

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR.  
FACULTAD MULTIDISCIPLINARIA DE OCCIDENTE.  
ESCUELA DE POSGRADOS**



**“ APLICACIÓN DE SURFACTANTE TEMPRANO PARA REDUCIR EL USO DE VENTILACION MECANICA INVASIVA EN RECIEN NACIDOS MENORES DE 34 SEMANAS O CON PESO MENOR DE 1500 GRAMOS EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE MAYO 2014-OCTUBRE 2014 EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS DE SANTA ANA “**

**PRESENTADO POR:**

**DRA. KATYA JAZMIN MARTINEZ HERNANDEZ**

**DRA CLAUDIA VERONICA SALINAS LOPEZ**

**TESIS PARA OPTAR AL POSGRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

**ASESOR DE TESIS: DR. ROLANDO ERNESTO ARTEAGA CASTRO**

**DICIEMBRE 2014**

**SANTA ANA**

**EL SALVADOR**

**CENTROAMERICA.**

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**AUTORIDADES**



**RECTOR:**

**INGENIERO MARIO ROBERTO NIETO LOVO.**

**VICE-RECTORA ACADEMICA:**

**MSD ANA MARIA GLOWER DE ALVARADO.**

**VICE-RECTOR ADMINISTRATIVO:**

**MAE. OSCAR NOE NAVARRETE ROMERO.**

**SECRETARIA GENERAL:**

**DOCTORA ANA LETICIA ZAVALA DE AMAYA.**

**FISCAL GENERAL:**

**LICENCIADO FRANCISCO CRUZ LETONA.**

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**AUTORIDADES**



**DECANO:**

**MASTER RAUL ERNESTO AZCÚNAGA LOPEZ.**

**VICEDECANO:**

**ING. WILLIAM VIRGILIO ZAMORA GIRON.**

**SECRETARIO DE FACULTAD:**

**LICENCIADO VICTOR HUGO MERINO QUEZADA**

**DIRECTOR DE LA ESCUELA DE POSGRADO:**

**INGENIERO MED. MAURICIO ERNESTO EGUIZABAL GARCIA.**

**COORDINADOR GENERAL DEL PROCESO DE GRADO:**

**MSC. ELADIO ZACARIAS ORTEZ**

**COORDINADOR GENERAL DE LAS ESPECIALIDADES MÉDICAS:**

**DR. FREDY SERMEÑO MENDEZ.**

**COORDINADOR DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA:**

**DR. RENÉ ALFONSO MUÑOZ BELTRAN.**

## AGRADECIMIENTOS.

Este trabajo en primer lugar se lo queremos dedicar a Dios Todopoderoso, que durante todo este tiempo nos estuvo acompañando, iluminando y guiando para llegar a su realización.

Además fue realizado bajo la supervisión y el apoyo teórico por parte del Dr. Rolando Ernesto Arteaga Castro, MSC. Eladio Zacarías Ortez, y la valiosa colaboración del Dr. René Alfonso Muñoz Beltrán a quienes expresamos nuestro más sincero y profundo agradecimiento en la realización de este estudio.

Agradecimiento en especial para nuestra familia que siempre nos apoyó y brindo todo su amor y ánimo para seguir adelante en la realización de esta investigación.

A todas las personas que directa o indirectamente contribuyeron a este logro Dra. Marisela Moran neonatóloga, personal de enfermería, personal de estadística, médicos residentes, Jefe del departamento de neonatología, médicos agregados, médicos de Staff entre otros.

## INDICE

## PÁG

INTRODUCCION .....	VII
CAPITULO1: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
1.1 Tendencia del problema.....	3
1.2 Relación de problema con otros problemas.....	3
1.3 Preguntas de investigación.....	4
1.2 Justificación.....	5
1.3Objetivos de la investigación.....	6
CAPITULO 2: FUNDAMENTACION TEORICA.....	7
2.1 Generalidades.....	7
2.2 Agente tensioactivo durante el desarrollo pulmonar fetal normal.....	9
2.3 Composición y metabolismo del agente tensioactivo.....	10
2.4 Controversia acerca de la definición de síndrome de.....	13
distress respiratorio	
2.4.1 Factores que influyen sobre la actividad del agente.....	15
tensioactivo en el pulmón pretermino	
2.4.2 Inactivación del agente tensioactivo.....	16
2.4.3 Activación del agente tensioactivo.....	16
2.4.4 Distribución del agente tensioactivo con el tratamiento.....	17
2.4.5 ¿Cuándo debe administrarse el agente tensioactivo?.....	20
2.5 Survanta y sus generalidades.....	21
2.5.1 Indicaciones.....	22
2.5.2 Dosis y vías de administración.....	22
2.5.3 Acción farmacológica.....	23
2.5.4 Efectos adversos.....	23

CAPITULO 3: DISEÑO METODOLÓGICO.....	24
3.1 Tipo de estudio.....	24
3.2 Diseño de la investigación.....	24
3.3 Universo, muestra y criterios de inclusión- exclusión de la muestra....	25
3.4 Matriz de operacionalizacion de Variables.....	26
3.5 Instrumento de recolección de datos.....	28
3.6 Plan de tabulación y procesamiento de datos.....	29
CAPITULO 4. ANALISIS E INTERPRETACION DE DATOS.....	29
4.1 CONCLUSIONES.....	35
4.2 RECOMENDACIONES.....	36
Referencias bibliográficas.....	38
ANEXO 1. CRONOGRAMA DE INVESTIGACION.....	40
ANEXO 2. PROPUESTA DE LA INVESTIGACION.....	41
ANEXO 3. FORMULARIO DE RECOLECCION DE DATOS.....	42

## INTRODUCCION

La terapia con agente tensioactivo (Surfactante) es el estándar de atención de los recién nacidos pre término y se basa en numerosos ensayos clínicos controlados aleatorizados y en datos epidemiológicos que demuestran la disminución de la tasa de mortalidad tras la introducción de los tratamientos con agente tensioactivo para el síndrome de dificultad respiratoria en los estados unidos en 1990. Sin embargo todavía quedan preguntas y controversias acerca de la mejor manera de usar esta terapia tan eficaz y de la identificación de las poblaciones que la necesitan.

Es importante tener en cuenta que en nuestro medio específicamente en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital San Juan de Dios de Santa Ana nacen cada mes aproximadamente un 14% de prematuros menores de 34 semanas a los cuales se les cumple agente tensioactivo en sus primeras horas de vida ; lo cual condiciona su evolución posterior ; aunque hay que tomar en cuenta que contribuyen muchos factores para lograr la evolución satisfactoria de cada paciente , hemos considerado por lo tanto importante ; el estudiar la evolución de los recién nacidos menores de 34 semanas o con un peso inferior de 1500 gramos que nacieron en el período de mayo- octubre 2014 a los cuales fue posible cumplirles agente tensioactivo en los primeros 30 minutos postparto.

En el siguiente trabajo de investigación en el capítulo I presentamos la situación problemática que plantea el nacimiento de un recién nacido pre término tanto , en su manejo complejo ,como en el costo humano y económico que conlleva inmerso ,además se describe que la tendencia de nacimientos prematuros que se presentan en el hospital San Juan de Dios Santa Ana en el período estudiado es entre un 9%-14% , todo esto nos lleva a plantearnos las siguientes preguntas ¿ Es posible reducir el uso de ventilación mecánica al implementar el uso temprano de agente tensioactivo?, ¿ Es importante implementar el uso de agente tensioactivo en el momento del parto? Preguntas que responderemos en el transcurso del trabajo. A continuación exponemos nuestra justificación en la elaboración de dicha problemática y los objetivos planteados.

En el capítulo II se expone brevemente la historia del uso de agente tensioactivo y algunas generalidades sobre su utilización, posteriormente se describen los nombres comerciales con los cuales se pueden encontrar seguido de sus indicaciones, dosis y vías de administración; así como los efectos adversos que conlleva su uso, a continuación se describe al agente tensioactivo durante el desarrollo pulmonar fetal su composición y metabolismo y la controversia acerca de su uso en el prematuro.

En el capítulo III se presenta el diseño metodológico de la investigación en donde se describe como se recolectan los datos de los expedientes clínicos de los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión; así como los días de utilización de ventilación mecánica invasiva y los factores que contribuyen al fracaso de la reducción del uso de ventilación mecánica invasiva.

Es de sumo interés por lo tanto, para el grupo de investigación comprobar que la aplicación de surfactante temprano en sala de partos o neonatos dentro de los primeros treinta minutos reduce el uso de ventilación mecánica invasiva en prematuros menores de 34 semanas y recién nacidos menores de 1500 gramos tomando como muestra la población de recién nacidos del hospital San Juan de Dios de Santa Ana, durante el periodo de mayo del 2014 a octubre del 2014 y además aportar información que permita analizar con mayor claridad los usos y ventajas de la aplicación temprana de surfactante y como esta medida puede beneficiar a los neonatos.

## CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

### 1.1 TENDENCIA DEL PROBLEMA.

Es importante conocer y tener en cuenta que en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital San Juan de Dios de Santa Ana se atienden en promedio un 9%-14% de recién nacidos prematuros menores de 34 semanas o con peso menor de 1500 gramos mensualmente, hijos de madres que son en su mayoría referidas de otros centros hospitalarios periféricos por alguna patología agregada que desencadena el trabajo de parto y finaliza con el nacimiento de un recién nacido pre término quien requiere de atención especial incluida la ventilación mecánica y también pacientes embarazadas que son recibidas ya con trabajo de parto avanzado, en unidad de emergencia del área de Ginecología y obstetricia, lo cual imposibilita el ser referidas a un Hospital de tercer nivel verificando partos de recién nacidos prematuros , los cuales en su mayoría necesitan algún tipo de soporte respiratorio; por lo que es de vital importancia proporcionarles la mejor atención posible. Dentro de los principales problemas a los que se enfrenta un prematuro esta la inmadurez pulmonar y por consiguiente falta de surfactante natural desarrollando un síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido que conlleva a la gran necesidad de ventilación mecánica asistida; la cual entre más invasiva resulte , más complicaciones fatales hay en este grupo de riesgo como son las infecciones nosocomiales las cuales terminan desencadenando una respuesta inflamatoria sistémica que lleva a una sepsis y esto a una coagulación intravascular diseminada que culmina en un Shock séptico que termina con la vida de este grupo de recién nacidos .

### 1.2. RELACION DEL PROBLEMA CON OTROS PROBLEMAS.

El uso de agente tensioactivo utilizado en forma temprana en sala de partos o en el servicio de neonatología dentro de los primeros quince a treinta minutos posteriores al nacimiento, en los recién nacidos con edad gestacional menor de treinta y cuatro semanas o con peso menor de mil quinientos gramos ha demostrado que reduce la tasa de mortalidad al disminuir los días de uso de ventilación mecánica invasiva

prolongada , entendiéndose como ventilación prolongada aquella con duración mayor de siete días, lo cual reduce a su vez la incidencia de neumotórax , displasia broncopulmonar e infecciones nosocomiales ;el agente tensioactivo(surfanta), medicamento que es utilizado según los estándares actuales de manejo para este tipo de pacientes aunque no en su cumplimiento temprano como se está pretendiendo implementar con esta investigación por lo que es de vital importancia que personal calificado utilice agente tensioactivo y posteriormente apoye dicho tratamiento con el uso de ventilación menos invasiva como el uso de CPAP; disminuyendo por consiguiente los días de estancia hospitalaria de los pacientes y los costes de su manejo y desarrollo de efectos adversos o complicaciones en comparación con los recién nacidos que no tienen acceso al uso de surfactante temprano.

### 1.3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.

Para nuestra propuesta es importante como grupo de investigación formularnos las siguientes preguntas.

¿Cómo disminuimos esta problemática ¿ ¿Cómo mejoramos la respuesta ventilatoria de los recién nacidos prematuros ¿ Cómo disminuimos la mortalidad y morbilidad de estos pacientes ¿ Es aquí donde entra en acción el uso temprano de agente tensioactivo (surfactante) exógeno en los primeros 15-30 minutos posterior al nacimiento, pero ¿qué hace o cómo actúa el agente surfactante? la respuesta es sencilla los surfactantes pulmonares exógenos son agentes tensioactivo, es decir que disminuyen la tensión superficial en la interface aire-líquido de los alvéolos pulmonares del recién nacido, estableciendo una mejor dinámica pulmonar y mejor oxigenación, al incrementar la capacidad residual funcional, el volumen pulmonar, la "compliance" y disminuyendo el edema alveolar, en cuadros clínicos que cursan con déficit de surfactante endógeno. Lo cual al final conlleva a una mejor respuesta por parte del recién nacido ya sea, tolerando el uso de ventilación mecánica no invasiva CPAP nasal o reduciendo el uso de ventilación mecánica invasiva .

## 1.2. JUSTIFICACION.

Los recién nacidos prematuros y de bajo peso se caracterizan porque en su mayoría presentan dificultad respiratoria y necesidad de ventilación mecánica invasiva, debido a la inmadurez pulmonar que existe a esta edad ;una de las medidas terapéuticas que ha demostrado significativamente la disminución de la ventilación mecánica invasiva ha sido el uso temprano del agente tensioactivo conocido también como surfactante el cual ayuda a lograr una madurez pulmonar que conlleva consigo la adecuada ventilación de los pulmones ; por lo que estudios recientes demuestran que al aplicarlo de forma temprana en sala de partos o el servicio de neonatología en los primeros quince a treinta minutos disminuye el uso de ventilación mecánica y mejora la calidad de vida de estos pacientes; por lo que su uso se está convirtiendo cada día en una norma estricta dentro de los manejos terapéuticos de dichos pacientes. Por esta razón la finalidad que se persigue con dicho estudio descriptivo que se ha realizado en esta oportunidad es incentivar a los médicos residentes de los años venideros a realizar un estudio analítico experimental a doble ciego donde quede mejor documentado que el uso de surfactante temprano, disminuye los días de ventilación mecánica e implementar de esta forma en las guías nacionales del ministerio de salud esta práctica temprana que ayudaran a mejorar la calidad de vida y disminuir la mortalidad neonatal, ya que como bien esta descrito en las normas institucionales el uso de surfactante en los recién nacidos menores de 34 semanas o con un peso menor de 1500 gramos nuestro estudio pretende demostrar como el uso temprano, llámese a esto cumplir surfactante en los primeros 30 minutos postparto, reduce el uso de ventilación mecánica, lo cual a su vez disminuye toda una serie de factores que contribuyen a la muerte de este grupo de neonatos ;este aporte se pretende difundir a todos los médicos residentes de pediatría y médicos neonatólogos del servicio de Neonatos del Hospital san Juan de Dios de Santa Ana bajo el consentimiento del jefe del departamento de pediatría y jefe del servicio de neonatología, mediante charlas y presentaciones estadísticas de los hallazgos apoyándonos en la asociación pediátrica y de neonatología de Occidente .

## 1.3 OBJETIVOS

### GENERAL

Conocer si la aplicación de surfactante temprano reduce la necesidad de ventilación mecánica invasiva en prematuros menores de 34 semanas o menores de 1500 gramos.

### ESPECIFICOS

1. Estimar el número de pacientes a los cuales se les aplico surfactante en los primeros quince a treinta minutos postnatales que necesitaron la aplicación de ventilación mecánica o CPAP.
2. Verificar el número de días de uso de ventilación mecánica invasiva de los niños a los cuales se les aplico surfactante temprano.
3. Conocer la morbimortalidad de los pacientes que se les aplico surfactante y necesitaron ventilación mecánica o CPAP.

## CAPITULO 2: FUNDAMENTACION TEORICA.

### 2.1 GENERALIDADES.

Desde 1980 se ha usado la terapia con surfactante pulmonar exógeno para la enfermedad de membrana hialina (EMH) del recién nacido prematuro. Posterior a ello, múltiples estudios en animales de experimentación y en seres humanos han demostrado que la oxigenación, ventilación, morbilidad y mortalidad en este padecimiento han mejorado significativamente en países latinoamericanos se ha observado la misma respuesta a esta modalidad terapéutica en cuanto a ventilación y oxigenación, no así en la morbimortalidad. Los surfactantes que se han utilizado por vía traqueal han sido los de origen biológico (líquido amniótico humano y los obtenidos de pulmón bovino, porcino y de cordero) y los sintéticos. Survanta (Beractant, Laboratorios Ross, E.U.A.) es un extracto natural de pulmón bovino, siendo uno de los surfactantes más utilizados en el mundo occidental, de gran efectividad demostrada en múltiples ensayos clínicos, por lo que es uno de los productos más frecuentemente utilizados en nuestro medio.

Se ha demostrado que los surfactantes derivados de animales o surfactantes naturales son más efectivos y tienen menor número de complicaciones que el surfactante sintético. Existen múltiples estudios que comparan el surfactante sintético (Exosurf) con surfactantes naturales como el bovino (Survanta) y el porcino (Curosurf), sin embargo sólo identificamos un estudio publicado en la literatura médica que hiciera una comparación directa entre el surfactante bovino y el porcino, utilizando el surfactante porcino de fabricación europea.

En otros países el uso de surfactante pulmonar exógeno ha disminuido significativamente (30% aproximadamente) la mortalidad y morbilidad del padecimiento, En países latinoamericanos por múltiples problemas de infraestructura, cifras similares de eficacia han sido difíciles de reproducir. Por otra parte, el precio del producto norteamericano se encuentra fuera del alcance de muchas instituciones de salud, por lo que a veces es difícil adquirirlo y tenerlo disponible para su uso de emergencia.

En países en desarrollo, las muertes neonatales representan más de un tercio de todas las muertes. Las tasas de mortalidad son muy altas en el período neonatal temprano: entre el 25% y el 45% de las muertes ocurren en las primeras 24 horas de vida y alrededor del 75% se producen durante la primera semana después del nacimiento.

El momento de la administración del surfactante exógeno parece ser crucial, ya que se ha demostrado que los neonatos que reciben surfactante profiláctico (administrado inmediatamente después del parto, antes de que el neonato desarrolle dificultad respiratoria) presentan mejores resultados que aquellos que reciben surfactante de rescate (administrado solamente a los que desarrollan dificultad respiratoria). (Lawn JE, Cousens S, Zupan J, for the Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *The Lancet* 2005;365:891-900).

En lugares de escasos recursos, el uso profiláctico de surfactante es inasequible debido a su alto costo. Por lo tanto, es importante saber si el momento de la administración de surfactante como terapia de rescate (es decir, su uso en neonatos con signos de dificultad respiratoria) marca una diferencia en la morbimortalidad neonatal. El objetivo de la revisión Cochrane es presentar un resumen de los hallazgos de un metanálisis de estudios que compararon la administración temprana versus tardía de surfactante en recién nacidos prematuros.

El costo alto de los surfactantes y el número limitado de camas en la unidad de cuidados intensivos para ventilación mecánica pueden afectar de manera adversa la aplicabilidad de esta intervención en lugares de escasos recursos. . (Zupan J, Aahman E. Perinatal mortality for the year 2000: estimates developed by WHO. Geneva: World Health Organization, 2005).

La terapia con agente tensioactivo (surfactante) es el estándar de la atención de los recién nacidos pre término, y se basa en numerosos ensayos clínicos controlados y aleatorizados y en datos epidemiológicos que demuestran la disminución de la tasa de mortalidad tras la introducción de los tratamientos con agentes tensioactivo para

el síndrome de dificultad respiratoria en los Estados Unidos en 1990. Sin embargo, todavía quedan varias preguntas y controversias acerca de la mejor manera de usar esta terapia tan eficaz y de la identificación de las poblaciones que la necesitan. El fundamento para comprender la forma de utilizar el agente tensioactivo en forma óptima es a través de la experimentación sobre su función y sus efectos sobre el pulmón en vías de desarrollo. (Sege N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD007836; DOI: 10.1002/14651858.CD007836.)

## 2.2 AGENTE TENSIOACTIVO DURANTE EL DESARROLLO PULMONAR FETAL NORMAL.

El pulmón fetal humano experimenta tabicación primaria para formar alrededor de veinte ramas binarias de las vías aéreas antes de la semana 20 de edad gestacional. Las ramas de las vías aéreas distales se convierten en sáculos que se dividen y se vascularizan entre la semana 22 y la semana 36.

En condiciones normales, la tabicación secundaria (alveolización) comienza entre la semana 32 y 34 en el pulmón humano. A pesar de la estructura sacular inmadura del pulmón, cuando es posible que un niño de las de 23 semanas de edad gestacional sobreviva, las células tipo II que se producen y secretan el agente tensioactivo son bastante inducibles. El agente tensioactivo es un agregado complejo de fosfolípidos y proteínas específicas que pueden caracterizarse por su composición o por sus funciones biofísicas. Los componentes lipídicos biofísicamente activos principales son las fosfatidilcolinas saturadas, que pueden medirse en el líquido amniótico para relacionar su concentración con la de esfingomielina y evaluar la maduración pulmonar en forma clínica a través del índice L/E. En condiciones habituales, la maduración pulmonar sólo se confirma si el índice L/E es  $>2$  y si se identifica fosfatidilglicerol en el líquido amniótico. En el pulmón fetal normal, no se secreta una cantidad suficiente de agente tensioactivo para evitar el síndrome de dificultad respiratoria hasta alrededor de la semana 35 de edad gestacional. Sin embargo, el síndrome de dificultad respiratoria es infrecuente en la semana 35 después de un

trabajo de parto espontáneo, y podría no desarrollarse a edades gestacionales muy tempranas, porque el agente tensioactivo (y tal vez la maduración estructural de los pulmones) podría inducirse en periodos muy precoces de la gestación. Para comenzar a entender las relaciones entre el agente tensioactivo y la prematuridad y las respuestas terapéuticas, deben explicarse el metabolismo complejo y las interacciones entre el agente tensioactivo y el pulmón pretérmino. (Alan H. Jobe fundamentos de las estrategias terapéuticas clínicas, Gluck y cols, Kulovich y cols. Pryhuber y cols pag74-78,2006)

### 2.3. COMPOSICION Y METABOLISMO DEL AGENTE TENSIOACTIVO.

En los animales y en los seres humanos adultos el agente tensioactivo es un macroagregado de lípidos y proteínas específicas altamente organizados. Los componentes lipídicos y proteínicos del agente tensioactivo están conservados en todas las especies. Los componentes principales que le confieren la capacidad única de disminuir la tensión superficial en una interfase agua-liquido hasta alcanzar niveles muy bajos son las especies de fosfatidilcolina B N saturada, la proteína B del agente tensioactivo y la proteína C del agente tensioactivo.

Los recién nacidos pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria presentan escasas cantidades de agente tensioactivo con un porcentaje menor de especies de fosfatidilcolina saturada, menos fosfatidilglicerol y una cantidad menor de todas las proteínas del agente tensioactivo, en comparación con el hallado en el pulmón maduro. Las tensiones superficiales mínimas son más altas para el agente tensioactivo del recién nacido pretérmino que para el de término. El agente tensioactivo del recién nacido pretérmino posee una composición y una función biofísica "inmaduras".

Los lípidos y las proteínas del agente tensioactivo se sintetizan en las células tipo II del epitelio de los sáculos. Los componentes del agente tensioactivo se empaquetan en cuerpos lamelares para su secreción constitutiva o en respuesta a estimuladores como agonistas de los receptores beta-adrenérgicos, agonistas purinérgicos o el estiramiento del pulmón. Los cuerpos lamelares secretados se acumulan en la

biofase líquida que tapiza los sáculos y las vías aéreas distales del pulmón pretermino y reducen las tensiones superficiales. En condiciones normales, los macrófagos fagocitan el agente tensioactivo para su catabolismo, o esta sustancia se recicla en las células tipo II para su reprocesamiento y la generación de agente tensioactivo nuevo que va a secretarse o para catabolismo. El metabolismo del agente tensioactivo es fundamental para la persistencia de la respuesta terapéutica.

En consecuencia, el agente tensioactivo es un lípido con múltiples componentes y un agregado proteico que se caracteriza por propiedades biofísicas llamativas en una interfase de aire-agua y un metabolismo complejo.

Sobre la base de las mediciones en adultos, animales recién nacidos pretermino y, en etapa más reciente, en recién nacidos pretermino se sabe que la síntesis de los lípidos y de las proteínas que constituyen el agente tensioactivo a partir de los precursores en las células tipo II es un proceso rápido. Sin embargo, el procesamiento del agente tensioactivo para su almacenamiento en cuerpos lamelares y luego su secreción hacia las vías aéreas tarda varias horas. El tiempo transcurrido entre la síntesis y la identificación de la mayor parte del agente tensioactivo en muestras de vías aéreas, es de alrededor de tres días en recién nacidos pretermino con síndrome de dificultad respiratoria.

La conclusión obtenida es que el recién nacido con síndrome de dificultad respiratoria tarda varios días en aumentar la cantidad de agente tensioactivo a través de la síntesis y de la secreción endógenas. El catabolismo y la eliminación del agente tensioactivo pueden medirse en el pulmón y las vías aéreas a través de obtención de muestras traqueales de recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria. Las vidas medias muy prolongadas del agente tensioactivo en las vías aéreas se debe a la continua recaptación y resecretión de esta sustancia. El tratamiento con agente tensioactivo aumenta con rapidez la concentración alveolar de esta sustancia, y el agente tensioactivo exógeno se convierte en sustrato de su metabolismo endógeno. (Alan H. Jobe fundamentos de las estrategias terapéuticas clínicas, Gluck y cols, Kulovich y cols. Pryhuber y cols pag74-78,2006).

Todas las acciones fisiológicas dependen de un conjunto de propiedades biofísicas:

1. Absorción rápida a interface aire-líquido.
2. Capacidad para disminuir la tensión superficial.
3. Resedimentación rápida de la película después de compresión.
4. Variación de la tensión superficial luego de la compresión y expansión de la película.

Además de estas propiedades, el surfactante posee otros mecanismos de acción, los cuales pueden ser útiles para el tratamiento de otras patologías pulmonares, entre las que se encuentran:

- Estabilización de vías respiratorias: El surfactante no se encuentra solamente en los alveolos, sino que también se puede encontrar en los bronquiolos y vías respiratorias finas, ya que este tiene la tendencia de extenderse desde áreas de tensión superficial inferior hasta áreas de tensión superficial más altas. Según estudios realizados por Macklem demostró que la alteración del recubrimiento de líquido natural del pulmón aumenta las presiones de abertura y disminuye las de cierre, de tal forma, el surfactante previene el colapso de las vías respiratorias finas y el atrapamiento aéreo (Goldsmith, Jay, Karotkin, Edgar: Ventilación Asistida Neonatal, terapia con surfactante exógeno para condiciones diferentes de la membrana hialina, 4ª edición Pennsylvania, Saunders company, 2006, (pág. 499).
- Efecto antiedema: El surfactante inhibe la formación de edema pulmonar. Las propiedades de disminución de la tensión superficial del surfactante pulmonar natural incrementa la presión hidrostática intersticial, mantiene la perfusión microvascular de los alveolos y disminuye el gradiente de presión hidrostática microvascular, por tal razón posee efecto antiedema.
- Dispersión de líquido: El surfactante logra la dispersión de líquidos, disminuyendo así la obstrucción causada por los mismos.

- Propiedades del moco: El surfactante puede cambiar las propiedades del moco, aumentando el transporte, disminución de la rigidez e incremento de la hidratación.
- Actividad ciliar: El surfactante reduce la tensión superficial del tapiz mucoso de las vías respiratorias centrales, mejorando así el transporte mucociliar.
- Actividad antibacteriana: Otra actividad importante del surfactante es su propiedad antibacteriana que usa para apoyar la función pulmonar normal; inhibe la secreción de interleucinas (IL-1 e IL-6) y del factor de necrosis tumoral por lo cual el surfactante puede ser útil para tratar diversas enfermedades pulmonares.

(Ruza Francisco, Cuidados Intensivos Pediátricos: Síndrome de Aspiración de meconio (SAM), 3ª edición, Madrid, España, 2003, vol I Pag. 643-644)

#### 2.4. CONTROVERSIA ACERCA DE LA DEFINICIÓN DE SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA.

Hasta la década de 1980, el diagnóstico del síndrome de dificultad respiratoria se basa en la presencia de dificultad respiratoria progresiva después de un nacimiento pretérmino y en una radiografía de tórax con un patrón granular “esmerilado” típico. Se sabía que esta enfermedad se debía a una función inadecuada del agente tensioactivo, que causaba una lesión pulmonar con edema de pulmón en recién nacidos pretérmino. Los recién nacidos que morían debido al síndrome de dificultad respiratoria tenían concentraciones de agente tensioactivo entre 0 y 10 mg/kg, y el agente tensioactivo presentes en las vías aéreas de los niños con síndrome de dificultad respiratoria se inactiva por el edema pulmonar proteináceo que ingresaba en los sáculos y en las vías aéreas. El edema era secundario a la lesión endotelial y epitelial causada por la ventilación espontánea o mecánica en el pulmón pretermino delicado carente de agente tensioactivo. El tratamiento con agente tensioactivo en la sala de partos para tratar en forma “profiláctica” a los recién nacidos con riesgo elevado de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria disminuyó, sin lugar a dudas, la incidencia de esta enfermedad clínica. En consecuencia algunos niños no

desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria gracias al tratamiento muy temprano, o sea que se previno la enfermedad. Este resultado notable impide identificar a los recién nacidos que podrían haber desarrollado la enfermedad sin el tratamiento con el agente tensioactivo. No obstante los tratamientos muy tempranos no evitaron el síndrome de dificultad respiratoria en muchos niños, lo que indica que hay otros factores que contribuyen al diagnóstico.

El diagnóstico y la presentación del síndrome de dificultad respiratoria pueden cambiar cuando se emplean diferentes estrategias de asistencia durante la transición respiratoria posnatal. Hasta hace poco tiempo muchos médicos creían que la mayoría de los recién nacidos con muy bajo peso al nacer desarrollaba síndrome de dificultad respiratoria y que estos niños eran incapaces de comenzar a respirar en forma espontánea después del parto. Los neonatólogos europeos demostraron que los recién nacidos podían respirar después del nacimiento mediante soporte continuo con presión positiva de la vía aérea (CPAP), y que algunos de estos recién nacidos con muy bajo peso no desarrollaban síndrome de dificultad respiratoria.

Dos informes recientes demostraron la eficacia de CPAP para contribuir a la transición respiratoria en los recién nacidos pretermino y los efectos de esa intervención sobre el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria con agente tensioactivo. En forma independiente del tamaño y la edad gestacional en Columbia en todos los recién nacidos que respiran después del nacimiento se intenta CPAP por vía nasal. El 78% de los recién nacidos de entre las semanas 26 y 28 no requirió intubación y pudo manejarse solo con CPAP. Este manejo fue posible en el 93% de los niños nacidos entre las semanas 29 y la semana 31. Aunque muchos de estos niños tratados con CPAP desarrollaron cierto grado de síndrome de dificultad respiratoria, sólo el 17% de los niños con peso al nacer por debajo de 1250 g requirió tratamiento con agente tensioactivo.

Estas experiencias clínicas sugieren que la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria puede disminuir si se permite la transición del recién nacido con CPAP ¿Cómo es posible esta afirmación si la deficiencia de agente tensioactivo es la causa

primaria del síndrome de dificultad respiratoria? Desde el punto de vista clínico , muchos recién nacidos que desarrollan síndrome de dificultad respiratoria experimentan un período de “luna de miel “ antes de avanzar a la insuficiencia respiratoria progresiva , lo que indica que en un principio poseen suficiente cantidad de agente tensioactivo para establecer una ventilación relativamente normal .El período de “ luna de miel “ previo al desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria sugiere que la función del agente tensioactivo es suficiente de manera transitoria para permitir el intercambio de gases .(Ikegami y cols. Controversia acerca de la definición del síndrome de dificultad respiratoria pag. 79-80,1980)

#### 2.4.1 FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA ACTIVIDAD DEL AGENTE TENSIOACTIVO EN EL PULMÓN PRETERMINO.

El pulmón pretermino cambia de varias maneras entre el principio de la viabilidad hacia la semana 23 y 34 de edad gestacional, cuando el riesgo del síndrome de dificultad respiratoria es muy bajo. Estos cambios abarcan maduración de la estructura pulmonar mejoría de la función de la barrera epitelial y aumento de la capacidad de eliminar el líquido de las vías aéreas. Estas modificaciones influyen sobre como el tratamiento con agente tensioactivo interactúa con el pulmón para mejorar su mecánica en forma aguda y sobre la forma en que estos avances pueden cambiar con el paso del tiempo.

Los factores que modifican la función del agente tensioactivo son: La inactivación y la activación del agente tensioactivo, los efectos de los corticoides prenatales y la edad gestacional o el estadio del desarrollo pulmonar.

(Hack M, Horbar JD, Malloy MH, Tyson JE, Wright E, Wright L. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network. Pediatrics 1991; 87:587-597).

#### 2.4.2 INACTIVACION DEL AGENTE TENSIOACTIVO

El periodo de “luna de miel” previo al desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria sugiere que la función del agente tensioactivo es suficiente de manera transitoria para permitir el intercambio de gases, la función del agente tensioactivo es inadecuada cuando la insuficiencia respiratoria se torna progresiva porque se inhibe su función. La función del agente tensioactivo in vitro se inhibe en presencia del plasma y otros productos derivados de la lesión pulmonar que se acumulan en la vías aéreas. Numerosos mecanismos pueden inhibir la función del agente tensioactivo.

En el síndrome de dificultad respiratoria la lesión pulmonar y el daño oxidativo pueden interferir sobre la producción de agente tensioactivo a cargo de las células tipo II. Las membranas hialinas son coágulos de detritos epiteliales y de proteínas plasmáticas que secuestran el agente tensioactivo dentro de ellos. La función del agente tensioactivo también se inhibe con facilidad en presencia de otras sustancias con propiedades de superficie activas, como proteínas y bilirrubina. El efecto neto es una disminución de la función del agente tensioactivo para una cantidad determinada de esta sustancia.

La mayoría de los recién nacidos sólo requiere una dosis de agente tensioactivo. Los recién nacidos que requieren más de una dosis o que responden en forma inadecuada a este tratamiento experimentan síndromes de lesión pulmonar a una edad gestacional determinada es una variable importante. Cuanto más inmaduro es el pulmón, más susceptible es el agente tensioactivo endógeno a ser inhibido, lo que podría deberse a que el agente tensioactivo tiene menor concentración de sus proteínas.

#### 2.4.3. ACTIVACION DEL AGENTE TENSIOACTIVO.

Las respuestas al tratamiento con agente tensioactivo pueden dividirse en tres estadios: efecto biofísico agudo en un pulmón con deficiencia de agente tensioactivo reflejado en el aumento de la PO<sub>2</sub> , un efecto más prolongado durante varias horas ,

que aumenta en forma adicional la distensibilidad y la oxigenación , y un efecto prolongado del agente tensioactivo como sustrato de su metabolismo , que puede persistir durante días y semanas .La activación de agente tensioactivo podría ser el fenómeno más responsable de los avances continuos durante las primeras horas y el primer día posterior al tratamiento con agente tensioactivo .Las sustancias usadas para el tratamiento no son iguales al agente tensioactivo endógeno , debido a diferencias en la composición lipídica , el contenido de proteínas específicas y la organización de las lipoproteínas .

El pulmón pretérmino posee un contenido intracelular y alveolar bajo de agente tensioactivo, que a su vez contiene concentraciones bajas de proteínas específicas y de los fosfolípidos más importantes. En modelos de experimentación con pulmones pretérmino se observó un reciclado muy eficaz del agente tensioactivo de las vías aéreas hacia las células tipo 2 y su resecretión hacia las vías aéreas. Los pulmones de corderos recién nacidos sometidos a ventilación mecánica mejoraron la función del tratamiento con agente tensioactivo probablemente a través de su procesamiento metabólico. Pocas horas después del tratamiento y de la ventilación mecánica, es posible recuperar agente tensioactivo con mejor funcionamiento que el utilizado para el tratamiento.

#### 2.4.4 DISTRIBUCIÓN DEL AGENTE TENSIOACTIVO CON EL TRATAMIENTO.

La respuesta terapéutica inicial al agente tensioactivo se relaciona con las propiedades biofísicas del compuesto y depende de su distribución rápida hacia las áreas pulmonares distales. Los agentes tensioactivos utilizados en la práctica clínica son muy activos en la superficie y cuando se instilan en el pulmón se adsorben y se diseminan a gran velocidad. El pulmón no insuflado recibe una dosis mucho menor de agente tensioactivo que el pulmón insuflado después de un período de ventilación mecánica. Se suceden alrededor de veinte generaciones de ramificaciones entre la tráquea y los bronquiolos respiratorios, los conductos alveolares y los sáculos en el pulmón humano. La infusión de agente tensioactivo en los pulmones durante quince minutos para reducir al mínimo los cambios fisiológicos agudos asociados con el

tratamiento produce una distribución muy poco uniforme del compuesto, debido a principalmente a los efectos de la gravedad sobre la administración lenta. Si una dosis inicial del agente tensioactivo se distribuye en forma inadecuada en el pulmón, una segunda dosis se distribuye de manera similar a la primera. La parte del pulmón que se insufla es la que contiene más agente tensioactivo y esa región experimenta un aumento del flujo sanguíneo debido a su autorregulación, que aleja el flujo de las áreas pulmonares no ventiladas hacia los segmentos ventilados y tiende a ocultar con facilidad la gravedad de la distribución anormal de la ventilación.

El agente tensioactivo administrado a un lóbulo o a un pulmón no se redistribuye entre los lóbulos o a otro pulmón. El agente tensioactivo aerosolizado se distribuye en forma proporcional a la ventilación, lo que significa que trata al pulmón abierto y no al atelectásico o al que contiene edema. Aunque la administración de grandes cantidades de agente tensioactivo mejora la distribución, debe mantenerse un equilibrio entre el volumen instilado y la tolerancia del recién nacido a ese volumen. Un volumen mayor requiere mayor presión y presión positiva al final de la espiración (PEEP) para distribuir con mayor rapidez el agente tensioactivo y reducir al mínimo la obstrucción aguda de la vía aérea, si bien en la práctica de la distribución del agente tensioactivo no es ideal es lo suficientemente buena gracias a las propiedades biofísicas del agente tensioactivo y a la pequeña cantidad necesaria para obtener una respuesta terapéutica, no hay otra forma práctica de mejorar la distribución que usando el posicionamiento del recién nacido para minimizar el efecto de la gravedad, la administración rápida del agente tensioactivo en un volumen razonable y la aplicación de un soporte ventilatorio suficiente para eliminar el líquido de las vías aéreas a un gran velocidad. Debe recordarse que el protocolo estándar para el tratamiento con agente tensioactivo en los ensayos clínicos indicaba la administración de oxígeno al 100% y la frecuencia respiratoria a sesenta por minuto antes de la instilación del agente tensioactivo para evitar la cianosis aunque estos cambios en el soporte ventilatorio rara vez se aplican durante la administración clínica general del agente tensioactivo. La pregunta cómo administrar el tratamiento con agente tensioactivo a los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria

puede responderse principalmente con la información de la experimentación. A continuación se mencionaran la sugerencia del autor en función de sus resultados experimentales y de su experiencia clínica.

Debe de aspirarse con delicadeza el tubo endotraqueal y luego debe administrarse el agente tensioactivo a través de una sonda de alimentación de 5 french introducido en el circuito ventilatorio hasta el extremo del tubo endotraqueal manteniendo las especificaciones actuales de la ventilación mecánica.

Es probable que la técnica con dos posiciones y dos alícuotas sea equivalente a la de cuatro posiciones y cuatro alícuotas. Cada volumen debe de administrarse tan rápido como pueda inyectarse con facilidad a través del catéter y el niño debe de mantenerse en esa posición durante alrededor de diez segundos si se desarrolla bradicardia o desaturación, debe esperarse la recuperación del paciente para administrar el siguiente volumen. si la bradicardia o la desaturación persiste debe aumentarse la presión inspiratoria máxima y la concentración de oxígeno incluso con el ajuste del respirador a una frecuencia de sesenta respiraciones por minuto y oxígeno al 100% la bradicardia y las desaturaciones eran frecuentes en los ensayos clínicos la desestabilización parece más frecuente durante la segunda o tercera dosis lo que podría deberse a que el recién nacido maneja una presión más baja, una frecuencia más baja y recibe un porcentaje más bajo de oxígeno, los agentes tensioactivos son viscosos y sus volúmenes son relativamente más elevados El recién nacido pretermino posee una vía aérea más pequeña y menos volumen alveolar por kilogramo que el adulto para distribuir el volumen.

Es probable que se desarrolle cierto grado de dificultad respiratoria tras el tratamiento con agente tensioactivo, pero la administración lenta no soluciona este problema debido a sus efectos adversos sobre la distribución.

(PULMONARY SURFACTANT: THE KEY TO THE EVOLUTION OF AIR BREATHING. C B. Daniels y S. Orgeig en News Physiological Sciences, vol. 39, págs151-157; 2003).

#### 2.4.5. ¿CUANDO DEBE ADMINISTRARSE EL AGENTE TENSIOACTIVO?

Los primeros ensayos clínicos sobre el agente tensioactivo realizados sin auspicio de laboratorio demostraron un aumento de la oxigenación y una disminución de la incidencia de neumotórax en los pacientes tratados con síndrome de dificultad respiratoria establecido sometido a ventilación mecánica, los ensayos subsiguientes auspiciados por la industria de farmacéutica realizados para la aprobación del agente tensioactivo para su aplicación clínica general evaluaron dos indicaciones de esta sustancia: el tratamiento profiláctico y el tratamiento de rescate.

Entendiéndose el uso profiláctico para el “tratamiento temprano de los recién nacidos con riesgo elevado de dificultad respiratoria “y el de rescate para el” tratamiento de los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria “ definiéndose el tratamiento temprano como la administración del agente tensioactivo en la sala de partos, en general dentro de los primeros quince a treinta minutos posteriores al nacimiento en los recién nacidos con riesgo elevado de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria.

Por último, un examen clínico rápido seguido por la aplicación de intervenciones específicas en función de la respuesta clínica podría beneficiar a más niños que un protocolo rígido que indique una prueba con CPAP o intubación y tratamiento con agente tensioactivo.

( Herting E, Gefeller O, Land M, van Sonderen L, Harms K, Robertson B. Surfactant treatment of neonates with respiratory distress failure and group B streptococcal infection. Members of the Collaborative European Multicenter Study Group. Pediatrics 2000;106:957-964.)

## 2.5 SURFACTANTE Y SUS GENERALIDADES

Nombre genérico: surfactante pulmonar exógeno

Nombre comercial y Presentación:

ALVEOFACT (Boehringer Ingelheim): Frasco ampolla de 1,2 ml conteniendo 50 mg de fosfolípidos surfactantes.

BABY FACT B (Gemepe): Vial de 4 y 8 ml conteniendo 120 y 240 mg de fosfolípidos surfactantes respectivamente.

EXOSURF NEONATAL (Glaxo-Wellcome): Frasco con polvo liofilizado blanco conteniendo Palmitato de Colfoscerilo 108 mg, alcohol cetílico 12 mg y tiloxapol 8 mg. Contenido de Sodio: 18,4 mg. Junto a otro frasco con 8 ml de agua estéril para inyección, sin preservantes.

NATSURF (Searle-Sintyal): Frasco ampolla conteniendo 90 mg de fosfolípidos surfactantes en solución salina estéril, con su respectiva jeringa, aguja y catéter de instilación.

SURVANTA (Abbott): Frasco ampolla conteniendo 200 mg de fosfolípidos (Beractanto) como una dispersión de color marrón claro.

Clasificación: Los productos naturales (ALVEOFACT, BABY FACT B, NATSURF y SURVANTA) están compuestos mayoritariamente por fosfolípidos surfactantes, de los cuales el más abundante es la dipalmitoil fosfatidil colina (DPPC) y un porcentaje bajo (<2%) de las apo-proteínas hidrofóbicas de bajo peso molecular conocidas como SP-B y SP-C. El producto sintético (EXOSURF NEONATAL) está formado por DPPC como único fosfolípido más alcohol cetílico y tiloxapol como dispersantes, ya que está libre de proteínas.

### 2.5.1. INDICACIONES.

Profilaxis: aplicar una dosis de surfactante en sala de partos a aquellos pacientes con alto riesgo de padecer una enfermedad de membrana hialina (EMH),(prematuros menores de 29 semanas) tan pronto como sea posible después de la estabilización del paciente (10 a 15 min.) se puede administrar la dosis en alícuotas en número de cuatro intercalando 2 minutos de ventilación, y hasta tres dosis adicionales en las primeras 48 horas si el cuadro clínico lo justifica (por ejemplo: fracción de oxígeno inspirada mayor a 0.4 o presión media en la vía aérea superior a 7 cmH<sub>2</sub>O. En el caso de EXOSURF NEONATAL 2 dosis adicionales cada 12 horas.

Tratamiento o rescate: hasta cuatro dosis en las primeras 48 horas de vida o tres en el caso de EXOSURF NEONATAL (cada 12 horas). La primera, tan rápido como el diagnóstico de EMH esté confirmado o fuertemente sospechado y con un tubo endotraqueal colocado para ventilación mecánica.

### 2.5.2. DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

ALVEOFACT: 50 mg/kg (1,2 ml) por instilación traqueal a través de un catéter estéril y hasta 3 dosis iguales adicionales cada 12 horas en caso de requerir un FiO<sub>2</sub> superior a 0.4.

BABY FACT B: 100 mg/kg (3,33 ml) y hasta 4 dosis adicionales en las primeras 48 h. por instilación endotraqueal (viene acompañado de un tubo ET de doble lumen para instilar sin desconectar al paciente del respirador) en alícuotas o por push lento (10min.).

NATSURF: la dosis media recomendada es de 90 mg/kg por instilación traqueal a través de un catéter K35 provisto, a 37 °C, previa agitación vigorosa durante 10 minutos y aspirando en jeringa mediante aguja fina (25-26 G). Dividir la dosis en 4 alícuotas con bolseo manual entre ellas y cambio de decúbitos o por push en caso de administrarse como profilaxis en sala de partos.

**SURVANTA:** 100 mg/kg (4 ml/kg) en 4 alícuotas por vía endotraqueal y hasta tres dosis adicionales con al menos 6 h. entre sí. Precalentar 20 min. A temperatura ambiente u ocho minutos en la mano. Aspirar del frasco ampolla con una aguja 20G e instilar con un catéter 5F con orificio terminal a través del TET. Puede evitarse desconectar al paciente del respirador pasando el catéter por un conector lateral en el intermediario del TET para tal fin. No filtrar ni agitar. Cambiar de decúbitos entre alícuotas.

**EXOSURF NEONATAL:** 5 ml/kg mediante instilación endotraqueal dividiendo la dosis total en dos partes y cada mitad instilarla en uno a dos minutos usando la puerta lateral del intermediario del TET suministrado para tal fin y sin interrumpir la ventilación mecánica. Cambiar los decúbitos durante la instilación.

**Estabilidad y Conservación:** Todos los surfactantes naturales, que se encuentran en suspensión, deben conservarse en frío entre 4°C y 8°C, sin congelar. Antes de su administración deben ser llevados a temperatura corporal. EXOSURF NEONATAL, que se presenta como polvo liofilizado, se puede conservar a temperatura ambiente hasta su dilución. Todo resto de surfactante debe ser desechado.

**Acción farmacológica:** los surfactantes pulmonares exógenos son agentes tensioactivo, es decir que disminuyen la tensión superficial en la interfase aire-líquido de los alvéolos, estableciendo una mejor dinámica pulmonar y mejor oxigenación, al incrementar la capacidad residual funcional, el volumen pulmonar, la "compliance" y disminuir el edema alveolar, en cuadros clínicos que cursan con déficit de surfactante endógeno.

**EFFECTOS ADVERSOS:** durante la administración pueden presentarse bradicardia y desaturación de oxígeno como efectos indeseables más comunes. En menor proporción se ha observado reflujo por el TET, vasoconstricción, palidez, hipertensión, obstrucción del TET, hipercapnia, etc. La mayoría de estos episodios se resuelven deteniendo la aplicación del surfactante e instrumentando las medidas para resolver la situación anormal planteada. (Sociedad Argentina de Pediatría)

## CAPITULO III: DISEÑO METODOLOGICO.

### 3.1 TIPO DE ESTUDIO.

El estudio es descriptivo, longitudinal, prospectivo.

Es descriptivo debido a que el principal objetivo es demostrar como el uso de surfactante temprano (llámese a esto cumplirlo en el momento inmediato posterior al parto o 30 minutos después de este) influye en el número de días de ventilación mecánica; Longitudinal por que los sujetos de estudio se tomaron en un período de tiempo establecido que comprende, a todos los recién nacidos pre término menores de 34 semanas o con un peso menor de 1500 gramos, nacidos en el período del primero de Mayo al 31 de Octubre del presente año a los cuales se les cumplió surfactante en los primeros 30 minutos postparto y luego se conectaron a ventilación mecánica invasiva o CPAP nasal, contabilizando desde ese momento, los días necesarios de ventilación asistida; Prospectivo porque los datos fueron obtenidos a lo largo del período establecido de la investigación .

### 3.2 TIPO DE DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.

El diseño de la investigación está basado en la descripción de las cualidades que mostraron los pacientes neonatos menores de 34 semanas que se les aplico surfactante. Como equipo investigador se tomaron como objeto de estudio a los niños menores de treinta y cuatro semanas o con un peso menor de 1500 gramos que cumplen con el protocolo de investigación preestablecido; que consiste en la aplicación *temprana de surfactante* que es lo único que varía en cuanto a guías de manejo del prematuro entendiéndose como *temprano* la aplicación en los primeros 15-30 minutos posparto con lo cual solo se pretende como grupo de investigación , demostrar cómo esta medida de aplicación temprana influye en los días de ventilación mecánica.

### 3.3 UNIVERSO, MUESTRA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

#### UNIVERSO.

Todos los niños que nacen en el período de Mayo – Octubre de 2014 menores de 34 semanas o con un peso menor de 1500 gramos , en el hospital San Juan de Dios Santa Ana a los que se les aplico surfactante temprano .

#### MUESTRA.

Se tomó todo el universo de pacientes que cumplían los criterios de inclusión para el presente trabajo de investigación.

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Edad gestacional menor de 34 semanas
- Peso menor de 1500 gr
- Nacimiento en el hospital san juan de Dios de Santa Ana
- Recién Nacido en el periodo de Mayo 2014 a octubre del 2014.
- Recién nacido a los cuales se les aplico surfactante temprano.

#### CRITERIOS DE EXCLUSION DE LA MUESTRA.

- Recién nacido fuera del hospital
- Prematuros mayores de 34 semanas
- Peso mayor de 1500 g
- Recién nacidos a los que se les cumple surfactante posterior a 30 minutos postparto.

### 3.4 MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICION	INDICADOR	FUENTE
NIÑOS CON VENTILACIÓN MECÁNICA	Todo paciente que muestra insuficiencia respiratoria y necesita de una máquina de respiración artificial para mantener la función pulmonar adecuada ya sea ventilación invasiva o no invasiva a través de CPAP nasal.	-Niño menor de un kilogramo.  -Niños con insuficiencia respiratoria franca.  -Niños con edad gestacional menor de 32 semanas.  - Niños con enfermedad de membrana hialina G III Y IV.	Análisis de expedientes
SURFACTANTE TEMPRANO	Es la aplicación de surfactante a través de un tubo orotraqueal en los primeros 15 a 30 minutos posteriores al nacimiento.	-Insuficiencia respiratoria en recién nacidos menores de 1500 g.  -Acidosis respiratoria en recién nacidos menores de 1500 g.	-Expediente clínico de pacientes.  -Hoja de atención de parto
DIAS DE	Son los días	- Uso de ventilación	-Expediente

<p><b>VENTILACIÓN MECANICA</b></p>	<p>necesarios de utilización de ventilación mecánica ya sea invasiva o no invasiva a través de uso de CPAP.</p>	<p>mecánica invasiva en menores de 1000 gramos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilización de ventilación no invasiva CPAP en pacientes mayores de 1000 gramos posterior a la utilización de surfactante.</li> </ul>	<p>clínico de pacientes.</p> <p>-Hoja de atención de parto</p>
<p><b>MORBILIDAD</b></p>	<p>Es la cantidad de individuos que son considerados enfermos o que son víctimas de enfermedad en un espacio y tiempo determinado.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Todos aquellos pacientes que por su prematurez extrema presento algún grado de hemorragia cerebral.</li> </ul>	<p>-Expediente clínico de pacientes.</p>
<p><b>MORTALIDAD NEONATAL</b></p>	<p>Es la mortalidad durante el período de nacimiento a los 28 días o durante el primer año de vida.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Todos los pacientes que nacieron en este período y fallecieron</li> </ul>	<p>-Expediente clínico de pacientes.</p>

### 3.5 INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Se utilizó para la recolección de datos un formulario donde se incluían los indicadores de medición de variables del estudio. (Ver anexo).

### 3.6 PLAN DE TABULACION Y PROCESAMIENTO DE DATOS.

Tabla 1. Muestra la frecuencia de los pesos de los prematuros que nacieron en el período de estudio a los cuales se les cumple surfactante.

PESO	NÚMERO DE PACIENTES
>500 – 1000 gr	1
>1001 – 1500 gr	7
>1501 – <2000 gr	4
<b>TOTAL</b>	<b>12</b>

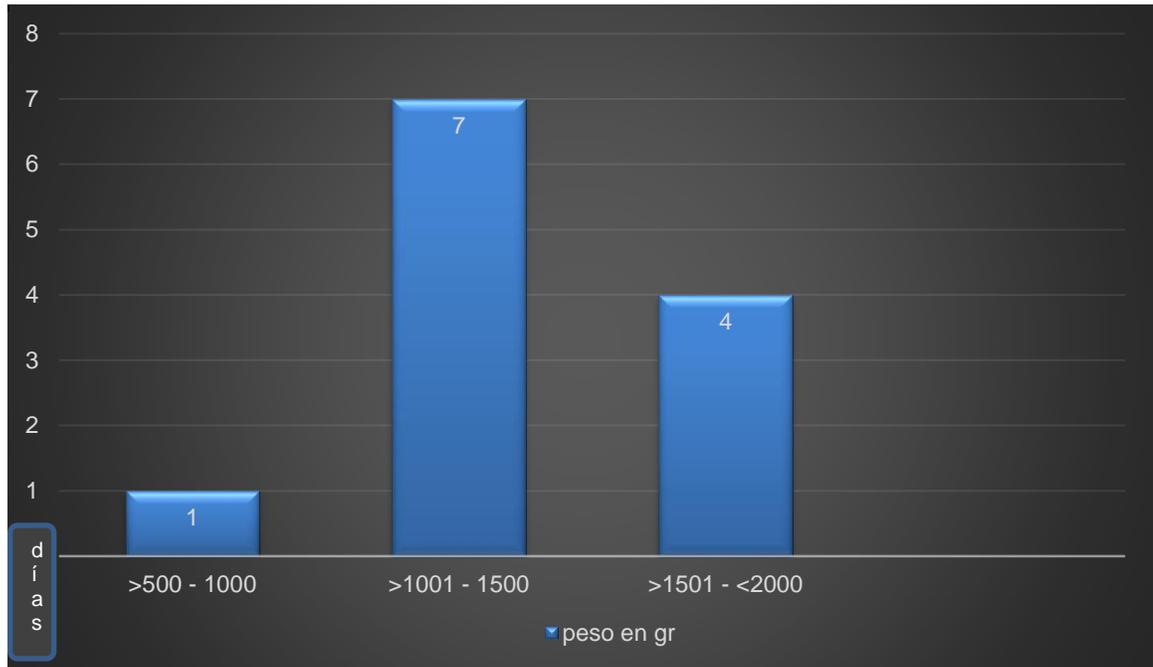


GRAFICO 1.

El gráfico muestra la frecuencia de los pesos de los recién nacidos en el periodo establecido a los cuales se les cumple surfactante temprano observando que solo nace un prematuro con peso extremadamente bajo lo cual lo condiciona a un mal pronóstico y que la mayoría de prematuros se encuentra en el rango de peso establecido entre 1000g y 1500 gramos los cuales tienen un mejor pronóstico de vida.

Tabla 2. Se describe la relación de género de los pacientes recién nacidos en el periodo de estudio.

GENERO	NÚMERO	PORCENTAJE
FEMENINO	5	41.6
MASCULINO	7	58.4
TOTAL	12	100

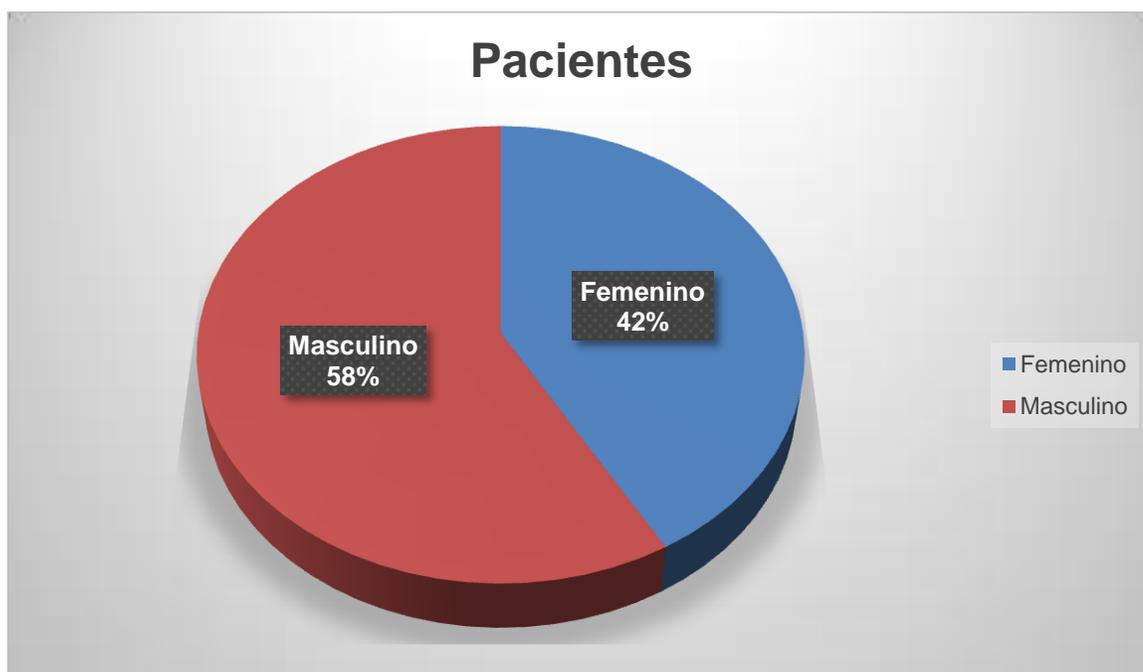


GRAFICO 2.

Describe el porcentaje de recién nacidos en el período de estudio establecido en el cual se demuestra que nace un mayor porcentaje de niños que de niñas lo cual guarda relación con el pronóstico de vida ya que los varones tienen mayor porcentaje de complicaciones.

Tabla 3. Se describe el rango de edad gestacional más frecuente de los prematuros nacidos en el periodo establecido.

EDAD GESTACIONAL	NÚMERO DE PACIENTES
20 – 28 SEM.	2
29 – 31 SEM.	2
32 – <34 SEM.	8
TOTAL	12

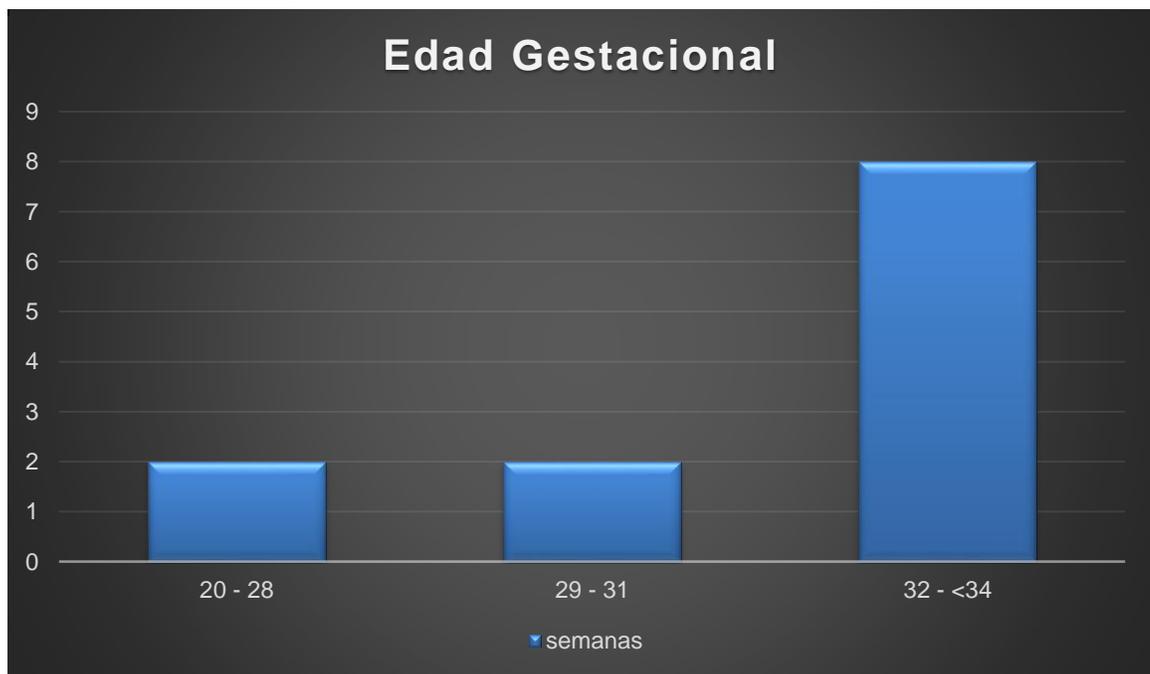


GRAFICO 3.

Se describe la edad gestacional más frecuente de los prematuros nacidos en el periodo establecido observándose que los recién nacidos entre 32-34 semanas comprenden la gran mayoría lo que favorece su pronóstico al recibir un manejo adecuado a la guía clínica establecida.

Tabla 4. Se describe el tiempo de aplicación de surfactante más comúnmente utilizado tempranamente.

Tiempo de aplicación de Surfactante	Número de Pacientes.
5 – 10 minutos.	0
11 – 20 minutos.	4
21 – 30 minutos.	8
<b>TOTAL</b>	<b>12</b>

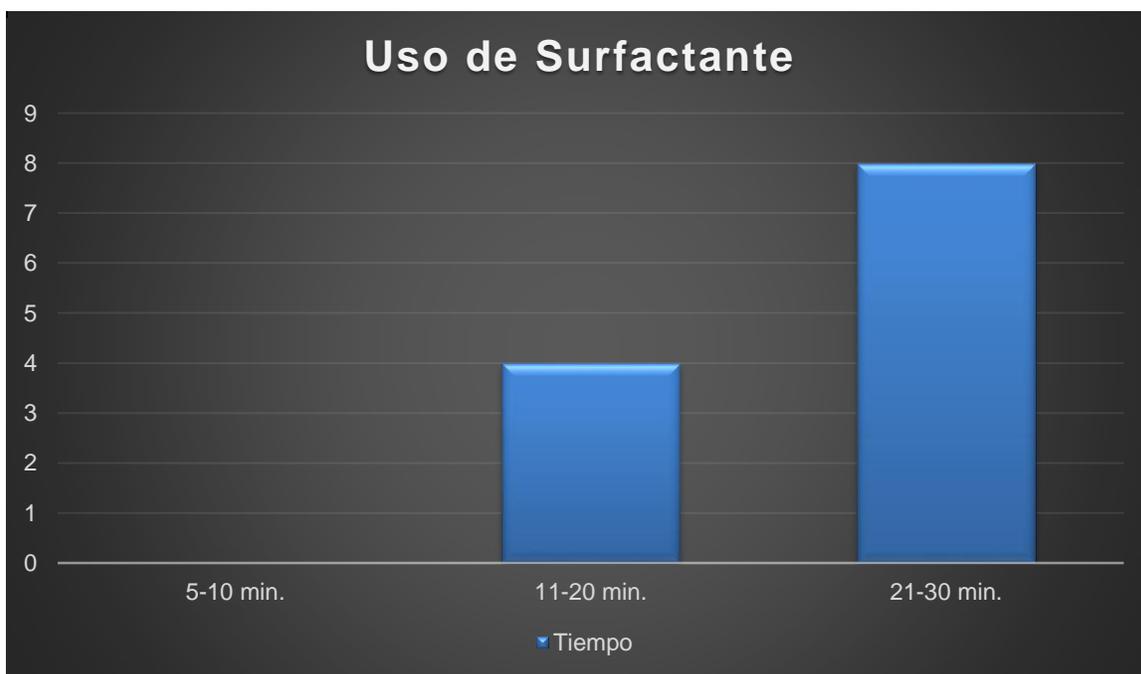


GRAFICO 4.

Se describe que el tiempo de aplicación de surfactante en forma temprana se observa más frecuentemente entre los 11 y 20 minutos, ya que inicialmente a este grupo de edad primero se le asegura la vía aérea y posteriormente se brinda el manejo.

Tabla 5. Se describe el estado final de los recién nacidos obtenido durante el estudio.

<b>Estado al Alta</b>	<b>Número de Pacientes.</b>	<b>Porcentaje.</b>
<b>Vivo.</b>	9	75%
<b>Fallecido.</b>	3	25%
<b>Total.</b>	<b>12</b>	<b>100%</b>

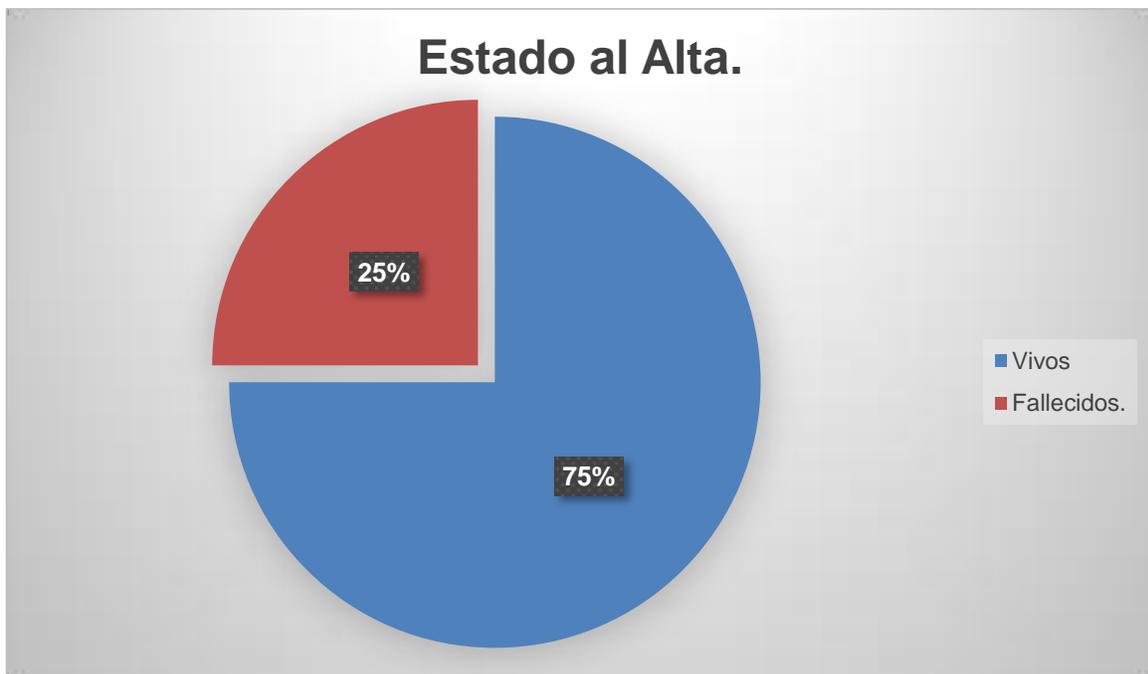


GRAFICO 5. Se describe el estado final de los pacientes a pesar del uso temprano del surfactante encontrando que el 75% de los recién nacidos vivieron y el 25 % fallecieron todo esto asociado a las complicaciones que pueden presentar este grupo de riesgo.

Tabla 6. Se describe una de las complicaciones más frecuentes de este grupo de riesgo como son las hemorragias intracraneanas.

COMPLICACION	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE.
Hemorragia cerebral	4	33.3%
No hemorragia cerebral	8	66.7%
<b>TOTAL.</b>	<b>12</b>	<b>100%</b>



GRAFICO 6.

Describe que un 33% de los recién nacidos estudiados presento una hemorragia intracraneana asociada a una causa multifactorial lo cual pudo constatarse a través de la toma de ultrasonografía cerebral.

## CONCLUSIONES.

1. De acuerdo al estudio realizado mediante la revisión de expedientes clínicos de pacientes recién nacidos menores de 34 semanas a los cuales se les cumple surfactante temprano en el periodo de estudio, encontramos en general que se redujo el número de días de uso de ventilación mecánica.
2. De los recién nacidos prematuros menores de 34 semanas a los cuales se les aplica surfactante temprano , con peso entre 1000 -1500gramos se observó una mejor sobrevida
3. Se pudo comprobar que la mayoría de recién nacidos en el periodo establecido fueron mayores de 32 semanas lo que favorece su mejor pronóstico de vida.
4. Pudimos constatar como grupo de estudio que el cumplimiento temprano del surfactante fue más frecuentemente entre los 21 y 30 minutos; esto debido a que este grupo de riesgo exige la estabilización general del paciente.
5. Se encontró a través de la revisión de los expedientes clínicos que del 100% de los pacientes; 75 % sobrevivieron sin secuelas de broncodisplasias pulmonares o hemorragias cerebrales entre otras.
6. Se evidencio a través de la toma de ultrasonografía cerebral que del 100% de los pacientes solo un 33% presento hemorragia cerebral asociada tanto a ventilación mecánica prolongada como a otras causas multifactoriales.

## RECOMENDACIONES

Al Sistema Nacional de Salud:

1. Proveer desde el segundo nivel de atención personal especializado en el manejo de los pacientes prematuros menores de 1500 gramos para un mejor abordaje y estabilización.
2. Capacitar al personal de los Hospitales periféricos acerca del uso de surfactante temprano y sus beneficios en el pronóstico de los pacientes menores de 34 semanas de edad gestacional.
3. Promover a través de las regionales departamentales la divulgación del estudio descriptivo realizado por el grupo de investigación a las nurserias de los Hospitales periféricos para incentivar su utilización.
4. Proporcionar agente tensioactivo artificial (Surfactante) a los hospitales periféricos para su utilización temprana como manejo inicial de los prematuros menores de 34 semanas.

A los Neonatólogos:

1. Capacitar al personal de neonatos con el apoyo del Dr. Rolando Ernesto Arteaga Castro ,Médico neonatólogo y asesor de la investigación sobre la importancia del uso de

surfactante temprano en los recién nacidos menores de 34 semanas en el Hospital San Juan de Dios de Santa Ana.

2. Solicitar a través de la jefatura de Neonatos el apoyo de los médicos neonatólogos para proporcionar capacitaciones continuas a los residentes que roten por dicho servicio sobre el uso de surfactante temprano y su cumplimiento al 100% de recién nacidos que lo ameriten .

A los médicos residentes de tercer año:

3. Proponer a los médicos residentes de tercer año la realización como parte de su trabajo de investigación la realización de un estudio experimental a doble ciego sobre el uso de surfactante temprano en donde se le cumpla surfactante temprano a un grupo de estudio y al otro se le cumpla de manera convencional para tener una mejor base sobre nuestra propuesta.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

Lawn JE, Cousens S, Zupan J, for the Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *The Lancet* 2005;365:891-900.

Zupan J, Aahman E. Perinatal mortality for the year 2000: estimates developed by WHO. Geneva: World Health Organization, 2005.

Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of extremely-low-birth-weight infants between 1982 and 1988. *New England Journal of Medicine* 1989;321:1642-1647.

Hack M, Horbar JD, Malloy MH, Tyson JE, Wright E, Wright L. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network. *Pediatrics* 1991; 87:587-597.

Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD007836; DOI: 10.1002/14651858.CD007836.

Soll R, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. Art. No.: CD000510; DOI: 10.1002/14651858.CD000510.

Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 4. Art. No.: CD001456. DOI: 10.1002/14651858.CD001456.

Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *New England Journal of Medicine* 2008;358:700-708.

Support Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *New England Journal of Medicine* 2010;362:1970-1979.

Segerer H, Stevens P, Schadow B, Maier R, Kattner E, Schwarz H, Curstedt T, Robertson B, Obladen M. Surfactant substitution in ventilated very low birth weight infants: factors related to response types. *Pediatrics Research* 1991; pág.591-596.

Herting E, Gefeller O, Land M, van Sonderen L, Harms K, Robertson B. Surfactant treatment of neonates with respiratory distress failure and group B streptococcal infection. Members of the Collaborative European Multicenter Study Group. *Pediatrics* 2000; 106:957-964.

Shima Y, Takemura T, Akamatsu H, Kawakami T, Yoda H. Clinicopathological analysis of premature infants treated with artificial surfactant. *Journal of Nippon Medical School* 2000; 67:330-4.

Zacarías Ortez Eladio. Métodos para hacer una investigación. 1ª edición. Santa Ana, El Salvador. Diagramación y Levantamiento de Texto. CAMPO 2000, 1998. 210 p.

Pulmonary surfactant: The Key to the Evolution of Air Breathing. C B. Daniels y S. Orgeig en *News Physiological Sciences*, vol. 39, págs151-157; 2003.

Function of Surfactant Proteins B and C. T. E. Weaver y J. J. Conkright en *Annual Reviews of Physiology*, vol. 63, págs. 555-578; 2001.

Josep María Argimon Pallas, Josep Jiménez Díaz. Métodos de investigación clínica y epidemiológica, cuarta edición, 2013, El Sevilla, Barcelona, España.

H. William Taeusch; Mary Ellen Avery, Compendio de neonatología de Avery, S.A .Elsevier España, 2001.

José Luis Tapia ,Neonatología 3º edición ,Mediterraneo,2010.

Alvarado et al. Clinical trial of Survanta versus Exosurf in infants <1500 g with respiratory distress syndrome. *Ped Res* 33: 14A, 1993.

Dunn M.S. et al. Bovine surfactant replacement therapy in neonates of less than 30 weeks gestation : A randomized controlled trial of prophylaxis versus treatment. *Pediatrics* 87: 377-386, 1991.

## **ANEXO 1.CRONOGRAMA**

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>FECHA</b>
CLASE INAUGURAL	Mayo 2014
PRESENTACIÓN DE PERFIL	Junio 2014
APROBACIÓN DE PERFIL	Julio 2014
PRESENTACIÓN DE PROTOCOLO	Agosto 2014
APROVACIÓN DE PROTOCOLO	Octubre 2014
DESARROLLO DE ESTUDIO	Octubre- Noviembre 2014
ENTREGA DE TRABAJO FINAL	Noviembre 2014
PRESENTACIÓN DE TRABAJO FINAL	Noviembre 2014
DEFENSA/EXPOSICIÓN	Diciembre 2014
GRADUACIÓN	Marzo 2014

**ANEXO 2. PRESUPUESTO.**

<b>ACTIVIDADES</b>	<b>COSTO</b>
Reunión inicial con asesor de trabajo de graduación.	<b>\$ 20</b>
Gasto de papelería para crear reporte inicial	<b>\$5</b>
Redacción e impresión de carta dirigida a jefe de Departamento de Neonatología.	<b>\$3</b>
Redacción de perfil de trabajo de graduación	<b>\$5</b>
Impresión de perfil de trabajo de graduación	<b>\$5</b>
Redacción de protocolo de trabajo de graduación	<b>\$10</b>
Impresión de protocolo de trabajo de graduación	<b>\$10</b>
Redacción e impresión de análisis de datos	<b>\$10</b>
Impresión de trabajo final en tres copias oficiales	<b>\$30</b>
Creación de tres copias en CD oficiales	<b>\$20</b>
Refrigerio para el día de defensa de trabajo de graduación	<b>\$40</b>
<b>TOTAL</b>	<b>\$168</b>

**ANEXO 3.**

FORMULARIO DE RECOLECCION DE DATOS DE INVESTIGACION.

NOMBRE DE PACIENTE: \_\_\_\_\_

EXPEDIENTE: \_\_\_\_\_

FECHA DE NACIMIENTO: \_\_\_\_\_

EDAD GESTACIONAL: \_\_\_\_\_

VIA DEL PARTO: \_\_\_\_\_

PESO AL NACER: \_\_\_\_\_

APGAR: \_\_\_\_\_

APLICACIÓN DE SURFACTANTE TEMPRANO: \_\_\_\_\_

VENTILACIÓN MECANICA: \_\_\_\_\_

CPAP: \_\_\_\_\_

HOOD: \_\_\_\_\_

DIAS TOTALES DE VENTILACION: \_\_\_\_\_

DIAS TOTALES DE CPAP: \_\_\_\_\_

DIAS TOTALES DE HOOD: \_\_\_\_\_