos pre término diagnosticados con síndrome dificultad respiratoria, ya que el desarrollo de las nuevas técnicas buscan perfeccionar las técnicas ya existentes, las cuales previamente han demostrado su seguridad de utilización.
2. El beneficio que presentan las técnicas de administración de surfactante pulmonar radica en que todas pueden ser aplicables para los hospitales de nuestro país y departamento, puesto que los distintos suministros necesarios, se encuentran disponibles en áreas de cuidados intensivos neonatales, sin embargo se requiere de forma estricta que estas sean ejecutadas por personal capacitado.
3. La eficacia de las técnicas de administración de surfactante pulmonar se ve comprometida con superioridad por factores de riesgo del recién nacido tales como: peso muy bajo al nacer, peso extremadamente muy bajo al nacer y edad gestacional muy corta, debido a que estos factores aumentan la gravedad de inmadurez pulmonar anatómica y fisiológica.
4. Los efectos adversos y complicaciones asociados a las técnicas de administración de surfactante pulmonar son: reflujo del surfactante, desaturaciones agudas, bradicardia, hipotensión y apnea corta, sin embargo son efectos que pueden revertirse de manera inmediata, mientras que la complicación potencial está relacionada al surfactante pulmonar siendo esta la hemorragia pulmonar, no obstante tiene una frecuencia baja.
5. La existencia de distintas técnicas de administración de surfactante pulmonar permiten poder individualizar al recién nacido prematuro que curse con síndrome de dificultad respiratoria, sin embargo siempre que se dé el caso debe usarse la que minimice el riesgo de invasión y así evitar aumentar el daño pulmonar ya existente.

## 9. RECOMENDACIONES

1. Crear un consenso para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria, ya que en Guatemala no existe hasta el momento un consenso que permita al personal de salud mejorar el manejo y tratamiento de esta patología.
2. Implementar las nuevas técnicas que actualmente se están desarrollando ya que cuentan con suficiente evidencia científica debido a que demuestran ser estrategias con un enfoque de manipulación mínima que apoya el concepto de respiración espontánea, reduciendo la necesidad de ventilación mecánica y, por lo tanto, se están utilizando cada vez más en los servicios de unidades de cuidados intensivos en todo el mundo.
3. Mejorar la atención de los bebés prematuros en riesgo de sufrir síndrome de dificultad respiratoria ya que deben nacer en centros con profesionales que estén preparados para estabilización y apoyar los problemas respiratorios en curso, incluido todos los aspectos relacionados con la prematuridad extrema.
4. Promover mejoras en la atención prenatal debido a que la principal causa de esta patología es la prematuridad por un trabajo de parto prematuro debido a factores maternos que pueden ser tratados a tiempo.
5. Intensificar el uso de corticoesteroides prenatales puesto que su uso a tiempo, pero sobre todo el cumplimiento de un esquema adecuado, demuestra que reduce el riesgo de morbilidad de los recién nacidos diagnosticados con síndrome de dificultad respiratoria.

## 10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla 1: Cronograma de actividades de la monografía médica

ACTIVIDAD	AÑO 2023												AÑO 2024				
	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO
Presentación a asesora de los temas investigables y selección de problema a investigar																	
Elaboración de punto de tesis																	
Revisión y visto bueno por asesor, de punto de tesis																	
Revisión de punto de tesis por COTRAG, aprobación de tema y asignación de revisor.																	
Corrección de punto de tesis, sugerida por COTRAG																	
Evaluación y visto bueno por COTRAG, de punto de tesis corregido.																	
Redacción de plan de monografía.																	
Revisión de Plan de Monografía por COTRAG.																	
Seminario I Exposición mediante Presentación en Power Point del tema de investigación.																	
Redacción del cuerpo de la monografía, mediante bibliografía seleccionada.																	
Revisión por asesor y revisor, del avance en la redacción del cuerpo de la monografía.																	
Redacción de la parte final del cuerpo de la monografía mediante bibliografía seleccionada																	
Solicitud de autorización de fecha a COTRAG para la realización del seminario II																	
SEMINARIO II Exposición mediante Presentación en Power Point, por medios virtuales a autoridades correspondientes.																	
Entrega de informe final, última versión.																	
Examen publico																	

Fuente: Elaboración propia, 2023

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gomella T. Neonatología: Tratamiento, procedimientos, problemas durante la guardia, enfermedades y fármacos. 8th ed.: McGraw Hill / Medical; 2020.
2. McKee T. UpToDate Clasificación del Recién nacido. [Online]; 2021. Acceso 02 de noviembre de 2023. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/postnatal-assessment-of-gestational-age?search=edad%20gestacional%20en%20recien%20nacidos&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/postnatal-assessment-of-gestational-age?search=edad%20gestacional%20en%20recien%20nacidos&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2).
3. Nuytten A. Prematuridad: generalidades. ELSEVIER [Online].; 2023. Acceso 03 de Noviembre de 2023. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1245178923474422>.
4. OPS. OPS Prematurez. [Online]; 2023. Acceso 03 de noviembre de 2023. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/15-6-2023-152-millones-bebes-nacieron-prematuramente-ultima-decada>.
5. Mandy G. UpToDate Nacimiento prematuro: definiciones de prematuridad, epidemiología y factores de riesgo de mortalidad infantil. [Online]; 2022. Acceso 04 de noviembre de 2023. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/preterm-birth-definitions-of-prematurity-epidemiology-and-risk-factors-for-infant-mortality?search=prematuro%20beb%C3%A9&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/preterm-birth-definitions-of-prematurity-epidemiology-and-risk-factors-for-infant-mortality?search=prematuro%20beb%C3%A9&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3).
6. CDC Nacimientos: datos finales de 2018. [Online].; 2019. Acceso 05 de Noviembre de 2023. Disponible en: [https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr68/nvsr68\\_13\\_tables-508.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr68/nvsr68_13_tables-508.pdf).
7. UNICEF. La urgente necesidad de poner fin a la muerte de los recién nacidos. [Online].; 2018. Acceso 05 de noviembre de 2023. Disponible en: <https://www.unicef.org/media/48106/file>.
8. Gutierrez P, Castellanos E, Garcia H, Morales E, et al., Manual de Neonatología. [Online].; 2019. Acceso 06 de noviembre de 2023. Disponible en: [https://www.cucs.udg.mx/sites/default/files/libros/neonatalogia\\_2019\\_con\\_forros.pdf](https://www.cucs.udg.mx/sites/default/files/libros/neonatalogia_2019_con_forros.pdf)

9. Reddy R, McVadon D, Zyblewski S, Rajab T. IntraMed Prematuridad y cardiopatiacongenita. [Online]; 2022. Acceso 07 de noviembre de 2023. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=102935>.
10. Peinador Y, Mercedes R, Suazo J, Aguilar J. Pediatría Atención primaria Recomendaciones y seguimientos del prematuro. [Online].; 2018. Acceso 08 de noviembre de 2023. Disponible en: <https://pap.es/articulo/12647/recomendaciones-de-seguimiento-del-prematuro-tardio>.
11. Sadler T. Langman, Embriología medica. 14th ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2019.
12. Estupiñán Perez VH. Embriología y Fisiología Respiratoria. ORCID. [Online].; 2021. Acceso 12 de noviembre de 2023. Disponible en: <https://libros.usc.edu.co/index.php/usc/catalog/download/279/394/5966?inline=1>.
13. Sanchez T, Concha I. Neumología pediátrica Estructura y funciones del sistema respiratorio. [Online].; 2018. Acceso 13 de noviembre de 2023. Disponible en: <https://www.neumologia-pediatria.cl/index.php/NP/article/download/212/203/215>.
14. Iñiguez F, Sanchez I. Neumología Pediátrica; Desarrollo Pulmonar. [Online].; 2018. Acceso 30 de noviembre de 2023. Disponible en: <https://blog.utp.edu.co/maternoinfantil/files/2018/03/Desarrollo-Pulmonar.pdf>.
15. Johnston R. Una visión general del sistema inmunológico innato. UpToDate. [Online]; 2023. Acceso 30 de noviembre de 2023. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-the-innate-immune-system?search=funciones%20del%20aparato%20respiratorio&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-the-innate-immune-system?search=funciones%20del%20aparato%20respiratorio&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
16. Ross M, Beall M. UpToDate Fisiología de la regulación del volumen amniótico. [Online]; 2023. Acceso 30 de noviembre de 2023. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/physiology-of-amniotic-fluid-volume-regulation?search=fisiologia%20pulmonar%20fetal&source=search\\_result&selectedTitle=7~150&usage\\_type=default&display\\_rank=7](https://www.uptodate.com/contents/physiology-of-amniotic-fluid-volume-regulation?search=fisiologia%20pulmonar%20fetal&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7)
17. Saliba E, Lopez E, Storme L, Tourneux P, Favrais G. Fisiología del feto y del recién nacido. EMC Pediatría. 2018; 53(2).

18. Mackenney J. Neumología Pediátrica, Fisiología Respiratoria. [Online].; 2021. Acceso 20 de noviembre de 2023. Disponible en: <https://www.neumologia-pediatria.cl/index.php/NP/article/view/458/422>.
19. Levitzky M. Fisiología Pulmonar. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2015.
20. Garcia M, Medranda K, Zambrano M, Delgado E. Riesgos del síndrome de distrés respiratorio en recién nacidos. RECIAMUC. 2021; 5(2).
21. Salud Md. Guía de Práctica Clínica - Problema de Salud AUGE N°40. [Online]; 2018. Acceso 1 de diciembre de 2023. Disponible en: [https://diprece.minsal.cl/le-informamos/auge/acceso-guias-clinicas/guias-clinicas-desarrolladas-utilizando-manual-metodologico/sindrome-de-dificultad-respiratoria-en-el-recien-nacido/descripcion-y-epidemiologia/#:~:text=La%20incidencia%20de%20SDR%20se,el%](https://diprece.minsal.cl/le-informamos/auge/acceso-guias-clinicas/guias-clinicas-desarrolladas-utilizando-manual-metodologico/sindrome-de-dificultad-respiratoria-en-el-recien-nacido/descripcion-y-epidemiologia/#:~:text=La%20incidencia%20de%20SDR%20se,el%20).
22. Malloy M, McGovern J. Enfermedad de membrana hialina una perspectiva histórica. PubMed. [Online].; 2018. Acceso 1 de diciembre de 2023. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41372-018-0237-1>.
23. Gleason C, Juul S. Avery. Enfermedades del recién nacido. 10th ed.: Elsevier; 2018.
24. Zambrano S, Urrutia M, Huacon J, Carillo F, Morales C. Factores asociados al síndrome de dificultad respiratoria. Revista Ecuatoriana de Pediatría. 2022; 23(2).
25. Garcia D. Insuficiencia respiratoria neonatal. 2nd ed. Mexico: Intersistemas S.A; 2018.
26. Martin R. Síndrome de dificultad respiratoria (SDR) en el recién nacido: características clínicas y diagnóstico. UpToDate. [Online]; 2023. Acceso 2 de diciembre de 2023. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/respiratory-distress-syndrome-rds-in-the-newborn-clinical-features-and-diagnosis?search=enfermedad%20de%20membrana%20hialina&source=search\\_result&selectedTitle=2~118&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/respiratory-distress-syndrome-rds-in-the-newborn-clinical-features-and-diagnosis?search=enfermedad%20de%20membrana%20hialina&source=search_result&selectedTitle=2~118&usage_type=default&display_rank=2).
27. Marseglia L, D'Angelo G, Granese R, Falsaperla R. Papel del estrés oxidativo en el síndrome de dificultad respiratoria neonatal, Elsevier. [Online]; 2019. Acceso 11 de diciembre de 2023. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S089158491930070X?via%3Dihub>.

28. Raimondi F, Migliaro F, Corsini L, Maneghin F. Progreso de la puntuación de la ecografía pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria neonatal, PubMed. [Online].; 2021. Acceso 3 de diciembre de 2023. Disponible en: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/147/4/e2020030528/180845/Lung-Ultrasound-Score-Progress-in-Neonatal?autologincheck=redirected>.
29. Parraga J. Enfermedad de membrana Hialina, Journal of medicine Ecuador. [Online].; 2021. Acceso 12 de diciembre de 2023. Disponible en: <https://revistafecim.org/index.php/tejom/article/view/120/58>
30. Guía de práctica clínica basada en evidencia. Síndrome de dificultad respiratoria del neonato. 118th ed. (IGSS) IGdSS, editor. Guatemala; 2020.
31. González A. Guías San José Neonatología, Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, NeoPuertoMontt. [Online].; 2016. Acceso 10 de diciembre de 2023. Disponible en: [http://www.neopuertomontt.com/guiasneo/Guias\\_San\\_Jose/GuiasSanJose\\_30.pdf](http://www.neopuertomontt.com/guiasneo/Guias_San_Jose/GuiasSanJose_30.pdf).
32. Espelt M, Nieto R, Gómez G, Vahinger M. Consenso para el manejo inicial del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos de muy bajo peso al nacer, Guías. Hospital materno infantil Ramón Sarda. 2020; 3(5).
33. Avila C. Enfermedad de Membrana Hialina, Manual de Neonatología. [Online].; 2018. Acceso 13 de diciembre de 2023. Disponible en: [http://www.neopuertomontt.com/guiasneo/Guias\\_San\\_Jose/GuiasSanJose\\_34.pdf](http://www.neopuertomontt.com/guiasneo/Guias_San_Jose/GuiasSanJose_34.pdf).
34. Solana C. Breve reseña sobre el pulmón del recién nacido. Sarda. [Online].; 2020. Acceso 15 de diciembre de 2023. Disponible en: [https://www.sarda.org.ar/images/2020/1\\_EDITORIAL.pdf](https://www.sarda.org.ar/images/2020/1_EDITORIAL.pdf).
35. Bae C, Kim C, Chung S, Choi Y. Historia de la terapia de reemplazo de surfactante pulmonar para el síndrome de dificultad respiratoria neonatal en Corea, Ciencia Médica Coreana. [Online].; 2019. Acceso 16 de diciembre de 2023. Disponible en: <https://jkms.org/search.php?where=aview&id=10.3346/jkms.2019.34.e175&code=0063JKMS&vmode=FULL>.
36. Farbinger F, Espinoza L. Fisiología del surfactante pulmonar, Neumología Pediátrica. [Online].; 2023. Acceso 13 de diciembre de 2023. Disponible en: <https://www.neumologia-pediatrica.cl/index.php/NP/article/view/525/478>.

37. Muñoz G. USO CONVENCIONAL DE SURFACTANTE EN RECIEN NACIDOS CON. Revista Pediatría Electrónica. 2020; 17(2).
38. Liu J, Sayes C. Surfactante pulmonar como ensayo biofísico para toxicología por inhalación, Elsevier. [Online]; 2023. Acceso 16 de diciembre de 2023. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666027X2200038X>.
39. Francieschi K, Pereira J. Surfactante Pulmonar. Estado del arte y aspectos fundamentales. Ingeniería UC. 2016; 23(3).
40. Oliveira D. Perspectivas futuras de la terapia pediátrica con Surfactantes pulmonares, Pubmed. [Online].; 2020. Acceso 27 de diciembre de 2023. Disponible en: [https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/52365/1/MICF\\_Diana\\_Oliveira.pdf](https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/52365/1/MICF_Diana_Oliveira.pdf).
41. Salinas C, Fernandez E, Gutierrez L. Recomendaciones para la asistencia respiratoria en el recién nacido (iii). Surfactante y óxido nítrico, Anales de Pediatría. [Online]; 2015. Acceso 15 de diciembre de 2023. Disponible en: <https://www.analesdepedia.org/es-recomendaciones-asistencia-respiratoria-el-recien-articulo-S1695403315000727>.
42. Caceres E. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO TEMPRANO Y TARDÍO CON SURFACTANTE PULMONAR Guatemala; 2018.
43. Burgos O, Landreh M, Rising A, Curstedt T. Tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria con polipéptidos recombinantes únicos que combinan características de SP-B y SP-C, ACS Publications. [Online]; 2021. Acceso 16 de diciembre de 2023. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscchembio.1c00816>.
44. Pediatría AEd. Recomendaciones para la asistencia respiratoria en el recién nacido (iii). Surfactante y óxido nítrico, Anales de Pediatría. [Online].; 2015. Acceso 20 de diciembre de 2023. Disponible en: <https://www.analesdepedia.org/es-recomendaciones-asistencia-respiratoria-el-recien-articulo-S1695403315000727>.
45. Lanciotti L, Correani A, Pasqualinni M, Antognoli L. Síndrome de dificultad respiratoria en lactantes prematuros de menos de 32 semanas: ¿Qué diferencia supone dar 100 o 200 mg/kg de surfactante exógeno?, PubMed. [Online].; 2022. Acceso 17 de diciembre de 2023. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35577766/>.
46. AEP. Recomendaciones para la asistencia respiratoria en el recién nacido, Asociación Española de Pediatría. [Online]; 2015. Acceso 27 de

- diciembre de 2023. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-recomendaciones-asistencia-respiratoria-el-recien-articulo-S1695403315000727>.
47. Ramanathan R. surfactante sintético CHF5633 comparado con Poractant Alfa en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria neonatal: ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado, PubMed. [Online].; 2020. Acceso 27 de diciembre de 2023. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32553868/>.
48. McPherson C, Wambac J. Prevención y tratamiento del síndrome de dificultad. Red Neonatal. 2018; 37(3).
49. Tejeira S, Silveira V, Nuñez K, Torres Y. Administración de surfactante profiláctico por vía orofaríngea previo al pinzamiento de cordón umbilical en el recién nacido de muy bajo peso en la maternidad del Hospital Universitario, Scielo Uruguay. [Online].; 2019. Acceso 18 de diciembre de 2023. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-12492019000100018](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492019000100018).
50. Cardona K. EFECTOS DEL USO DE SURFACTANTE PROFILACTICO Y DOSIS DE RESCATE EN ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA. [Online].; 2017. Acceso 1 de enero de 2023. Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05\\_10345.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10345.pdf).
51. Chiriboga K. Evaluación del número de dosis de surfactante pulmonar en enfermedad de membrana hialina en prematuros menores de 34 semanas, en el Hospital General San Francisco, Quito, Pichincha, Ecuador, en el año 2019, Pubmed. [Online].; 2019. Acceso 20 de diciembre de 2023. Disponible en: <https://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/8816/1/991479630106366.pdf>.
52. AEP. Corticoides antenatales y prevención del distrés respiratorio del recién nacido prematuro: utilidad de la terapia de rescate, Anales de Pediatría. [Online].; 2014. Acceso 1 de enero de 2023. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-corticoides-antenatales-prevencion-del-distres-articulo-S1695403313003470>.
53. Martínez O, Pérez J. Administración de surfactante mediante técnica mínimamente invasiva en neonatos, Scielo. [Online].; 2023. Acceso 1 de enero de 2023. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312023000100031&script=sci\\_arttext&lng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312023000100031&script=sci_arttext&lng=en).
54. Rivera M. Manejo de Enfermedad por Déficit de Surfactante en el Servicio de Neonatología Hospital Puerto Montt, Protocolos Puerto Montt. [Online].; 2019.

Acceso 2 de enero de 2023. Disponible en:  
[http://www.neopuertomontt.com/Protocolos/Eds/Protocolo\\_EDS\\_1.pdf](http://www.neopuertomontt.com/Protocolos/Eds/Protocolo_EDS_1.pdf).

55. Ertling , Egbert , Hartel , Christoph. Administración de surfactante menos invasiva: mejores prácticas y preguntas sin respuesta. Opinión actual en pediatría. [Online].; 2020. Acceso 4 de enero de 2023. Disponible en: [https://journals.lww.com/co-pediatrics/fulltext/2020/04000/less\\_invasive\\_surfactant\\_administration\\_best.5.aspx](https://journals.lww.com/co-pediatrics/fulltext/2020/04000/less_invasive_surfactant_administration_best.5.aspx).
56. Maiwald CA, Neuberger P, Vochem M. una nueva técnica en la administración de surfactantes, Karger. [Online].; 2017. Acceso 3 de enero de 2023. Disponible en: <https://karger.com/neo/article-abstract/111/3/211/231514/QuickSF-A-New-Technique-in-Surfactant?redirectedFrom=fulltext>.
57. Canals FJ, Vizcaino Diaz C, Ferrandez Berenguer M, Serrano Robles M. Terapia con surfactante con técnica mínimamente invasiva: experiencia en un hospital terciario. Anales de Pediatría. [Online].; 2017. Acceso 3 de enero de 2023. Disponible en: <https://www.analesdepediatría.org/es-terapia-con-surfactante-con-tecnica-articulo-S1695403315002040>.
58. Meritano J, Espellt I, Nieto R. Consenso para el manejo inicial del del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos de muy bajo peso. [Online].; 2020. Acceso 4 de enero de 2024. Disponible en: [https://www.sarda.org.ar/images/2020/8\\_Guias.pdf](https://www.sarda.org.ar/images/2020/8_Guias.pdf).
59. Abdel-Latif ME, Walker E, Osborn DA. Administración de agentes tensioactivos mediante máscara laríngea en la vía respiratoria para prevenir la morbilidad y la mortalidad en lactantes prematuros con o en riesgo de síndrome de dificultad respiratoria. Cochrane. [Online].; 2024. Acceso 4 de febrero de 2024. Disponible en: [https://www.cochrane.org/es/CD008309/NEONATAL\\_administracion-de-agentes-tensioactivos-mediante-mascara-laringea-en-la-respiratoria-para-prevenir](https://www.cochrane.org/es/CD008309/NEONATAL_administracion-de-agentes-tensioactivos-mediante-mascara-laringea-en-la-respiratoria-para-prevenir)

## 12. ANEXOS

Cuadro 1. Ficha bibliográfica para la recolección de información para la elaboración de la monografía médica

TITULO:	DIRECCIÓN ELECTRÓNICA:
AÑO	AUTOR:
BASE DE DATOS:	RESUMEN DEL CONTENIDO
IDIOMA:	

Fuente: Elaboración propia 2023.