

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



USO DE SURFACTANTES DE ORIGEN ANIMAL (PORCINO O BOVINO) EN RECIÉN
NACIDOS PREMATUROS

DELIA ISABEL LEMUS MAZARIEGOS

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la

Facultad de Ciencias Médicas

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neonatología

Para obtener el grado de

Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Neonatología



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

ME.OI.202.2022

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Delia Isabel Lemus Mazariegos

Registro Académico No.: 200630856

No. de CUI: 1953335270101

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Neonatología**, el trabajo de TESIS **USO DE SURFACTANTES DE ORIGEN ANIMAL (PORCINO O BOVINO) EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS**

Que fue asesorado por: Dr. Víctor Manuel Calderón Rivera.

Y revisado por: Dra. Ana Lorena Alvarez Castañeda, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **Abril 2022**

Guatemala, 18 de febrero de 2022.

FEBRERO 21, 2022
Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA.
Coordinador General de
Maestrías y Especialidades



/dlsr



Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

Ciudad de Guatemala, 20 de julio de 2021

Doctora

Ana Lorena Alvarez Castañeda, Msc.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neonatología

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social IGSS

Presente.

Respetable Dra. Alvarez:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **DELIA ISABEL LEMUS MAZARIEGOS**, carné **200630856**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neonatología, el cual se titula **"USO DE SURFACTANTES DE ORIGEN ANIMAL (PORCINO O BOVINO) EN RECIEN NACIDOS PREMATUROS"**.

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **Lemus Mazariegos**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. Victor Manuel Calderón R.
JEFE DE SERVICIO MÉDICO
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA IGSS

Dr. Víctor Manuel Calderón Rivera

Asesor de Tesis



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

Ciudad de Guatemala, 20 de julio de 2021

Doctora

María Victoria Pimentel

Coordinadora Específica

Maestrías y Especialidades

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Presente.

Respetable Dra. Pimentel:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **DELIA ISABEL LEMUS MAZARIEGOS, carné 200630856**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neonatología, el cual se titula **"USO DE SURFACTANTES DE ORIGEN ANIMAL (PORCINO O BOVINO) EN RECIEN NACIDOS PREMATUROS"**.

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. **Lemus Mazariegos**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dra. Ana Lorena Álvarez Castañeda
Médico Especialista "B"
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA CSS.

Dra. Ana Lorena Álvarez Castañeda, MSc.

Revisora de Tesis



DICTAMEN.UdT.EEP/288-2021
Guatemala, 13 de septiembre de 2021

Doctora
Ana Lorena Alvarez Castañeda, MSc.
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neonatología
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Doctora Alvarez Castañeda:

Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final de la médica residente:

DELIA ISABEL LEMUS MAZARIEGOS

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neonatología, registro académico 200630856. Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

“USO DE SURFACTANTES DE ORIGEN ANIMAL (PORCINO O BOVINO) EN
RECIÉN NACIDOS PREMATUROS”

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.
Responsable
Unidad de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado

c.c. Archivo
LARC/karin --

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Capítulo I. Introducción	1
Capítulo II. Antecedentes	4
2.1 Síndrome de Dificultad Respiratoria tipo 1	4
2.2 Anatomía	5
2.3 Fisiopatogenia	5
2.4 Diagnóstico	6
2.5 Tratamiento	7
2.6 Efectos Adversos de la Terapia con Surfactante	9
2.7 Función, Composición y metabolismo del surfactante	10
2.8 Tipos de Surfactante	11
2.9 Tipos de Surfactante Disponibles en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social	14
2.10 Displasia Broncopulmonar	14
Capítulo III. Objetivos	17
Capítulo IV. Material y Método	18
Capítulo V. Resultados	25
Capítulo VI. Discusión y Análisis	30
6.1 Conclusiones	33
6.2 Recomendaciones	34
Capítulo VII. Referencias Bibliográficas	36
Capítulo VIII. Anexos	40

ÍNDICE DE TABLAS

Surfactantes disponibles	13
Clasificación de displasia broncopulmonar. Clínica y fisiológica por edad de gestación, gravedad y por necesidad de oxígeno	16
Regresiones lineales para buscar diferencias entre el uso de ventilación convencional y el uso de Survanta® O Curosurf®	41
Mortalidad de los pacientes incluidos en el estudio	42
Regresión logística multivariable para poder valorar si el tipo de surfactante utilizado tuvo algún efecto sobre los días totales de uso de oxígeno asociado a la utilización de terapia ventilatoria convencional	43
Análisis correlacional utilizando Mann Whitney/Wilcoxon por el uso de una varianza no homogénea con el efecto de ambos surfactantes	44
Complicaciones asociadas a la administración de surfactante porcino o bovino	46

RESUMEN

Introducción: El SDR es el problema respiratorio con mayor morbilidad y mortalidad en recién nacidos pretérmino, secundario a inmadurez con falla en la producción de surfactante pulmonar. **Material y métodos:** Se realizó un estudio analítico transversal sobre el uso de surfactantes porcino y bovino para el tratamiento del SDR tipo 1 en recién nacidos prematuros, menores de 34 semanas de edad gestacional y menores de 1500 gramos, ingresados en alto riesgo neonatal del Hospital de Gineco Obstetricia del IGSS, durante los años 2018-2019; utilizando estadística descriptiva e inferencial. **Objetivos:** Establecer características epidemiológicas y diferencias en la evolución clínica según el tipo de surfactante administrado. **Resultados:** Se estudiaron N=91 pacientes, n=53 pacientes utilizaron Survanta® y n=38 Curosurf®. No se reportó influencia relacionada al peso para la administración de cualquiera de los surfactantes encontrándose que los pacientes que recibieron Survanta® tienen más probabilidades de recibir más de una dosis de surfactante en comparación con aquellos a quienes se les administró Curosurf®, $p=0.004$ para 3 dosis de Survanta®. La mediana de ventilación convencional fue de 5 días en ambos grupos y de 17 para los días totales de uso de oxígeno, no hay diferencia estadística entre ambos surfactantes ($p=0.243$). El análisis estadístico reporta riesgo de hemorragia pulmonar posterior a la administración de Curosurf® ($p=0.03$), 70.59% de pacientes presentó fuga aérea posterior a la dosis de Survanta®. Se reportaron 48.35% (n=44) de muertes del total de pacientes; no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre surfactantes para el desarrollo de neumotórax, muerte o displasia broncopulmonar.

Palabras clave:

SDR: síndrome de dificultad respiratoria, recién nacido prematuro, surfactante bovino, surfactante porcino.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

“El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) tipo 1 es una condición pulmonar que produce insuficiencia respiratoria, que es ocasionada por una deficiencia o disfunción en el surfactante alveolar, asociado con una inmadurez de la estructura pulmonar; en la mayoría de los casos se presenta en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de gestación. (1)

Aunque principalmente es un trastorno de deficiencia de surfactante que resulta en insuficiencia pulmonar poco después del nacimiento, la descripción clínica clásica del SDR ha cambiado a medida que los tratamientos han evolucionado a lo largo de los años. Las apariciones radiográficas de "vidrio esmerilado con broncogramas de aire" rara vez se ven hoy en día debido a la terapia con surfactante temprana y la presión positiva continua de la vía aérea temprana. Las definiciones basadas en los análisis de gases en sangre también son cada vez más redundantes a medida que los clínicos se han movido hacia un enfoque más pragmático de administrar una terapia con surfactante basada en la evaluación clínica del trabajo de respiración y el requerimiento de oxígeno inspirado muy temprano en el curso clínico. Saber cuántos bebés tienen SDR genuino es, por lo tanto, difícil. (2)

Recientemente, múltiples ensayos clínicos aleatorizados han mostrado que el tratamiento inicial debe ser la utilización de Presión Continua Positiva de la Vía Aérea (CPAP) administrado por vía nasal, con aplicación de surfactante selectivo de forma temprana, con uso breve de ventilación mecánica y subsecuente extubación continuando con CPAP nasal, resultando en una menor necesidad de ventilación mecánica y menor uso de oxígeno a los 28 días, aunque sin diferencias en displasia broncopulmonar (DBP) al compararlo con el uso de surfactante profiláctico. Al estudiar al grupo de pacientes que han sido manejados de forma rutinaria con CPAP nasal previo a la administración de surfactante, se ha demostrado una disminución del riesgo de enfermedad pulmonar crónica o muerte, por lo que la estabilización inicial con CPAP nasal aunado al uso de surfactante selectivo es una de las terapias más recomendadas en la actualidad. (1)

Los primeros estudios sobre los cambios patológicos en el pulmón inmaduro y el surfactante datan desde 1854, en Alemania por Virchow y en 1903 por Hochheim; posteriormente en 1929, su función fue analizada por Von Neergaard, quien describió las fuerzas de tensión superficial en el alvéolo y su asociación con el surfactante. Sin embargo la introducción del surfactante para administración exógena como tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria no se inició hasta 1980 en Japón, por Fujiwara. Posteriormente a la publicación de Fujiwara, se inicia-

ron múltiples ensayos clínicos controlados, comparando diversas preparaciones de surfactante, como el natural contra el sintético, así como el tipo óptimo de administración, clasificándolo como profiláctico o selectivo (temprano y tardío), y comparando su administración en dosis única contra múltiples dosis. Fue en 1989, cuando la Food and Drug Administration en Estados Unidos de Norteamérica autorizó su uso para el tratamiento de esta patología. En 1973 se presentó la CPAP como uno de los primeros tratamientos exitosos del síndrome de dificultad respiratoria, con lo cual se disminuyó la mortalidad hasta en un 20%, sin embargo su utilización rutinaria quedó en desuso con los avances en ventilación mecánica neonatal. En 1994 se publicó el primer ensayo clínico controlado aleatorizado administrando surfactante exógeno durante la aplicación de CPAP nasal, describiendo la técnica intubación-surfactante-extubación mostrando una reducción en la necesidad de ventilación mecánica de 85 a 43%. (1)

Actualmente se cuenta con la evidencia suficiente como para recomendar la administración de surfactante natural exógeno (porcino o bovino) en una dosis inicial de 200 mg/kg de fosfolípidos, para obtener una mejor respuesta clínica en los RN con síndrome de dificultad respiratoria tipo 1. (1)

La incorporación del surfactante exógeno al manejo del SDR ha supuesto una revolución en su tratamiento de forma incuestionable. Son numerosos los estudios que demuestran cómo su administración reduce la mortalidad y morbilidad en estos pacientes. Por otra parte, la ventilación mecánica se ha asociado a un aumento de la morbilidad. Estudios realizados en animales de experimentación muestran que se consigue una mejor distribución del surfactante exógeno, con una mejor incorporación al metabolismo endógeno cuando se administra estando el paciente en ventilación espontánea con CPAP que cuando se encuentra conectado a ventilación mecánica convencional (3).

La terapia con surfactante juega un papel esencial en el manejo del SDR, ya que reduce el neumotórax y mejora la supervivencia. Sin embargo, la administración intratraqueal requiere habilidad y puede causar daño, especialmente si se aplica una presión positiva no controlada sobre el pulmón del recién nacido. Antes de 2013, se recomendaba surfactante profiláctico para los bebés más pequeños, ya que mejoraba la supervivencia en ensayos clínicos de la era anterior a la CPAP. Después de 2013, con un mayor uso de esteroides prenatales e inicio temprano de CPAP, los resultados son mejores si se reserva surfactante para bebés que muestran signos clínicos de SDR, y para los bebés más pequeños el inicio temprano de CPAP

puede evitar los efectos nocivos de la intubación y la ventilación mecánica durante la fase de transición. El objetivo general es evitar la ventilación mecánica invasiva, si es posible, mientras se intenta administrar surfactante lo antes posible en el curso del SDR una vez que se considere necesario” (2).

Se realizó búsqueda de información relevante o estadísticas relacionadas al desarrollo y tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria tipo 1 en bases de datos de la Universidad de San Carlos de Guatemala, así como en revisiones realizadas en la web, no se encontró información suficiente o datos importantes que den una idea de la magnitud del problema a nivel nacional sobre esta patología. Por lo anterior, se realizó esta investigación con la finalidad de establecer diferencias en la evolución clínica de los pacientes a quienes se les administró surfactantes de origen animal (porcino o bovino) para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria tipo 1 en recién nacidos prematuros, menores de 34 semanas de edad gestacional y con peso menor a 1500 gramos, que se encontraban ingresados en el servicio de alto riesgo neonatal del hospital de Gineco Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los años 2018-2019. Se obtuvo una muestra de 91 pacientes y se encontró que los pacientes que recibieron Survanta® tienen más probabilidades de recibir más de una dosis de surfactante en comparación con aquellos a quienes se les administro Curosurf®, $p=0.004$ para 3 dosis de Survanta®. La mediana de ventilación convencional fue de 5 días en ambos grupos y de 17 para los días totales de uso de oxígeno, no hay diferencia estadística entre ambos surfactantes ($p=0.243$). Existió más riesgo de hemorragia pulmonar posterior a la administración de Curosurf® ($p=0.03$). No hay diferencia estadísticamente significativa entre surfactantes y el desarrollo de fuga aérea, muerte o displasia broncopulmonar.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES

2.1 SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA TIPO 1.

“Puede definirse como un requerimiento de una fracción inspirada de oxígeno (f_iO_2) superior de 30% a las 24 horas de vida, combinado con opacidad retículo granular demostrada en la radiografía de tórax a las 16 a 32 horas de vida. Se refiere al compromiso parenquimatoso pulmonar secundario principalmente al déficit de surfactante (sustancia que ayuda a disminuir la tensión superficial evitando el colapso alveolar) ocasionado por la incapacidad del neumocito tipo II para sintetizar surfactante provocando disminución del volumen pulmonar y colapso alveolar progresivo, asociado con una inmadurez de la estructura pulmonar; en la mayoría de los casos se presenta en recién nacidos (RN) prematuros menores de 34 semanas de gestación; se caracteriza clínicamente por un inicio agudo, hipoxemia severa, infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax y edema pulmonar de origen no cardiogénico (4), la evaluación en recién nacidos se realiza por medio de puntuación del test de Silverman.

El cuadro clínico clásico se presenta con taquipnea, esfuerzo respiratorio, retracción intercostal, depresión xifoidea (con respiración en balancín) aleteo nasal y quejido espiratorio. Este último, si bien no es patognomónico del SDR, es característico. Representa un mecanismo compensatorio para aumentar la presión espiratoria final y retrasar el flujo espiratorio, logrando con ello disminuir el colapso alveolar. Puede ser continuo o intermitente y su intensidad es variable desde audible sin estetoscopio o solo al auscultar el tórax. (5)

Es la causa más importante, por sí misma de mortalidad y morbilidad en niños prematuros. Se presenta en recién nacidos prematuros tras el comienzo de la respiración. Podemos considerar recién nacido pretérmino a todo aquel recién nacido menor de 37 semanas de edad gestacional, hasta el límite menor de viabilidad que se maneje en cada centro perinatal, oscilando entre 24 a 28 semanas. (5)

Su curso clínico inicia al nacimiento o poco después de éste, con datos clínicos de dificultad respiratoria, incrementando la gravedad en los primeros dos días de vida. Si no reciben tratamiento, estos pacientes pueden fallecer por hipoxia progresiva y falla respiratoria; en los neonatos que sobreviven, la recuperación comienza entre los dos y cuatro días de vida extrauterina.

El factor más importante asociado a síndrome de dificultad respiratoria tipo 1 es la prematurez, sin embargo, existen numerosos factores relacionados con la madre, con el embarazo, o con ciertas sustancias que pueden acelerar o retrasar la maduración pulmonar. Los hijos de madres diabéticas (insulinodependientes o diabéticas gestacionales) se relacionan con un riesgo mayor de padecer síndrome de dificultad respiratoria tipo 1. Es más frecuente en varones así como en niños de raza blanca, fenómeno que podría ser explicado por otros factores que pudieran influir en la maduración pulmonar. En recién nacidos de operación cesárea, sin trabajo de parto previo, tienen más riesgo que en los nacidos por parto vaginal. Esto se debe a que en el trabajo de parto fisiológico se estimula la secreción endógena de corticoides que tienen acción aceleradora de la maduración pulmonar. Cuando la cesárea programada se lleva a cabo antes del fin de la semana 39 de edad gestacional, el riesgo aumenta significativamente. (5)

Dentro de las condiciones maternas que afectan el crecimiento del feto y que pueden reducir el riesgo de esta patología se cuentan la hipertensión arterial crónica, hipertensión del embarazo, desprendimiento subagudo y/o prematuro de la placenta, ruptura prematura de las membranas (más de 72 horas antes del parto), adicción a narcóticos, tabaquismo materno, uso de corticoides, entre otros” (6).

2.2 ANATOMÍA

“El síndrome de dificultad respiratoria se caracteriza por presentar atelectasia pulmonar masiva con congestión y edema pulmonar. En estudios histológicos se observan los espacios aéreos periféricos colapsados; los bronquiólos respiratorios proximales aparecen con aspecto hiperdistendidos. Existe un edema pulmonar evidente con capilares congestivos y espacios linfáticos e intersticiales distendidos por líquido. (5)

La lesión epitelial comienza a los 30 minutos de iniciada la respiración y las membranas hialinas, formada por los productos contenidos en los exudados del plasma y asociados a los capilares dañados, aparecen en las tres horas siguientes al nacimiento” (7) (5).

2.3 FISIOPATOGENIA

“El síndrome de dificultad respiratoria se debe a una deficiencia del surfactante al nivel de la interface aire-líquido de la superficie alveolar lo que conduce a un colapso alveolar al final de

la espiración (4). Los alvéolos que primero se colapsan son los de menor diámetro, ya que requieren mayor presión para mantenerse abiertos (Ley de Laplace). (5)

Como consecuencia el colapso alveolar disminuye la Capacidad Residual Funcional y existen áreas de cortocircuito intrapulmonar que conducen a hipoxemia e hipercapnia (disminución de la Presión arterial de oxígeno y aumento de la Presión arterial de dióxido de carbono. La presión de la arteria pulmonar disminuye lentamente y la sistémica se mantiene, por lo que se genera un cortocircuito de izquierda a derecha por el ductus que altera aún más la función pulmonar” (5).

Adicionalmente, la hipoxemia severa y la hipoperfusión sistémica dan como resultado una disminución del suministro de oxígeno, el metabolismo anaeróbico y la posterior acidosis láctica. Otros factores, como el barotrauma, volutrauma y la fracción inspirada de oxígeno elevada, pueden iniciar la liberación de citoquinas y quimiocinas inflamatorias que causan más daño a las células endoteliales y epiteliales. Todo esto, da como resultado una disminución en la síntesis y función de surfactante pulmonar, así como una mayor permeabilidad endotelial que conduce a edema pulmonar. La fuga de proteínas en el espacio alveolar exacerba aún más la deficiencia de surfactante al causar la inactivación del surfactante.

Macroscópicamente, los pulmones aparecen congestionados, atelectásicos y sólidos. Microscópicamente, se observan atelectasia alveolar difusa y edema pulmonar. Una membrana eosinofílica compuesta de una matriz fibrinosa de materiales de la sangre y los desechos celulares, lo que se conoce como membrana hialina, recubre los espacios aéreos visibles que generalmente constituyen bronquiolos terminales y conductos alveolares dilatados” (8).

2.4 DIAGNÓSTICO

“El diagnóstico prenatal es una prueba rápida y practica para evaluar la maduración pulmonar llamado test de Clements que se realiza mezclando líquido amniótico con alcohol al 95% en proporciones variables, el test es positivo cuando aparecen burbujas en el borde del tubo y la posibilidad de inmadurez es remota no así un test negativo que no descarta la madurez pulmonar (puede ser negativo y el pulmón estar maduro). (9)

El diagnóstico clínico se confirma por medio de la evidencia de signos de falla respiratoria, hipoxemia e hipercapnia como lo son: tirajes intercostales, aleteo nasal, quejido espiratorio,

disbalance toracoabdominal y requerimiento de fracción inspirada de oxígeno alta la cual se incrementa aún más con el paso de horas.

1. Laboratorio. Consiste en la interpretación de gases arteriales los cuales permiten evidenciar alteraciones en la oxigenación e intercambio gaseoso.
2. Radiológico. El aspecto radiológico de los pacientes es bastante característico y es un punto importante en el diagnóstico. Las imágenes radiológicas pueden tener una amplia variedad según la intensidad del cuadro clínico. (10)

Esquemáticamente se divide en 4 grados:

(Clasificación radiológica)

Grado I

Corresponde con curso clínico leve. Se observa un reticulado granular o esmerilado no intenso, el broncograma, si bien esta presente no es muy nítido y la silueta cardiaca tiene límites bien demarcados. La aireación pulmonar esta levemente comprometida.

Grado II

Corresponde a una enfermedad moderada, con un cuadro clínico más severo y de evolución más prolongada. El moteado granular es bien difuso y el broncograma aéreo más nítido. La silueta cardiaca tiene bordes borrosos y la aireación pulmonar esta disminuida, dando la imagen de pulmón pequeño.

Grado III

Incremento del grado II, el moteado más intenso y el broncograma alcanza la periferia del pulmón, silueta cardiaca no definida.

Grado IV

El moteado es tan intenso que da una opacidad general o muy intensa en todo el pulmón. El broncograma es observable y no permite distinguir la silueta cardiaca, ya que sus límites se confunden con la opacidad del pulmón” (11).

2.5 TRATAMIENTO

- Reanimación
- Adecuada expansión pulmonar luego del nacimiento para mejorar la secreción del surfactante, por eso muchos autores recomiendan intubar a RN de 1000grs.
- Administración de Surfactante exógeno oportuno
- Adecuado manejo de la temperatura
- Control de gases en sangre

- Oxigenoterapia
- Asistencia mecánica respiratoria
- Restricción de líquidos y manejo de electrolitos
- Protocolo de mínima estimulación
- Manejo de la tensión arterial, administración de inotrópicos
- Presión positiva continua en la vía aérea (nasal, endotraqueal)
- Tratamiento del ductus. (12) (13)

Momento de aplicación del surfactante

“La terapia con surfactante juega un papel esencial en el manejo del SDR, ya que reduce el neumotórax y mejora la supervivencia. Sin embargo, la administración intratraqueal requiere habilidad y puede causar daño, especialmente si se aplica una presión positiva no controlada sobre el pulmón del recién nacido. Antes de 2013 se recomendaba surfactante profiláctico para los bebés más pequeños, ya que mejoraba la supervivencia en ensayos clínicos de la era anterior a la CPAP. Después de 2013, con un mayor uso de esteroides prenatales e inicio temprano de CPAP, los resultados son mejores si se reserva surfactante para bebés que muestran signos clínicos de SDR, y para los bebés más pequeños el inicio temprano de CPAP puede evitar los efectos nocivos de la intubación y la ventilación mecánica durante la fase de transición. El objetivo general es evitar la ventilación mecánica invasiva, si es posible, mientras se intenta administrar surfactante lo antes posible en el curso del SDR una vez que se considere necesario. (2)

La administración de surfactante por vía orofaríngea en los prematuros con mayor riesgo de presentar un SDR ha logrado disminuir la necesidad de intubación de rescate en los menores de 25 semanas, así como la incidencia de algunas de las complicaciones derivadas de la ventilación mecánica. (14)

Si se requiere intubación como parte de la estabilización, entonces se debe administrar surfactante de inmediato, ya que el propósito principal de evitar la profilaxis con surfactante es evitar la intubación. Muchos bebés prematuros harán una transición exitosa con CPAP. Aquellos con SDR desarrollarán progresivamente una enfermedad pulmonar que empeorará, presentándose clínicamente como un aumento del trabajo respiratorio, con retracción del esternón y el aumento de los requerimientos de oxígeno para mantener las

saturaciones normales. La recuperación espontánea suele comenzar después de 48 a 72 h, y algunos bebés con enfermedad más leve pueden controlarse sin surfactante, evitando así las molestias de la laringoscopia y los posibles efectos perjudiciales de la intubación. Los primeros ensayos demostraron que el agente tensioactivo administrado anteriormente en el curso de la enfermedad funciona mejor que más tarde para reducir las fugas de aire y evitar la ventilación si se utiliza la técnica INSURE. Esto crea un dilema para los neonatólogos. (2)

En la actualidad, la severidad del SDR solo se puede determinar clínicamente utilizando una combinación de FiO_2 para mantener las saturaciones normales, junto con la evaluación del trabajo respiratorio y el grado de aireación de los pulmones en la radiografía de tórax, todo lo cual puede verse afectado por la CPAP. Los estudios observacionales han confirmado que la FiO_2 superior a 0,30 en las primeras horas después del nacimiento de los bebés con CPAP es una prueba razonablemente buena para predecir el fracaso posterior de la CPAP. Por lo tanto, se recomienda que el umbral de $FiO_2 > 0.30$ se use para todos los bebés con un diagnóstico clínico de SDR, especialmente en la fase temprana de empeoramiento de la enfermedad.

Se puede necesitar más de una dosis de surfactante. Ensayos clínicos que compararon dosis múltiples con una sola dosis mostraron menos fugas de aire, aunque se realizaron en una época en que los bebés se mantenían en ventilación mecánica. Hoy en día, muchos bebés se mantienen con ventilación no invasiva, incluso cuando se requiere surfactante. La necesidad de una nueva dosis se puede minimizar utilizando una dosis mayor de 200 mg / kg de alfa poractante. La predicción del fracaso de INSURE con criterios clínicos y gases sanguíneos podría definir una población que sería razonable mantener en ventilación mecánica durante un tiempo después de que se haya administrado surfactante” (2).

2.6 EFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA CON SURFACTANTE

“Efectos transitorios en la oxigenación pueden ocurrir durante la administración al obstruir la vía aérea en forma aguda, pero no resultan significativos y son fácilmente corregibles. Los meta-análisis de múltiples estudios no han demostrado un aumento de la hemorragia intraventricular con el uso de surfactante. (11) (15)

Está bien descrito el aumento del riesgo de hemorragia pulmonar, probablemente secundario a los efectos de un ducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo o efectos citotóxicos directos. (11) (15) La patogénesis de la hemorragia pulmonar se considera que es la sobredistensión alveolar (ventilación mecánica) + la alta presión capilar pulmonar (ducto

arterioso permeable) causando roturas y fugas epiteliales en los espacios de aire en un prematuro con membrana hialina (16).

Alteración en el flujo cerebral: la administración de surfactante en el contexto de distrés respiratorio produce un aumento en la velocidad media del flujo sanguíneo en la arterial cerebral media, que se mantiene hasta 45 minutos posteriores a su administración. La instilación lenta y con menores volúmenes se ha sugerido como posible estrategia para minimizar estos cambios hemodinámicos (17).

Con los surfactantes naturales existe un riesgo teórico de generar respuesta inmune contra proteínas extrañas o la transmisión de agentes infecciosos, tales como priones o virus. Esto se trata de minimizar con las técnicas de elaboración” (11) (12).

2.7 FUNCIÓN, COMPOSICIÓN Y METABOLISMO DEL SURFACTANTE

“El surfactante reduce en forma significativa la tensión superficial dentro del alvéolo pulmonar, previniendo el colapso durante la espiración (18). Consiste en un 80% de fosfolípidos, 8% de lípidos neutrales y 12% de proteínas. La clase predominante de fosfolípidos es la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) además de fosfatidilcolina insaturada, fosfatidilglicerol (PG) y fosfatidilinositol. De todos éstos, la DPPC, por sí sola, tiene las propiedades de reducir la tensión superficial alveolar, pero requiere de las proteínas de surfactante y otros lípidos para facilitar su adsorción en la interfase aire-líquido. (15)

Las apoproteínas de surfactante o proteínas de superficie (SP por sus siglas en inglés) son cuatro: SP-A, SP-B, SP-C y SP-D. SP-A y SP-D son hidrofílicas y SP-B y SP-C son hidrofóbicas. SP-A y SP-D juegan un rol en la defensa contra patógenos inhalados y SP-A además tendría una función regulatoria en la formación de la monocapa que reduce la tensión de superficie. Las proteínas hidrofóbicas son necesarias para mejorar la extensión de los fosfolípidos en los espacios aéreos. SP-B promueve la adsorción de los fosfolípidos e induce la inserción de ellos dentro de la monocapa. SP-C estimula la inserción de los fosfolípidos y puede incrementar la resistencia del surfactante a la inhibición por proteínas séricas y líquido pulmonar. (15)

Estudios más recientes han sugerido que las proteínas hidrófobas de surfactantes SPB y SP-C, también pueden ayudar a estabilizar la película. A pesar que estas proteínas solo

constituyen de un 1 a 2 % por partícula del surfactante pulmonar, representan los únicos constituyentes demostrados para realizar esta función. (19)

El surfactante es producido en los neumocitos tipo II del alvéolo. Es ensamblado y almacenado en los cuerpos lamelares y éstos son transportados por exocitosis a la capa líquida del alvéolo y forma la estructura llamada mielina tubular, que es la principal fuente de la monocapa, esta permite que los grupos acilgrasos hidrofóbicos de los fosfolípidos se extiendan hacia el aire mientras que las cabezas polares hidrofílicas lo hagan hacia el agua. Esta monocapa de surfactante disminuye la tensión superficial en la interfaz aire-líquido reemplazando el agua en la superficie. Los fosfolípidos desde la monocapa pueden reentrar al neumocito tipo II por endocitosis y formar cuerpos multivesiculares, los que son reciclados por la incorporación rápida a los cuerpos lamelares o degradados en los lisosomas. (15)

Las principales funciones del surfactante son:

- Disminuir la tensión superficial para conservar el volumen pulmonar al final de la espiración y evitar el colapso.
- Mantener la superficie alveolar sin líquido.

Efectos después de la administración de surfactante exógeno:

- Aumento de la PaO₂ (presión arterial de oxígeno)
- Disminución de la MAP (presión media de la vía aérea)
- Disminución de la FiO₂ (fracción inspirada de oxígeno)
- Homogeneización de la ventilación
- Aumento de la presión de apertura
- Aumento del volumen pulmonar
- Estabilización del final de la espiración
- Aumento de CRF (capacidad residual pulmonar)
- Aumento de la distensibilidad pulmonar (7)

El aumento de la oxigenación es la primera respuesta objetiva, dentro de los primeros minutos luego de la administración del SURFACTANTE EXÓGENO. La disminución de los parámetros del respirador ocurre en las horas de la administración del surfactante. Se expresa como la disminución de la MAP y disminución de los requerimientos de oxígeno FiO₂. La homogeneización de la ventilación pulmonar es uno de los efectos más importantes del surfactante exógeno así como el aumento del volumen pulmonar lo que se evidencia a nivel radiológico. El surfactante estabiliza el alvéolo, permitiendo que al final de la espiración se

revierta el colapso alveolar que es el principal efecto del déficit de surfactante. La capacidad residual funcional y la distensibilidad dinámica mejoran pero tardíamente” (7).

2.8 TIPOS DE SURFACTANTE

“Hay diferentes preparados de surfactante, que incluyen los naturales (derivados de pulmón animal, y los sintéticos (libres de proteínas). Los surfactantes naturales son superiores a los sintéticos que solo contienen fosfolípidos ya que se ha demostrado reducen las fugas aéreas y la mortalidad. (11)

Por otra parte, aunque se ha encontrado que el surfactante exógeno o preparaciones de tensioactivos sintéticos mejoran la diferentes variables respiratorias tales como la oxigenación, no todos los tipos de agentes tensioactivos naturales o artificiales tienen la misma efectividad. En este sentido, preparaciones de surfactante que contienen mayores concentraciones de SP-B y SP-C dan mejores respuestas que aquellos con menores concentraciones. (19)

SURFACTANTES NATURALES

Los surfactantes naturales disponibles son obtenidos de pulmones bovinos o de cerdo. Beractant (Survanta®) y Surfactant TA (Surfacten) tienen lípidos extraídos de pulmón bovino junto con DPPC, tripalmitoilglicerol y ácido palmítico. Calfactant (Infasurf), SF-RI1 (Alveofact) y BLES provienen de lavado de pulmón de bovino sometido a extracción con cloroformo-metanol. Poractant (Curosurf®) tiene pulmón de cerdo que ha sido sometido a extracción con cloroformo-metanol y purificado en una cromatografía de gel líquido. Éste está compuesto por 99% de lípidos polares (fosfolípidos) y 1% de proteínas hidrofóbicas de bajo peso molecular (SP-B y SP-C). Todos los surfactantes naturales contienen SP-B y SP-C, pero los extractos de pulmón molidos (Survanta® y Curosurf®) contienen menos de 10% de la SP-B encontrada en los extractos de lavado de pulmón. Ninguno de los preparados comerciales contiene SP-A (15)

SURFACTANTES ARTIFICIALES

Los productos sintéticos disponibles tienen una mezcla de fosfolípidos tenso-activos. Colfosceril palmitato (Exosurf) contiene 85% de DPPC, 9% de hexadecanol y 6% de tiloxapol. ALEC (Pneumactant) tiene una mezcla de 7:3 de DPPC y fosfatidilglicerol. El principal agente tenso-activo en los surfactantes artificiales es DPPC. Los otros componentes facilitan la adsorción de superficie. (15)

En una revisión sistemática realizada en el año 2015 sobre la comparación de la administración de surfactantes encontraron diferencias significativas entre el extracto de surfactante pulmonar bovino (beractante) y el extracto de surfactante pulmonar porcino (poractante alfa). Las principales diferencias incluyen un aumento en el riesgo de mortalidad al alta, riesgo de muerte o de requerimiento de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual, riesgo de persistencia del ducto arterioso que requirió tratamiento y riesgo de recibir más de una dosis de surfactante cuando se utilizó surfactante pulmonar bovino; siendo la calidad de la evidencia moderada.

La mejoría demostrada con la administración de surfactante porcino comparado con el surfactante bovino podría deberse a las diferencias en la composición bioquímica y biofísica del extracto de surfactante porcino o al contenido mayor de fosfolípidos asociado con mayor dosis inicial del surfactante porcino. Pues en los resultados reportados en los análisis mostraron mejoría ligada al uso de mayores dosis iniciales de fosfolípidos por kilo de peso de surfactante porcino.

Hay poca información disponible que demuestre el costo beneficio con el uso de surfactante de derivados animales sobre otros. El hallazgo relevante en esta revisión sobre el impacto económico es que los pacientes que recibieron surfactante bovino ameritaron más de una dosis de surfactante comparado con los pacientes a quienes se les administro surfactante porcino” (20)

Tabla 1

SURFACTANTES DISPONIBLES					
Surfactante	Familia	Fosfolípidos	Proteínas	Dosis	Intervalos
Exosurf	Sintético	DPPC	No	67.5 mg/kg	c/12 horas
Pumactant	Sintético	DPPC, PG	No	100 mg/kg	c/6 horas
Survanta®	Animal (bovino)	DPPC, PG	Algunas SP-B y SP-C	100 mg/kg	c/8 horas
Infasurf	Animal (bovino)	DPPC, PG	SP-B y SP-C	105 mg/kg	c/6 horas
Curosurf®	Animal (porcino)	DPPC, PG	SP-B y SP-C	200 mg/kg o 100 mg/kg	c/12 horas
Alveofact	Animal (bovino)	DPPC. PG	SP-B y SP-C	50 mg/kg	c/6 horas

Surfaxin	Sintético contenido péptido	DPPC, POPG	Péptidos KL4 como SP-B	175 mg/kg	c/6 horas
----------	-----------------------------------	---------------	------------------------------	-----------	-----------

Tomado de: Villanueva García D. Neonatología 4, Programa de Actualización Continua en Neonatología México: Intersistemas, S.A. de C.V.; 2016, página 27.

2.9 TIPOS DE SURFACTANTE DISPONIBLE EN EL INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL

SURVANTA®

“Contenido: DPPC + PG + SP-B + SP-C

Surfactante natural origen bovino. U.S.A.

Suspensión 25 mg/ml (8 ml) de fosfolípidos; contiene 15.5 mg/ml de DPPC, < 1 mg de proteína B y C/1 ml de surfactante (21)

Dosis: 100 mg/kg de peso nacer (4ml/kg), con dosis que se pueden repetir cada 6 a 8 horas.

Fabricante: Abbott. USA

CUROSURF®

Contenido: DPPC + SP-B + SP-C

Surfactante natural origen porcino. Italia.

Suspensión 80 mg/ml (3 ml) de fosfolípidos; contiene 30.5 mg/ml de DPPC, contiene 1 mg de proteína/1 ml de surfactante (21)

Dosis: 200 mg/kg (2.5 ml/Kg./dosis) intratraqueal primera dosis, continuar 100 mg/kg (1,25ml/k/dosis) segunda dosis en 12 horas; dosis máxima 5 ml/Kg.

Fabricante: Chiesi (Italia)” (22).

2.10 DISPLASIA BRONCOPULMONAR

“La primera descripción de DBP fue en 1967, cuando William Northway y colaboradores, publicaron su famoso estudio sobre las características clínicas, radiológicas y cambios patológicos observados en 32 recién nacidos de aproximadamente 32 semanas de gestación con SDR grave, tratados con ventilación mecánica prolongada y altas concentraciones de oxígeno. Estos autores acuñaron el término displasia broncopulmonar para describir un síndrome de enfermedad pulmonar crónica que comprendía cuatro etapas de secuelas pulmonares progresivas, la última de las cuales se extendía más allá del mes de edad, caracterizada por la necesidad de oxígeno suplementario al día 28 de vida posnatal con alteraciones en la radiografía de tórax como fibrosis y colapso rodeado de zonas de marcada sobredistensión pulmonar. Durante las últimas décadas, los avances en la Neonatología han

permitido mejorar la supervivencia de los prematuros extremos de forma significativa. Esto genera que las observaciones originales y la definición de Northway de DBP hayan sido objeto de varios cambios con respecto a la patología, la necesidad de oxígeno suplementario, cambios radiográficos, presentación clínica, y nomenclatura (es decir, de la clásica DBP a la nueva DBP). (11) (23)

La nueva DBP se caracteriza por menos y más grandes alveolos, así como la disminución en el desarrollo de la microvasculatura pulmonar. Las cuatro etapas que Northway y colaboradores, describieron son definidas por características clínicas y hallazgos radiológicos: Etapa I (2 a 3 días) SDR; Etapa II (4 a 10 días) regeneración; Etapa III (11 a 20 días) transición a enfermedad crónica; Etapa IV (> 1 mes) enfermedad pulmonar crónica. Más tarde, Bancalari definió DBP, clínicamente como una complicación que ocurre entre los lactantes que recibieron ventilación mecánica durante al menos 3 días en la primera semana de vida con hallazgos radiográficos característicos y síntomas respiratorios persistentes, incluida la necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días de edad posnatal. (11)

El reconocimiento entre los neonatólogos de lactantes que no recibieron ventilación mecánica pero que también desarrollaban DBP simplificó la definición de DBP a la recepción de oxígeno suplementario a los 28 días de edad posnatal. Shennan y colaboradores, determinaron que el tratamiento con oxígeno suplementario a 36 semanas de edad posmenstrual era el predictor más exacto de los resultados pulmonares posteriores y propuso esta definición mejorada de DBP que parece también predecir el resultado pulmonar entre los niños con nueva DBP. La aparición de la nueva DBP y la mejoría de la supervivencia de los pacientes nacidos con edad de gestación muy corta llevaron a una nueva definición de DBP en un taller organizado por el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano, el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre y la Oficina de Enfermedades Raras se reunieron en el año 2000 para perfeccionar la definición de DBP y discutir el conocimiento que se tenía sobre daño pulmonar inducido-DBP, intervenciones de tratamiento y áreas para futuras investigaciones. En contraste con las anteriores definiciones que carecían de especificidad, se propuso una nueva definición, más personalizada de DBP que incorpora la clasificación de gravedad de la enfermedad evaluadas por la edad de gestación menores o mayores de 32 semanas, que requieren tratamiento con oxígeno durante al menos 28 días (Cuadro 2). Quedaron excluidos en la nueva definición los hallazgos radiológicos, debido a lo subjetivo de la interpretación y la frecuente falta de disponibilidad. En la práctica actual, el tratamiento con oxígeno

suplementario a las 36 semanas de EPM sigue siendo la definición usada con mayor frecuencia de DBP. Walsh y colaboradores introdujeron el término de definición fisiológica de la DBP en 2003 y en 2004, se definió DBP clínica como la administración de oxígeno suplementario a la edad postmenstrual exacta de 36 SEG y DBP fisiológica en niños entre 35 a 37 semanas de edad de gestación corregida, tratados con ventilación mecánica, presión positiva continua de las vías aéreas, u oxígeno suplementario > 30% y saturación de oxígeno (SpO2) entre 90 a 96%” (11) (24).

Tabla 2

Clasificación de displasia broncopulmonar Clínica y Fisiológica: por edad de gestación, gravedad y por necesidad de oxígeno			
Clasificación	Leve (1)	Moderada (2)	Grave (3)
Clinica	Necesidad de O ₂ suplementario durante ≥ 28 días pero respirando aire ambiente a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta, lo que ocurra antes (< 32 SEG) o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra primero (32 o más SEG)	Necesidad de O ₂ suplementario durante ≥ 28 días y FI O ₂ < 30% a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta, lo que ocurra antes (<32 SEG) o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra primero (32 o más SEG)	Necesidad de O ₂ durante ≥ 28 días y FIO ₂ > 30% y/o presión positiva continua (CPAP nasal) o ventilación mecánica a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta, lo que ocurra antes (<32 SEG) o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra primero (32 o más SEG)
Fisiológica	Necesidad de O ₂ durante ≥ 28 días y documentar SaO ₂ > 90% con aire ambiente a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta, lo que ocurra antes (<32 SEG) o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra primero (32 o más SEG)	Necesidad de O ₂ durante ≥ 28 días y necesidad documentada de FIO ₂ < 30%, basada en el fallo para mantener SaO ₂ > 90% tras una prueba de reducción de oxígeno realizada a las 36 semanas de edad posmenstrual o al alta, lo que ocurra antes (<32 SEG) o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra primero (32 o más SEG)	Necesidad de O ₂ durante ≥ 28 días y FIO ₂ > 30% basado en una prueba de reducción de oxígeno SaO ₂ de oxígeno y/o presión positiva continua (CPAP nasal) o ventilación mecánica a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta, lo que ocurra antes (<32 SEG o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra primero (32 o más SEG)

Prueba de reducción de oxígeno (monitorización continua cardiopulmonar y de pulsioximetría que comprende 4 fases: una basal, otra de reducción, otra de aire ambiente y finalmente vuelta a la FIO₂ inicial.

Descensos de la FIO₂ lentamente(5 min o más):

- Si está respirando en cámara abierta reduciéndose en 2% cada vez hasta aire ambiente (mínimo 60 min)
- Si está respirando con cánulas nasales disminuyendo el flujo, lo que condiciona descensos de la FIO₂ del 20% hasta alcanzar 21% y, posteriormente, se retiran las cánulas nasales.

El diagnóstico de DBP queda establecido si falla la prueba de reducción de oxígeno al no poder mantener una saturación > 90% respirando aire ambiente.

No se tiene en cuenta la administración de oxígeno durante la alimentación.

Tomado de: Villanueva Garcia D. Neonatología 4, Programa de Actualización Continua en Neonatología Mexico: Intersistemas, S.A. de C.V.; 2016, página 42

CAPÍTULO III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer diferencias en la evolución clínica de los recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional y peso menor a 1500 gramos, con Síndrome de Dificultad Respiratoria tipo 1 que recibieron surfactantes de origen animal (porcino o bovino) ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Caracterizar datos clínicos y epidemiológicos relacionados al síndrome de dificultad respiratoria: sexo, edad gestacional y peso al nacer.

3.2.2 Identificar qué tipo de surfactante amerita mayor cantidad de dosis.

3.2.3 Describir que tipo de soporte ventilatorio ameritaron los pacientes (ventilación no invasiva o invasiva) según el surfactante administrado (porcino o bovino).

3.2.4 Determinar cuál de los dos surfactantes (porcino o bovino) se asocia a menos complicaciones como: hemorragia pulmonar, síndromes de fuga aérea y muerte.

3.2.5 Establecer la prevalencia en el desarrollo de displasia broncopulmonar asociada a los días de ventilación o uso de oxígeno suplementario mayor a 28 días según el tipo de surfactante utilizado (bovino o porcino).

CAPÍTULO IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 **Tipo de estudio**

Estudio Analítico Transversal

4.2 **Población**

Recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestación y peso menor a 1500 gramos.

4.3 **Selección y tamaño de la muestra**

Se incluyeron en el estudio a todos los recién nacidos menores de 34 semanas y peso menor de 1500 gramos con diagnóstico de Síndrome de Dificultad Respiratoria tipo 1 que ameritaron algún tipo de soporte ventilatorio (ventilación no invasiva o invasiva) y recibieron dosis de surfactante pulmonar (porcino o bovino).

4.4 **Unidad de análisis**

Los datos se extrajeron de los registros médicos (expedientes clínicos) de los recién nacidos incluidos en el estudio quienes estuvieron ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital de Ginecoobstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los años 2018 al 2019; esta unidad cuenta con la capacidad de aproximadamente 48 recién nacidos (48 camas/día) críticamente enfermos. Así también, se dispone de dos tipos de surfactante, (bovino-Survanta® y porcino-Curosurf®).

4.5 **Hipótesis**

Para la realización de este estudio no se utilizo hipótesis.

4.6 **Criterios de inclusión y exclusión**

Se incluyen recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional, peso menor a 1500 gramos, diagnóstico de Síndrome de Dificultad Respiratoria tipo 1, uso de surfactante pulmonar (porcino o bovino), uso de soporte ventilatorio (ventilación no invasiva o invasiva), ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital de Ginecoobstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Quedan excluidos del estudio los recién nacidos con anomalías congénitas que comprometan la anatomía pulmonar (Atresia de coanas, fistula traqueo esofágica, atresia esofágica de

cualquier clasificación, hernias diafragmáticas, enfisemas lobares congénitos, malformaciones adenomatoideas quísticas, entre otros); cromosomopatías, sospecha o diagnóstico de sepsis neonatal temprana y neumonía congénita, cardiopatías congénitas

4.7 Variables estudiadas

Edad gestacional: menores de 34 semanas

Peso al nacer: menores de 1500 gramos

Sexo: masculino o femenino

Surfactante: Bovino o Porcino

Numero de dosis de surfactante: 1, 2 o 3

Soporte Ventilatorio: Ventilación no Invasiva o Invasiva

Complicaciones: Hemorragia Pulmonar, fuga aérea y muerte

Displasia Broncopulmonar

4.8 Operacionalización de Variables

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN
Edad gestacional	La duración de la gestación se mide a partir del primer día del último período menstrual normal hasta el día del nacimiento	Cuantitativa Discreta	Razón	Semanas completas 26 semanas a 34 semanas
Peso al nacer	Primera medida de peso del feto o del recién nacido hecha después del nacimiento	Cuantitativa Discreta	Nominal	Peso muy bajo al nacer (PMBN): <1500 gramos Peso extremadamente muy bajo al nacer (PEMBN): <1000 gramos
Sexo	El sexo es una variable genética y biológica que divide a las personas en hombre y mujer según sus genitales, aparato reproductor y otras diferencias corporales.	Dicotómica	Nominal	Masculino Femenino
Tipo de surfactante	Complejo de lípidos y proteínas capaz de reducir significativamente la tensión superficial dentro de los alvéolos pulmonares evitando que estos colapsen durante la espiración.	Cualitativa Dicotomica	Nominal	Bovino (Survanta®). Porcino (Curosurf®).

Numero de dosis de surfactante	Total de veces que se administra el surfactante, las dosis se administran entre una y otra en un tiempo estipulado según el surfactante utilizado.	Cuantitativa	Discreta	1, 2 o 3 dosis
Soporte ventilatorio y días de duración	Estrategia terapéutica que consiste en asistir mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea cuando ésta es inexistente o ineficaz para la vida.	Cualitativa	Nominal	<p>No Invasiva</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presión continua positiva de la vida aérea (CPAP) nasal • Ventilación con presión positiva continua intermitente nasal • uso de oxígeno por cámara cefálica o cánula binasal <p>Invasiva</p> <ul style="list-style-type: none"> • Convencional • Ventilación híbrida o Ventilación de alta frecuencia oscilatoria <p>Días de ventilación o uso de oxígeno suplementario: 1, 2, 3, 4, etc.</p>

Hemorragia pulmonar	Proceso que ocurre principalmente en recién nacidos menores de 37 semanas de edad gestacional, que está asociado al aumento rápido del flujo sanguíneo pulmonar debido a un conducto arterioso permeable.	Cualitativa	Nominal	Sí No
Síndrome de fuga aérea	Escape de aire del árbol traqueo bronquial hacia localizaciones donde normalmente no está presente. Neumotórax: presencia o acumulación de aire exterior o pulmonar en la cavidad pleural	Cualitativa	Nominal	Si No
Muerte	Es el término de la vida a causa de la imposibilidad orgánica de sostener el proceso homeostático.	Cualitativa	Nominal	Si No
Displasia broncopulmonar	Enfermedad pulmonar crónica de inicio en edad neonatal, caracterizada por dependencia de oxígeno por un período	Cualitativa	Nominal	Si No

	mayor a 28 días, producida por exposición del pulmón inmaduro del prematuro a diversas noxas perinatales.			
--	---	--	--	--

4.9 Instrumentos utilizados para la recolección de información

Se obtuvieron los datos de los expedientes clínicos de los pacientes, registrándolos en la boleta de recolección de datos (anexo 1)

4.10 Procedimiento para la recolección de información

Se registraron los datos obtenidos de los expedientes clínicos, los cuales se encontraban en el departamento de archivo del hospital, solicitando los expedientes del 100% de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, la información se anotó en las boletas de recolección de datos.

4.11 Procedimientos para el análisis de información

Programa Excel para crear la base de datos y para el análisis de información se utilizó el programa Epi Info versión 7.0 .

Estadística descriptiva: con frecuencias y porcentajes para el análisis de variables cualitativas y medidas de tendencia central para variables cuantitativas.

Estadística inferencial: intervalo de confianza, regresión logística, regresión lineal, tablas de 2 por 2, radio de probabilidades, correlación de Pearson, correlación de Spearman, U de Mann Whitney/Wilcoxon.

Se considero como valor estadísticamente significativo una $p < 0.05$.

Cuadros para la interpretación y el análisis de los datos.

4.12 Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación

Se considera el presente estudio como una investigación sin riesgo ético siendo puramente observacional, donde se revisaron expedientes clínicos, por lo que no se hizo ningún cambio en las variables fisiológicas estudiadas. Toda la información se obtuvo para fines de este estudio, y los datos son confidenciales.

CAPÍTULO V. RESULTADOS

CUADRO NÚMERO 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRAFICAS

		(%)	SURVANTA®	(%)	CUROSURF®	(%)	P
EDAD GESTACIONAL							
25	3	3,30%	2	66,67%	1	33,33%	
26	8	8,79%	8	100,00%	0	0,00%	
27	6	6,59%	3	50,00%	3	50,00%	
28	14	15,38%	5	35,71%	9	64,29%	
29	4	4,40%	1	25,00%	3	75,00%	
30	17	18,68%	7	41,18%	10	58,82%	
31	4	4,40%	2	50,00%	2	50,00%	
32	17	18,68%	12	70,59%	5	29,41%	
33	8	8,79%	6	75,00%	2	25,00%	
34	10	10,99%	7	70,00%	3	30,00%	
	Total n=91		Total n=53		Total n=38		0,2441
SEXO							
Masculino	53	58.24%	32	60.37%	21	(39.62%)	
Femenino	38	41.76%	21	55.26%	17	(44.73%)	
	Total n=91		Total n= 53		Total n= 38		1

Interpretación:

Se agruparon las primeras variables independientes por sus características demográficas entre los pacientes que utilizaron Survanta® y Curosurf®, por medio de estadística descriptiva se agruparon el total de los pacientes según: edad gestacional y sexo.

Por medio de regresiones lineales se buscó diferencias estadísticas entre la edad gestacional, sexo masculino o femenino de los pacientes según la utilización de uno u otro surfactantes sin embargo no se encontró p estadísticamente significativa para decir que el uso de un surfactante es superior sobre otro según las variables.

En otras palabras, se aplicó Survanta® a 53 (58%) pacientes entre 25 y 34 semanas de edad gestacional y Curosurf® a 38 (42%), no hay diferencia significativa entre grupos.

CUADRO NÚMERO 2
CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS

PESO AL NACER EN GRAMOS	(%)	SURVANTA®	(%)	CUROSURF®	(%)	P
PEMBN*						
<620	5	12,50%	3	16,67%	2	9,09%
<690	3	7,50%	1	5,56%	2	9,09%
<760	6	15,00%	3	16,67%	3	13,64%
<830	8	20,00%	5	27,78%	3	13,64%
<900	9	22,50%	4	22,22%	5	22,73%
<970	9	22,50%	2	11,11%	7	31,82%
Total n=40		Total n=18		Total n=22		0,7933
PMBN**						
<1069	9	17,65%	4	11,43%	5	31,25%
<1139	8	15,69%	4	11,43%	4	25,00%
<1209	3	5,88%	1	2,86%	2	12,50%
<1279	4	32,25%	3	8,57%	1	6,25%
<1349	7	13,73%	5	14,29%	2	12,50%
<1419	9	17,65%	8	22,86%	1	6,25%
<1489	8	15,69%	7	20,00%	1	6,25%
<1559	3	5,88%	3	8,57%	0	0,00%
Total n=51		Total n=35		Total n=16		0,5918

*PEMBN: peso extremadamente muy bajo al nacer

**PMBN: peso muy bajo al nacer

Interpretación:

El análisis de las características antropométricas al nacer entre los PEMBN (500 a 1000g) y PMBN (1000 a 1500 g) se realizó mediante el cálculo de la amplitud de intervalos utilizando la fórmula: $1+3,322 \cdot \text{LOG}_{10}(40)$; con lo que se dictan de forma arbitraria los intervalos para evidenciar la variable ordinaria y se mantiene según la distribución total de los pacientes: n=40 y 51, respectivamente.

No existe diferencia de superioridad entre la aplicación de uno u otro surfactante según el peso del paciente, en esta tabla se realiza una correlación de Spearman obteniendo una $p=0.79$ en PEMBN y $p=0.59$ en los pacientes con MBPN.

CUADRO NÚMERO 3
CARACTERÍSTICAS DE LA VENTILACIÓN

VENTILACION	Total	(%)	Survanta®	(%)	Curosurf®	(%)	P
Cámara Cefálica	6	6,59%	3	50,00%	3	50,00%	0.487
SiPap	8	8,79%	3	37,50%	5	62,50%	0.217
CPAP* burbuja	13	14,29%	11	84,62%	2	15,38%	0.03
Alta frecuencia	23	25,27%	16	69,57%	7	30,43%	0.206
CPAP + VNI**	39	42,86%	21	53,85%	18	46,15%	0.467
Cánula Binasal	48	52,75%	27	56,25%	21	43,75%	0.821
Convencional	86	93%	51	59,30%	35	40,70%	0.400
		IQR***	Survanta®	IQR	Curosurf®	IQR	P
DÍAS TOTALES DE USO DE O2 MEDIANA	17	(5.00-33.00)	11	(4.00-28.00)	22	(9.00-33.00)	0.243
DESVIACION ESTANDAR			18		14		
OR Ajustado (95% IC) 1.05 (0.98-1.14)							
Convencional (p) **** $p=0.12$							
DOSIS	Total	(%)	Survanta®	(%)	Curosurf®	(%)	P
1 Dosis	40	43.96%	19	47.50%	21	52.50%	0.5
2 Dosis	36	39.56%	20	55.56%	16	44.44%	0.06
3 Dosis	15	16.48%	14	93.33%	1	6.67%	0.004
COMPLICACIONES	Total	(%)	Survanta®	(%)	Curosurf®	(%)	P
Hemorragia Pulmonar	12	13.19%	4	33.33%	8	66.67%	0.03
Fuga Aérea	17	18.68%	12	70.59%	5	29.41%	0.10
Muerte*****	44	48.35%	27	61.36%	17	38.64%	0.4
Displasia							
Broncopulmonar	32	35.16%	20	62.50%	12	37.50%	0.5

*CPAP: Presión positiva continua de la vía aérea.

**CPAP+VNI: Presión positiva continua de la vía aérea +ventilación no invasiva

***IQR: Rango intercuartílico

****Asociación entre ambos surfactantes, ventilación mecánica y días totales de uso de oxígeno.

*****Ver anexo 3

Interpretación:

Se realiza el análisis de las características de los modos de ventilación utilizados en los pacientes donde se evidencia que de $n=91$ pacientes, 86(93%) utilizaron ventilación mecánica convencional con una mediana de 5 días de duración (Rango Intercuartiles (IQR): 2 – 12.5). Se realiza regresiones lineales para buscar diferencias entre el uso de ventilación convencional y el uso de Survanta® o Curosurf® con una $p=0.4004$ (anexo 2). Por lo que se realizó un ajuste de correlación utilizando una regresión logística multivariable para poder valorar si el tipo de surfactante utilizado tuvo algún efecto sobre los días totales de uso de oxígeno asociado a la utilización de terapia ventilatoria convencional, sin embargo, no se evidencia una relación de exposición estadísticamente significativa con un OR 1.05 y $p=0.126$ (anexo 4).

Se identificaron 13 pacientes (14.29%) que utilizaron CPAP burbuja como parte de su oxigenoterapia en el proceso de recuperación, de los cuales 11 (84.62%) recibieron por lo menos una dosis de Survanta® y 2 pacientes (15.38%) recibieron Curosurf®, lo que representa un $p=0.03$, indicando que los pacientes que utilizaron Survanta® tiene más probabilidades de necesitar luego de la ventilación convencional el uso de CPAP comparados con quienes recibieron Curosurf®. No se encuentra relación estadísticamente significativa en las demás variables ventilatorias.

Los días totales del uso de O₂ mostró una mediana de 17 días (IQR 5 – 33), es decir en cualquiera de sus modalidades anteriormente descrita (convencional, alta frecuencia, CPAP, CPAP + VNI, cámara cefálica y/o Sipap). En análisis correlacional utilizando Mann Whitney/Wilcoxon por el uso de una varianza no homogénea con el efecto de ambos surfactantes se obtuvo un valor de $p=0.2430$, por lo que no se encuentra relación estadísticamente significativa (Anexo 5).

Se observa relación estadísticamente significativa respecto a la cantidad de dosis utilizadas cuando se administró Survanta®, siendo más probable que su uso inicial amerite más de 1 dosis de este tipo de surfactante puesto que en 14 de los 15 pacientes que ameritaron 3 dosis de surfactante se utilizó Survanta® ($p=0.004$).

Con respecto a las complicaciones asociadas a la administración de surfactante se encontró relación estadísticamente significativa entre el uso de Curosurf® y el apareamiento de hemorragia pulmonar con una $p=0.03$. (Anexo 6)

No se encontró diferencia estadística en el desarrollo de Displasia Broncopulmonar al utilizar cualquiera de los dos surfactante de estudio ($p=0.5$), encontrándose que de la población estudiada ($n=91$, 100%), 32 (36.16%) pacientes fueron diagnosticados con esta enfermedad pulmonar crónica.

CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

“El Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido se origina por la deficiencia de surfactante pulmonar, el cual es el responsable de la estabilización distal del alvéolo a volúmenes pulmonares bajos al final de la espiración, gracias a que reduce la tensión superficial. Cuando existe déficit de surfactante, el recién nacido puede no ser capaz de generar el aumento de la presión inspiratoria requerido para insuflar las unidades alveolares, lo que resulta en el desarrollo de atelectasia progresiva. La historia natural de la enfermedad se modifica enormemente si hay tratamiento con surfactante exógeno; todo paciente recién nacido con síndrome de dificultad respiratoria debe recibir surfactante pulmonar exógeno y en ocasiones más de una dosis dependiendo del compromiso pulmonar que se evidencie en la radiografía de tórax y gasometría arterial” (20).

Existen diferentes preparados de surfactante de origen animal y sintético, disponibles para el tratamiento de los recién nacidos prematuros con SDR tipo 1, con una superioridad demostrada por parte de los de origen natural. Aunque también los surfactantes de origen animal presentan diferencias entre ellos en relación a la administración, la composición, el inicio de respuesta, duración de acción, volumen de la dosis y la necesidad de dosis adicionales. Ramanathan informó resultados de pruebas comparativas que mostraron que Curosurf® (200 mg/kg/dosis) parece estar asociado con la disminución rápida de FiO₂ y menor tiempo en horas de ventilación mecánica, además de menor necesidad de dosis adicionales. (21)

Actualmente, el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social tiene a su disposición dos tipos de surfactante de origen animal, el bovino (Survanta®) y porcino (Curosurf®). Cada surfactante varía tanto en los componentes, cantidad de la suspensión, dosis a administrar y el intervalo de administración de dosis extras. Por lo que el presente estudio busco comparar diferencias en la evolución clínica según la administración de los surfactantes bovino o porcino en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria tipo 1 en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional y peso menor a 1500 gramos ingresados en el servicio de alto riesgo neonatal durante los años 2018 y 2019, obteniendo 91 pacientes que reunían todos los criterios para su inclusión.

Se encontró que a 53 pacientes se les administro Survanta® y a 38 pacientes Curosurf®, no habiendo diferencia estadísticamente significativa para su administración según edad gestacional ($p=0.2441$), incluyendose pacientes desde las 25 semanas de edad gestacional

que ameritaron este tratamiento. Relacionado al peso, se incluyeron 40 pacientes con peso extremadamente muy bajo al nacer (<1000 gramos) y 51 pacientes con peso muy bajo al nacer (<1500 gramos), no encontrándose diferencia estadística entre ambos grupos ($p=0.79$ y 0.5 , respectivamente), lo que indica que la administración de cualquiera de los dos surfactantes fue indistinta según el peso al nacimiento.

Dentro de los hallazgos que demostraron significancia estadística se encontró que los pacientes que ameritaron dosis inicial de Survanta® tuvieron probabilidad de recibir más de una dosis de este, comparado con aquellos a quienes se les administró Curosurf® ($p=0.06$ para dos dosis y $p=0.004$ para tres dosis); probablemente secundario a diferencias bioquímicas entre ambos surfactantes, presentando mayor cantidad de dipalmitoilfosfatidilcolina y proteínas que es mayor para Curosurf®; este hallazgo concuerda con datos reportados en un ensayo de comparación prospectivo, aleatorizado y enmascarado de 20 centros, realizado por Ramanathan sobre el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria en bebés prematuros con un peso de 750 a 1750 g al nacer y <35 semanas de gestación; en donde se demostró que la necesidad de más de una dosis de surfactante fue significativamente menor en los bebés tratados con una dosis inicial de 200 mg / kg de poractant alfa (porcino) en comparación con el grupo tratado con beractant (bovino) ($p= <0,002$). (25). En otro estudio publicado y realizado en México por Reyna-Ríos ER y cols. en el año 2011 se obtuvieron resultados semejantes, indicando que el grupo que recibió poractant alfa el 83% ($n = 64$) recibió una sola dosis, comparado con el 51% ($n = 49$) del grupo de beractant, obteniendo una $p=0.002$, concluyendo que los pacientes tratados con surfactante porcino tienen probabilidad de recibir menos dosis de surfactante en comparación con los pacientes tratados con surfactante de origen bovino. (21)

En lo que respecta a las características ventilatorias, se encontró una mediana de 5 días para el uso de ventilación convencional entre las dos poblaciones, reportándose que el 93% ($n=86$ pacientes) utilizó este tipo de soporte ventilatorio, no existe significancia estadística ($p=0.4$) entre el uso de uno u otro surfactante, lo que indica que independientemente del tipo de surfactante utilizado los pacientes ameritaron su uso. Además, se intentó establecer si existió relación entre el surfactante utilizado y el efecto sobre los días totales de uso de oxígeno asociado a la utilización de terapia ventilatoria convencional, sin embargo, no se evidenció una relación de exposición estadísticamente significativa con un OR 1.05 y $p=0.126$. Se estableció la asociación entre el uso de Survanta® y la posterior utilización de CPAP burbuja ($p=0.03$), lo que indica que existen más probabilidades de necesitar luego

de la ventilación convencional el uso de CPAP burbuja comparados con quienes recibieron Curosurf®; este resultado da lugar a la interpretación clínica de que este método de ventilación no invasiva disminuye la necesidad de ventilación mecánica en los recién nacidos con dificultad respiratoria en los hospitales de referencia terciario y se puede aplicar de manera efectiva por las enfermeras y otros trabajadores de la salud, mejorando la supervivencia neonatal y la calidad de la atención, esta estrategia básica de apoyo respiratorio tienen un impacto enorme en el pronóstico de los recién nacidos en países de bajos recursos (26). Martin y colaboradores en el año 2016, realizaron un metaanálisis de los resultados de nueve estudios aleatorizados donde subrayan que la extubación a CPAP nasal más que oxígeno suplementario en campana se asoció con una disminución en la incidencia de insuficiencia respiratoria definida como: acidosis respiratoria, apnea o mayor suplemento de oxígeno con adicional requerimiento de apoyo ventilatorio (RR0.62, IC del 95%: 0.51 a 0.76). En el análisis de subgrupos, en los estudios en el cual se usó CPAP > 5 cm H₂ O, el CPAP significativamente redujo la falla en extubación (RR 0.49 (IC del 95% 0.37 a 0.66)). (11)

La mediana para los días totales de uso de oxígeno entre los dos grupos fue de 17 días, no encontrándose significancia estadística ($p=0.243$) entre surfactantes resultado obtenido por análisis correlacional utilizando Mann Whitney/Wilcoxon por el uso de una varianza no homogénea con el efecto de ambos surfactantes (Anexo 5).

En lo referente a las complicaciones por uso de surfactante pulmonar se reportó que los pacientes que ameritaron uso de Curosurf® estuvieron más propensos a presentar hemorragia pulmonar, $p=0.03$. En un estudio realizado en Quito, Ecuador durante el año 2016 se reporta que del total de casos, la hemorragia pulmonar se presentó en 33.3% de pacientes menores de 1.500 gramos y en 83.3% de prematuros, particularmente menores de 32 semanas (50% del total de casos con hemorragia en prematuros). El porcentaje de síndrome de dificultad respiratoria encontrado fue 66.7% en los casos y 50% en los controles; en todos se administró 2 dosis de surfactante exógeno natural (beractante) dentro de las 2 primeras horas de vida (27). La hemorragia pulmonar se produce en el 3% al 5% de los neonatos prematuros ventilados con síndrome de dificultad respiratoria grave que a menudo presentan un conducto arterioso permeable y han recibido surfactante. Se cree que la causa de la hemorragia pulmonar pueda ser secundaria a efectos citotóxicos directos del surfactante de origen animal. Bibliografía consultada describe también que pueda ser secundaria a una rápida disminución de la presión intrapulmonar, que facilita la derivación

de izquierda a derecha a través del conducto arterioso permeable y un aumento del flujo sanguíneo pulmonar (28). Para poder validar este concepto se sugiere que en próximos estudios se incluya la evaluación mediante ecocardiografía de los pacientes que presenten esta complicación y tener un mejor seguimiento gasométrico para descartar otras causas de hemorragia tal como acidosis metabólica.

En lo que respecta a las otras complicaciones estudiadas: fuga aérea, muerte y DBP; no hay diferencia significativa entre surfactantes. Es importante mencionar que 44 (48.35%) pacientes fallecieron en el transcurso de su estancia hospitalaria, encontrándose mayor mortalidad en los pacientes de 28 semanas de edad gestacional (n=11 decesos), además predominó la mortalidad en los pacientes con peso extremadamente muy bajo al nacer (n=31), se reporta que la razón principal de defunción es secundaria a choque séptico (anexo 3). Del total de pacientes incluidos, 32 (35.16%) pacientes desarrollaron displasia broncopulmonar.

6.1 CONCLUSIONES

6.1.1 Se incluyeron 91 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión; 53 pacientes sexo masculino y 38 pacientes de sexo femenino; la edad gestacional mínima fue de 25 semanas, los pacientes entre las edades de 30 y 32 semanas fueron predominantes, con 17 pacientes en ambas edades gestacionales. No hubo diferencia estadísticamente significativa para la administración de cualquiera de los dos surfactantes según edad gestacional ($p=0.2441$). Relacionado al peso, se incluyeron 40 pacientes con peso extremadamente muy bajo al nacer (<1000 gramos) y 51 pacientes con peso muy bajo al nacer (<1500 gramos), no encontrándose diferencia estadística entre ambos grupos ($p=0.79$ y 0.59 , respectivamente).

6.1.2 A 53 pacientes se les administro Survanta® y a 38 pacientes Curosurf®; los pacientes que recibieron Survanta® tienen más probabilidades de recibir más de una dosis de surfactante en comparación con aquellos a quienes se les administro Curosurf®, con una $p=0.004$ para 3 dosis de Survanta®, este resultado es estadísticamente significativo.

6.1.3 El 93% de los pacientes ameritaron ventilación convencional (n=86 pacientes), de los cuales 51 utilizaron Survanta® y 35 Curosurf®, sin que exista diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de surfactante administrado y la necesidad de terapia de ventilación convencional ($p=0.4$). Se encontró que los pacientes a quienes se les

administró Survanta® tienen más probabilidades de utilizar CPAP burbuja como soporte ventilatorio posterior a la ventilación convencional ($p=0.03$) en comparación con quienes utilizaron Curosurf®.

6.1.4 Existió más riesgo de presentar hemorragia pulmonar posterior a la administración de Curosurf® en comparación con Survanta® ($p=0.03$); 44 (48.35%) pacientes fallecieron en el transcurso de su estancia hospitalaria, siendo los pacientes de 28 semanas de edad gestacional ($n=11$ decesos) y con peso extremadamente muy bajo al nacer ($n=31$) quienes predominaron en mortalidad; la razón principal de defunción fue por choque séptico; 17 pacientes presentaron fuga aérea, de los cuales 12 (70.59%) se les administró Survanta®. No hay diferencia estadísticamente significativa entre surfactantes y el desarrollo de fuga aérea, muerte o displasia broncopulmonar ($p=0.10$, 0.4 y 0.5 respectivamente).

6.1.5 32 pacientes desarrollaron displasia broncopulmonar, 20 pacientes recibieron dosis de Survanta® y 12 pacientes recibieron Curosurf®, no se encontró superioridad con la administración de cualquiera de los dos surfactantes para el desarrollo de esta patología ($p=0.5$)

6.2 RECOMENDACIONES

6.2.1 Evitar, en lo posible, el uso de ventilación mecánica invasiva y valorar el inicio de CPAP temprano en aquellos pacientes que por clínica sean candidatos a este modo ventilatorio.

6.2.2 Incentivar la aplicación de técnicas de administración mínimamente invasivas, por ejemplo: LISA, MIST, entre otras.

6.2.3 Reservar el uso de surfactante porcino para aquellos pacientes menores de 1500 gramos, pues las diferencias bioquímicas entre ambos surfactantes con respecto a la mayor cantidad de DPPC y proteínas, y el menor volumen a administrar lo convierten en una mejor elección.

6.2.4 Realizar ecocardiogramas en aquellos pacientes que presenten hemorragia pulmonar para rechazar o aceptar el diagnóstico de Conducto Arterioso Permeable.

Realizar un monitoreo estricto y anotar los cambios ventilatorios en relación a descenso de FiO_2 , presiones o volumen; de ser posible anotar el tiempo posterior a la administración del surfactante en el cual el paciente presenta mejoría en la oxigenación.

CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morales-Barqueta DA, Reyna-Ríos ER, Cordero-González G, Arreola-Ramírez G, Flores-Ortega J, Valencia-Contreras C, et al. Clinical protocol for the treatment of the newborn with respiratory distress syndrome. *Perinatología y Reproducción Humana*. 2015 December; Volume 29(4): p. 168-79.
2. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 2019 abril 11; 115(4): p. 432-50.
3. Canals Candela FJ, Vizcaíno Díaz C, Ferrández Berenguer MJ, Serrano Robles MI, Vázquez Gomis C, Quiles Durá JL. Terapia con surfactante con técnica mínimamente invasiva: experiencia en un hospital terciario. *Anales de Pediatría*. 2016 febrero; 84(2): p. 79-84.
4. Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA, Vincent JL, Cohen J, Opal SM, et al. Consensus conference definitions for sepsis, septic, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome : Time for reevaluation. *Critical care Medical. Critical Care Medicine*. 2000 enero; 28(1): p. 232-35.
5. Paulson TE, Spear RM, Peterson BM. New concepts in the treatment of children with acute respiratory distress syndrome. *Journal Pediatric*. 1995 agosto 01; 127(2): p. 163-75.
6. Larios FW. Características clínicas-epidemiológica y evolución del Síndrome de Dificultad Respiratorio en recién nacidos prematuros del servicio de neonatología. Tesis. Managua: Hospital Aleman Nicaragüense; 2015.
7. Campos AE, Ogas M, Rammacciotti S. Surfactante Exógeno y Síndrome de Dificultad Respiratoria en Recien Nacidos Prematuros; 2006 Septiembre.
8. Chiriboga Iñiguez KM. Evaluación del número de dosis de surfactante pulmonar en enfermedadde membrana hialina en prematuros menores de 34 semanas, en el Hospital General San Francisco, Quito, Pichincha, Ecuador. Tesis Doctoral. Ecuador: Hospital General San Francisco; 2019-2020.

9. Sánchez-Mendiola M, Martínez-Natera OC, Herrera-Maldonado N, Ortega-Arroyo J. Estudio controlado del tratamiento de la enfermedad de membrana hialina del recién nacido pretérmino con surfactante pulmonar exógeno (porcino vs. bovino). *Gaceta Médica Mexicana*. 2005; 141(4): p. 267-71.
10. Santamaría Muñoz R. Síndrome de dificultad respiratoria tipo I. *Salud en Tabasco*. 2002 diciembre; 8(3): p. 131-8
11. Villanueva García D. Neonatología 4, Programa de Actualización Continua en Neonatología México: Intersistemas, S.A. de C.V.; 2016.
12. Engle WA and the Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-Replacement Therapy for Respiratory Distress in the Preterm and Term Neonate. *American Academy of Pediatrics*. 2008 Feb; 121(2): p. 419-32.
13. Sawyer T. Educational Strategies to Improve Outcomes from Neonatal. *NeoReviews*. 2020 Julio; 21(7): p. e431-41.
14. Tejeira S, Silveira V, Núñez K, Torres Y, Couchet P, Carrara D, et al. Administración de surfactante profiláctico por vía orofaríngea previo al pinzamiento de cordón umbilical en el recién nacido de muy bajo peso en la maternidad del Hospital Universitario. *Archivos de Pediatría*. 2019; 90(1): p. 18-24.
15. Sánchez Ramírez C, Torres Torretti J. Surfactante Pulmonar. *Revista Pediátrica Electronica*. 2004; 1(1): p. 45-50.
16. Mühlhausen G, Gonzalez A. Hemorragia Pulmonar. *Manual de Neonatología, Guía de Práctica Clínica*. 2016; 194-98.
17. Castillo Salinas F, Elorza Fernández D, Gutiérrez Laso A, Moreno Hernando J, Bustos Lozano G, Gresa Muñoz M, et al. Recomendaciones para la asistencia respiratoria en el recién nacido (iii). Surfactante y óxido nítrico. *Anales de Pediatría, Asociación Española de Pediatría*. 2015 Noviembre; 83(5): p. 354.e1-e.6.
18. Ikegami M, Jobe AH. Surfactant metabolism. *Seminarios de Perinatología*. 1993 agosto; 17(4): p. 233-40.

19. Franceschia K, Pereira JC. Surfactante Pulmonar. Estado del arte y aspectos fundamentales. *Ingenieria UC*. 2016 diciembre; 23(3): p. 341-50.
20. Singh N, Halliday HL, Stevens TP, Suresh G, Soll R, Rojas-Reyes MX. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; 12(CD010249).
21. Reyna-Ríos ER, Fernández-Carrocer LA, Salinas-Ramírez V, Echaniz-Avilés O, Romero-Maldonado S. Comparación de dos surfactantes naturales en el tratamiento profiláctico del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido prematuro. *Perinatología y Reproduccion Humana*. 2011 Octubre-Diciembre; 25(4): p. 219-23.
22. Gutierrez Pereira S, Prada Serrano S, Rincón Alvarez L. Eficiencia y eficacia de los surfactantes pulmonares utilizados en recién nacidos prematuros y a término con síndrome de dificultad respiratoria en la unidad de cuidado intensivo neonatal de la fundación cardiovascular de colombia. *Revista Gerencia y Políticas de Salud*. enero-junio de 2012; 11(22): p. 67-75.
23. Bamat NA, Zhang H, McKenna KJ, Morris H, Stoller JZ, Gibbs K. The Clinical Evaluation of Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *NeoReviews*. 2020 julio; 21(7): p. e442-53.
24. Hermasen CL, Mahajan A. Newborn Respiratory Distress. *American Family Physician*. 2015 diciembre 1; 92(11): p. 994-1002.
25. Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR, Finer N, Sekar K; Grupo de Estudio de America del Norte. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Revista Americana de Perinatología*. 2004 abril; 21(3): p. 109-19.
26. Berger TM, Fontana M, Stocker M. The Journey Towards Lung Protective Respiratory Support in Preterm Neonates. *Neonatología*. 2013 octubre 1; 104(4): p. 265-74.

27. Ayala JL, Romero L, Espinoza A, Morales R. Factores de riesgo asociados con hemorragia pulmonar neonatal. *Metro Ciencia*. 2016 julio; 24(2): p. 54-58.
28. Aziz A, Ohlsson A. Surfactant for pulmonary hemorrhage in neonates. *Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas 2020*. 2020 febrero; 2(CD005254).

CAPÍTULO VIII. ANEXOS

Anexo No. 1

BOLETA RECOLECTORA DE DATOS

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
SUBESPECIALIDAD EN NEONATOLOGIA

Paciente: _____ Afiliación: _____

Sexo: F M

Edad gestacional _____

Peso al nacer: _____

MBPN EMBPN

Estatificación Radiológica: G1 G2 G3 G4

TIPO DE SURFACTANTE Survanta®

Curosurf®

Indicación para la administración:

Radiológica Gasométrica Parámetros ventilatorios

Otra _____

Numero de dosis _____

MODALIDAD VENTILATORIA

INVASIVA

Convencional días ____ FiO2 ____ Alta Frecuencia días ____ FiO2 ____

NO INVASIVA

CPAP días ____ FiO2 ____ CPAP + VNI días ____ FiO2 ____

SiPaP días ____ FiO2 ____

Días con uso CBN o Cámara Cefálica: _____

Días totales con uso de oxígeno suplementario: _____

COMPLICACIONES:

Hemorragia pulmonar Displasia broncopulmonar
Fuga aérea Muerte

Anexo No. 2

REGRESIONES LINEALES PARA BUSCAR DIFERENCIAS ENTRE EL USO DE VENTILACIÓN CONVENCIONAL Y EL USO DE SURVANTA® O CUROSURF®

Variable	Coefficient	95% Confidence	Limits	Std Error	F-test	P-value
SURVANTA	0,041	-0,056	0,138	0,049	0,7137	0,400499
CONSTANT	0,921	0,847	0,995	0,037	612,0459	0,000000

Correlation Coefficient: $r^2 = 0,01$

Source	df	Sum of Squares	Mean Square	F-statistic	p-value
Regression	1	0,0376	0,0376	0,7137	0,4005
Residuals	89	4,6877	0,0527		
Total	90	4,7253			

Pearson's Correlation Analysis

Coefficient	T-Statistic	P-Value
0,0892	0,8448	0,4005

Spearman's Correlation Analysis

Coefficient	T-Statistic	P-Value
0,0892	0,8448	0,4005

ANEXO No. 3**MORTALIDAD DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO**

MORTALIDAD		
Sexo		
Femenino	15	44
Masculino	29	

Edad según Semanas de Edad Gestacional		
25	3	44
26	8	
27	4	
28	11	
29	3	
30	6	
31	1	
32	4	
33	1	
34	3	

Peso al Nacer		
Peso muy bajo al nacer	13	44
Peso extremadamente muy bajo al nacer	31	

Causas		
Choque septico	28	44
Choque por prematuréz	5	
Sepsis	4	
Hipertension pulmonar persistente del recién nacido	3	
Neumonía	1	
Falla orgánica múltiple	1	
Sospecha de cardiopatía	1	
Hemotorax	1	

ANEXO No. 4

REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIABLE PARA PODER VALORAR SI EL TIPO DE SURFACTANTE UTILIZADO TUVO ALGÚN EFECTO SOBRE LOS DÍAS TOTALES DE USO DE OXIGENO ASOCIADO A LA UTILIZACIÓN DE TERAPIA VENTILATORIA CONVENCIONAL

Term	Odds Ratio	95%	C.I.	Coefficient	S.E.	Z-Statistic	P-Value
Dias CONV	1,0599	0,9837	1,1419	0,0582	0,0380	1,5292	0,1262
Dias totales O2	0,9950	0,9612	1,0299	-0,0051	0,0176	-0,2872	0,7739
CONSTANT	*	*	*	0,0371	0,3532	0,1051	0,9163

Convergence: Converged
Iterations: 4
Final -2*Log-Likelihood: 114,1333
Cases Included: 88

Test	Statistic	D.F.	P-Value
Score	3,2636	2	0,1956
Likelihood Ratio	4,1527	2	0,1254

ANEXO No. 5

ANÁLISIS CORRELACIONAL UTILIZANDO MANN WHITNEY/WILCOXON POR EL USO DE UNA VARIANZA NO HOMOGÉNEA CON EL EFECTO DE AMBOS SURFACTANTES

Dias totales O2 * SURVANTA	Obs	Total	Mean	Var	Std Dev	Min	25%	Median	75%	Max	Mode
0	38	683	17,9737	259,9723	16,1237	1,0000	4,0000	11,0000	28,0000	59,0000	4,0000
1	53	1211	22,8491	339,0537	18,4134	1,0000	9,0000	22,0000	33,0000	81,0000	22,0000

T-Test

	Method	Mean	95% CL	StdDev
Diff (Group 1 - Group 2)	Pooled	-4,8754	-12,2658 2,5151	17,4979
Diff (Group 1 - Group 2)	Satterthwaite	-4,8754	-12,1090 2,3582	

Method	Variances	DF	t Value	Pr > t
Pooled	Equal	89	-1,3108	0,1933
Satterthwaite	Unequal	85,4099	-1,3399	0,1838

ANOVA, a Parametric Test for Inequality of Population Means

(For normally distributed data only)

Variation	SS	dF	MS	F-Statistic
Between	526,0580	1	526,0580	1,7181
Within	27.249,7661	89	306,1771	
Total	27.775,8242	90		

P-Value 0,1933

Bartlett's Test for Inequality of Population Variances

Chi Square	0,7404
Degrees of freedom	1
P-Value	0,3895

A small p-value (e.g., less than 0.05) suggests that the variances are not homogeneous and that the ANOVA may not be appropriate.

Mann-Whitney/Wilcoxon Two-Sample Test (Kruskal-Wallis test for two groups)

Kruskal-Wallis H	1,3634
Degrees of freedom	1
P-Value	0,2430

Dias totales O2 * CUROSURF	Obs	Total	Mean	Var	Std Dev	Min	25%	Median	75%	Max	Mode
0	19	388	20,4211	311,7018	17,6551	1,0000	3,0000	17,0000	35,0000	60,0000	1,0000
1	21	363	17,2857	203,1143	14,2518	1,0000	7,0000	12,0000	23,0000	51,0000	2,0000

⤴ T-Test

	Method	Mean	95% CL	StdDev
Diff (Group 1 - Group 2)	Pooled	3,1353	-7,0911 13,3618	15,9546
Diff (Group 1 - Group 2)	Satterthwaite	3,1353	-7,2387 13,5093	

Method	Variances	DF	t Value	Pr > t
Pooled	Equal	38	0,6207	0,5385
Satterthwaite	Unequal	34,6435	0,6140	0,5433

⤴ ANOVA, a Parametric Test for Inequality of Population Means

(For normally distributed data only)

Variation	SS	dF	MS	F-Statistic
Between	98,0577	1	98,0577	0,3852
Within	9.672,9173	38	254,5505	
Total	9.770,9750	39		

ANEXO No. 6

COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE SURFACTANTE PORCINO O BOVINO

Logistic Regression

Outcome variable: **CUROSURF**

Weight variable:

Match variable:

Co-variables: **DBP,Hemorragia pulmonar,Fuga Aerea**



Dummy variables:

Interaction terms:

Include missing: **False**

Term	Odds Ratio	95%	C.I.	Coefficient	S.E.	Z-Statistic	P-Value
DBP (Yes/No)	0.7561	0.3025	1.8897	-0.2796	0.4673	-0.5982	0.5497
Hemorragia pulmonar (Yes/No)	4.609	1.1229	18.9177	1.528	0.7205	2.1209	0.0339
Fuga Aerea (Yes/No)	0.3446	0.0945	1.256	-1.0655	0.6599	-1.6146	0.1064
CONSTANT	*	*	*	-0.2563	0.292	-0.8775	0.3802
Convergence:	Converged						
Iterations:	4						
Final -2*Log-Likelihood:	116.8959						
Cases Included:	91						
Test	Statistic	D.F.	P-Value				
Score	6.4752	3	0.0906				
Likelihood Ratio	6.7731	3	0.0795				

PERMISO DEL AUTOR

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "USO DE SURFACTANTES DE ORIGEN ANIMAL (PORCINO O BOVINO) EN RECIEN NACIDOS PREMATUROS" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.