

11249



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

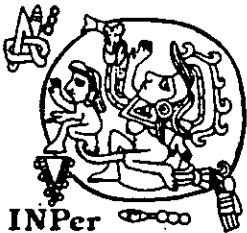
10

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**

2ej.

**SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA  
Y USO DE SURFACTANTE**

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL TITULO EN LA  
**ESPECIALIDAD EN  
NEONATOLOGIA**  
**P R E S E N T A :**  
**DR. JULIAN ARMANDO GUZMAN FLORES**



INPer

**TUTOR  
DR. LIDIO ANGEL GUZMAN REYES**

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

**MEXICO, D.F.**

**1998**



DIRECCION DE ENSEÑANZA

2688-10

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

*Ernesto*  
**DR. ERNESTO CASTELAZO MORALES**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA Y USO DE  
SURFACTANTE.**

*Lidio Angel Guzman Reyes*  
**ASESOR:**

**DR. LIDIO ANGEL GUZMAN REYES**

*Moises Morales Suárez*  
**PROFESOR DEL CURSO:**  
**DR. MOISES MORALES SUÁREZ**

## INDICE

CONCEPTO	*****	PAG. 1
BIOQUIMICA	*****	PAG. 3
PATOGENESIS	*****	PAG. 6
PRESENTACION CLINICA	*****	PAG. 7
ETIOLOGIA	*****	PAG. 8
TRATAMIENTO CON SURFACTANTE EN EL RN	*****	PAG. 10
PREPARACIONES DE SURFACTANTE	*****	PAG. 11
ADMINISTRACION DE SURFACTANTE	*****	PAG. 12
OTROS USOS DE SURFACTANTE	*****	PAG. 14
BIBLIOGRAFIA	*****	PAG. 15

## SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA Y USO DE SURFACTANTE

### *CONCEPTO*

ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA (EMH), SE CONOCE TAMBIÉN COMO SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA TIPO I, SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA IDIOPÁTICA, Y ACTUALMENTE SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA POR DÉFICIT DE SURFACTANTE. CONSTITUYE LA CAUSA MÁS FRECUENTE DE INSUFICIENCIA PULMONAR AGUDA, EN EL RECIÉN NACIDO PRETERMINO (RNPT), DE MUY BAJO PESO.

LOS RNPT MENORES DE 1000GR. NO PRESENTAN CARACTERÍSTICAS DE LA EMH, LA RAZÓN DE ESTE FENÓMENO, NO SE CONOCE EXACTAMENTE, AUNQUE ESTA DEMOSTRADO QUE DIVERSAS CONDICIONES MATERNAS Y /O FETALES, PUEDEN INFLUIR EN LA MADURACIÓN BIOQUÍMICA DEL PULMÓN Y VARIAR LA INCIDENCIA DE LA EMH.

DEPUÉS DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS, LA INCIDENCIA DISMINUYE, IGUALMENTE SUCEDE EN CASOS DE SUFRIMIENTO FETAL CRÓNICO, EN MADRES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA, CONSUMO DE DROGAS, DIABETES CRÓNICA, INFECCIÓN INTRAUTERINA, TRATAMIENTO CON ESTEROIDES, HORMONA TIROIDEA O BETA-SIMPATICOMIMÉTICOS. ( 1)

### *INCIDENCIA*

LA INCIDENCIA EXACTA ES DIFÍCIL DE PRECISAR, DEBIDO A LA DIFICULTAD PARA DIFERENCIARLA DE OTROS CUADROS, CUYA SINTOMATOLOGÍA ES SIMILAR, Y QUE TAMBIÉN PRODUCEN INSUFICIENCIA RESPIRATORIA EN EL PREMATURO.

NO OBSTANTE AUMENTA MARCADAMENTE EN LOS PREMATUROS POR DEBAJO DE 30 SEMANAS (MAS DEL 50%) A DIFERENCIA DE LOS RN ENTRE LAS 35 Y 37 SEMANAS DE GESTACIÓN EN LOS QUE LA INCIDENCIA DE EMH, ES MENOR DE UN 10%, (USHER 1971).

LA MAYOR PARTE DE INCIDENCIA DEL SDR, ES LA PROPORCIÓN DE PARTOS PRETERMINOS Y EN PARTICULAR MENORES DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN. CHAMBERLAIN Y COLS.(1975), ENCONTRARON EN UN 2% DE TODOS LOS BEBES Y UN 20% DE LOS BEBES CON PESO MENOR 2,500GR. TUVIERON ALGUNA FORMA

DE DIFICULTAD RESPIRATORIA. CON DOS VECES MAYOR AFECTACIÓN EN LOS NIÑOS QUE EN LAS NIÑAS. HJALMARSON (1981) Y FIELD Y COLS (1987), ENCONTRARON UNA PREVALENCIA DE ENFERMEDAD PULMONAR EN EL RN DEL 2.9% Y DE 2.1% EN AMBOS SEXOS RESPECTIVAMENTE.

ES MUY COMÚN EN RN DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN (SG) Y CASI INVARIABLEMENTE EN NIÑOS MENORES 28 SG.( 1, 2 )

## BIOQUIMICA

LA DEFICIENCIA DE SURFACTANTE, EN LOS RNPT DE MUY BAJO PESO SE DEBE A LA FALTA DE MADUREZ DE LOS SISTEMAS ENZIMÁTICOS, DE LAS CÉLULAS ALVEOLARES TIPO II, EN LAS CUALES NORMALMENTE SE SINTETIZAN LOS FOSFOLIPIDOS CON PROPIEDADES TENSOACTIVAS, ESTOS SISTEMAS ENZIMÁTICOS, POR LO GENERAL MADURAN ALREDEDOR DE LAS 32-34 SEMANAS DE GESTACIÓN (SG), QUE ES PRECISAMENTE CUANDO LA INCIDENCIA DE LA EMH, DISMINUYE MARCADAMENTE (FARRELL 1975).

LOS COMPONENTES DOMINANTES EN EL SURFACTANTE PULMONAR, SON DOS, FOLIPIDOS TALES COMO; 1-2-DILPAMITOIL-SN-GLICERO-3-FOSFOCOLINA, Y LAS PROTEÍNAS DEL SURFACTANTE SOLUBLES AL AGUA A Y D (SPA-SPD), PERTENECEN A LAS LECITINAS TIPO "C" Y MUY PROBABLEMENTE ESTÉN INVOLUCRADAS EN LAS FUNCIONES PULMONARES DE DEFENSA DEL HUÉSPED AUNQUE AMBAS PROTEÍNAS SON TAMBIÉN CAPACES DE UNIRSE A LÍPIDOS., LA SP-B Y LA SP-C HIDROFÓBICAS CONSTITUYEN AMBAS SOLAMENTE CERCA DEL 1% DEL TOTAL DEL SURFACTANTE. ( 5 )

EN HUMANOS ADULTOS LA FOSFATIDILCOLINA CONSTITUYE APROXIMADAMENTE EL 80% DE FOSFOLIPIDOS, SE HA REPORTADO QUE DE ESTOS EL 74% SON DIPALMITOIL FOSFATIDILCOLINA. FOSFATIDIL GLICEROL ES EL SIGUIENTE FOSFOLÍPIDO MÁS ABUNDANTE, PERO SU IMPORTANCIA EN LA FUNCIÓN BIOFÍSICA DEL SURFACTANTE NO ESTA CLARA.

ANORMALIDADES EN LA COMPOSICIÓN DEL SURFACTANTE PULMONAR INCLUYEN UNA CAÍDA DEL 80% EN EL CONTENIDO TOTAL DE FOSFOLÍPIDO CON UNA DISMINUCIÓN EN EL CONTENIDO FRACCIONAL DE FOSFATIDILCOLINA Y FOSFATIDILGLICEROL ( 17% Y 60% RESPECTIVAMENTE ), Y PERDIDA DEL 90% A 95% EN EL CONTENIDO DE SP-A Y SP-B. ( 6 )

EL SURFACTANTE PULMONAR ES UNA SUBSTANCIA NATURAL QUE SE ENCUENTRA EN LOS PULMONES DE TODOS LOS MAMÍFEROS, ESTA ES PRODUCIDA POR LOS NEUMOCITOS TIPO 2 DE ALVÉOLO, AL SER SECRETADO SE EXPANDE A TRAVEZ DE LA SUPERFICIE INTERNA DEL ALVÉOLO Y VÍAS AÉREAS TERMINALES, DONDE ESTE DISMINUYE LA TENSIÓN SUPERFICIAL EN LA INTERFASE DE AIRE LIQUIDO.

LA DISMINUCIÓN DE LA TENSIÓN SUPERFICIAL POR EL SURFACTANTE ES IMPORTANTE PARA EL FUNCIONAMIENTO PULMONAR NORMAL, POR QUE LA PRESIÓN NECESARIA PARA DISTENDER UN ALVÉOLO ES INVERSAMENTE PROPORCIONAL AL RADIO Y DIRECTAMENTE PROPORCIONAL A LA TENSIÓN DE LA SUPERFICIE ( LEY DE LA PLACE ).

ESPECIALMENTE EL SURFACTANTE PREVIENE LA ATELECTASIA EN LA EXHALACIÓN FINAL Y REDUCE EL TRABAJO RESPIRATORIO POR LA DISMINUCIÓN DE LA PRESIÓN NECESARIA PARA EXPANDIR LOS PULMONES.

FINALMENTE, LAS FUNCIONES DEL SURFACTANTE IMPIDEN EL DESARROLLO DE EDEMA PULMONAR POR LA REDUCCIÓN DE LA PRESIÓN HIDROSTÁTICA DE LOS CAPILARES ALVEOLARES CAUSANTES DE LA SALIDA DE LIQUIDO INTRAVASCULAR HACIA EL ALVÉOLO.

DESPUÉS DE LA SÍNTESIS, EL SURFACTANTE ES ALMACENADO EN ORGANELOS CONOCIDOS COMO CUERPOS LAMERALE EN LOS NEUMOCITOS TIPO 2 PREVIO A LA SECRECIÓN A LOS ALVÉOLOS. ESTOS FORMAN UNA ESTRUCTURA PARECIDA A UN ENTRERREJADO LLAMADA MIELINA TUBULAR, DENTRO DEL LIQUIDO QUE REVISTE LOS ALVÉOLOS EL SURFACTANTE SE EXPANDE PARA FORMAR UNA CAPA MONOMOLECULAR EN LA INTERFASE AIRE LIQUIDO., LA CAPA MONOMOLECULAR ESTA ORIENTADA CON LA PUNTA HIDROFÓBICA DE LOS FOSFOLIPIDOS HACIA EL INTERCAMBIO DE AIRE Y LA BASE HIDROFÍLICA HACIA LA FASE LIQUIDA, ESTA ES LA FORMA FUNCIONAL DEL SURFACTANTE, EL CUAL POSEE LA HABILIDAD DE DISMINUIR LA TENSIÓN SUPERFICIAL. ( 7 )

LOS RN PRETERMINO, SON ALTAMENTE SUSCEPTIBLES A DAÑO TISULAR OXIDATIVO EL CUAL PODRÍA SER CAUSADO POR RADICALES LIBRES.

LAS ENZIMAS ACTIVAS QUE DESINTOXICAN LOS RADICALES LIBRES, AUMENTAN LENTAMENTE DURANTE LA VIDA INTRAUTERINA Y ALCANZAN SU COMPLETA EXPRESIÓN DESPUÉS DEL NACIMIENTO., EN ADICIÓN A LA BAJA PROTECCIÓN ANTIOXIDANTE, EN RECIÉN NACIDO PRETERMINO, PODRÍA TAMBIÉN ESTAR EXPUESTO A MAYORES CANTIDADES DE RADICALES LIBRES DEBIDO A LA LIBERACIÓN DE ESPECIAS DE O<sub>2</sub> TÓXICO EN ALGUNAS CONDICIONES., SIN EMBARGO LA FUENTE PRINCIPAL DE RADICALES LIBRES EN LOS PULMONES PARECE SER LA ACTIVACIÓN FAGOCITARIA, AL PARECER, EL DAÑO OXIDATIVO EN EL TRACTO RESPIRATORIO DE PRETERMINOS PODRÍA OCURRIR DURANTE LAS PRIMERAS HORAS DE VIDA, LAS MOLÉCULAS DEL SURFACTANTE PODRÍAN SER AFECTADAS POR EL ESTRÉS OXIDATIVO DEBIDO A LA PERIOXIDACIÓN LIPÍDICA Y LA DESNATURALIZACIÓN DE LA PROTEÍNA. (8)



## ANALOGOS SINTETICOS DE LAS PROTEINAS DEL SURFACTANTE

LAS PREPARACIONES DE ALTA CALIDAD USADAS COMO TERAPIA DE REPOSICION, SE OBTIENEN CON UN LIMITADO NUMERO DE CONSTITUYENTES; ESTOS CONSTITUYENTES INCLUYEN LA 1,2-DIPALMITOIL-SN-GLICEROL-3-FOSFOCOLINA, EL PRINCIPAL AGENTE QUE REDUCE LA TENSION SUPERFICIAL; LA 1,2-DIACILGLICERO-3-FOSFOGLICEROL Y LAS DOS PROTEINAS HIDROFOBICAS SP-B Y SP-C. ESTAS PROTEINAS, PROBABLEMENTE TIENEN DIFERENTES Y ESPECIFICAS FUNCIONES EN EL SURFACTANTE LO CUAL SUGIERE QUE AMBAS PROTEINAS O ANALOGOS NECESITAN ESTAR PRESENTES EN EL SURFACTANTE COMPLETAMENTE ACTIVO. LA PROTEINA SP-C ES LA UNICA DE LAS PROTEINAS DEL SURFACTANTE IDENTIFICADA COMO PULMON-ESPECIFICA.

LA RELATIVAMENTE PEQUEÑA SECUENCIA DE AMINOACIDOS DE LA SP-C, HACE POSIBLE QUE SEA SINTETIZADA EN TODA SU LONGITUD USANDO SINTESIS QUIMICA; SIN EMBARGO, LA INUSUAL ESTRUCTURA HELICA POLI-VAL DE LA SP-C LA HACE MAS DIFICIL DE LO QUE INICIALMENTE SE HABIA ANTICIPADO. LOS PROBLEMAS OCURREN DEBIDO A LA EXTREMA HIDROFOBICIDAD DE ESTE PEPTIDO, POR SU INEFICIENTE PLEGAMIENTO DENTRO DE UNA CONFORMACION ALFAHELICA.

ESTUDIOS RECIENTES DEMOSTRARON QUE LOS PEPTIDOS SINTETICOS QUE SEMEJAN LA SECUENCIA SP-C NO SE PLIEGAN DENTRO DE UNA CONFORMACION HELICA COMO LA SP-C NATURAL Y QUE UNA CONFORMACION ALFAHELICA ES REQUERIDA PARA QUE SEA POSIBLE LA MEZCLA PEPTIDO-LIQUIDO Y SE ESPARZA RAPIDAMENTE EN UNA INTERFASE AIRE-AGUA PARA GENERAR UNA MENOR TENSION SUPERFICIAL.

SPB ANALOGOS; LA SP-B ES UN DIMEROCON 2 CADENAS POLIPEPTICAS IDENTICAS LIGADAS A UN PUENTE DISULFURO Y LA CADENA POLIPEPTICA ESTA COMPUESTA POR MUCHAS HELICES. LA SP-B ES MUY LARGA Y ESTRUCTURALMENTE COMPLEJA PARA SER SINTETIZADA POR METODOS QUIMICOS ORGANICOS. ( 10,11 )

CUANDO EL SURFACTANTE SE INTRODUJO EN 1990, SE ADMINISTRO A 154 NIÑOS, EL PORCENTAJE DE VIDA FUE MAS GRANDE EN LOS RECIEN NACIDOS ( RN ) CON DICHO TRATAMIENTO DE UN 33% A UN 59% COMO RESULTADO DE LA TERAPEUTICA CON SURFACTANTE, AUN ASI, EL PORCENTAJE DE SOBREVIDA POR SEXOS FUE MAYOR EN NIÑAS QUE EN NIÑOS. ( 12 )

## **PATOGENESIS**

LA ALTERACIÓN FUNCIONAL Y PATOLÓGICA MÁS RELEVANTE, EN LA EMH, ES LA DISMINUCIÓN DEL VOLUMEN PULMONAR, CAUSADA POR EL COLAPSO PROGRESIVO, DE GRAN PARTE DE LAS UNIDADES ALVEOLARES. ESTE COLAPSO SE DEBE AL DÉFICIT DEL MATERIAL TENSOACTIVO (SURFACTANTE), EN LA SUPERFICIE ALVEOLAR, AL NO HABER CANTIDAD SUFICIENTE DE SURFACTANTE, LAS FUERZAS DE TENSIÓN SUPERFICIAL NO SON CONTRARRESTADAS, PRODUCIENDO COLAPSO DE LOS ALVÉOLOS Y DE LOS ESPACIOS AÉREOS, AL FINAL DE CADA EXPIRACIÓN, SI NO SE INSTITUYE ALGUNA MEDIDA TERAPÉUTICA, PARALELAMENTE EN EL RNPT DE MUY BAJO PESO, LA PARRILLA COSTAL ES MUY BLANDA Y LA MUSCULATURA MUY DÉBIL, LO QUE FAVORECE LA ATELECTASIA PULMONAR PROGRESIVA. LA CONDICIÓN FISIOPATOLÓGICA ESTA CARACTERIZADA POR PULMONES RÍGIDOS CON CONTENIDO MUCHO MENOR Y ANORMAL DE SURFACTANTE. HISTOLÓGICAMENTE LA MEMBRANA HIALINA OCURRE EN LA SUPERFICIE ALVEOLAR.

EL NOMBRE DE MEMBRANA HIALINA, SEMÁNTICAMENTE, SOLO DEBE SER UTILIZADO EN LA PRESENCIA DE CONFIRMACIÓN HISTOLÓGICA.

EN ALGUNOS RN, LA DISNEA E HIPOXEMIA ES DEBIDA A LA INMADUREZ DE LA ESTRUCTURA PULMONAR CON AUMENTO DEL TEJIDO CONECTIVO Y POBRE DESARROLLO ALVEOLAR. OTROS FACTORES PUEDEN HACER AL RNPT INHERENTEMENTE SUSCEPTIBLE AL SDR. EL EPITELIO PULMONAR DEL PREMATURO ES MÁS PERMEABLE QUE EL DEL RN DE TÉRMINO INCREMENTANDO EL PASO DE PROTEÍNAS DENTRO DE LA SUPERFICIE ALVEOLAR, Y PROBABLEMENTE INHIBIENDO LA PRODUCCIÓN DE SURFACTANTE.

EL LÍQUIDO PULMONAR ES ACLARADO EN RNPT Y ES MÁS SUSCEPTIBLE A LA ASFIXIA, HIPOXIA, HIPOTENSIÓN E HIPOTERMIA, TODO ESTO ALTERANDO LA SÍNTESIS DE PRODUCCIÓN DE SURFACTANTE. S( 2,3 )

## **PRESENTACION CLINICA**

POR DEFINICIÓN ESTA ES UNA ENFERMEDAD AGUDA DEL RECIÉN NACIDO PREMATURO INICIANDO ENTRE 4-6 HORAS DEL NACIMIENTO CARACTERIZADO CLÍNICAMENTE POR FRECUENCIAS RESPIRATORIAS MAYORES DE 60 POR MINUTO, DIFICULTAD RESPIRATORIA CARACTERIZADA POR TIRAJE INTERCOSTAL, RETRACCIÓN ESTERNAL, CON RESPIRACIÓN PREDOMINANTEMENTE DIAFRAGMÁTICA Y QUEJIDO, LA ADMINISTRACIÓN DE OXÍGENO ES REQUERIDA PARA PREVENIR LA CIANOSIS, Y CARACTERÍSTICAMENTE LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX SE OBSERVA UN INFILTRADO RETÍCULO GRANULAR, COMO RESULTADO DE ATELECTASIAS DIFUSAS DE AMBOS PULMONES.

LA PRESENCIA DE SDR PREDISPONE AL RN A MUCHAS CONDICIONES COMO CAUSA DE MUERTE NEONATAL, U OBSTÁCULOS EN LOS SOBREVIVIENTES. LOS SIGNOS DE DIFICULTAD RESPIRATORIA PUEDEN MANIFESTARSE DESDE LOS PRIMEROS MINUTOS DE VIDA Y POR LO GENERAL SE HACEN MÁS INTENSOS ENTRE EL 2 Y 3 DÍA DE VIDA, LA SINTOMATOLOGÍA EN ESTOS RNPT DE MUY BAJO PESO ES MENOS AVENTURADA QUE EN LOS RN DE MAYOR PESO Y EDAD GESTACIONAL. LOS SIGNOS MENOS MARCADOS SE DEBEN A LA DEBILIDAD DE LA MUSCULATURA RESPIRATORIA QUE LOS LLEVA RÁPIDAMENTE A UNA FALLA RESPIRATORIA, CON HIPERVENTILACIÓN Y APNEA. LOS SIGNOS DE DIFICULTAD RESPIRATORIA SE CARACTERIZAN ADEMÁS POR QUEJIDO EXPIRATORIO Y DISMINUCIÓN DEL MURMULLO VESICULAR EN AMBOS CAMPOS PULMONARES A LA AUSCULTACIÓN.

LA ACTIVIDAD DEL NIÑO PUEDE ESTAR DISMINUIDA Y SI LA PRESIÓN DE OXÍGENO ES BAJA PUEDE HABER CIANOSIS GENERALIZADA. LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX REVELA UN AUMENTO DIFUSO DE LA DENSIDAD EN AMBOS CAMPOS PULMONARES, CON UNA APARIENCIA GRANULAR MUY FINA COMO EN VIDRIO ESMERILADO. LAS VÍAS AÉREAS CONTRASTAN CON LA MAYOR DENSIDAD DE LOS CAMPOS PULMONARES, PRODUCIENDO UNA IMAGEN DE BRONCOGRAMA AÉREO, Y LOS DIAFRAGMAS ESTÁN HABITUALMENTE ELEVADOS ES IMPORTANTE RECORDAR QUE LA INTERPRETACIÓN DE UNA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX, DURANTE LAS PRIMERAS HORAS DE VIDA ES DIFÍCIL, PUESTO QUE EN ESTE PERIODO LA DENSIDAD DEL PULMONAR PUEDE ESTAR AUMENTADA POR LA PRESENCIA DE LÍQUIDO EN LOS ESPACIOS AÉREOS Y EN EL INTERSTICIO PULMONAR. LOS GASES ARTERIALES MUESTRAN UNA CAÍDA ACENTUADA DE LA  $PAO_2$  Y EN LOS CASOS GRAVES UN AUMENTO DE LA  $PACO_2$  POR HIPERVENTILACIÓN ALVEOLAR, LA TENDENCIA A LA HIPERCAPNIA ES MÁS FRECUENTE EN LOS NIÑOS MÁS PEQUEÑOS. TODOS ESTOS CAMBIOS SE HACEN MÁS INTENSOS DURANTE EL 2 O 3R DÍA DE VIDA, PARA LUEGO EMPEZAR A DECLINAR GRADUALMENTE SI NO SE PRODUCEN COMPLICACIONES. LAS ALTERACIONES FUNCIONALES DEL PULMÓN EN EL NIÑO CON EMH SE CARACTERIZAN POR UNA DISMINUCIÓN DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL RESIDUAL, UNA CAÍDA DE LA DISTENSIBILIDAD PULMONAR Y UN CORTOCIRCUITO PULMONAR CON UN GRADIENTE ALVÉOLO ARTERIA DE OXÍGENO MUY ALTERADO.

## ETIOLOGIA

### **SEXO:**

ES MUCHO MÁS PROBABLE QUE LOS NIÑOS DESARROLLEN SDR QUE LAS NIÑAS Y ES MÁS PROBABLE QUE MUERAN DEBIDO A ESTA ENFERMEDAD.

### **CESAREA:**

MUCHOS ESTUDIOS REALIZADOS EN 1950 Y 1960, SUGIEREN QUE LA OPERACIÓN CESÁREA DENTRO DE LA SALA DE LABOR INCREMENTA EL RIESGO DE SUS BEBES DE DESARROLLAR SDR. HAY DOS RAZONES FISIOLÓGICAS EN LA ASOCIACIÓN ENTRE LA OPERACIÓN CESÁREA Y SDR: 1.- JUSTO ANTES DE INICIAR EL TRABAJO DE PARTO INICIA LA FUNCIÓN ADRENERGICA FETAL, ESTO DISMINUYE LA CANTIDAD DE LIQUIDO PULMONAR E INCREMENTA LA SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE SURFACTANTE (CORBET Y COL 1977, ENHORNING Y COL, KANJANAPONE Y COLS 1980). DURANTE EL TRABAJO DE PARTO EL SURFACTANTE ES LIBERADO DENTRO DE LAS VÍAS AÉREAS, (CALLEN Y COL 1979). ESTO NOS EXPLICA POR QUE ÉL INCIDE LECTINA-ESFINGOMIELINA EN FARINGE EN BEBES NACIDOS POR CESÁREA DESPUÉS DE TRABAJO DE PARTO, QUE DE BEBES POR CESAREA ELECTIVA. (WHITTLE Y HILL 1980) PORQUE BEBES NACIDOS POR CESÁREA ANTES DE TENER TRABAJO DE PARTO, TIENEN MAYOR VOLUMEN RESIDUAL DE LIQUIDO PULMONAR Y POCO VOLUMEN DE GAS INTRATORÁXICO, EN LAS HORAS INMEDIATAS POSTERIORES AL NACIMIENTO, (MILNER Y VYAS 1982) Y POR QUE ELLOS SECRETAN MENOS SURFACTANTE DENTRO DE LA SUPERFICIE ALVEOLAR (LAWSON Y COL 1977). 2.- CERCA DE UNA TERCERA PARTE DE LIQUIDO PULMONAR FETAL, ES REMOVIDO POR COMPRESIÓN DEL TÓRAX DEL BEBE, DURANTE EL NACIMIENTO VAGINAL, ESTO NO OCURRE EN LA OPERACIÓN CESÁREA, ANTES O DESPUÉS DEL TRABAJO DE PARTO. DE CUALQUIER MANERA DESDE QUE LOS BEBES NACEN POR CESÁREA, TUVIESEN O NO TRABAJO DE PARTO PREVIO, TIENE UN INCREMENTO EN LA INCIDENCIA DE SDR, ELLOS TIENE UN MENOR FUNCIONAMIENTO DE LA FUNCIÓN PULMONAR DEBIDA AL INCREMENTO ADRENERGICO. LA ASOCIACIÓN DE LA OPERACIÓN CESARE AY SDR EN GESTACIONES MENORES DE 32 SEMANAS EN MENOS CLARA. ( 2 )

### **ASFIXIA**

LOS BEBES QUE NACEN ASFIXIADOS ESTÁN EN UN MAYOR RIESGO DE PRESENTAR SDR (LINDERKAMP Y COL 1978). (THINBEAULT Y COL 1984) JONES Y COL 1975. QUE LA INCIDENCIA DE SDR EN BEBES PREMATUROS CON PUNTUACIÓN DE APGAR DE 5 O MENOS FUE DOS VECES MAS ALTO, COMO EN AQUELLOS CON APGAR CERCA DE 5.

DURANTE LA ASFIXIA FETAL HAY UNA FALLA EN LA PERFUSIÓN PULMONAR CAUSANDO ISQUEMIA EN LOS CAPILARES PULMONARES, CUANDO EL FETO SE RECUPERA DEL PERIODO DE ASFIXIA AGUDO, OCURRE UNA HIPERPERFUSIÓN PULMONAR, (DAWES Y MOTT 1962) Y SI NACE POCO TIEMPO DESPUÉS ÉL TENDRÁ UN INCREMENTO DE LIQUIDO CON PROTEÍNAS QUE DAÑARA A LOS CAPILARES PULMONARES (DAVIS Y STAFORD 1964, JEFFRIES Y COL 1984). EN LA SUPERFICIE ALVEOLAR ESTO PUEDE INHIBIR LA ACTIVIDAD DEL SURFACTANTE. PARTE DE LOS EFECTOS BENÉFICOS DE ESTEROIDES ANTENATALES EN LA INCIDENCIA DE SDR PUEDEN SER POR LA CONSIDERABLE REDUCCIÓN DE PERMEABILIDAD CAPILAR.(IKEGAMI Y COL 1978). LA ASOCIACIÓN ENTRE ASFIXIA Y SDR ESTA BIEN INFLUENCIADA POR FACTORES COMO HIPOXIA Y ACIDOSIS QUE PREDISPONEN A : HIPERTENSIÓN PULMONAR E HIPOPERFUSIÓN CON CORTO CIRCUITO DE IZQUIERDA A DERECHA, ASÍ COMO UNA REDUCCIÓN EN LA SÍNTESIS DE SURFACTANTE POR INHIBICIÓN DE SÍNTESIS DE ENZIMAS, CLÍNICAMENTE HIPOTONIA MUSCULAR, CON DISMINUCIÓN DEL ESFUERZO RESPIRATORIO, RESULTANDO EN UNA POBRE CAPACIDAD FUNCIONAL RESIDUAL, CON UNA DISMINUCIÓN DEL LIQUIDO PULMONAR Y MENOS SECRECIÓN DE SURFACTANTE. (2)

## TRATAMIENTO CON SURFACTANTE EN RN

EL PAPEL DE LA DEFICIENCIA DEL SURFACTANTE COMO CAUSANTE DE LA ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA ( EMH ), FUE ENCONTRADO POR AVERY Y MEAD EN 1959.

LA PRIMERA TERAPIA DE REEMPLAZO DE SURFACTANTE EXITOSA, FUE REPORTADA EN 1980 POR FUJIWARA Y COLS. ( 7 )

LAS INVESTIGACIONES HAN DADO CREDITO A UN NUMERO DE AVANCES EN EL CUIDADO PERINATAL, INCLUYENDO LA INTRODUCCION DE LA TERAPIA CON SURFACTANTE., SIN EMBARGO, EN LOS RECIEN NACIDOS DE MUY BAJO PESO (RNMBP) DE 24-26 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL LA EVIDENCIA ESPECIFICA SOBRE LA EFICACIA DE LA VARIEDAD DE TERAPIAS UTILIZADAS EN EL CUIDADO INTENSIVO NEONATAL, ES DIFICIL DE IDENTIFICAR.

LOS PULMONES DE LOS RNMBP ENTRE 24 Y 26 SEMANAS DE GESTACION, SON MORFOLOGICAMENTE INMADUROS DURANTE EL ESTADO CANALICULAR, ( ENTRE LA SEMANA 16 Y 25 DE GESTACION ). EL PULMON PASA POR UNA SERIE DE TRANSFORMACIONES MORFOLOGICAS QUE LO LLEVAN A SER UN ORGANO POTENCIALMENTE VIABLE PARA EL INTERCAMBIO DE GASES. LOS TRES EVENTOS DE MADURACION MAS IMPORTANTES, OCURREN DURANTE ESTA ETAPA: EL DESARROLLO DE ACINO, DIFERENCIACION EPITELIAL, Y EL DESARROLLO DE UNA POTENCIAL BARRERA AIRE-SANGRE, ADEMAS DE LA SINTESIS DE SURFACTANTE DENTRO DE LAS CELULAS TIPO 2.

EN LOS OCHENTAS UN NUMERO DE PROCESO DE PREPARACION DE SURFACTANTE TOMO LUGAR EN EUROPA., ESTOS SURFACTANTES FUERON: ALS, SURF, TUR SURF, ALVEO-FACT Y CORO SURF., LOS DESARROLLADOS EN ESTADOS UNIDOS, FUERON : SURVANTA, EXOSURF Y SURFACTANTE HUMANO DE LIQUIDO AMNIOTICO., LOS DOS ENSAYOS ALEATORIZADOS MAS GRANDES DE TRATAMIENTO CON SURFACTANTE FUERON COORDINADOS EN EUROPA, OSIRIS EN OXFORD Y CORO SURF EN BELFAST. ( 8 )

## PREPARACIONES DE SURFACTANTE

### ***SURFACTANTE NATURAL:***

ES EXTRAÍDO DEL LIQUIDO AMNIÓTICO HUMANO OBTENIDO DE CESÁREAS DE GESTACIÓN A TÉRMINO O DE PULMONES ANIMALES. LOS FOSFOLÍPIDOS OBTENIDOS DEL SURFACTANTE. SON RESULTADO DE LA EXTRACCIÓN DE LÍPIDOS O EL GRADIENTE DE CENTRIFUGACIÓN; AMBAS TÉCNICAS RETIENEN LAS PROTEÍNAS SP-B (79 AMINOÁCIDOS) Y SP-C (35-36 AMINOÁCIDOS).

### ***SURFACTANTE NATURAL MODIFICADO:***

SON EXTRACTOS DE TEJIDO PULMONAR ANIMAL ENRIQUECIDOS CON LA ADICIÓN DE FOSFOLÍPIDOS, ESTOS EXTRACTOS CONTIENEN SP-B Y SP-C, PERO CARECEN DE SP-A., LA CUAL ES UNA PROTEÍNA DE ALTO PESO MOLECULAR (30,000-36,000) HIDROFÍLICA, SURVANTA Y SURFACTANTA.

### ***SURFACTANTE SINTÉTICO:***

SON PRODUCIDOS EN EL LABORATORIO; FORMADOS POR FOSFOLÍPIDOS PURIFICADOS Y OTROS COMPUESTOS QUÍMICOS. LA CARENCIA DE PROTEÍNAS ENCONTRADAS EN EL SURFACTANTE NATURAL, ES CARACTERÍSTICA DEL SURFACTANTE SINTÉTICO. UN EJEMPLO ES EL EXOSURF QUE CONTIENE TYLOXAPOL COMO UN AGENTE EMULSIFICANTE Y CETYLALCOHOL PARA FACILITAR SU EXPANSIÓN; OTRO EJEMPLO ES EL COMPONENTE DE EXPANSIÓN ARTIFICIAL PULMONAR (ALEC).

### ***SURFACTANTE SINTÉTICO NATURALIZADO:***

LOS SURFACTANTES SINTÉTICOS NATURALIZADOS CON LA ADICIÓN DE UNA O MÁS PROTEÍNAS SURFACTANTES PRODUCIDAS POR LAS TÉCNICAS RECOMBINANTES DE DNA, SON A MENUDO LLAMADAS "SURFACTANTES SINTÉTICOS NATURALIZADOS". ACTUALMENTE NINGUNA DE ESTAS PREPARACIONES ESTA SIENDO UTILIZADA. ( 7 )

## ADMINISTRACION DE SURFACTANTE

SI LA TERAPIA ES INMEDIATAMENTE INICIADA DESPUES DEL NACIMIENTO, SE LLAMA PROFILACTICA, SI ES DESPUES DE LA IDENTIFICACION DE LA EMH, SE DENOMINA DE RESCATE.

OTROS ESTUDIOS EN EUROPA, HAN EXAMINADO DIFERENTES MODOS DE ADMINISTRACION CON SURFACTANTE, POR EJEMPLO: UTILIZANDO CPAP RAPIDA O LENTAMENTE, EN NEBULIZACION E INCLUSO PRENATALMENTE., LA ADMINISTRACION RAPIDA EN BOLOS DA MAS HOMOGENEIDAD A LA DISTRIBUCION DE SURFACTANTE EN EL PULMON Y ESTO SE ASOCIA CON MEJOR OXIGENACION.

LA ADMINISTRACION PRENATAL DE SURFACTANTE HA CAUSADO ALGO DE CONTROVERSA HABIENDO SIDO DESCRITA COMO UNA INVASION INNECESARIA DE LA PRIVACIDAD FETAL.

ESTUDIOS COMPARATIVOS EN RN CON SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA (SDR), TRATADOS CON SURFACTANTE NATURAL ( PRINCIPALMENTE SURVANTA ), HAN MEJORADO RESULTADOS COMO DISMINUCION DE LAS NECESIDADES DE O<sub>2</sub> ALREDEDOR DE LAS 72 HORAS ASI COMO, LA INCIDENCIA DE NEUMOTORAX, RETINOPATIA DEL PREMATURO Y MORTALIDAD NEONATAL, COMPARADO CON AQUELLOS TRATADOS CON EXOSURF. ( 8 )

EL TAMAÑO, ÉL NUMERO Y EL INTERVALO DE LA DOSIS HAN VARIADO EN LOS DIVERSOS ESTUDIOS REPORTADOS. VARIOS ENSAYOS HAN DEMOSTRADO LA CLARA VENTAJA DE DOSIS REPETIDAS COMPARADAS A UNA SOLA DOSIS.

HAY UN REPORTE USANDO EXOSURF DONDE SE DEMOSTRO UNA DISMINUCION DE LA MORTALIDAD DEL 44% EN LOS QUE RECIBIERON TRES DOSIS COMPARADA CON UNA DOSIS. DADO EL BENEFICIO APARENTE Y LA SEGURIDAD DE LAS TRES DOSIS DE EXOSURF Y LA EXPERENCIA AMPLIA CON LAS CUATRO DOSIS DE SURVANTA SE CONSIDERA QUE SON LAS DOSIS ACEPTADAS EN LA ACTUALIDAD COMO TERAPEUTICAS PARA ESTOS DOS PREPARADOS. ( 7 )

EL TRATAMIENTO TEMPRANO CON EXOSURF CON UNA MEDIA DE DOS HORAS REDUJO EL RIESGO DE MUERTE O DEPENDENCIA DE O<sub>2</sub> EXTRA A LO ESPERADO SEGÚN LA FECHA DE NACIMIENTO MAS ALLA DEL 16% COMPARADO CON UN TRATAMIENTO TARDIO CON UNA MEDIA DE TRES HORAS PARA EXOSURF, UN HUBO EVIDENCIA DE QUE UNA ALTA DOSIS (600mgk) FUERA SUPERIOR DE UNA DOSIS BAJA (300mgk) EN EL TRATAMIENTO DE NIÑOS CON SDR. SEVERO. ( 8 )

EN EL INPER, HAY DOS FORMAS DE APLICACIÓN PROFILACTICA, SE REALIZA ANTES DE LOS 15 MINUTOS DE VIDA Y DE RESCATE DURANTE LAS PRIMERAS 12 HORAS DE VIDA Y SE UTILIZA COMO SURFACTANTE SINTETICO CON DOSIS DE



67.5mg (5ml.) POR KILO DE LA MEZCLA, Y SURFACTANTE NATURAL A UNA DOSIS DE 100mg. (4ml.) POR KILO DE PESO PRECALENTADO 20 MINUTOS A MEDIO AMBIENTE.

## OTROS USOS DEL SURFACTANTE

LAS SERIES DE CASOS MAS GRANDES DE RECIEN NACIDOS CON SAM TRATADOS CON SURFACTANTE FUERON PUBLICADAS EN EUROPA; LOS RESULTADOS DE ESTE ESTUDIO, JUNTO CON AQUELLOS DE SOLAMENTE ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS SUGIEREN QUE EL SURFACTANTE NATURAL PODRIA TENER UN PAPEL EN MANEJO DE SAM SEVERO; UNA SERIE DE CUATRO RECIEN NACIDOS CON FALLA RESPIRATORIA DEBIDO A SEPSIS BACTERIANA Y QUE FUERON TRATADOS CON ALVEOFAC HAN SIDO REPORTADOS, HUBO UNA DISMINUCION EN LA PRESION MEDIA DE VIA AEREA Y LOS QUE REQUIRIERON OXIGENO NO HUBO APARENTE EFECTO SECUNDARIO. ( 8 )

## OTROS EFECTOS DEL SURFACTANTE

EN UNA SERIE DE ESTUDIOS DE SKOV Y SUS COLABORADORES, LA ADMINISTRACION DE 200mg. POR KILO DE KOROSURF, DISMINUYO LA TENSION ARTERIAL MEDIA ( TAM ) UN PROMEDIO DE 8-9mmhg DENTRO DE LOS DOS PRIMEROS MINUTOS; CON UNA RECUPERACION DE LOS NIVELES DE LA LINEA BASAL QUE USUALMENTE OCURRIA EN EL TERMINO DE 51. REY Y COLABORADORES ENCONTRARON QUE UNA DISMINUCION EN LA TAM SE VEA SOLAMENTE DESPUES DE 200mg DE KOROSURF Y NO DESPUES DE 100mg.

COWAN Y COLS ENCONTRARON QUE LA VELOCIDAD DE FLUJO SANGUINEO CEREBRAL DISMINUYO DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE KOROSURF, MIENTRAS QUE VAN BELL Y COLS REPORTARON UN INCREMENTO EN LA VELOCIDAD DE FLUJO SANGUINEO CEREBRAL DESPUES DE LA ADMINISTRACION.

EN ESTUDIOS PUBLICADOS EN 1992 Y 1993, EXOSURF DISMINUYO LA PRESION ARTERIAL PULMONAR EN CERCA DE UN 20% DENTRO DE LA PRIMERA HORA DESPUES DE LA APLICACION DE SURFACTANTE, PERO ESTE EFECTO NO PERSISTIO 12 HORAS DESPUES DE LA APLICACION. EL FLUJO SANGUINEO PULMONAR TAMBIEN INCREMENTO DESPUES DE LA APLICACION DE EXOSURF. ( 9 )

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Robertson N.C.R. *TEXT BOOK OF NEONATOLOGY* 2ª. ed. Langman group uk limited, 1992: 385-389
- 2.- Gordon B. Avery *NEONATOLOGIA, FISIOPATOLOGIA Y MANEJO DEL RECIEN NACIDO* 3ª ed. J. Bbippincott company 1992: 436-446
- 3.- Spitzer, Alan R. *INTENSIVE CARE OF DE FETUS AND MOSBY* Year book inc. 1996: 500-501
- 4.- Rodolfo Bracci *FREE OXIGEN RADICALS AND SURFACTANT* Biol. Neonate 1997: 23-27
- 5.- Jan Jonhansson *PROTEIN ANALOGUES IN ARTIFICIAL SURFACTANTS* Biol. Neonate 1997: 49-52
- 6.- Roger G. Spragg *SURFACTANT THERAPY IN ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME* Biol. Neonate 1998; 74 (supply 1): 15-20
- 7.- Rodríguez I, Gamboa, Lozano C. *UTILIZACION DEL SURFACTANTE OXIGENO EN LA ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA* Biol. Med. Hospital Infantil Méx. 1994, vol.51 No. 11 744-749
- 8.- L. Halliday H. *CLINICAL TRIAL OF SURFACTANT REPLACEMENT IN EUROPE* Biol. Neonate 1997 1: 8-12
- 9.- Atle Moen *CIRCULATORY EFFECTS OF SURFACTANT THERAPY* Biol. Neonate 1997 1 : 18-22
- 10.- J. Jan Gustalsson M. Palmblad M. Zaltauh S. *SINTETIC SURFACTANT PROTEIN ANALOGUES* Biol. Neonate 1998 1 : 9-14
- 11.- Sull F. *SURFACTANT TREATMENT OF DE VERY PRETERM INFANT* Biol. Neonate 1998 1 : 35-42
- 12.- Ferrana B, Haesktra R., Causer R., et al. *SURVIVAL AND FOLLOW UP OF INTENTS BORN AT 23 TO 26 WEEKS OF GESTATIONAL AGE : EFFECTS OF SURFACTANT THERAPY* J. Rediat 1994 124 : 119-124
- 13.- Enharnng G. *FROM BUBBLES TO BABIES : THE EVOLUTION OF SURFACTANT REPLACEMENT THERAPY* Biol. Neonate 1997 1 : 28-31