

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE BAJA
CALIFORNIA**

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN

HOSPITAL GENERAL TIJUANA

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



Título de la investigación

**“COMPARACIÓN ENTRE DOS SURFACTANTES DE ORIGEN ANIMAL EN EL
MANEJO DEL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL RECIÉN
NACIDO CON PREMATUREZ”**

Trabajo terminal para obtener el Diploma de Especialidad en

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. MIRNA ALICIA SALAS SAMANIEGO

Mexicali, B.C. Febrero 2016

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



Título de la investigación

**“COMPARACIÓN ENTRE DOS SURFACTANTES DE ORIGEN ANIMAL EN EL
MANEJO DEL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL RECIÉN
NACIDO CON PREMATUREZ”**

Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en

P E D I A T R Í A

P R E S E N T A:

DRA. MIRNA ALICIA SALAS SAMANIEGO

Mexicali, B.C. Febrero 2016

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE BAJA
CALIFORNIA**

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN

HOSPITAL GENERAL TIJUANA

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



Título de la investigación

**“COMPARACIÓN ENTRE DOS SURFACTANTES DE ORIGEN ANIMAL EN EL
MANEJO DEL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL RECIÉN
NACIDO CON PREMATUREZ”**

Trabajo terminal para obtener el Diploma de Especialidad en

P E D I A T R Í A

P R E S E N T A:

DRA. MIRNA ALICIA SALAS SAMANIEGO

DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR

**DR. EUGENIO OCEGUERA LÓPEZ
MÉDICO PEDIÁTRA - NEONATÓLOGO**

Mexicali, B.C. Febrero 2016

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI

COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



Título de la investigación

**“COMPARACIÓN ENTRE DOS SURFACTANTES DE ORIGEN ANIMAL EN EL
MANEJO DEL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL RECIÉN
NACIDO CON PREMATUREZ”**

Trabajo terminal para obtener el Diploma de Especialidad en

P E D I A T R Í A

P R E S E N T A:

DRA. MIRNA ALICIA SALAS SAMANIEGO

DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR

**DR. EUGENIO OCEGUERA LÓPEZ
MÉDICO PEDIÁTRA – NEONATÓLOGO**

Mexicali, B.C. Febrero 2016

FIRMA DE AUTORIDADES Y ALUMNO



DR. CLEMENTE HUMBERTO ZUÑIGA GIL
DIRECTOR HOSPITAL GENERAL TIJUANA



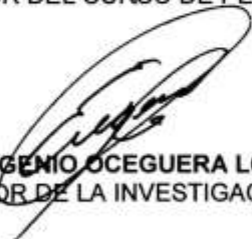
DRA. BIANCA ELISA GARCÍA FRAGOSO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DR. OSCAR ARMENTA LLANES
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA



DR. CESAR ROMANO MONTALVO
PROFESOR DEL CURSO DE PEDIATRÍA



DR. EUGENIO OCEGUERA LÓPEZ
ASESOR DE LA INVESTIGACIÓN



DRA. MIRNA ALICIA SALAS SAMANIEGO
SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

AGRADECIMIENTOS:

- 1.- A Dios por darme la fuerza y determinación para cerrar ciclos.
- 2.- A mis padres, Mirna y Leonardo, por enseñarme el significado de apoyo incondicional, cada uno de mis logros es para ustedes.
- 3.- A mis maestros de pediatría, ya que día a día aprendí algo de ustedes, siempre estaré agradecida.
- 4.- A mis amigos, ya que sin personas a tu lado estos retos serían más complicados.
- 5.- A toda la gente bonita que conocí en el Hospital General Tijuana, especialmente a todo el personal de enfermería, nuestro trabajo médico no sería posible sin ustedes.
- 6.- A mi asesor de tesis, Dr. Eugenio Oceguera, por su paciencia y enseñanzas en este proceso.
- 7.- Finalmente, a los niños, esos seres transparentes que día a día me hacen mejor persona, ustedes son luz y esperanza.

INDICE

Contenido	Página
RESUMEN	xiii
INTRODUCCIÓN	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
MARCO TEÓRICO	5
GENERALIDADES.....	5
DESARROLLO PULMONAR	6
PATOLOGÍA.....	8
FISIOPATOLOGÍA	9
FACTORES DE RIESGO.....	10
DIAGNÓSTICO	10
PREVENCIÓN	14
TRATAMIENTO.....	16
OBJETIVO	22
HIPOTESIS	22
MATERIAL Y MÉTODOS	23
DISEÑO DE ESTUDIO.....	23
POBLACIÓN Y MUESTRA.....	23
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	23
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	24
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	24
VARIABLES	24
Dependiente:.....	24
Independientes categóricas.....	24
Independientes continuas.....	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
CONSIDERACIONES ÉTICAS	28
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

ANEXOS	38
TABLAS	39
GRÁFICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO EN GENERAL	41
GRÁFICAS DE RESULTADOS DEL GRUPO 1	42
GRÁFICAS DE RESULTADOS DEL GRUPO 2	43

RESUMEN

Título: “Comparación entre dos surfactantes de origen animal en el manejo del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido con prematuridad”.

Introducción: El síndrome de dificultad respiratoria es una de las principales patologías respiratorias en el recién nacido pretérmino, cuyo manejo primordial es la terapia con surfactante, preferentemente de origen bovino o porcino, de los cuales aún se encuentra en estudio constante la eficacia mayor o menor de ambos.

Objetivos: Determinar la mortalidad entre ambos tipos de surfactante, conocer si existe o no relación con el tiempo de ventilación y días de estancia hospitalaria en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal.

Material y métodos: Estudio de casos y controles anidados en una cohorte. Se incluyeron recién nacidos menores a 37 semanas de gestación, candidatos a la administración de surfactante. Se revisaron 60 expedientes de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Se analizó con pruebas de estadística descriptiva. Las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión (media, mediana, varianza) y para las cualitativas, se utilizaron proporciones. En las variables continuas se usó prueba T de Student con intervalos de confianza para días de estancia y horas ventilación. Respecto a variables categóricas, Ji cuadrada para mortalidad. Para determinar relación con ciertos factores se utilizó prueba de Xi cuadrada. Se considera significancia estadística cuando $p < 0.01$.

Resultados: El 55% (n=33) fueron masculinos y el 45% (n=27) fueron femeninos, el 71.66% fueron pacientes con peso menor a 1500 gramos al nacer. Se hizo comparación de características de ambos grupos y únicamente hubo significancia estadística en las variables de días de UCIN y días de ventilación mecánica a favor de Curosurf, no así en género, displasia broncopulmonar y hemorragia intraventricular, donde el valor p fue mayor a 0.05. La mortalidad fue del 5% (n=3) de los 60 pacientes, todas las defunciones correspondientes a neonatos manejados con Curosurf.

Conclusiones: El uso de los surfactantes disponibles en el Hospital General Tijuana, tiene un efecto positivo a nivel pulmonar en cuanto al manejo del síndrome de dificultad respiratoria, sin poder evitar complicaciones asociadas a la prematurez. Deberá indagarse el por que la prolongación de la ventilación mecánica.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) representa una de las patologías más importantes tanto en países de primer y tercer mundo. Según una encuesta realizada por The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network en Estados Unidos reportó que de noviembre de 1989 a octubre 1990 nacieron 470,000 prematuros, de los cuales el 30% desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria (Guía de Práctica Clínica, 2009).

El tratamiento sustitutivo con surfactante se ha convertido en el manejo estándar de los pacientes pretérmino que cursan con deficiencia del mismo y consecuentemente con síndrome de dificultad respiratoria. Se han realizado ensayos clínicos aleatorizados y meta-análisis en los cuales se han establecido los beneficios de dicha terapia en cuanto a la sobrevida y la reducción en la incidencia de neumotórax. Además se ha observado una mayor eficacia de los surfactantes de origen animal comparado con los surfactantes sintéticos, ya que los de origen animal contienen fosfolípidos, proteínas B, C y plasmalógenos, similares al del ser humano (Singh, 2011). Un aspecto a destacar es el método utilizado para la extracción del surfactante, ya que tiene un efecto directo en la proporción de lípidos, fosfolípidos y proteínas contenidos y en el volumen que deberá administrarse al paciente. Se han realizado múltiples estudios retrospectivos y ensayos aleatorizados con el propósito de comparar la eficacia de surfactantes de origen bovino y porcino, sin embargo aún no se ha establecido si existen diferencias significativas entre ambos productos (Rangasamy, 2004).

La morbilidad y mortalidad de este síndrome son consecuencia de los diversos manejos otorgados en los distintos centros hospitalarios, no solo por el tipo de surfactante utilizado, si no por el momento de aplicación y tratamientos adyuvantes como la ventilación, manejo de líquidos, entre otros (Guía de Práctica Clínica, 2009).

ANTECEDENTES

De los 130 millones de nacimientos anuales en el mundo, mueren 10.7 millones de niños menores a 5 años de edad. De ellos, 4 millones se encuentra en las primeras 4 semanas de vida. La muerte neonatal, generalmente resulta de complicaciones por prematuridad, asfixia, trauma durante el embarazo, infecciones, malformaciones graves y otras causas perinatales. En la mayoría de los casos presentándose en países no industrializados (Angulo Castellanos, 2016).

En el recién nacido pretérmino (RNP), el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), atribuible a déficit o ausencia de factor tensoactivo o surfactante pulmonar, es la principal causa de ingreso en las unidades de cuidado intensivo neonatal y su mortalidad es elevada. La incidencia y gravedad del SDR es inversamente proporcional a la edad de gestación, de acuerdo al reporte del EuroNeoNet de 2010, afecta a 57% de los RNP entre 30 y 31 semanas de edad de gestación, 76% entre 28 y 29 SEG y 92% entre 24 y 25 SEG (Angulo Castellanos, 2016).

A pesar de que el surfactante para el manejo de síndrome de dificultad respiratoria (SDR) se utiliza ampliamente desde 1990, la población de pacientes con SDR ha cambiado los últimos 24 años. Actualmente la mayoría han recibido esteroides prenatales y son más pequeños e inmaduros, con lo anterior surgen preguntas acerca de que tratamiento, en este caso surfactante, es mejor y porque (Jobe, 2014).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los recién nacidos pretérmino con enfermedad de origen respiratorio forman parte de un importante grupo de pacientes hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales tanto en países en vías de desarrollo, como en países desarrollados, con una frecuencia muy variada de entre el 15 al 50% (Guía de Práctica Clínica, 2009).

Sabemos que una de las patologías respiratorias más frecuentes es el síndrome de dificultad respiratoria o enfermedad de membrana hialina y aunque su incidencia es difícil de precisar por la similitud clínica a otros cuadros respiratorios es un grave problema en el paciente prematuro, ya que se ha demostrado claramente que su aparición es inversamente proporcional a la edad gestacional, apareciendo aproximadamente en el 60 a 80% de neonatos menores a las 30 semanas de gestación y de 15 a 30% en pacientes nacidos entre las 32 a 36 semanas de gestación (Roberts, 2007).

Actualmente el mejor tratamiento de dicha enfermedad es la aplicación de factor surfactante exógeno de origen animal, siendo los más utilizados en nuestro medio el de origen bovino o beractant y el de origen porcino o poractant, con llevando como en toda patología ventajas y desventajas (Roberts, 2007).

Con el presente estudio se pretende definir si existe diferencia en relación a la incidencia de hemorragia intraventricular, enfermedad crónica pulmonar, duración del tiempo de ventilación y muerte comparando ambos tipos de surfactante.

JUSTIFICACIÓN

La prematuridad es una de las 3 primeras causas de ingreso, morbilidad y mortalidad en los pacientes pretérmino nacidos en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal del Hospital General Tijuana.

Dentro de la estadística interna del servicio de neonatología se registró en los meses de enero a mayo 2016, el nacimiento de 104 pacientes menores a las 37 semanas de gestación, de los cuales aproximadamente el 50% son menores de 34 semanas de gestación con un peso al nacer menor o igual a 2 kilogramos. Actualmente la enfermedad de membrana hialina es la patología respiratoria más frecuente en el prematuro menor de 30 semanas de gestación y aunque el tratamiento con surfactantes exógenos ya se encuentra establecido por diversas guías clínicas y estudios de investigación el personal médico del área neonatal que labora en nuestra institución tiene la percepción de que el factor surfactante de origen porcino o poractant tiene mejor respuesta a corto plazo, en cuanto a disminución de soporte ventilatorio, además de una extubación más temprana.

Apoyado además por la literatura en donde se ha establecido que con el manejo de poractant alfa se disminuye el porcentaje de FiO_2 requerido, horas de ventilación mecánica y casos de displasia broncopulmonar. Cabe mencionar que en una revisión sistemática y meta-análisis publicada en el diciembre de 2011 en donde se revisaron 5 ensayos clínicos controlados aleatorizados incluyendo a un total de 529 neonatos en donde se comparaba el uso de poractant alfa versus beractant como tratamiento temprano o de rescate del síndrome de dificultad respiratoria, se encontró que la dependencia de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual era similar en ambos surfactantes, sin embargo si hubo una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad (con un riesgo relativo de 0.51 e intervalo de confianza 95% del 0.3 – 0.89), requerimiento de oxígeno, duración de la dependencia de oxígeno y duración de la ventilación mecánica (Singh, 2011).

MARCO TEÓRICO

Generalidades

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es la principal patología de origen respiratorio en los recién nacidos pretérmino. Desde finales de los años 80 a principios de los años 90 han surgido grandes avances en todos los aspectos, desde el conocimiento de su fisiopatología hasta el tratamiento y tecnología empleada en el tipo de ventilación mecánica. A pesar de lo anterior mencionado, esta enfermedad sigue siendo una de las primeras causas de ingreso a las unidades de cuidado intensivo neonatal en todo el mundo (Síndrome de dificultad respiratoria, 2010).

En 1929 se realizaron estudios en Suiza en pacientes neonatos que presentaban atelectasias, von Neergaard comentó que posiblemente se debían a la fuerza de retracción ejercida por la tensión superficial. Posteriormente, para el año de 1940 estaba bien definido que los recién nacidos pretérmino al fallecer, presentaban un aspecto hepático al que se describió como “queso suizo”, provocado por las múltiples atelectasias y distensión pulmonar, fue en esa década donde se pensó que la aplicación de algún tipo de líquido directamente en el pulmón sería capaz de disminuir la tensión superficial (Jiménez Jiménez, 2009).

Para el año de 1960 se planteó que los neumocitos tipo II eran los productores de surfactante. Continuaron las investigaciones hasta 1970 cuando Louis Gluck estudio los componentes del líquido amniótico, descubriendo que había componentes lípidos de surfactante y que con estos sería posible conocer la madurez fetal, paso que motivó al descubrimiento de la primera proteína del surfactante, iniciando así la era moderna del surfactante (Jiménez Jiménez, 2009).

Dicho hallazgo conllevó a la realización de múltiples estudios en búsqueda de la restitución de la sustancia tensoactiva, pudiendo así evitar la enfermedad. Fue en el año de 1989 cuando se contó con surfactante exógeno en Estados Unidos y

Canadá, cuyo uso está aprobado actualmente en más de 45 países (Síndrome de dificultad respiratoria, 2010).

La incidencia de esta patología es inversa a la edad gestacional, presentándose hasta en 60 a 80% de pacientes menores de 28 semanas, el 50% en pacientes de 30 semanas, 10 a 20% de los pacientes entre 32 a 36 semanas y menos del 5% en pacientes de 37 semanas de gestación (Matus Sequeira, 2003).

Además de la prematurez que es el principal factor para el padecimiento de esta patología, existen otros factores que aumentan la probabilidad de su padecimiento. Se ha demostrado una discreta tendencia hacia el género masculino, aunque se desconocen las causas con precisión (Matus Sequeira, 2003).

Desarrollo pulmonar

Para la adecuada comprensión del SDR es necesaria la comprensión de las etapas de desarrollo de los pulmones del feto, las cuales ocurren como una serie de eventos dinámicos estrechamente relacionados entre sí (Iñiguez, 2007).

La etapa embrionaria ocurre entre las 3 y 7 semanas de gestación. En esta etapa se origina el brote pulmonar a partir de células epiteliales del endodermo del intestino primitivo anterior, como un divertículo ventral alrededor del día 24 a 26 de gestación, el cual penetra hacia el mesénquima circundante y crece por divisiones dicotómicas en dirección caudal, para formar las estructuras proximales del árbol traqueo bronquial. Alrededor del día 33, ocurre la división en las dos ramas principales y los brotes pulmonares yacen hacia ambos lados del futuro esófago. Los bronquios lobares inician su formación por el día 37 y hacia el fin de esta etapa (día 42) ya pueden ser reconocidos los 19 segmentos pulmonares. Los primeros vasos pulmonares se formarían entonces “de novo” desde el mesénquima subyacente por el proceso de vasculogénesis. Estos capilares coalescen para formar pequeños vasos sanguíneos a lo largo de la vía aérea

(Iñiguez, 2007).

La etapa pseudoglandular ocurre entre las 7 y 17 semanas de gestación. En esta etapa se desarrollan las vías aéreas principales. Su nombre deriva del aspecto glandular en los estudios histológicos, ya que los bronquiolos terminan en forma ciega en el estroma primitivo. Desde el mesénquima se desarrollan las células de la pared bronquial que darán origen al cartílago, músculo liso bronquial y glándulas submucosas. El número definitivo de bronquiolos terminales se ha completado al final de esta etapa. El epitelio columnar pseudoestratificado va siendo reemplazado por células columnares altas en la vía aérea proximal y células cuboidales hacia la periferia (Iñiguez, 2007).

La vasculogénesis continúa hasta la semana 17, al cabo de la cual todas las vías aéreas preacinares y sus respectivas venas y arterias ya se han formado, con poco mesénquima indiferenciado remanente entre estas estructuras (Iñiguez, 2007).

La etapa canalicular ocurre de la semana 17 a 28. Los bronquiolos terminales se dividen para formar los bronquiolos respiratorios y ductos alveolares en forma de sacos, los que constituyen las estructuras acinares. El epitelio cuboidal se diferencia y los ductos alveolares están revestidos de células alveolares (neumocitos) tipo II, las que darán origen a los neumocitos tipo I que recubrirán los sacos distales adelgazándose en la medida en que se relacionen con los capilares. Hacia las 24 semanas de gestación, ya se ha establecido la barrera alveolo-capilar y el área disponible para el intercambio gaseoso, lo cual permite que algunos prematuros extremos puedan sobrevivir. Los neumocitos tipo II aumentan su metabolismo preparándose para sintetizar surfactante y hacia las 24 semanas ya se pueden observar proteínas de este en forma de cuerpos lamelares en su citoplasma. Al final de esta etapa la periferia del pulmón esta constituida por sáculos transitorios, de paredes finas, que se han formado por la disminución del mesénquima. Los capilares en esta etapa se forman por angiogénesis, que es el brote de vasos

sanguíneos desde vasos preexistentes (Iñiguez, 2007).

La etapa secular ocurre de las 28 a 36 semanas de gestación. Cada bronquiolo terminal ha originado 3 generaciones de bronquiolos respiratorios, cada uno de los cuales origina una generación de ductos transitorios, los que a su vez generan 3 sáculos que desembocan en los sáculos terminales. De este modo aumenta el tamaño de la vía aérea periférica y crece la superficie para el intercambio gaseoso en la medida que la pared continúa adelgazándose (Iñiguez, 2007).

Los neumocitos tipo II aumentan el número de cuerpos lamelares y continúa la diferenciación hacia neumocitos tipo I. Las arterias que irrigan los ductos alveolares se desarrollan desde las 25 semanas hasta los 18 meses después del nacimiento. Los alvéolos comienzan a aparecer después de las 30 semanas y junto a ellos se van desarrollando los pequeños vasos pre y post (Iñiguez, 2007).

La etapa alveolar ocurre entre las 36 semanas a 2-3 años de edad postnatal. Se define por la aparición de pequeñas prominencias en ambos lados de las paredes saculares. Estas crecen en forma perpendicular al espacio aéreo, dividiendo los sáculos en forma incompleta en unidades menores, los alvéolos. En este período tiene lugar la proliferación de todos los tipos celulares, los neumocitos tipo I y II aumentan su número para delinear las paredes alveolares, donde aproximadamente un 85-90% de la superficie estará recubierta de neumocitos tipo I. En la medida que se forman nuevos alvéolos, también se forman nuevos capilares por angiogénesis. Por otra parte, se incrementa el tamaño de las venas y arterias proximales, acomodando así el aumento de flujo y volumen sanguíneo al lecho capilar en crecimiento, lo que tiene como resultado un aumento en la superficie de intercambio gaseoso y una preparación para el ambiente extrauterino (Iñiguez, 2007).

Patología

Microscópicamente el tejido pulmonar se caracteriza por presentar membranas

hialinas, motivo por el cual antes se denominaba “enfermedad de membrana hialina” a este síndrome, sin embargo en la actualidad sabemos que este hallazgo no es único de esta enfermedad y que podemos encontrarlo en patologías pulmonares que ocasionen daño epitelial y endotelial. Se observa también edema intersticial y de membranas basales, con necrosis del epitelio bronquiolar y congestión capilar y linfática (Matus Sequeira, 2003)

La deficiencia de surfactante causa colapso de los sacos alveolares terminales y posteriormente inicia una fase de reparación, donde se encontraran células inflamatorias, principalmente macrófagos y polimorfonucleares. Finalmente habrá tejido cicatrizal y fibrótico a lo largo de la vía aérea y alveolos (Matus Sequeira, 2003).

Fisiopatología

El principal factor es el déficit de surfactante por disminución en síntesis y calidad ocasionando colapso alveolar, menor distensibilidad y pérdida de la capacidad residual funcional (CRF), lo que dificulta la ventilación y la relación ventilación/perfusión con aparición de atelectasias (Matus Sequeira, 2003)

Los pacientes con SDR desarrollan frecuentemente cortocircuitos de derecha a izquierda a través del conducto arterioso y foramen oval debido al aumento en la resistencia vascular pulmonar, conllevando a congestión pulmonar e hipoxemia, secundario a lo cual se agrega acidosis metabólica, disminución de gasto cardiaco, hipotensión y edema periférico por afección a nivel renal. Por otra parte la alteración ventilación perfusión ocasionará una hipercapnia, aumento del espacio muerto pulmonar y acidosis respiratoria (López de Heredia Goya, 2008).

En resumen aparecerán microatelectasias difusas, edema, congestión vascular y lesión de epitelio respiratorio, más evidente en bronquiolos terminales. El edema alveolar inactiva el surfactante ameritando presiones de 25 a 30cm de H₂O para la

apertura de los alvéolos de pequeño calibre. Cuando el paciente es manejado con ventilación mecánica puede aparecer sobredistensión y ruptura de los alvéolos de mayor calibre, dando lugar a enfisema intersticial y fuga de aire (Halliday, 2003).

Factores de riesgo

a) Prematurez.- Aproximadamente el 50% de los neonatos nacidos menores de 30 semanas de gestación desarrollaran SDR, predominando en género masculino con una relación de 1.7:1, posiblemente por efecto andrógeno sobre los neumocitos tipo II (Halliday, 2003).

b) Diabetes materna.- Los hijos de madre diabética tienen aproximadamente 6 veces más posibilidades de tener SDR que los de madre no diabética. La hipersecreción de insulina fetal bloquea la acción del cortisol sobre las enzimas que intervienen en la síntesis de surfactante, además retrasa la maduración de los neumocitos tipo II y disminuye la proporción de fosfatidilcolina saturada (Halliday, 2003).

c) Asfixia.- Existe una disminución en la perfusión pulmonar ocasionando isquemia capilar con posterior daño por reperfusión y extravasación de líquido rico en proteínas que inactivará al surfactante (Halliday, 2003).

c) Otros factores.- El embarazo múltiple, por lo general en el segundo producto, posiblemente por mayor riesgo de asfixia. La hipertensión maternal ya que incrementa el riesgo de parto prematuro. Además se ha mencionado la mal nutrición materna y predisposición familiar por deficiencia de proteína B (Halliday, 2003).

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas

Deberá sospecharse de SDR en todo paciente prematuro con dificultad respiratoria progresiva, generalmente evaluada mediante la escala de Silverman-Anderson

(Tabla No.1), con la cual se podrá clasificar la severidad del cuadro respiratorio (Guía de Práctica Clínica, 2009).

Desde 1960 Rudolph y Smith establecieron los datos clínicos clásicos del SDR, los cuales se desarrollan antes de las primeras 4 horas de vida extrauterina y deberá persistir más allá de las 24 horas de vida. Sin embargo estos datos pueden verse modificados debido a inmadurez de algunos pacientes, presentando apnea desde su nacimiento, requiriendo intubación en los primeros minutos de vida extrauterina.

Tabla No.1 *Escala de Silverman-Anderson*

SIGNO	PUNTAJE 0	PUNTAJE 1	PUNTAJE 2
Aleteo nasal	Ausente	Intermitente	Continuo
Quejido respiratorio	Ausente	Audible con estetoscopio	Audible sin estetoscopio
Retracción xifoidea	Ausente	Apenas visible	Marcada
Tiraje intercostal	Ausente	Intermitente	Continuo
Movimiento toraco-abdominal	Sincrónicos	Tórax inmóvil en abdomen movimiento	Movimiento de tórax asincrónico con abdominal

(López Candiani, 2014)

Posteriormente Walther y Taeusch agregaron a dichos datos, la evidencia de menor distensibilidad y capacidad funcional residual aunado a alteración de intercambio gaseoso, corroborado con hipoxemia e hipercapnia las cuales fueran lo suficientemente severas para necesitar oxígeno suplementario y/o presión positiva continua o intermitente por más de 24 horas. Clínicamente la disminución de la capacidad residual funcional y volúmenes pulmonares conlleva al aumento de la frecuencia respiratoria, ocasionando taquipnea, además de quejido respiratorio, el cual se produce por un cierre parcial de la glotis como mecanismo de

compensación, retrasando la salida de aire pulmonar durante la espiración (Halliday, 2003).

Manifestaciones hemodinámicas.- En casos severos, se documenta taquicardia, hipovolemia relacionada con hipotensión por disminución en la presión venosa central y baja del hematocrito. Se pueden agregar además, manifestaciones relacionadas con persistencia de conducto arterioso (Halliday, 2003).

Otras manifestaciones.- Existe mayor riesgo de hemorragia intraventricular y/o leucomalacia periventricular como resultado de la pérdida de autoregulación de flujos sanguíneos cerebrales y alteración en la perfusión de sistema nervioso central, ocasionando ruptura capilar en la matriz germinal. Secundario a la hipoxia, acidosis, hipercapnia e hipotensión, se generarán diversas alteraciones en la función renal como menor filtrado glomerular, oliguria, desequilibrios electrolíticos en sodio y potasio, etcétera (Halliday, 2003).

Hallazgos radiológicos

En la radiografía de tórax se observa opacificación retículo-granular difusa en ambos campos pulmonares, acompañada de broncograma aéreo. La apariencia varía según el grado de severidad de SDR, la cual se clasifica en cuatro grados según las características encontradas (Tabla No.2).

Tabla No.2 *Clasificación radiológica de SDR*

Grado	Características
Grado 1	Patrón granular fino, broncograma aéreo confinado a los bordes de silueta cardiopulmonar.
Grado 2	Patrón reticulogranular generalizado con broncograma aéreo proyectado más allá de la silueta cardiopulmonar.
Grado 3	Mismas características con extensión hacia la segunda y tercera división bronquial. Los bordes cardíacos aún visibles.
Grado 4	Opacificación completa de campos pulmonares, ausencia de broncograma con bordes cardíacos no visibles.

(Halliday, 2003)



Figura No. 1 Síndrome de dificultad respiratoria grado 4.

(Halliday, 2003)

Pruebas bioquímicas

Los gases arteriales se solicitan para documentar el grado de hipoxemia e hipercapnia que se presentan en los pacientes con SDR. La hipoxemia con presión parcial de oxígeno (PaO_2) < 50 mm Hg en aire ambiente o que necesite oxígeno suplementario para lograr una $\text{PaO}_2 > 50$ mm Hg (Guía de Práctica Clínica, 2009).

No hay alteraciones específicas a nivel hematológico, sin embargo se sugiere complementar diagnóstico con cultivos de sangre, secreción bronquial, etcétera, ya que uno de los principales diagnósticos diferenciales (Tabla No.3) es la sepsis neonatal y/o neumonía neonatal (Halliday, 2003).

Tabla No.3 *Principales diagnósticos diferenciales de SDR*

- Neumonía congénita
- Taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN)
- Malformaciones congénitas pulmonares
- Síndromes de fuga aérea
- Cardiopatías congénitas
- Síndrome de aspiración de meconio (SAM)
- Hipertensión pulmonar persistente
- Errores innatos del metabolismo
- Desórdenes neurológicos

(Halliday, 2003)

Prevención

Se han realizado estudios clínicos sobre el efecto de los corticoesteroides prenatales. La primera revisión estructurada sobre su uso en el parto prematuro se publicó en 1990 por Crowley, la cual mostró que su administración antes del parto prematuro (como consecuencia del trabajo de parto prematuro) resulta efectiva para prevenir el síndrome de dificultad respiratoria y la mortalidad neonatal. Dicho tratamiento también se asoció con una reducción significativa en el riesgo de hemorragia intraventricular, ya que los corticoesteroides tienen importantes efectos vasoconstrictores en el flujo sanguíneo cerebral del feto, para protegerlo de una hemorragia intraventricular y ante condiciones que causan vasodilatación, como la hipercapnia. Además disminuye el riesgo sobre enterocolitis necrosante, no así en la enfermedad pulmonar crónica (Roberts, 2007).

En la colaboración Cochrane realizada en 2006, se incluyeron veintiún estudios clínicos en los que participaron 3885 mujeres y 4269 neonatos. Respecto a corticosteroides prenatales versus placebo o ningún tratamiento, Para la madre No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la muerte maternal y para el neonato El tratamiento con corticosteroides prenatales se asoció con una reducción global de muertes neonatales y fetales combinadas (Roberts, 2007).

El tratamiento prenatal con un total de 24mg de betametasona reduce el riesgo de SDR en cerca del 60% de los recién nacidos pretérmino y la mortalidad del 40%, con el mismo efecto en pacientes de muy bajo peso al nacer y en pacientes más maduros (Roberts, 2007).

Todo feto entre las 24 y 34 semanas de gestación con riesgo de nacimiento pretérmino es candidato a recibir corticoesteroides antenatales. El tratamiento consiste en 2 dosis de 12mg de betametasona intramuscular cada 24 horas o 6mg de dexametasona intramuscular cada 12 horas por 4 dosis. El mayor beneficio se obtiene 24 horas posteriores a la administración del esquema y tiene una duración de 7 días. Deberá utilizarse en todo embarazo de alto riesgo donde exista alta probabilidad de terminación de la gestación antes de las 34 semanas a menos que haya evidencia de un posible efecto adverso en la madre o que el parto sea inminente (Halliday, 2003).

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria debe ser integral, incluyendo tratamiento preventivo, reanimación neonatal, soporte ventilatorio, restitución de surfactante, manejo térmico y de líquidos, soporte nutricional y manejo de complicaciones. El presente trabajo se enfoca en el tratamiento sustitutivo con surfactante de origen animal (Jiménez Jiménez, 2009).

Composición.- Los principales componentes del surfactante en el ser humano son los fosfolípidos (entre 5 y 90%) siendo la dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC) el principal componente (70 a 80%), que por sí solo disminuye la tensión superficial. El resto de los componentes son lípidos neutros y glucolípidos (8 a 12%), proteínas y carbohidratos (2%). En cuanto al fosfatidil glicerol (PG), aunque no se considera un lípido indispensable, su presencia muestra madurez completa (Jiménez Jiménez, 2009).

Entre 8 a 12% de las apoproteínas del surfactante se han identificado cuatro, la SP-A, SP-B, SP-C y SP-D, de éstas, la SP-A y SP-D son hidrofílicas y la SP-B y SP-C son hidrofóbicas. La SP-A y SP-D juegan un papel en contra de microorganismos inhalados y la SP-A tiene además una función reguladora para la formación de la monocapa que reduce la tensión superficial (Jiménez Jiménez, 2009).

Las proteínas hidrofóbicas son necesarias para la extensión de los fosfolípidos en los espacios aéreos. La SP- B promueve la absorción de los fosfolípidos e induce la inserción de éstos en la monocapa, mientras la SP-C estimula la inserción de los fosfolípidos y puede aumentar la resistencia del surfactante ante la inhibición por las proteínas séricas y el líquido pulmonar (Jiménez Jiménez, 2009).

Tipos de surfactante.- Actualmente se encuentran disponibles surfactantes de origen natural y surfactantes sintéticos. Los naturales son obtenidos de pulmones de bovinos o porcinos. De manera comercial se conocen como beractant (Survanta)

y surfactant TA (Surfacten) y contienen lípidos del pulmón de bovinos, junto con DPPC, tripalmitoilglicerol y ácido palmítico. El calfactant (Infasurf), SF- RI1 (Alveofact) y BLES, son obtenidos por el lavado del pulmón de bovinos y extraídos con cloroformo-metanol. El poractant (Curosurf) se obtiene de pulmón de cerdo por extracción con cloroformo-metanol y es purificado por cromatografía de gel líquido, por lo que contiene 99% de fosfolípidos y 1% de proteínas hidrofóbicas de bajo peso molecular (SP-B y SP-C). Todos los surfactantes naturales contienen SP-B y SP-C, pero los extractos de pulmón molidos (Survanta y Curosurf) tienen menos de 10% de la SP-B encontrada en los extractos de lavado de pulmón. Ninguno de los preparados comerciales contiene SP-A (Jiménez Jiménez, 2009).

Los sintéticos tienen una mezcla de fosfolípidos tensoactivos. El Colfoscerilpalmitato (Exosurf) contiene 85% de DPPC, 9% de hexadecanol y 6% de tiloxapol y el Pneumactant tiene una mezcla de 7:3 de DPPC y fosfatidilglicerol. Por lo que el principal agente tensoactivo en los surfactantes artificiales es el DPPC. El resto de componentes facilita la absorción de superficie. Es pertinente mencionar que durante más de 20 años el Exosurf fue el agente tensoactivo más usado y el componente artificial de pulmón expandido (ALEC) fue retirado del mercado hace más de 5 años (Jiménez Jiménez, 2009).

Se han realizado diversos ensayos controlados y meta-análisis, con los que se ha demostrado la mejoría en la supervivencia y reducción de la incidencia de neumotórax en pacientes que reciben surfactante (Lemyre, 2016).

Los surfactantes de origen animal tienen un efecto más rápido y efectivo en cuanto a la disminución en la necesidad de oxígeno que los surfactantes sintéticos. En un estudio de cohorte retrospectivo reciente se reportó obstrucción severa de la vía aérea con importante desaturación y bradicardia en 8 de 39 neonatos prematuros manejados con surfactante bovino secundario a la dosis necesaria, siendo un alto volumen para el tamaño de la vía aérea del paciente, cabe destacar que 6 de los 8

pacientes eran menores a 1000 gramos de peso (Mussavi, 2016).

Comparando el contenido de lípidos del surfactante bovino y porcino, poractant alfa o Curosurf contiene mayor concentración de fosfolípidos y plasmalógenos, por lo que se especula la rápida mejoría posterior a su administración, lo anterior se ha interpretado en algunos estudios como un mejor índice de extubación exitosa (Lemyre, 2016).

En un meta-análisis reciente se observó que con el manejo de beractant (Survanta) hubo mayor número de muertes antes del alta hospitalaria, así como casos con displasia broncopulmonar y persistencia de conducto arterioso, respecto a los pacientes manejados con la dosis inicial de 200 mg/kg aplicada de poractant alfa (Lemyre, 2016).

En un ensayo multicéntrico parcialmente ciego aleatorizado realizado por Lemyre y colaboradores comparando los resultados de 88 pacientes, enfocado en los días de ventilación de recién nacidos entre 24 y 31.6 semanas de gestación posterior a la administración de poractant alfa y beractant, divididos en 2 grupos entre las 24 y 26 semanas de gestación y 27 a 31 semanas de gestación en el cual se concluyó que recibieron más días de ventilación los pacientes del grupo de 24 a 26 semanas pero se asoció a la inmadurez más que al tipo de surfactante, con una media de 15.6 días de ventilación (Lemyre, 2016).

En la revisión de un ensayo clínico triple ciego aleatorizado que se llevó a cabo en entre 2012 y 2013 en 165 neonatos menores de 37 semanas, divididos en 3 grupos según el tipo de surfactante administrado, Survanta, Curosurf y Alveofact, en los cuales se documentaron días de ventilación, persistencia de ducto arterioso, displasia broncopulmonar, retinopatía, hemorragia ventricular, etcétera. Siendo la edad gestacional promedio de 31.6 ± 3.7 semanas con un peso de 1840 gramos \pm 790 gramos. En dicho estudio no hubo diferencia significativa en las variables

previamente comentadas, sin embargo si hubo diferencia en el índice de neumotórax y hemorragia pulmonar, presentándose más en el grupo de Alveofact ($p= 0.03$) en pacientes menores a 32 semanas de gestación (Mussavi, 2016).

Indicaciones.- El tratamiento de reemplazo con surfactante se divide en tratamiento profiláctico y tratamiento de rescate. El manejo profiláctico se otorga a recién nacidos menores de 30 semanas de gestación en los primeros 10 a 30 minutos postnatales. El manejo de rescate se otorga cuando ya se estableció el SDR, ya sea de manera temprana entre la primer y segunda hora de nacimiento o de forma tardía posterior a las 2 horas de nacimiento y antes de 12 horas de vida extrauterina (Tratamiento con surfactante en el Síndrome de dificultad respiratoria aguda del neonato pretérmino en el segundo y tercer nivel de atención, 2013)

Las indicaciones de la administración del surfactante, son peso al nacer menor de 1,200 gramos o evidencia clínica de inmadurez pulmonar, neonatos prematuros en ventilación mecánica con más de 40% de FiO_2 y neonatos prematuros con ventilación mecánica con presión de vía aérea mayor de 7 cm de H_2O (Tratamiento con surfactante en el Síndrome de dificultad respiratoria aguda del neonato pretérmino en el segundo y tercer nivel de atención, 2013).

Dosis y vía de administración.- La única vía segura y eficaz para el tratamiento con surfactante es la endotraqueal. La dosis dependerá del tipo de surfactante utilizado. Los sujetos estudiados en el presente trabajo fueron tratados con Curosurf y Survanta. El Curosurf se aplica a 2.5ml/kg la primera dosis y la segunda a 1.25ml/kg, equivaliendo un mL a 80 mg (54 mg de fosfatidilcolina, de los cuales 30.5 mg ES DPPC y 1 mg de proteínas incluyendo 0.3 mg de SPB_{SEP}). En cuanto a Survanta, se aplica a 4ml/kg la primera dosis y la segunda a 2ml/kg, equivaliendo un mL a 25 mg (11 a 15.5 de DPPC 0.5 a 1.75 de triglicéridos, 1.4 a 3.5 de ácidos grasos y menos de 1 mg/mL de proteínas).

Manejo integral del paciente

El tratamiento al nacer será basado en los programas de reanimación neonatal, siguiendo todos los lineamientos marcados. Con la finalidad de evitar al máximo mayor compromiso hipóxico que condicionaría mayor repercusión a todos los órganos y sistemas (Síndrome de dificultad respiratoria, 2010).

El soporte ventilatorio deberá ser oportuno y el necesario para cada paciente en particular y podrá ser:

- **Oxigenoterapia en fase I (casco cefálico, puntas nasales).**- Con oxígeno en las concentraciones necesarias de la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) para dar un soporte real al paciente y lograr una oxigenación tisular adecuada.

- **Manejo con presión positiva continua en vías aéreas (CPAP).**- La presión suministrada así como la fracción inspirada de oxígeno deberán ser controladas para proporcionar un adecuado intercambio gaseoso y oxigenación.

- **Ventilación mecánica en sus diversas modalidades.**- Ventilación convencional, ventilación sincronizada, ventilación activada por el paciente, ventilación de volumen controlado, ventilación de ayuda proporcional y ventilación de alta frecuencia ^[1]La utilización de cualquiera de estas modalidades ventilatorias será con previo conocimiento de sus indicaciones, manejo, riesgos y beneficios para proporcionar la mejor opción al paciente de manera individualizada.

[1]
[SEP]

La finalidad de cualquiera de las opciones de modalidad ventilatoria es lograr un adecuado intercambio gaseoso reclutando los alvéolos colapsados por el déficit de surfactante, y de esta manera mejorar la acidosis, la hipoxemia y la hipercapnia.

Este reclutamiento alveolar se logra manteniendo una presión positiva continua al final de la expiración. (PEEP) debido a que el llamado PEEP fisiológico es de 2, se recomienda rangos por arriba de 4 cm H₂O (Síndrome de dificultad respiratoria, 2010).

Aunque se ha demostrado en múltiples estudios y en varios centros hospitalarios, que la ventilación convencional es suficiente en la mayoría de los casos de síndrome de dificultad respiratoria, pero en un muy escaso porcentaje debido a las complicaciones podrá ser necesaria la ventilación de alta frecuencia sobre todo en los casos en que se ha presentado hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (Síndrome de dificultad respiratoria, 2010).

Será primordial el elegir la modalidad ventilatoria que con mayor beneficio al paciente para evitar complicaciones, no solo a corto plazo (volutrauma, atelectrauma, biotrauma, y barotrauma), como lo es el síndrome de fuga de aire, si no, también a largo plazo, disminuyendo riesgos de patologías asociadas al manejo ventilatorio (enfermedad pulmonar crónica, retinopatía, fibroplasia retrolental, etcétera) (Síndrome de dificultad respiratoria, 2010).

OBJETIVO

Determinar la mortalidad entre ambos tipos de surfactante exógeno, además de conocer si existe o no mayor relación con la comorbilidad de displasia broncopulmonar, el tiempo de ventilación y los días de estancia intrahospitalaria en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal.

HIPOTESIS

Nula:

La mortalidad en pacientes prematuros con síndrome de dificultad respiratoria o enfermedad de membrana hialina es igual en los pacientes manejados con surfactante de origen porcino que en pacientes manejados con surfactante de origen bovino y la proporción de pacientes que ameritan ventilación mecánica por la misma causa en promedio es igual a la proporción que requiere con beractant.

Alternativa:

La proporción de pacientes prematuros ventilados secundario al síndrome de dificultad respiratoria en promedio es más corta con el uso de poractant que con el uso de beractant.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio:

Casos y controles anidados en una cohorte. Siendo los casos, los pacientes tratados con Curosurf y los controles, los pacientes manejados con Survanta.

Universo de estudio:

Pacientes menores a las 37 semanas de gestación nacidos en el Hospital General de Tijuana en turno matutino y vespertino en el periodo de estudio.

Población y muestra:

Se incluirán en el estudio todos los pacientes que hayan recibido factor surfactante durante el periodo de estudio conformado de febrero 2013 a febrero 2014. No se calcula el tamaño de la muestra, ya que se incluyen a todos los sujetos que cumplen los criterios de inclusión posteriormente especificados en este trabajo.

Características de los sujetos:

Pacientes pretérmino cuya definición es el nacimiento previo a las 37 semanas de gestación, que sean candidatos a la administración de factor surfactante de tipo profiláctico, es decir a todo paciente nacido igual o menor a las 30 semanas de gestación en los primeros 10 a 30 minutos de vida extrauterina y que no hayan recibido esteroides prenatales o en dado caso candidatos a una dosis temprana o de rescate, la cual se administra al paciente prematuro con factores de riesgo y datos clínicos sugestivos de síndrome de dificultad respiratoria en las 2 primeras horas de vida extrauterina.

Criterios de inclusión:

Todo paciente pretérmino nacido en los turnos matutino y vespertino del Hospital General Tijuana los cuales sean candidatos a una dosis profiláctica, dosis temprana o dosis de rescate de surfactante exógeno, sean ingresados al servicio de neonatología, que no presenten otras patologías respiratorias que afecten su

función cardiorrespiratoria y que además cuenten con seguimiento completo hasta su egreso de esta unidad hospitalaria.

Criterios de exclusión:

Todo paciente recién nacido mayor a las 37 semanas de gestación y pacientes pretérmino nacidos en turno nocturno.

Criterios de eliminación:

Se eliminara de este protocolo a cualquier paciente que por motivos ajenos sea trasladado a otra unidad hospitalaria por lo que no se le pueda dar seguimiento.

Variables:

Dependiente:

De tipo dicotómico, el síndrome de dificultad respiratoria o enfermedad de membrana hialina.

Independientes categóricas:

Género: Registro de paciente femenino o masculino.

Servicio de ingreso: Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal o Cuidados Intermedios.

Turno: Matutino de las 06:00 a las 14:00hrs y vespertino de las 14:00 a las 20:00hrs.

Medico aplicante: Médico residente o medico de base previamente capacitado.

Vía de nacimiento: Parto vaginal o cesárea.

Surfactante aplicado: Surfactante de origen porcino (poractant alfa) calculado para una dosis temprana a 200 miligramos por kilogramo de peso o surfactante de origen

bovino (beractant) calculado a 100 miligramos por kilogramo de peso. Ambos via intratraqueal, aplicados mediante sonda orogastrica en bolo.

Esteroides prenatal: Registro de aplicación de esquema de maduración pulmonar a la madre, con esteroides capaces de atravesar la barrera hemato-placentaria. Según la Organización Mundial de Salud el tratamiento con corticoesteroides deberá ser aplicado de 1 a 7 días previos al nacimiento del producto y los beneficios se observan entre las 26 y 35 semanas de gestación, además de ser efectivos en mujeres con ruptura prematura de membranas y embarazos relacionados con síndromes hipertensivos (Roberts, 2007).

Dexametasona o betametasona: Dichos esteroides son los disponibles en el servicio de ginecología y obstetricia del nuestro hospital, a dosis ya establecidas, según la Organización Mundial de Salud se administrara dexametasona en 4 dosis de 6 miligramos cada 12 horas vía intramuscular o betametasona en 2 dosis de 12 miligramos administradas en un intervalo de 24 horas vía intramuscular (Roberts, 2007).

Ruptura prematura de membranas: Se establece al ser igual o mayor de 18 horas de evolución antes del nacimiento del producto (Guía de Práctica Clínica, 2009).

Patología materna: Se registrara únicamente si hubo estado hipertensivo del embarazo ya que existe evidencia de efectividad de esteroides prenatales y estado hipertensivo de la madre.

CPAP nasal: Registro de uso o no uso de presión positiva continua a la vía aérea. Según un estudio retrospectivo publicado en 2014 en el cual se incluyeron a 242 neonatos, la aplicación de surfactante endotraqueal con posterior extubación e inicio de presión positiva continua es una de las mejores conductas a seguir en los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria ya que reduce el costo del

tratamiento, disminuyendo días de estancia intrahospitalaria y comorbilidades a largo plazo. Este método de intubación – extubación para la enfermedad de membrana hialina se aplica en las primeras 2 a 6 horas de vida extrauterina como máximo (Jobe, 2014).

Neumotorax: Existencia o no de éste. En una cohorte publicada en octubre de 2014 en la cual se incluyeron pacientes de 322 Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales hospitalizados de enero 2005 a diciembre 2010, se encontró que 3 surfactantes, incluidos los utilizados en nuestro hospital (poractant y beractant), tienen una efectividad similar en cuanto prevención de neumotórax (Moura Rebello, 2014).

Displasia pulmonar: Es la enfermedad pulmonar crónica más frecuente en los recién nacidos, en especial en los pretérmino, ya que es inversamente proporcional a la edad gestacional y peso al nacer y cuya incidencia no ha disminuido a pesar de los avances en el cuidado respiratorio, en parte por el incremento de supervivencia en neonatos de menor edad gestacional. Se tomara en cuenta el diagnóstico según los criterios establecidos en 2000 por el Instituto Nacional de Salud del Niño y Desarrollo Humano (NICHD) de los Estados Unidos, a las 36 semanas de gestación postnatal o egreso a domicilio y tratamiento con oxígeno mayor al 21% por más de 28 días (Gasque Góngora, 2010).

Ventilación mecánica: Pacientes con necesidad de asistencia mecánica al no lograr una saturación de oxígeno de 88 a 92% o una presión de oxígeno > 50 mm Hg en gasometría arterial (Guía de Práctica Clínica, 2009).

Independientes continuas:

Hora de nacimiento: Registro desde las 06:00hrs ya que a pesar de que el turno matutino inicia a las 07:00hrs, los pacientes nacidos entre las 6 y 7 a.m. son atendidos por personal médico de turno matutino en el área de UCIN. Turno vespertino en las horas ya establecidas.

Edad gestacional: Se tomara en cuenta la edad de gestación. Sabemos con certeza que es de suma importancia la edad gestacional, ya que el síndrome de dificultad respiratoria aparece inversamente proporcional a esta.

Peso al nacer: Se registra el peso de los pacientes, ya que existe mayor riesgo en pacientes con bajo peso al nacimiento.

Grado de enfermedad de membrana hialina: Tomando en cuenta la clasificación según hallazgos radiológicos en estadio I a estadio IV. Que por el tipo de estudio, se espera la mayoría de los pacientes se encuentren en grado I a II (López de Heredia Goya, 2008).

Hemorragia intraventricular: En la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal de nuestro hospital se realiza rastreo ultrasonográfico a todo paciente ingresado, principalmente a los que cuenten con factores de riesgo para el desarrollo de algún grado de hemorragia intraventricular como lo son los pacientes prematuros. Dicho rastreo se lleva a cabo por el médico adscrito encargado del servicio en el turno matutino.

Horas de ventilación: Se tomaran en cuenta las horas de asistencia mecánica en la ventilación del paciente con el propósito de establecer si hay diferencia entre uno u otro surfactante.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La muestra utilizada para el estudio, fue una muestra 60 pacientes tomados del área de cuidados intensivos e intermedios neonatales del Hospital General Tijuana, de los cuales fue revisado su expediente clínico para valorar la evolución y tratamiento otorgados para el síndrome de dificultad respiratoria.

El estudio se analizó de acuerdo a pruebas de estadística descriptiva, para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión (media, mediana, varianza) y para las cualitativas, se utilizaron proporciones.

Para las variables continuas se utilizaran pruebas T de Student con intervalos de confianza para días de estancia y horas ventilación. Se utilizó el programa estadístico Epidat 4.2 y SPSS versión 24.

En el caso de la estadística inferencial (para determinar relación con factores asociados) se utilizó prueba de Ji cuadrada. Intervalos de confianza 95%. Se considera significancia estadística cuando $p < 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizará de acuerdo con las normas y reglamentos de la Ley General de Salud de la República Mexicana y la Declaración de Helsinki (1964) enmendada en octubre de 2000.

De acuerdo con el Reglamento de la Ley de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo de los aspectos de investigación en seres humanos en el Capítulo I Artículo 17 fracción II se considera una investigación de riesgo mínimo ya que consiste en el análisis del expediente para valorar desenlace de la enfermedad y así ofrecer en determinado momento la mejor opción para cada paciente.

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre Febrero de 2014 y Febrero de 2015 se revisaron un total de 60 expedientes de pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y de la Unidad de Cuidados Intermedios Neonatales del Hospital General Tijuana. Se incluyeron recién nacidos prematuros candidatos a una dosis profiláctica, temprana o a una dosis de rescate de surfactante exógeno y que fueron ingresados al servicio de neonatología y se les proporcionó seguimiento completo.

Se hizo además, revisión de los diferentes antecedentes como complemento del estudio, tomando en cuenta primordialmente antecedentes perinatales, como la infecciones maternas (infección de vías urinarias y corioamnionitis) patología propia del embarazo, así como el manejo ventilatorio recibido.

De los 60 pacientes el 55% (n=33) fueron masculinos y el 45% (n=27) fueron femeninos, el 71.66% fueron pacientes con peso menor a 1500 gramos al nacer y el 28.33% pacientes con peso mayor a 1500 con una media en el peso de 1410.91 gramos.

El servicio al cual ingresaron los pacientes, fue UCIN en el 68.33% (n=41) y el 31.66% (n=19) al área de cuidados intermedios. La terapia con surfactante exógeno a base Curosurf se utilizó en el 48.33% de los pacientes (n=29) y Survanta en el 51.66% (n=31). Respecto al tipo de dosis administrada, se utilizó en el 31.66% (n=19) dosis profiláctica, 56.66% (n=34) dosis temprana y en el 11.66% (n=7), dosis de rescate.

Respecto al análisis de manejo ventilatorio en sus distintas fases, se determinó una media de 11.8 días de ventilación mecánica por paciente. El uso de CPAP nasal fue de 6.86 días por paciente. El casco cefálico se utilizó 4.6 días por paciente.

La vía de nacimiento más frecuente fue la cesárea, en el 65% (n=39) de los casos (Fig. No. 2) y el uso de esteroides prenatales únicamente se registró en el 28.33% (n=17) de la población. Respecto a patología materna, 33 pacientes se conocían aparentemente sanas durante el embarazo y las 27 restantes presentaron alguna patología relacionada o no con el embarazo, incluyendo ruptura prematura de membranas (Fig. No. 3), infección de vías urinarias y trastornos hipertensivos del embarazo (Fig. No. 4).

Como es ya bien conocido, una de las complicaciones descritas en pacientes con SDR y soporte ventilatorio en sus diversas modalidades es el neumotórax, el cual se documentó en el 5% (n=3) de los pacientes. En cuanto a las diversas comorbilidades asociadas a la prematurez, en este caso se analizaron la hemorragia intraventricular y el grado de esta, que se presentó en el 45% (n=27) de los pacientes, cuyo grado se especifica en los anexos de este trabajo. La displasia broncopulmonar se diagnosticó en el 23% (n=14) de los pacientes, el 77% (n=46) restante no se integró dicho diagnóstico.

Respecto a los días de estancia hospitalaria, la media de días hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales fue de 16 días, en cuidados intermedios neonatales 7.98 días y en área de crecimiento y desarrollo 21.56 días. El 5% (n=3) de los pacientes fallecieron.

Se revisaron además las características de cada grupo de pacientes por separado, siendo el grupo 1 el manejado con Survanta y el grupo 2 el manejado con Curosurf, las cuales se incluyen en la tablas número 4 en el anexo de este trabajo.

El grupo 1 de 31 pacientes manejados con Survanta se constituyó 58.06% (n=18) con hombres y 41.93% (n=13) con mujeres, de los cuales al 51.61% (n=16) se les aplicó dosis profiláctica de surfactante y al 48.38% (n=15) dosis temprana, ninguno

recibió dosis de rescate. Únicamente al 25.8% (n=8) tuvieron esteroide prenatal y al 74.19% (n=23) restante no se les aplicó (Fig. No. 5).

En cuanto al peso, el 87.09% (n=27) fueron menores de 1500 gramos y el 12.9% (n=4) mayores a 1500 gramos (Fig. No. 6), con una media de 1222.59 gramos y 1558.75 gramos respectivamente y una desviación estándar (DS) \pm 162.74 gramos. En la figura 7 se muestra el grado de SDR de los pacientes en este grupo. En cuanto a la variable de hemorragia intraventricular el 53.83% (n=17) la presentaron y el 45.16% (n=14) no la presentó, con diversos grados de hemorragia (Fig. No. 8). En el 6.45% (n=2) hubo neumotórax y en cuanto a displasia broncopulmonar al 32.25% (n=10) se les integró dicho diagnóstico y al 67.74% (n=21) restante no se les integró.

Se calculó una media de 13.6 días de ventilación mecánica por paciente. El uso de CPAP nasal fue de 7.16 días. El casco cefálico se utilizó 4.22 días por paciente.

El grupo 2 de 29 pacientes manejados con Curosurf se constituyó 51.72% (n=15) con hombres y 48.27% (n=14) con mujeres, de los cuales al 10.34% (N=3) se les aplicó dosis profiláctica de surfactante y al 65.51% (n=19) dosis temprana y el 24.13% (n=7) dosis de rescate. Únicamente al 31.03% (n=9) tuvieron esteroide prenatal y al 68.96% (n=20) restante no se les aplicó (Fig. No. 9).

En cuanto al peso, el 55.17% (n=16) fueron menores de 1500 gramos y el 44.82% (n=13) mayores a 1500 gramos (Fig. No. 10), con una media de 1289.68 gramos y 1823.46 gramos respectivamente y una DS \pm 333.93 gramos. En la figura 11 se muestra el grado de SDR de los pacientes en este grupo En cuanto a la variable de hemorragia intraventricular el 34.48% (n=10) la presentaron y el 65.51% (n=19) no la presentó, se registrsn los diversos grados de hemorragia en la figura 12. En el 3.44% (n=1) hubo neumotórax y en cuanto a displasia broncopulmonar al 13.79% (n=4) se les integró dicho diagnóstico y al 86.2% (n=25) restante no se les integró.

Se calculó una media de 9.82 días de ventilación mecánica por paciente. El uso de CPAP nasal fue de 5.06 días por paciente. El casco cefálico se utilizó 5.03 días por paciente.

Se realizó el análisis estadístico de las variables por medio de la prueba de Ji cuadrada, y pruebas T de Student utilizando el paquete de análisis estadístico de Epidat y SPSS.

El análisis estadístico de las variables no arrojó datos estadísticamente significativos a favor de alguno de los surfactantes ya que los valores de p fueron mayores a 0.05 respecto a género, esteroide prenatal y hemorragia intraventricular, respecto a la displasia broncopulmonar hay cierto factor a favor de Curosurf respecto a Survanta ($p= 0.087$ vs $p= 0.19$).

El tiempo de ventilación con un valor p de 0.003, intervalo de confianza (IC) 95%, 0.97 – 0.99 y Odd Ratio (OR) 0.98, respecto a días de estancia en UCIN, el valor p fue 0.002, con IC 95% 1.11 – 1.65 y OR 1.36, siendo a favor de Curosurf.

Se realizó mediante regresión lineal para displasia broncopulmonar, días de estancia en UCIN y días de ventilación mecánica en ambos grupos, cálculo de colinealidad, siendo en los 3 casos menor a 1, con lo anterior demostrando que son colineables (valor de 1 a 3 para que no exista colinealidad en las variables). Además según el cálculo de Durbin-Watson, el cual resultó en 0.44, demostrando autocorrelación.

Con lo anterior coincidimos con la literatura, es decir no hay diferencia significativa entre ambos surfactantes, exceptuando en nuestro estudio los días de ventilación y días de estancia en UCIN a favor de Curosurf, sin embargo, observamos que el grupo 2 (Curosurf) se constituyó en su mayoría por pacientes con un promedio mayor de peso, lo cual puede relacionarse con la más rápida mejoría. Se deberán

hacer más estudios de investigación para continuar complementando información a cerca del uso de los diferentes tipos de surfactantes en el manejo del síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido prematuro.

DISCUSIÓN

El síndrome de dificultad respiratoria como ya se comentó anteriormente es una de las principales afecciones el recién nacido pretérmino, que aunque las opciones para su manejo han ido evolucionando se han agregado nuevos retos principalmente aunados a la prematuridad y al manejo ventilatorio ofrecidos al paciente. En esta ocasión no se analizaron a detalle los pacientes que desarrollaron retinopatía del prematuro, alteraciones en neurodesarrollo, sin embargo sería de interés el evaluar en otros trabajos dichas comorbilidades para corroborar que nuestra población no supere a lo establecido estadísticamente en la literatura.

Nuestro estudio resulta un homogéneo ya que nuestra muestra encontramos pacientes con múltiples factores de riesgo ya bien descritos en estudios multicéntricos y ensayos sistematizados, como lo son las patologías maternas, principalmente infecciones de vías urinarias y corioamnioitis, que finalmente contribuyen a un parto prematuro que conllevará al nacimiento de un paciente pretérmino. Posiblemente uno de los factores que pudiesen ser diferentes a los ya descritos serían las toxicomanías, que finalmente llevan a un descuido y control inadecuado del embarazo pudieron desenlazar en el mismo escenario, un paciente prematuro.

En un estudio multicéntrico retrospectivo realizado en 51,282 pacientes admitidos en 322 unidades de cuidados intensivos neonatales que recibieron terapia de reemplazo con beractant, calfactant y poractante alfa no hubo diferencia en cuanto síndromes de fuga aérea, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular y mortalidad (Won Jeon, 2015).

CONCLUSIONES

1.- La forma definitiva para prevenir la aparición de síndrome de dificultad respiratoria es el evitar un parto prematuro.

2.- Cuando es inminente el nacimiento prematuro, que se pueda postergar algunos días, deberá administrarse un esquema de maduración pulmonar con esteroide, preferentemente cumpliendo sus debidas horas de latencia para mayor efectividad, para lo anterior será primordial la comunicación estrecha con el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital General de Tijuana, ya que desafortunadamente en más del 50% de nuestra población no se aplicó dicho esquema.

3.- El uso oportuno de las terapias de reemplazo de surfactante disponibles en el Hospital General Tijuana, tendrá en la mayoría de los casos beneficio respecto al síndrome de dificultad respiratoria, sin evitar otras comorbilidades propias de la prematurez, ya mencionadas anteriormente.

4.- Deberá investigarse mas a profundidad la razón por la cual se prolonga la ventilación mecánica en los pacientes neonatos del Hospital General Tijuana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angulo Castellanos, E. (2016). *PAC Neonatología*. México: Intersistemas, S.A. de C.V.
2. Gasque Góngora, J. (2010). Displasia Broncopulmonar. *Revista Mexicana de Pediatría*, 77(1), 27 - 37.
3. Guía de Práctica Clínica. (2009). *Diagnóstico y Tratamiento de Síndrome de Dificultad Respiratoria en el Recién Nacido Secretaría de Salud*.
4. Halliday, H. (2003). *Respiratory Distress Syndrome* (Segunda ed.). London, United Kingdom: Arnold, A member of Hodder Headline Group.
5. Iñiguez, F. (2007). Desarrollo pulmonar. *Neumología pediátrica* , 148 - 155.
6. Jiménez Jiménez, J. (2009). Surfactante pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria. *Revista Mexicana de Pediatría*, 76(5), 231 - 236.
7. Jobe, A. (2014). Surfactant for Respiratory Distress Syndrome. *NeoReviews*, 15(6), e236 - e245.
8. Lemyre, B. (2016). Poractant alfa versus bovine lipid extract surfactant for infants 24+0 to 31+6 weeks gestational age: A randomized controlled trial. *PLoS ONE*, 12(5), 78 - 91.
9. López Candiani, C. (2014). Cuidados del recién nacido saludable. *Acta Pediátrica Mexicana*, 35, 513 - 517.
10. López de Heredia Goya, J. (2008). Síndrome de dificultad respiratoria. *Asociación Española de Pediatría*, 305 - 310.
11. Matus Sequeira, A. (2003). Síndrome de dificultad respiratoria. *Guía para el Manejo del Neonato*, 105 - 111.
12. Moura Rebello, C. (2014). A multicenter, randomized, double-blind trial of a new porcine surfactant in premature infants with respiratory distress syndrome. *Einstein*, 12(4), 397 - 404.
13. Mussavi, M. (2016). Comparison of the Efficacy of Three Natural Surfactants (Curosurf, Survanta and Alveofact) in the Treatment of Respiratory Distress Syndrome Among Neonates: A randomized Controlled Trial. *Iran Journal of Pediatrics*, 26(5), 1 - 10.

14. Rangasamy, R. (2004). A Randomized, Multicenter Masked Comparison Trial of Poractant Alfa (Curosurf) versus Beractant (Survanta) in the Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants. *American Journal of Perinatology*, 21(3), 109 - 119.
15. Roberts, D. (2007). Corticosteroides prenatales para acelerar la maduración pulmonar fetal en mujeres con riesgo de parto prematuro. *The Cochrane Library*, 4, 5 - 76.
16. Síndrome de dificultad respiratoria. (2010). *Guías Clínicas de Diagnóstico y Tratamiento del Servicio de Pediatría ' Hospital General de México*.
17. Singh, N. (2011). Efficacy of Porcine Versus Bovine Surfactants for Preterm Newborns With Respiratory Distress Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*, 128(6), e1588 - e1595.
18. Tratamiento con surfactante en el Síndrome de dificultad respiratoria aguda del neonato pretérmino en el segundo y tercer nivel de atención. (2013). *Guía de Práctica Clínica*.
19. Won Jeon, G. (2015). Efficacy of Surfactant-TA, Calfactant and Poractant Alfa for Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Study. *Yonsei Med Journal*, 56(2), 433 - 439.

ANEXOS

TABLAS

- Tabla 4. Características de ambos grupos
- Tabla 5. Comparación de resultados en días
- Tabla 6. Resultados estadísticos de análisis de variables

GRÁFICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO EN GENERAL

- Figura 2.- Tipo de nacimiento
- Figura 3.- Porcentaje de pacientes con ruptura prematura de membranas
- Figura 4.- Antecedentes patológicos maternos

GRÁFICAS DEL GRUPO 1

- Figura 5.-Esquema de esteroide prenatal
- Figura 6.- Peso de nacimiento
- Figura 7.- Grado de SDR
- Figura 8.- Grado de hemorragia intraventricular

GRÁFICAS DEL GRUPO 2

- Figura 9.-Esquema de esteroide prenatal
- Figura 10.- Peso de nacimiento
- Figura 11. Grado de SDR
- Figura 12. Grado de hemorragia intraventricular

TABLAS

Tabla 4. Características de ambos grupos		
Grupo 1 Survanta		Grupo 2 Curosurf
Número de pacientes: 31	Frecuencia Porcentaje (%)	Número de pacientes: 29
GÉNERO		
Femenino	13 (41.93)	14 (48.27)
Masculino	18 (58.06)	15 (51.72)
PESO		
Menor 1500 gramos	27 (87.09)	16 (55.17)
Mayor 1500 gramos	4 (12.90)	13 (44.82)
TIPO DE DOSIS		
Profiláctica	16 (51.61)	3 (10.34)
Temprana	15 (48.38)	19 (65.51)
Rescate	0	7 (24.13)
ESTEROIDE PRENATAL		
Si	8 (25.80)	9 (31.03)
No	23 (74.19)	20 (68.96)
NEUMOTÓRAX		
Si	2 (06.45)	1 (03.44)
No	29 (93.54)	28 (96.55)
HIV		
Si	17 (54.83)	10 (34.48)
No	14 (45.16)	19 (65.51)
DBP		
Si	10 (32.25)	4 (13.79)
No	21 (67.74)	25 (86.20)
GRADO DE SDR		
1	23 (74.19)	23 (79.31)
2	7 (22.58)	5 (17.34)
3	1 (03.22)	1 (03.44)
EGRESO		
Domicilio	31 (100)	26 (89.65)
Defunción	0 (0)	3 (10.34)

*HIV: Hemorragia intraventricular; DBP: Displasia broncopulmonar.

Tabla 5. Comparación de resultados en días		
	Grupo 1 (Survanta)	Grupo 2 (Curosurf)
SOPORTE VENTILATORIO		
Ventilación mecánica	13.6	9.82
CPAP nasal	7.16	5.06
Casco cefálico	4.22	5.03
ESTANCIA HOSPITALARIA		
Ucin	20.06	12.3

Tabla 6. Resultados estadísticos de análisis de variables			
VARIABLE	OR	IC (95%)	Valor p
Género	3.97	0.95 – 16.55	0.058
Esteroides prenatal	0.65	0.15 – 2.79	0.566
DBP	2.97	0.81 – 10.88	0.087
HIV Grado I	1.018	0.19 – 5.29	0.983
HIV Grado 2	3.167	0.69 – 14.45	0.137
HIV Grado 3	8.143	0.87 – 75.47	0.065
HIV Grado 4	0.679	0.05 – 8.24	0.761
Días VM	0.98	0.97 – 0.99	0.003
Días UCIN	1.36	1.11 – 1.65	0.002

*DBP: Displasia broncopulmonar; VM: Ventilación mecánica; HIV: Hemorragia intraventricular

GRÁFICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO EN GENERAL



Figura 2.- Tipo de nacimiento

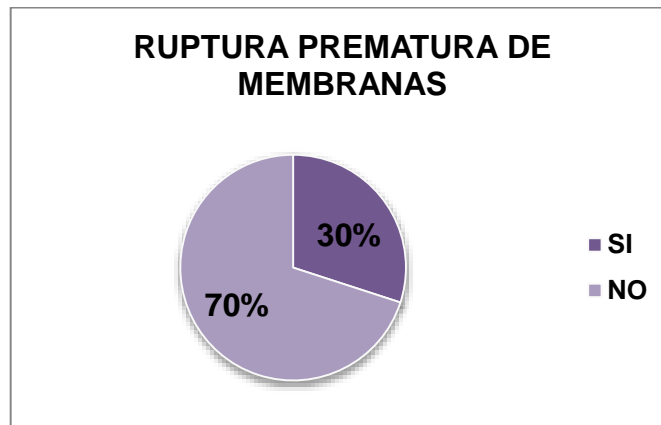


Figura 3.- Porcentaje de pacientes con ruptura prematura de membranas

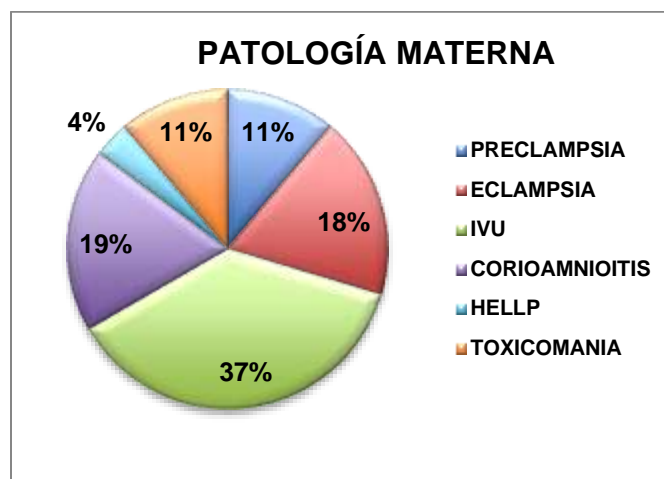


Figura 4.- Antecedentes patológicos maternos

GRÁFICAS DE RESULTADOS DEL GRUPO 1



Figura 5.-Esquema de esteroide prenatal

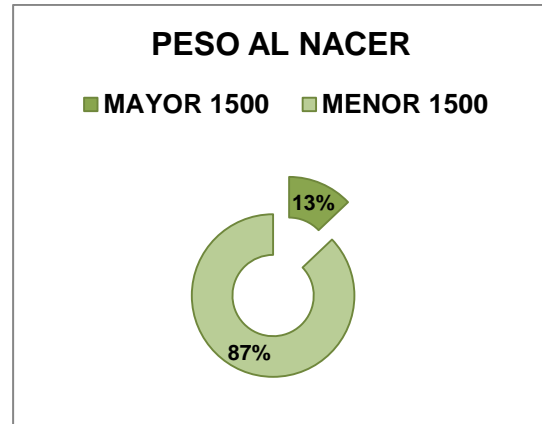


Figura 6.- Peso de nacimiento

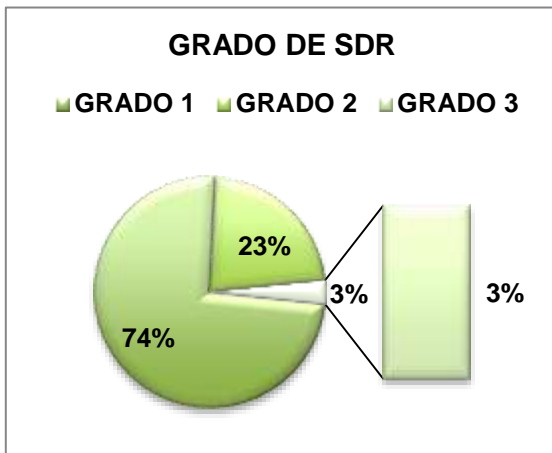


Figura 7.- Grado de SDR

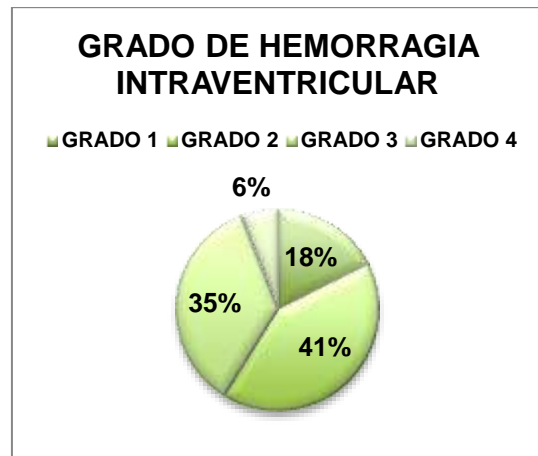


Figura 8.- Grado de hemorragia intraventricular

GRÁFICAS DE RESULTADOS DEL GRUPO 2

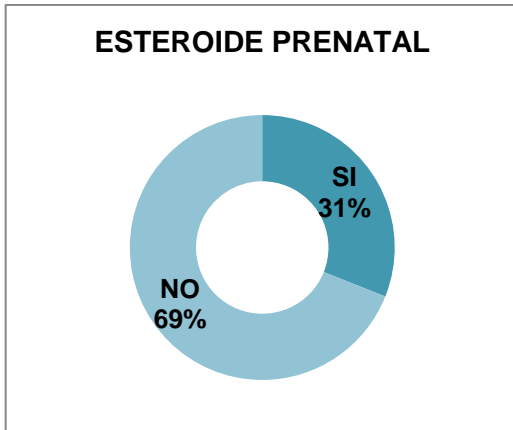


Figura 9.-Esquema de esteroide prenatal

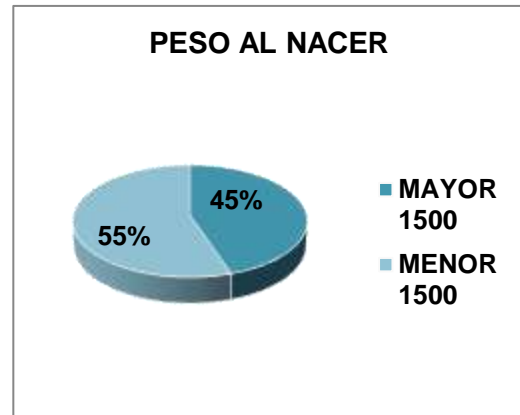


Figura 10.- Peso de nacimiento

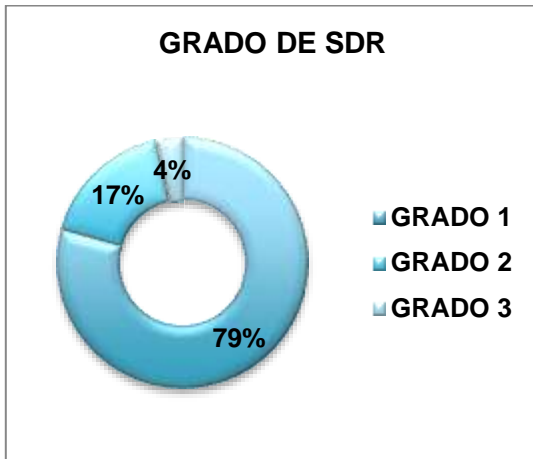


Figura 11. Grado de SDR

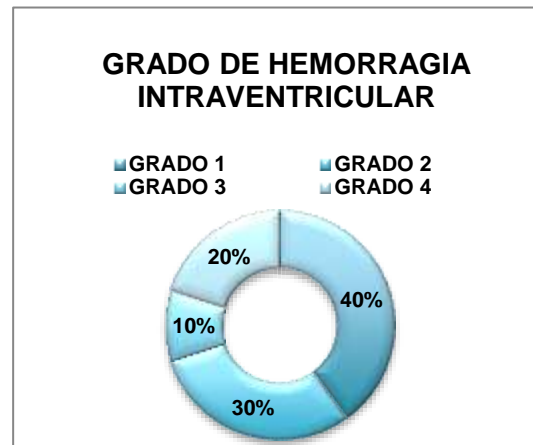


Figura 12. Grado de hemorragia intraventricular