

Universidad Autónoma De Baja California
Facultad De Medicina Mexicali
Instituto De Servicios De Salud Pública Del Estado De Baja California
Departamento De Enseñanza E Investigación



**Uso de surfactante en pacientes menores de 32 semanas de gestación
y/o 1200 gr. en el Hospital General de Tijuana**

**Trabajo terminal para obtener la especialidad de:
MEDICO PEDIATRA**

**Presenta:
Dr. EFRAIN SALINAS MIRANDA**

**Director de tesis:
Dr. OSCAR ARMENTA LLANES**

**Asesor de tesis:
Dr. OSCAR ARMENTA LLANES**

DEDICATORIA

Esta tesis va dedicada a mi familia, porque creyeron en mí y porque me sacaron adelante, dándome ejemplos dignos de superación y entrega, porque en gran parte gracias a ustedes, hoy puedo ver alcanzada mi meta, ya que siempre estuvieron impulsándome en los momentos más difíciles de mi carrera, y porque el orgullo que sienten por mí, fue lo que me hizo ir hasta el final. Esto es por ustedes, porque admiro su fortaleza y por lo que han hecho de mí.

A mi mami y mi papi, ya que gracias a ellos soy quien soy hoy en día, fueron los que me dieron ese cariño y calor humano necesario, son los que han velado por mi salud, mis estudios, mi educación y alimentación entre otros, son a ellos a quien les debo todo, horas de consejos, de regaños, de reprimendas de tristezas y de alegrías de las cuales estoy muy seguro que las han hecho con todo el amor del mundo para formarme como un ser integral y de las cuales me siento extremadamente orgulloso.

A mis hermanas las cuales han estado a mi lado, han compartido todos esos secretos y aventuras que solo se pueden vivir entre hermanos y que han estado siempre alerta ante cualquier problema que se me puedan presentar

Al resto de mi familia, mis tíos, primos, abuelos y amigos. Gracias por haber fomentado en mí el deseo de superación y el anhelo de triunfo en la vida. Mil palabras no bastarían para agradecerles su apoyo, su comprensión y sus consejos en los momentos difíciles.

AGRADECIMIENTOS

A Dios principalmente por haberme mantenido con fuerzas desde el inicio de la carrera hasta la culminación de la especialidad. Gracias por cuidarme y estar conmigo en esos momentos difíciles.

A mi familia por el apoyo incondicional que siempre tuvieron conmigo. A mis padres por haberme dado una educación, por quererme y por estar conmigo en buenas y en las malas.

A mi asesor de tesis, quien estuvo conmigo en la realización de este documento y me indicó valiosas sugerencias y comentarios que fueron de mucho provecho en la realización de este trabajo de tesis. Dr. Oscar Armenta Llanes muchas gracias, además de todo su apoyo durante todo el transcurso de la especialidad.

A los compañeros médicos internos Julio y Víctor, quienes colaboraron directamente en la realización de esta tesis, muchas gracias.

A mis compañeros residentes, con quienes compartí 3 años de mi vida. Gracias por tolerarme y por tener un muy buen ambiente de trabajo. Los voy a extrañar y espero poder trabajar con ustedes allá afuera.

A mis maestros, gracias por ser tan pacientes, por su enseñanza, por sus consejos, gracias a su enseñanza este proyecto nunca pudo haber sido completado. Muchas gracias.

Finalmente a todos los pacientes quienes fueron los que nos dieron los recursos para tener un aprendizaje mayor.

Hoja de Firmas

Dr. Graciano López Espinoza
Jefe del Servicio de Pediatría HGT.

Dr. Oscar Armenta Llanes
Director de Tesis

Dr. Oscar Armenta Llanes
Asesor de Tesis

Dr. Enrique Chacón Cruz
Profesor titular de la Especialidad
En Pediatría. HGT

Dra. Leticia Falcón Noriega
Jefe de Enseñanza e Investigación HGT.

INDICE GENERAL

CAPITULO 1 - INTRODUCCION

INTRODUCCION AL PROBLEMA.....	1
METAS Y OBJETIVOS.....	3
JUSTIFICACION.....	4

CAPITULO 2-MARCO TEORICO

ANTECEDENTES.....	5
INCIDENCIA.....	6
POBLACION DE RIESGO.....	6
FISIOPATOGENIA.....	7
SURFACTANTE PULMONAR.....	7
CUADRO CLINICO.....	10
DIAGNOSTICO.....	10
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	13
COMPLICACIONES.....	14
PREVENCION.....	14
TRATAMIENTO.....	14
SURFACTANTE EXOGENO.....	15
TIPOS DE SURFACTANTE EXOGENO.....	16
METODOS DE APLICACIÓN DE SURFACTANTE.....	17
SURFACTANTE Y VENTILACION.....	19
COMPLICACIONES DE APLICACIÓN DE SURFACTANTE.....	22
ANALISIS ECONOMICO.....	23

CAPITULO 3- METODOLOGIA Y MARCO CONCEPTUAL

DESCRIPCION DEL ANALISIS.....	24
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	24
ESPECIFICACION Y COMPUTO DE VARIABLES OBTENIDAS.....	25
ANALISIS ESTADISTICO.....	25

CAPITULO 4- RESULTADOS

PRESENTACION DE RESULTADOS.....	27
INTERPRETACION DE RESULTADOS Y ANALISIS DE DATOS.....	37

CAPITULO 5- DISCUSION Y CONCLUSIONES

DISCUSION.....	46
CONCLUSION.....	49
REFERENCIAS.....	50

INDICE DE GRAFICAS

FIGURA 1:	Sexo de los participantes.....	28
FIGURA 2:	Pacientes con control prenatal.....	28
FIGURA 3:	Grupos y madres con amenaza de aborto.....	29
FIGURA 4:	Grupos y madres con amenaza de parto pretérmino.....	29
FIGURA 5:	Grupos y madres con enfermedades previas al nacimiento.....	30
FIGURA 6:	Grupos y madres con infecciones durante el embarazo.....	31
FIGURA 7:	Grupos y madres con enfermedades durante embarazo.....	31
FIGURA 8:	Grupos y esquema de maduración pulmonar.....	32
FIGURA 9:	Esquema de maduración pulmonar.....	32
FIGURA 10:	Grupos y Edad Gestacional.....	33
FIGURA 11:	Grupos y Peso al Nacimiento.....	34
FIGURA 12:	Grupos y condiciones al nacimiento (APGAR).....	35
FIGURA 13:	Surfactante y dosis totales de surfactante.....	35
FIGURA 14:	Grupos y Necesidad de ventilación mecánica.....	36
FIGURA 15:	Mortalidad en general en pacientes con EMH.....	36
FIGURA 16:	Muestra una relación entre aplicación de dosis de surfactante profiláctico y dosis de rescate para determinar riesgo relativo y disminución de riesgo con diferentes variables dependientes.....	38
FIGURA 17:	Grupos y Tiempo de ventilación mecánica.....	39
FIGURA 18:	Comorbilidades.....	40
FIGURA 19:	Grupos y Mortalidad.....	41
FIGURA 20:	Relación de la mortalidad entre pacientes con condiciones favorables al nacimiento (apgar mayor 8) contra condiciones desfavorables (apgar 7 o menor).....	42
FIGURA 21:	Relación entre el apgar y la administración de surfactante profiláctico vs. rescate con mortalidad.....	44
FIGURA 22:	Relación de la mortalidad en pacientes con peso mayor de 1000 gramos y menores de 999 gramos con la aplicación de surfactante profiláctico y de rescate.....	45

INDICE DE TABLAS

TABLA 1:	Sexo de los participantes.....	27
TABLA 2:	Pacientes con control prenatal.....	28
TABLA 3:	Grupos y madres con amenaza de aborto.....	29
TABLA 4:	Grupos y madres con amenaza de parto pretérmino.....	29
TABLA 5:	Grupos y madres con enfermedades previas al nacimiento	30
TABLA 6:	Grupos y madres con infecciones durante el embarazo.....	30
TABLA 7:	Grupos y madres con enfermedades durante embarazo.....	31
TABLA 8:	Grupos y esquema de maduración pulmonar.....	32
TABLA 9:	Esquema de maduración pulmonar.....	32
TABLA 10:	Grupos y Edad Gestacional.....	33
TABLA 11:	Grupos y Peso al Nacimiento.....	34
TABLA 12:	Grupos y condiciones al nacimiento (APGAR).....	34
TABLA 13:	Surfactante y dosis totales de surfactante.....	35
TABLA 14:	Grupos y Necesidad de ventilación mecánica.....	36
TABLA 15:	Grupos y Tiempo de ventilación mecánica.....	39
TABLA 16:	Grupos y comorbilidades relacionadas a aplicación de surfactante.....	40
TABLA 17:	Grupos y Mortalidad.....	40
TABLA 18:	Apgar y Mortalidad.....	41
TABLA 19:	Apgar Mayor 8 y grupos de surfactante vs. mortalidad.....	42
TABLA 20:	Apgar 7 o menor y grupos de surfactante vs. mortalidad.....	43
TABLA 21:	Peso mayor de 1000 gr. y mortalidad.....	44
TABLA 22:	Peso menor de 1000 gr. y mortalidad.....	45

ABREVIATURAS

RN	Recién nacido
SEG	Semanas de Edad Gestacional
RPM	Ruptura prematura de membranas
SDR	Síndrome de dificultad respiratoria
EMH	Enfermedad de membrana Hialina
FiO ₂	Fracción inspirada de oxígeno
O ₂	Oxígeno
CO ₂	Bióxido de carbono
SaO ₂	Saturación de oxígeno
SE	Surfactante exógeno
PAEG	Peso adecuado para edad gestacional
PBEG	Peso bajo para la edad gestacional
PCA	Persistencia del conducto arterioso
PNN	Peso normal al nacimiento
PAEG	Peso adecuado para la edad gestacional
PBEG	Peso bajo para la edad gestacional
PMBN	Peso muy bajo al nacimiento
PEBN	Peso extremadamente bajo al nacimiento
RPMP	Ruptura prematura de membranas pretérmino
RCP	Reanimación cardiopulmonar
CPAP	Presión positiva continua
PPI	Presión positiva intermitente
IMV	Ventilación mandataria intermitente
FiO ₂	Fracción inspirada de oxígeno
CO ₂	Dióxido de carbono
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
O ₂	Oxígeno
TA	Tensión arterial
TAM	Tensión arterial media
PCA	Persistencia del conducto arterioso
PaO ₂	Presión arterial de oxígeno
MAP	Presión media en la vía aérea
DBP	Displasia broncopulmonar
EPC	Enfermedad pulmonar crónica
VAFO	Ventilación de alta frecuencia Oscilatoria
VMC	Ventilación mecánica convencional
LCR	Líquido cefalorraquídeo
ECN	Enterocolitis Necrosante neonatal
OR	Odds ratio
IC 95%	Intervalo de confianza al 95%
RR	Riesgo relativo
RAC	Riesgo absoluto para grupo control
RAE	Riesgo absoluto para grupo experimental
RAR	Disminución del riesgo absoluto
NNT	Número de pacientes a tratar

DEFINICIONES

Edad	Tiempo de vida gestacional calculado en semanas desde momento de la gestación hasta el momento del nacimiento.
Gesta	La cantidad de embarazos totales de la madre
Control prenatal	Es la atención médica durante el embarazo
Amenaza de aborto	Embarazo que cursa con riesgo alto de aborto antes de las 20 semanas de gestación
Amenaza de parto pretérmino	Embarazo que cursa con riesgo de iniciar con trabajo de parto prematuro posterior a las 20 semanas de gestación y antes de 37 semanas de gestación
Muerte perinatal	Producto de la gestación que fallece durante el parto o en las primeras 24 horas de vida
Infecciones antenatales	Todas aquellas infecciones antes del nacimiento del producto
Enfermedades previas al embarazo	Referidas todas aquellas enfermedades crónico-degenerativas, adquiridas previas al embarazo, ej. diabetes mellitas, hipertensión arterial, etc.
Enfermedades durante el embarazo	Enfermedades que son exclusivas del embarazo. ej. preeclampsia, diabetes gestacional, etc.
Esquema de maduración pulmonar	Tratamiento recibido con finalidad de favorecer el desarrollo acelerado pulmonar. Medicamentos utilizados betametasona o dexametasona
Tipo de nacimiento	Vaginal o abdominal
APGAR	Valoración dada al 1 minuto y 5 minutos de vida, la cual sirve para determinar las condiciones al momento del nacimiento del recién nacido
Silverman anderson	Valoración de la dificultad respiratoria, que se clasifica en leve, moderada y severa
Surfactante	Sustancia tensioactiva que actúa a nivel de alvéolos, lo que ayuda a prevenir el colapso alveolar
Peso al nacimiento	Es el primer peso del feto o recién nacido. Los grupos de peso al nacimiento

Síndrome de Dificultad Respiratoria	Es un trastorno transitorio de la función pulmonar que afecta a neonatos pretermino por déficit de surfactante
Neumotórax	Es el escape de aire al espacio pleural
Hemorragia Pulmonar	Es la presencia de hematíes en los alvéolos, espacios intersticiales o ambos
Neumonía intrauterina	Es aquella adquirida in útero por vía transplacentaria, hematogénica por factores de riesgo
Neumonía Nosocomial	Es la que se manifiesta después de las 72hrs al ingreso o a las 72hrs posteriores del egreso
Enterocolitis Necrosante	Es un síndrome de necrosis intestinal aguda de etiología desconocida
Hiperbilirrubinemia	Es el aumento de la concentración sérica de bilirrubinas
Sepsis	Es una enfermedad infecciosa sistémica, con manifestaciones clínicas
Sepsis temprana	Son aquellos signos clínicos que se presentan antes de las 72hrs
Hiperbilirrubinemia	Es el aumento de la concentración sérica de bilirrubinas
Sepsis	Es una enfermedad infecciosa sistémica, con manifestaciones clínicas
Sepsis temprana	Son aquellos signos clínicos que se presentan antes de las 72hrs
Sepsis tardía	Son aquellos signos clínicos que se presentan posteriormente de las 72hrs

CAPITULO I - INTRODUCCION

La Enfermedad de Membrana Hialina (EMH) es la primera causa de muerte neonatal a nivel mundial. De igual forma es la primera causa de mortalidad a nivel nacional. En este hospital según reportes del departamento de estadística así como estudios epidemiológicos realizados en este hospital, reportan que la EMH es la primera causa de muerte en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). (20)

El manejo fundamental para la Enfermedad de Membrana Hialina es la sustitución del déficit de surfactante pulmonar para prevenir el colapso alveolar y su consecuente ateletrauma e hipooxigenación secundaria. Por lo tanto el tratamiento de esta patología esta enfocada a lograr una adecuada ventilación pulmonar. (21)

Existen estudios que demuestran que ante mas temprana sea la administración de surfactante pulmonar exógeno, reduce significativamente el tiempo de ventilación mecánica, así como uso adicional de dosis de surfactante. Esto a su vez disminuye la morbilidad relacionada a esta enfermedad. (2)

Para lograr un manejo estandarizado, se han realizado múltiples protocolos de manejo en diferentes hospitales y comunidades medicas. Este es el caso de nuestro hospital, el cual ha desarrollado un protocolo de manejo para el uso de surfactante. En el protocolo de manejo realizado en nuestro hospital, se recomienda el uso profiláctico dentro de los primeros 30 minutos de vida el surfactante exógeno en pacientes menores de 32 semanas de gestación o con un peso menor de 1200 gramos.

Hasta este momento no tenemos una estadística de la cantidad de pacientes con esta patología, su epidemiología en nuestra entidad, ni el manejo de estos pacientes. No contamos con registro o seguimiento de el protocolo de manejo previamente establecido en nuestro hospital.

Es por esto la importancia de obtener información acerca de la epidemiología de la enfermedad de membrana hialina en nuestro hospital así como llevar un seguimiento de los

pacientes a quienes se ha manejado de acuerdo al protocolo de manejo de nuestro hospital y la morbilidad asociada a esta enfermedad.

METAS Y OBJETIVOS:

1. Conocer evolución de la EMH en niños nacidos vivos menores de 32 SDG y/o menores de 1200 gramos en el Hospital General de Tijuana durante transcurso de 1 año.
2. Correlacionar esta enfermedad con uso de surfactante pulmonar y comorbilidades asociadas.

JUSTIFICACION

Siendo que la Enfermedad de Membrana Hialina representa la principal causa de muerte neonatal en nuestra entidad, es necesario tener información epidemiológica local acerca de este padecimiento. Es imperativo conocer todos los factores de riesgo relacionados a esta enfermedad en nuestra comunidad. (1, 2, 3, 6, 10, 21)

De manera similar es imperativo determinar si el tratamiento efectuado ha sido implementado de forma oportuna y de manera adecuada. Conocer los riesgos del tratamiento empleado, sus comorbilidades asociadas así como mortalidad de la enfermedad en nuestro hospital.

Al tener esta información bien identificada, podremos poner mayor atención en los aspectos que son necesarios reforzar, cambiar y/o eliminar, para así disminuir la morbi-mortalidad de esta patología en nuestro hospital. Es por esto que consideramos de suma importancia la realización de este estudio.

CAPITULO 2-MARCO TEORICO

El Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) o Enfermedad de Membrana Hialina (EMH) constituye el trastorno pulmonar más frecuente de las unidades de cuidados intensivos neonatales y una de las patologías más importantes del periodo neonatal. Ocurre casi exclusivamente en los recién nacidos prematuros y es causado por el déficit o disfunción del surfactante pulmonar. El surfactante es esencial para el correcto funcionamiento de la función pulmonar en recién nacidos. (3, 4, 9, 10, 14, 15, 17, 20, 21)

El surfactante, mezcla de fosfolípidos, principalmente dipalmitoil fosfatidil colina, es el responsable de la estabilización distal del alvéolo a volúmenes pulmonares bajos al final de la espiración, ya que disminuye la tensión superficial. Cuando existe déficit de surfactante, el recién nacido puede no ser capaz de generar el aumento de la presión inspiratoria requerido para insuflar los alvéolos, lo que resulta en el desarrollo de una atelectasia progresiva. (3, 4, 9, 10, 14, 15, 17, 18, 20, 21) Esto condiciona a la aparición de hipoxemia. La hipoxemia se produce inicialmente por una alteración de la relación ventilación perfusión debido al colapso difuso del pulmón, lo que a su vez ocasiona desarrollo de shunts intra y extrapulmonares. (10, 20)

El déficit de surfactante también origina inflamación pulmonar y daño del epitelio respiratorio conduciendo a edema pulmonar y aumento de la resistencia de la vía aérea. Esto último contribuye al daño pulmonar con mayor deterioro de la función pulmonar. Paralelamente, el pulmón dañado disminuye su capacidad de reabsorción de líquido, la cual resulta ineficiente, y así contribuyendo al edema pulmonar. Finalmente, éste último puede estar, además, exacerbado por las respuestas sistémicas al síndrome de distrés respiratorio que contribuyen a la retención de líquidos. (10)

El déficit de surfactante y el edema pulmonar conducen a anormalidades en la función pulmonar que llevan a hipoxemia. Las anormalidades primarias en la mecánica pulmonar son la disminución de la complianza y la disminución del volumen pulmonar que se refleja en la disminución de la capacidad residual funcional. (10, 15, 18, 20)

Incidencia

Es muy difícil determinar la incidencia global de esta patología, ya que difiere ampliamente según la población estudiada; hay múltiples variables que influyen sobre la frecuencia de la enfermedad. En general, se acepta que aproximadamente el 10 % de los niños con una edad gestacional menor a 36 semanas padece SDR. La incidencia del SDR es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso de nacimiento. Así, puede afectar entre 60% al 80 % a los niños con edad gestacional inferior a 28 –29 semanas, entre 15 – 20 % entre 31 –36 semanas, y solo 5 –10 % en recién nacido a término. (10)

Población de riesgo

El factor más importante asociado a EMH es la prematurez, sin embargo, existen numerosos factores relacionados con la madre, con el embarazo, o con ciertas sustancias que pueden acelerar o retrasar la maduración pulmonar. (1, 2, 3, 10, 17, 20)

Los hijos de madres diabéticas (insulinodependientes o diabéticas gestacionales) se relacionan con un riesgo mayor de padecer EMH. Se ha tratado de explicar por diferentes mecanismos: 1. Por la acción competitiva entre la insulina endógena del feto y los corticoides de las células a nivel del epitelio alveolar, o 2. Por la escasa disponibilidad en el pulmón de adecuados depósitos de glucógeno, el elemento necesario como sustrato en la formación de surfactante. De todos modos, el mecanismo de interacción entre la madurez pulmonar y la diabetes aún no está claro. (2, 9, 10)

La EMH es más frecuente en varones así como en niños de raza blanca, fenómeno que podría ser explicado por otros factores que pudieran influir en la maduración pulmonar. En recién nacidos de operación cesárea, sin trabajo de parto previo, tienen más riesgo que en los nacidos por parto vaginal. Esto se debe a que en el trabajo de parto fisiológico se estimula la secreción endógena de corticoides que tienen acción aceleradora de la maduración pulmonar. Cuando la cesárea programada se lleva a cabo antes del fin de la semana 39 de edad gestacional, el riesgo de SDR aumenta significativamente. (3, 10, 21)

Dentro de las condiciones maternas que afectan el crecimiento del feto y que pueden reducir el riesgo de SDR se cuentan la hipertensión arterial crónica, hipertensión del embarazo, desprendimiento subagudo y/o prematuro de la placenta, ruptura prematura de las membranas (más de 72 horas antes del parto), adicción a narcóticos, tabaquismo materno, uso de corticoides, entre otros. (10, 14, 15, 17)

Fisiopatogenia

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) o EMH se debe a una deficiencia del surfactante S al nivel de la interfase aire-líquido de la superficie alveolar lo que conduce a un colapso alveolar al final de la espiración. Los alvéolos que primero se colapsan son los de menor diámetro, ya que requieren mayor presión para mantenerse abiertos (Ley de Laplace). Como consecuencia el colapso alveolar disminuye la Capacidad Residual Funcional (CRF) y existen áreas de cortocircuito intra pulmonar que conducen a hipoxemia e hipercapnia (disminución de la P_{aO_2} y aumento de la P_{aCO_2}). La presión de la arteria pulmonar disminuye lentamente y la sistémica se mantiene, por lo que se genera un cortocircuito de izquierda a derecha por el ductus que altera aun más la función pulmonar. (10)

Surfactante Pulmonar

El Surfactante es una sustancia lipoproteica; una mezcla de lípidos y proteínas compleja que tapizan la superficie interna de los alvéolos. Su acción principal es la de disminuir la tensión superficial (TS) al nivel de la interfase aire líquido. De este modo previene la atelectasia de los alvéolos al final de la espiración, permitiendo una buena dilatación de la vía aérea periférica. Se describen dos vías de síntesis: la vía de trimetilación (inicial) y la más importante, la vía de la CDP colina, la que completa su desarrollo alrededor de la semana 35 de gestación. (10)

La síntesis se lleva a cabo en los neumocitos tipo II a partir de las 16 semanas de gestación y se acumula a nivel intracelular como Cuerpos lamelares. Por acción de las catecolaminas, AMPc, ATP y calcio, se elimina a nivel extra celular hacia la superficie alveolar como Mielina tubular (forma de almacenamiento extracelular del surfactante). (10)

El Surfactante pulmonar está compuesto fundamentalmente por fosfolípidos (80-90%) y proteínas (10%). Los principales fosfolípidos están representados por Dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y con menor cantidad, fosfatidilglicerol (PG), fosfatidiletanolamina y fosfatidilinositol. También contiene lípidos neutros. Las proteínas, por su parte, son muy útiles para la absorción y distribución del surfactante en las distintas fases y subfases alveolares. La superficie alveolar es una zona donde coinciden los gases provenientes de la atmósfera con las moléculas de agua que tapizan la superficie alveolar. (10)

Las proteínas son de tipo SP tipo A, B, C, D cada una con distintas funciones:

- SP A: Es la de mayor peso molecular, participa en la constitución de la mielina tubular, en el reciclado del surfactante y tiene un rol anti-infeccioso al activar a los macrófagos alveolares.
- SP B: Mejora la absorción de fosfolípidos, tiene un rol preponderantemente en la disminución de la tensión superficial durante la compresión dinámica y participa junto con SP A en la formación de la mielina tubular.
- SP C: Se encuentra en gran cantidad en los cuerpos lamelares. Facilita la distribución de los fosfolípidos Aunque no tiene tanto poder para disminuir la tensión superficial como la SP B también se encuentra en la composición de los surfactantes exógenos.
- SP D: Se sintetiza en los neumocitos tipo 2 y también en las células del epitelio bronquial. Se asemeja a la SP A en su escasa capacidad para disminuir la tensión superficial su función aún no está completamente dilucidada. (6, 10, 12, 13)

Las principales funciones del surfactante son:

- Disminuir la tensión superficial para conservar el volumen pulmonar al final de la espiración y evitar el colapso.
- Mantener la superficie alveolar sin líquido. (10, 12, 14)

Los efectos clínicos y en la mecánica pulmonar luego de la administración de surfactante se enumeran a continuación:

- Aumento de la Pao₂ (presión arterial de oxígeno)
- Disminución de la MAP (presión media de la vía aérea)

- Disminución de la FIO₂ (fracción inspirada de oxígeno)
- Homogeneización de la ventilación
- Aumento de la presión de apertura
- Aumento del volumen pulmonar
- Estabilización del final de la espiración
- Aumento de CRF (capacidad residual pulmonar)
- Aumento de la complianza (capacidad de distensibilidad). (10)

El aumento de la oxigenación es la primera respuesta presente, dentro de los primeros minutos luego de la administración del SURFACTANTE EXÓGENO (SE). Esta mejoría de la oxigenación se logra primero con la administración de SE naturales que sintéticos, sin embargo no se ha demostrado beneficios clínicos a largo plazo. La disminución de los parámetros del ventilador ocurre en las horas de la administración del surfactante. Se expresa como la disminución de la MAP (Presión media de la vía aérea) y disminución de los requerimientos de oxígeno FiO₂. (10, 14, 15)

La homogeneización de la ventilación pulmonar es uno de los efectos más importantes del SE así como el aumento del volumen pulmonar lo que se evidencia a nivel radiológico. La EMH se caracteriza por la ventilación no homogénea, así los alvéolos con déficit de surfactante tienen distintos diámetros alveolares, al administrar el surfactante el calibre alveolar se vuelve uniforme, lo que optimiza la ventilación. El pulmón con déficit de surfactante se resiste a la expansión por la gran tensión superficial. (10)

Al administrar surfactante la Tensión superficial disminuye permitiendo la expansión pulmonar. El surfactante estabiliza el alvéolo, permitiendo al final de la expansión se revierta el colapso alveolar que es el principal efecto del déficit de surfactante. La Capacidad residual funcional y la Complianza Dinámica mejoran pero tardíamente. (10)

Cuadro Clínico:

En la mayoría de los casos las manifestaciones clínicas comienzan desde el nacimiento, o dentro de las primeras horas de vida. El momento de inicio se relaciona con la severidad del cuadro, la edad gestacional y el peso de nacimiento. (1, 2, 3, 4, 7, 9, 10)

El cuadro clínico clásico se presenta con taquipnea, esfuerzo respiratorio, retracción intercostal, depresión xifoidea (con respiración en balancín) aleteo nasal y quejido espiratorio. Este último, si bien no es patognomónico del SDR, es característico. Representa un mecanismo compensatorio para aumentar la presión espiratoria final y retrasar el flujo espiratorio, logrando con ello disminuir el colapso alveolar. Puede ser continuo o intermitente y su intensidad es variable desde audible sin estetoscopio o solo al auscultar el tórax. (1, 2, 3, 4, 7, 9, 10)

El recién nacido con SDR casi siempre es prematuro y presenta cianosis respirando aire ambiental su demanda de oxígeno puede ser tan alta como 100% y va disminuyendo lentamente. El 10% de la mortalidad ocurre en la fase aguda de la enfermedad. Algunos trabajos refieren a la muerte que se atribuye al SDR como aquella que ocurre como resultado de una falla respiratoria en los primeros 14 días de vida excluyendo otras causas de falla respiratoria distintas a SDR. Aproximadamente el 20 % de los sobrevivientes RNPT con SDR experimentan displasia broncopulmonar como complicación a largo plazo. (1, 2, 3, 4, 7, 9, 10)

DIAGNOSTICO:

Prenatal

Antes del nacimiento es posible cuantificar el Surfactante pulmonar en líquido amniótico (LA) ya que el líquido pulmonar se vierte en la cavidad amniótica. El hecho de poder determinar el grado de maduración pulmonar estudiando el líquido amniótico, ha constituido uno de los avances más importantes de la Perinatología. Gluck y col, en 1971, publicaron sus investigaciones sobre la relación L/E índice Lecitina /Esfingomielina como un medio para determinar precisar el grado de madurez pulmonar fetal. Esta última no varía luego de la semana 32, por lo que el aumento del índice expresa un aumento de la fosfatidilcolina, que es el principal

componente del surfactante. Se mide Lecitina, FC, y el cociente L/E. Según los trabajos de Gluck, luego comprobados por otros autores la relación lecitina /esfingomielina mayor de 2 indica maduración pulmonar. En el embarazo normal la relación L/E es de 1 a las 32 semanas y de 2 a las 35 semanas. (1, 6, 8)

En el SDR tiene una incidencia de solo 0,5 % con cociente de L/E de 2(dos) o más y es de 100% cuando es de 1(unos) o menor. También se mide el cociente L/E en líquido traqueal en el recién nacido con valor de referencia igual a 3 (tres). Una prueba rápida y práctica para evaluar la maduración pulmonar es el test de Clements que se realiza mezclando líquido amniótico con alcohol al 95 % en proporciones variables, el test es positivo cuando aparecen burbujas en el borde del tubo y la posibilidad de inmadurez es remota no así un test negativo que no descarta la madurez pulmonar (puede ser negativo y el pulmón estar maduro). (1, 6, 8)

Clinico

Este está dado por la dificultad respiratoria (ya mencionada anteriormente) además de requerimientos de oxígeno con concentración mayor al 30% para mantener una PO₂ dentro de rangos normales. Además de ser un paciente prematuro. A menor edad gestacional mayor riesgo de EMH. (1, 2, 3, 4, 7, 9, 10, 20)

Laboratorial

Este únicamente puede ser determinado en el medio intrahospitalario. El más importante de estos es la gasometría arterial. En donde se tiene que poner énfasis en la presión parcial de bióxido de carbono (pCO₂), la presión parcial de oxígeno (pO₂), así como pH y bicarbonato (HCO₃). El análisis de gases en sangre muestra hipoxemia que responde a la administración de oxígeno suplementario. La pCO₂ puede estar inicialmente normal o levemente elevada. Habitualmente se eleva en la medida de que la enfermedad empeora. (3, 4, 7, 9, 10, 20)

La gasometría nos indica el intercambio gaseoso a nivel pulmonar. Lo primero en alterarse en la EMH es la oxigenación. En pacientes con EMH requieren de oxígeno a diferentes

concentraciones para mantener una saturación y una pO_2 en rangos normales o aceptables. Lo segundo en afectarse es el pCO_2 , la cual, al no tener un adecuado intercambio gaseoso, empezara a incrementarse paulatinamente, y por ultimo se altera el pH y el bicarbonato tratando de compensar metabolitamente la acidosis respiratoria que sobrevendría en caso de no dar tratamiento a esta enfermedad. (4)

La forma mas aceptada de valoración de EMH con gasometría es para valorar la necesidad de oxígeno mayor del 30% para mantener una pO_2 en límites normales. (20)

Radiológico

El aspecto radiológico de los pacientes con EMH es bastante característico y es un punto importante en él diagnóstico. Las imágenes radiológicas pueden tener una amplia variedad según la intensidad del cuadro clínico. Esquemáticamente se divide en 4 grados: (Clasificación radiológica) (10)

- Grado I: Corresponde a una EMH con curso clínico leve: Se observa reticulogranular o esmerilado muy fino. Puede o no haber broncograma aéreo. Se observa hacia la periferia principalmente.
- Grado II: Corresponde a una EMH con curso clínico leve. Se observa un reticulado granular o esmerilado no intenso, el broncograma, si bien esta presente no es muy nítido y la silueta cardiaca tiene límites bien demarcados. La aireación pulmonar esta levemente comprometida.
- Grado III: Corresponde a una EMH moderada, con un cuadro clínico más severo y de evolución más prolongada. El moteado granular es bien difuso y el broncograma aéreo más nítido. La silueta cardiaca tiene bordes borrosos y la aireación pulmonar esta disminuida, dando la imagen de pulmón pequeño.
- Grado IV: Se observa en EMH grave. El moteado es tan intenso que da una opacidad general o muy intensa en todo el pulmón. El broncograma es bien nítido y no permite distinguir la silueta cardiaca, ya que sus límites se confunden con la opacidad del pulmón.

Otros estudios

Al progresar la enfermedad, el recién nacido puede desarrollar hiponatremia como resultado de la retención de líquido, la que habitualmente mejora con la restricción de volumen. (10)

Diagnóstico diferencial.

Otras causas de dificultad respiratoria incluyen, taquipnea transitoria neonatal, neumonía neonatal, escape aéreo y anomalías congénitas del pulmón o el corazón. La enfermedad de membrana hialina puede distinguirse de la taquipnea transitoria neonatal porque los recién nacidos en la primera condición se deterioran mientras que en la segunda van mejorando rápidamente. Los recién nacidos con enfermedad de membrana hialina suelen requerir altas concentraciones de oxígeno suplementario y/o ventilación a presión positiva mientras que la hipoxemia en la taquipnea transitoria, si es que está presente, es habitualmente leve. (10)

La enfermedad de membrana hialina puede ser difícil de diferenciar de la neumonía bacteriana, por lo que se suele tratar a los recién nacidos, con antibióticos en la espera de la confirmación diagnóstica con hemocultivos. Los escapes aéreos son evidentes a la radiografía de tórax y las anomalías congénitas pueden ser detectadas por estudio de imágenes que incluyan ecocardiografía. Algunas formas severas de enfermedad de membrana hialina pueden ser difíciles de distinguir de algunas formas de cardiopatía congénita. Se debe realizar una ecocardiografía en estos casos para descartar enfermedad cardíaca estructural en los niños con hipoxemia arterial severa, si la función pulmonar y la radiografía de tórax no mejoran con el soporte ventilatorio y la administración de surfactante. (10)

Complicaciones

Las principales complicaciones corresponden a los síndromes de escape aéreo, displasia broncopulmonar, neumonías asociadas a ventilación mecánica y hemorragia

pulmonar, persistencia de conducto arterioso (PCA), hemorragia intraventricular (HIV), enterocolitis (ECN). (10, 14, 15)

Prevención:

La mejor forma de evitarla es la prevención del parto prematuro. A partir de la posibilidad de predecir el riesgo de EMH con la valoración antenatal del LA, se puede realizar la maduración pulmonar fetal (24 a 34 semanas de edad gestacional) con Betametasona (2 dosis de 12 mgs. cada 24 Hrs.) o Dexametasona (3 o 4 dosis de 6 mgs. cada 12 horas). Está contraindicado este procedimiento en la corioamnionitis franca. (4, 6, 8, 10)

Tratamiento

- Reanimación
- Adecuada expansión pulmonar luego del nacimiento para mejorar la secreción del surfactante, por eso muchos autores recomiendan intubar a RN de 1000grs.
- Administración de S exógeno (precoz, preventivo, tratamiento)
- Adecuado manejo de la temperatura.
- Control de gases en san sangre
- Oxigenoterapia
- ARM (asistencia mecánica respiratoria)
- Restricción de líquidos y manejo de electrolitos
- Protocolo de mínima estimulación
- Manejo de la TA (tensión arterial), inotrópicos (Dopamina).
- PPC (presión positiva continua) en la vía aérea (nasal, endotraqueal)
- Tratamiento del ductus. (10)

SURFACTANTE EXÓGENO (SE)

El surfactante exógeno es el producto de un desafío científico que comenzó en 1929 cuando Von Neegard describe el rol de la tensión superficial. A mediados de la década de 1950,

Clements sugiere que debe existir una sustancia en los pulmones sanos que disminuya la tensión superficial. En 1956 Clements aísla por primera vez esta sustancia el SURFACTANTE PULMONAR y en 1959 Avery y Mead publican la evidencia de que los RN que fallecen por SDR tienen déficit de surfactante. (15)

Los primeros intentos de utilización de surfactante sintético ocurrieron en 1960. Los investigadores utilizaron dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) aerosolizado en niños con SDR establecido.

Estos investigadores no pudieron demostrar ningún efecto beneficioso con la terapéutica. Los pobres resultados fueron en parte a un incompleto entendimiento de los constituyentes del surfactante, los preparados utilizados solo contenían fosfatidilcolina saturada que reduce la tensión superficial hasta niveles bajos pero de forma muy lenta, las dosis fueron pequeñas y como método de administración se utilizó la nebulización y no se ha demostrado que sea efectivo. (15)

El primer modelo animal exitoso del uso de la terapéutica de reemplazo con surfactante fue realizado por Enhorning y colaboradores en 1972 ellos utilizaron extracto de surfactante natural obtenido de lavado pulmonar de conejos maduros directamente introducido dentro de la traquea de conejos inmaduros. Fue notada la mejoría de la complianza pulmonar y de la expansión alveolar. Estos modelos animales llevaron a la amplia diseminación de ensayos con surfactante en recién nacidos.

Mas tarde en 1974 estos autores demostraron que es posible reconstruir la película de surfactante en los espacios aéreos terminales pulmonares depositando la sustancia en la traquea. (1, 5)

En 1972 Clements describe la importancia de las proteínas en la composición del surfactante humano y luego Adams y Fujiwara publican el primer ensayo clínico exitoso del empleo de SE en estudios clínicos humanos en Japón estos autores prepararon surfactante exógeno a partir de un extracto lipídico de pulmón bovino que enriquecieron con fosfatidilcolina saturada y otros lípidos y con una sola aplicación en el extremo de la traquea mejoraron la oxigenación en 10 prematuros con SDR. Tras esta aplicación fueron

muchos los ensayos clínicos que se realizaron y casi todos indican que el tratamiento sustitutivo con surfactante es un hito esperanzador. (1, 5)

Es la droga creada para RN que fue más estudiada y es sin duda el mayor avance terapéutico neonatal desde la introducción del CPAP (Presión Positiva Continua en la vía Aérea).
(1)

Tipos de surfactante exógeno

Una variedad de surfactantes naturales y sintéticos son utilizados en el tratamiento del SDR en recién nacidos con riesgo para prevenir el futuro desarrollo de SDR.

Los surfactantes naturales pueden ser homólogos o heterólogos según sean de origen humano o no (bovinos o bovino modificado, o porcinos). El extracto de surfactante natural modificado esta suplementado con fosfolípidos u otras materias activas en la interfase aire – liquido mientras que el extracto de surfactante natural no modificado contiene solo los componentes que permanecen luego del proceso de extracción del contenido de proteínas que en los surfactante exógenos es del 1 % y ninguno contiene la proteína SP A. Surfactantes sintéticos han sido desarrollados y pueden ser usados en recién nacidos prematuros (antes de las 34 semanas) los cuales tienen riesgo a desarrollar SDR. (15)

Actualmente existen en EEUU varios tipos distintos de surfactante:

1. Extracto lipídico de pulmón bovino pulverizado enriquecido con lípidos sintéticos (Survanta)
2. Extracto lipídico de lavado pulmonar bovino (Infasurf)
3. Mezcla de lípidos sintéticos (Exosurf) contiene solo el fosfolípido DPPC (85 %) y sustituye la necesidad de los otros fosfolípidos y proteínas mediante el agregado de dos componentes: *Alcohol (hexadecanol al 9% y * Detergente (tiloxapol al 6%). Los dos surfactantes bovinos contienen SP-B y SP-C pero no PS-A, el surfactante sintético no contiene proteínas. (15)

En Europa existen, además, otros derivados:

1. Extracto lipídico de pulmón porcino pulverizado enriquecido por cromatografía
2. Extracto lipídico de lavado de pulmón bovino
3. Otro surfactante sintético. (15)

En nuestro medio (Hospital General de Tijuana) el surfactante exógeno utilizado es Survanta (Natural Modificado)

Método de administración del surfactante:

El surfactante exógeno se administra por instilación directa dentro de la traquea, bien con una sonda que se introduce hasta el extremo distal o mediante un adaptador en el extremo proximal. La administración puede complicarse con una desaturación de oxígeno arterial, una obstrucción de la vía aérea y pérdida del movimiento de la pared del tórax o por el reflujo del surfactante hacia la faringe. La terapéutica con surfactante exógeno mejora la oxigenación, incrementa el volumen pulmonar y puede atenuar la injuria pulmonar asociada con la asistencia mecánica respiratoria ARM y la oxigenoterapia suplementaria. Existen estrategias diferentes para el momento de la administración de surfactante:

- Profiláctica: es en la sala de partos en la mesa de reanimación, se realiza la intubación y se administra en bolo la dosis de SE que corresponde según el peso estimado. La precocidad de la administración radica en la posibilidad de beneficiar la distribución del SE en los pulmones llenos de líquido como ocurre antes de iniciadas las respiraciones en los primeros minutos de vida en todos los recién nacidos. (20)
- Precoz: ocurre después de las primeras respiraciones, habiendo sido el recién nacido ya reanimado. Se evalúa la situación clínica y de sospecharse SDR se administra el SE. (20)
- Rescate: es la administración realizada en la UTI neonatal con signos clínicos y radiológicos de SDR. El rescate precoz (antes de la primera hora de vida) tiempo suficiente para acondicionar al paciente, realizar vía endovenosa, control radiográfico que confirme el diagnóstico y ubicación del tubo endotraqueal, sería la forma aconsejable de administrar el SE. (20)

Aunque numerosos ensayos clínicos han demostrado la eficacia de la profilaxis o tratamiento del SDR con extracto de surfactante, la optimización del momento de la administración sigue siendo controvertida. La administración de surfactante exógeno en el fluido del pulmón fetal inmediatamente al nacimiento o precoz puede facilitar la distribución del surfactante y disminuir la necesidad de nuevo tratamiento. La profilaxis en bolo mediata, sin embargo, acorta la demora en la iniciación de la resucitación neonatal standard incluyendo la ventilación con presión positiva y acarrea riesgos relacionados con la entrega de surfactante al esófago, al sistema bronquial derecho debido a que la posición del tubo endotraqueal no es verificada. En un trabajo en 1993 la administración profiláctica fue asociada con menor desarrollo de SDR moderado y menor necesidad de nuevo tratamiento y ventilación u oxígeno suplementario, DBP y muertes pero al analizar los datos según la edad gestacional y el peso de nacimiento se evidencio que las diferencias se debían mas a edades menores de 30 semanas y peso menores de 1500 gramos probablemente debido a la mayor incidencia de déficit de surfactante en estas poblaciones. (20)

Un trabajo multicéntrico aleatorizado que comparan el uso de surfactante precoz versus tratamiento luego de la ventilación con presión positiva que recomiendan la estrategia de la terapéutica con surfactante en alícuotas luego de la ventilación en recién nacidos prematuros ya que la sobrevida fue similar entre la administración en alícuotas de surfactante inmediata después del nacimiento y la postventilación en recién nacidos prematuros nacidos antes de las 29 semanas de edad gestacional. La administración intratraqueal profiláctica de extracto de surfactante natural en recién nacidos pretérmino con riesgo de desarrollar SDR mejora la oxigenación (mejorando la diferencia alveolo arteriolar de oxígeno) y la ventilación (disminuyendo la presión media de la vía aérea, mejorando el índice de eficiencia ventilatoria) durante las primeras 48 a 72 horas de vida. También se evaluó el impacto con relación a neumotórax, enfisema intersticial pulmonar, ductus arterioso, retinopatía de la prematurez. La administración de glucocorticoides antenatal reduce el riesgo a desarrollar SDR así como efectiviza la administración de surfactante profiláctica al nacimiento siendo efectiva especialmente en neonatos con una edad gestacional de 28 semanas o menos o un peso de nacimiento de 1000 gramos o menos y en recién nacidos varones. Los ensayos clínicos han mostrado que el tratamiento de reemplazo con surfactante en el

SDR disminuye la mortalidad y mejora los resultados clínicos de los recién nacidos prematuros ventilados. (21)

Para los niños de alto riesgo (menores de 1000 gramos, pacientes que no recibieron maduración pulmonar, etc.), el tratamiento profiláctico (pre y post ventilatorio) y el tratamiento temprano (menos de 2 horas de edad) de reemplazo con surfactante comparados con la administración selectiva de surfactante en el SDR establecido, mejora significativamente la supervivencia y reduce la incidencia de enfermedad pulmonar crónica y muerte y la incidencia de pérdida de aire. (20)

Surfactante y ventilación

Se realizaron estudios donde los pacientes fueron aleatorizados y recibieron surfactante o control inmediatamente después de nacer previo al comienzo de la respiración o dentro de los 15 minutos de vida. (21)

Los investigadores esperaban asegurar la distribución más homogénea del surfactante y la disminución del barotrauma lo cual puede ocurrir aun con cortos periodos de ventilación. Revisiones sistemáticas de tratamiento de reemplazo con surfactante han demostrado resultados usando un paradigma de administración de surfactante que consiste en intubación endotraqueal la administración de surfactante, estabilización y ventilación a presión positiva intermitente (VPPI) seguida de extubación cuando se estabilice con un apoyo respiratorio bajo. (21)

Se reconoce que la ventilación con presión positiva intermitente (VPPI) en niños prematuros con SDR provoca un daño pulmonar que puede dar lugar desarrollo de DBP. A pesar del tratamiento de reemplazo con surfactante, la DBP y la enfermedad pulmonar crónica EPC continúan siendo complicaciones clínicamente importantes del nacimiento prematuro y de la ventilación mecánica. La administración temprana de surfactante en pacientes con SDR disminuye el riesgo de enfermedad pulmonar aguda. La aplicación temprana de la presión de distensión continua (PDC) puede evitar los riesgos de la ventilación mecánica y la intubación prolongada y es un tratamiento efectivo para el SDR. La PDC se ha aplicado como una presión

positiva continua en las vías aéreas (CPAP) utilizando un tubo nasofaríngeo o tenedores nasales (CPAPN). (21)

En una revisión sistemática de PDC en el tratamiento del SDR se encontró que la PDC reduce significativamente la mortalidad y la necesidad de VIP (ventilación con presión intermitente).

Una revisión sistemática evaluó el efecto en los recién nacidos con SDR no intubados previamente, de la administración de surfactante mediante la instilación endotraqueal con un breve periodo planificado menor de 1 hora de ventilación mecánica seguido por extubación versus manejo convencional consistente en administración selectiva de surfactante seguida de ventilación mecánica continuada y extubación a partir de un apoyo ventilatorio mínimo o bajo. (21)

El tratamiento temprano de reemplazo con surfactante seguido de la extubación y paso a CPAP Nasal comparado con el tratamiento tardío de reemplazo y ventilación mecánica continuada se asocia con una reducción de la necesidad de ventilación mecánica y una disminución de la utilización de tratamiento con surfactante exógeno. (21)

Aunque se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados adicionales. En los pacientes tratados con ventilación de alta frecuencia HFOV, la administración de surfactante debe ir seguida de un periodo de ventilación con bolsa para facilitar la distribución del producto. La ventilación con HFOV, reduce los riesgos de DBP, en recién nacidos prematuros, pero se necesita la realización de mas ensayos. (21)

Falta de respuesta

Aunque la mayoría de los RNPT con SDR responden al SE, existe alrededor de un 20% de mejoría transitoria y en un 15% falta de respuesta que obliga a la administración nuevamente del producto. No parece que la distribución irregular del surfactante durante su administración sea un problema importante. Respuesta débil o nula se podría justificar por:

- Edema pulmonar
- Asfixia Neonatal severa
- Complicación en otro órgano además del SDR por Ejemplo: la hemorragia Interventricular. Dosis insuficiente debido a la gravedad del SDR.
- Enfermedades distintas al SDR, Hipoplasia pulmonar,
- Cardiopatías Congénitas, Neumonía congénita, etc.).
- El paciente sufre de un problema adicional como edema pulmonar secundario al ductus o a una administración excesiva de líquidos, Hallman 1991, Kobayasky y col demostraron en (1991) la importancia del edema pulmonar en la inhibición de surfactante exógeno y el papel que desempeñan las proteínas plasmáticas que pasan al pulmón dañado. (14, 15)
- Preparado no óptimo de Surfactante elegido.

Los surfactantes sintéticos no contiene proteínas o pépticos que reducirían la in activación y mejorarían su función.

Complicaciones

Dentro de las complicaciones relacionadas con el uso de surfactante exógeno pueden observarse:

- Hemorragia Pulmonar
- Compromiso temporal de la ventilación
- Tapones del tubo endotraqueal
- Administración del surfactante en un solo pulmón por tubo mal posicionado.
- Reducciones transitorias de la presión arterial media y del flujo sanguíneo cerebral. (15)

La complicación más importante asociada a la administración de SE es la *Hemorragia Pulmonar*. La incidencia es mayor en RNPT con un peso de nacimiento menor de 700 gramos. La hemorragia pulmonar puede ocurrir luego de varias horas de instaurado el tratamiento y no se puede prevenir. La causa de la Hemorragia Pulmonar no ha sido dilucidada pero se relaciona con la presencia del Ductus arterioso permeable.

La profilaxis con surfactante sintético puede conducir a un aumento de la incidencia de ductus arterioso y hemorragia pulmonar. (15)

Parece que la hemorragia pulmonar clínica aumenta en asociación con el tratamiento sustitutivo de surfactante. Lo cual posiblemente se deba como consecuencia del incremento del cortocircuito de izquierda a derecha por el conducto arterioso permeable. Este efecto debe ser transitorio ya que, la administración de surfactante a largo plazo no se asocia con ductus permeable demostrado con ecografía. La hemorragia pulmonar clínica se definió en un estudio como la presencia de secreción sanguinolenta traqueal en presencia de nuevas densidades radiológicas y mayores necesidades ventilatorias, encontrándose una asociación clara con el ductus. Es posible que el aumento transitorio del cortocircuito de derecha a izquierda sea suficiente para desencadenar la hemorragia pulmonar en los lactantes con lesiones pulmonares, las cuales el surfactante no parece mejorar. Queda por ver si el tratamiento con Indometacina para cerrar el ductus disminuye la incidencia de hemorragia pulmonar. Sin embargo en la actualidad es rara como complicación gracias a la mayor experiencia en el uso de surfactante exógeno. Siendo su incidencia en forma moderada a severa casi nula. (15)

Análisis Económico:

La administración profiláctica de surfactante sintético a niños con riesgo de desarrollar SDR demostró tener impacto sobre los resultados clínicos. Los niños que recibieron surfactante profiláctico sintético tuvieron una reducción del riesgo de neumotórax, enfisema intersticial pulmonar y de la mortalidad. Pero el impacto no fue evidente con relación a HIV de ningún grado, NEC Enterocolitis Necrotizante, DBP, o Retinopatía del prematuro. Una evaluación del desarrollo de los niños tratados y el grupo control que participaron en los estudios mostró que las mediciones de crecimiento y la incidencia de retraso mental, parálisis cerebral, ceguera y sordera fueron similares en los dos grupos independientemente de si fueron realizados en forma de rescate o profiláctico. (14)

El SDR contribuye a la morbilidad además de contribuir con un aumento significativo del costo del cuidado intensivo neonatal. Egberts en 1992 propuso que para los

niños de menos de 30 semanas de gestación la estrategia optima es la combinación de esteroides antenatales y el uso de surfactante de administración profiláctica. (13) Esta estrategia es la que produce un numero mayor de supervivientes y un numero menor de días de hospitalización por paciente, esta es la forma en que el medico debe considerar al problema calculó que aplicando esta política se disminuye el costo por supervivencia se reduce en un 5 a 16%. (14)

CAPITULO 3- METODOLOGIA Y MARCO CONCEPTUAL

Se realizo un estudio retrospectivo, cohorte, observacional y descriptivo. La población elegible para revisión fueron todos aquellos pacientes quienes ingresaron con diagnostico de síndrome de dificultad respiratoria, que hayan sido ingresados en el área de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de Tijuana. Se incluyeron a todos los pacientes con diagnostico de enfermedad de membrana hialina, que hubieran recibido al menos 1 dosis de surfactante pulmonar durante las fechas de 1° de Enero 2008 a 31 de Diciembre 2008, y que sean menores de 32 semanas de gestación, con un peso menor de 1,200 gramos. Los datos se obtuvieron con una hoja de recolección previamente diseñada y depositada en base de datos electrónica.

CRITERIOS DE SELECCION:

La población elegible para revisión durante este estudio incluyó a todos los pacientes quienes ingresaron con diagnostico de síndrome de dificultad respiratoria al área de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de Tijuana. Una vez obtenido los pacientes que ameritaban revisión, se apartaron los pacientes que cumplieron criterios de inclusión para una mayor revisión

Los criterios de Inclusión fueron:

- Todos los pacientes con diagnostico durante su estancia intrahospitalaria de enfermedad de membrana hialina y que hayan recibido al menos 1 dosis de surfactante pulmonar durante las fechas de 1° de Enero 2008 a 31 de Diciembre 2008.
- Pacientes que cumplan criterio 1 de inclusión, además de ser menores de 32 semanas de gestación y con peso menor de 1,200 gramos.

Los criterios de exclusión fueron:

- Aquellos pacientes quienes fue diagnosticada otra patología diferente a la enfermedad de membrana hialina.
- Pacientes con Enfermedad de Membrana Hialina quienes no recibieron dosis de surfactante.

- Pacientes con edad igual o mayor de 32 semanas de gestación.
- Pacientes con peso igual o mayor de 1,200 gramos.
- Aquellos pacientes cuyo expediente clínico no pudo ser recabado.

ESPECIFICACION Y CÓMPUTO DE VARIABLES OBTENIDAS

La obtención de los datos fue mediante la realización de una hoja de recolección de datos. La información recolectada fue determinada según variables que cubrieran los objetivos principales de este estudio. Anexo 1.

Se revisaron expedientes por medio de investigador principal y 2 colaboradores principales, descargando la información en hojas de recolección previamente diseñadas, para posteriormente ser depositadas en base de datos electrónica.

Creación y complementación de la base de datos: Se introducen todas las variables de cada caso. Se enumera cada paciente de forma consecutiva. Se cruzan los datos entre si buscando errores e incongruencias para corregirlas. Al tener esto se unen en una base de datos electrónica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se efectuó mediante a Statistical Package for Social Sciences (SPSS 17). Para el análisis descriptivo, las variables cuantitativas fueron descritas como media aritmética $\pm$ desviación estándar de la media. Las variables cualitativas se expresaron como numero de pacientes y porcentajes.

En el análisis bivariable se ha estimado el riesgo relativo (RR) de comorbilidades como sangrado pulmonar, hemorragia intraventricular, neumotórax, apertura de conducto arterioso, y la mortalidad global, mortalidad precoz (antes de 24 horas), mortalidad relacionada a SDR y mortalidad relacionada a otras causas. Su intervalo de confianza al 95%, utilizando una regresión logística simple, de esta manera el parámetro que se obtiene es la odds ratio (OR), que nos indica el numero de veces que el efecto analizado es mas frecuente en cada categoría con respecto a la

referencia. Así, una odds ratio de 2.5 indica que la frecuencia de comorbilidades estudiadas es 2.5 veces mayor en expuestos que en no expuestos. La significación estadística de este parámetro se indica mediante el intervalo de confianza al 95%, obtenido en la misma regresión logística. Cuando el intervalo de confianza contiene el valor 1 asumimos que el efecto no es significativo.

Se definieron las variables a estudiar de la siguiente manera:

- Variables Independientes, a las cuales únicamente se medirían en forma de promedios y porcentajes:
 - Antecedentes maternos: edad, gesta, control prenatal, toma de ultrasonidos y laboratoriales, amenaza de aborto, amenaza de parto pretérmino, antecedentes de muerte perinatal, infecciones antenatales, enfermedades previas al embarazo, enfermedades durante el embarazo, complicaciones durante embarazo.
 - Antecedentes Natales: Esquema de maduración pulmonar, tipo de nacimiento, apgar, reanimación, complicaciones durante nacimiento.
 - Evolución de la patología: Edad gestacional, peso al nacimiento sexo del producto, grado de dificultad respiratoria al momento de aplicación de surfactante, tiempo de estancia en labor, uso surfactante profiláctico, uso de surfactante de forma de rescate.
- Variables dependientes: Dosis totales de surfactante, tiempo de ventilación mecánica, comorbilidades asociadas a aplicación de surfactante: sangrado pulmonar, hemorragia intraventricular, neumotórax, apertura de conducto arterioso, mortalidad.

CAPITULO 4- RESULTADOS

A. PRESENTACION DE RESULTADOS

Se encontraron un total de 178 pacientes diagnosticados con enfermedad de membrana hialina al ingreso y que hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de Tijuana según la base de datos de ingresos del servicio. Sin embargo se descartan 66 pacientes al no cumplir criterios clínicos, ni gasométricos ni radiográficos compatibles con enfermedad de membrana hialina. (tabla 1). Por lo tanto, 112 paciente se catalogaron con diagnostico de EMH por criterios clínicos, radiológicos y gasometritos y se administró al menos 1 dosis de surfactante. De estos pacientes, solo 65 pacientes cumplieron el resto de criterios de inclusión (edad menor 32 semanas de gestación y peso menor 1200 gramos). De estos 65 pacientes 2 expedientes clínicos no pudieron ser recabados. Se incluyeron en total 63 pacientes en este estudio. De estos 41 pacientes fueron hombres (65%) y 22 pacientes mujeres (35%). (tabla 1 y fig. 1).

	PACIENTES	SEXO	SURFACTANTE	MORTALIDAD
EMH (al ingreso)	178	Masc:108 Fem: 70	No Se Aplicó	134 Vivos 44 Muertos
EMH y Surfactante	112	Masc: 66 Fem: 46	Profiláctico 55 De Rescate 57	78 Vivos 34 Muertos
Pacientes Elegibles	63	Masc: 41 Fem: 22	Profiláctico: 40 De Rescate: 23	41 Vivos 22 Muertos

Tabla 1: Pacientes con diagnostico de enfermedad de membrana hialina y elegibilidad

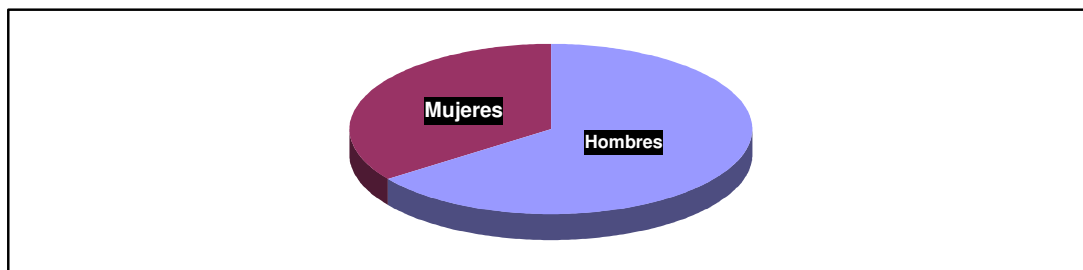


Figura 1: Sexo de los participantes.

Del total de 63 pacientes, el 89% de los pacientes recibieron un control prenatal inadecuado, con 11 % de la población recibió control prenatal adecuado. La cantidad fue similar entre los 2 grupos de pacientes que recibieron dosis de rescate como profiláctica. (Tabla 2 y figura 2).

	Inadecuado	Adecuado	TOTAL
RESCATE	20 (87%)	3 (13%)	23
PROFILACTICA	36 (90%)	4 (10%)	40
TOTAL	56 (89%)	7 (11%)	63

Tabla 2: Grupos y control prenatal

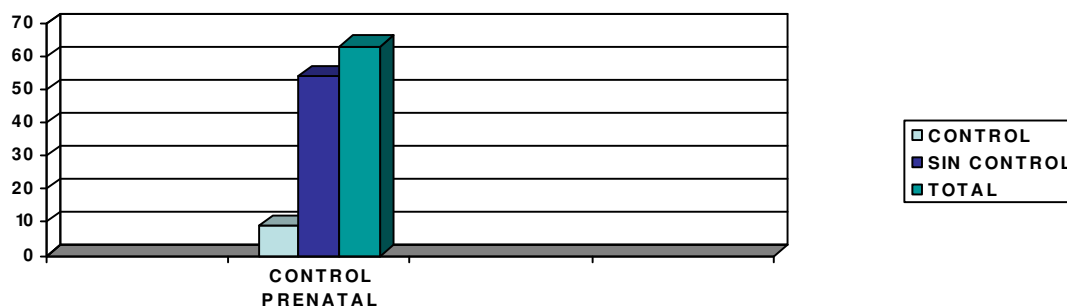


Figura 2: Pacientes con control prenatal.

El 83 % de la población estudiada, cursó un embarazo sin amenaza de aborto con un 17% el cual cursa con amenaza de aborto, sin embargo de estos ninguno recibió tratamiento específico. Del grupo que cursa sin amenaza de aborto el 30% recibió dosis de rescate de surfactante, mientras que el 70% recibió dosis profiláctica de surfactante. (tabla y figura 3).

	SIN AMENAZA	CON AMENAZA	TOTAL
RESCATE	16 (69%)	7 (31%)	23 (37%)
PROFILACTICA	36 (90%)	4 (10%)	40 (63%)
TOTAL	52 (83%)	11 (17%)	63 (100%)

Tabla 3: Grupos y madres con amenaza de aborto

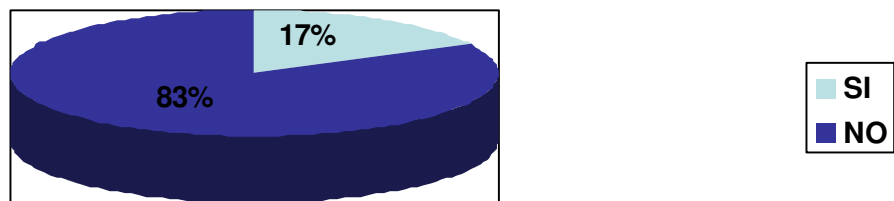


Figura 3: Grupos y madres con amenaza de aborto

El 13% de los pacientes (8 pacientes en total) cursaron con amenaza de parto pretérmino, los cuales 6 pacientes (75%) tuvieron tratamiento intrahospitalario. (Tabla 4, figura 4)

	SIN AMENAZA	CON AMENAZA	TOTAL
RESCATE	20 (87%)	3 (13%)	23
PROFILACTICA	35 (87%)	5 (13%)	40
TOTAL	55 (87%)	8 (13%)	63

Tabla 4: Grupos y madres con amenaza de parto pretérmino

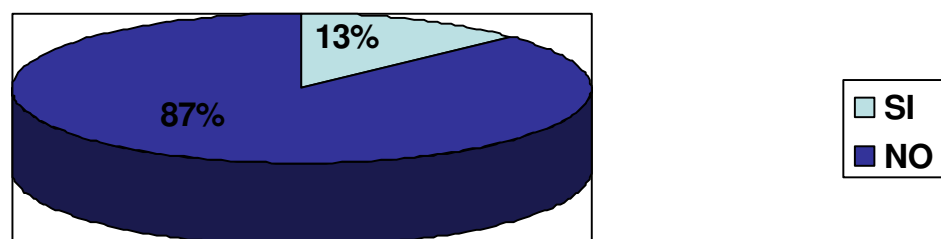


Figura 4: Grupos y madres con amenaza de parto pretérmino

El 13% (8 pacientes) de los recién nacidos estudiados, tuvieron antecedentes de enfermedades previas al embarazo. De estas 3 eran diabéticas (factor favorable para EMH), 3 eran hipertensas (factor protector contra EMH) y 2 eran hipotiroideas. (Tabla 5, figura 5)

	SANAS	ENFERMAS	TOTAL
RESCATE	18 (78%)	5 (22%)	23
PROFILACTICA	37 (92%)	3 (8%)	40
TOTAL	55 (87%)	8 (13%)	63

Tabla 5: Grupos y madres con enfermedades previas al nacimiento

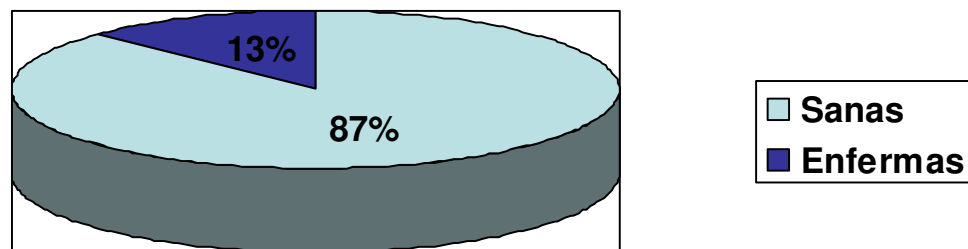


Figura 5: Grupos y madres con enfermedades previas al nacimiento

El 41% de los pacientes (26 pacientes) curso con infecciones durante el embarazo, de estas el 20 pacientes (77%) curso con infección urinaria o vaginal en la semana previa al nacimiento. (tabla 6). De estas 26 pacientes solo 10 pacientes (37.5%) recibió tratamiento. El otro 67.5% (16 pacientes) se diagnostico infección vaginal o urinaria, pero no cumplieron tratamiento por diferentes motivos.

	SIN PATOLOGIAS	CON PATOLOGIAS	TOTAL
RESCATE	14 (60%)	9 (40%)	23
PROFILACTICA	23 (57.5%)	17 (42.5%)	40
TOTAL	37 (59%)	26 (41%)	63

Tabla 6: Grupos y madres con infecciones durante el embarazo

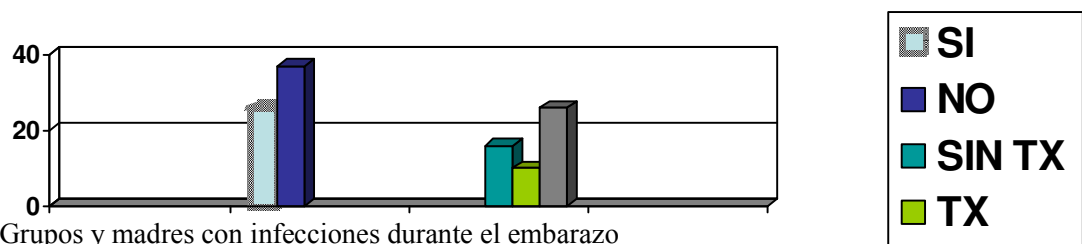


Figura 6: Grupos y madres con infecciones durante el embarazo

El 19% (12 pacientes) de los embarazos cursaron con enfermedades propias del embarazo. De los cuales 3 pacientes cursaron con diabetes gestacional (factor favorable de EMH) y 9 pacientes cursaron con hipertensión inducida por el embarazo (factor protector de EMH). Y 3 de estas culminaron con eclampsia lo que origino la extracción del producto vía cesárea abdominal urgente bajo anestesia general.

	SIN PATOLOGIAS	CON PATOLOGIAS	TOTAL
RESCATE	20 (86%)	3 (14%)	23
PROFILACTICA	31 (77%)	9 (23%)	40
TOTAL	51 (81%)	12 (19%)	63

Tabla 7: Grupos y madres con enfermedades durante embarazo

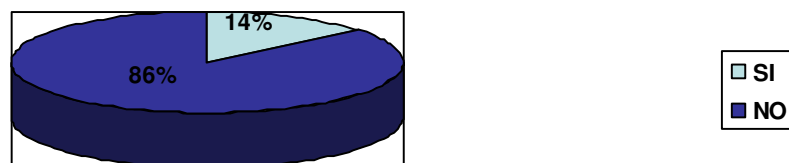


Fig. 7: Grupos y madres con enfermedades durante embarazo

15 de los pacientes estudiados contaron con esquema de maduración pulmonar, sin embargo solo 6 de estos pacientes no cumplieron tiempo de latencia o no completaron las dosis adecuadas, por lo que se considero un esquema fallido. El 76% de la población no tuvo esquema de maduración pulmonar.

	SIN ESQUEMA	CON ESQUEMA	TOTAL
RESCATE	18 (78%)	5 (22%)	23
PROFILACTICA	30 (75%)	10 (25%)	40
TOTAL	48 (76%)	15 (24%)	63

Tabla 8: Grupos y esquema de maduración pulmonar

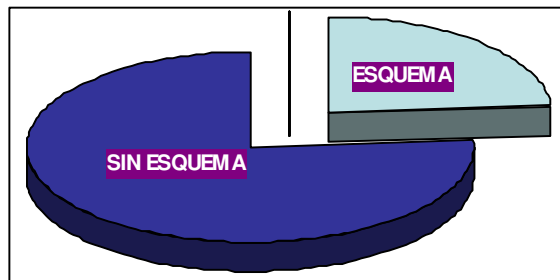


Fig. 8: Grupos y esquema de maduración pulmonar

	ESQUEMA COMPLETO	ESQUEMA INCOMPLETO	TOTAL
RESCATE	3 (60%)	2 (40%)	
PROFILACTICO	6 (60%)	4 (40%)	
TOTAL	9 (60%)	6 (40%)	15

Tabla 9: Esquema de maduración pulmonar

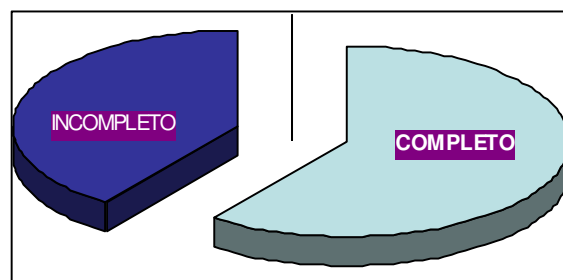


Figura 9: Esquema de maduración pulmonar completo vs incompleto

Los grupos de edad se dividieron en 2 grupos debido a que los pacientes menores de 28 Semanas de gestación se consideran prematuros extremos, y la incidencia de mortalidad en estos pacientes a nivel mundial es el doble que los pacientes mayores de 28 semanas de gestación.

De estos el 75% de los pacientes (47 pacientes en total) fueron mayores de 28 semanas de gestación (SDG), mientras que 16 pacientes (25%) tuvieron una edad igual o menor a 27.6 S

	MENOR 27.6 SDG	MAYOR 28SDG	TOTAL
RESCATE	6 (26%)	17 (74%)	23
PROFILACTICA	10 (25%)	30 (75%)	40
TOTAL	16 (25%)	47 (75%)	63

Tabla 10: Grupos y Edad Gestacional

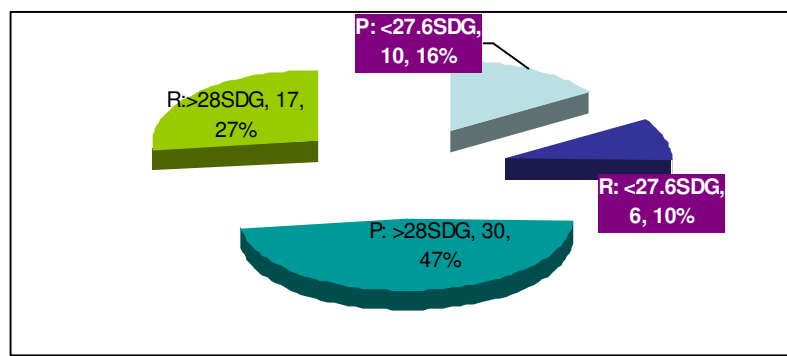


Fig. 10: Grupos y Edad Gestacional

De igual forma, los pacientes con peso menor de 1000 gramos representan la población con mayor riesgo de mortalidad, siendo este riesgo del 35% comparado con pacientes mayores de 1000 gramos cuyo riesgo es del 15-20% de mortalidad con tratamientos adecuados. De estos el 60% de los pacientes (48 pacientes) tuvieron peso mayor de 1000 gramos. con 25 pacientes (40%) con peso igual o menor a 999 gramos. El recién nacido con peso mas bajo fue de 545 gramos, con peso máximo de 1,195 gramos, con un peso promedio de 1,011 gramos. (tabla 11, fig. 11).

	MENOR 999 GR	MAYOR 1000GR	TOTAL
RESCATE	9 (39%)	14 (61%)	23
PROFILACTICA	16 (40%)	24 (60%)	40
TOTAL	25 (40%)	48 (60%)	63

Tabla 11: Grupos y Peso al Nacimiento

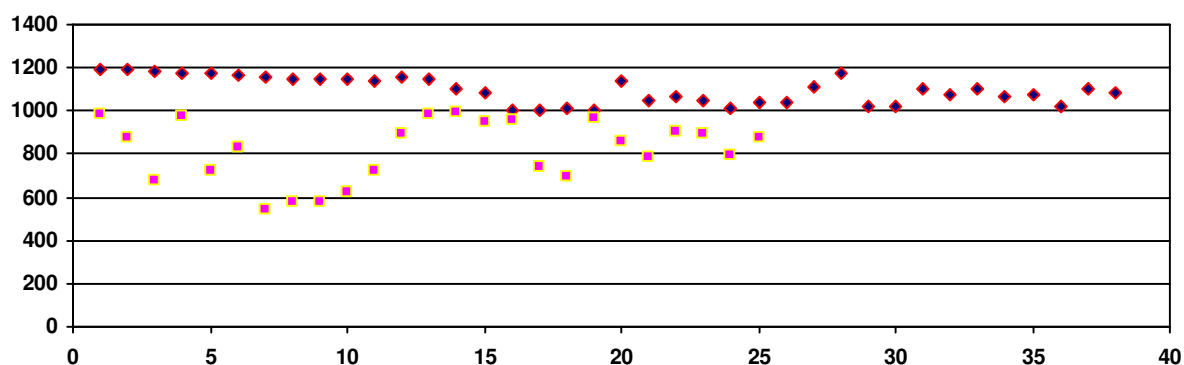


Figura 11: Grupos y Peso al Nacimiento

Se determino además, la población que tuvo condiciones al nacimiento adecuadas, la cual se definió con un apgar mayor a 8 a los 5 minutos y definiéndose como condiciones al nacimiento desfavorables a todos aquellos con apgar igual o menor de 7 a los 5 minutos de vida. De estos, el 78% de los nacimientos (49%) tuvieron condiciones al nacimiento adecuadas, mientras que el 22% (14 pacientes) tuvo condiciones desfavorables al nacimiento.

	APGAR MAYOR 8	APGAR 7 O MENOR	TOTAL
RESCATE	15 (65%)	8 (35%)	23
PROFILACTICA	34 (85%)	6 (15%)	40
TOTAL	49 (78%)	14 (22%)	63

Tabla 12: Grupos y condiciones al nacimiento (APGAR)

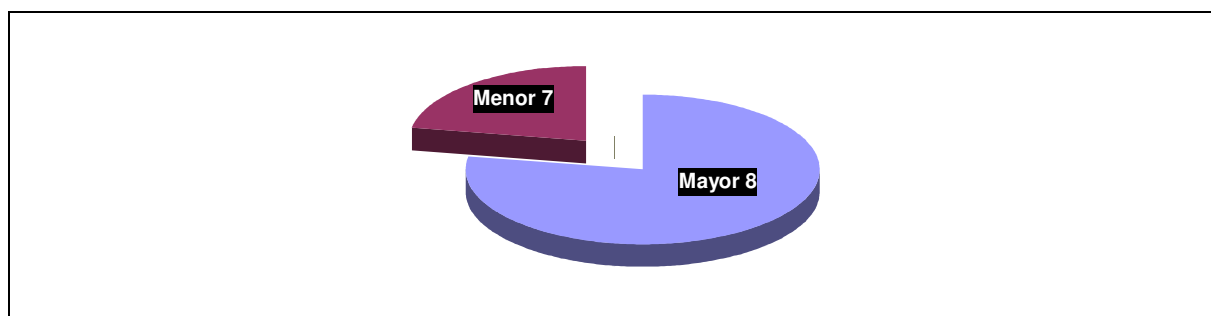


Fig. 12: Grupos y condiciones al nacimiento (APGAR)

También se buscaron la cantidad de dosis de surfactante aplicadas en nuestros pacientes. Como se observa en la tabla 13, 36 pacientes (57%) requirieron solo 1 dosis de surfactante, mientras que 27 pacientes (43%) requirieron de dosis 2 o mas dosis de surfactante (fig. 13).

	1	2 O MAS	TOTAL
RESCATE	12 (53%)	11 (47%)	23
PROFILACTICA	24 (60%)	16 (40%)	40
TOTAL	36 (57%)	27 (43%)	63

Tabla 13: Surfactante y dosis totales de surfactante

OR: 0.72 IC95% (0.259 - 2.046); RR: 0.83 (0.472 - 1.481); RAC 0.47 (0.274 - 0.682); RAE 0.40 (0.248 - 0.552); RRR 0.163 (0 - 0.6956); RAR 7.8% (0 - 33.3); NNT 12.78 (-6 - 3).

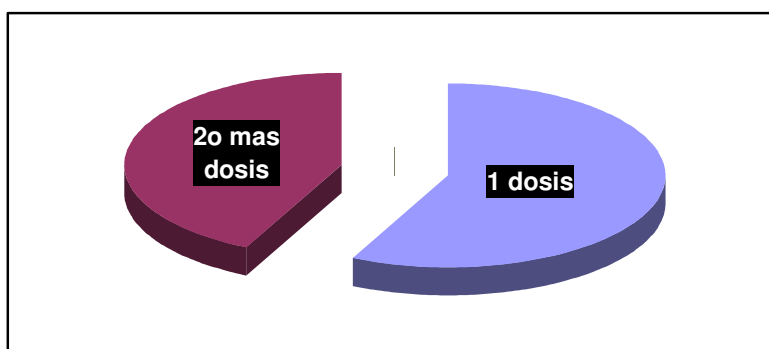


Fig. 13: Surfactante y dosis totales de surfactante

Asimismo, se determino la necesidad de ventilación mecánica inicial en estos pacientes y se relacionaron con la administración profiláctica y administración de rescate de surfactante. El

78% de los pacientes recibieron ventilación mecánica asistida (fase III de ventilación), mientras que el 22% (14 pacientes) recibieron ventilación fase II (CPAP nasal) o fase I (casco cefálico con oxígeno suplementario).

	SIN VENTILACION MECANICA	CON VENTILACION MECANICA	TOTAL
RESCATE	6 (26%)	17 (74%)	23
PROFILACTICA	8 (20%)	32 (80%)	40
TOTAL	14 (22%)	49 (78%)	63

Tabla 14: Grupos y Necesidad de ventilación mecánica

OR: 1.35, RR 1.41 (0.865-1.99) RAC 0.20, RAE 0.26, RAR -6.1%

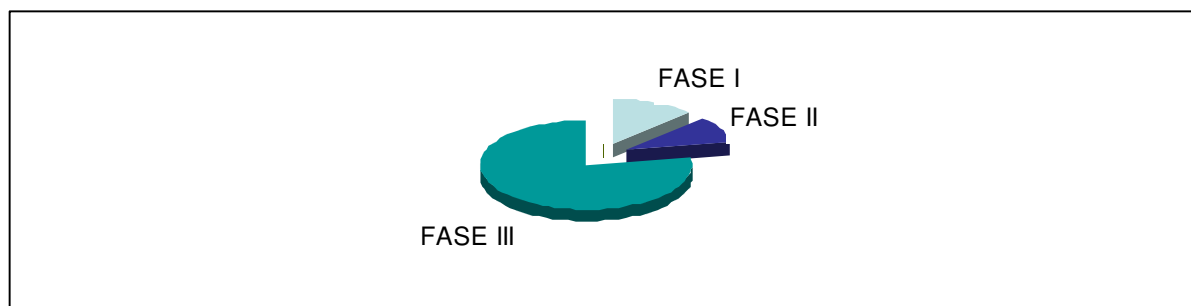


Fig. 14: Grupos y Necesidad de ventilación mecánica

La mortalidad en general fue del 35%. De los 63 pacientes, 22 fallecieron, y 41 lograron sobrevivir. Mas adelante se correlacionara y se hará un análisis estadístico para determinar que grupo de pacientes fueron los que presentaron mayor mortalidad.

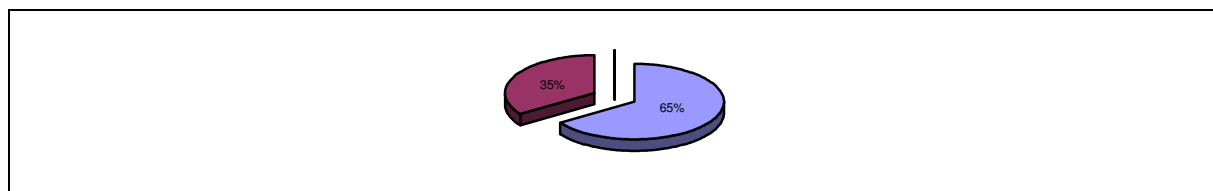


Figura 15. Mortalidad en general en pacientes con EMH.

A. INTERPRETACION DE RESULTADOS Y ANALISIS DE DATOS

Al tener toda la información anteriormente descrita, se decidió hacer una correlación de todas las variables dependientes comparadas con la aplicación de surfactante profiláctica vs. de rescate para determinar a que grupo de pacientes tuvo diferencias para compararla con la literatura mundial.

Con respecto a las dosis de surfactante requeridas, relacionando los pacientes que recibieron dosis profiláctica de surfactante con aquellos que recibieron dosis de rescate. De los que recibieron dosis profiláctica, el 60% requirió de 1 dosis mientras que el 40% requirió 2 o mas dosis de surfactante. Los que recibieron dosis de rescate, el 53% recibió 1 dosis de surfactante y el 47% requirió 2 o mas dosis de surfactante (tabla 1). El análisis estadístico reveló una odds ratio (OR) de 0.72, con un Intervalo de confianza de 95% (IC 95%) de 0.259 - 2.046; Riesgo relativo (RR): 0.83 (0.472 - 1.481); lo que traduce una disminución del riesgo absoluto (RAR) del 7.8% en pacientes que recibieron dosis de surfactante profiláctico. Sin embargo el IC 95% toca 1 (0.259-2.046), por lo que no es estadísticamente significativo. (tabla 13).

Asimismo, se determinó la necesidad de ventilación mecánica inicial en estos pacientes y se relacionaron con la administración profiláctica y administración de rescate de surfactante.

El 78% de los pacientes recibieron ventilación mecánica asistida (fase III de ventilación), mientras que el 22% (14 pacientes) recibieron ventilación fase II (CPAP nasal) o fase I (casco cefálico con oxígeno suplementario). De los pacientes que recibieron dosis profiláctica de surfactante pulmonar, el 80% recibió ventilación mecánica asistida, y solo el 20% fue puesto en fase I o fase II de ventilación. Mientras que los pacientes que recibieron dosis de rescate de surfactante pulmonar, el 74% recibió ventilación mecánica contra el 26% que recibieron otra fase de ventilación (I o II). Con el análisis estadístico se determinó una OR: 1.35, RR 1.41 (0.865-1.99) RAC 0.20, RAE 0.26, RAR + 6.1%. Lo que nos quiere decir que los pacientes que recibieron dosis profiláctica de surfactante tuvieron un riesgo de 6.1% mayor de recibir ventilación mecánica que otra fase ventilatoria (tabla 14, figura 14, figura 15). Sin embargo esta información no es estadísticamente significativa por tener un IC 95% de 0.865-1.99.

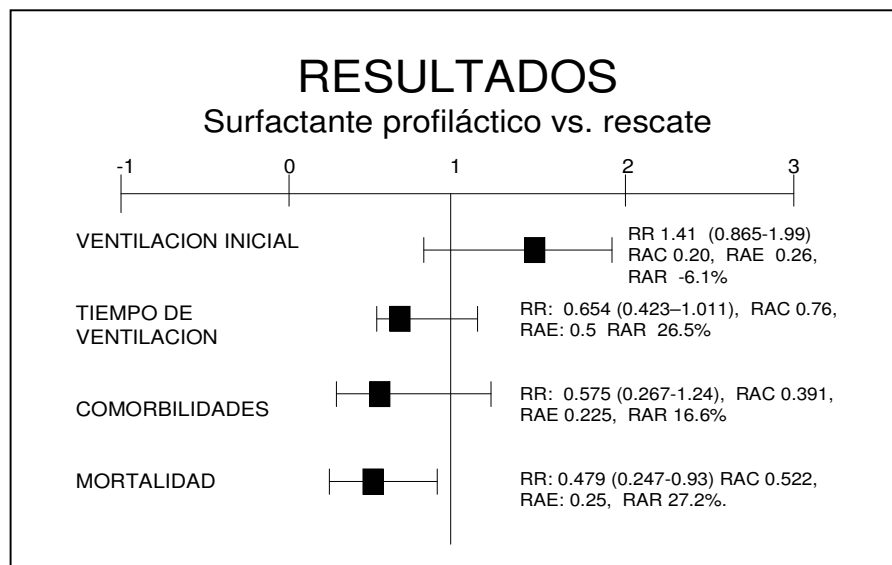


Fig. 16. Muestra una relación entre aplicación de dosis de surfactante profiláctica y dosis de rescate para determinar riesgo relativo y disminución de riesgo con diferentes variables dependientes.

El tiempo de ventilación mecánica deber ser minimizado para evitar daño pulmonar, así como también debe ser minimizado el uso de oxígeno a la cantidad mínima permitida por el paciente, intentando destetar el oxígeno a la brevedad posible.

49 pacientes en total requirieron ventilación mecánica asistida (fase III de ventilación). El 41% de estos pacientes (20 pacientes) requirieron ventilación mecánica durante menos de 24 horas, lográndose entubar, mientras que 29 pacientes (59%) tuvieron necesidad de continuar con fase III de ventilación. (fig. 17).

De los pacientes que recibieron dosis profiláctica de surfactante (32 pacientes en total), el 50% pudo ser extubado antes de las 24 horas, mientras que los pacientes que recibieron dosis de rescate de surfactante (17 pacientes), solo 23% pudo ser extubado antes de las 24 horas de vida. Estadísticamente con un OR: 0.308 IC95% (0.082 – 1.149); RR: 0.654 (0.423 - 1.011); RAR 26.5% (0 – 53.1); NNT 3.78 (-879 – 2). Esto traduce a que el uso de surfactante profiláctico en estos pacientes disminuyó un 26.5% la necesidad de ventilación mecánica más allá de 24 horas, sin embargo debido al IC que sobrepasa 1, el efecto protector no es estadísticamente significativo. (Tabla 15, fig. 15 y 16).

	24 HORAS O MENOS	24 HORAS O MAS	TOTAL
RESCATE	4 (23%)	13 (77%)	17
PROFILACTICA	16 (50%)	16 (50%)	32
TOTAL	20 (41%)	29 (59%)	49

Tabla 15: Grupos y Tiempo de ventilación mecánica

OR: 0.308 IC95% (0.082 – 1.149); RR: 0.654 (0.423 - 1.011); RAC 0.765 (0.563 – 0.966); RAE 0.500 (0.327 - 0.673); RRR 0.346 (0 – 0.693); RAR 26.5% (0 – 53.1); NNT 3.78 (-879 – 2).

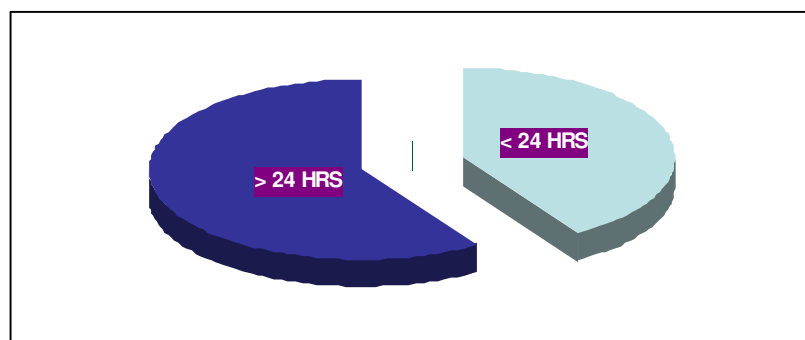


Fig. 17: Grupos y Tiempo de ventilación mecánica

En la tabla 16 podemos observar las comorbilidades encontradas en nuestros pacientes. Del total de 63 pacientes estudiados, el 29% (18 pacientes) presentaron comorbilidades asociadas. La hemorragia intraventricular ocupó el primer lugar con 17 casos, seguido de la hemorragia pulmonar con 4 casos y el neumotórax asociados a aplicación de surfactante en 2 casos. Los pacientes que recibieron dosis de surfactante profiláctica tuvieron una incidencia del 23% de aparición de morbilidad asociada a la aplicación de este, mientras que en los pacientes con aplicación de dosis de surfactante de rescate, la incidencia fue de 39%. Estadísticamente tuvo un OR: 0.452; IC95% (0.148 – 1.383); RR: 0.575 (0.267 - 1.240); RAR 16.6% (0 – 40.4%); NNT 6.01. Lo que traduce a una disminución del riesgo del 16.6% de padecer de alguna morbilidad asociada a aplicación de surfactante a aquellos a quienes se les administra de forma profiláctica que aquellos que reciben el surfactante en forma de rescate. Sin embargo, este efecto protector, no es estadísticamente significativo. (tabla 16, fig. 16, Fig. 18).

	AUSENTES	PRESENTES	TOTAL
RESCATE	14 (61%)	9 (39%)	23
PROFILACTICA	31 (77%)	9 (23%)	40
TOTAL	45 (71%)	18 (29%)	63

Tabla 16: Grupos y comorbilidades relacionadas a aplicación de surfactante

OR: 0.452 IC95% (0.148 – 1.383); RR: 0.575 (0.267 - 1.240); RAC 0.391 (0.192 – 0.591); RAE 0.225 (0.192 - 0.591); RRR 0.425 (0 – 1); RAR 16.6% (0 – 40.4%); NNT 6.01 (-14 – 2).

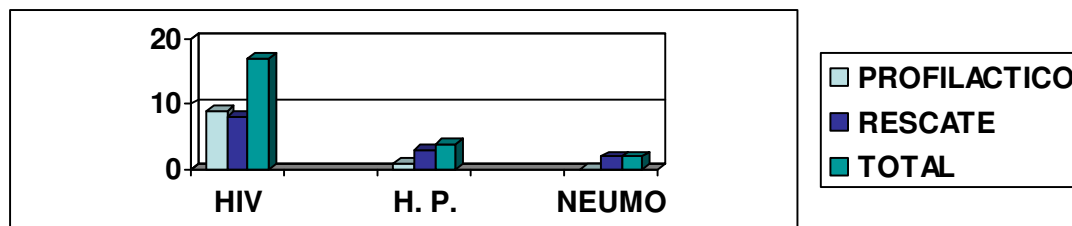


Figura 18: Comorbilidades: Hemorragia intraventricular: n: 17 (27%); Hemorragia pulmonar: n: 4 (6%); Neumotórax: n: 2 (3%).

La mortalidad de estos pacientes prematuros menores de 32 semanas de gestación y menores de 1200 gramos fue del 35%. 22 de estos 63 recién nacidos fallecieron. Los pacientes que recibieron dosis profiláctica de surfactante exógeno tuvieron una incidencia de mortalidad del 25%, mientras que los que recibieron dosis de surfactante de rescate tuvieron una incidencia del 52%. (tabla 17, fig. 19). Estadísticamente con un OR: 0.306 IC95% (0.103 – 0.906); RAR 27.25% (2.7 – 51.6%); NNT 3.68 (2 – 36). Lo que traduce a una reducción de la mortalidad del 27.25% en aquellos pacientes que recibieron dosis profiláctica de surfactante contra aquellos que recibieron dosis de surfactante en forma de rescate. Este efecto protector fue estadísticamente significativo, al tener un intervalo de confianza de 0.103 – 0.906. (fig. 16).

	VIVOS	MUERTOS	TOTAL
RESCATE	11 (48%)	12 (52%)	23
PROFILACTICA	30 (75%)	10 (25%)	40
TOTAL	41 (65%)	22 (35%)	63

Tabla 17: Grupos y Mortalidad

OR: 0.306 IC95% (0.103 – 0.906); RR: 0.479 (0.247 - 0.931); RAC 0.522 (0.318 – 0.726); RAE 0.250 (0.116 - 0.384); RRR 0.521 (0.52 – 0.989); RAR 27.25% (2.7 – 51.6%); NNT 3.68 (2 – 36).

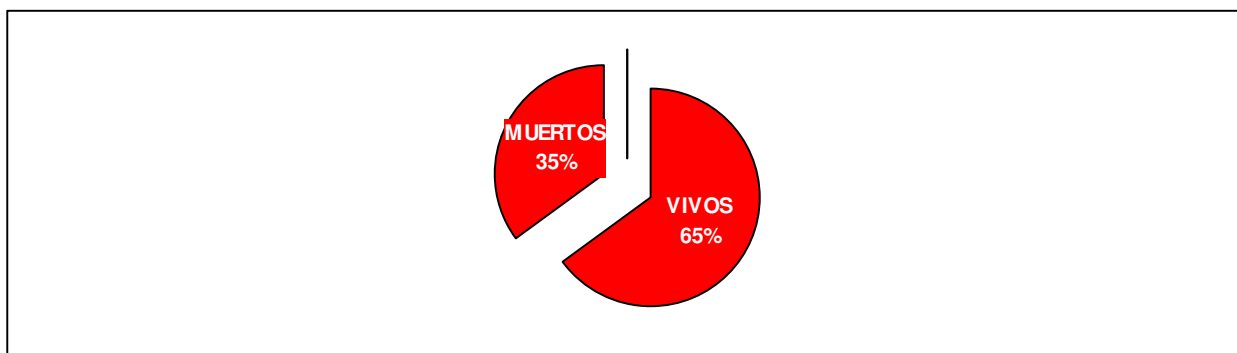


Figura 19: Grupos y Mortalidad

Las condiciones al nacimiento pueden ser medidas por escala de APGAR. Un total de 49 pacientes (78%), tuvo un apgar mayor de 8, sin embargo, 14 pacientes (22%) tuvieron un apgar de 7 o menor. De los pacientes que tuvieron un apgar mayor de 8, tuvieron un índice de mortalidad del 27%, mientras que los pacientes que tuvieron un apgar de 7 o menor tuvieron un índice de mortalidad del 65%. (tabla 18). Estadísticamente OR: 0.306; IC95% (0.103 – 0.906); RR: 0.479 (0.247 - 0.931); RAR 27.25% (2.7 – 51.6%); NNT 3.68 (2 – 36). Lo que traduce una disminución del riesgo del 27.25% de mortalidad aquellos pacientes que tuvieron un apgar adecuado contra aquellos que tuvieron un apgar bajo (condiciones desfavorables al nacimiento). El efecto protector del apgar mayor a 8 es estadísticamente significativo. (fig. 20).

	VIVOS	MUERTOS	TOTAL
APGAR >8	36 (73%)	13 (27%)	49
APGAR <7	5 (35%)	9 (65%)	14
TOTAL	41 (65%)	22 (35%)	63

Tabla 18: Apgar y Mortalidad

OR: 0.306 IC95% (0.103 – 0.906); RR: 0.479 (0.247 - 0.931); RAC 0.522 (0.318 – 0.726); RAE 0.250 (0.116 - 0.384); RRR 0.521 (0.52 – 0.989); RAR 27.25% (2.7 – 51.6%); NNT 3.68 (2 – 36).

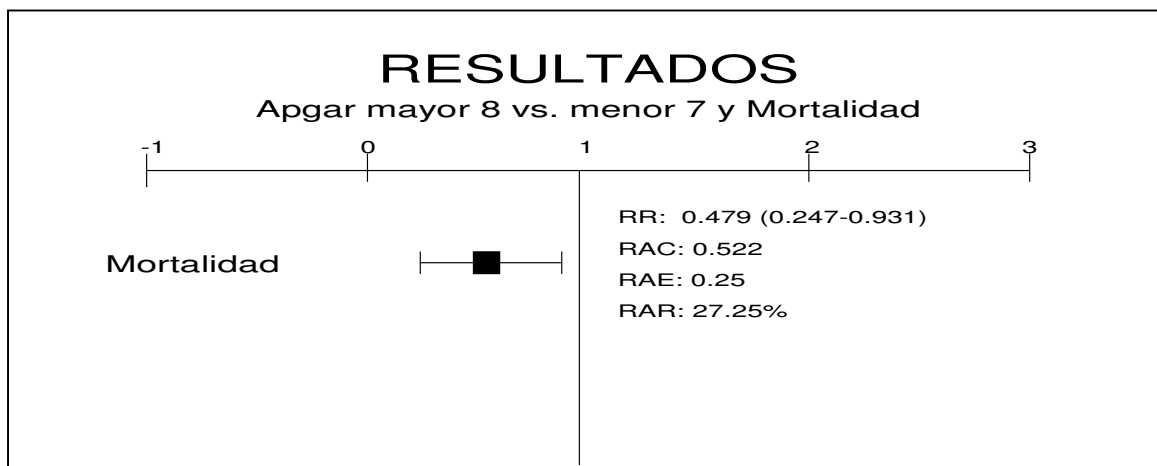


Fig. 20: Relación de la mortalidad entre pacientes con condiciones favorables al nacimiento (apgar mayor 8) contra condiciones desfavorables (apgar 7 o menor).

Teniendo en cuenta que la mortalidad disminuye en aquellos pacientes que tienen un apgar mayor de 8, realizamos una relación entre el apgar y la administración de surfactante profiláctico vs. rescate con mortalidad. (tabla 19, tabla 20, fig. 21).

Un total de 49 pacientes tuvieron apgar mayor de 8. De estos el 31% recibió dosis de rescate, mientras que el 34% recibió dosis profiláctica de surfactante. Los que recibieron dosis de surfactante profiláctica tuvieron un índice de mortalidad del 21%, mientras que los que recibieron dosis de rescate, tuvieron un índice de mortalidad del 40%. Estadísticamente con OR: 0.389 IC95% (0.103 – 1.464); RR: 0.515 (0.208 – 1.273); RAR 19.4% (0 – 47.7%); NNT 5.15 (-11 – 2). Lo que traduce una disminución del riesgo de mortalidad del 19.4% en aquellos que reciben dosis de surfactante profiláctica a los que reciben dosis de rescate. Sin embargo este efecto protector no fue estadísticamente significativo (ver IC 95%) (fig. 21).

	VIVOS	MUERTOS	TOTAL
RESCATE	9 (60%)	6 (40%)	15
PROFILACTICO	27 (79%)	7 (21%)	34
TOTAL	36 (74%)	13 (26%)	49

Tabla 19: Apgar Mayor 8 y grupos de surfactante vs. mortalidad

OR: 0.389 IC95% (0.103 – 1.464); RR: 0.515 (0.208 – 1.273); RAC 0.515 (0.152 – 0.648); RAE 0.401 (0.070 - 0.342); RRR 0.485 (0. – 1; RAR 19.4% (0 – 47.7%); NNT 5.15 (-11 – 2).

Un total de 14 pacientes tuvieron apgar de 7 o menor. De estos el 57% recibió dosis de rescate, mientras que el 43% recibió dosis profiláctica de surfactante. Los que recibieron dosis de surfactante profiláctica tuvieron un índice de mortalidad del 50%, mientras que los que recibieron dosis de rescate, tuvieron un índice de mortalidad del 75%. Estadísticamente con OR: 0.333; IC95% (0.350 – 3.205); RR: 0.667 (0.273 – 1.630); RAR 25% (0 – 75%); NNT 4 (-4 – 1). Lo que traduce una disminución del riesgo de mortalidad del 25% en aquellos que reciben dosis de surfactante profiláctica a los que reciben dosis de rescate. Sin embargo este efecto protector no fue estadísticamente significativo (ver IC 95%). (fig. 21)

	VIVOS	MUERTOS	TOTAL
RESCATE	2 (25%)	6 (75%)	8
PROFILACTICO	3 (50%)	3 (50%)	6
TOTAL	5 (35%)	9 (65%)	14

Tabla 20: Apgar 7 o menor y grupos de surfactante vs. mortalidad
OR: 0.333 IC95% (0.350 – 3.205); RR: 0.667 (0.273 – 1.630); RAC 0.750 (0.45 – 1.05); RAE 0.5 (0.1- 0.9); RRR 0.333 (0 – 1); RAR 25% (0 – 75%); NNT 4 (-4 – 1).

El peso del paciente es de suma importancia para determinar el riesgo que tiene con respecto a la mortalidad. Los pacientes que tienen un peso menor de 1000 gramos son los que mas riesgo de mortalidad tienen. Por lo que hicimos una relación de la mortalidad en pacientes con peso mayor de 1000 gramos y menores de 999 gramos con la aplicación de surfactante profiláctico y de rescate. 38 pacientes tuvieron un peso mayor de 1000 gramos, mientras que 25 tuvieron peso de 999 gramos o menos. De los pacientes que pesaron mas de 1000 gramos, 24 pacientes (63%) recibieron dosis profiláctica, mientras que 14 de ellos (37%), recibieron dosis de rescate. Los que recibieron dosis profiláctica tuvieron un índice de mortalidad del 21%, mientras que los pacientes que recibieron dosis de rescate tuvieron un índice de mortalidad de 36%. Estadísticamente con OR: 0.474; IC95% (0.109 – 2.064); RR: 0.583 (0.204 – 1.667); RAR 14.9% (0 – 44.8%); NNT 6.72 (-7 – 2). Lo que traduce en una disminución del riesgo de mortalidad en un 14.9%. Sin embargo el efecto protector no es estadísticamente significativo. (tabla 21, fig. 22).

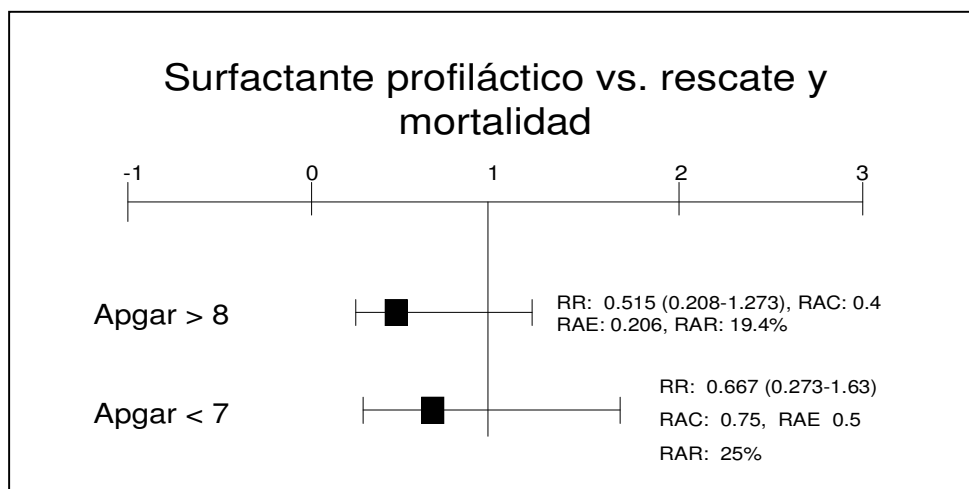


Fig. 21. Relación entre el apgar y la administración de surfactante profiláctico vs. rescate con mortalidad.

	VIVOS	MUERTOS	TOTAL
RESCATE	9 (64%)	5 (36%)	14
PROFILACTICO	19 (79%)	5 (21%)	24
TOTAL	28 (74%)	10 (26%)	38

Tabla 21: Peso mayor de 1000 gr. y mortalidad

OR: 0.474 IC95% (0.109 – 2.064); RR: 0.583 (0.204 – 1.667); RAC 0.357 (0.106 – 0.608); RAE 0.583 (0.046- 0.371); RRR 0.4166 (0 – 1); RAR 14.9% (0 – 44.8%); NNT 6.72 (-7 – 2).

De los pacientes que pesaron 999 gramos o menos, 16 pacientes (64%) recibieron dosis profiláctica, mientras que 9 de ellos (36%), recibieron dosis de rescate. Los que recibieron dosis profiláctica tuvieron un índice de mortalidad del 31%, mientras que los pacientes que recibieron dosis de rescate tuvieron un índice de mortalidad de 78%. Estadísticamente con OR: 0.13; IC95% (0.02 – 0.863); RR: 0.402 (0.179 – 0.9); RAR 46.5% (11.1– 81.9%); NNT 4 (1 – 9). Lo que traduce en una disminución del riesgo de mortalidad en un 46.5%. El efecto protector contra la mortalidad del uso del surfactante profiláctico en pacientes menores de 999 gramos es estadísticamente significativo. (tabla 22, fig. 22).

	VIVOS	MUERTOS	TOTAL
RESCATE	2 (22%)	7 (78%)	9
PROFILACTICO	11 (69%)	5 (31%)	16
TOTAL	13 (52%)	12 (48%)	25

Tabla 22: Peso menor de 1000 gr. y mortalidad

OR: 0.13 IC95% (0.02 – 0.863); RR: 0.402 (0.179 – 0.9); RAC 0.778 (0.506 – 1.049); RAE 0.312 (0.085- 0.54); RRR 0.598 (0.142 – 1); RAR 46.5% (11.1– 81.9%); NNT 4 (1 – 9).

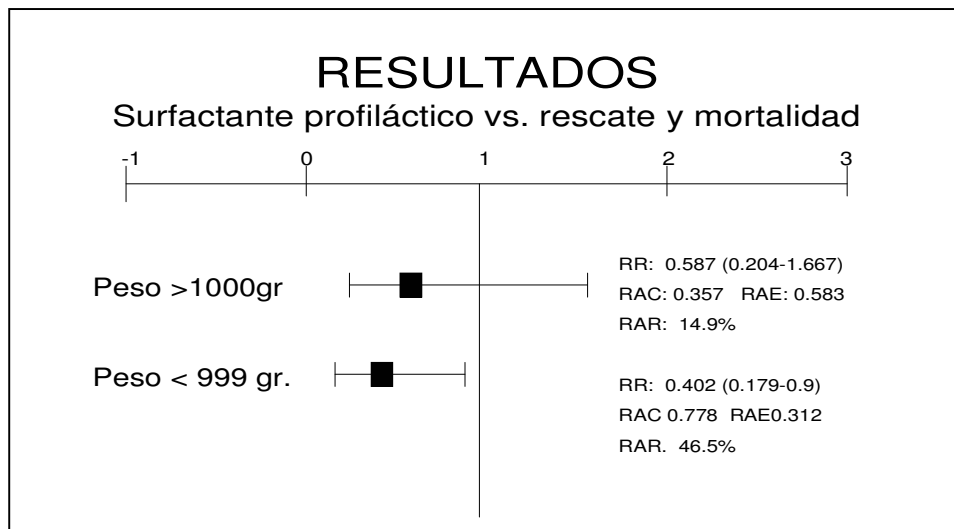


Figura 22: Relación de la mortalidad en pacientes con peso mayor de 1000 gramos y menores de 999 gramos con la aplicación de surfactante profiláctico y de rescate.

CAPITULO 5- DISCUSION Y CONCLUSIONES

A: DISCUSION

El protocolo de aplicación de surfactante en el hospital general de Tijuana ha sido implementado a partir del año 2007. Antes de este año, la aplicación de surfactante había sido usado de forma de rescate en ciertos pacientes, sin lograr tener un concepto de las indicaciones de su aplicación en cada paciente. A partir del año de 2007, el uso regular de surfactante fue mayor, logrando mejorar la mortalidad en estos pacientes.

Al igual que la literatura mundial, la epidemiología de la enfermedad fue similar. El sexo predominante fue masculino (65% de los pacientes).

El control prenatal de los pacientes en estudio fue mínimo, solo un 11% de la población tuvo control prenatal adecuado. Lo que implica mayores factores de riesgo, por lo que es necesario tener una mejor comunicación y educación con la población para lograr concienciar acerca de la importancia de tener un adecuado control prenatal. Consecuentemente a esta falta de control prenatal, la cantidad de pacientes que lograron recibir esquema de maduración pulmonar optimo fue mínimo de solo un 24% de la población, teniendo así un mayor riesgo de mortalidad y comorbilidades asociadas a la misma enfermedad. Asimismo, el 41% de la población tuvo procesos infecciosos diagnosticados al momento de su ingreso al hospital, de los cuales la infección de vías urinarias fue la causa numero uno, de las cuales solo el 40% tuvo tratamiento con antimicrobianos antes del nacimiento, sin embargo ninguno de estos competo esquema de tratamiento optimo. Esto constituye otro factor de riesgo para estos pacientes, que también puede ser adjudicado al pobre control prenatal, condiciones de pobre higiene personal y población de muy bajos recursos, población que acude con mayor frecuencia a esta unidad para valoración. Las condiciones al nacimiento fueron similares en ambos grupos, afortunadamente, a pesar de que los pacientes no tuvieron control prenatal adecuado, las condiciones al nacimiento fueron adecuadas en el 78% de los pacientes.

La mortalidad en total fue del 35%. Fallecieron un total de 22 pacientes (35%), de un total de 63 pacientes. Esta mortalidad fue mayor en pacientes menores de 1000 gramos y pacientes menores de 28 semanas de gestación.

Esta demostrado en la literatura, que la aplicación de surfactante profiláctico en pacientes menores de 1200 gramos y/o menores de 32 semanas de gestación, disminuye la mortalidad global, así como también disminuye el tiempo de ventilación mecánica y comorbilidades asociadas. A pesar de este conocimiento, el surfactante no ha sido aplicado adecuadamente, de acuerdo al protocolo de manejo de nuestro hospital. De los 63 pacientes elegibles, solo a 41 (65%), recibió dosis profiláctica, quedando una tercera parte de la población sin obtener el beneficio de este método de aplicación. No era el propósito de este estudio conocer las causas de este resultado, ya que el objetivo del estudio fue tener un diagnóstico situacional de la enfermedad y la aplicación del surfactante en este hospital, por lo que se requieren más estudios para determinar las causas a no cumplir fielmente al protocolo de manejo de este hospital. Se deberá descartar que los médicos y residentes del servicio de pediatría adscritos a tococirugía conozcan adecuadamente este protocolo de manejo.

Al igual que en la literatura, en nuestro estudio demostramos que la aplicación de surfactante profiláctica disminuye la mortalidad, de una forma estadísticamente significativa, esto principalmente dado en pacientes menores de 1000 gramos (figura 22).

De esa misma forma el tiempo de ventilación mecánica fue menor en pacientes que recibieron dosis profiláctica de surfactante que aquellos quienes recibieron dosis de rescate, sin embargo estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Estos resultados concuerdan con los resultados vistos en la literatura mundial. (21)

Las comorbilidades fueron menores también en aquellos pacientes quienes recibieron dosis profiláctica de surfactante en comparación con aquellos quienes recibieron dosis de rescate de surfactante, sin embargo este resultado no fue estadísticamente significativo. La morbilidad mayormente asociada en nuestros pacientes fue la hemorragia intraventricular, siendo que un total de 17 casos presentaron la hemorragia intraventricular, siendo principalmente en pacientes

menores de 1000 gramos y que recibieron dosis de surfactante de rescate (13 pacientes), sin embargo este resultado, a pesar de que fue estadísticamente significativo, no tiene la validez necesaria debido a que no contamos con un ultrasonido transfontanelar previo y determinar si esta hemorragia intraventricular fue secundaria al nacimiento o secundaria a la aplicación propia del surfactante pulmonar.

La mortalidad en general disminuyó en pacientes quienes recibieron dosis profiláctica de surfactante, comparada con aquellos quienes recibieron dosis de rescate, sin embargo solo fue significativamente estadística en aquellos pacientes menores de 1000 gramos. Este resultado también concuerda con los resultados de la literatura mundial.

Las condiciones al momento del nacimiento también juegan un papel importante de la supervivencia, morbilidad y mortalidad de los pacientes, especialmente en aquellos menores de 1000 gramos. En este estudio se demostró que un apgar mayor de 8 a los 5 minutos de vida disminuyó la mortalidad de forma importante, sin embargo fue estadísticamente significativo solo en pacientes menores de 1000 gramos.

B: CONCLUSIONES

El protocolo de aplicación de surfactante ha sido implementado desde el año 2007 en el hospital general de Tijuana, sin embargo este no ha sido llevado acorde al mismo, ya que una tercera parte de la población no recibió la dosis profiláctica de surfactante, a pesar de que estos pacientes eran candidatos a recibirla. La causa de esto no se logro identificar en este estudio, por lo que se deberá de tener mayor énfasis en la aplicación de este protocolo de manejo.

Al igual que en la literatura, en nuestro estudio demostramos que la aplicación de surfactante profiláctica disminuye la mortalidad, de una forma estadísticamente significativa, especialmente en pacientes menores de 1000 gramos.

Los efectos benéficos de la aplicación de surfactante profiláctica fueron vistos en nuestro estudio, sin embargo sin tener significancia estadística. La utilización inicial de ventilación mecánica asistida fue mayor en pacientes que utilizaron dosis profiláctica de surfactante, contrario a lo que la literatura demuestra. La razón de esta diferencia no so logro demostrar en el hospital, por lo cual se requieren de mayores estudios para determinar la causa de esto y tomar las medidas necesarias.

Se requieren mayores estudios prospectivos de la materia en nuestra unidad, así como tener mayor uniformidad en el conocimiento y aplicación de los protocolos de manejo en esta institución, para lograr mejorar la atención de este tipo de pacientes y lograr disminuir la mortalidad así como las comorbilidades asociadas a esta patología. En los últimos 2 años el manejo de la enfermedad de membrana hialina ha mejorado de forma importante, lo que ha resultado en disminución de la mortalidad de nuestros pacientes prematuros con EMH, sin embargo, todavía falta mucho por hacer y requiere la colaboración de todos los que aquí trabajamos.

REFERENCIAS

1. Alistar, G.S. The Evolution of Neonatology. *Pediatric Research* 2005; 58 (4)
2. Ammari A, Suri M, et al. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2005 Sep;147(3):284-6.
3. Dala-Sierra, E, Osorio-Murillo, JA. Experiencia del Empleo de Surfactante. *Revista Medica Hondureña* 2001; 63(2) 45-52.
4. Dani C, Bartini G, Pezzati M et al. Early Extubation and Nasal Continuous Positive Airway Pressure After Surfactant Treatment for Respiratory Distress Syndrome Among Preterm Infants <30 Weeks' Gestation. *Pediatrics* Vol. 113; 6; 560-3.
5. Epstein, D, Brill, JE. A History of Pediatric Critical Care Medicine. *Pediatric Research* 2005; 58 (5)
6. Estol, P. Diagnostico de la Maduración Pulmonar Fetal. *Rev. Med. Uruguay* 1990; 6:48-5
7. Fernández-Carrocerá, LA et al. Evaluación de la morbi-mortalidad neonatal con el uso de esteroides prenatales. *Rev. Med. Cub.* 2005; 43 (2): 82-88.
8. Ferreiro, Ricardo M. Perfil Biofísico: Una prueba de bienestar fetal. *Rev. Cubana Obstetricia y Ginecología* 1999; 25(2); 77-82.
9. Galarza, J. et al. Factores Asociados a Mortalidad en la Enfermedad de Membrana Hialina. *Enfermedades del Tórax* 2003; 46 (1): 67-69
10. González-Armengod, C et al. Síndrome de Distress Respiratorio Neonatal o Enfermedad de Membrana Hialina. *Bol. Pediátrica* 2006; 46 (1) 160-165
11. Greenough, A. Update on Modalities of Mechanical Ventilators. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal* Ed. 2002; 87, 3-6.
12. Jonquitud-Aguilar. A.E. Evolución de Neonatos con Membrana Hialina Manejados con Presión Positiva Continua nasal. *Arch. Inv. Pediatr. Mex.* 2004; 7(1) 12-20
13. Robertson NJ, Hamilton PA. Randomized Trial of Elective Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) compared with Rescue CPAP after Extubation. *Arch. Dis. in Child. Fetal Neonatal* Ed. 1998; 79, 58-64.
14. Rubio-García, G et al. Morbilidad de neonatos con Enfermedad de Membrana Hialino, con y sin aplicación de surfactante exógeno. *Rev. Mex. Pediatr.* 1994; 61 (6): 254-8

15. Sanchaez-Ramirez, C et al. Surfactante Exógeno y Síndrome de Dificultad Respiratoria en Recién Nacidos Prematuros. Rev. Ped. Elec. 2004; 1 (1)
16. Sandri F Ancora G, Tagliabue P et al. Prophylactic Nasal Continuous Positive Airways Pressure en Newborns of 28-31 Weeks Gestation: Multicentre Randomized Controlled Clinical Trial. Arch: Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2004; 89; 394-398.
17. Soll RF, Morley CJ. Uso profiláctico versus uso selectivo de surfactante en la prevención de la morbilidad y mortalidad en lactantes prematuros. La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008.
18. Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Continuous Distending Pressure for Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants. The Cochrane Library, Issue 1, 2005
19. Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm Infants. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, 2002.
20. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome. J. Perinat. 35 (2007) 175-186.
21. Verder H. Albertsen P, Ebbesen F, et al. Nasal Continuous Positive Airway Pressure and Early Surfactant Therapy for Respiratory Distress Syndrome in Newborns of Less Than 30 Weeks Gestation. Pediatrics. 1999, 103(2), 1-6.