

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**MORBIMORTALIDAD EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO MENORES DE 32 SDG  
CON SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA TRATADOS CON  
SURFACTANTE EXÓGENO EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM.**

**HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM TOLUCA**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE  
PEDIATRÍA**

**PRESENTA:  
M. C. SAMANTHA MEJÍA ANTONIO**

**DIRECTOR DE TESIS:  
E. EN NEO. RAÚL ALEJANDRO RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ**

**REVISORES:  
E. EN PED. ANA BERTHA ALCANTARA GARDUÑO  
E. EN PED. IVAN LORENZANA AMBRIZ  
E. EN PED. DIANA LUGO VILLA  
E. EN PED. LUIS RAFAEL SANCHEZ GALLARDO**

**TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2021**

## **RESUMEN.**

**Introducción:** El síndrome de dificultad respiratoria (SDR), consecuencia del déficit de surfactante pulmonar, cursa con mortalidad elevada. La lesión pulmonar aparentemente es mitigada después del reemplazo de surfactante, por lo que su aplicación sugiere una disminución en la mortalidad, tiempo de estancia hospitalaria y posibilidad de comorbilidades.

**Objetivo:** Establecer la morbimortalidad en prematuros con SDR con aplicación de surfactante exógeno, en el periodo Enero 2019-Diciembre 2019.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo de expedientes de pacientes prematuros, con SDR tratados con surfactante en el Hospital Materno Infantil ISSEMYM, Toluca, Estado de México, del 01 de enero 2019 al 31 de diciembre del 2019, en búsqueda de variables como aplicación de maduradores pulmonares, aplicación profiláctica o de rescate de surfactante, mortalidad y morbilidad. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics, calculando medidas de tendencia central, y comparándose con la estadística reportada.

**Resultados:** Se incluyeron 24 pacientes, registrando una mortalidad de 29.2%. El 33.3% recibieron surfactante, con mortalidad del 50%; 12.5% recibieron esquema profiláctico, mortalidad de 100%, y 20.8% de rescate, mortalidad de 20%. En pacientes que no recibieron surfactante (66.6%) la mortalidad fue de 18.7%.

De los que recibieron esquema de maduradores pulmonares y surfactante egresó por mejoría el 25%, y con esquema de maduradores sin surfactante egresó el 100%.

**Conclusiones:** En pacientes con administración de surfactante la mortalidad fue más alta. El uso de maduradores sin aplicación de surfactante representó una mayor sobrevida.

La morbilidad principal fue hiperbilirrubinemia, seguido de sepsis neonatal y neumonía congénita.

Palabras clave: Morbimortalidad, prematuro, surfactante, síndrome de dificultad respiratoria.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Respiratory Distress Syndrome (RDS), a consequence of pulmonary surfactant deficiency, causes high mortality. Lung injury appears to be mitigated after surfactant replacement, so its application suggests a decrease in mortality, length of hospital stay, and the possibility of comorbidities.

**Objective:** To establish morbidity and mortality in premature infants with RDS with the application of exogenous surfactant, in the period January 2019-December 2019.

**Material and methods:** An observational, cross-sectional, retrospective, descriptive study of records of premature patients with RDS treated with surfactant was carried out at the ISSEMYM Maternal and Child Hospital, Toluca, State of Mexico, from January 1, 2019 to December 31, 2019, in search of variables such as application of lung ripeners, prophylactic or rescue application of surfactant, mortality and morbidity. Statistical analysis was performed with the IBM SPSS Statistics program, calculating measures of central tendency, and comparing it with the reported statistics.

**Results:** 24 patients were included, registering a mortality of 29.2%. 33.3% received surfactant, with a mortality of 50%; 12.5% received a prophylactic scheme, mortality of 100%, and 20.8% rescue, mortality of 20%. In patients who did not receive surfactant (66.6%), mortality was 18.7%.

Of those who received a regimen of lung soapers and surfactant, 25% graduated with improvement, and with a scheme of soapers without surfactant, 100% graduated.

**Conclusions:** Mortality was higher in patients with surfactant administration. The use of ripeners without the application of surfactant represented a higher rate of survival.

The main morbidity was hyperbilirubinemia, followed by neonatal sepsis and congenital pneumonia.

**Key words:** Morbidity and mortality, premature, surfactant, respiratory distress syndrome.

## ÍNDICE

I.	ANTECEDENTES.....	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
III.	JUSTIFICACIONES.....	17
IV.	OBJETIVOS.....	18
V.	METODO.....	19
VI.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	26
VII.	ORGANIZACIÓN.....	27
VIII.	RESULTADOS.....	28
IX.	DISCUSIÓN.....	37
X.	CONCLUSIONES.....	41
XI.	BIBLIOGRAFIA.....	43
XII.	ANEXOS.....	48

## **ANTECEDENTES.**

El término recién nacido pretérmino (RNPT) o prematuro (RNP) abarca todo recién nacido menor de 37 semanas de gestación (SDG); pudiéndose clasificar en subgrupos de prematuridad: recién nacido moderadamente prematuro (de 32 a 36 SDG), recién nacido muy prematuro (menor a 32 SDG) y prematuro extremo (menor a 28 SDG).<sup>1,2</sup>

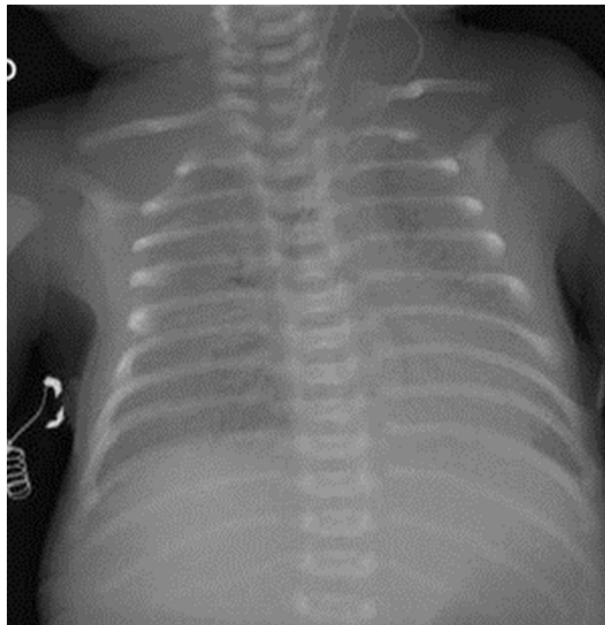
Los pacientes prematuros, con bajo peso al nacer, dificultad respiratoria, Apgar < 7 a los cinco minutos de vida, con malformaciones al nacer y con antecedente de menos de cinco consultas de control prenatal presentan mayor riesgo de muerte.<sup>2,3</sup>

En México, se ha registrado que durante el período neonatal, el síndrome de dificultad respiratoria es la causa básica de muerte en el 20,9% de los pacientes; el resto se atribuyeron a procesos infecciosos (24,9%), malformaciones o enfermedades genéticas (28,2%), trastornos hemorrágicos (11,9%) y asfixia perinatal (5,1%); a su vez en el recién nacido pretérmino, el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es la principal causa de ingreso en las unidades de cuidado intensivo neonatal y su mortalidad es elevada.<sup>3</sup>

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es una condición pulmonar ocasionada por una deficiencia en el surfactante alveolar, 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 (SDG). En su curso natural, el SDR puede iniciar al nacimiento o pocas horas después del mismo y evolucionar en gravedad en los 2 primeros días de vida extrauterina, en la cual si no recibe tratamiento adecuado puede llegar a hipoxia progresiva e insuficiencia respiratoria grave y contribuir con una significativa proporción de la morbilidad y mortalidad inmediata.<sup>4</sup>

La Vermont Oxford Neonatal Network establece para el diagnóstico: presencia de una  $PaO_2 < 50$  mmHg, cianosis central respirando aire ambiente o necesidad de oxígeno suplementario para mantener una  $PaO_2 > 50$  mmHg. El diagnóstico se establece por clínica y se confirma con la radiografía de tórax que muestra imagen reticulogranular difusa con broncograma aéreo o imagen de vidrio esmerilado.<sup>5</sup>

Figura 1. Radiografía de tórax con velamiento difuso y broncograma aéreo en neonato de 7 días de vida con SDR.



*Fuente: Mileta MB, Mena P, Pérez H, Espinoza T. Déficit congénito de proteína de surfactante: caso clínico. Rev Chil Pediatr. 2016;87(6):501.*

### **Fisiopatología**

El SDR es la insuficiencia respiratoria secundaria a la asociación entre la deficiencia de factor tensoactivo pulmonar e inmadurez pulmonar, el defecto básico es por producción deficiente de surfactante por los neumocitos tipo II; o por lesión del pulmón lo que produce edema pulmonar con inactivación de esta sustancia tensoactiva. Las reservas de lípidos en los RN con SDR son  $< 10$  mg/kg comparado con los del RN de término 100 mg/kg. La función principal del surfactante es disminuir la tensión en la superficie de los alveolos. Al momento de nacer, la primera respiración necesita una elevada presión inspiratoria para distender los pulmones, en condiciones normales, son capaces de retener hasta 40% de volumen de aire residual tras el primer ciclo respiratorio, de modo que en los ciclos subsiguientes, será necesaria una presión inspiratoria menor. Si existe deficiencia de surfactante, los pulmones tenderán a colapsarse en los ciclos sucesivos, lo que obliga al RN a efectuar un mayor trabajo respiratorio, tan intenso como la primera inspiración. La rigidez de los pulmones atelectásicos se complica con la flexibilidad de la pared torácica,

que se retrae al descender el diafragma lo que lleva a una hipoxemia progresiva, si el colapso es masivo, se produce también insuficiencia ventilatoria con hipercarbia, que se aumenta por la fatiga de los músculos respiratorios. La hipoxemia y acidosis elevan la resistencia vascular pulmonar que agrava aún más al RN. Las alteraciones funcionales características de este síndrome son: disminución de la distensibilidad pulmonar y de la capacidad residual funcional con alteración de la relación ventilación/perfusión (V/P). El resultado patológico es la aparición de un exudado rico en fibrina y proteínas en el espacio alveolar lo que forma membranas hialinas las cuáles constituyen una barrera para el intercambio gaseoso que provoca mayor disminución de la síntesis de surfactante y grave alteración en intercambio gaseoso. Diversas hormonas regulan la síntesis de surfactante como factores de crecimiento entre ellos el epidérmico, el cortisol, la insulina, la prolactina y la tiroxina, el papel de los glucocorticoides es especialmente importante, ya que inducen la formación de lípidos y apoproteínas del surfactante fetal. <sup>6</sup>

### **Cuadro clínico**

La dificultad respiratoria, se presenta al nacer o dentro de las primeras 4 a 6 horas de vida extrauterina, con la presencia de incremento de la frecuencia respiratoria, para tratar de compensar la disminución en volumen corriente, aleteo nasal por disminución de la resistencia de las vías aéreas superiores, quejido espiratorio como intento de producir una presión positiva al final de la espiración al exhalar contra una glotis cerrada, retracciones porque el RN utiliza los músculos accesorios de la respiración para ayudar a superar el aumento de la presión requerida y tratar de proporcionar un adecuado volumen pulmonar y, cianosis secundaria a la alteración en oxigenación en la cual hay más de 5 g/dL de hemoglobina desoxigenada. Se auscultan ruidos respiratorios disminuidos en ambos hemitórax. Los prematuros extremos inicialmente pueden presentar episodios de apnea que precisen una intervención inmediata. Con frecuencia hay alteraciones hemodinámicas (llenado capilar prolongado e hipotensión arterial). Puede cursar junto con presencia de conducto arterioso persistente (CAP) con un corto circuito inicial izquierda-derecha (conducto silente) que puede complicar el curso de la enfermedad; clínicamente asociado a taquicardia, precordio hiperdinámico, pulsos “saltones”, soplo cardíaco y alteración de la perfusión.

En su evolución natural, los cuadros leves presentan un empeoramiento inicial que puede durar 1 o 2 días, con necesidad de oxigenoterapia y recuperación posterior progresiva hasta su completa resolución. La gravedad es mayor cuando se asocia con asfixia, hipotermia y/o acidosis el empeoramiento es rápido y suele precisar de ventilación mecánica.<sup>7,8</sup>

### **Diagnóstico.**

- Prenatal

Laboratorio. La amniocentesis permite la evaluación de la madurez pulmonar a través de pruebas como la de relación lecitina/esfingomielina (L/E) en líquido amniótico. Si la relación L/E es 2:1 existe un riesgo bajo, si es menor de 1:1, el riesgo es alto de presentar SDR.<sup>6</sup>

- Postnatal.

Se debe sospechar de síndrome de dificultad respiratoria en los prematuros, sobre todo en los menores de 30 semanas o menores de 1250 gramos de peso, que presenten factores de riesgo como sufrimiento fetal crónico, falta de manejo de esteroides u hormonales a la madre, en hijos de madre diabética de corta evolución, asfixia perinatal, hipotermia, gestación múltiple y nacimiento por cesárea.<sup>8,9</sup>

La presencia de un pulmón con vías áreas relativamente bien perfundidas pero mal ventiladas resulta en una alteración de la V/P con hipoxemia e hipercarbia, acompañados de acidosis respiratoria y metabólica que se evidencia en la gasometría. La radiografía de tórax muestra un patrón característico con pulmones poco aireados y bajo volumen pulmonar (atelectasia difusa), al que se añaden datos que se correlacionan bien con la gravedad, la presencia de infiltrado fino granular que ocasiona las imágenes características de vidrio esmerilado que es el resultado de la visualización de bronquiolos terminales distendidos y conductos alveolares secundarios a atelectasias alveolares generalizadas y la presencia de broncograma aéreo que se extiende hasta las porciones distales del pulmón.



Se distinguen cuatro grados o tipos de gravedad creciente:

- Tipo I: patrón reticulogranular fino y homogéneo como vidrio esmerilado.
- Tipo II: similar al anterior pero más denso y con broncograma aéreo más visible.
- Tipo III: opacificación alveolar difusa y confluyente con menor volumen pulmonar.
- Tipo IV: “pulmón blanco” (vidrio despulido), ausencia prácticamente total de aire en el parénquima pulmonar, cuya densidad no se distingue de la silueta cardíaca.

6-9

## **Tratamiento**

El tratamiento de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria debe ser integral y abarcará todos los siguientes aspectos: tratamiento preventivo, tratamiento al momento del nacimiento (Reanimación neonatal), tratamiento de soporte ventilatorio, tratamiento de restitución de surfactante, manejo térmico y manejo de líquidos, tratamiento de complicaciones, soporte nutricional, manejo mínimo indispensable.<sup>6,7</sup>

Es importante recordar que un solo tratamiento no será suficiente ya que debemos conjuntar y dar un manejo totalmente integral para resolución adecuada y satisfactoria del problema, así como de sus complicaciones.<sup>6</sup>

El tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria comienza antes del parto con la administración de corticoesteroides a las mujeres con riesgo de parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación. En 1994, los Institutos Nacionales de Salud (NIH por sus siglas en inglés, National Institutes of Health) concluyeron que el uso de esteroides prenatal disminuyó significativamente la mortalidad neonatal, SDR, hemorragia intraventricular (HIV) con riesgos no probados a corto y largo plazo en el RN. Se recomendó administrar esteroides prenatales a toda mujer entre las 24 y 34 semanas de gestación en riesgo de parto prematuro, dicha recomendación se incluye en las guías actuales.<sup>10,11</sup>

En el 2011, un estudio de cohorte observacional multicentrico registro que la exposición a esteroides prenatales en recién nacidos de 22 a 25 semanas de gestación tiene una correlación positiva pero no significativa con la supervivencia (OR 1.892,  $p = 0.306$ ); se asoció con tasas más bajas de mortalidad y morbilidades importantes, incluyendo una

tasa más baja de muerte y deterioro severo del neurodesarrollo a los 18-22 meses de edad corregida.<sup>11</sup>

El uso de esteroides prenatales aumenta las concentraciones de cortisol y corticosteroides conjugados, producidos por el feto, eleva marcadamente la relación de lecitina/esfingomielina y acelera los efectos de los esteroides endógenos. El efecto bioquímico mejor descrito es la inducción de células alveolares tipo II que incrementan la producción de surfactante. Las proteínas del surfactante A, B, C, y D también aumentan, así como las enzimas necesarias para la síntesis de fosfolípidos. Todos los componentes conocidos de surfactante y desarrollo estructural pulmonar son estimulados por el tratamiento con esteroides.<sup>10</sup>

Se ha propuesto el uso de betametasona 12 mg cada 24 horas intramuscular (IM) 2 dosis ó dexametasona 6mg/12hs IM por 4 dosis. Los esteroides prenatales tienen múltiples efectos sobre la expresión genética pulmonar fetal lo que resulta en un volumen pulmonar aumentado, disminuye la tendencia del pulmón a perder proteínas en las vías aéreas y en algunos modelos aumenta el surfactante. El uso apropiado de esteroides prenatal resulta en una significativa reducción de SDR, mortalidad y hemorragia intraventricular en fetos con riesgo de parto prematuro, se han observado mejores resultados si la ministración es en más de 24 horas y menos de 7 días antes del nacimiento. Los esteroides se deben ministrar, aunque se sospeche que el nacimiento se presentará antes de la segunda dosis.<sup>11,12</sup>

- **Tratamiento sustitutivo con surfactante pulmonar.**

- Antecedentes.

En 1929 Von Neergaard, en Suiza, hizo estudios en recién nacidos con atelectasias y planteó la posibilidad que se debían a las fuerzas de retracción ejercidas por la tensión superficial. Poco después, en 1940, se conocía ya que en los neonatos que fallecían sus pulmones tenían un aspecto «hepático» que Gruenwald describió como «queso suizo»: refiriéndose a los pulmones con atelectasias y sobredistensión.<sup>13-15</sup>

En esa misma década se pensó que la administración de un líquido en el pulmón podría disminuir la «tensión superficial», de acuerdo con la idea de la doctora Avery. Por otro lado, Clements en 1960 planteó que las células pulmonares tipo II producían surfactante, y en esa misma década se intentó, sin éxito, administrar algún lípido surfactante en aerosol, proponiendo la dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC). Años después, en 1970, Louis Gluck reconoció que en el líquido amniótico había componentes lípidos del surfactante y que con éstos era posible conocer el grado de madurez del feto; esta observación motivó el descubrimiento de la primera proteína del surfactante. Fue de esta manera que se inició la década de los años ochenta, *la era moderna del surfactante*; principiando con los estudios de Fujiwara, quien empleó un compuesto derivado del obtenido en el tejido pulmonar de ganado vacuno, el que tenía lípidos, proteínas y DPPC. Fue éste el primer surfactante aprobado para su empleo terapéutico en Japón en 1988 y para 1990 fue liberado en Norteamérica, después de numerosos estudios y ensayos clínicos para conocer la seguridad y eficacia del surfactante.<sup>13-17</sup>

El surfactante o agente tensoactivo debe su nombre a las palabras «surface active agent» (agente surfactante activo) que hace énfasis en que se trata de un agente tensoactivo; actualmente se le define como un complejo componente de diferentes fosfolípidos, neutrolípidos y proteínas. Es esencial para la función normal del pulmón.<sup>14, 15</sup>

Los principales componentes del surfactante son los fosfolípidos (entre 5 y 90%) siendo la dipalmitoil fosfatidilcolina –DPPC– el principal componente (70 a 80%): que por sí sola disminuye la tensión superficial, el resto de los componentes son lípidos neutros y glucolípidos (8 a 12%), proteínas y carbohidratos (2%). Se sabe que estos componentes varían durante su ciclo metabólico y que incluso, en el caso de los carbohidratos, algunos parecen no tener propiedades particulares, o que de acuerdo a las técnicas usadas para su extracción, algunos pueden no ser detectados. En cuanto al fosfatidil glicerol (PG), aunque no se considera un lípido indispensable en el surfactante, su presencia muestra madurez completa.<sup>6, 14-16</sup>

Entre 8 a 12% de las apoproteínas del surfactante se han identificado cuatro: SP-A, SP-B, SP-C y SP-D; de éstas: SP-A y SP-D son hidrofílicas y la SP-B y SP-C son hidrofóbicas. La SP-A y SP-D juegan un papel defensivo en contra de microorganismos

inhalados y la SP-A tiene además una función regulatoria para la formación de la monocapa que reduce la tensión superficial.<sup>6, 13, 15</sup>

Las proteínas hidrofóbicas son necesarias para la extensión de los fosfolípidos en los espacios aéreos. La SP-B promueve la adsorción de los fosfolípidos e induce la inserción de éstos en la monocapa. La SP-C estimula la inserción de los fosfolípidos y puede aumentar la resistencia del surfactante ante la inhibición por las proteínas séricas y el líquido pulmonar; la SP-B y SP-C tienen un papel importante en la organización estructural y la durabilidad de la función, de tal manera que la ausencia de la SPB es letal y en cambio la ausencia de SP-C se asocia con enfermedad intersticial en la etapa de la lactancia.<sup>6, 15, 17</sup>

- Tipos de surfactante.

Hay distintas preparaciones de surfactante que han sido autorizados para su uso en los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria, incluyendo productos sintéticos (libre de proteínas) y naturales (derivado de los pulmones de los animales). Los tensoactivos disponibles actualmente en Europa son Beractant (survanta), Bovactant (alveofact), Poractant alfa (curosurf), los primeros extraídos de bovino y el último de porcino.<sup>31</sup> Los tipos de surfactantes en Estados Unidos son; Beractant (survanta), calfactant (infasurf), Poractant alfa (curosurf), un sintético Colfosceril (Exosurf) y un análogo de proteína sintética Lucinactant (Surfaxin). Los surfactantes naturales son superiores a las preparaciones sintéticas, que sólo contiene fosfolípidos, en la reducción de las pérdidas de aire pulmonar y ensayos han comprobado disminución importante de la mortalidad. Tanto en México como en otros países latinoamericanos se ha observado la misma respuesta a esta modalidad terapéutica en cuanto a ventilación y oxigenación, no así en la morbimortalidad. Los surfactantes que se han utilizado en nuestro medio son Survanta (Beractant) es un extracto natural de pulmón bovino, y el Surfacen que es un surfactante que se obtiene por extracción con solvente, orgánicos del pulmón porcino.<sup>17-</sup>

19

- Utilidad.

Son diversos los efectos del surfactante pulmonar exógeno, pero los que están comprobados entre otros son:

- Disminuye la tensión alveolar de los alvéolos, estabiliza los alvéolos y los bronquios terminales
- Evita el edema
- Mejora la compliance, la capacidad residual funcional, la presión media de la vía aérea, el índice de ventilación, el índice arterio-alveolar de oxígeno (a/A O<sub>2</sub>), la resistencia y el trabajo respiratorio
- Disminuye la presión de la arteria pulmonar, aumenta el flujo sanguíneo de la arteria pulmonar y mejora el transporte ciliar.<sup>15-17</sup>

- Tipos de administración.

El tratamiento de reemplazo con surfactante se ha dividido en: tratamiento profiláctico y tratamiento de rescate, que a continuación se describen:

**Profiláctico.** Se define como aquél en el que se administra el surfactante exógeno antes de la aparición del síndrome de dificultad respiratoria (SDR), especialmente en los neonatos de alto riesgo, por lo que se puede decir que el propósito primario de la administración del surfactante es evitar la aparición del SDR. Generalmente el lapso para su administración es en los primeros 15 a 30 minutos de vida, es decir, después de las maniobras de reanimación del neonato y hasta antes de cumplir las dos horas de vida.<sup>19</sup>

**Rescate.** En cambio, la administración para rescate más frecuentemente usada, se administra en las primeras 12 horas de vida extrauterina, cuando los signos y síntomas del SDR son ya evidentes. Algunos autores dividen este régimen en rescate temprano: cuando se administra en las primeras dos horas de vida y de rescate tardío si es después de este lapso.<sup>18-20</sup>

Las indicaciones de la administración del surfactante en los recién nacidos con dificultad respiratoria, son las siguientes:

- Uso profiláctico:
  - Peso al nacer menor de 1,200 g o menor a 32 semanas de gestación o con evidencia clínica de inmadurez pulmonar.
  - Recién nacidos menores de 30 SDG que requieran intubación traqueal y cuyas madres no hayan recibido esteroides prenatales.

- Intubación exitosa y aplicación dentro de los primeros 15 a 30 minutos de vida y hasta las 2hrs.

Retratamiento:

Se evalúa según el tipo de surfactante a las 6 o 12 horas de terminada la administración previa, no proporcionando más de 3 dosis:

- Ventilación mecánica con más de 40% de FiO<sub>2</sub>, para lograr PaO<sub>2</sub> > 50
- Neonatos prematuros con ventilación mecánica con presión de vía aérea mayor de 6 cm de agua.
- Se toma radiografía de tórax con la finalidad de evaluar la presencia de SDR , colocación adecuada de la cánula orotraqueal , descartando alguna complicación pulmonar. <sup>20-22</sup>

➤ Uso de rescate:

- Recién nacido con peso < 1750 gramos y < 34 semanas de gestación.
- Radiografía de tórax compatible con síndrome de dificultad respiratoria
- Neonatos prematuros en ventilación mecánica con más de 40% de FiO<sub>2</sub>, para lograr PaO<sub>2</sub> > 50.
- Normoglucémico, normotenso, con monitor con oxímetro, catéter de onfaloclis, sin neumotórax y sin hemorragia pulmonar.
- Se puede también utilizar retratamiento, en forma similar a los criterios del profiláctico. <sup>22-24</sup>

Criterios de exclusión de aplicación de surfactante:

- Malformaciones congénitas y cromosopatías incompatibles con la vida.
- Enfermedades que interfieran con la función pulmonar (hidrops fetal, TORCH)
- Apgar a los 5 minutos menor de 3.
- Inestabilidad hemodinámica. <sup>20-22,25</sup>

▪ Pretérminos y efectividad de surfactante en ensayos clínicos.

Los Ensayos clínicos con surfactante pulmonar han incluido a los recién nacidos con edad gestacional entre 22 y 34 SDG y/o con peso al nacer entre 500 y 2000 gramos. Los resultados de los análisis de subgrupos de estos estudios indicaron que el tratamiento

con surfactante disminuyó las tasas de mortalidad más eficaz en bebés nacidos con menos de 30 semanas de gestación o con un peso al nacer menor a 1250grs.<sup>10, 12, 20, 26</sup>

La mayoría de los aspectos del uso de surfactante han sido probados en ensayos multicéntricos controlados aleatorizados, muchos de los cuales han sido objeto de revisiones sistemáticas. La terapia con surfactante, ya sea la administración profiláctica o de rescate en los recién nacidos con riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria, reduce la morbilidad y mejora la sobrevivencia de los mismos.<sup>27-29</sup>

Además, la sustitución con surfactante reduce la incidencia de neumotórax, enfisema intersticial pulmonar, y el resultado combinado de muerte o displasia broncopulmonar, en comparación con ningún reemplazo con surfactante; estos hallazgos sugieren que la lesión pulmonar es mitigada después del reemplazo de surfactante.<sup>29-31</sup>

La incidencia de otras morbilidades médicas, tales como displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, las infecciones asociadas a la atención de salud, la retinopatía del prematuro, y el conducto arterioso persistente, ha cambiado con el reemplazo de surfactante, pero esto puede ser atribuible, en parte, a la gran reducción de la mortalidad con la terapia de reemplazo con surfactante.<sup>24, 31-35</sup>

- Surfactante profiláctico versus rescate en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria.

Los meta-análisis de los estudios realizados antes de la aplicación rutinaria de CPAP demostraron una menor tasa de mortalidad (RR 0.69; 95% CI 0.56-0.85; número necesario para beneficiar [ NNTB ] 20) y una disminución del riesgo de pérdida de aire (RR 0.79; 95% CI 0.63-0.98) en neonatos prematuros que recibieron tratamiento con surfactante profiláctico versus rescate.<sup>21,23,28</sup>

Los análisis secundarios de los estudios que utilizaron o no CPAP para estabilizar a los recién nacidos demostraron una tendencia hacia un menor riesgo de hemorragia intraventricular (RR 0.91; 95% CI 0.82-1.00) y hemorragia intraventricular grave (RR 0.87; 95% CI 0.70 a 1.04) con surfactante profiláctico. Esta conclusión no se puede explicar; sin embargo, hubo una considerable heterogeneidad en los ensayos incluidos en los metaanálisis. Los riesgos de desarrollar otras complicaciones de la prematuridad, como la retinopatía del prematuro, la persistencia del conducto arterioso, y leucomalacia

periventricular, no fueron significativamente diferentes, aunque existió una discreta disminución en la mortalidad con el uso profiláctico en comparación con el de rescate.<sup>23</sup>

28-34

En una revisión del Cochrane; Rojas y cols. compararon el uso profiláctico versus uso selectivo de surfactante en la prevención de la morbilidad y mortalidad en lactantes prematuros, siete estudios más analizaron la mortalidad en lactantes nacidos pretérmino, estos coincidieron en una disminución significativa en la mortalidad neonatal asociada con la administración de surfactante profiláctico.<sup>23</sup>

Los metaanálisis registran una disminución en el riesgo de mortalidad neonatal y en la mortalidad previa al alta hospitalaria asociada con la administración de surfactante profiláctico.<sup>26,34-37</sup>

En Corea, se realizó un estudio multicéntrico para comparar los resultados de la terapia con surfactante profiláctico y selectivo, en los bebés muy prematuros. Se analizó la morbilidad clínica y la mortalidad en 1,291 recién nacidos en 2010 (grupo surfactante selectivo) y 1,249 recién nacidos en 2011 (grupo surfactante profiláctico); los recién nacido eran menores de 30 semanas de gestación y tenían un peso al nacer  $\leq 1,250$  g, y fueron elegidos entre los 53 cuidados intensivos neonatales. En comparación con el grupo de surfactante selectivo (22,5 %), la mortalidad global fue mejor en el grupo de surfactante profiláctico (19,9%) y no hubo mayor necesidad de retratamiento. Hubo beneficios adicionales en el grupo SP, como un menor número de complicaciones asociadas. Este es el primer estudio a nivel nacional en Corea para comparar los resultados de las terapias con surfactante pulmonar, y que proporciona evidencias de que la terapia con surfactante en la aplicación profiláctica es importante en recién nacidos muy prematuros para mejorar la supervivencia y reducir morbilidades.<sup>38</sup>

En México se ha informado, ya en la era del surfactante, una mortalidad alrededor de 29% por Salinas en el Instituto Nacional de Perinatología en 1999, 41.5%, por Pérez-Molina en 2004 y 50% por Sánchez-Mendiola en 2005 en el Hospital Central Militar. López-Anacleto informan en 2007 una mortalidad alrededor de 9.8% en el Hospital de Especialidades Belisario Domínguez en la Ciudad de México; en 2008 en un hospital público de tercer nivel sin maternidad se realizó donde la mortalidad entre los que



recibieron al menos una dosis de surfactante fue menor que entre los que no recibieron dosis (23.6% vs 32.4%); sin embargo, se obtuvo que la mortalidad es incluso mayor entre los que recibieron surfactante después de 12 horas de vida al compararse con los que no recibieron surfactante (34.8 % vs 32.4%), sin que esta fuera estadísticamente significativa.<sup>30, 33, 37,38</sup>

En el año 2020, Kim JE y cols. publicaron un estudio realizado de octubre del 2016 a marzo del 2019, en pacientes hospitalizados en el Cohen Children's Medical Center (CCMC) y el North Shore University Hospital (NSUH), donde incluyeron a recién nacidos con peso <1,500 g, de menos de 32 semanas de gestación, a los cuales se les administró surfactante dentro de la primera hora de la intubación, y recién nacidos no intubados en la sala de partos, los cuales se intubaron dentro de los 90 minutos posteriores al inicio de aporte continuo de Fi O<sub>2</sub> >40% o que presentaron una PaCO<sub>2</sub> >65 (por monitor transcutáneo), en el cual demostraron que aunque los beneficios del surfactante para los recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria están bien establecidos, su uso ha disminuido y su aplicación se ha alejado de las indicaciones iniciales en la era actual de la ventilación no invasiva.<sup>39</sup>

- Dosificación de surfactante pulmonar

Si el reemplazo con surfactante es necesario, la administración temprana mejora la supervivencia. Ensayos clínicos más recientes, demuestran que con una política de inicio temprano con CPAP y profilaxis con surfactante en recién nacidos pueden tener mejores resultados, con menor número de intubaciones, reduciendo las tasas de muerte o enfermedad pulmonar crónica en el grupo con CPAP. Habrá recién nacidos que requieren intubación para la estabilización en la sala de reanimación y éstos deben recibir surfactante antes del diagnóstico de SDR en caso de ser menores a 32 SDG o cuando ha sido confirmada radiológicamente. En cualquiera de los casos se iniciará surfactante preferentemente de origen natural (poractant alfa) a una dosis inicial de 200 mg/kg, la cual es mejor que 100 mg/kg (poractant alfa o beractant) para el tratamiento de SDR moderado a severo.<sup>4,40,41</sup>

La mayoría de los ensayos clínicos recomiendan un bolo a través del tubo endotraqueal como un método estándar para la administración de surfactante a bebés mantenidos en ventilación mecánica. La ventilación mecánica se puede evitar utilizando el método "INSURE" (intubar - surfactante - Extubar a CPAP) la técnica y este método han demostrado en ensayos aleatorios que reducen la necesidad de ventilación mecánica y displasia broncopulmonar posterior.<sup>41-43</sup>

- Esteroides prenatales y reemplazo con surfactante

Los resultados de estudios observacionales y ensayos clínicos han inferido que los esteroides prenatales pueden reducir la necesidad de reemplazo de surfactante de rescate profiláctico y temprano en los bebés nacidos después de la Gestación 27-28 semanas, pero no hay ensayos controlados aleatorizados han abordado esta cuestión. En los recién nacidos a término o de gestación antes de las 27 semanas, la incidencia de SDR no se reduce después de la exposición a esteroides prenatales; sin embargo, en un estudio publicado recientemente, la muerte o el desarrollo neurológico deterioro a los 18 a 22 meses fue significativamente menor para los expuestos a esteroides prenatales de las 23 a 25 semanas de gestación nacidos antes de las 32 semanas de gestación que recibieron, ambos se encontraron esteroides prenatales y surfactante postnatal en los análisis de subgrupos para tener reducciones significativas en la mortalidad, la gravedad de la dificultad respiratoria, y las fugas de aire en comparación con subgrupos que no recibieron ni los esteroides ni surfactante, sólo los esteroides prenatales, o surfactante solo. Este hallazgo corrobora la evidencia de los modelos animales con SDR que la combinación de esteroides prenatales y surfactante postnatal mejora la función pulmonar más que cualquier tratamiento por sí solo. Un beneficio adicional importante de esteroides prenatales es una reducción en el riesgo de hemorragia intraventricular, una ventaja que no se encuentra con el reemplazo de surfactante por sí solo.<sup>10-12</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A lo largo del tiempo diversos estudios han demostrado que el tratamiento con surfactante es efectivo en la mejoría de la necesidad inmediata de la asistencia respiratoria y en el resultado clínico de los recién nacidos prematuros.

Los ensayos han analizado una amplia variedad de preparaciones del surfactante que se utilizan para evitar (administración profiláctica o en la sala de partos) o tratar (administración selectiva o de rescate) el síndrome de dificultad respiratoria. Y diversos estudios demuestran la efectividad de surfactante pulmonar con disminución de la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria, así como de la necesidad de oxigenación y asistencia ventilatoria dentro de las 3 a 72hrs. Los neonatos que reciben el surfactante en forma profiláctica experimentan una disminución en el riesgo de neumotórax, una disminución en el riesgo de enfisema intersticial pulmonar y una disminución en el riesgo de mortalidad. Esta terapia al combinarse previamente con administración de esteroides prenatales causa aun mayor sinergia con mejores resultados y una disminución en el riesgo de mortalidad y disminución del riesgo de hemorragia ventricular en los recién nacidos.

Los meta-análisis favorecen una disminución en el riesgo de la mortalidad neonatal y en la mortalidad previa al alta hospitalaria asociadas con la administración de surfactante profiláctico, sin embargo actualmente no existen estudios en nuestra región y hay muy pocos a nivel nacional como el realizado por Candiani et al. en un hospital público de tercer nivel sin maternidad, publicado en 2010 por el boletín médico del Hospital Infantil de México, que determinen la mortalidad del SDR en pacientes que hayan utilizado surfactante pulmonar en cualquiera de sus esquemas, por lo que la presente investigación documentará si se disminuye la mortalidad con aplicación de este medicamento en neonatos con síndrome de dificultad respiratoria atendidos en nuestro hospital y cuáles son las condiciones patológicas más frecuentemente asociadas a este padecimiento.

¿Cuál es la morbimortalidad en recién nacidos pretérmino menores de 32 SDG con Síndrome de Dificultad Respiratoria tratados con surfactante exógeno en el Hospital Materno Infantil del ISSEMyM, Toluca, Estado de México?

## **JUSTIFICACIONES.**

### **Científico-Académicas**

El presente trabajo se realizará con el objetivo de determinar la mortalidad y describir y analizar la morbimortalidad de los pacientes recién nacidos prematuros con SDR que hayan utilizado surfactante pulmonar en cualquiera de sus esquemas en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM, lo cual arrojará un panorama general sobre las comorbilidades más frecuentes, las características de la aplicación del tratamiento en nuestra institución y la sinergia obtenida con la aplicación de esteroides prenatales. Además de conocer las causas de muerte asociadas a la aplicación de surfactante pulmonar, permitiendo así intervenir y mejorar en el tiempo de instauración de tratamiento, técnica y selección de los pacientes; además de mejorar el pronóstico y expectativa de vida del paciente.

Actualmente no existen estudios en nuestra región y hay muy pocos a nivel nacional que determinen la mortalidad del SDR en pacientes que hayan utilizado surfactante pulmonar en cualquiera de sus esquemas, por lo que contar con esta casuística será una referencia para futuras investigaciones, considerando que los datos más recientes reportados en nuestro país son del 2010.

### **Administrativas-Políticas**

Se requiere establecer la mortalidad y morbilidad actual de los recién nacidos con SDR que hayan utilizado surfactante pulmonar en cualquiera de sus esquemas en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM para identificar los aspectos en los cuales se requiera optimizar la atención médica, recursos humanos, económicos, materiales e infraestructurales para mejora en la calidad de vida de los pacientes.

## **OBJETIVOS.**

### **General.**

Describir la morbilidad y mortalidad en prematuros con síndrome de dificultad respiratoria con aplicación de surfactante exógeno, en el Hospital Materno Infantil de ISSEMyM en el periodo Enero 2019-Diciembre 2019

### **Específicos.**

- Describir la mortalidad de los recién nacidos.
- Identificar el uso de maduradores pulmonares prenatales en las madres de los prematuros con SDR y tratados con surfactante exógeno.
- Registrar las causas de muerte de los recién nacidos que ingresan con SDR y que son tratados con surfactante pulmonar.
- Identificar el promedio de tiempo entre el nacimiento y la aplicación de surfactante.
- Establecer la cantidad de egresos hospitalarios por mejoría posterior a la aplicación de surfactante.
- Distinguir la morbilidad según las semanas de gestación de los recién nacidos.
- Registrar sexo, peso, vía de nacimiento, Apgar, Capurro y Ballard de los recién nacidos.

## MÉTODO.

1) **Diseño de estudio:** Serie de casos, observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo.

2) **Variables e indicadores:**

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Aplicación profiláctica.</b>	Aplicación de surfactante pulmonar exógeno durante los primeros 15 a 30 minutos de vida, hasta 2hrs.	Sí No	Cualitativa Dicotómica	Nominal
<b>Tiempo de aplicación profiláctica.</b>	Minutos de vida a los que se le aplico surfactante pulmonar de forma profiláctica.	Número de minutos.	Cuantitativa Continua	Razón
<b>Aplicación selectiva o de rescate.</b>	Aplicación de surfactante exógeno a todos prematuro con diagnóstico clínico y/o radiográfico con SDR, después de las 2hrs hasta las 24hrs de vida.	Sí No	Cualitativa Dicotómica	Nominal
<b>Tiempo de aplicación</b>	Minutos de vida a los que se le	Número de minutos.	Cuantitativa Continua.	Razón

<b>selectiva o de rescate.</b>	aplico surfactante pulmonar de forma selectiva o de rescate.			
<b>Aplicación de maduradores pulmonares.</b>	Mujer en edad gestacional que recibe esteroides prenatales, con el propósito de lograr la madurez pulmonar.	Si No	Cualitativa Dicotómica	Nominal
<b>Esquema de maduración pulmonar.</b>	Betametasona (12 mg/24 horas, 2 dosis) o Dexametasona (6 mg/12 horas, 4 dosis).	1. Completo 2. Incompleto	Cualitativa Nominal	Nominal
<b>Tipo de surfactante.</b>	Complejo compuesto de diferentes fosfolípidos, neutrolípidos y proteínas, que se puede dividir en naturales y sintéticos.	1. Natural 2. Sintético	Cualitativa Nominal	Nominal
<b>Edad gestacional.</b>	Edad de un recién nacido estimada por Capurro o Ballard.	Semanas de gestación	Cuantitativa Continua	Razón
<b>Capurro.</b>	El test considera el desarrollo de cinco parámetros fisiológicos y	Semanas de gestación	Cuantitativa Continua	Razón



	diversas puntuaciones que combinadas dan la estimación de la edad gestacional del recién nacido			
<b>Ballard.</b>	El test de Ballard es una técnica médica basada en la interpretación de ciertos parámetros físicos y neurológicos de un recién nacido para estimar la edad gestacional	Semanas de gestación	Cuantitativa Continua	Razón
<b>Sexo.</b>	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres	1. Femenino 2. Masculino	Cualitativa Nominal	Nominal
<b>Peso</b>	Indicador antropométrico que se mide en gramos	Peso en gramos del recién nacido	Cuantitativa Discreta	Razón
<b>Apgar</b>	Valoración de la persona recién nacida al minuto y a los cinco minutos de: frecuencia cardíaca, respiración, tono muscular,	1.- 7 a 10 puntos 2.- 4 a 6 puntos 3.- <3 puntos o menos	Cuantitativa Discreta	Intervalo

	irritabilidad refleja y la coloración de tegumentos.			
<b>Síndrome de dificultad respiratoria</b>	Síndrome producido por falta de surfactante pulmonar, el cual se valora por el grado de severidad.	<ul style="list-style-type: none"> <li>0. No estadificado</li> <li>1. Grado I: infiltrado retículo-granular fino y homogéneo. como vidrio esmerilado</li> <li>2. Grado II. Infiltrado más denso y broncograma aéreo más visible.</li> <li>3. Grado III. Opacificación alveolar difusa y confluyente con menor volumen pulmonar.</li> <li>4. Grado IV. Ausencia casi total de aire en el parénquima pulmonar, cuya densidad no se distingue de la silueta cardíaca.</li> </ul>	<p>Cualitativa</p> <p>Ordinal</p>	Ordinal
<b>Vía de nacimiento</b>	Vía de expulsión completa o extracción del organismo materno del producto de la	<p>Vaginal</p> <p>Cesárea</p>	<p>Cualitativa</p> <p>dicotómica</p>	Nominal

	concepción, independientemente de que se haya cortado o no el cordón umbilical o esté unido a la placenta y que sea de 21 o más semanas de gestación.			
<b>Egreso por mejoría</b>	Alta de un paciente de una institución cuando su recuperación es satisfactoria.	Si No	Cualitativa Dicotómica	Nominal
<b>Egreso por defunción</b>	Egreso de una institución hospitalaria cuando el paciente ha fallecido.	Si No	Cualitativa Dicotómica	Nominal
<b>Mortalidad</b>	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población	Si No	Cualitativa Dicotómica	Nominal
<b>Morbilidad</b>	Cantidad de personas que		Cualitativa Dicotómica	Nominal

	enferman en un lugar y un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.	Si No		
--	--	----------	--	--

**3) Universo de trabajo:** Expedientes de pacientes prematuros de 32 semanas de gestación o menos que nacieron durante el 2019, con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria y aplicación de surfactante pulmonar, con esquema o no de maduradores pulmonares prenatales.

**4) Tamaño y tipo de muestreo:**

Muestra: Expedientes clínicos de pacientes consecutivos del Hospital Materno Infantil del 2019.

Muestreo: No probabilístico

**5) Criterios de selección:**

- Criterios de Inclusión: expedientes de paciente prematuros con SDR de 32 semanas de gestación o menos, sexo indistinto, que se les aplico surfactante pulmonar.

- Criterios de Exclusión: Prematuros de 32 semanas o menos con alguna cromosomopatía o malformación congénita o con el expediente clínico incompleto.

**6) Instrumento de investigación:** Anexo 1.

**7) Límite de tiempo y espacio:**

**Lugar de estudio:** Hospital Materno Infantil de ISSEMYM Toluca, Estado de México.

**Periodo de estudio:** 01 de enero 2019 al 31 de diciembre de 2019

**8) Desarrollo del proyecto:** Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo. El estudio se realizó en el Hospital Materno Infantil de ISSEMYM Toluca, del 01 de septiembre 2019 a 01 febrero 2020. Posterior a la aprobación del protocolo de investigación, se procedió a la revisión de expedientes clínicos con la finalidad de identificar aquellos pacientes que cumplían con los criterios de selección, incluyendo a los pacientes que fueron atendidos en el Hospital Materno Infantil entre el 1º de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2019, con edad igual o menor a 32 semanas de gestación, con sexo masculino o femenino, que recibieron surfactante pulmonar. La recolección de datos se realizó por el investigador principal. Se dividió principalmente a la población de acuerdo a si recibieron o no maduradores pulmonares, de acuerdo a si recibieron surfactante y si fue de forma profiláctica o de rescate, con el fin de un mejor análisis de los resultados.

Una vez integrados los datos, se realizó el análisis estadístico con los programas Microsoft Excel 2010 e IBM SPSS Statistics calculando medidas de tendencia central. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y frecuencias relativas.

**9) Análisis estadístico**

- Frecuencias y porcentajes.
- Estadística descriptiva (Medidas de tendencia central y medidas de dispersión).

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

Se realizó el presente estudio siguiendo los acuerdos de la Declaración de Helsinki de 1964 para la investigación médica en seres humanos, así como el Código de Nuremberg cuyos principios rigen la experimentación con seres humanos, asegurando de tal manera la integridad física y moral del paciente estudiado, en una investigación sin riesgo. Además, siguiendo la normativa de la Ley General de Salud, con respecto a la investigación en seres humanos, en su artículo 17, se estadifica los niveles de riesgo clasificando esta investigación como sin riesgo, y en materia de prestación de Servicios de Atención Médica; respetando también la NOM 004 del expediente clínico y lo establecido por los comités de ética en investigación y comité de investigación. Los registros médicos se manejaron siguiendo los estándares profesionales y de confidencialidad bajo las reglas establecidas por dichos comités.

## **ORGANIZACIÓN**

Tesista: M. C. Samantha Mejía Antonio

Director de tesis: Neonatólogo Raúl Alejandro Rodríguez Hernández

Presupuesto y Financiamiento: A cargo del tesista

## RESULTADOS.

Durante el periodo de estudio se presentaron 2171 nacimientos, de los cuales 515 fueron prematuros, lo que equivale a una prevalencia del 23.7% en nuestro hospital; se incluyeron al estudio 24 pacientes que cumplieron los criterios de selección, los cuales corresponden al 4.66% del total de los prematuros.

Los pacientes incluidos fueron 16 (66.7%) hombres y 8 (33.3%) mujeres.

Tabla 1. Sexo de los pacientes

		Frecuencia	Porcentaje
<b>Sexo</b>	<b>Femenino</b>	8	33.3
	<b>Masculino</b>	16	66.7
	<b>Total</b>	24	100.0

*Fuente: Archivo clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM*

De los 24 pacientes, 5 fueron obtenidos por parto (20.8%) y 19 por cesárea (79.2%); el peso promedio al nacer fue de 1,678 gr (DE 744.8); con una edad gestacional promedio de 31.4 SDG (DE 4.21); la valoración de APGAR al minuto de vida tuvo una mediana de 7, el APGAR a los 5 minutos indicó una mediana de 8; Silverman Anderson presentó una mediana de 1. Los días promedio de estancia intrahospitalaria fueron 25.33 días (DE 17.8).

Tabla 2. Tipo de Nacimiento

		Frecuencia	Porcentaje
Vía de nacimiento	Parto	5	20.8
	Cesárea	19	79.2
	Total	24	100.0

*Fuente: Archivo clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM*



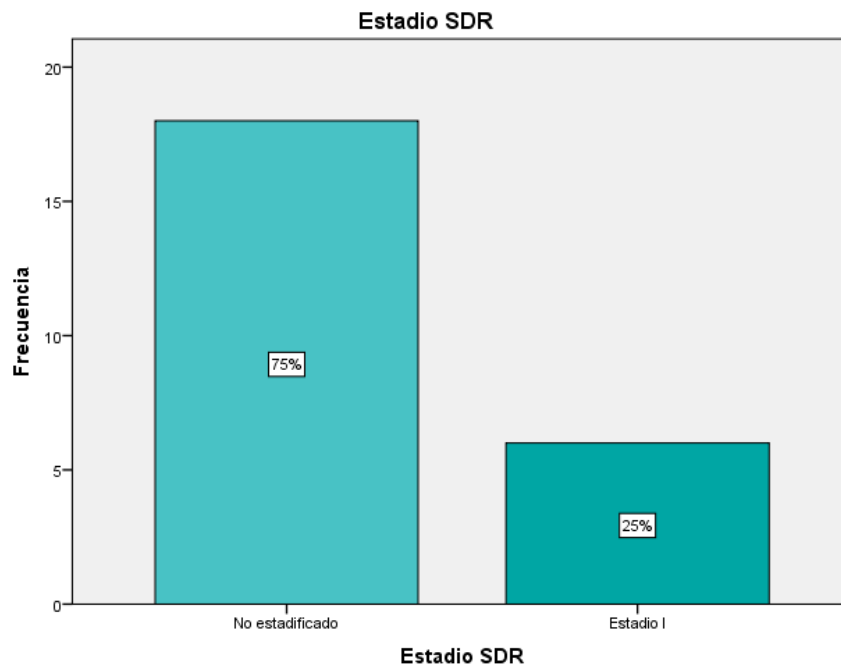
Los neonatos cursaron con SDR grado I en un 25% (6 casos), SDR II, III Y IV no se detectaron, y en 75% de ellos (18 casos) no se estadificó el grado de SDR (Tabla 3 y Gráfico 1).

Tabla 3. Clasificación de pacientes por Estadio de SDR

		Frecuencia	Porcentaje
Estadio de SDR	No estadificado	18	75.0
	Estadio I	6	25.0
	Total	24	100.0

*Fuente: Archivo clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM*

Gráfico 1. Clasificación de pacientes por Estadio de SDR



*Fuente: Archivo clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM*

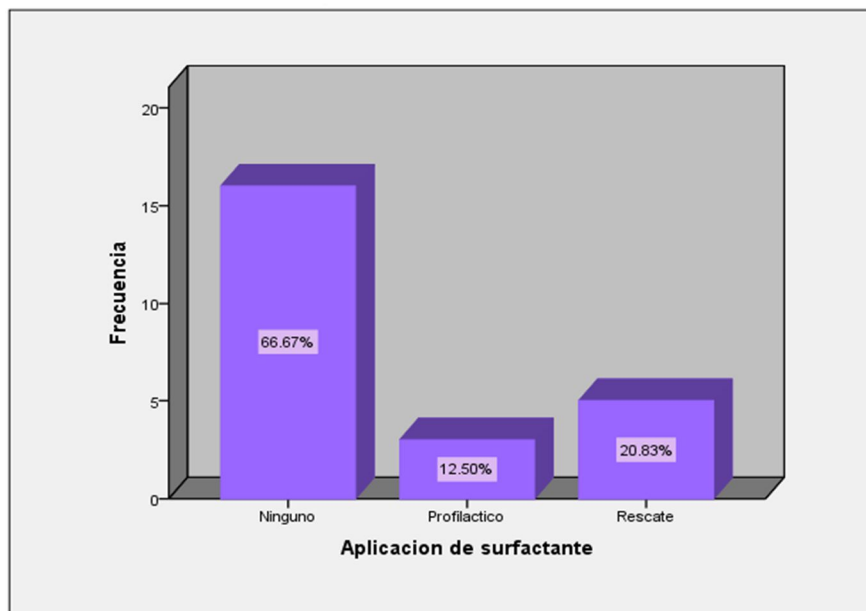
Respecto a la aplicación de surfactante, esta se realizó de manera profiláctica en 3 pacientes (12.5%) y de rescate en 5 pacientes (20.8 %), y no se aplicó surfactante en 16 pacientes (66.7%). (Tabla 4 y gráfico 2)

Tabla 4. Detalle de aplicación de surfactante

Aplicación de surfactante			
		Frecuencia	Porcentaje
Surfactante	Ninguno	16	66.7
	Profiláctico	3	12.5
	Rescate	5	20.8
	Total	24	100.0

*Fuente: Archivo clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM*

Gráfico 2. Detalle de aplicación de surfactante



*Fuente: Archivo clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM*

El tiempo a partir del nacimiento hasta la aplicación del surfactante en los pacientes fue en promedio de 98.33 minutos (DE 302.7); el tiempo promedio de aplicación de surfactante de esquema profiláctico fue de 5.33 minutos (DE 2.5), mientras el tiempo

promedio de aplicación de esquema de rescate fue de 468.8 minutos (DE 556.9). (Tabla 5)

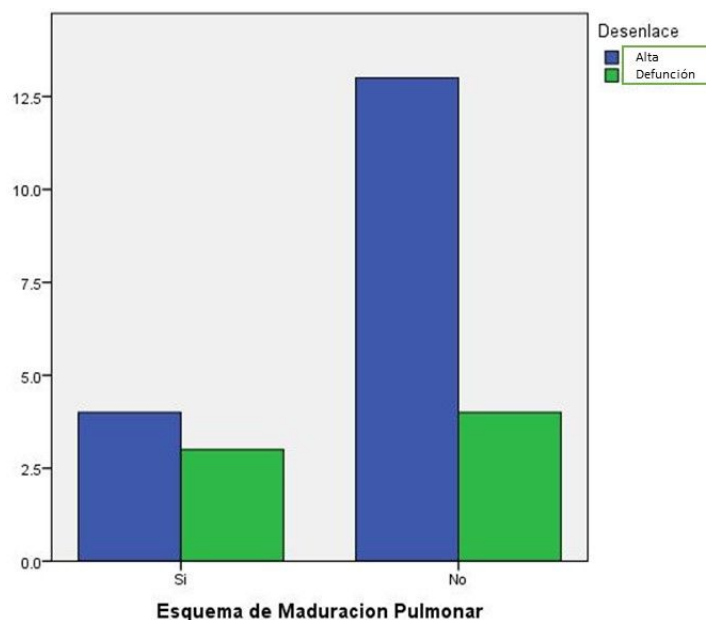
Tabla 5. Promedio de tiempo entre el nacimiento y la aplicación del surfactante.

Tiempo transcurrido hasta la aplicación			
Aplicación de surfactante	Media	N	Desviación estándar
Ninguno	.00	16	.000
Profiláctico	5.33	3	2.517
Rescate	468.80	5	556.940
Total	98.33	24	302.714

*Fuente: Archivo clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM*

La mortalidad presentada en este estudio fue 29.1%, producto de 7 defunciones. Del total de los pacientes, 7 (29.1%) recibieron maduradores pulmonares, en donde murieron 3 pacientes equivalente a 42.8% de ellos; 17 (70.8%) pacientes no recibieron maduradores pulmonares de los cuales murieron 4 equivalente al 23.5% de ellos. (Gráfico 3)

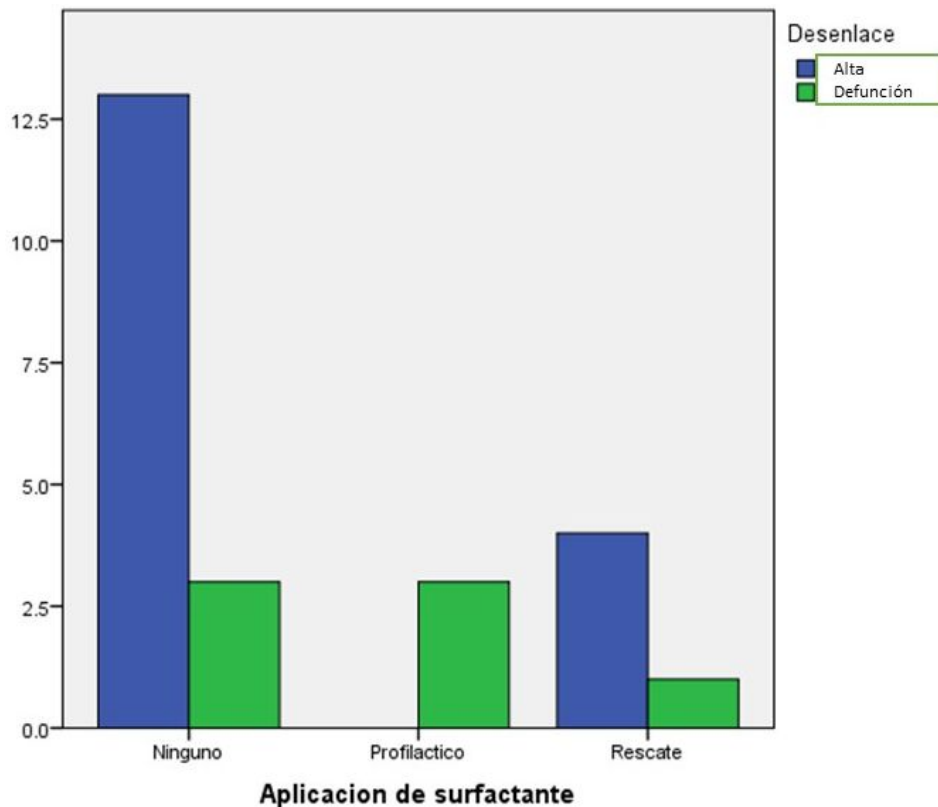
Gráfico 3. Aplicación de esquema de maduradores pulmonares y desenlace



*Fuente: Archivo clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM*

De la población de estudio total, 8 (33.3%) pacientes recibieron surfactante, con una mortalidad de 4 casos equivalente al 50% de los pacientes que recibieron surfactante (16.6% de la población de estudio total). (Gráfico 4)

Gráfico 4. Aplicación de surfactante y relación con la mortalidad



*Fuente: Archivo clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM*

De los pacientes que recibieron surfactante, 3 (12.5%) pacientes recibieron esquema profiláctico y 5 (20.8%) pacientes esquema de rescate. La mortalidad de los sujetos que recibieron tratamiento profiláctico fue de 3 (100 %) pacientes, mientras los de rescate fue de 1 (20%). Los pacientes que no recibieron surfactante fueron 16 (66.7%) pacientes, que registraron un total de 3 muertes, equivalentes al 18.75% de este grupo (12.5% de la población de estudio total). (Tabla 6)

Tabla 6. Aplicación de surfactante y relación con el desenlace

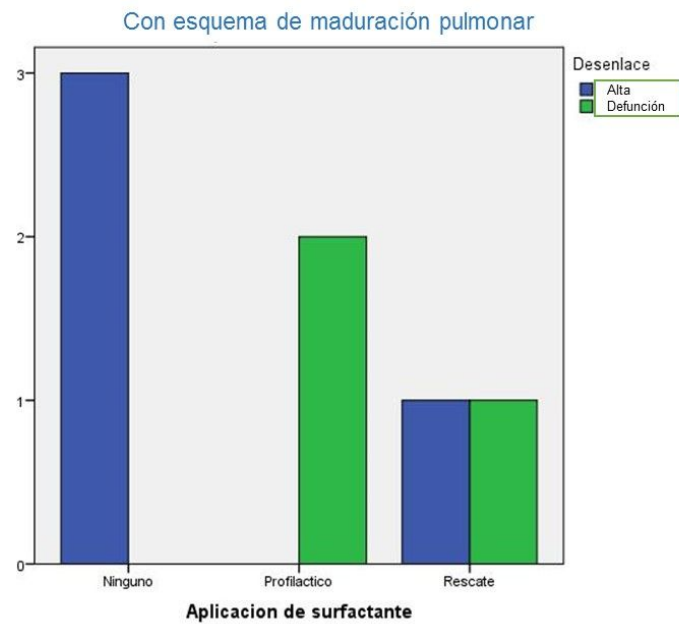
Aplicación de surfactante	Desenlace		Total
	Alta	Defunción	
Ninguno	13 (81.3%)	3 (18.8%)	16 (66.7%)
Profiláctico	0 (0%)	3 (100%)	3 (12.5%)
Rescate	4 (80%)	1 (20%)	5 (20.8%)
Total	17 (70.8)	7 (29.2%)	

*Fuente: Archivo clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM*

A continuación, se describe el análisis de mortalidad, con los esquemas combinados:

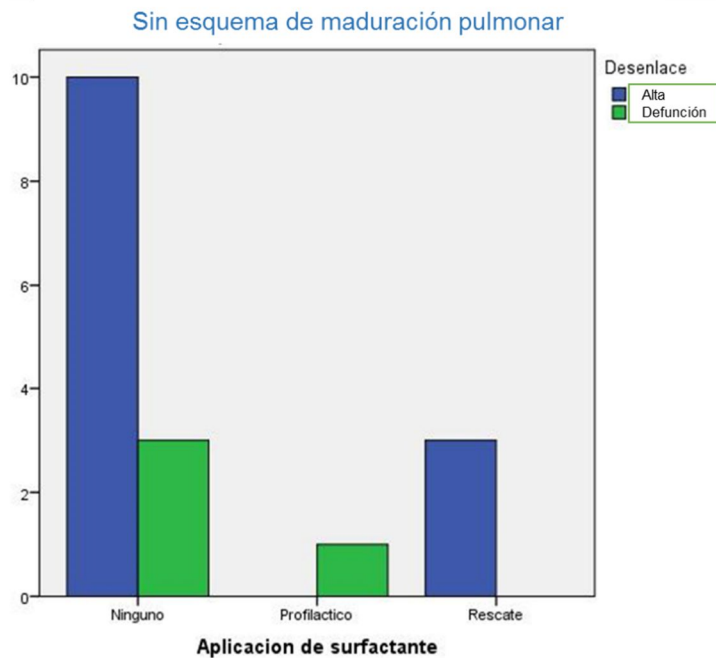
Los pacientes que recibieron maduradores pulmonares y se les aplicó surfactante fueron 4 (57.1 %), lo que es equivalente al 16.6% de la población total de estudio, el número de defunciones dentro de este grupo fue de 3 (42.8%) pacientes. Los pacientes que recibieron maduradores pulmonares y no se les aplicó surfactante fueron 3 (42.8%), es decir, el 12.5% del total de pacientes, con un registro de 0 (0%) muertes; en el caso de los pacientes que no recibieron maduradores pulmonares y se les aplicó surfactante pulmonar fueron 4 (23.5%), un 16.6% de la población total, con una mortalidad 1 (25%) pacientes y, finalmente quienes no recibieron maduradores pulmonares ni surfactante fueron 13 (76.4%) pacientes, es decir el 54.1% de los pacientes, quienes tuvieron mortalidad de 3 pacientes (23.0%). (Gráfico 5 y 6)

Gráfico 5. Desenlace con la aplicación de esquema de maduración pulmonar y relación con la aplicación de surfactante



Fuente: Archivo clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM

Gráfico 6. Desenlace sin la aplicación de esquema de maduración pulmonar y relación con la aplicación de surfactante



Fuente: Archivo clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM

Los diagnósticos adicionales a prematuridad y SDR en los pacientes de nuestro estudio fueron hiperbilirrubinemia en 6 (25%) casos, seguido de sepsis neonatal en 4 (16.7%) casos, al igual que neumonía congénita en 4 (16.7%) casos también, y enterocolitis necrotizante (8.3%) y neumonía neonatal (8.3%) con dos casos cada uno, hemorragia pulmonar (4.2%) y displasia broncopulmonar (4.2%) con un caso cada uno; los dos diagnósticos adicionales principales en pacientes que utilizaron surfactante fue enterocolitis necrotizante 2 (25%) casos y neumonía congénita en 2 (25%) casos, el resto representaron el 12.5% cada uno. (Tabla 7)

Tabla 7. Morbilidad y relación con la aplicación de surfactante

Morbilidad y relación con la aplicación de surfactante					
		Aplicación de surfactante			Total
		Ninguno	Profiláctico	Rescate	
Ninguna	Recuento	3	0	0	3
	% dentro de Aplicación de surfactante	18.8%	0.0%	0.0%	12.5%
Sepsis neonatal	Recuento	3	1	0	4
	% dentro de Aplicación de surfactante	18.8%	33.3%	0.0%	16.7%
Otras hipertensiones pulmonares secundarias	Recuento	1	0	0	1
	% dentro de Aplicación de surfactante	6.3%	0.0%	0.0%	4.2%
Hemorragia pulmonar	Recuento	0	0	1	1
	% dentro de Aplicación de surfactante	0.0%	0.0%	20.0%	4.2%
Enterocolitis necrotizante	Recuento	0	2	0	2
	% dentro de Aplicación de surfactante	0.0%	66.7%	0.0%	8.3%
Neumonía congénita	Recuento	2	0	2	4
	% dentro de Aplicación de surfactante	12.5%	0.0%	40.0%	16.7%
Hiperbilirrubinemia	Recuento	5	0	1	6
	% dentro de Aplicación de surfactante	31.3%	0.0%	20.0%	25.0%

Displasia broncopulmonar	Recuento	0	0	1	1
	% dentro de Aplicación de surfactante	0.0%	0.0%	20.0%	4.2%
Neumonía neonatal	Recuento	2	0	0	2
	% dentro de Aplicación de surfactante	12.5%	0.0%	0.0%	8.3%

*Fuente: Archivo clínico Hospital Materno Infantil ISSEMyM*



## DISCUSIÓN

En este estudio de investigación realizado en el Hospital Materno Infantil ISSEMYM, Toluca, Estado de México se incluyeron 24 pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

La mortalidad en pacientes prematuros presentada en este estudio (29.1%) se reporta mayor a lo indicado en la literatura a nivel internacional, en donde de acuerdo a lo reportado por la UNICEF la mortalidad por prematurez y sus complicaciones es de 18.5% para México; Lona y cols. realizaron un estudio de cohorte prospectivo en el Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” (HCGJIM) de la ciudad de Guadalajara, Jalisco, México, con el objetivo de identificar la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con nacimiento prematuro del 25 de enero de 2016 al 25 de enero de 2017, la mortalidad estimada para pacientes prematuros fue de 217,4 defunciones por 1000 internados, el síndrome de dificultad respiratoria fue la causa básica de muerte en el 20,9% de los pacientes, este estudio nacional reporta una mortalidad inferior comparada con la obtenida en nuestro estudio.<sup>3</sup>

El predominio con respecto al sexo en los pacientes fallecidos en nuestro estudio fue para el sexo masculino, lo cual concuerda con la literatura en pacientes mexicanos, con reporte de mortalidad para el sexo masculino en 57%, siendo en nuestro estudio 16.6%.<sup>3,45</sup>

El tiempo promedio de estancia intrahospitalaria en los pacientes de nuestro estudio indican 25.33 días, lo que es superior a lo descrito en el trabajo de Pérez y cols., quienes reportan un promedio de 19.8 días de estancia en hospital, y lo cual podría explicar el mayor riesgo de comorbilidades y la mayor mortalidad registrada en nuestro estudio.<sup>1,2</sup>

Respecto al peso al nacer, en el estudio realizado en el Hospital General de Irapuato los menores de 1,000 g (extremadamente bajo peso) representaron el 7.2% del total de pacientes incluidos y estos presentaron la mayor mortalidad del estudio, siendo de 41.1%, esto coincide con nuestra investigación en la cual se encontró una mortalidad de 100%

en este grupo, sin embargo, en nuestro estudio el grupo de pacientes con extremadamente bajo peso represento el 25% de la población total, lo cual también podría explicar la mayor mortalidad registrada, debido a la menor sobrevida esperada en estos pacientes.<sup>1,45</sup>

La morbilidad principal en los pacientes incluidos en nuestra investigación fue hiperbilirrubinemia, seguido de sepsis neonatal y neumonía congénita en igual porcentaje, lo cual concordó con otros estudios realizados en México que indican sepsis, hiperbilirrubinemia y enterocolitis necrotizante como la principal causa de morbilidad y mayores días de estancia hospitalaria.<sup>1</sup>

Una revisión Cochrane publicada en el 2017, reafirma que el uso de esteroides como maduradores pulmonares reducen la mortalidad en la población de neonatos prematuros; esto coincide con los resultados de nuestro estudio, en donde la mortalidad de aquellos pacientes que se les aplico esteroides es menor a la de aquellos a quienes no se les aplicó (23.5 vs 29.2%).<sup>10</sup>

En el 2011, un estudio de cohorte observacional multicéntrico registro que la exposición a esteroides prenatales en recién nacidos de 22 a 25 semanas de gestación tiene una correlación positiva pero no significativa con la supervivencia (OR 1.892,  $p = 0.306$ ); se asoció con tasas más bajas de mortalidad y morbilidades importantes, esto coincide con los resultados de nuestro estudio, en donde tanto la mortalidad como la morbilidad fue menor en aquellos pacientes en que se les aplicó esteroide.<sup>11</sup>

En este estudio se identificó que se aplicó surfactante a 33.3% de los casos, lo cual es mayor al 28% reportado en el estudio realizado en un hospital público de tercer nivel sin maternidad en México en el 2010; sin embargo, a nivel internacional se reporta su uso en más del 80% de pacientes.<sup>37</sup> Lo anterior confirma lo reportado en el estudio realizado por Kim y cols. en el 2020, en el cual demostraron que aunque los beneficios del surfactante para los recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria están bien

establecidos, su uso ha disminuido y su aplicación se ha alejado de las indicaciones iniciales.<sup>39</sup>

En nuestro estudio la mortalidad fue mayor en los recién nacidos a los que se les aplicó surfactante que en quienes no se les aplicó surfactante. Los datos de meta-análisis y revisiones sistemáticas publicadas, indican que el tratamiento con surfactante disminuye las tasas de mortalidad en recién nacidos de forma prematura, lo cual no concuerda con nuestros resultados.<sup>4, 7, 14, 44</sup>

La diferencia entre el porcentaje de mortalidad de los recién nacidos que recibieron surfactante de rescate al compararse con los que no recibieron surfactante, es de solo 2% entre estos dos grupos, 25% vs 23%, lo cual muy similar a lo reportado en la literatura nacional (34.8 % vs 32.4%).<sup>37,45</sup>

La asociación de aplicación de surfactante pulmonar en pacientes con previa exposición a esquema de maduración pulmonar con esteroides reportó mayor mortalidad que el uso de esteroides sin aplicación posterior de surfactante, en este último grupo obtuvo el mayor índice de altas por mejoría, con 0% de mortalidad.

Hay que destacar que el surfactante administrado en los pacientes esta hecho a base de fosfolípidos de pulmón porcino (Curosurf) tal como lo recomienda en el European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome publicado en el 2019.<sup>7</sup>

La mortalidad de nuestra población se muestra mayor a lo reportado en la literatura debido a que la población atendida presentaba características demográficas diferentes, con alta prevalencia de recién nacidos prematuros extremos y/o con peso muy bajo al nacer.

Las limitaciones de esta investigación son el haberse realizado con una muestra hospitalaria que puede ser diferente a la población general, con un mayor número de recién nacidos prematuros extremos y/o con muy bajo peso al nacer.

## CONCLUSIONES

- El predominio con respecto al sexo en los pacientes fallecidos en nuestro estudio fue para el sexo masculino, lo cual concuerda con la literatura en pacientes mexicanos.
- La mortalidad de nuestra población se muestra mayor a lo reportado en la literatura.
- La mayor mortalidad se encontró en los recién nacidos de extremadamente bajo peso (<1000 g).
- El porcentaje de aplicación de surfactante en recién nacidos con SDR en nuestro hospital es menor a lo reportado con la literatura mundial.
- Nuestro hospital tiene un mayor índice de aplicación de surfactante a recién nacidos con SDR que lo reportado a nivel nacional.
- Los pacientes que utilizaron surfactante pulmonar tuvieron una mortalidad más alta que aquellos a quienes no se les aplicó surfactante pulmonar de manera general.
- El mayor número de altas por mejoría, respecto a los grupos en los que se aplicó algún esquema, fue en los pacientes con aplicación de maduradores pulmonares sin uso de surfactante pulmonar.
- Respecto a los esquemas de aplicación de surfactante pulmonar, la menor mortalidad se registro en la modalidad de rescate.
- La diferencia en la mortalidad entre los pacientes que recibieron surfactante en modalidad rescate y los que no recibieron, no fue estadísticamente significativa.
- Las principales causas de morbilidad en prematuros de nuestra población concordaron con lo reportado en la literatura.

- Aunque los beneficios del surfactante para los recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria están bien establecidos, su uso ha disminuido en el hospital materno infantil.
- Se debe continuar procurando su aplicación de surfactante previo al uso de la ventilación no invasiva en los recién nacidos pretermino menores de 32 semanas de gestación con SDR.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez R, López C Rodríguez A. Morbilidad y mortalidad del recién nacido prematuro en el Hospital General de Irapuato. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013;70(4):299-303
2. Fernandez C., Corral E., Romero S., Segura E., Moreno E., Hernández G. et al. Mortalidad neonatal en 2007 y 2008 en un centro de tercer nivel de atención. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68 (4):284-289.
3. Lona JC, Pérez RO, Llamas L, Gómez L., Benítez E. Rodríguez V. Mortalidad neonatal y factores asociados en recién nacidos internados en una Unidad de Cuidados Neonatales. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):42-48
4. Morales DA, Reyna ER, Cordero G, Arreola G, Flores J, Valencia C, et al. Protocolo clínico de atención en el recién nacido con síndrome de dificultad respiratoria. *Perinatol Reprod Hum.* 2015; 29(4):168-179.
5. Ballesteros JC, Udaeta E, Villegas R, Cardiel L, Fernández LA, Flores G, et al. Guía de práctica clínica: Tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria neonatal. *Rev Mex Pediatr.* 2011; 78(Supl. 1); S3-S25
6. Villanueva GD, Ávila R, Diez P, Ibarra D, Olivares DG, Velázquez NI et al. Síndrome de dificultad respiratoria: fisiopatogenia. *PAC neonatología 4 libro 2.* 2016; 22-23.
7. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology* 2019;115:432–450.
8. Donn S M. *Manual of neonatal respiratory care.* 5th ed. Suiza: Springer, 2017: 345-348.
9. Dargaville P. *Newer Strategies for Surfactant Delivery. The newborn lung: neonatology questions and controversies.* 3 ed. Amsterdam: Elsevier; 2019:221-38.
10. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3 (CD004454): 1-187.

11. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA*. 2011;306(21):2348–2358.
12. Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MM: Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ* 2011; 342:1696
13. Sinha S, Moya F, Donn S. Surfactant for respiratory distress syndrome: are there important clinical differences among preparation?. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 150-4.
14. Engle WA. American Academy of Pediatrics committee on fetus and newborn. Surfactant replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics* 2008; 121(2): 419-32.
15. Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE: Alveolar surfactant homeostasis and the pathogenesis of pulmonary disease. *Annu Rev Med* 2010; 61: 105–119 Dekker J. Sedation during minimal invasive surfactant therapy in preterm infants, *Neonatology* 2016; 109: 308-313.
16. Rich W, Finer NN, Gantz MG, Newman NS, Hensman AM, Hale EC, et al. SUPPORT and Generic Database Subcommittees of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network: Enrollment of extremely low birth weight infants in a clinical research study may not be representative. *Pediatrics* 2012; 129: 480–484
17. Richard A. Polin, MD, Waldemar A., Carlo MD, and Committee on fetus and newborn. Surfactant Replacement Therapy for Preterm and Term Neonates With Respiratory Distress. *Pediatrics* 2014;133: 156–163.
18. Rigo V, Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *European Journal Pediatric* 2016;1: 10.
19. Coshal H, Mukerji A, Lemyre B, Ng EH, Alvaro R, Ethier G, Yoon EW, Beltempo M, Shah PS. Characteristics and outcomes of preterm neonates according to number of doses of surfactant received. *J Perinatol*. 2021; 41(1):39-46.
20. Ríos R., Rocely E, Fernández LA., Salinas V., Echaniz O. S. Comparación de dos surfactantes naturales en el tratamiento profiláctico del síndrome de dificultad



- respiratoria del recién nacido prematuro. *Perinatol Reprod Hum* 2011; 25(4), 219-223.
21. Soll R, Ozek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; Jan 20;(1):CD001079.
  22. Singh T., Effect of surfactant therapy using orogastric tube for tracheal catheterization in preterm newborns with respiratory distress, *Indian J Pediatr* 2017; 84: 257-261
  23. Rojas MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14;(3):CD000510.
  24. Goldsmith J, Karotkin E, Suresh G, Keszler M. Assisted ventilation of the neonate: an evidence- based approach to newborn respiratory care. 6th ed. Filadelfia: Elsevier; 2017. p. 321-347
  25. Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H. Hipercapnia permisiva en bebés de peso extremadamente bajo al nacer: un ensayo multicéntrico controlado aleatorio. *Lancet Respir Med* 2015; 3 (7): 534 – 543
  26. Lamberska T, Settelmayerova E, Smisek J, Luksova M, Maloskova G, Plavka R. Oropharyngeal surfactant can improve initial stabilisation and reduce rescue intubation in infants born below 25 weeks of gestation. *Acta Paediatr* 2018;107(1):73-8.
  27. Ariki S, Nishitani C, Kuroki Y: Diverse functions of pulmonary collections in host defense of the lung. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 1-5.
  28. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11(11):CD00145.
  29. Yeh TF, Chen CM, Wu SY. Administración intratraqueal de budesonida / tensioactivo para prevenir la displasia broncopulmonar. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 86.

30. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11(CD001456): 1-49.
31. Pfister RH, Soll R, Wiswell TE. Proteincontaining synthetic surfactant versus protein-free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4 (CD006180): 1-6.
32. Dunn MS, Kaempf J, De Klerk A, De Klerk R, Reilly M, Howard D et al. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics*. 2011;128(5): e1069-e1076.
33. Sola A. Datos estadísticos vitales en Iberoamérica. Diferencias regionales y variabilidad intercentros. En: *Cuidados Neonatales. Descubriendo la Vida de un Recién Nacido Enfermo*. Argentina: Ediciones Médicas; 2011. pp. 1411-1418.
34. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N. Ventilación dirigida por volumen versus ventilación limitada por presión en recién nacidos. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD003666.
35. Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2 (CD007836): 1-67.
36. Jeon GW. Surfactant preparations for preterm infants with respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Korean J Pediatr* 2019; 62:155-61.
37. López-Candiani Carlos, Santamaría-Arza Claudia, Macías-Avilés Héctor Alberto, Cruz-Galicia Jannett. Dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante en un hospital público de tercer nivel sin maternidad. Factores asociados a mortalidad. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex* 2010; 67 (2): 98-107.
38. Kim SM, ParkYJ. Early prophylactic versus late selective use of surfactant for respiratory distress syndrome in very preterm infants: a collaborative study of 53 multi-center trials in Korea. *J Korean Med Sci*. 2014 Aug;29(8):1126-31.
39. Kim JE, Brewer M, Spinazzola R, Wallace E, Casatelli J, Beachy J, Weinberger B, et al. A Quality Improvement Project to Standardize Surfactant Delivery in the Era of Noninvasive Ventilation. *Pediatr Qual Saf* 2020; 4: e311.

40. Cogo PE, Facco M, Simonato M, Verlato G, Rondina C, Baritussio A, et al. Dosing of porcine surfactant: effect on kinetics and gas exchange in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2009; 124:e950– e957.
41. Singh N, Hawley KL, Viswanathan K: Efficacy of porcine versus bovine surfactants for preterm newborns with respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2011; 128:e1588–e1595.
42. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al: Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 362: 1970–1979.
43. Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics* 2010; 125:e1402–e1409.
44. Mileta MB, Mena P, Péreza H, Espinoza T. Déficit congénito de proteína de surfactante: caso clínico. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(6):500-503.
45. Pérez GJ, Martínez LO, Jiménez AS, Rodríguez DH. Morbilidad, mortalidad y supervivencia en recién nacidos con peso menor a 1500 gr. *Rev Cub Med Int Emerg.* 2018;17(1):71-80.

## ANEXOS

### Anexo 1.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS					
CLAVE:					
SEXO	1. FEMENINO		2. MASCULINO		
EDAD GESTACIONAL	CAPURRO		BALLARD		
ESQUEMA DE MADURADORES PULMONARES	1. SI		1. COMPLETO		
	2. NO		2. INCOMPLETO		
VIA DE NACIMIENTO	1. CESAREA		2. PARTO		
PESO AL NACER					
APGAR	1 MINUTO		5 MINUTOS		
SDR	0. NO ESTADIFICADO	GRADO I	GRADO II	GRADO III	GRADO IV
TIEMPO TRANSCURRIDO PARA APLICACIÓN DEL SURFACTANTE	_____ MINUTOS				
TIPO DE APLICACION	PROFILACTICA	RESCATE	NINGUNA		
TIPO DE SURFACTANTE (S) UTILIZADOS	NATURAL		SINTETICO		
	PORCINO	BOVINO			
TIPO DE EGRESO	ALTA POR MEJORIA		DEFUNCION		
DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA					
MORBILIDAD					
MORTALIDAD					