

ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA O SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA EN RECIÉN NACIDOS

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Jessica Párraga, MD^a

^a Médico general

ORCID:

0000-0002-0421-6752

Año realizado el caso
1 octubre 2021

ISSN: 2737-6486

RESUMEN

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es un frecuente motivo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Descrito originalmente como dificultad respiratoria idiopática (iRDS) o enfermedad de la membrana hialina (HMD), debido a la presencia histológica de capas alveolares de fibrina y células necróticas, conforme a lo explicado en the Lancet respiratory medicine en 1953. Más adelante, cambió su nombre al mencionado al inicio de este párrafo, al demostrarse que la causa principal era el déficit de surfactante ⁽¹⁾.

El surfactante se ubica en el pulmón de los mamíferos, cuya principal función es disminuir la tensión superficial de los alvéolos, con el fin de impedir la atelectasia pulmonar. En 1959, en el Hospital Johns Hopkins, los doctores Mary Ellen Avery y Jere Mead, sobre la base de los estudios de Clements, declararon que el colapso alveolar difuso hallado en la enfermedad de la membrana hialina, se produce por la ausencia de la actividad tensioactiva ⁽²⁾. Posteriormente, Fujiwara en 1980 obtuvo excelentes resultados en estudios en animales, donde utilizó un surfactante de origen bovino para el tratamiento de el SDR por vía intratraqueal. Más adelante, Morley y Bangham (1988), usaron por primera vez un surfactante artificial (ALEC) en pacientes con el síndrome ⁽³⁾.

DeCS: enfermedad de la membrana hialina.

ABSTRACT

Respiratory distress syndrome (RDS) is a common reason for admission to the neonatal intensive care unit (NICU). RDS was originally described as idiopathic respiratory distress syndrome (iRDS) or "hyaline membrane disease" (HMD) due to the histologic presence of alveolar fibrin layers and necrotic cells originally described in the Lancet respiratory medicine in 1953. Later, its name was changed from iRDS to RDS once it was shown that the main cause was surfactant deficiency ⁽¹⁾.

Surfactant is in the lung of mammals and its main function is to reduce the surface tension of the alveoli thus preventing pulmonary atelectasis. In 1959, at Johns Hopkins Hospital Drs. Mary Ellen Avery and Jere Mead declared based on Clements' studies, diffuse alveolar collapse found in hyaline membrane disease, in which it is produced by the absence of surface-active activity ⁽²⁾. Then, excellent results were obtained in animal studies directed by Fujiwara in 1980, where a bovine-derived surfactant was used in the treatment of RDS intratracheally with excellent results. Morley and Bangham (1988) used an artificial surfactant (ALEC) for the first time in patients with RDS ⁽³⁾.

DeCS: hyaline membrane disease.

DEFINICIÓN

El síndrome de dificultad respiratorio (SDR) presenta un cuadro clínico típico que empeora dentro de las primeras 48-72 horas, siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad inmediata, y a largo plazo, en el recién nacido prematuro (RNP), producto de inadecuadas cantidades de tensioactivo, dando como resultado una tensión superficial insuficiente en el alvéolo durante el proceso de espiración, generando atelectasia y disminución del intercambio de gases, hipoxia grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$) y acidosis.

Ocurre en RNP < 32 semanas de gestación (SG) con un peso inferior a los 1.200

gr. Su incidencia se relaciona con la edad gestacional, de manera que afecta al 60 % de los recién nacidos prematuros <28 SG, del 15 al 20 % de los nacidos entre las semanas 32 y 36SG, y un 5% después de las 37SG (Gráfico 1).

Con base en diversos estudios realizados, existen factores de riesgo que podrían conllevar su aparición: edad gestacional, valores de vitamina D, sexo masculino, antecedentes de un neonato con dicha enfermedad, asfixia perinatal, infección perinatal, infante de madre diabética e implantación anormal de la placenta ⁽⁴⁾.



GRAFICO 1 INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA SEGÚN LAS SEMANAS DE GESTACIÓN, EN DONDE A MENOS EDAD GESTACIÓN MAYOR PORCENTAJE DE SUFRIR DICHA ENFERMEDAD. (4)

FORMACIÓN Y FISIOLÓGÍA DEL SURFACTANTE

El SDR se asocia a la insuficiencia de surfactante, el cual se sintetiza por los neumocitos tipo II a partir de la semana 24-28 de gestación.

Los efectos fisiológicos del surfactante se caracterizan por:

- Disminuye la tensión alveolar.
- Estabiliza los alvéolos y bronquios terminales.
- Evita el edema.
- Mejora la compliancia pulmonar, la capacidad residual funcional (CFR), la presión media de la vía aérea (PAM), el índice de ventilación (IV), el índice arterio-alveolar de oxígeno (a/A O₂), la resistencia y el trabajo respiratorio.
- Disminuye la presión de la arteria pulmonar, aumenta su flujo sanguíneo y mejora el transporte ciliar (figura 1).

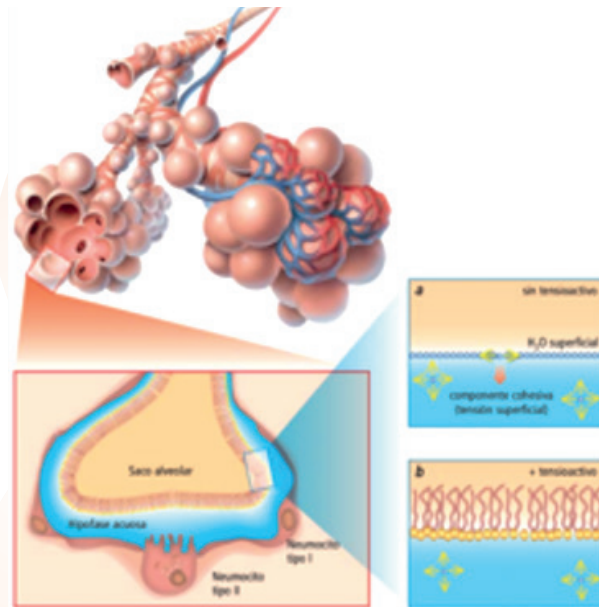


FIGURA 1. TENSIÓN SUPERFICIAL Y LA ACTIVIDAD TENSIOACTIVA

EN CARENCIA DE TENSIOACTIVOS, LAS MOLÉCULAS DE AGUA QUE SE ENCUENTRAN EN LA SUPERFICIE DE CONTACTO CON EL AIRE TIENEN UN COMPONENTE NETO COHESIVO QUE REPRESENTA LA TENSIÓN SUPERFICIAL, QUE RESULTA DE LA FALTA DE INTERACCIONES CON LA FASE AÉREA (A). LOS TENSIOACTIVOS COMO TAMBIÉN LAS MOLÉCULAS SECRETADAS POR EL EPITELIO ALVEOLAR SON COMPUESTOS ANFIPÁTICOS; SU UBICACIÓN EN LA INTERFASE AIRE-LÍQUIDO TRASLADA LAS MOLÉCULAS DE AGUA SUPERFICIALES (B). (5)

Aparte de reducir la tensión superficial y estabilizar la superficie respiratoria, también juega un papel en la defensa pulmonar, evitando el acceso de patógenos a través de la superficie alveolar. (6).

De hecho, es una lipoproteína compleja conformada por 6 fosfolípidos y 4 apoproteínas. Estudios realizados en mamíferos, de los que se extrajo una muestra de lavado bronquial, demostraron que contiene 70-80% de fosfolípidos, 8-10% de proteína y 10% lípidos neutros, siendo el colesterol

el principal de ellos (Gráfica 2). La dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) o lecitina es el principal fosfolípido. De 2% al 3% de proteínas específicas son designadas como proteínas A, B, C y D (proteína surfactante: SP-A, SP-B, SP-C y SP-D) (7).

La SP-A corresponde al 5% es de carácter hidrofílica y la más abundante asociada al surfactante, por lo que juega un papel importante en el reciclaje de este elemento por parte de los neumocitos tipo II(8). Su presencia es mayor a la SP-D, for-

ma parte de la familia de las colectinas y se sintetiza en las células alveolares tipo II; no obstante, en la formación embrionaria, también lo hace en la tráquea y otras estructuras respiratorias. Compone una defensa innata del huésped, codificada por la lectina hidrófila que regula la inflamación pulmonar. Además, contribuye a reducir la inhibición de la función tensioactiva regulada por proteínas, y facilita la fagocitosis de patógenos a los macrófagos, y su posterior eliminación de las vías respiratorias(5,6).

La SP-D también es una proteína hidrófila con características estructurales similares a la SP-A y es un gran multímero sintetizado por las células alveolares tipo II así como por células claras, y al unirse a los patógenos facilita su eliminación (figura 2). Los componentes tensioactivos pulmonares se sintetizan en el Aparato de Golgi de las células alveolares tipo II, su elaboración es regulada por diferentes hormonas; y, habitualmente, comienza alrededor de las semanas 24 a 28 de embarazo. El surfactante es encontrado en el líquido amniótico entre las semanas 28 y 32; y, alrededor de la semana 35 de gestación, la mayoría de los bebés han desarrollado cantidades adecuadas de tensioactivo(9).

La SP-B se encuentra en el brazo corto del cromosoma 2, codifica un péptido de 381 aminoácidos que actúa como molécula pre-activa. A pesar de también encontrarse en el epitelio bronquiolar no ciliado, sólo alcanza funcionalidad plena en los alveolares de tipo II. Mientras que la SP-C se localiza en el cromosoma 8. Las SP-B y SP-C son proteínas hidrofóbicas, sintetizadas por los neumocitos tipo II, que reducen la tensión superficial y el colapso alveolar.

La ATP binding cassette, sub-family A, member 3 (ABCA3) es una proteína que se encarga del transporte de fosfolípidos y

proteínas del surfactante transmembrana desde el citosol hacia los cuerpos lamelares, y organelos intracelulares que se encargan de almacenar lípidos y proteínas del surfactante(6). Los genes que codifican a la ABCA3 son de vital importancia en la formación de cuerpos lamelares en los neumocitos tipo II. La baja producción de ABCA3 conlleva a una acumulación de lípidos, proteínas y macrófagos en el espacio alveolar con engrosamiento epitelial (10).

La producción de los componentes del surfactante está regulada por diferentes hormonas y también por factores de crecimiento como glucocorticoides, insulina, prolactina, tiroxina y factor de crecimiento transformante beta (TGF- β).

Una de las características morfológicas temprana del SDR es la necrosis del epitelio bronquiolar, esto se atribuye a problemas circulatorios pulmonares y puede explicar el desarrollo del SDR en algunos recién nacidos a término con desprendimiento de placenta, placenta previa y mal posición fetal (6).

El complejo tensioactivo de lipoproteínas (SP-A, SP-B, SP-C y fosfolípidos) tiene formación dentro de los cuerpos lamelares en la superficie apical de las células tipo II, que posteriormente se liberan en los alvéolos por exocitosis (11).



GRÁFICO 2. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LA COMPOSICIÓN DEL SURFACTANTE (7).

ETIOLOGÍA

En los lactantes prematuros, el SDR se produce por un deterioro de la síntesis y secreción del surfactante. Los gases en sangre indican una acidosis respiratoria y metabólica que produce vasoconstricción pulmonar, conllevando a un deterioro de la integridad endotelial y epitelial con pérdida del exudado proteico y formación de membranas hialinas. La disminución del surfactante disminuye la distensibilidad pulmonar y la capacidad residual funcional, aumentando el espacio muerto. El desacople V/Q (ventilación/ perfusión) resultante y la derivación de derecha a izquierda pueden producir una afectación

de hasta el 80% en el gasto cardíaco. La hipoxia, acidosis, hipotermia e hipotensión pueden conllevar a afectar la producción y / o secreción del surfactante (Gráfico 3) (12).

Se presenta en las primeras 4 a 6 horas de vida, y se observa comúnmente en prematuros; sin embargo, datos publicados han demostrado que los infantes con un peso de 2500 gramos (gr.) al momento representan el 9,9% de los lactantes con dicha patología y los que presentan una edad gestacional mayor o igual a 37 SG representan el 7,8% (13).

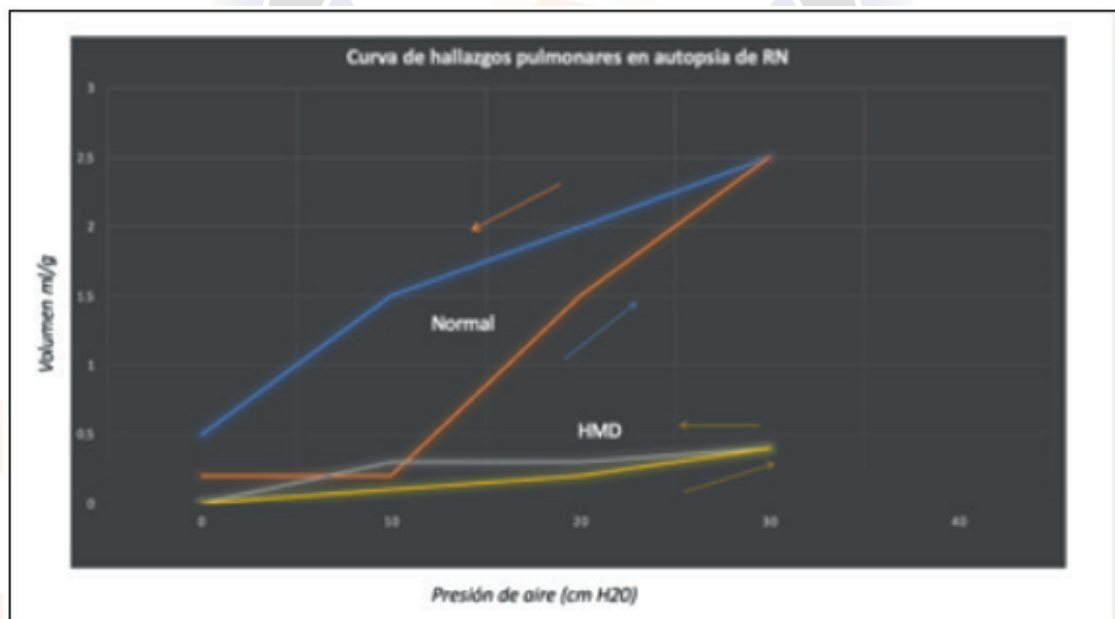


GRÁFICO 3. LA CURVA INFERIOR DEMUESTRA LOS HALLAZGOS PULMONARES QUE SE OBTUVIERON POST MORTEM DE UN BEBÉ CON HMD. LOS PULMONES CON HMD VAN A REQUERIR MUCHA MÁS PRESIÓN PARA LOGRAR UN VOLUMEN DE INFLADO QUE LOS PULMONES DE UN BEBÉ QUE MUERE POR CAUSA NO RESPIRATORIA. LAS FLECHAS SEÑALAN LAS RAMAS INSPIRATORIA Y ESPIRATORIA DE LAS CURVAS PRESIÓN-VOLUMEN. DISTINGUIR LA DISMINUCIÓN DE LA DISTENSIBILIDAD PULMONAR Y EL AUMENTO DE LAS PRESIONES CRÍTICAS DE APERTURA Y CIERRE, RESPECTIVAMENTE, EN EL RN PREMATURO CON HMD. (12)

PATOGÉNESIS

Cualitativa y cuantitativamente, el surfactante fetal es menos eficiente que el presente en los adultos en cuanto a la disminución de la tensión superficial alveolar y al mantener la apertura de los mismos, lo cual se debe a la baja distensibilidad pulmonar y a la falta de presión negativa requerida para permitir la entrada de aire en los pulmones.

La atelectasia, o colapso de los alveolos que no están recubiertos con surfactante, reduce la superficie pulmonar, lo que permite el intercambio de gases únicamente a través de las paredes de los conductos alveolares y estructuras de bronquiolos terminales inadecuados para tal fin. Entonces, anoxia y hipercapnia se traducen en una acidosis mixta que produce vasodilatación periférica y vasoconstricción pulmonar. Como consecuencia, se produce el restablecimiento de un patrón circulatorio fetal parcial; es decir, de derecha a izquierda, derivando la sangre no oxige-

nada a través del conducto arterioso y foramen oval, colaborando aún más con la hipoperfusión de los pulmones.

La hipoxia afecta negativamente a las células pulmonares, produciendo necrosis endotelial, alveolar y bronquial.; es más, durante la respiración, sea esta espontánea o asistida, se genera daño en los elementos nombrados por reapertura repetida de alveolos colapsados, al tiempo de la sobredistensión de los mismos, al abrirse. (Gráfico 4). La alteración vascular también provoca la ausencia de plasma en los espacios alveolares, lo cual genera capas de fibrina y células necróticas en los neumocitos tipo II o membranas hialinas (figura 2). El edema alveolar, rico en proteínas, inactiva el surfactante dando elevadas presiones para la apertura de alvéolos colapsados, superior a 25-30 cm. de H₂O para los alvéolos de menor radio. (figura 3) (7)



GRÁFICO 4. PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA(7).

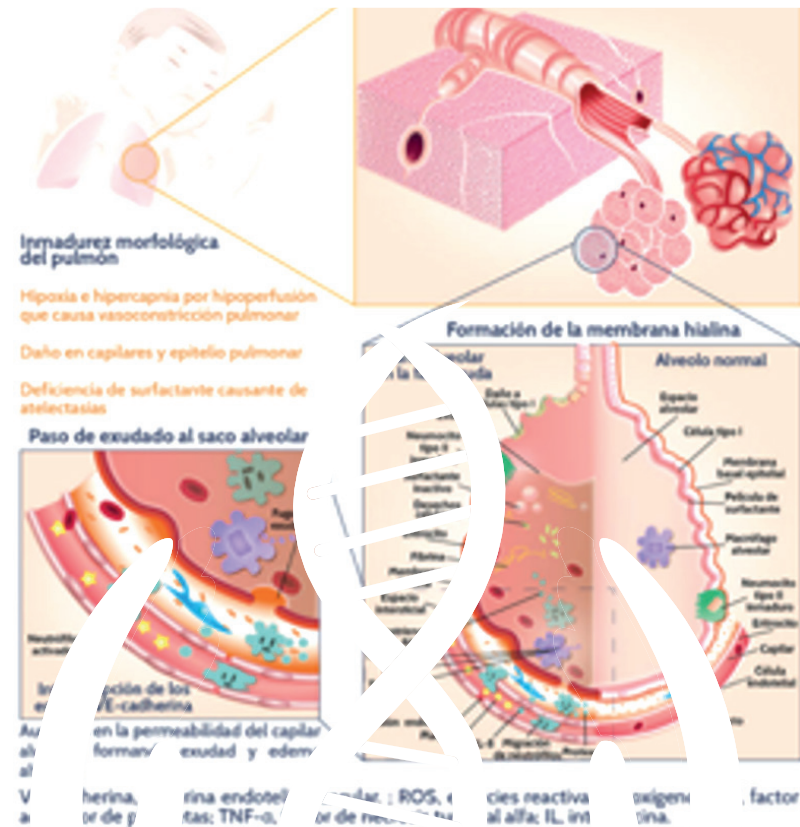


FIGURA 2. FORMACIÓN DE LA MEMBRANA HIALINA(13).

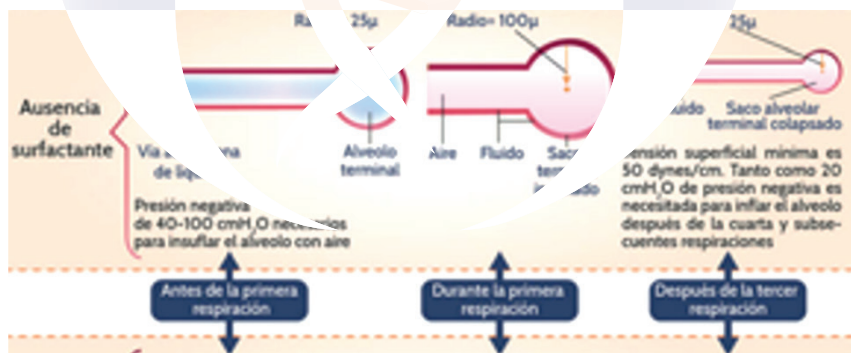


FIGURA 3. EFECTO DEL SURFACTANTE DURANTE LA 7MA RESPIRACIÓN DEL NEONATO. LA INSUFLACIÓN INICIAL DE LOS PULMONES COLAPSADOS DEL NEONATO REQUIERE UNA ALTA PRESIÓN NEGATIVA, PERO LA SUPERFICIE DE LA TENSIÓN ESTA DISMINUIDA EN LAS INHALACIONES SUBSECUENTES, ASÍ COMO LAS LÍNEAS ALVEOLARES Y LAS VÍAS AÉREAS PEQUEÑAS, REDUCCIÓN EL TRABAJO PARA INSUFLAR LOS PULMONES(14).

A nivel histológico, se encuentra la presencia de material lineal homogéneo, ligeramente eosinófilico, el cual está muy adherido a la superficie alveolar (figura 4/4.1). La membrana hialina parecería relativamente uniforme, pero está compuesta por una diversa variedad de materiales, entre ellos, citoplasma y nucleoplasma de células muertas, trasudado de plasma y líquido amniótico (15).

A grandes rasgos los pulmones presentan una reducción de volumen y el tejido pulmonar tiene una apariencia similar al tejido hepática con un aspecto rubicundo; por lo tanto, el colapso alveolar y la congestión de los capilares alveolares están asociados con la descamación epitelial de las vías respiratorias terminales (7).

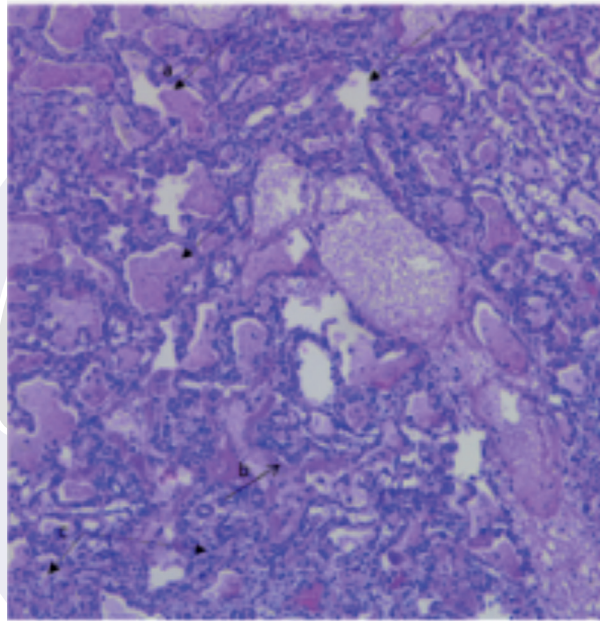


FIGURA 4. CORTE DE TEJIDO PULMONAR NEONATAL CON TINCIÓN DE HEMATOXILINA EOSINA (10X) DONDE ENCONTRAMOS LOS SIGUIENTES ELEMENTOS: A) ALVEOLO CON EDEMA ALVEOLAR. B) RESTOS DE MEMBRANA HIALINA. C) PROLIFERACIÓN DE FIBROBLASTOS(16).

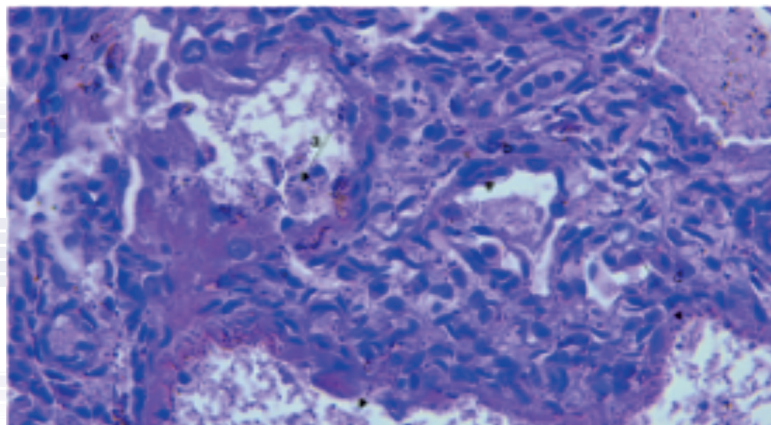


FIGURA 4.1. CORTE DE TEJIDO PULMONAR NEONATAL CON TINCIÓN DE HEMATOXILINA EOSINA (40X) DONDE SE PUEDE EVIDENCIAR LOS SIGUIENTES ELEMENTOS: A) HISTIOCIOTOS CON HEMOSIDERINA. B) ALVEOLO. C) ZONA EDEMATOSA. D) RESTOS DE MEMBRANA HIALINA. E) PROLIFERACIÓN DE FIBROBLASTO(16).

EPIDEMIOLOGÍA

- Aproximadamente el 1% de los recién nacidos desarrollan síndrome de dificultad respiratoria.
- En EE.UU alrededor de el 12% de recién nacidos son prematuros.
- El parto prematuro es la causa número uno de muerte en recién nacidos a nivel mundial con el 30%.
- El SDR es una de las causas de muerte en prematuros (17).

El SDR es una de las principales causas de muerte en las unidades de cuidados intensivos a nivel mundial, con una tasa del 40%. El promedio estimado en una población oscila entre 10 y 86 casos por cada 100.000 recién nacidos, con alta in-

cidencia en los países del primer mundo como Estados Unidos y Australia. Cabe la posibilidad de que no se diagnostique correctamente en otras latitudes, especialmente en poblaciones de bajos ingresos, donde el acceso a radiografía de tórax y la gasometría son limitados.

Un estudio observacional valoró a 459 áreas UCIN en 50 países, poniendo de manifiesto tasas de reconocimiento clínico que variaban entre el 51,3% para el SDR leve y el 78,5% para grave. De igual manera, una investigación multicéntrica demostró que el síndrome representó el 10,4% del total de ingresos a dichas unidades; y, de ellos, el 23,4% requirió ventilación asistida. La prevalencia de SDR leve fue 30,0%, moderada 46,6% y grave en 23,4% (18).

SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA

Es importante obtener los datos perinatales, valorar la evolución de los síntomas y signos en las primeras horas de vida y la radiografía de tórax, estos puntos conforman la base para el diagnóstico en la mayoría de los casos (figura 5).

A continuación se mencionan los síntomas y signos que se presentan en el SDR:

- Taquipnea, frecuencia respiratoria (FR) >60rpm (respiraciones por minuto).
- Taquicardia, frecuencia cardíaca (FC) > 182 lpm (latidos por minutos).
- Retracciones subcostales y/o intercostales intensas (indican un trabajo respiratorio aumentado).
- Presencia de signos de lucha como gruñidos o aleteo nasal.
- Disminución de la distensibilidad pulmonar.
- Ventilación alveolar disminuida.
- Disminución de la capacidad residual funcional.
- Derivación intrapulmonar derecha-izquierda.
- Disminución de la perfusión capilar.
- Disminución del soplo vesicular.
- Cianosis central, que corresponde a cianosis de piel y mucosa labial-lingual y sugiere un intercambio de gases inadecuado que significa más de 3 a 5 g / dL de hemoglobina desaturada (19).



FIGURA 5. FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA O SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIO(19).

CAMBIOS FISIOLÓGICOS POSTNATAL

En el período prenatal, el pulmón se encuentra lleno de líquido así que recibe menos del 15% de la producción total del corazón, pues la oxigenación se da a través de la placenta. La transición intrauterina a extrauterina requiere de un intercambio de gases pulmonares eficiente, lo cual involucra la rápida eliminación del líquido pulmonar fetal mediado por el transporte de iones a través de las vías respiratorias.

Durante el período intrauterino, la alta resistencia vascular pulmonar direcciona la mayor parte de la sangre del lado dere-

cho del corazón, por medio del conducto arterioso hasta la aorta. Al momento de nacer y pinzar los vasos umbilicales, se elimina el circuito placentario de baja resistencia, provocando no sólo el aumento de la presión arterial sistémica, sino también la relajación de la vasculatura pulmonar. La expansión pulmonar adecuada, y el aumento de los valores de PaO₂ producen como resultado un incremento de 8 a 10 veces en el flujo sanguíneo pulmonar y la constricción del conducto arterioso (12).

ESTUDIOS PARA PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL SDR

Análisis familiares

Se ha sugerido que el riesgo de padecer SDR se debe a una afectación genética u otra tendencia familiar. Debería considerarse el análisis a las familiares con predisposición al parto prematuro, la influencia

genética y los efectos ambientales. La mayoría de las mutaciones descritas de SP-B y ABCA3 son específicas de la familia, aunque se desconoce aún el mecanismo de estos.(20).

Datos en gemelos

Estudios en gemelos sugieren la predisposición genética al SDR. La diferencia de concordancia del SDR entre gemelos monocigóticos y dicigóticos apoya la contribución genética. Varios informes indicaron que los análisis de concordancia deben considerar los siguientes puntos: la edad gestacional, el peso al nacer y el sexo entre los gemelos monocigóticos y dicigóticos, así como también el orden de nacimiento y los factores ambientales intrauterinos(20).

Mutaciones identificadas del metabolismo de los tensioactivos

La SP-B y SP-C favorecen a la reducción de la tensión superficial de la PS (proteína surfactante).

Estos están codificados por un solo gen, que se ubica en los cromosomas 2 y 8. El ABCA3, es un transportador de fosfolípidos a los cuerpos lamelares(LB) es fundamental para la formación adecuada de LB y para la función del tensioactivo. Las mutaciones en los genes que codifican SP-B (SFTPB), SP-C (SFTPC) y ABCA3 (ABCA3) impiden la función del surfactante y producen dificultad respiratoria en el recién nacido(20).

1. Deficiencia hereditaria de SP-B

La carencia de la SP-B se describió por primera vez en dos neonatos que eran hermanos con enfermedad pulmonar grave. Los lactantes con deficiencia hereditaria de la SP-B, que llegan a término, manifiestan insuficiencia respiratoria grave poco después del nacimiento, lo cual es muy similar al SDR de los recién nacidos prematuros. La mutación más común, que se halla en el 60% -70% de los casos de insuficiencia de SP-B, es una delección de un par de bases (C) y una inserción de 3

pares de bases (GAA). La inserción en el codón 121 en el exón 4 de SFTPB que se denominó 121ins2 provoca un cambio y una señal de terminación prematura de la traducción, resultando en la ausencia de una producción madura de la SP-B (20).

2. Mutaciones en SFTPC

El gen SFTPC que codifica a la SP-C, funciona para disminuir la tensión superficial de la PS. El precursor de la proteína C tensioactivo (proSP-C) es una proteína de membrana del retículo endoplásmico (RE) principal con un dominio transmembrana -helicoidal. Se han notificado varias mutaciones en el dominio C-terminal ER-luminal de proSP-C. Se considera que las mutaciones en SFTPC provocan una mala producción de las moléculas proSP-C plegadas que se almacenan dentro de las células alveolares de tipo II y causan daño celular. Se supone que más de la mitad de las mutaciones surgen espontáneamente dando lugar a casos esporádicos. Se han descrito alrededor de 35 mutaciones expresadas de forma dominante en SFTPC, donde la sustitución de isoleucina por treonina en el codón 73 (I73T) es la más frecuente(20).

3. Mutaciones en ABCA3

Algunas mutaciones del ABCA3 se identificaron por primera vez en 16 de 21 pacientes neonatales con insuficiencia grave de surfactante. Se notaron LB anormales por medio de una biopsia del tejido pulmonar de cuatro pacientes con diferentes mutaciones de ABCA3. La manifestación clínica y el curso de las mutaciones ABCA3 son múltiples. Las mutaciones en este gen pueden implicar una insuficiencia fatal de surfactante en recién nacidos a término, que contribuyen a hallazgos clínicos y radiológicos similares a las deficiencias de SP-B. Se han descrito más de 70 mutaciones en la cual la mayoría son específicas de la familia(20).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico usualmente es una combinación de los síntomas y signos, en conjunto con los hallazgos radiológicos encontrados.

Diagnóstico prenatal

La valoración prenatal de la madurez pulmonar puede establecerse por medio de exámenes del líquido amniótico. La predicción prenatal del riesgo a padecer SDR es importante porque favorecerá a las decisiones sobre el traslado de la madre a un centro especializado, la administración de glucocorticoides para acelerar la maduración pulmonar fetal y el aporte de surfactante artificial.

Es recomendado dar tratamiento a la madre con glucocorticoides si padece de un inminente parto pretérmino. En general, esto se aplica a los embarazos de < 34 SG, con independencia del sexo o la raza, o cuando se diagnostica inmadurez pulmonar. El beneficio de este medicamento se observa a las 24 horas posteriores de iniciar el tratamiento y continúa durante 7 días. El tratamiento con glucocorticoides estimula la producción de surfactante y acelera la maduración de los pulmones y de otros tejidos y órganos fetales.(21).

Diagnóstico postnatal

El recién nacido prematuro con SDR manifiesta signos clínicos poco minutos después del nacimiento que empeora progresivamente con: taquipnea, retracciones costales, aleteo nasal, quejido respiratorio y cianosis(21).

Signos radiológicos

Los hallazgos radiológicos del SDR reflejan de manera previsible un colapso acinar completo que resulta de la insuficiencia de surfactante. La radiografía de tórax manifiesta una disminución de la expansión pulmonar, consolidación simétrica generalizada, borramiento de los vasos pulmonares normales y broncogramas aéreos. El concepto "reticulogranular" de las opacidades pulmonares en el SDR indica la suma de los alvéolos colapsados, la trasudación de líquido hacia el intersticio, estos suelen estar presentes poco después del nacimiento, pero en algunas ocasiones no alcanzan la gravedad máxima hasta después de las primeras 12-24 horas postnatal. En los casos graves de SDR, la consolidación pulmonar simétrica bilateral densa denominada blanqueamiento puede lograr un borramiento completo de los contornos cardiomedialstínico y diafragmático.

La importancia radiológica de la terapia con surfactante exógeno en recién nacidos prematuros con SDR se ha detallado en múltiples informes. En 1985, Edwards et al detallaron un patrón no uniforme de mejoría radiográfica en el SDR presentado en 18 neonatos que recibieron surfactante pulmonar humano procedente del líquido amniótico. En un estudio controlado aleatorio informado por Wood et al en 1987, el suministro preventivo de extracto de surfactante de pulmón de ternera originó una mejora clínica y radiográfica

sustancial en el SDR dentro de las primeras 24 horas de vida. En 1991, Levine y sus colegas, informaron sobre las comparaciones radiográficas encontradas posterior a la administración de surfactante sintético con los que siguieron al tratamiento con surfactante humano, donde se evidencio la mejora radiográfica en los bebés que recibieron surfactante sintético, en comparación con los que recibieron surfactante humano (22).

El espectro radiológico del SDR varía de leve a grave y usualmente se correlaciona con la gravedad de los hallazgos clínicos. Radiológicamente existen 4 grados:

- **Grado I:** Se observa un infiltrado retículo-granular o esmerilado no intenso, pulmones poco aireados, volumen pulmonar reducido, el broncograma está presente, pero es mínimo y la silueta cardíaca tiene límites bien definidos.
- **Grado II :** Corresponde a un SDR moderado, el moteado o infiltrado es difuso y el broncograma aéreo es más nítido, llega a la línea medio-clavicular, la silueta cardíaca tiene bordes borrosos y volumen pulmonar reducido.
- **Grado III :** Incremento del grado II, el moteado más intenso y el broncograma alcanza la periferia del pulmón, silueta cardíaca no definida.
- **Grado IV:** Es una enfermedad grave, se observa una opacificación general o muy intensa de todo el pulmón, resulta imposible distinguir la silueta cardíaca, todo el pulmón está ocupado(23).

Diagnóstico diferencial

La dificultad respiratoria representa un complejo de síntomas que figura un grupo heterogéneo de enfermedades. A menudo se define como un cuadro clínico establecido por los signos y síntomas observados independientemente de la etiología. La mayoría de los síntomas clínicos mencionados como indicadores de dificultad respiratoria incluyen taquipnea, aleteo nasal, gruñidos, retracciones (subcostal, intercostal, supracostal, yugular) y cianosis. También se pueden observar otros síntomas como son: apnea, bradipnea, estridor inspiratorio, sibilancias e hipoxia(24).

Dentro de los diagnósticos diferenciales del SDR se consideran los siguientes:

- Obstrucción de las vías respiratorias superiores: atresia de coanas, estenosis nasal, congestión nasal.
- Enfermedades Congénita: anomalía de Pierre Robín, paladar hendido, glosoptosis, estenosis laríngea o atresia.
- Enfermedades pulmonares congénitas: hipoplasia, hernia diafragmática congénita, secuestro pulmonar, quística congénita del pulmón, malformaciones arteriovenosas, enfisema lobular congénito, proteinosis alveolar congénita.
- Adquiridos: taquipnea transitoria del recién nacido (TTN), síndrome de distrés respiratorio (RDS), neumonía por aspiración, neumonía (bacteriana, viral, fúngica), neumotórax, neumomediastino, atelectasia, hemorragia, displasia broncopulmonar (DBP), hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (HPPN), parálisis diafragmática (12).

COMPLICACIONES

Las guías para el cuidado de los recién nacidos prematuros se maneja por el uso apropiado de surfactante y presión positiva en las vías respiratorias para así poder evitar la atelectasia con ímpetu en la limitación de factores modificables

que pueden exacerbar la lesión pulmonar dentro de las que están incluida la presión, el volumen y el oxígeno(25).

Las complicaciones se clasifican agudas y crónicas (26,27,28):

Complicaciones agudas
Conducto arterioso persistente debido a la reducción del estímulo de oxígeno.
Enfisema pulmonar intersticial o fuga de aire secundario a la necesidad de ventilación mecánica.
Toxicidad por tratamiento con oxígeno.
Hemorragia pulmonar
Disminución de la saturación de oxígeno
Bradicardia
Obstrucción del tubo endotraqueal
Disminución en los cortocircuitos ventilación-perfusión pulmonares.
Disminución de la presión de la arteria pulmonar
Disminución del gasto cardíaco
Disminución del retorno venoso sistémico
Complicaciones crónicas
Displasia broncopulmonar.
Infección pulmonar recurrente.
Estenosis subglótica (secundaria a la intubación)
Neumotórax

TRATAMIENTO

El gold estándar para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria neonatal incluye la disminución de la incidencia y de la gravedad con el uso de corticosteroides prenatales, continuando con

un tratamiento óptimo de soporte respiratorio, terapia con surfactante exógeno y atención general la cual incluye termorregulación, apoyo nutricional, manejo de líquidos/electrolitos y terapia antibiótica (11).

PREVENCIÓN ESTEROIDES PRENATALES

El trabajo pionero de Liggins y Howie manifestó un declive de más del 50% de esta enfermedad en recién nacidos al menos 24 horas después de la inducción con betametasona para la maduración pulmonar. Inferior a las 32 semanas, los resultados revelaron un porcentaje elevado con la utilización de corticoides vs la no administración del 12% al 70% y para recién nacidos entre las 32 semanas y 37 semanas el SDR disminuyó del 4,7% al 7%.

La administración de corticoesteroides prenatales en las gestantes de 24 a 34+6SG con posibilidad de parto pretérmino está recomendado para así acelerar la maduración pulmonar y disminuir la incidencia de SDR. Los pretérminos tardíos de 35 a 36+6SG presentan con mayor frecuencia complicaciones respiratorias en comparación con los recién nacidos a término, esto se produce por su inmadurez más una respuesta catecolaminérgica disminuida y un aumento de líquido pulmonar. Asimismo, la cesárea es un factor de riesgo para el desarrollo de distrés respiratorio en pretérmino como también en los nacidos

a término por debajo de las 39 semanas sobre todo en las cesáreas programadas sin trabajo de parto ya que las contracciones uterinas estimulan la reabsorción de líquido pulmonar.

La administración de corticoides previamente a cesáreas ya programadas en los pretérmino tardío y término precoz, según algunos estudios, disminuye probabilidad de desarrollo distrés respiratorio. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología aconseja el uso en gestantes con riesgo de parto pretérmino tardío, independientemente de la vía del parto a realizar y no los recomienda en las cesáreas a término. Los corticoides prenatales en las gestantes con riesgo de parto pretérmino y edad gestacional ≤ 34 semanas, se administra un único ciclo de corticoides antenatales en la cual se indica 2 dosis de betametasona de 12mg cada 24h por vía IM, demostrando una disminución en la morbilidad severa neonatal sin efectos secundarios a largo plazo(29).

TRATAMIENTO POST NATAL

Posterior al parto, la administración de surfactante exógeno se complementa con la terapia de corticosteroides prenatales para así mejorar la oxigenación y disminuir la necesidad de ventilación mecánica, logrando reducir la mortalidad en recién nacidos con SDR. El surfactante es administrado directamente al árbol traqueobronquial por medio del tubo endotraqueal en un bolo líquido. Durante la administración, se gira al infante de un lado a otro para facilitar la distribución acinar uniforme del tensioactivo en ambos pulmones. La administración de surfactante nebulizado, que eliminaría la administración líquida por medio del tubo endotraqueal, está bajo investigación ya que aún no se ha demostrado su eficacia(11).

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) actualmente ha aprobado cuatro preparaciones de surfactantes:

- Exosurf Neonatal que es una formulación sintética.
- Survanta (Beractant)
- Infasurf (Calfactant).
- Tensioactivo natural Curosurf (Poractant alfa, que es un extracto de pulmón picado de origen porcino)(11).

Tanto los tensioactivos naturales como sintéticos modificados son eficientes en el tratamiento y la prevención del SDR. Sin embargo, un metaanálisis de ensayos comparativos demostró que el uso de surfactante natural dió como resultado una mejora temprana significativa en

la necesidad de asistencia respiratoria, el neumotórax fue menos frecuente, y hubo disminución de la mortalidad. Existen dos estrategias de tratamiento para la administración de tensioactivo. En el tratamiento profiláctico, el surfactante se administra inmediatamente en la sala de partos o poco después del nacimiento para prevenir el SDR en los lactantes prematuros. En el tratamiento de rescate, el surfactante se administra posterior al diagnóstico establecido tanto clínica como radiográficamente de SDR.

Se realizó un análisis comparativo sobre la administración profiláctica de surfactante y la terapia de rescate para el SDR, el análisis de datos de los resultados clínicos en ocho estudios que se realizaron recientemente de acuerdo con los estándares del Grupo Cochrane de Revisión Neonatal concluyeron que, en comparación con el tratamiento selectivo del SDR diagnosticado, la administración profiláctica de surfactante a los recién nacidos considerados en riesgo ha desarrollar SDR se asoció con un menor riesgo de neumotórax, pérdida de aire intersticial y disminución de la mortalidad.

Antes del descubrimiento de la terapia de reemplazo de surfactante, la ventilación mecánica era la intervención principal para lidiar con las consecuencias fisiológicas de la insuficiencia de surfactante en recién nacidos con SDR. La ventilación con presión positiva produce distensión de los acinos colapsados. No obstante, la ventilación mecánica se asocia con complicaciones cardiovasculares y pulmonares, dentro de las que se pueden men-

cionar: disminución del gasto cardíaco, disminución del retorno venoso sistémico, compromiso del flujo sanguíneo pulmonar, complicaciones de la fuga de aire y enfermedad pulmonar crónica.

Los protocolos actuales de tratamiento recomiendan el uso de asistencia respiratoria dependiendo de la gravedad de la enfermedad pulmonar, mejorando así la oxigenación tisular y la eliminación de dióxido de carbono, al mismo tiempo que se minimiza la depresión cardiovascular, la distensión excesiva de las vías respiratorias pequeñas y la toxicidad del oxígeno. Los recién nacidos con SDR leve se tratan con presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) nasal temprana y si lo requiere se administra surfactante.

Actualmente, la ventilación mecánica es utilizada para intentar minimizar la lesión pulmonar y así evitar tanto la atelectasia como la sobredistensión, del mismo modo para optimizar las tensiones de los gases en sangre para evitar la hipocapnia y la toxicidad por oxígeno. Los ventiladores infantiles modernos sincronizan las respiraciones mecánicas con el esfuerzo respiratorio del propio infante. La lesión pulmonar puede disminuirse si se presta especial atención a los volúmenes corrientes apropiados y a la presión espiratoria final adecuada. La ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VAFO) es una alternativa a la ventilación convencional.

Recientemente, se llevó a cabo un gran ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado en los Estados Unidos en lactantes de bajo peso <1500gr. al nacer con SDR que requirieron apoyo ventilatorio después de la administración de surfactante. Los lactantes fueron asignados a VOAF pre-

coz o ventilación mecánica sincronizada convencional. La terapia de reemplazo de surfactante y la ventilación mecánica no son universalmente eficaces en recién nacidos prematuros con SDR, seguramente puede deberse a una distribución desigual del surfactante o sepsis concurrente, acidosis o conducto arterioso persistente. La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), es una forma de bypass cardiopulmonar, que se reserva para tratar insuficiencia respiratoria reversible refractaria a las medidas ventilatorias convencionales, pero debido a que la ECMO requiere anticoagulación, esto representa un mayor riesgo de hemorragia intracraneal en los lactantes prematuros por lo no es una alternativa principal de tratamiento para infantes < 34 SG(23).

Administración de surfactante mediante técnica de mínima invasión

La administración de surfactante mediante la técnica de invasión mínima, conocida como "MIST" por sus siglas en inglés (Minimal Invasive Surfactant Therapy), es un procedimiento que permite administrar el surfactante con el paciente conectado a ventilación no invasiva.

Estudios que se realizaron en animales de experimentación revelaron que se consigue una mejor distribución del surfactante exógeno, con una mejor incorporación al metabolismo endógeno cuando este se administra al paciente estando en ventilación espontánea con presión continua en la vía aérea (CPAP) que cuando el paciente está conectado a ventilación mecánica (VM).

Una de las opciones para administrar surfactante y así evitar la VM es la técnica INSURE (Intubation Surfactant Extubation), esta técnica consiste en intubar luego administrar el surfactante y a continuación extubar, reanudando con ventilación no invasiva (VNI). Existen publicaciones con este método que manifiestan una disminución de la morbilidad, con una reducción de los escapes aéreos y de las necesidades de VM. A pesar de estas ventajas, hay que recordar que la intubación y extubación tiene sus propios riesgos debido a la sedación.

Con el objetivo de administrar surfactante exógeno evitando la VM, surgen las técnicas denominadas MIST dentro de las cuales se encuentran: la instilación nasofaríngea, la administración mediante mascarilla laríngea, la aerosolización y las técnicas que requieren cateterización traqueal. Entre estas técnicas, la que hoy en día es la más usada es la de cateterización traqueal, debido a su fácil aplicabilidad, la posibilidad de administrar el surfactante de forma rápida y su efectiva distribución.

Ahondando en el procedimiento de cateterización traqueal se han desarrollado diferentes métodos. Kribs et al. presentaron la administración del surfactante a través de la técnica conocida como método Cologne, que radica en introducir una sonda nasogástrica (SNG) de 5 Fr (Frenchs) en la tráquea con la asistencia de unas pinzas de Magill. De esta forma, tras canalizar la tráquea, se retira el laringoscopio, se administra el surfactante y después se retira la SNG, manteniendo en todo momento al paciente conectado a la VNI. La desventaja de este procedimiento es que los profesionales de la salud no están habitualmente enseñados al uso de las pinzas de Magill.

El método Take Care es una variante del método Cologne, donde se utiliza también una SNG de 5 Fr pero se descarta el uso de las pinzas de Magill. Con la intención de disminuir la complejidad de la técnica, surgió el método Hobart, elaborado por Dargaville, donde se permite prescindir de las pinzas de Magill debido a que se utiliza un angiocatéter 16 G, lo cual es más rígido que una SNG permitiendo ejercer un mayor control en la dirección del catéter introduciéndolo directamente a través de las cuerdas vocales y administrando el surfactante manteniendo una VNI. En estudios comparativos de la administración de surfactante mediante técnica INSURE con técnicas MIST demuestran que con esta última se reducen los casos de displasia broncopulmonar(30).

Administración de surfactante en neonatos prematuro por técnica invasiva

El procedimiento de la administración de surfactante a través del tubo endotraqueal en paciente con ventilación mecánica es:

- Si el tubo endotraqueal es de doble luz permite la instalación por una sonda lateral que discurre a través de su pared, permitiendo de esta manera que no se desconecte al paciente.
- Por el contrario si el tubo endotraqueal es simple su principal desventaja es que mientras se administra el surfactante se debe desconectar al paciente del sistema de ventilación.

Por lo que actualmente, este método de administración de surfactante por medio del tubo endotraqueal en paciente con ventilación mecánica no está recomendado por sus efectos adversos y complicaciones a corto y largo plazo(31)

AFECTACIÓN DEL SARS-CoV2 EN GESTANTE Y RECIÉN NACIDOS

Se cree que el COVID-19 (Coronavirus disease) afecta el sistema respiratorio al acoplarse el virus con los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Los receptores ACE2 se encuentran altamente expresado en tejido pulmonar; por lo que dicha unión del SARS-CoV-2 a los receptores ACE2 permite que el virus pueda ser transportado al epitelio pulmonar, produciendo posteriormente lesión del tejido infectado. Existen pocos estudios donde se ha investigado cómo el embarazo y la infancia conllevan riesgos asociados con COVID-19.

Durante el periodo de gestación, las mujeres presentan diversos cambios en la inmunidad celular, lo que conlleva a una mayor susceptibilidad para las infecciones graves. Asimismo, se presenta los cambios fisiológicos en el sistema cardiovascular y el sistema respiratorio acrecentando así el riesgo de infecciones respiratorias. Los recién nacidos son vulnerables a las infecciones respiratorias por presentar un sistema inmunológico inmaduro.

En un estudio realizado se observó que la lesión pulmonar por COVID-19 reflejo en sí alteraciones histopatológicas que comprendieron alteraciones alveolares e intersticiales, hiperplasia de los neumocitos tipo II y atipia citológica, con formación de membrana hialina, mientras que solo alrededor del 20% de los casos mortales de enfermedad por COVID-19 mostraron proliferación de fibroblastos(32).

Cuadro clínico, diagnóstico de pacientes obstétricos con covid-19

Las gestantes y no gestantes presentan manifestaciones clínicas similares del COVID-19. En ambos casos las pacientes presentan síntomas como fiebre, tos seca, dolor de garganta, mialgia, malestar, síntomas gastrointestinales, anosmia y dificultad para respirar. Las mujeres embarazadas notifican con mucha más frecuencia tos seca (65,6%), fiebre (48,3%), mialgia (37,9%), o ningún síntoma (33%).

Un dato importante es el gran porcentaje de SARS-COV-2 (severe acute respiratory syndrome) asintomáticos positivos en pacientes embarazadas que fue descrito por primera vez en el epicentro de Nueva York, Breslin et, el cual informaron que 14 de 43 mujeres embarazadas dieron positivo para SARS-CoV-2, y eran asintomáticas. Por lo que es recomendado realizar las pruebas de hisopo nasofaríngeo para la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en todas las gestantes hospitalizadas en lugares donde la incidencia del SARS-CoV-2 es elevada. (32).

Resultados de COVID-19 en gestantes

Aunque el pronóstico en la gran mayoría de las embarazadas con infección por COVID-19 es favorable, investigaciones recientes formulan que existen un mayor riesgo de morbilidades relacionadas con COVID-19 en dichas gestantes que en aquellas que no lo están. Se ha indicado

que hasta el 86% de las pacientes obstétricas que padecen de COVID-19 presentan síntomas leves. Las embarazadas con sobrepeso u obesidad corresponden a un grupo más vulnerable para la infección grave por SARS-CoV-2.

Calcetero et al, describieron el caso de una mujer de 35 años de edad que dió positivo para SARS-CoV-2 a las 22SG presentando un cuadro clínico de preeclampsia, desprendimiento de placenta y coagulación intravascular diseminada (CID). Se observó que la placenta presentaba invasión del virus SARS-CoV-2, lo cual contribuyó a la inflamación placentaria, la preeclampsia de inicio temprano y el empeoramiento de la salud materna. Investigaciones han demostrado que las complicaciones letales del SARS-CoV-2 en pacientes obstétricas, se presentan especialmente en aquellas mujeres > 35 años o con comorbilidades. Pierce-Williams et al, percibieron que el 88% de las mujeres con sintomatología grave por COVID-19 tuvieron partos prematuros (32).

Lactantes de madres positivo para el SARS-CoV-2

Los recién nacidos (RN) con PRC-RT negativos para el SARS-CoV-2, pero con madres positivo para COVID-19, presenta resultados prometedores con un porcentaje de 2 al 5% dentro de las 24 hasta 96 horas posterior al nacimiento. Aunque en su mayoría los lactantes de madres positivo para COVID-19 tiene buen pronóstico, existen complicaciones como son: dificultad respiratoria y bajo peso al nacer. Zhu et al notificaron que de 10 mujeres positivo para COVID-19, hubieron 6 recién nacidos prematuros, 6 indicaron sufrimiento fetal, 6 tuvieron dificultad respiratoria postnatal,

y 2 de ellos presentaron trombocitopenia. Sin embargo, todos los bebés resultaron negativo para COVID-19 a través del hisopo nasofaríngeo para la prueba de PCR-RT(32).

Cuadro clínico y diagnóstico de neonatos con covid-19

Presentación clínica y diagnóstico

El SARS-CoV-2 presenta un patrón en la cual los recién nacidos o infantes infectados son en su gran mayoría asintomáticos o con síntomas leves. Los investigadores estiman que un aproximado del 1% de todos los casos confirmados o con sospecha de COVID-19 han sido en niños menores de 10 años, por lo que se planteado la hipótesis de que la infección por SARS-CoV-2 en los pacientes pediátricos se manifiesta con sintomatología más leve en comparación con los adultos. Esto puede deberse a que los receptores ACE2 en los infantes y niños pueden ser inmaduros y poseer menor afinidad de unión que en los adultos.

Los infantes infectados con mayor frecuencia presentan sintomatología que va desde fiebre (65%), tos seca / síntomas de las vías respiratorias superiores (50%) y síntomas gastrointestinales (22%) como son: dolor abdominal, náuseas y/o vómitos. Sin embargo, existen aquellos lactantes que desarrollan síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado con COVID-19 (MIS-C), que fue evidenciados en más de 145 niños en la ciudad de Nueva York a partir del 18 de mayo de 2020. MIS-C se caracteriza por una inflamación de dos o más sistemas de órganos y puede presentarse con un shock severo.

El cuadro clínico de COVID-19 en los recién nacidos suele presentarse de forma atípicos e insidiosos como diarrea u otros problemas gastrointestinales leves. A parte, se han descrito informes de casos donde los infantes con COVID-19 pueden presentar síntomas más graves que aquellos mayores de 1 año en el que pueden presentar sepsis de aparición tardía, fiebre y leucopenia. Ya que su presentación es atípica, los protocolos estandarizados son significativos para el diagnóstico de COVID 19 en recién nacidos.

Investigaciones de Wu et al, presentaron un estudio donde se pudo evidenciar que a diferencia de los adultos, los pacientes pediátricos no presentan inflamación sistémica. La infección por SARS-CoV-2 debe sospecharse en los lactantes que presenten al menos un síntoma clínico, imágenes radiográficas de tórax con opacidades en vidrio esmerilado o neumonía, o que presenten antecedentes de estar en contacto directo con alguien infectado de COVID-19(32).

SURFACTANTES PULMONARES EN COVID-19

El SARS-CoV-2 presenta daños en las células alveolares tipo II (AT-II) produciendo una disminución de la PS. El tratamiento con surfactante exógeno es la opción de tratamiento de primera línea para síndrome de dificultad respiratoria neonatal (NRDS). Durante los últimos 70 años se han elaborado muchas investigaciones para crear PS natural y sintético. Adicionalmente, poder también desarrollar nuevos sistemas para la administración de PS directamente a los pulmones. El SARS-CoV-2 ingresa a los pulmones a través de la unión de la proteína S (spike) con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), posterior a su ingreso se cree que el SARS-CoV-2 destruye las células alveolares de tipo II, que corresponde a la síntesis de tensioactivos pulmonares produciendo una disminución de la producción de PS.

La disminución de la producción de surfactante resulta en atelectasia y reducción de la distensibilidad pulmonar. La disminución de la concentración de PS, la alteración de la composición de PS y las mutaciones en PS son los factores críticos relacionados a la mortalidad por COVID-19. Mirastschijski y col., sugirieron incluir la terapia con surfactantes pulmonares en las primeras etapas junto con la atención estándar del SDR. Las observaciones preliminares de las autopsias pulmonares de pacientes con COVID-19 reveló lo siguientes datos: el surfactante pulmonar aumento la oxigenación de la sangre, redujo el edema pulmonar y mejoro la reacción inflamatoria excesiva. Además, se informa que la PS tiene la capacidad de reconocer la proteína S del SARS-CoV-2, y por lo tanto activar los macrófagos para la fagocitosis (Matera et al., 2020) (33).

CORRESPONDENCIA

jessicaparragall@gmail.com
editor@revistafecim.org

BIBLIOGRAFÍA

1. De Luca D. Respiratory distress syndrome in preterm neonates in the era of precision medicine: A modern critical care-based approach. *Rev. Pediatr Neonatal* (Internet) 2021 Feb;62 Suppl 1: S3-S9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33358440/>
2. Levine BE. FIFTY YEARS OF RESEARCH IN ARDS. ARDS: How It All Began. *Rev Am J Respir Crit Care Med* (Internet) 2017 Nov 15;196(10):1247-1248. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28731363/>
3. Moreno O. Surfactante y enfermedad de la membrana hialina. *Rev Cubana Pediatr* (Internet). 2008 (citado 2021 Jul 04) ; 80(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312008000200015&lng=es.
4. Minuye B, Alebachew W, Yeshambel A, Belay DM, Demis A. The burden of hyaline membrane disease, mortality and its determinant factors among preterm neonates admitted at Debre Tabor General Hospital, North Central Ethiopia: A retrospective follow up study. 30 de Marzo de 2021;16(3):e0249365. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0249365>
5. Gil Pérez J. Sistema de surfactante pulmonar. *Rev. Investigación y ciencia* (Internet) 2010. Disponible en: <https://fisiologiaanatomiacomparada.files.wordpress.com/2017/02/sistema-surfactante-pulmonar.pdf>
6. Franceschi k., Pereira, J. C. Surfactante Pulmonar. Estado del arte y aspectos fundamentales. *Revista Ingeniería UC* (Internet). 2016;23(3):341-350. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=70748810012>
7. Locci G, Fanos V, Gerosa C, Faa G. Hyaline membrane disease (HMD): the role of the perinatal pathologist. *Journal Pediatr Neonatal Individ Med* (Internet) October de 2014;3(2): e030255. Available from: https://www.researchgate.net/publication/307652581_Hyaline_membrane_disease_HMD_the_role_of_the_perinatal_pathologist
8. Mühlhausen G. Uso convencional de surfactante en recién nacidos con enfermedad de membrana hialina. *Rev. Ped. Elec.* (Internet) 2020, Vol. 17. Disponible en: <http://revistapediatria.cl/volumenes/2020/vol17num2/pdf/USO%20CONVENCIONAL%20DE%20SURFACTANTE.pdf>
9. Quirós A. Deficiencia genética de proteínas surfactantes y patología pulmonar. *Protocolos de patologías respiratorias. Bol pediatr* (Internet) 2007; 47(supl. 2): p. 38-47. Disponible en: https://www.sccalp.org/boletin/47_supl2/BolPediatr2007_47_supl2_038-047.pdf
10. Milet M., Mena P., Pérez H., Espinoza T. Déficit congénito de proteína de surfactante: caso clínico. *Rev. chil. pediatr.* (Internet). 2016 (citado 2021 Jul 04) ; 87(6): 500-503. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062016000600011&lng=es
11. Yadav S, Lee B, Kamity R. Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *StatPearls Publishing*; 2021 Jan (Internet). Updated 2021 Jul 31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560779/>

12. Pramanik, A., Rangaswamy, N., Gates, T. Neonatal Respiratory Distress. *Pediatric Clinics of North America*, Rev. *Pediatr Clin North Am* (Internet) 2015 62(2), 453–469. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25836708/>
13. Edwards, M., Kotecha, S., Kotecha, S. Respiratory Distress of the Term Newborn Infant. *Pediatric Respiratory*. Rev. *Paediatr Respir* (Internet) 2013 14(1), 29–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23347658/>
14. Christ L., Munson D. Disorders of the respiratory system. *Pediatrics*. Rev. *clinicalgate* (Internet) published in 2015. (Citado en Noviembre 2017). Available from: <https://clinicalgate.com/disorders-of-the-respiratory-system/>.
15. Dishop M. Developmental and Pediatric Lung Disease. En: *Practical Pulmonary Pathology: A Diagnostic Approach*. Rev. Elsevier. (Internet). 2018 (citado 4 de julio de 2021). Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323442848000053>
16. Hernandorena C. Hospital Materno Infantil Ramón Sardá Buenos Aires, Argentina. Área de histopatología pediátrica.
17. Dyer J. Neonatal Respiratory Distress Syndrome: Tackling A Worldwide Problem. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management*. 2019 44(1) p. 12–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6336202/>
18. Pérez Y., Delgado Y., Aríz O., Gómez M. Enfermedad de la membrana hialina en el Hospital Ginecobstétrico «Mariana Grajales». *Medicentro Electrónica* (Internet). 2017 Sep (citado 2021 Oct 06) ; 21(3) : 237-240. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_art-text&pid=S1029-30432017000300009&lng=es.
19. Rodríguez J., Elorza D. Dificultad respiratoria en el recién nacido. Etiología y diagnóstico. *Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Departamento de Pediatría*. Rev. *An Pediatr Contin* (Internet) 2003;1(2):57-66. p.67. Disponible en: https://www.academia.edu/31475717/Dificultad_respiratoria_del_RN
20. Jo H. Genetic risk factors associated with respiratory distress syndrome. *Journal Korean of Pediatr*. 2014 Apr;57(4):157-63. Published online 2014 Apr 30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4030116/>
21. Gutiérrez J., Castellanos E., García H., García E., Padilla H., Pérez D., Plascencia R., Vargas R., Yanowsky G., Zepeda L. *Manual de neonatología*.(Internet). México Universidad de Guadalajara Edición 2019. Disponible en: https://www.cucs.udg.mx/sites/default/files/libros/neonatalogia_2019_con_forros.pdf
22. Agrons G., Courtney S., Stocker J., Markowitz R. Lung Disease in Premature Neonates: Radiologic-Pathologic Correlation. *Rev RadioGraphics*. 2005 ;25(4): p. 1047-1073. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16009823/>
23. ResearchGate (Internet) Daouda D. Gueye M. "Diagnostic and Management of Hyaline Membrane Disease". *EC Paediatrics case study* 7.8 (2018): 810-819. Available from: https://www.researchgate.net/publication/326817024_Diagnostic_and_Management_of_Hyaline_Membrane_Disease

24. Sweet, L., Keech, C., Klein, N., Marshall, H., Tagbo, B., Quine, D., Muñoz, F. Respiratory distress in the neonate: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine*, (2017). 35(48), 6506–6517. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29150056/>
25. Vachharajani, A., Herco, M. A Term Infant with Respiratory Distress at Birth. *Rev. NeoReviews* (Internet) 2019 Jul. 20(7), e428–e431. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31261111/>
26. Agrawal, R., Worsley, C. Respiratory distress syndrome. *Rev. Radiopaedia.org* (Internet) 2021. (Accessed on 06 Oct 2021) Available from: <https://radiopaedia.org/articles/1467>.
27. Santamaría R. Síndrome de dificultad respiratoria(Internet) México- Tabasco Villahermosa: Salud en Tabasco 2002, pp. 133-138. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/487/48708306.pdf>
28. Jiménez J., Castellanos K. Surfactante pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria. *Rev. Mexicana* (Internet) 2009; Vol. 76, Núm. 5. pp 231-236. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2009/sp095g.pdf>
29. De la Huerga A., Sendarrubias A., Jiménez A., Del pozo M., Álvarez C., Muñoz M. Corticoides antenatales e incidencia de distrés respiratorio del recién nacido en las cesáreas programadas del pretérmino tardío y término precoz. *Anales de Pediatría* (Internet). 2019;91(6): 371-377. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-corticoides-antenatales-e-incidencia-distres-articulo-S1695403318305587>
30. Canals F., Vizcaíno C., Fernández M., Serrano M., Vázquez C., Quiles J. Terapia con surfactante con técnica mínimamente invasiva: experiencia en un hospital terciario. *Rev. An Pediatr (Barc)* (Internet) 2015 84(2), 79–84. Disponible en: <https://analesdepediatria.org/es-terapia-con-surfactante-con-tecnica-articulo-S1695403315002040>
31. *Rev. Sanitaria de investigación*. Zamora M., Ibáñez E., Berga L., Alcalá P., Figuerola J., Eddrhouri H. Técnica de administración de surfactante pulmonar en uci neonatal. *Enfermería*. 17 de Febrero 2021. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/tecnica-de-administracion-de-surfactante-pulmonar-en-uci-neonatal-una-revision-bibliografica/>
32. Altendahl M., Afshar Y., St. Maurice A., Fajardo V., Chu, A. Perinatal Maternal-Fetal/Neonatal Transmission of COVID-19: A Guide to Safe Maternal and Neonatal Care in the Era of COVID-19 and Physical Distancing. *Rev. Pubmed.gov* (Internet) 2020 Dec;21(12), e783–e794. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33262205/>
33. *Front. Pharmacol.* Shengguang W., Zhen L., Xinyu W, Shiming Z., Peng G. and Zuorong S. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, China. The Role of Pulmonary Surfactants in the Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome in COVID-19. 2021 (cited 29 June 2021) .Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.698905/full>.