

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN**

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**COMPARACION DEL IMPACTO Y EFECTIVIDAD DEL
USO DE SURFACTANTE PRECOZ, VENTILACION
MECANICA ASISTIDA Y CPAP NASAL EN EL SINDROME
DE DIFICULTAD RESPIRATORIA.**

JUNIO 2000 – JUNIO 2001 Y JUNIO 2006 – JUNIO 2007

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
DE NEONATOLOGÍA**

PRESENTA

DR. AARON ARTURO ROBLES RAMIREZ

Hermosillo, Sonora. Febrero 2008.



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.

Dedicatorias

Doy infinitas gracias A **Dios**.

Por darme vida, salud y a mi familia que tanto necesito.

A mi Señor Padre....

Por su enseñanza y por su herencia: mi educación.

A mi Madre....

Por su apoyo todos estos años, por su infinito amor, comprensión y por ayudarme a ser Hombre de Bien.

A mis hermanos Paco, Carlos y Mimi....

Por siempre y para siempre, agradecido infinitamente... muchas gracias.

A mi Razón de Ser.... **Mi Esposa Norah.**

Le expreso mi gran amor y gratitud por su apoyo incondicional, su comprensión generosa y su tolerancia infinita. TE AMO.

A mi Topi....

Sentido de mi Vida, que aunque todavía no llega a este mundo, espero pueda servirle de ejemplo para su superación en la esperanza de que verá un mundo mejor. TE ADORO.

Agradecimientos

A mis distinguidos Asesores y Maestros:

Dr. Ramírez, Dr. Fajardo, Dr. Montes, Dr. Alvarez, Dra. Jaramillo. Modelos de valor y sabiduría, por su desinteresada y generosa labor de transmisión del saber, su inagotable entusiasmo y sus acertados consejos y sugerencias. Gracias.

A mis amigos y compañeros de trabajo:

Especialmente a Hector Esparza, gran compañero, sin su ayuda y desinteresada labor de compartir ideas, no se hubiera podido llevar a cabo esta etapa.

Al Equipo de Enfermería:

Un agradecimiento especial a todos por su apoyo incondicional, permitiéndome realizar mis estudios y desarrollo médico.

A todos aquellos recién nacidos que han intervenido en mi formación, desarrollo y evolución médica. Muchas Gracias.

“ Debemos saber como podemos aprender de nuestros errores y como los detectamos. Eso nos puede ayudar mucho a comprender qué poco es lo que conocemos y a lograr un actitud más crítica.” Kart Popper, 1978.

INDICE

Introducción.....	1
Prefacio	
Prólogo	
Resumen	
Planteamiento del problema.....	5
Antecedentes.....	7
1. Presentación.	
2. Definición e Incidencia.	
3. Reseña Histórica.	
4. Fisiopatología y Anatomía Patológica.	
5. Composición y Metabolismo de Surfactante.	
6. Surfactantes Pulmonares Exógenos.	
7. Estrategias de Administración del Surfactante.	
8. Corticoides Prenatales.	
9. Estrategias Ventilatorias	
9.1 Ventilación Mecánica Asistida	
9.2 Presión Positiva de las Vías Aéreas (nCPAP)	
10. Investigación: COMPARACION DEL IMPACTO Y EFECTIVIDAD DEL USO DE SURFACTANTE PRECOZ, VENTILACION MECANICA ASISTIDA Y CPAP NASAL EN EL SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA. JUNIO 2000 – JUNIO 2001 Y JUNIO 2006 – JUNIO 2007.	
Objetivos generales y específicos.....	32
Hipótesis.....	33
Metodología.....	34
Resultados y análisis.....	39
Discusión.....	46
Conclusiones.....	51
11. Bibliografía.....	52

INTRODUCCION

La prematuridad en el siglo XXI sigue siendo un problema en salud pública, tanto en países industrializados como en vías de desarrollo, ya que tiene una alta morbilidad en la etapa perinatal y durante el primer año de vida, además conlleva repercusiones en la vida futura de los individuos.

La Organización Mundial de la Salud define como parto pretérmino a aquel nacimiento que ocurre antes de las 37 semanas de gestación y después de las 20 semanas de edad gestacional.

Todos los años hay alrededor de 13 millones de partos pretérmino en el mundo y la mayoría de estos nacimientos se presentan en países en vías de desarrollo. En Estados Unidos se calcula un 11% de partos pretérmino, en Europa varía entre 5 y 7%. En México, a nivel institucional se calcula entre un 7 y 11%, por lo que, además de su importancia médica, representa un costo económico y social muy importante, tanto a corto como largo plazo.

La prematuridad es una causa importante de morbilidad, y puede dar cuenta de 75 a 90% de mortalidad neonatal que no es debida a malformaciones congénitas. Esta prematuridad puede presentar numerosas complicaciones, entre las que se destacan: el Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR), Hemorragia Intraventricular (HIV), Enterocolitis Necrosante (ECN), Displasia Broncopulmonar (DBP), Persistencia de Conducto Arterioso (CAP), Retinopatía del Prematuro (ROP) y Sepsis neonatal.

La incidencia de este síndrome de dificultad respiratoria (SRD) es inversamente proporcional a la edad gestacional, y al peso al nacimiento; se estima que afecta aproximadamente al 60% de los niños nacidos antes de las 28 semanas, al 15-20% de los nacidos entre las semanas 32 y 36, y a menos del 5% de los nacidos después de 37 semanas de gestación. El SDR o Síndrome de Dificultad Respiratoria, antes llamado “Enfermedad de Membrana Hialina” se define como el fallo respiratorio en el recién nacido prematuro sin otra patología pulmonar asociada, con placa radiológica compatible hasta las 24 a 48

horas de vida, debido principalmente a un déficit de surfactante pulmonar, con retraso en la aclaración del fluido pulmonar e inmadurez de la estructura pulmonar.

La inmadurez pulmonar es una de las principales causas de la mortalidad neonatal, aunque es conveniente apuntar que las tasas de mortalidad neonatal han disminuido en años recientes debido a la mejoría en las unidades de cuidados intensivos neonatales y el mejor acceso a los servicios. Con una adecuada atención neonatal, la tasa de supervivencia puede ser hasta del 50% en los recién nacidos después de las 25 semanas de edad gestacional y de 90% en aquellos entre las 28 y 29 semanas de gestación, aunque con riesgo de presentar complicaciones neurológicas a mediano y largo plazo. No obstante, los adelantos que hay en las terapias neonatales, sigue presentándose morbilidad y mortalidad elevada, así como altos gastos en atención médica y de salud pública.

La atención oportuna de la inmadurez pulmonar, constituye una de las estrategias más importantes para mejorar la supervivencia de este grupo de neonatos. En este sentido, diversas intervenciones pueden emplearse, por ejemplo, el uso de surfactante pulmonar, la ventilación mecánica asistida (VMA) para disminuir hipoxemia por desincronización mecánica y barotrauma, así como dispositivos de ventilación no invasiva tipo CPAP nasal (presión positiva continua de las vías aéreas) que reduzcan la gravedad y las complicaciones asociadas al SDR.

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Dificultad Respiratoria, antes llamado Enfermedad de Membrana Hialina, constituye uno de los problemas neonatológicos más frecuentes asociados a la prematurez a nivel mundial. Esto ocasiona, gran morbilidad y mortalidad neonatal debido a insuficiencia respiratoria progresiva y uso de ventilación mecánica con daño pulmonar crónico severo. Por lo que es conveniente mejorar las estrategias de abordaje diagnóstico y tratamiento médico a favor de aumentar la sobrevida en estos pacientes.

Material y Métodos: Se estudiaron 2 períodos de manera comparativa, Junio 2000-Junio 2001 y Junio 2006-Junio 2007, con un total de 58 pacientes prematuros de 28 a 34 semanas de gestación, ingresados al servicio de neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora y nacidos en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora. Se excluyeron todos aquellos pacientes que presentaban algún cuadro de dificultad respiratoria no debido a enfermedad de membrana hialina. Realizamos una descripción de las variables y covariables (peso al nacimiento, edad gestacional, género, días de ventilación mecánica, días de estancia intrahospitalaria, mortalidad, complicación pulmonar, CPAP nasal, vía de nacimiento y grados de SDR). El análisis divariado nos ayudó a identificar variables con significancia estadística que se incorporaron al modelo multivariado para estimar el riesgo de muerte neonatal.

Resultados: De un total de 1111 recién nacidos prematuros nacidos los años 2000-2001 y 2006-2007, se ingresaron 58 pacientes bajo los criterios de inclusión estipulados en el estudio. Se excluyeron 99 pacientes por no cumplir cabalmente con los criterios de inclusión del estudio. En tabla 2 se observa mayor frecuencia de complicaciones pulmonares en el primer período ($p < .0001$), se usó en mayor proporción surfactante pulmonar en el período 2006-2007 ($p = .0074$), la proporción de SDR III-IV fue mayor en los RN del 2000-2001 ($p = .0054$) y las defunciones ocurrieron con más frecuencia en el 2000-2001 ($p < .001$). En tabla 3 existió un aumento significativo en la duración de estancia intrahospitalaria. La tabla 4 se observa diferencia significativa en la variable hipertensión pulmonar persistente y sin complicaciones, siendo mucho menor en el Grupo 2, así también la disminución de hemorragia pulmonar y displasia broncopulmonar. Dentro del análisis divariado el SDR (grados I y II) se asociaron negativamente al riesgo de muerte neonatal. El análisis multivariado mostró que peso al nacer se asoció significativamente con el riesgo de muerte, observando que por cada 100gr en el peso del producto, habría una disminución cercana al 20% en el riesgo de muerte. Así también por cada semana de vida postnatal el riesgo de muerte disminuyó en 22%.

Conclusiones: El uso adecuado de la ventilación mecánica asistida, asociado al uso de surfactante de manera precoz acompañado de colocación de CPAP nasal postextubación, mejora la mecánica ventilatoria, disminuye la morbilidad pulmonar y por ende aumenta sobrevida de pacientes prematuros con SDR. Se encontró disminución de la mortalidad en nuestro estudio desde un 73% en 2000-2001 hasta un 15.7% en el 2006-2007 en conjunto con otras medidas terapéuticas y conocimientos protocolizados por el servicio de neonatología. El mayor peso para edad gestacional y aumento de semanas de vida postnatal se asoció con disminución de mortalidad desde un 20 al 67%. Es necesario examinar nuevamente el efecto de CPAP nasal en posteriores estudios prospectivos y longitudinales para ajustar los niveles de confianza amplios en el estudio, corroborar los riesgos de muerte para CPAP nasal y ventilación mecánica asistida en pacientes con SDR. Además de mejorar equipo tecnológico y disminuir el riesgo de muerte neonatal en pacientes prematuros con SDR.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las manifestaciones respiratorias cobran especial relieve en el período neonatal. Un robusto cuerpo de investigaciones ha estudiado temas como la dificultad respiratoria, particularmente a través de la escala de Silvermann – Andersen; también ha probado la utilidad del uso de corticoides antenatales, de surfactante pulmonar y de estrategias ventilatorias mecanizadas, mostrando sus beneficios y complicaciones asociadas.

A pesar del progreso para entender la etiopatogenia del Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR), aún constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal. Su incidencia oscila entre 10% (31) hasta 14% en recién nacidos con bajo peso para edad gestacional (Farrel y Avery, 1975). Esta incidencia aumenta considerablemente en los recién nacidos prematuros menores a las 29 semanas de gestación, en los que se ha reportado que es cercana al 60%, pero casi desaparece en productos de término hasta 0% a las 39 semanas (5). Respecto a la mortalidad, se refiere que es la cuarta causa de muerte neonatal, con informes hasta del 4.8% en lactantes muertos (30). En México se encuentra en segundo lugar con 17.1 por 1000 recién nacidos vivos (37).

La predisposición de SDR, anteriormente conocida como Enfermedad de Membrana Hialina, ha sido asociada a numerosos factores como la prematurez a 34 semanas de gestación, peso bajo para edad gestacional, particularmente en menores de 1500grs, sexo masculino, hemorragia materna aguda, asfixia perinatal, diabetes materna y retraso en el crecimiento intrauterino según Lemons y colaboradores en 2001. Dado estos antecedentes, parece que el manejo más eficiente del SDR es la *prevención* del parto prematuro. Esto último constituye un desafío para los servicios de salud, ya que la prematurez es un problema de salud pública que existirá siempre.

Una intervención médica que puede reducir el impacto negativo del SDR en la mortalidad y complicaciones asociadas en los neonatos es la utilización de glucocorticoides prenatales 24 horas previas al nacimiento, lo que permite acelerar la respuesta de maduración pulmonar. Otras medidas médicas benéficas son optimizar el tratamiento postnatal con la utilización de surfactante pulmonar precoz, la ventilación mecánica asistida y CPAP nasal (del inglés “Presión Positiva de las Vías Aéreas”) de uso sistemático. Por lo tanto, el

abordaje inicial del neonato con SDR, independientemente de su etiología, es proporcionar oxígeno adicional y proveer de ventilación mecánica si fuera requerido, agregando el uso de surfactante pulmonar y apoyo ventilatorio. Esta estrategia combinada mejora la respuesta clínica, disminuye las complicaciones pulmonares, reduce la estancia ventilatoria y evita gastos intrahospitalarios innecesarios.

No obstante lo anterior, no tenemos conocimiento que haya sido evaluado cuál es el tamaño del impacto positivo sobre la mortalidad y complicaciones debidas al SDR en neonatos atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, así como del empleo de un nuevo protocolo de manejo basado en la aplicación de surfactante, el apoyo ventilatorio y el uso sistemático de CPAP nasal con ventilador modalidad CPAP o en pedestal. Por tal motivo, este estudio comparará dos grupos de neonatos con SDR, el primero correspondiente al período 2000-2001 en el cuál no había disponibilidad oportuna de surfactante pulmonar, y el manejo ventilatorio no siempre era asistido, mientras el segundo corresponderá a neonatos con SDR nacidos en el período 2006-2007 que contaban de manera oportuna con surfactante pulmonar, ventilación mecánica asistida y colocación de CPAP nasal.

MARCO TEORICO

1. Presentación.

El período neonatal se extiende entre el nacimiento y los primeros 28 días de vida postnatal, y es para todo recién nacido una etapa crítica a ser enfrentada. La adaptación a un medio ambiente distinto y el logro de la autonomía son procesos continuos que se inician al nacimiento y se conquistan en plazos variables que dependen de múltiples factores. En algunos recién nacidos estos procesos transcurren en forma natural con mínima asistencia médica, mientras que otros requieren para sobrevivir intervenciones más o menos complejas que no se hallan exentas de complicaciones. El peso al nacer es un excelente indicador de la cantidad y el tipo de asistencia médica que requerirá el recién nacido, así también es uno de los mejores predictores de la mortalidad neonatal.

La prematurez globalmente representa la primera causa de morbimortalidad neonatal y su frecuencia varía entre un 5 a 11%. En México como ya se ha mencionado, se encuentra entre un 7 a 11%, y los problemas perinatales con compromiso respiratorio, en este caso el Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR), concentra más del 40% de la mortalidad neonatal. El riesgo de morir de un recién nacido prematuro es 180 veces mayor que el de un recién nacido de término, y aquellos prematuros que sobreviven tienen un mayor riesgo de secuelas e invalidez a mediano y largo plazo como retraso en el desarrollo, déficit visuales, déficit auditivos, enfermedad pulmonar crónica y parálisis cerebral. (3,4).

Una vez realizado el parto prematuro, se debe hacer un manejo óptimo del recién nacido, concerniente al estado pulmonar con ventilación mecánica asistida, oxigenación adecuada, administración de surfactante pulmonar ya sea de manera profiláctica o de rescate, controlar su estado hemodinámico a base de aminas para mejor control del gasto cardíaco, requerimientos hídricos adecuados para un mantenimiento del volumen sanguíneo óptimo, todo esto para disminuir su mortalidad y morbilidad, pero aún así no se podrá evitar secuelas inherentes a la prematuridad y secundarias al tratamiento que debe otorgársele, sobre todo cuando la prematurez es extrema, lo que traduce en niños de menos de 1500grs

y/o menores de 32 semanas de gestación al nacer. En este tipo de casos, las secuelas se deben tratar para mejorar en lo más posible, la calidad de vida de estos pacientes.

La letalidad del SDR, antes llamado “Enfermedad de Membrana Hialina” ha presentado una progresiva declinación en los últimos años, desde cifras muy iniciales de 80%, hasta una letalidad actual aproximada de 10% en países desarrollados y del 30% al 40% en países en desarrollo, claro está, la sobrevida se encuentra inversamente proporcional a la edad gestacional y su incidencia y gravedad al ser directamente proporcional a la misma, por lo que su morbimortalidad se incrementa de manera significativa.

En esta era de biología molecular, grandes pasos se han hecho en aclarar los mecanismos de control de los procesos biológicos básicos que contribuyen al desarrollo pulmonar. Aunque todavía existen varios huecos en nuestro continuo estudio de conocimientos, muchos aspectos de diferenciación tisular y celular, bifurcación y maduración bronquial, crecimiento de vías aéreas, capilares alveolares y alvéolos, son ya estudiados y comprendidos ampliamente. Estos logran, como ya mencionaremos y enfocaremos en esta investigación, conocer un poco más de las últimas revisiones y tópicos neonatales en cuanto a la patología pulmonar con mayor frecuencia en la edad perinatal como es el “Síndrome de Dificultad Respiratoria” conocido anteriormente como la “Enfermedad de las Membranas Hialinas”, así también conocer los intrincados mecanismos para mantener la homeostasis pulmonar en el neonato prematuro, sus consecuencias por inmadurez pulmonar, las anormalidades bioquímicas que influyen en las alteraciones morfológicas y anatómicas de los alvéolos por modificaciones en la tensión superficial que caracteriza a dicha enfermedad, condicionando colapsos alveolares y la interferencia del intercambio gaseoso.

2.- Definición e Incidencia.

La adaptación a la vida extrauterina, también referido como transición, involucra modificaciones funcionales en virtualmente todos los órganos y sistemas del cuerpo. Los eventos cruciales mas importantes son: (1) la conversión de los pulmones llenos de líquido pulmonar en un órgano hueco distendido por aire y capacidad de intercambio gaseoso suficiente para el soporte vital, y el establecimiento de la circulación tipo adulto; (2) la

separación del feto desde su medio ambiente térmico estable del útero; y (3) la adaptación metabólica de la vida extrauterina. De hecho, el evento del nacimiento prueba la integridad cardiorrespiratoria, térmica y hemostasia metabólica, y la falla a estas modificaciones, hacen que estas conversiones (maladaptación) conduzcan, directa o indirectamente, a la muerte o discapacidades severas a mediano o largo plazo. Por lo tanto, el soporte cuidadoso de manera intensiva proporcionado en el periodo inmediato al nacer del prematuro con Síndrome de Dificultad Respiratoria debe ser basado en el entendimiento de la fisiopatología de estos mecanismos homeostáticos(6).

Recordar que término de dificultad respiratoria en el neonato es definido como frecuencia respiratoria mayor de 60 veces por minuto, acompañado de disnea, tiraje intercostal y subcostal, retracción esternal, quejido espiratorio o inspiratorio y predominantemente patrón respiratorio diafragmático frecuente, causado debido a una patología predominantemente médica o quirúrgica, ó puede ser una condición médica sobrepuesta por una patología quirúrgica . Pero para fines prácticos, hablando de patología pulmonar *per se* a lo que nos concretaremos en esta investigación, el **SDR** o “Síndrome de Dificultad Respiratoria” anteriormente descrito por Hocheim en 1903 como “Enfermedad de las Membranas Hialinas” , así también por Farber y Wilson, delinea una enfermedad aguda, grave, que implica un trastorno pulmonar primario, que se acompaña principalmente en la prematurez e inversamente proporcional a la edad gestacional, siendo su principal característica la inmadurez pulmonar y la deficiencia en la cantidad de surfactante pulmonar en la interfase aire-líquido de los pulmones asociada con niveles bajos de fosfolípidos titulares y proteínas, conocidas como proteínas del surfactante (SP-A, SP-B, SP-C y SP-D). (1,2,7,8).

Desde la descripción inicial de la asociación de SDR con la deficiencia de surfactante pulmonar hace más de 30 años por Macklin y Gruenwald, el enorme progreso ha sido hecho en el entendimiento de la fisiopatología y el tratamiento de este trastorno. Típicamente, SDR afecta a prematuros menores de 35 semanas de gestación; sin embargo neonatos de mayor edad con retraso en la maduración pulmonar de diferentes etiologías pueden también ser afectados. Su incidencia es del 60% en los recién nacidos alrededor de

las 29 semanas de gestación y disminuye casi a 0% con la maduración hacia las 39 a 40 semanas de gestación. Usher presenta una incidencia del 14% en prematuros de Canadá. En EUA aproximadamente entre 40,000 a 60,000 neonatos son tratados por SDR (21). En México alrededor del 7-11%. Existe un consistente predominio por el sexo masculino, el cuál es más susceptible a un SDR fatal (9). El riesgo de desarrollar SDR se encuentra fuertemente ligado a la edad gestacional, siendo mayor del 80% en menores de 24 semanas de gestación, 67% en menores de 28 semanas de gestación, 60% en menores de 29 semanas, 50% a las 30-31 semanas de gestación, 25% en 32 semanas y del 5% en neonatos de 36 semanas de gestación (8,10). En cuanto al peso del paciente Hack et al reportaron que el 56% de los pacientes entre 500 y 1500grs presentaron SDR y/o insuficiencia respiratoria de la prematuridad, incluyendo 86% entre 501 - 750grs; 79% entre 751 - 1000grs; 48% entre 1001 - 1250%; y por último 27% entre 1251-1500grs (11,21). Así también factores de riesgo para SDR se encuentran cesárea sin trabajo de parto, asfixia perinatal, raza blanca, segundo producto de parto gemelar, retraso en el crecimiento intrauterino, diabetes materna y hemorragia materna.

3. Reseña Histórica.

Los antecedentes históricos de la fisiopatología del SDR van muy ligada a la contribución de varios investigadores por el descubrimiento y desarrollo de la terapia del surfactante pulmonar. Comenzando desde LaPlace en 1806, el cuál describe la relación que existe entre la presión de insuflación alveolar, la fuerza de la tensión superficial entre el radio del alvéolo, particularmente útil en medicina para ilustrar la presión necesaria para mantener el alvéolo sin colapsarse. En 1929 Von Neergaard infiere sobre la importancia de la tensión superficial en los pulmones. En los 50's Macklin y Gruenwald sugieren nuevamente la importancia de la tensión superficial. Pattle y John A. Clemens comentan que los pulmones contienen un **surfactante** que reduce la tensión superficial. En esos mismos años Herbert Miller y Jennison mostraron relación directa entre membranas hialinas y prematuridad. Avery y Mead en 1959, describen deficiencia del surfactante pulmonar en pulmones de neonatos que murieron de SDR. Desde este momento todo iba encaminado al desarrollo de un surfactante pulmonar exógeno capaz de reducir la mortalidad neonatal, sin embargo se inició la era de la ventilación mecánica y modalidades de asistencia ventilatoria lo que

retrasó el desarrollo del surfactante. En 1971, Gregory demostró la terapia de CPAP (*del inglés presión positiva continua de las vías aéreas*) en neonatos con SDR con bastante éxito. No fue hasta en 1980 donde Fujiwara exitosamente trató neonatos con una preparación líquida de surfactante bovino. En 1988, el surfactante obtenido por aspirado traqueal fue aprobado para uso médico en Japón. Extensas pruebas clínicas en Europa y EU se realizaron para descubrir nuevas variedades de surfactante pulmonar. En los 90's se aprueba *Exosurf* y *Survanta* en los EU y *Curosurf* en Europa, todas estas por encima de otras marcas comerciales de surfactante pulmonar. En cuanto a la ventilación neonatal los grandes de esta materia son Gregory, Robert R. Kirby, Robinson y Schultz para pacientes con SDR. Desde 1970 surgiendo una infinidad de ventiladores mecánicos con diferentes modalidades y marcas comerciales según las necesidades y la familiaridad con los aparatos de ventilación, como ejemplo VIP Bird, VIP Bird Gold, Bear Cub 750 PSV de los más utilizados en varios hospitales del mundo, Sechrist IV-200, Draeger Babylog 8000 plus y Siemens Servo 300, todos ellos ciclados por tiempo y limitados por presión, algunos con presión de soporte, lo cuál facilita el destete ventilatorio en neonatos intubados (5,12,8).

4. Fisiopatología y Anatomía Patológica.

El sello característico del SDR es la deficiencia del surfactante pulmonar, el cual conduce a una alta tensión superficial en la superficie alveolar e interfiere con el intercambio normal de gases respiratorios caracterizado por hipoxemia contribuyendo posteriormente al desarrollo de shunts intra y extrapulmonares. Así, entre mayor tensión superficial exista, mayor la presión de distensión para insuflar el alvéolo, acorde con la Ley de LaPlace (8). La tríada clásica de alteraciones morfológicas pulmonares en pacientes con SDR son: (1) atelectasias múltiples, (2) congestión y (3) edema. Al exámen histológico todos los espacios alveolares y aéreos se encuentran colapsados y los bronquiolos proximales están cubiertos por epitelio necrótico, membranas hialinas (de ahí su nombre inicialmente) con sobredistensión aparente (Finlay-Jones et al, 1974). Así también se encuentra edema pulmonar con congestión capilar, y los espacios linfáticos e intersticiales distendidos con fluido. El daño epitelial aparece dentro de los primeros 30 minutos de iniciada la respiración; las membranas hialinas, compuestas de productos de exudación plasmática y asociadas con daño capilar, aparecen dentro de las 3 horas de vida (Gandy et al, 1970).

Bland et al en el año 2000 demostró una marcada acumulación de neutrófilos dentro de los espacios aéreos, los cuales son asociados con edema pulmonar, jugando un rol importante en el insulto pulmonar en neonatos con SDR, conduciendo a enfermedad pulmonar crónica a mediano plazo. Las anomalías primarias en la mecánica pulmonar secundarias a las alteraciones morfológicas y bioquímicas ampliamente dilucidadas son la disminución de la distensibilidad y la disminución del volumen pulmonar que se refleja en la disminución de la capacidad residual funcional. La presencia de de relativa buena perfusión pero pobres áreas ventiladas del pulmón, resulta en un desajuste ventilación/perfusión con hipoxemia e hipercapnia (11).

En algunos pacientes la vasoconstricción pulmonar lleva a la hipertensión pulmonar persistente y condiciona cortocircuitos derecha - izquierda (vía conducto arterioso y/o foramen ovale), resultando en mayor hipoxemia. La ventilación minuto esta incrementada en pacientes con SDR, sin embargo la ventilación alveolar esta disminuida, como reflejo de los elevados valores de tensión arterial de CO₂. Debido a que una gran parte del pulmón se encuentra colapsado o pobremente ventilado, la mayoría de la ventilación alveolar es desviada a relativas pequeñas partes del pulmón, representando disminución franca de la capacidad residual funcional. Normalmente el conducto arterioso tiende a cerrar funcionalmente dentro de los primeros 4 días y anatómicamente en 2 semanas (Reller et al, 1988), mientras que en aquellos pacientes con SDR, el ducto permanece abierto (Reller et al, 1993), con lo cuál convierte un problema significativo en la fisiopatología del SDR (Corbet et al, 1996).

La etiopatogenia es primariamente una deficiencia en el desarrollo del material activo – superficial en la interfase aire – líquido del alvéolo pulmonar (Avery y Fletcher, 1974), y continuará siendo uno de los mas serios problemas de la prematurez. Históricamente, ha sido el mayor factor de decisión en determinar los límites de viabilidad. Como tal, el SDR ha estado en la vanguardia de la investigación neonatal y su prevención ha marcado un hito en el patrón de mejoras en la supervivencia neonatal. Los 2 grandes avances que han sido el uso de corticoides prenatales para acelerar la maduración pulmonar y el advenimiento del surfactante pulmonar exógeno para el tratamiento del SDR han mejorado por mucho la

supervivencia en pacientes con dicha patología (5,16). El reemplazo del surfactante pulmonar reduce la tasa de morbimortalidad en prematuros, reduciendo la duración del soporte ventilatorio, número de secuelas y complicaciones y costos médicos. La terapia con surfactante no es un sustituto para intentar incrementar la maduración pulmonar, así como mediante el retraso del nacimiento prematuro o mediante el uso de corticoides prenatales con el objetivo de prevenir SDR. Se ha sugerido que la función del surfactante pulmonar en neonatos con SDR es inhibida por proteínas plasmáticas (Ikergami et al, 1986), lo cuál escapa a bronquiolos respiratorios a los sitios de sobredistensión y daño epitelial. En particular, una proteína plasmática de relativo peso molecular 110,000 daltons ha sido implicada. Fibrinógeno, hemoglobina y albúmina son potentes inhibidores del surfactante (Seeger et al, 1993). Es de importancia crítica para los pulmones del prematuro tener adecuado surfactante en la interfase aire – líquido desde el momento más temprano de su nacimiento; de otra manera, el insulto agudo pulmonar e inhibición del surfactante se presentará rápidamente, contribuyendo a un ciclo de empeoramiento de la enfermedad (Nilson et al, 1978).

Basado en los resultados de varias investigaciones en animales, se estima que los espacios aéreos del recién nacido a término contienen 75mg/kg de SP-C (proteínas del surfactante); esto comparado con solo 10-15mg/kg en el adulto y aún menos de 1-10ml/kg en prematuros con SDR. Aparte de presentar cantidades bajas de surfactante, la función biofísica está disminuida y es más susceptible a la inactivación que el surfactante en los adultos, debido presumiblemente a la disminución de cantidades de proteínas del surfactante (Ueda et al, 1994). Por lo tanto, la evidencia sugiere que el recién nacido necesita más surfactante que lo requerido por el adulto para una adecuada función, que puede significar que en el pulmón neonatal, más surfactante está presente en una forma inactivada o catabolizada, además de ser inhibida por exceso de fluido y proteínas. Para entender adecuadamente sobre el metabolismo de surfactante, su composición y desarrollo del mismo, lo comentaremos en el siguiente capítulo.

5. Composición y Metabolismo del Surfactante.

La tasa de mortalidad infantil a nivel global se ha reducido en los últimos 20 años, una caída largamente explicada por el uso de la terapia de reemplazo de surfactante pulmonar para los prematuros con SDR. El incremento en la sobrevivencia debido al tratamiento con surfactante pulmonar en prematuros con SDR, suma de 3 vidas por 10,000 nacimientos vivos. Si 10 millones de neonatos son nacidos en países desarrollados cada año, entonces se estima alrededor de 30,000 vidas salvadas en los últimos 10 años, así como la reducción de la morbilidad. Neumotorax y otras formas de fuga de aire han disminuido considerablemente en neonatos con SDR (Malloy y Freeman, 2000). Actualmente todos los surfactantes reducen de manera significativa la severidad del SDR, también reduce tasa de mortalidad asociada a SDR en un 40-60%.

Para la comprensión óptima del surfactante pulmonar, se describirá brevemente el desarrollo pulmonar, anatómico e histológico:

a) Embrionario.- desde la 3er a la 6ta semana, cuándo el embrión mide 4mm de longitud, forma el primordio pulmonar en la pared ventral del intestino anterior. Comienza la formación de sacos pulmonares y desarrollo de vasos sanguíneos y linfáticos. Se originan bronquios para los lóbulos, así como plexo arterial encargado de la formación de arterias pulmonares hacia la 6ta semana.

b) Pseudoglandular.- desde la 6ta a la 17ma. semana de gestación con la formación de bronquiolos terminales que terminará en la 16ta semana similares a las del adulto con un total de 16 divisiones responsables de la conducción del gas. Se inicia la diferenciación celular del epitelio pulmonar. La microcirculación pulmonar es escasa y aún muy distante del epitelio alveolar.

c) Canalicular.- se extiende desde la 16ta a la 28 semanas de gestación, es marcado con un desarrollo de las rudimentarias unidades de intercambio gaseoso que ya no más son envueltas por estructuras cartilaginosas de soporte. La bifurcación sucesiva de los brotes pulmonares es dependiente de un número de factores de crecimiento y de transcripción (Kaplan y Warburton, 2000). Uno de ellos es el producto mesenquimatoso factor de crecimiento fibroblasto-10 (FGF-10) y su receptor factor de crecimiento de fibroblasto-2 en

las células epiteliales (FGFR-2). Ambos importantes para determinar la localización de la bifurcación primaria, secundaria y terciaria bronquial. Existen además otros factores importantes como factor de crecimiento epitelial (EGF), Factor Transcriptor Tiroideo-1 (TTF-1) entre otros. La identificación de los *neumocitos* tipo I y II es ya notoria, así como la formación de cuerpos lamelares intracelulares.

d) Alveolar.- el “*acino*”, es la unidad de intercambio gaseoso del pulmón y abarca los bronquiolos respiratorios asociado a los ductos alveolares y alvéolos (West et al, 1990). Un bronquiolo terminal con todas su estructuras asociadas acinares constituyen un lóbulo. La zona de intercambio gaseoso tendrá un área de superficie de 50 a 100m², con un volumen de 2.5 a 3.0 litros en el adulto humano. El número de alvéolos aumenta de 29 millones a las 29 semanas de gestación a un promedio de 150 millones para el término de la misma, lo que representa la mitad de un tercio de la cifra del adulto. La membrana basal y los componentes de la matriz extracelular intersticial parecen tener un rol importante en la alveologénesis, así como su diferenciación de células epiteliales I y II (Dunsmore and Rannels, 1996). La membrana basal alveolar incluye laminita, entactina, colágena tipo IV y V, condroitinsulfato y proteoglicano condroitinsulfato, proteoglicano sulfato heparan y fibronectina, importantes para la regulación de células tipo II y I que participan en la homeostasis del intercambio gaseoso y fluido alveolar. El desarrollo de los alvéolos primarios es seguido por una expansión de intercambio gaseoso a través de la formación de septos, o crestas secundarias. Los sáculos primitivos se subdividen en ductos alveolares (septo primario) y realizando dobleces (septo secundario) hasta conducir la transformación de conductos de vías aéreas a conductos respiratorios. Los septos también conducen al desarrollo de los poros de Kohn, permitiendo la continuidad gaseosa entre los acinos pulmonares. El crecimiento pulmonar no está completo en esta etapa, sin embargo los 4 años de edad existe un crecimiento lineal extenso, el cuál incluye expansión de la cavidad torácica. Incremento del volumen intratorácico incrementa la presión negativa generada por los movimientos diafragmáticos, permitiendo el estiramiento alveolar, e3l cuál incrementa el volumen del mismo. En total, el volumen pulmonar incrementa 23 veces entre el nacimiento y la adultez. La red capilar se expande a gran paso, incrementando 34 veces en el mismo período(5,22).

El surfactante pulmonar es un complejo mixto de fosfolípidos y proteínas que están presentes en los pulmones de todos los mamíferos. Sintetizada y secretada al espacio alveolar por células epiteliales neumocitos tipo II, manteniendo la reducción de las fuerzas de colapso alveolar, confiriendo estabilidad al alvéolo y manteniendo la superficie alveolar relativamente libre de líquido. El surfactante obtenido de lavados alveolares contienen la siguiente composición adaptado por Creuwels et al (1997) (18):

- Fosfolípidos	85 %
- Dipalmitoil-Fosfatidilcolina saturada (DPPC).....	52%
- Fosfatidilcolina insaturada.....	18%
- Fosfatidiletanolamina.....	4%
- Fosfatidilglicerol (PG).....	8%
- Fosfatidilinositol.....	2%
- Esfingomielina.....	1%
- Lípidos neutrales y colesterol.....	5%
- Proteínas	10%
Glucoproteínas específicas	
SP –A	5%
SP – D.....	1%
Proteínas hidrofóbicas	
SP – B.....	2%
SP – C.....	2%

Como se describe anteriormente, dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) es el componente mas prevalente (20). La estructura de **DPPC** es apropiado para formar una monocapa estable generando una baja tensión superficial requerida para prevenir colapso alveolar al final de la espiración. Fosfatidilglicerol (**PG**) también contribuye a la formación de la monocapa; su síntesis está limitada solamente a las células alveolares tipo II, y su detección en líquido amniótico es un confiable predictor de maduración pulmonar (18,20). Los fosfolípidos por sí solos quedan lejos de exhibir todas las propiedades biofísicas del surfactante pulmonar.

Estas propiedades incluyen la capacidad de generar la tensión baja mínima superficial sobre la compresión dinámica, rápidamente absorber de la subfase a la interface, extenderse de nuevo cuando el colapso ocurra después de la condensación y variar la tensión superficial durante la extensión y compresión de cada ciclo (18). Respecto a eso, la contribución de las proteínas del surfactante de bajo peso molecular SP-B y SP-C tanto a la organización estructural como la durabilidad funcional es esencial.

A través de su ciclo, el surfactante pulmonar sufre una serie de transiciones: el primero, cuerpos lamelares, la forma de almacenaje intracelular del surfactante, proceso llevado a cabo en los organelos intracelulares de los neumocitos tipo II, aparecen dentro de las células alrededor de las semana 22 de gestación. Se vuelven numerosos y enriquecidos con material – activo del surfactante totalmente activo durante las últimas semanas de un embarazo normal. Al nacer, múltiples cuerpos lamelares son activamente secretados por exocitosis. Esta secreción del surfactante al espacio alveolar puede ser aumentada por diferentes mecanismos, incluyendo la expansión pulmonar y estimulación de receptores *B*. Una vez en el espacio alveolar, los cuerpos lamelares desenredan para adoptar un mecanismo parecido a un “enrejado” referido como **mielina tubular**, que representa el pool extracelular de material del surfactante del cuál la monocapa se formará. La presencia de SP-A y SP-B son esenciales para la formación de ésta estructura. Durante cada ciclo respiratorio, pequeñas vesículas unilamelares con bajas propiedades superficiales activas son generadas desde la monocapa y mielina tubular. Ellos representan una forma catabólica destinada a ser evacuadas. Después del nacimiento, un reciclaje eficiente del pool del surfactante alveolar es iniciado.

El surfactante pulmonar contiene 4 proteínas específicas: SP-A, SP-B, SP-C y SP-D, siendo sintetizadas primariamente por neumocitos tipo II, aunque la presencia del RNA mensajero para su síntesis se ha identificado en otros tipos celulares. La carencia de proteínas del surfactante, excluye la formación de la mielina tubular, promoviendo la inestabilidad alveolar y colapso. A continuación mencionaremos las características de cada proteína del surfactante:

a) SP-A.- Proteína más abundante, aumenta la agregación y orden de los fosfolípidos, inmunoprotector, reduce la inactivación del surfactante. Contiene 2 genes localizados en cromosoma 10, hidrofílico, monómero de 35kDaltons (forma madura es un octadecámero de 630kDa). Pertenece a las proteínas denominadas “colectinas” (lecitina de colágeno).

b) SP-B.- Esencial para la actividad del surfactante, aumenta la tasa de creación de la capa fílmica de la superficie, previene la inactivación del surfactante, crea los “reservorios de surfactante”, antiinflamatorio, efectos intracelulares para procesamiento de SP-C, necesario para la formación de mielina tubular, aumenta la absorción fosfolípida. Contiene gen localizado en cromosoma 2, hidrofílico, monómero de 79 aminoácidos (forma madura es un homodímero de 18kDaltons).

c) SP-C.- Disminuye el orden y la densidad de almacenamiento en la bicapa fosfolípida, aumenta la absorción de fosfolípidos, incrementa la expansión y contribuye al refinamiento fílmico durante cada ciclo. Contiene gen localizado en cromosoma 5, hidrofílico, 35 aminoácidos (forma madura en un homodímero)

d) SP-D.- Inmunoprotector, puede tener un rol en el control de emisión del surfactante al alvéolo. Gene localizado en cromosoma 10, monómero de 45kDa..Corresponde a las proteínas denominadas “colectinas” (lecitina de colágeno).

Recientes estudios sugieren que las dos colectinas pueden regular la función de los linfocitos, y jugar un rol en la modulación de los procesos inflamatorios que ocurren en diferentes circunstancias patológicas.

La respuesta que veremos más adelante del sistema del surfactante ante los glucocorticoides, involucra todos los componentes lipídicos y proteínicos y ocurre principalmente a través de la expresión genética. Así, representa la maduración precoz simulando los procesos y patrones de desarrollo normales.

6. Surfactantes Pulmonares Exógenos.

Los surfactantes pulmonares exógenos están actualmente clasificados en 2 familias según el siguiente cuadro:

TABLA SURFACTANTES PULMONARES

Surfactantes Pulmonares Modificados	Origen	Proteínas Específicas
Infasurf	Lavado Pulmón Becerro	SP-B / SP-C
Alveofact	Lavado Pulmón Vaca	SP-B / SP-C
BLES	Lavado Pulmón Vaca	SP-B / SP-C
Surfacten	Extracto Pulmón de Bovino	SP-B / SP-C
Survanta	Extracto Pulmón de Bovino	SP-B / SP-C
Curosurf	Extracto Pulmón de Porcino	SP-B / SP-C
Surfactante Artificial		
Exosurf	Preparación sintética DPPC mas Tyloxapol (6%) mas Hexadecanol (9%)	0 (cero)

La eficacia clínica inmediata del surfactante exógeno es demostrada por las mejoras en el intercambio gaseoso seguida de su administración. Con preparaciones naturales, las mejoras son rápidas (dentro de minutos), dramático y sostenido, donde con *Exosurf* la respuesta es más lenta y menos imprecisa. Las preparaciones de surfactante de origen natural son purificados y extraídos con solventes orgánicos, así como lavados de pulmón.

Su concentración fosfolipídica es del 80%, y todos contienen proteínas de bajo peso molecular SP-B y SP-C, pero SP-D. Como se notó anteriormente, existen varias diferencias en la composición de las preparaciones. Por ejemplo, el extracto de pulmón de porcino poractant (Curosurf) experimenta un paso de purificación adicional que remueve los lípidos neutros, mientras que los ácidos grasos libres y DPPC son agregados al extracto de pulmón de bovino beractant (Survanta). Por otra parte, las concentraciones de SP-B son bajas en el extracto de pulmón comparado con el lavado de pulmón (8).

Las dosis comprendidas en las 2 marcas comerciales de surfactante pulmonar de mayor demanda en los medios hospitalarios son las siguientes: *SURVANTA* a dosis de 100mg/kg/dosis (4ml/kg) dosis intratraqueal, en caso de requerir se aplica c/6hrs misma dosificación. En caso de *CUROSURF* a dosis de 200mg/kg (2.5ml/kg) dosis inicial intratraqueal y si se requiere dosis de retratamiento es cada 12 horas a razón de 100mg/kg (1.25ml/kg). Las recomendaciones de dosis y repetición fueron las indicadas por los fabricantes, que se basaban en los tratamientos elegidos en los trabajos placebo-control.

La evidencia de la eficacia de tratamiento profiláctico (dentro de los primeros minutos de vida, ignorando el status respiratorio) o administración de rescate (tratamiento usualmente dentro de los 30 minutos a las 2hrs, cuando los signos de dificultad respiratoria están presentes) en el tratamiento de SDR, se ha descrito en varias revisiones y meta-análisis en más de 40 ensayos, en los cuales cerca de 10,000 neonatos demostraron un consistente 40% de reducción en las probabilidades de muerte neonatal después del tratamiento con surfactante, sea sintético o natural, y administrado de forma profiláctica o de rescate. Ambos tipos de surfactante y estrategias de tratamiento también resultan en la reducción de probabilidades de fuga de aire pulmonar (enfisema intersticial, neumotórax). Mientras los incrementos en supervivencia entre los neonatos de peso extremadamente bajos, la incidencia de Displasia Broncopulmonar (definida como persistencia de oxígeno suplementario a los 28 días de vida o 36 semanas de gestación corregidas) no ha sido reducida significativamente a pesar del extenso uso del surfactante.

En la actualidad se han investigado nuevos preparados de surfactante pulmonar, uno de ellos llamado *SURFAXIN* (lucinactant) compuesto por **DPPC**, palmitoiloleoyl fosfatidilglicerol (POPG) y ácido palmítico combinado con péptido sintético (sinapultide, cuya estructura espacial se asemeja uno de los dominios de SP-B), el cuál se ha visto involucrado en 2 estudios comparativos con Curosurf y Exosurf-Survanta respectivamente, siendo mas efectivo que Exosurf y en cuanto a Survanta produjo una mayor disminución de la mortalidad relacionada con SDR a los 14 días (4.7% vs. 10.5%; OR 0.35%; IC 95% 0.18 a 0.66) (22,8).

7. Estrategias de Administración del Surfactante Pulmonar.

¿Profilaxis, rescate temprano o tardío?... Instalar surfactante antes del inicio de SDR tiene demostrado evitar parcialmente el barotrauma y lesión vascular que resulta de la ventilación mecánica dado los períodos más cortos de ventilación asistida, además el surfactante se distribuye más homogéneamente si es administrado al nacer, momento en que aún los pulmones están llenos de líquido(23). Una revisión de estrategias profiláctica o rescate en estudios controlados, demostraron que la administración profiláctica de surfactante resultó en una reducción en la mortalidad (OR 0.61; 95% CI 0.48 – 0.77), y se asocia a una reducción en las probabilidades de neumotórax (OR 0.62%; 95% CI 0.42 – 0.89). Sin embargo, la administración del surfactante en la sala de expulsión, basado en la edad gestacional, dará lugar a un gran número de neonatos sujetos a tratamiento innecesario, así como los efectos secundarios de intubación endotraqueal (hipoxia y trauma). De hecho, con el uso extenso de esteroides prenatales, muchos neonatos prematuros, especialmente en aquellos con antecedente de corioamnionitis, no tienen SDR al nacer(23).

En la mayoría de los ensayos iniciales realizado para evaluar la ventaja de la profilaxis, la edad media de la administración en el rescate fué mas de 4 horas de vida. Varios ensayos han conducido recientemente evaluar el beneficio de una estrategia de administración “rescate temprano o precoz” (administración a neonatos sintomáticos antes de las 2 horas de vida) comparado con el clásico tratamiento de rescate. Los meta-análisis de estos ensayos demuestran que la administración del surfactante es asociado a una disminución de la mortalidad neonatal (OR 0.87; 95% CI 0.77 – 0.99) y resultados en una reducción

significativa en la incidencia de neumotórax (OR 0.70; 95% CI 0.59 – 0.82) (25). Varios meta-análisis han mostrado sobre la decisión de aplicación de surfactante pulmonar sintético o natural en neonatos con SDR, la reducción significativa en la incidencia de neumotórax (OR = 0.63; 95% CI 0.53 – 0.75) y mortalidad (OR 0.87%; 95% CI 0.76 – 0.98) con el surfactante natural (26). También lo demuestran estudios previos como OSIRIS en 1992 y Kattwinkel en 1993.

Sea como sea, existe una consistente reducción del 40% en las probabilidades de muerte neonatal después de la aplicación de surfactante pulmonar en pacientes con SDR, sea natural o sintético, administrado como estrategia profiláctica o de rescate. Ambos tipos de estrategia de aplicación de surfactante tienen también resultados significativos en la reducción del 50-60% en el riesgo de fuga de aire pulmonar (enfisema pulmonar intersticial, neumotórax), reduce la severidad del SDR establecida.

A pesar del CPAP nasal (del inglés presión positiva continua de las vías aéreas) o intubación endotraqueal, junto con ventilación convencional, neonatos con SDR, especialmente la población de prematuros con peso extremadamente bajo (menor de 1000grs), en los cuales el riesgo de desarrollo de SDR y Displasia Broncopulmonar permanece alto, usualmente exhibe rápidos signos clínicos y puede ser tratado sin retraso, dentro de las primeras 2 horas de vida.

Existen varios estudios de límites de viabilidad, así como la aplicación de surfactante pulmonar en forma profiláctica como indicación absoluta, los cuales no se ha llegado a un acuerdo en dicho tratamiento, ni el momento adecuado para su aplicación. Pero en muchos centros de Norteamérica, así como en el Instituto Nacional de Perinatología en la Cd. de México, neonatos nacidos mayores de 26 y menores de 30 semanas de gestación con peso menor de 1250grs. y que la madre no haya recibido corticoides prenatales, son elegibles para su aplicación profiláctica reduciendo su mortalidad (OR 0.61; 95% CI 0.48 – 0.77; NNT 20) y fuga de aire pulmonar (OR 0.62; 95% CI 0.42 – 0.89; NNT 50). La administración vía doble lumen endotraqueal sin desconexión del ventilador mecánico es efectivo al reducir efectos secundarios a corto plazo como hipoxemia y bradicardia(34).

Seguido de la administración del surfactante pulmonar, después de un variable período de tiempo, puede ser necesario más dosis de surfactante. En estudios randomizados parecería que dos aplicaciones serían mejor que una dosis única (36). Existen 2 tipos de abordaje para repetición de dosis, la primera siendo rígido con dosis a futuro de surfactante administradas después de un período establecido y la segunda más flexible, con dosis repetidas a discreción del médico. Esta última es el abordaje más común. Según evidencias del SDR, como persistencia de requerimientos de oxígeno ($> 0.30 \text{ FiO}_2$) y necesidad de ventilación mecánica, razón alvéolo/arterial < 0.22 (SDR moderado) se aplicará nueva dosis de surfactante pulmonar.

8. Corticoides Prenatales.

Entre uno de los factores de mayor impacto, respecto al beneficio de los riesgos perinatales destaca el uso de corticoides prenatales, especialmente respecto a incidencia de hemorragia intraventricular, SDR e incremento de sobrevida en los más pequeños. En 1972, Liggins y Howie reportaron el primer estudio que demostraba el valor de los esteroides prenatales con riesgo de parto prematuro. Posteriormente muchos ensayos randomizados confirman que el uso de esteroides prenatales en partos prematuros reducen: (1) Mortalidad neonatal, (2) SDR, (3) Hemorragia Intraventricular. Por lo anterior, el National Institute of Health recomendó esta terapia prenatal cuando hay riesgo de parto prematuro. Los glucocorticoides son utilizados antenatalmente para acelerar la maduración pulmonar y postnatal en prematuros asistidos con ventilación mecánica para mejorar las condiciones pulmonares y hemodinámicas, pero sus efectos en el crecimiento y desarrollo neurológico son preocupantes. Los glucocorticoides inducen efectos en el feto y pulmones prematuros que incluyen estimulación de la maduración celular y diferenciación, inhibición de la síntesis de DNA, cambios en los componentes del tejido intersticial, estimulación de enzimas antioxidantes y regulación del metabolismo del fluido pulmonar. Sin embargo, el tratamiento de los fetos y neonatos pretérmino con altas y repetidas dosis de corticoides pueden tener efectos secundarios a largo plazo en cerebro y crecimiento pulmonar(29).

Toda paciente embarazada con 24 a 34 semanas de gestación que se encuentre en riesgo de parto pretérmino en los siete días siguientes, debe ser considerada candidata para el

tratamiento prenatal con esteroides, y entre la semana 34 y 37 en presencia de inmadurez pulmonar documentada. Existen dos esquemas de aplicación de maduración prenatal con corticoides: betametasona (fosfato/acetato) 12 mg IM cada 24 horas por 2 dosis ó Dexametasona 6mg IM cada 12hrs por 4 dosis. Si el parto se producen antes de las 24 horas de administrada la primera dosis de corticoides, el efecto benéfico de los corticoides no es significativo (OR 0.70%; 95% CI 0.43 – 1.16), pero si el parto ocurre entre 24hrs y siete días si lo es (OR 0.38; 95% CI 0.25 – 0.57) al igual que si el nacimiento ocurre después de 7 días de administrado (0.41; 95% CI 0.18 – 0.98).

En 1994 la NIH Consensus Conference concluyó en relación a dosis repetidas que “ No existen datos publicados de beneficios en seres humanos derivados de estudios clínicos aleatorios y los datos de estudios con testigos no aleatorios son limitados en cuanto a calidad”. Con estos datos, se realizó la declaración de la NIH, sugiriendo la realización de estudios clínicos aleatorios. El primero en Octubre del 2001 concluía que las dosis semanales de corticosteroides no reducen significativamente la morbilidad comparados con la dosis única y que incrementa la incidencia de hemorragia intraventricular, por lo que el uso repetido de corticosteroides en aquellas embarazadas que no han tenido aún el parto después de 7 días no ha demostrado beneficios sobre la dosis única. Así también Modi et al en 2001 publica que el tratamiento esteroideal prenatal repetido fue asociado a una disminución del área superficial del cerebro y el índice de desarrollo de circunvoluciones cortical que se utiliza para medir la complejidad de la superficie cortical(38).

Parte de los efectos secundarios en el feto van desde disminución del perímetro cefálico, aumento de hemorragia intraventricular hasta aumento de las muertes (31). Los glucocorticoides prenatales tienen otros importantes beneficios en el neonato pretérmino pequeño (Ballard, 1986). Clyman y colaboradores (1981) demostraron una reducción significativa en la incidencia de Conducto Arterioso Persistente (CAP) con betametasona prenatal. Van Marter y asociados (1990) reportaron que la incidencia de Displasia Broncopulmonar (DBP) es reducida en neonatos pretérmino expuestos a corticoides prenatal; esto parece lógico en vista a la evidencia relacionada a SDR, especialmente SDR severo, a la ocurrencia de DBP. Así también se ha visto reducción de los movimientos

fetales con betametasona, siendo esto temporal hasta un 50% 48 horas después de la dosis inicial acompañado en cambios tanto en la conducta como en la frecuencia cardíaca fetal debido a la relación de cortisol materno. Por lo tanto, debe preferirse el uso de Betametasona intramuscular, ya que es el único que ha demostrado una reducción significativa del riesgo de hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular en los neonatos de 24-31 semanas de gestación (40).

Alternativas a la medicación esteroideal prenatal tenemos Hidrocortisona. Watterberg et al en 1999 condujeron un estudio experimental controlado randomizado, doble ciego con hidrocortisona, obteniendo sobrevivencia sin oxígeno adicional al término en neonatos con prematuridad extrema (<1000grs), la ventaja fue probada particularmente en los neonatos nacidos de embarazos complicados con coriamnionitis, el principal factor de riesgo tanto para enfermedad pulmonar crónica como para leucomalacia periventricular (39). Así también la Metilprednisolona se ha evaluado por André P. et al en 2000, en neonatos muy prematuros con enfermedad pulmonar crónica en comparación con dexametasona, los cuales demostraron una respuesta nutricional más rápida durante el período del tratamiento que los infantes tratados con dexametasona, tan eficaz para displasia broncopulmonar y contiene mucho menos efectos secundarios. Aunque todavía son necesarios mayores ensayos prospectivos controlados, randomizados para estudiar la eficacia y seguridad de estos esteroides.

Parte de las formas de evaluación de madurez pulmonar fetal se clasifican en bioquímicas (L/E; fosfatidilglicerol y fosfatidilinositol) y biofísicas (prueba de la espuma; cuerpos lamelares). El índice L/E es una de las pruebas estandarizadas más frecuentes. Se determina por cromatografía de capa fina. Un índice L/E mayor de 2 es indicativo de madurez fetal pulmonar, ya que al presentar este valor, rara vez desencadenarán SDR neonatal. Dentro de sus errores afecta la edad gestacional en los valores de rendimiento de la prueba, por lo que al incrementar edad gestacional y disminuir prevalencia de la enfermedad, el valor predictivo positivo disminuye y el predictivo negativo aumenta, por lo que cuando la prueba indica que hay madurez, lo más probable es que así sea.

El Fosfatidilglicerol componente menor del surfactante pulmonar y aparece tardíamente en la gestación. Sin embargo el fosfatidilglicerol (FG) indica una etapa más avanzada de madurez pulmonar fetal. La presencia de FG tiene un valor predictivo negativo de 100%, por ello es indicativo de madurez pulmonar fetal con alta confiabilidad. El uso de FG en general es útil para la evaluación de madurez pulmonar fetal en el paciente diabético.

9. Manejo Ventilatorio.

Las metas del manejo ventilatorio durante las etapas tempranas de SDR son mantener adecuada oxigenación y ventilación, mientras minimiza las lesiones pulmonares inducidas por ventilador, así como reducir el trabajo respiratorio del paciente(45). La deficiencia de surfactante pulmonar del neonato prematuro presenta disminución de la distensibilidad pulmonar, incrementa el retroceso elástico y reduce la capacidad funcional residual. La proliferación de tecnología en los cuidados intensivos neonatales ha proporcionado al médico una amplia variedad de opciones para el manejo con falla respiratoria.

Todas las formas de ventilación mecánica en el pulmón inmaduro promueven cierto grado de lesión inducida por ventilador mecánico (en inglés: VILI; ventilator-induced lung injury). Por lo tanto, técnicas que favorecen la respiración espontánea con reclutamiento alveolar temprano es requerido para disminuir incidencia de displasia broncopulmonar. El reclutamiento alveolar temprano es crucial e imprescindible para reducir efectos deletéreos de atelectrauma, barotrauma, volutrauma y biotrauma, y debe comenzar probablemente en la sala de expulsión(11,41).

Para fines prácticos, dividiremos el apoyo ventilatorio en: **Ventilación Mecánica Invasiva y No Invasiva**. Dentro de las múltiples variedades de ventilación mecánica invasiva utilizada para SDR, tenemos la ventilación asistida, ventilación mecánica controlada y ventilación con volumen garantizado. Varios estudios randomizados y ensayos controlados han mostrado ventajas a corto plazo, tales como menos días de ventilación mecánica y menos necesidad de sedación principalmente con ventilación asistida con presión de soporte ó volumen garantizado. Sin embargo, estos estudios no tienen la fuerza estadística suficiente para demostrar una disminución significativa en la incidencia de Displasia

Broncopulmonar ante patología pulmonar muy severa(42). La introducción de la ventilación de alta frecuencia (oscilatoria, interrupción de flujo y ventilación jet) fueron recibidos con gran entusiasmo por neonatólogos y terapistas. Sin embargo, muchas dudas se fueron incrementando con respecto a la seguridad de estas modalidades para el uso en neonatos prematuros. Wiswell y colaboradores reportaron más hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular con alta frecuencia tipo Jet a comparación con ventilación convencional, y se especuló que la hipocapnia pudo jugar un rol importante (42). Una revisión sistemática de Cochrane reforzó estas dudas sobre este tipo de ventilación mecánica en el prematuro. Esto contrastó con un meta-análisis de Clark et al y otros nueve estudios que no demostraron ninguna asociación. Dos estudios recientes publicados ampliamente, randomizados, controlados, uno de Reino Unido *Oscillation Study Group* (UKOS trail) y de Courtney et al en Estados Unidos, no mostraron evidencia significativa adversa en resultados neurológicos (Hemorragia intraventricular o Leucomalacia periventricular) (43). Sin embargo ambos estudios discrepan sobre los resultados de DBP. Los ensayos de Estados Unidos compararon la ventilación de alta frecuencia oscilatoria con ventilación mecánica intermitente sincronizada los cuales demostraron un beneficio modesto en resultados pulmonares (44).

En recientes años, la hipercapnia permisiva, una estrategia que intenta disminuir o minimizar las lesiones inducidas por ventilador (VILI), han ganado confianza. Kraybill en 1989 demostró alta incidencia de DBP en presiones bajas de CO₂; Garland et al en 1995 mostró una relación entre hipocapnia y DBP previo a aplicación de surfactante(45); Recientemente, en este abordaje, la presión arterial de CO₂ se mantiene en un máximo de 55mmHg, con un pH mayor de 7.25, demostrado en modelos animales, fue asociado a menor lesión pulmonar, con menos volutrauma y menos efectos de hipocapnia. A pesar de esto, todas las formas de modalidad ventilatoria en el pulmón inmaduro, promueven algún grado de lesión pulmonar. Por lo tanto, las técnicas que favorecen la respiración espontánea con reclutamiento pulmonar temprana pueden ser requeridas para disminuir displasia broncopulmonar. El reclutamiento pulmonar temprano es crucial e imperativo para reducir el efecto deletéreo de atelectrauma y debería iniciar en la sala de labor.

Parte de las estrategias ventilatorias en el paciente con SDR es limitar el daño pulmonar, mejorar ventilación-perfusión, reducir el trabajo ventilatorio, hemodinámico y otros eventos adversos como hipocapnia asociado a daño neurológico. Por lo que dentro de los parámetros iniciales recomendados para la ventilación limitada por presión y ciclada por tiempo en neonatos son las siguientes(12):

1. Frecuencias respiratorias rápidas (>60 por minuto)
2. PEEP moderado (4-5 cmH₂O).
3. Pip lo más bajo posible (10-20cmH₂O).
4. Ti 0.30-0.35 seg.
5. Volumen corriente 4-6ml/kg de peso corporal

Los objetivos en los gases sanguíneos para paciente con SDR en mantener un pH entre 7.25-7.35, P_{O2} entre 50-70mmHg y PCO₂ de 45-55mmHg.

Las frecuencias respiratorias rápidas y tiempos inspiratorios cortos son generalmente tolerados por la baja distensibilidad pulmonar y la corta constante de tiempo que característicamente ocurre en neonatos con SDR(5).

Dentro de la modalidad ventilatoria no invasiva tenemos al nCPAP (presión positiva continua de las vías aéreas nasal). El uso de este dispositivo, originalmente se introdujo en los inicios de 1970 por Gregory para el tratamiento de prematuros con SDR, incrementándose su uso constantemente en 1990 y ganando un lugar importante en el manejo de SDR. Usualmente aplicado con cánula binasal o narineras de **Hudson**, es una presión supra-atmosférica aplicada en las vías aéreas de un paciente con respiración espontánea a lo largo de un ciclo respiratorio, manteniendo un grado de inflación alveolar durante la espiración, para prevenir el colapso y reducir trabajo respiratorio(41). Wung et al a finales de 1970 e inicios de 1980, resurgió el interés del CPAP como modalidad inicial para tratamiento de SDR. Estas investigaciones reportaron una disminución significativa en la incidencia de DBP utilizándolo de manera obsesiva, el cuál incluye contar con respiración espontánea, evitar sedantes y relajantes, aceptación de gases arteriales y valores

de pH en los límites de las normas fisiológicas⁽⁴¹⁾. El CPAP nasal reduce la necesidad de reintubación si es aplicado de manera correcta posterior a extubación electiva por ventilación mecánica. Dentro de los efectos del CPAP, contamos con: aumento de la presión transpulmonar y capacidad residual funcional, previene colapso de pared faríngea y alveolar mejorando distensibilidad pulmonar, conserva el surfactante pulmonar, “feruliza el diafragma y vías aéreas, estabiliza pared torácica, estimula el crecimiento pulmonar y aumenta el diámetro de la vía aérea.

No hay adecuada evidencia que el uso de CPAP prevendrá el SDR por déficit de surfactante, pero los neonatos con SDR leve son manejados frecuentemente con CPAP sin requerir tratamiento con surfactante⁽⁴⁷⁾. Entre más temprano sea aplicado el CPAP, mayor oportunidad de evitar la ventilación mecánica (RR 0.55; 95% CI 0.32-0.96).

Las indicaciones del CPAP nasal en la edad neonatal son: Patologías con capacidad residual funcional baja como SDR por déficit de surfactante, Taquipnea transitoria neonatal, Síndrome de aspiración de meconio, Síndrome transicional prolongado del prematuro, Respiraciones periódicas del prematuro, Traqueomalacia, Parálisis parcial del diafragma y Apoyo respiratorio postextubación reciente. Dentro de los parámetros ventilatorios de la colocación del sistema CPAP nasal de Hudson, se encuentran: Fracción inspiratoria de oxígeno entre 40-60% (0.4-0.6), presión al final de la espiración entre 4-6 cmH₂O y flujo base entre 4-6 litros/minuto.

Los criterios y recomendaciones de indicación de CPAP nasal son: (1) Iniciarse en todo neonato con riesgo de SDR, principalmente en aquellos menores de 30 semanas de gestación que no reciben ventilación mecánica; (2) El uso de CPAP en pacientes con estrategia de rescate para aplicación de surfactante pulmonar para SDR, debería considerarse para reducir la necesidad de ventilación mecánica postextubación; (3) Narineras cortas binasales son mayormente recomendadas en comparación de narineras sencillas, ya que las primeras reducen de manera significativa la necesidad de reintubación, y colocando la presión al final de la espiración al menos de 6 cmH₂O, presenta mayor efecto en la capacidad residual funcional en el neonato recién extubado.

Durante el tratamiento con CPAP nasal se encuentra: (1) el monitoreo de oxigenoterapia con oxímetro de pulso entre 85 a 92% en recién nacidos pretérmino y hasta 95% en niños a término, (2) gasometría arterial con pH entre 7.25 a 7.35 y PaCO₂ entre 40-55mmHg, (3) aplicación de aminofilina 24hrs previa a extubación con monitorización cardiovascular, (4) la alimentación enteral se iniciará entre las 24 y 48hrs de vida o a las 12 hrs postextubación empleando la estrategia de estimulación enteral mínima (EEM) a razón de 12-24ml/kg/día, (5) se complementará con alimentación parenteral desde las 24hrs de vida hasta alcanzar los 100ml/kg/día de aporte oral, momento en que ésta última será suspendida, complementándose volumen con venoclísis. Se recomienda la colocación de CPAP vía nasal (nCPAP) inmediatamente después de nacer sin importar la condición respiratoria en recién nacidos de muy bajo peso. Con ésta terapia se ha demostrado que no hay una diferencia significativa en los resultados evaluados en comparación con aquellos que no recibieron la maniobra, incluso más pacientes que recibieron CPAP nasal requirieron posteriormente ventilación mecánica intermitente, existe una aparente tendencia a incrementar la frecuencia de Displasia Broncopulmonar (RR 2.27 IC 95% 0.77,6.65), muerte (RR 3.63 IC 95% 0.42, 31.08), y hemorragia intraventricular (RR 2.18 IC 95% 0.84, 5.62), y una tendencia a disminuir la frecuencia de enterocolitis necrosante (RR 0.40 IC 95% 0.13, 1.21)(51).

Las contraindicaciones del CPAP nasal son (48):

- 1.- Neumotórax no resuelto.
- 2.- Hernia diafragmática congénita.
- 3.- Atresia esofágica con fístula
- 4.- Paladar hendido.
- 5.- Acidosis metabólica intratable (déficit base >10mEq).
- 6.- Malformaciones mayores.
- 7.- Asfixia severa (APGAR <3 a los 5 minutos).

Las complicaciones mas frecuentes con el uso de CPAP nasal son neumotórax en menos del 2% de los casos, obstrucción nasal por secreciones o por posición inapropiada de las puntas nasales, distensión abdominal por deglución de gas y erosión del septum nasal o

incluso necrosis del mismo siendo el evento más preocupante sobre todo en prematuros con peso extremadamente bajo para edad gestacional. En el Children's Hospital de Nueva York desde 1973 se utiliza de manera frecuente, permitiendo evitar la subsiguiente intubación y el uso de modalidades más traumáticas de ventilación mecánica(49,50).

Resumiendo entonces, hemos pasado por una era fascinante en los últimos veinte o treinta años. La patogenia del SDR ahora bien entendida, ha significado en grandes avances en la capacidad de tratar a estos pacientes. El futuro mantiene enormes promesas dentro de la terapia preventiva. Donde no se pueda obtener eso, la terapia de reemplazo con surfactante, la disminución de la ventilación mecánica prolongada y sus complicaciones, parecen ser una posibilidad atractiva. Las modalidades actuales de la ayuda ventilatoria se extienden desde la presión positiva continua más benigna de la vía aérea (CPAP) a la ventilación mecánica convencional, y la ventilación de alta frecuencia en dado caso. Es una suposición razonable que el tipo de ventilación mecánica proporcionado a los neonatos con SDR, debe ser acorde a la severidad de la enfermedad. Sin embargo, el objetivo principal es seleccionar la modalidad ventilatoria que dé lugar a menor volutrauma y barotrauma. La descripción detallada del CPAP explica sus efectos fisiológicos, el sistema de entrega, las indicaciones para el uso, mantenimiento, y complicaciones asociadas. El equipo descrito es fácil de utilizar, tiene una mayor ventaja en cuanto a costo hospitalario, menos días de ventilación mecánica, menor morbilidad pulmonar, además de un uso más universal. Por lo que, a comparación de otros hospitales del mundo, nuestra experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora apenas empieza, el cuál sería bueno continuar con dicho tratamiento para mejor beneficio de nuestros pacientes con SDR.

TRABAJO DE INVESTIGACION:

Objetivos Generales:

- 1) Evaluar el efecto del uso precoz de surfactante pulmonar, la ventilación mecánica y el CPAP nasal en la mortalidad y morbilidad de neonatos prematuros con Síndrome de Dificultad Respiratoria, atendidos en el servicio de Neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora durante los periodos 2000-2001 y 2006-2007.

Objetivos Particulares:

1. Determinar la comorbilidad asociada y la tasa de mortalidad de neonatos con SDR atendidos en servicio de neonatología del HIES durante el periodo 1° de junio de 2000 a 30 de junio de 2001 y compararlas con la de otro grupo de neonatos prematuros con el mismo diagnóstico del periodo 1° de junio de 2006 a 30 de junio de 2007
2. Identificar las variables biomédicas asociadas al riesgo de muerte de los neonatos prematuros con SDR atendidos en el servicio de neonatología del HIES durante el periodo de estudio.
- 3) Examinar si hubo morbilidad y mortalidad asociadas al uso precoz de surfactante pulmonar, ventilación mecánica asistida y CPAP nasal en neonatos prematuros con SDR atendidos en el servicio de neonatología del HIES durante el periodo de estudio.
- 4) Generar recomendaciones técnicas que repercutan en una mejor atención clínica del neonato prematuro con SDR atendido en el HIES.

HIPOTESIS

1. El uso precoz de surfactante pulmonar y de la ventilación asistida, incluyendo el método de Presión Positiva Continua de las Vías Aéreas (CPAP), reducen la morbilidad asociada y la mortalidad de los neonatos prematuros con SDR.
2. El uso precoz de surfactante pulmonar aunado a ventilación mecánica asistida, reduce los días de ventilación y la estancia hospitalaria de neonatos prematuros con SDR.
3. La incidencia y prevalencia de Displasia Broncopulmonar en neonatos de peso extremadamente bajo para su edad gestacional debido a las estrategias ventilatorias descritas en la literatura para SDR y Enfermedad Pulmonar Crónica establecida.

JUSTIFICACION

Una intervención médica que puede reducir el impacto negativo del SDR en la mortalidad y complicaciones asociadas en los neonatos es la utilización de glucocorticoides prenatales 24 horas previas al nacimiento, lo que permite acelerar la respuesta de maduración pulmonar. Otras medidas médicas benéficas son optimizar el tratamiento postnatal con la utilización de surfactante pulmonar precoz, la ventilación mecánica asistida y CPAP nasal (del inglés “Presión Positiva de las Vías Aéreas”) de uso sistemático. Por lo tanto, el abordaje inicial del neonato con SDR, independientemente de su etiología, es proporcionar oxígeno adicional y proveer de ventilación mecánica si fuera requerido, agregando el uso de surfactante pulmonar y apoyo ventilatorio. Esta estrategia combinada mejora la respuesta clínica, disminuye las complicaciones pulmonares, reduce la estancia ventilatoria y evita gastos intrahospitalarios innecesarios.

No obstante lo anterior, no tenemos conocimiento que haya sido evaluado cuál es el tamaño del impacto positivo sobre la mortalidad y complicaciones debidas al SDR en neonatos atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, así como del empleo de un nuevo protocolo de manejo basado en la aplicación de surfactante, el apoyo ventilatorio y el uso sistemático de CPAP nasal con ventilador modalidad CPAP o en pedestal. Por tal motivo, este estudio comparará dos grupos de neonatos con SDR, el primero correspondiente al período 2000-2001 en el cuál no había disponibilidad oportuna de surfactante pulmonar, y el manejo ventilatorio no siempre era asistido, mientras el segundo corresponderá a neonatos con SDR nacidos en el período 2006-2007 que contaban de manera oportuna con surfactante pulmonar, ventilación mecánica asistida y colocación de CPAP nasal.

Metodología

Diseño del Estudio

Se trata de un estudio transversal que compara el efecto de la aplicación de surfactante pulmonar de manera precoz, ventilación mecánica asistida y uso de CPAP nasal sobre la morbilidad y mortalidad de dos grupos de neonatos prematuros con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria nacidos en dos periodos de tiempo. El primero de ellos abarcó del 1° de Junio de 2000 al 30 de Junio de 2001, mientras el segundo fue del 1° de Junio de 2006 al 30 de Junio de 2007. La recolección de la información fue retrospectiva y la fuente de datos fueron los expedientes clínicos del servicio de neonatología del HIES. La información fue recolectada únicamente por un médico capacitado para ello e ingresada a una base de datos para su posterior análisis. Ningún identificador personal fue empleado, esto con el propósito de garantizar la confidencialidad de los sujetos investigados. Asimismo, el análisis no hace alusión individual alguna y la información generada es presentada siempre a nivel agregado.

Margen de Error Aceptado.- 5%

Nivel de Confidencia.- 95%

Tamaño poblacional.-Jun 2000/Jun 2001 5,729 pacientes recién nacidos vivos.

Jun 2006/Jun 2007 8,064 pacientes recién nacidos vivos.

Tamaño de la Muestra: 58 pacientes recién nacidos prematuros de 28 a 34 semanas de gestación nacidos en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora (HIMES) e ingresados al servicio de Neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

Selección de la Muestra: Se trata de muestra no probabilística que incluyó únicamente a los sujetos que cumplieron cabalmente con los criterios de inclusión. La selección de la muestra se basó en la revisión de 5729 expedientes médicos de recién nacidos vivos correspondientes al periodo Jun 2000/Jun 2001, así como de 8064 expedientes médicos de recién nacidos vivos del periodo Jun 2006/Jun 2007. La muestra final de sujetos incorporó a 58 pacientes recién nacidos prematuros de entre 28 y 34 semanas de gestación nacidos vivos en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora (HIMES) e ingresados al servicio de Neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

Criterios de Inclusión:

- 1) Todo paciente recién nacido prematuro de entre 28 a de 34 semanas de gestación con diagnóstico de SDR, nacido en el HIMES ó HIES e ingresados al servicio de Neonatología de este hospital.

- 2) Todo neonato prematuro de entre 28 a 34 semanas de gestación con SDR en el que se haya usado ventilación mecánica asistida y aplicación de surfactante pulmonar.

- 3) Todo neonato prematuro de entre 28 a 34 semanas de gestación con diagnóstico de SDR con utilización de nCPAP.

Criterios de Exclusión:

- 1.- Todo paciente recién nacido prematuro de 28 a 34 semanas de gestación con diagnóstico no asociado a Enfermedad de Membrana Hialina.

- 2.- Todo paciente recién nacido prematuro de 28 a 34 semanas de gestación con datos de dificultad respiratoria asociado a malformaciones congénitas mayores.

- 4.- Pacientes recién nacidos prematuros de 28 a 34 semanas de gestación con diagnóstico de SDR obtenidos fuera de los hospitales HIMES e HIES.

- 5.- Expedientes clínicos que no contaron con Historia Clínica del Recién Nacido Incompleta

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

- Identificación
- Peso al nacer
- Género
- Semanas de Gestación al nacer
- Escala de calificación de reanimación Neonatal APGAR
- Ventilación mecánica asistida (VMA).
- Días de ventilación mecánica asistida.
- Surfactante pulmonar
- Número de dosis de surfactante pulmonar
- Complicaciones pulmonares
- CPAP (presión positiva continua de las vías aéreas)nasal días
- Diagnóstico de egreso
- Diagnóstico de defunción.
- Vía de nacimiento.
- Grado de Síndrome de Dificultad Respiratoria (grado I, II, III y IV).
- Días de estancia intrahospitalaria.

DESCRIPCION DE VARIABLES

El estudio presenta las siguientes variables y sus definiciones:

Variable Resultado: Diagnósticos de Egreso y Defunción.

Variables Independientes:

- 1.- Ventilación mecánica convencional, ya sea controlada o asistida.
- 2.- Días totales de ventilación mecánica.
- 3.- Surfactante pulmonar y número de dosis aplicadas.
- 4.- Utilización y días aplicados de CPAP nasal.

Covariables:

- 1.- Género: masculino y femenino
- 2.- Peso al nacimiento
- 3.- Semanas de gestación (SDG) por Fecha de Última Menstruación (FUM), clasificadas para estudio en 28-30 y 31-34 SDG.
- 4.- Clasificación de APGAR: método de valoración que traduce la condición física al primer minuto y 5 minutos posterior al nacimiento. Para fines de nuestra investigación se tomó como parámetro de análisis, puntuación a los cinco minutos posterior al nacimiento.
- 5.- Complicaciones pulmonares, con enfoque principal en síndromes de fuga de aire, hipertensión pulmonar y enfermedad pulmonar crónica (DBP) con definiciones descritas en la literatura neonatológica.
- 6.- Vía de nacimiento: vía vaginal o abdominal.
- 7.- Grados radiológicos de SDR según la severidad: grados I, II, III y IV.
- 8.- Días de estancia intrahospitalaria: para fines de estudio se dividió en 4 grupos:
 - 1) menor de 10 días, 2) 11 a 30 días, 3) 31 a 40 días, 4) mayor de 41 días.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Estudio transversal no probabilístico, comparativo, que analiza el impacto y efectividad del uso de surfactante pulmonar precoz, ventilación mecánica asistida y CPAP nasal en los períodos de Junio 2000-2001 y Junio 2006-2007 sobre la morbilidad y mortalidad de ambos grupos de neonatos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria. La recolección de la información fue retrospectivo y la fuente de datos fueron expedientes clínicos del servicio de neonatología del HIES, revisados de 5729 expedientes en período Junio 2000-2001 y 8064 expedientes de Junio 2006-2007, recabados por médico capacitado para ello e ingresada a una base de datos para su posterior estudio. Se recaban 58 pacientes recién nacidos pretermino de 28 a 34 semanas de gestación nacidos en el HIMES (Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora) e HIES (Hospital Infantil del Estado de Sonora) e ingresados al servicio de neonatología, con exclusión de 99 pacientes debidos a criterios estipulados en el estudio. Se ingresa a la base de datos y se realiza un análisis descriptivo de las características de los pacientes con SDR mediante Chi cuadrada y T de Student, así como las complicaciones pulmonares de los pacientes en estudio. Posteriormente se controlan las variables significativas mediante análisis de regresión logística bivariada para riesgo de muerte neonatal, para después con regresión logística multivariada se evitan confusores y delinear las variables con diferencia significativa para riesgo de muerte neonatal.

RESULTADOS

Durante el período comprendido en Junio 2000-Junio 2001(primer período) se presentaron 5,729 nacimientos vivos, de los cuales 26 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión; y durante el período comprendido en Junio 2006-Junio 2007 (segundo período) se presentaron 8,064 nacimientos vivos, de los cuales se incluyeron 32 pacientes. Nuestra muestra total de sujetos incluyó 58 pacientes, que representan el 0.42% del total de los nacimientos vivos. Las causas mas frecuentes de eliminación de sujetos fueron: prematuros foráneos (nacidos fuera del HIMES), presencia de síndrome de adaptación cardiopulmonar, taquipnea transitoria y retraso en el crecimiento intrauterino sin datos de Síndrome de Dificultad Respiratoria (EMH). El flujograma de selección se muestra en la figura 1

Nacieron un total de 447 pacientes prematuros en el primer período correspondiente al 8.33%, mientras que en el segundo período hubo un total de 634 prematuros correspondiente al 7.86% del total de nacimientos vivos, el porcentaje promedio fue de 7.83% del total de nacimientos en ambos períodos. De estos pacientes, solo 70 ingresaron en el primer período (14.6%) y 87 en el segundo período (13.7%), de los cuáles 26 (31.1%) y 32 (36.7%) respectivamente presentaron SDR, y con una edad gestacional entre 28-34 semanas por fecha de última menstruación.

Como observamos en la figura, un pequeño porcentaje corresponde a nacimientos foráneos, sin embargo cuentan con mal pronóstico a corto plazo la mayoría de ellos, debido entre otras cosas, a las condiciones en los que se trasladan, deficiente monitoreo de signos vitales, desconocimiento del periparto, así como la falta de experiencia y entrenamiento del personal de traslado en pacientes prematuros, hace que este grupo de pacientes cuenten con una mortalidad de hasta un 50%, también reportado en la tesis de la Dra. Elizabeth Ochoa Martínez en Noviembre del 2000 como un antecedente importante. Este es un problema médico y de salud pública que debe superarse, ya que al mejorar condiciones de traslado, comunicación oportuna del equipo médico hacia el servicio de Neonatología para su conocimiento y asesoramiento, condicionará mejor estado general del paciente y respuesta

adecuada a las medidas ventilatorias, surfactante pulmonar y con esto aumentar la sobrevida del paciente prematuro foráneo.

Llama la atención el número de pacientes aceptados en el año 2000-2001 (477) y del 2006-2007 (634) con diferencia de 157 ingresados más. Aún así, el porcentaje de pacientes con SDR se mantuvo respectivamente en los 2 períodos en un 5.4% y 5.0% de los prematuros ingresados totales. Esto significa que aunque se incrementó el número de pacientes prematuros que fueron ingresados al servicio de neonatología, no hubo mayor incidencia de SDR, pero si un incremento en la sobrevida, probablemente como consecuencia de cambios introducidos en el protocolo de manejo de pacientes prematuros con SDR.

Como paso inicial, realizamos una descripción de las variables y covariables (Tabla 2). El análisis bivariado nos ayudó a identificar variables con significancia estadística que se incorporaron al modelo multivariado para estimar el riesgo de muerte neonatal. En la Tabla 2 se puede observar que las complicaciones pulmonares fueron más frecuentes en el primer periodo ($p < .0001$), que se usó en mayor proporción el surfactante pulmonar en el periodo 2006-2007 ($p = .0074$), que la proporción de SDR III-IV fue mayor en los RN del 2000-2001 ($p = .0054$) y que las defunciones ocurrieron con más frecuencia en el 2000-2001 ($p < .0001$). El CPAP nasal no fue utilizado en el primer periodo de estudio.

Estas cifras significativas indican de cierta forma que las estrategias médicas que se han integrado al abordaje del paciente con SDR, de modo importante: (1) la aplicación pronta (antes de las 2 horas posteriores al nacimiento) del surfactante pulmonar, y, (2) la extubación programada tempranamente y el uso de CPAP nasal, pueden explicar la disminución de la morbilidad y la mortalidad pulmonar, particularmente porque disminuyen las neumonías asociadas a ventilador y la incidencia de Displasia Broncopulmonar.

En la Tabla 3, se observa que existió un aumento significativo en la duración de estancia intrahospitalaria, lo que puede asociarse a una mayor sobrevida del paciente. La estancia prolongada puede relacionarse a la ventilación neonatal asistida y aplicación de surfactante

pulmonar durante el abordaje inicial. Ninguna de las otras variables investigadas mostró diferencias significativas. No obstante, el promedio de peso fue mayor en el grupo 2, lo que pudo influir positivamente en la sobrevida del neonato, como se ha mostrado en tesis anteriores, ya que presentan menos ocasiones de extubación fallidas relacionadas a bajo peso y susceptibilidad de infecciones nosocomiales y otras patologías asociadas al peso del paciente.

En la Tabla 4, presentaremos las complicaciones pulmonares más frecuentes del neonato prematuro con SDR en el servicio de Neonatología del HIES. En ella se observa que existe una diferencia estadísticamente significativa en la variable de hipertensión pulmonar persistente y sin complicaciones, siendo mucho menor en el Grupo 2. Así también la disminución de hemorragia pulmonar y displasia broncopulmonar, debido al protocolo de manejo de líquidos a requerimientos bajos para disminuir congestión pulmonar y/o sobrecarga hídrica y reapertura del conducto arterioso y aparición de sangrado pulmonar postextubación. Esta presencia de disminución de complicaciones, como se ha comentado anteriormente, puede explicarse por las ventajas ventilatorias asistidas actuales, el uso de surfactante pulmonar de manera precoz y la extubación más temprana exitosa con uso de nCPAP, condicionan menor morbilidad pulmonar. Esto puede haber contribuido que la mortalidad neonatal del servicio haya disminuido notablemente, mejorando la sobrevida del paciente y la calidad de atención del prematuro con SDR.

Dentro del análisis bivariado encontramos que tanto el SDR (grados I y II), así como el uso de CPAP nasal se asociaron negativamente al riesgo de muerte neonatal. Ello implica que es posible inferir un efecto protector con el uso de CPAP nasal, aunque debe tomarse en cuenta que durante el primer periodo de estudio esta intervención no se llevó a cabo en RN del hospital. Es conveniente realizar nuevos estudios prospectivos que examinen el uso de CPAP nasal en recién nacidos de término con otras patologías respiratorias, aunque basados en nuestros hallazgos, existe un efecto positivo de esta intervención médica. Ahora bien, una posible explicación a la falta de significancia en variables altamente predictoras como el uso de surfactante o la ventilación mecánica, puede deberse a lo reducido del tamaño muestral, de modo que más investigaciones al respecto deben efectuarse en el HIES.

Esto es de vital importancia, ya que se podría identificar factores de riesgo que nos condicionen que el paciente tenga una evolución tórpida y aumentar de manera importante el porcentaje de morbilidad y mortalidad en el servicio de neonatología, por lo que , dentro del esquema de tratamiento médico del paciente con SDR, está una mayor atención y abordaje terapéutico minucioso, así como una revisión constante de cualquier variable antes mencionada para detectar algún problema que condicione mala evolución clínica y aumento en la morbilidad y mortalidad del neonato prematuro con SDR.

Por último, en la Tabla 6 el análisis multivariado mostró que peso al nacer se asoció significativamente con el riesgo de muerte. En este sentido, observamos que por cada 100gr de aumento en el peso del producto habría una disminución cercana al 20% en el riesgo de muerte neonatal, controlando el efecto de las otras covariables estudiadas. Aunque no encontramos significancia estadística, consignamos que por cada semana de vida postnatal el riesgo de muerte disminuyó en 22%. También es importante comentar que al evaluar el efecto de CPAP nasal y VMA, no hallamos significancia estadística, muy probablemente debidos al pequeño tamaño de la muestra o que hubiera un efecto diferencial provocado porque el cPAP solo se empleó en el período 2006-2007, lo que puede provocar un sesgo en el resultado, por ello recomendamos que se examinen nuevos periodos de tiempo y se contraste específicamente el efecto del cPAP.

ANALISIS DE DATOS

Obtenidos los datos vaciadas en hoja de Excel, con cédula de identificación de los pacientes y variables de estudio, se agruparon de manera sistemática, realizaremos Analisis de características de los pacientes con Chi cuadrada. Regresion Logística Bivariada, posteriormente Multivarida para identificar factores de riesgo de muerte. Donde sea necesario se expresará en gráficos.

METODOS MATEMATICOS PARA ANALISIS DE DATOS

Se requirió estudios comparativos entre ambos períodos, mediante la formula de Chi cuadrada y *T de Student*, para mostrar diferencias significativas. Posteriormente Razon de momios no ajustada mediante Regresión Logística Bivariada para reconocer factores de riesgo de muerte. Después para retirar y evitar factores confusores en las variables significativas, realizamos Regresión Logística Multivariada con ajuste de momios para riesgo de muerte neonatal.

ASPECTOS ETICOS

El estudio de investigación no necesitó aspectos eticos de los pacientes, ya que la información recabada y vaciadas en hoja de Excel, con cédula de identificación de los pacientes y variables de estudio, son aceptados en la literatura mundial, sin correr riesgo de daño físico u orgánico en los mismos.

DISCUSION

En nuestra investigación sobre el uso de ventilación mecánica asistida, uso de surfactante pulmonar precoz y la colocación de CPAP nasal postextubación, se discuten varios puntos importantes. Parte de ellos era demostrar el beneficio de este tipo de abordaje terapéutico para disminuir la morbilidad pulmonar neonatal y el aumento en la sobrevida del paciente prematuro con SDR.

Pudimos encontrar que las características principales que condujeron a una buena evolución clínica y ventilatoria era la intervención temprana, la monitorización continua y las frecuentes modificaciones a los parámetros ventilatorios, claro está con conocimientos

previos de ventilación mecánica neonatal, para un destete ventilatorio pronto y extubación con CPAP nasal, con el motivo de prevenir la falla ventilatoria posextubación.

Dentro de las características de los pacientes con SDR mostrados en la tabla 1, contamos con 58 pacientes ingresados al servicio de neonatología según los criterios de inclusión, 99 pacientes excluidos debido a criterios ya estipulados en la metodología. Parte de estos pacientes son foráneos, los cuáles se reporta una mortalidad alta, debido a las condiciones de traslado inconvenientes, mal monitorizados y personal de traslado mal entrenado en estos tipos de patología respiratoria. Por lo que parte de ésta problemática en pacientes prematuros con mala respuesta a la ventilación mecánica y surfactante pulmonar, asociados a la mala evolución clínica, consiste en las condiciones generales con las que arriban al servicio, siendo la mayoría de ellos hipoxémicos, hipercapnicos y acidóticos, factores de riesgo para muerte neonatal y mala respuesta terapéutica. Por esta razón, los pacientes foráneos no eran un grupo de pacientes a estudiar debido a éstas condiciones prehospitalarias que repercutirían definitivamente en el resultado de la investigación.

En cuanto a las variables estudiadas tenemos que el género, la utilización de VMA y vía de nacimiento fueron muy similar a pesar del aumento del número de pacientes en ambos períodos. Sin embargo el uso de surfactante pulmonar se hace presente como una de las variables importantes, ya que al tener una disponibilidad mas temprana de dicha sustancia (38.5% vs 75%), el daño pulmonar por barotrauma debido al manejo ventilatorio agresivo es mucho menor, con mejor respuesta terapéutica y estabilidad cardiopulmonar, disminuyendo en gran parte la morbilidad pulmonar, reflejado esto en los siguientes análisis con un efecto protector hasta del 60%, aunque reiteramos que no hubo significancia estadística y se requiere adicional investigación para probar este hecho. Podemos sin embargo hipotetizar que el uso de surfactante pulmonar iniciado por el servicio de neonatología ha incrementado la sobrevida de pacientes prematuros con SDR y disminución de la mortalidad en nuestro estudio desde un 73% en 2000-2001 hasta un 15.7% en el 2006-2007. Esto en conjunto con otras medidas terapéuticas y conocimientos protocolizados por parte del equipo médico del servicio de neonatología.

Debido a la intervención temprana por parte del equipo médico, la ventilación mecánica asistida, aplicación del surfactante pulmonar de manera precoz, el destete ventilatorio rápido y colocación de CPAP nasal, disminuyen las complicaciones pulmonares, principalmente hipertensión pulmonar persistente con una disminución significativa de 48.1% en 2000-2001 hasta un 3.2% en el 2006-2007. El neumotórax no fue disminuido significativamente, muy probablemente porque anteriormente no se hacía hincapié en este tipo de patología o pasaban desapercibidos como diagnóstico de muerte, con lo que ahora mediante la mínima sospecha en el paciente prematuro con antecedentes previos de hipoxia perinatal y manejo ventilatorio agresivo con mala respuesta terapéutica, corroborándose radiografía de tórax se llega a tal diagnóstico, el cual se reporta sólo en 2 ocasiones, pero observando años y tesis anteriores (Dr Domingo Luis Brena Hernández, 1994) en el servicio de Neonatología, estos se han reducido importantemente hasta un 2.3%, principalmente en pacientes con patología pulmonar subyacente, esta incidencia está muy por debajo de la literatura mundial normalmente mencionada en 5 a 10% de la población neonatal.

El grado de SDR en nuestro trabajo se ve claramente una tendencia hacia los grados menores (I y II) de compromiso pulmonar, siendo estos en el primer período (2000-2001) de 15.3% mientras que en el segundo período (2006-2007) en 53.1%, disminuyendo de forma importante en los grados III y IV en este último período. Es posible que en esta disminución el manejo protocolizado por parte del servicio de GinecoObstetricia para la aplicación de esteroides prenatales haya contribuido favorablemente en la maduración pulmonar y en la disminución en la incidencia de complicaciones cardiopulmonares y neurológicos a corto y mediano plazo.

El peso al nacer fue mayor en los RN del segundo período, teniendo una media de 1523.8grs contra 1446grs, con diferencia de 77.8grs. No obstante que esta diferencia no fue significativa, los hallazgos del análisis multivariado nos orientan a hipotetizar que entre mayor sea la ganancia de peso —por arriba de su percentila normal al nacer (100 a 500grs) —, la disminución del riesgo de muerte puede pasar de un 20 a un 67%. Así también la edad gestacional al nacer 31.4 Vs 32 semanas de gestación fue mayor en el segundo período, con una disminución de riesgo de muerte hasta de 22% por cada semana de vida

postnatal. Ambos factores biológicos pueden haber influido en el aumento de la estancia intrahospitalaria, y en el menor tiempo de ventilación mecánica y/o en CPAP nasal, ya que este tipo de pacientes se encuentra con mayor desarrollo pulmonar, mayor estabilidad torácica y un destete ventilatorio satisfactorio. Con el aumento de la estancia intrahospitalaria se incrementa el factor de sepsis nosocomial, aunque apuntamos que ésta ha disminuido considerablemente en el servicio de neonatología probablemente debido al mejor manejo de catéteres, ya sea umbilicales o periféricos, así como disminución de colocación de catéteres venosos centrales por venodisección, teniendo menos daño en piel y la introducción intravascular de cepas intrahospitalarias agresivas para el neonato prematuro.

Por otra parte, la Displasia Broncopulmonar, dentro de las complicaciones pulmonares, es un marcador importante de sobrevida en pacientes prematuros de peso muy bajo para edad gestacional. Desafortunadamente en el hospital contamos con mala experiencia en pacientes menores de 1000grs, con una mortalidad cerca del 100% (tesis Dr. Hector Manuel Esparza, 2007), sin embargo en los pacientes con peso entre 1000-1500grs, hallamos el mayor porcentaje de esta patología en nuestro medio. Nosotros sin embargo, observamos una reducción del 7.9%, al igual que la hemorragia pulmonar, entre el primer período y el segundo. Como ya hemos comentado anteriormente, todo esto posiblemente relacionado al menor tiempo de ventilación mecánica, menor barotrauma y menor exposición al oxígeno y eventos hipóxicos, así también al manejo de líquidos de manera restringida en el neonato prematuro con patología pulmonar, con menor incidencia de hemorragia pulmonar, reapertura de conducto arterioso y displasia broncopulmonar. Esto se ha venido logrando poco a poco durante estos años, mediante los constantes avances en la fisiopatología y terapéutica médica en la neonatología. En la variable “sin complicaciones” de la misma tabla, existe un aumento significativo hasta de un 83.9%, a diferencia del primer período, siendo la explicación más razonable el uso discriminado de ventilación mecánica, el uso obsesivo de CPAP nasal como paso previo a la intubación endotraqueal en pacientes con SDR leves, y el estricto uso del surfactante pulmonar en pacientes con índice de oxigenación mayores de 15 y/o razón arterioalveolar menor de 0.15 en gasometría arterial. Ya que parte de los eventos súbitos de neumotórax es la mal valoración de dosis de

surfactante basándose solamente en radiografías de torax sin realizar primeramente nuevas gasometrías y conocer índices de oxigenación y razón arterioalveolar de seguimiento.

Debido a que no hubo significancia estadística, los resultados del análisis bivariado deben examinarse con cautela; sin embargo, nuestros hallazgos nos ayudan a hipotetizar que el surfactante pulmonar tiene un factor protector para riesgo de muerte, y mucho más alta (cercana al 100%) es la reducción cuando se usa el CPAP nasal. Por último la severidad del SDR, entre más leve sea el cuadro, mayor efecto protector. Esto viene a complementar la utilidad y la disponibilidad del surfactante pulmonar de manera precoz, colocación de CPAP nasal, ya sea posterior a evento de extubación o como medida primaria en el SDR grado I o II, disminuyendo de manera importante la intubación innecesaria y complicaciones pulmonares asociadas.

El análisis multivariado no arrojó significancia alguna acerca del efecto de las variables complicación pulmonar, vía de nacimiento, sexo y ventilación mecánica, aunque si la variable peso al nacer, aceptado en varios artículos científicos como el factor predictor más poderoso para riesgo de muerte neonatal. Tal y como habíamos mencionado anteriormente, entre mayor se encuentre el peso del paciente dentro de las percentilas normales al nacer, entre 100 y 500grs, el producto responderá adecuadamente a las técnicas ventilatorias, con mejor tolerancia al CPAP nasal, y menores complicaciones pulmonares, con disminución de la mortalidad en un 20 al 67%. La edad gestacional aunque mostró ser un factor protector de riesgo de muerte, por cada semana de vida postnatal, disminuyó el riesgo de muerte hasta un 22%, aunque apuntamos que no fue significativo y nuevas investigaciones en neonatos de este hospital deben efectuarse. La variable de género, vía de nacimiento y surfactante no tuvieron efecto significativo. La ventilación mecánica y el uso CPAP nasal fueron invalidados en el modelo multivariado, nuestra explicación a este hecho es metodológica. el tamaño de la muestra en estudio fue pequeña y no controlamos el efecto potencialmente diferencial mostrado con CPAP nasal, lo que pudo sesgar los resultados observados. Sin embargo, este estudio muestra datos importantes de beneficio con la aplicación de surfactante de manera precoz, la ventilación mecánica asistida de manera menos agresiva y sincronizada, así como la utilidad de CPAP nasal como medida posterior

a extubación o en los casos de SDR leve, los cuales muestra menor morbilidad pulmonar, como lo describe la literatura mundial mostrada en el marco teórico previamente de manera plausible. Lo que continúa para complementar este estudio, es realizar un trabajo de investigación longitudinal, prospectivo, con mayor volumen de muestra, comparando pacientes expuestos a una misma variable, y de esta forma poder hacer correlaciones de riesgo de muerte con variables de CPAP nasal y ventilación mecánica.

CONCLUSION

La ventilación mecánica asistida, en conjunto con aplicación de surfactante pulmonar de manera precoz, colocación posterior de CPAP nasal, son medidas significativas para prevenir complicaciones pulmonares, así como la disminución de la mortalidad y aumentar factores protectores de riesgo de muerte neonatal de acuerdo a la literatura mundial neonatológica. Dentro de los resultados más significativos contamos que el mayor peso para edad gestacional y aumento de semanas de vida postnatal, se asocia con disminución de mortalidad desde un 20 al 67%. Es necesario examinar nuevamente el efecto de CPAP nasal en posteriores estudios, para ello recomendamos aumentar el tamaño de muestra, así como diseñar estudios prospectivos y longitudinales para ajustar los niveles de confianza amplios en el estudio, corroborar los riesgos de muerte para CPAP nasal y ventilación mecánica asistida en los pacientes prematuros con SDR. Además, mejorar el equipo tecnológico y disminuir el riesgo de muerte neonatal en pacientes prematuros con SDR.

RECOMENDACIONES

Se recomienda el uso de ventilación mecánica asistida, aunado a la aplicación de surfactante de manera precoz, y la extubación exitosa con CPAP nasal, conforme la literatura mundial en neonatología.

Así también, necesitamos mejor equipo tecnológico en cuanto a aparatos ventilatorios, mayor disponibilidad y colocación de manera obsesiva de CPAP nasal, además de monitorización continua con aparatos electrónicos ideales para pacientes prematuros de muy bajo peso al nacer.

Reconocer factores de riesgo de muerte neonatal, identificar características que aumenten la incidencia en complicaciones pulmonares, y ofrecer factores protectores al prematuro con SDR para mejorar sobrevida y disminución de mortalidad neonatal.

BIBLIOGRAFIA

1. Prematurez. Un enfoque perinatal. Roberto Ahued Ahued. Editorial ETM. Instituto Nacional de Perinatología. 1er Edición. 2004.
2. Cuidados del Recién Nacido de Alto Riesgo. Klaus y Fanaroff. Editorial McGraw Hill. 5ta Edición. 2001.
3. Perfil epidemiológico de la mortalidad neonatal en Tabasco. México 1999-2004. Carlos Mario de la Cruz Gallardo. Horizonte Sanitario. Salud pública. Vol 5; No. 3; Sep-Dic. 2006.
4. Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano. *Salud Perinatol.* Mortalidad neonatal en recién nacidos de muy bajo peso. Diciembre 2001. ISSN 0797 – 3896.
5. Avery's Disease of the Newborn. Respiratory distress in the Preterm Infant. Chapter 47. Edit. Elsevier. 8th. Edition. 2006.
6. Fetal to Neonatal Maladaption: Sunil K. Sinha, Steven M. Donn. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. Vol. 11; Pag: 166-173. 2006.
7. Ismeta Kalkan, Suada Hedjic: Surfactant administration in preterm infants with RDS. *Signa Vitae*; 2(1): 21-24. 2004.
8. Steven M. Donn and Sumil K. Sinha: manual of the Neonatal Respiratory Care. Edit. Mosby. 2th. Edition. 2006.
9. Robert H. Perelman, Mari Palta: Discordance between male and female deaths due to the respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1986; 78; 238-242.
10. Rodrigo Ramírez Fernández: Síndrome de Dificultad Respiratoria. Edición de neonatología Hospital Clínica Universidad de Chile; Cap. 19; Publicación Noviembre 2001.
11. Ricardo J. Rodríguez, MD: Management of respiratory distress syndrome. An Update. *Respir Care* 2003; 48(3): 279-286.
12. Goldsmith, Karotkin: Ventilación a presión positiva. Ventilación mecánica neonatal. Edit. Distribuna. Bogotá, Colombia. 1er edición. 2005.
13. Arun Kumar and V. Bhatnagar: Respiratory Distress in Neonates. *Indian Journal of Pediatrics*. Volumen 72. Pag: 425-428. May 2005.
14. Oma Flidel-Rimon, Eric S. Shinwell: Respiratory Distress in the Term and Near-term Infant. *Neoreviews*. Vol. 6. June 2005.

15. Jalal M. Abu-Shaweesh: Maturation of respiratory reflex response in the fetus and neonate. *Seminars in Neonatology*. (2004) 9, 169-180.
16. Elaine B. St. John and Waldemar A. Carlo: Respiratory distress Syndrome in VLBW Infants. Changes in Management and Outcomes Observed by the NICHD Neonatal Research Network. *Seminars in Perinatology*, Vol 27, No 4 (August), 2003: pp 288 – 292.
17. Jobe AH. Lung Development. In: Martin RJ, Fanaroff AA, eds. Neonatal-perinatal Medicine. Disease of the Fetus and Infant. St Louis: Mosby; 1997, pp 1019 – 1040.
18. Thierry Lacaze-Masmonteil: Exogenous surfactant therapy: newer developments. Review article. *Seminars in Neonatology* (2003) 8, 433 – 440.
19. Goerke J. Pulmonary surfactant: functions and molecular composition. *Biochem Biophys Acta*. 1998; 1408: 79 – 89.
20. Veldhuizen R, Nag K, Orgeis S et al. The role of lipids in pulmonary surfactant components. *Biochem Biophys Acta* 1998; 1408: 90 – 108.
21. Dan L. Stewart, MD: Update on Respiratory Distress Syndrome of the Neonate. *North American Pharmacotherapy*. 2004 – Issue 2.
22. Arturo Vargas Origel, Dr: Surfactante pulmonary Fisiología. PAC Neonatología. Modalidades de manejo respiratorio de la insuficiencia respiratoria. 2005.
23. Carlton DP, Cho SC, Davis P et al: Surfactant treatment at birth reduces lung vascular injury and edema in preterm lambs. *Pediatr Res* 1995; 37: 265-70.
24. Soll RF, Morley CJ: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD000510.
25. Speer CP, Halliday HL. Surfactant therapy in the newborn. *Current Paediatrics* 1994; 4:5-9.
26. Yost CC, Soll RF: Early versus delayed selective surfactant and treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001456.
27. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *New England Journal of Medicine* 1993; 328:861-8.
28. Mohammad Ali Attar and Steven M. Donn: Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Seminars of Neonatology*. 2002; 7: 353-360.
29. JM Delgadillo – Avendaño: Estudio endoscópico de las consecuencias del síndrome de dificultad respiratoria neonatal. *Revista Mexicana de Pediatría*. Vol. 69, Núm 6, Nov-Dic 2002. pp 234-238.

30. Thomas P. Strandjord, MD: Respiratory Distress Syndrome and Maternal Birth Weight Effects. *Obstetrics and Gynecology*. Vol 95, No. 2, February 2000.
31. Ministerio de Salud. Guía Clínica. Prevención Del Parto Prematuro. 1er Edición. Santiago: Minsal. 2005
32. Lucky Jain, MD: Physiology of Fetal Lung Fluid Clearance and the Effect of Labor. *Seminar in Perinatology*. 30:34 – 43. 2006.
33. Daphne E. deMello: Pulmonary pathology. *Seminars in Perinatology*. (2004). 9; 311-329.
34. Valls-i-Soler A, Fernandez-Ruanova B, Lopez-Heredia y Goya J, et al: A randomized comparison of surfactant dosing via a dual lumen endotracheal tube in respiratory distress syndrome. The Spanish Surfactant Collaborative Group. *Pediatrics*, 1998 Apr; 101 (4): E4.
35. David Sweet, MD: European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat. Med*. 35 (2007) 175-186.
36. Soll RF: Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2): CD 000141.
37. María Antonieta Rivera – Rueda: Análisis de la mortalidad precoz en el Instituto Nacional de Perinatología. *Perinatol Reprod Hum* 2005; 19: 13 – 21.
38. Modi N, Lewis H, Al-Naqeeb N, et al: The effects of repeated antenatal glucocorticoid therapy on the developing brain. *Pediatr Res* 2001; 50: 581-5.
39. Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lin HM: Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics* 1999; 104: 104: 1258-63.
40. Crowley P: Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004. Issue 4.
41. Steven M. Donn, Sunil K. Sinha: Can mechanical ventilation strategies reduce chronic lung disease?; *Seminars in Neonatology*. 2003; 8; 441-448.
42. Greenough A, Milner AD, Dimitriou G: Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *The Cochrane Library*. Issue 4. 2002.
43. Johnson AH, Peacock JL, Greenough A, Marlow N, Limb ES, Marston L, Calvert SA; United Kingdom Oscillation Study Group. High frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2002; 347 (9): 633-642.

44. Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, Hudak ML, Aschner JL, Shoemaker CT: Neonatal ventilation study group. High frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 347(9): 643-652.
45. Steven M Donn, MD; Sunil K Sinha, MD PhD: Invasive and Noninvasive Neonatal Mechanical Ventilation. *Respiratory Care*. April 2003. Vol 48(4): 426-439.
46. A. Greenough: Nuevas tendencias en ventilación mecánica. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 121-126.
47. Sandra F, Ancora G, Lanzón A, et al: Prophylactic nasal continuous positive airways pressure in newborns of 28-31 weeks gestation; multicentre randomized controlled clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed. 2004; 89(5): F394-8.
48. Recomendaciones para uso de CPAP en recién nacidos pretérmino. Comité de Estudios Fetoneonatales (CEFEN). *Arch argent pediatr* 2001; 99(5)/451.
49. Wung JT, Driscoll JM Jr., Epstein RA, Hyman AI: A new device for CPAP by nasal route. *Crit Care Med* 3: 76, 1975.
50. Chernick V: Continuous distending pressure in HMD: Devices, Disadvantages and Daring. *Pediatrics* 52: 114, 1973.
- 51.- Dr. Lidio Angel Guzmán Reyes. Guía clínica para el manejo de la presión positiva continua a la vía aérea (CPAP) en el recién nacido pretérmino. Guía CPAP INPer. 2003.

ANEXOS

Tabla 1. Diagrama de Tamaño y Selección de Muestra

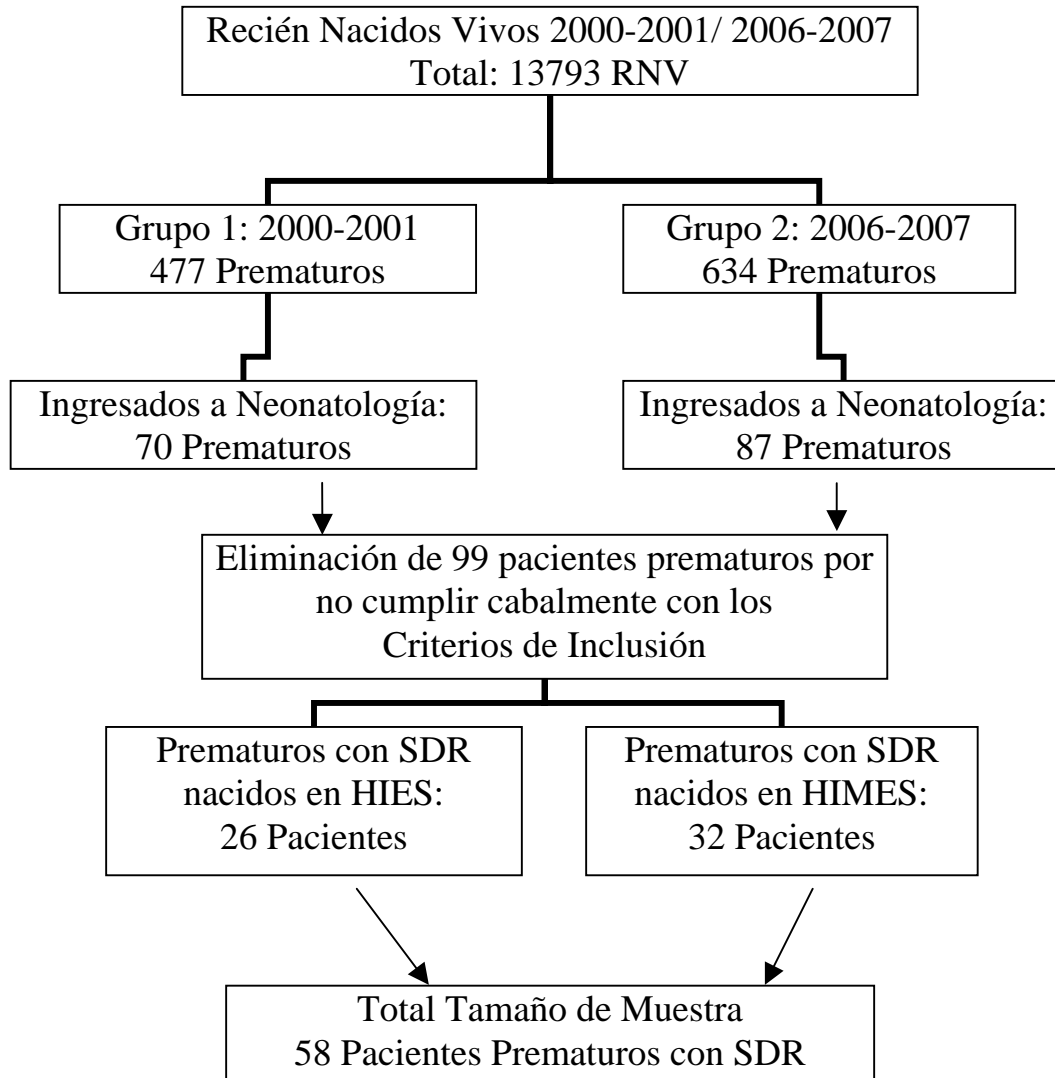


Tabla 2. Descripción de las características de los pacientes con SDR

<i>Variables</i>		No. de pacientes.		<i>Valor p</i>
		<i>2000-2001</i>	<i>2006-2007</i>	
		<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
1 Género	Mas.	14 (53.8)	16 (50)	0.7976
	Fem.	12 (46.2)	16 (50)	
2 VMA*	Si	24 (92.3)	25 (78.1)	0.1667
	No	2 (7.7)	7 (21.9)	
3 Surfactante	Si	10 (38.5)	24 (75)	0.0074*
	No	16 (61.5)	8 (25)	
4 Complicación Pulmonar	Si	18 (69.2)	5 (15.6)	<0.0001*
	No	8 (30.8)	27 (84.3)	
5 nCPAP*	Si	0	26 (81.2)	<0.0001
	No	26 (100)	6 (18.8)	
6 Vía Nacimiento	Vaginal	8 (30.8)	7 (21.8)	0.5504
	Cesárea	18 (69.2)	25 (78,2)	
7 Grado SDR*	I-II	4 (15.3)	17 (53.1)	0.0054
	III-IV	22 (84.7)	15 (46.9)	
8 Defunciones	Si	19 (73)	5 (15.7)	<0.0001
	No	7 (27)	27 (84.3)	

* VMA: Ventilación Mecánica Asistida

nCPAP: Presión Positiva Continua de las Vías Aéreas Nasal.

SDR: Síndrome de Dificultad Respiratoria.

Fuente: Archivo Clínico y Bioestadística HIES

Tabla 3. Descripción de las características de los pacientes con SDR en ambos períodos.

Variable	Media 2000-01	Media 2006-2007	Valor de P
<i>Peso</i>	1446.0	1523.8	0.4727
<i>FUM</i>	31.4	32.0	0.2443
<i>DEIH*</i>	12.3	23.2	0.0322
<i>Días VMA</i>	4.4	3.6	0.4687
<i>Días nCpap*</i>	0.0	1.6	<0.0001

T de *Student* para varianzas no iguales.

* Días de Estancia Intrahospitalaria.

nCPAP: Presión Positiva Continua de las Vías Aéreas Nasal.

Fuente: Archivo Clínico y Bioestadística HIES.

TABLA 4. Frecuencia y Porcentaje de Ocurrencia de Complicaciones Pulmonares en Años Comparativos					
Complicaciones	2000-2001		2006-2007		Valor de p
	n=27	%	n=31	%	
1 Neumotórax	1	3.7	2	6.5	1
2 Displasia Broncopulmonar	3	11.1	1	3.2	0.3292
3 Hemorragia Pulmonar	3	11.1	1	3.2	0.3292
4 Hipertensión Pulmonar Persistente	13	48.1	1	3.2	0.0003
5 Enfermedad Pulmonar Intersticial	1	3.7	0	0.0	0.4655
6 Sin complicaciones	6	22.2	26	83.9	0.0001

* Prueba de X^2 para igualdad de proporciones

Fuente: Archivo Clínico y Bioestadística HIES.

**TABLA 5. Análisis Bivariado para Riesgo de Muerte Neonatal.
HIES. 2000-2001, 2006-2007**

Variable	RM ^{1/}	X ²	IC95%
Surfactante (1=Si)	0.4	< .0001	0.13 - 1.18
uso CPAP (1=Si)	0.006	< .0001	0.00 - 0.11
VMA (1=Si)	12.9	< .0001	0.69 - 240.16
Complicación Pulmonar (1=Si)	22.04	< .0001	5.61 - 86.55
Tipo nacimiento (1=vaginal)	2.8	< .0001	0.83 - 9.37
SDR (1=I/II)	0.012	< .0001	0.00 - 0.23
Género (1=Masculino)	1.57	< .0001	0.54 - 4.52
Edad Gestacional (1=28/30)	7.71	< .0001	2.35 - 25.30

RM^{1/} razón de momios sin ajustar

X² chi cuadrada

IC intervalo de confianza

Fuente: Archivo Clínico y Bioestadística HIES.

**Tabla 6. Modelo Multivariado para Riesgo de Muerte Neonatal.
HIES. 2000-2001, 2006-2007**

VARIABLE	COEF BETA	STDERROR	RM	RM IC 95%
SEX (1=SI)	-0.85	0.67	0.43	(0.11, 1.59)
SDG (1 SEM)	-0.21	0.20	0.81	(0.54, 1.21)
PESONAC (1 GR)	-0.0021	0.0010	0.9979	(0.99, 0.99)
SURFACT (1=SI)	0.99	0.65	2.70	(0.76, 9.57)
VIANAC (1=VAG)	1.05	0.76	2.87	(0.64, 12.74)

Log likelihood = -30.456297

LR chi2(5) = 17.76

Prob mayor chi2 = 0.0033

Pseudos R2 = 0.2257

Fuente: Archivo Clínico y Bioestadística. HIES.