

## Protocolos de Neonatología

### Síndrome de distrés respiratorio neonatal o enfermedad de membrana hialina

C. GONZÁLEZ ARMENGOD, M.F. OMAÑA ALONSO

*Servicio de Pediatría. Unidad de Neonatología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid*

#### INTRODUCCIÓN

El síndrome de distrés respiratorio neonatal (SDR) o enfermedad de membrana hialina (EMH) es la patología respiratoria más frecuente en el recién nacido prematuro. Típicamente afecta a los recién nacidos de menos de 35 semanas de edad gestacional (EG) y es causada por déficit de surfactante, sustancia tensoactiva producida por los neumocitos tipo II que recubre los alvéolos. Su incidencia aumenta inversamente respecto a la edad de gestación de manera que afecta al 60% de los menores de 28 semanas de EG y a menos del 5% de los mayores de 34 semanas de EG

Clínicamente se presenta al nacimiento o poco tiempo después con polipnea y dificultad respiratoria progresiva que precisa oxigenoterapia. La hipoxemia y distintos grados de acidosis respiratoria y metabólica asociada a hipercapnia son los hallazgos gasométricos; radiológicamente aparece una imagen bilateral, más o menos homogénea, de opacificación del parénquima pulmonar con broncograma aéreo con aspecto característico de "vidrio esmerilado" que, en los casos más graves, lleva al llamado "pulmón blanco".

El manejo de estos pacientes es complejo y requiere un tratamiento multidisciplinar de soporte. La introducción de los corticoides prenatales para acelerar la maduración pulmonar y el tratamiento postnatal con surfactante ha modificado su evolución natural, disminuyendo su morbimortalidad.

#### COMPOSICIÓN Y METABOLISMO DEL SURFACTANTE

La existencia del surfactante se descubrió en los años 50. Su composición consta de fosfolípidos en un 80% (fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol y fosfatidiletanolamina), proteínas en un 10% (proteínas del surfactante, SPs, conocidas como SP-A, SP-B, SP-C, SP-D y otras proteínas) y lípidos en otro 10% (fundamentalmente colesterol). De todos sus componentes, la fosfatidilcolina es la principal sustancia tensoactiva. En los últimos años, se ha descubierto que la ausencia o deficiencia de alguna de las SPs lleva asociado cuadros de SDR de gran severidad, tanto en pre-términos como en neonatos a término.

En general, el surfactante está presente en suficiente cantidad en los pulmones a partir de la semana 36 de EG. Sin embargo, prenatalmente, hay situaciones que aceleran o retrasan la aparición del surfactante. Así, la rotura prematura de membranas, la hipertensión materna, el crecimiento intrauterino retardado, los corticoides y los tocolíticos aceleran la maduración pulmonar mientras que la diabetes materna, el hidrops y la eritroblastosis fetal, la retrasan.

#### CLÍNICA

Los signos y síntomas aparecen al nacimiento o poco tiempo después con clínica respiratoria franca que incluye polipnea y signos de dificultad respiratoria progresiva (quejido, disociación toraco-abdominal, aleteo nasal, tiraje inter-

*Correspondencia:* Carmen González Armengod. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega. Avda Santa Teresa s/n. 47010 Valladolid. *Correo electrónico:* cgonzalez@hurh.sacyl.es

© 2006 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.1/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

costal y retracción supraesternal) con cianosis central. Los grandes prematuros inicialmente pueden presentar episodios de apnea que precisen una intervención inmediata.

La clínica frecuentemente se complica con la presencia de ductus arterioso persistente (DAP) con un shunt inicial izquierda-derecha (ductus silente) que puede complicar el curso de la enfermedad; clínicamente lleva asociado 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. En los casos más graves, el empeoramiento es rápido con hipoxemia y acidosis mixta que suele precisar oxigenoterapia y ventilación mecánica. Tanto la gasometría arterial como los parámetros ventilatorios necesarios son buenos indicadores de la gravedad del cuadro.

El empleo temprano del surfactante ha modificado el curso y la gravedad del SDR.

#### DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

En los primeros momentos la radiología pulmonar puede ser normal, pero posteriormente irá apareciendo el patrón típico del SDR. Este se caracteriza por disminución del volumen pulmonar, opacificación difusa con un patrón retículo-nodular (aspecto de “vidrio esmerilado”) y broncograma aéreo. Se debe valorar la presencia de complicaciones como escapes aéreos (neumotórax, enfisema intersticial) y posibles malformaciones asociadas.

#### MANEJO DEL SÍNDROME NEONATAL

##### Prevención

Se basa en la detección y tratamiento precoz de la amenaza de parto prematuro (APP) y el tratamiento prenatal materno con corticoides.

La pauta más indicada de corticoterapia es la de betametasona i.m., dos dosis de 12 mg separadas por un período de 24-48 horas. Su efectividad parece mayor cuando pasan entre 24 horas y siete días entre el inicio del tratamiento y la consecución del parto; sin embargo no hay estudios que relacionen una mejor evolución del recién nacido en los casos de ciclos repetidos de corticoides a la madre cuando el embarazo se prolonga más allá de una semana.

La administración de corticoides está indicada en las amenazas de parto prematuro entre la 24 y la 34 semana de EG.

##### Tratamiento

- **Reanimación en sala de partos:** el tratamiento del síndrome parte de una adecuada estabilización en el momento del nacimiento.

Cada vez existen más estudios que cuestionan el uso generalizado de oxígeno al 100% en la reanimación neonatal. Se debe disponer de mezcladores y monitorización de la saturación de oxígeno en sala de partos e intentar ajustar la concentración de oxígeno a administrar. Para mejorar el reclutamiento alveolar se recomienda ventilación con PEEP en la sala de partos, iniciar CPAP precoz y tratar de mantenerla durante el traslado a la unidad de CIN, evitando así el colapso alveolar.

- **De soporte:**
  - *Temperatura:* es necesario mantener al RN en un ambiente térmico neutro para disminuir las necesidades de oxígeno y el empeoramiento de la acidosis metabólica
  - *Nutrición y administración de líquidos:* es fundamental un adecuado aporte nutricional sin sobrecarga excesiva de líquidos que empeore la situación respiratoria y contribuya a la aparición de otras complicaciones como el DAP o la enfermedad pulmonar crónica (EPC). En general se suele mantener los primeros días entre 60 y 100 cc/kg/día en forma de alimentación parenteral. La vía enteral, en los casos de dificultad respiratoria importante, se debe posponer hasta su estabilización y mejoría (valorar el inicio de una enteral trófica cuando se encuentre hemodinámicamente estable)
  - *Hemoglobina y hematocrito:* se debe evitar una anemia excesiva del pequeño que suponga un aumento de los requerimientos de oxígeno. Cuando la hemoglobina baje de 11 g/dl, precisando aporte de oxígeno superior al 30%, se debe valorar la transfusión de un concentrado de hematíes a 10-15 cc/kg a pasar en dos horas.
  - *Infección:* un cuadro de neumonía neonatal o de sepsis puede ser indistinguible de un síndrome y, a su vez, una sobreinfección respiratoria puede empeorar drásticamente el pronóstico de estos pacientes. Por ello, en muchos casos, ante un cuadro de dificultad respiratoria progresiva desde el período neonatal

inmediato, se inicia tratamiento empírico con antibioterapia de amplio espectro (tras recogida de bacteriología) hasta la llegada de cultivos negativos o se mantiene en función de la evolución clínica y analítica del paciente.

- *Monitorización:* se recomienda que el recién nacido prematuro se traslade a una unidad de cuidados intensivos neonatales (CIN) ante un cuadro de dificultad respiratoria progresiva que precisa oxigenoterapia y antes de que necesite otro tipo de soporte ventilatorio y/o vías centrales. Ante un cuadro de distrés respiratorio neonatal se debe monitorizar frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial (continua vía catéter arterial o periódicamente de forma no invasiva), pulsioximetría (idealmente con tecnología Massimo®), PO<sub>2</sub> y PCO<sub>2</sub> transcutánea (si se dispone de ella y el niño no es extremadamente inmaduro) y temperatura. Asimismo se deben hacer controles gasométricos periódicos (menos frecuentes si se cuenta con buenos sistemas de monitorización de saturación de oxígeno y PO<sub>2</sub>/PCO<sub>2</sub> tc), y radiológicos, tanto para control de vías centrales y posición de tubo endotraqueal si se precisa de éste, como para ver la evolución radiológica del pulmón.
- **Oxigenoterapia:** el objetivo primordial es mantener una adecuada oxigenación que permita una función tisular normal y prevenga la acidosis. Para ello se considera adecuado la administración de oxígeno a una concentración tal que consiga en el niño una presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) entre 50-70 mmHg (generalmente se correlaciona con una SatO<sub>2</sub> entre 85-93%). El gas administrado siempre debe ir húmedo y caliente para evitar lesionar el epitelio de las vías aéreas. Se deben hacer gasometrías periódicas que confirmen la ausencia de acidosis junto con una oxigenación y ventilación en límites admisibles.
- **Administración de surfactante:** el empleo del surfactante en el SDR neonatal es probablemente la medicación más ampliamente evaluada de las que se emplean en las unidades de CIN. Desde su introducción en los años 80, hay muchos estudios multicéntricos, randomizados y controlados que prueban y confirman la eficacia y seguridad del surfactante en el tratamiento del SDR neonatal. Así, se ha visto que el surfactante mejora la oxigenación, disminuye el riesgo de escape aéreo y, lo que es más importante, disminuye la mortalidad por

SDR neonatal en un 40%; es más, se estima que el descenso de la mortalidad infantil en EEUU que se produjo entre 1988 y 1990 se debió, en un 80%, de forma exclusiva a la introducción del surfactante.

Actualmente existen en el mercado dos preparados de surfactante: los naturales y los sintéticos. Ambos son efectivos, pero los estudios parecen indicar que el surfactante natural muestra una respuesta más inmediata en la oxigenación y en la mejora de la compliance pulmonar y un menor riesgo de escape aéreo. Hay controversia en cuanto a si disminuye más o no la mortalidad y no parece haber diferencias en cuanto al riesgo de EPC. Bien es verdad que todos los estudios están hechos con surfactantes artificiales que no contenían análogos de las proteínas del surfactante (SPs) y que actualmente se han desarrollado otros nuevos que sí contienen estos análogos y están siendo investigados en ensayos clínicos.

En nuestro país se emplean los surfactantes naturales, los hay de origen bovino (Survanta®) o porcino (Curosurf®) y en estudios comparativos no parece haber diferencias sustanciales en cuanto a su eficacia. Un estudio americano multicéntrico, prospectivo y randomizado publicado en el 2004 parece indicar que el Surfactante porcino administrado en primera dosis a 200 mg/kg tiene una mayor eficacia que el bovino o el porcino administrado a 100 mg/kg con una reducción mayor de la mortalidad en el grupo de los menores de 32 semanas de EG.

- *¿Cómo administrarlo?:* en principio la única vía de administración demostrada efectiva es la endotraqueal. La instilación lenta parece al menos tan efectiva como su administración en bolus y es deseable hacerlo a través de tubos de doble luz que eviten la desconexión del niño de la ventilación mecánica que se le esté aplicando. No existe ninguna evidencia de que la administración en alícuotas cambiando la posición del niño mejore la distribución y eficacia del surfactante.
- *¿Qué dosis usar?:* hay pocos estudios que analicen la dosis a administrar. Se ha visto que Survanta, es más efectivo a 120 mg/kg que a 60 mg/kg y Curosurf, es más efectivo a 200 mg/kg que a 100 mg/kg. En el tratamiento profiláctico las dosis efectivas pueden ser menores que en el tratamiento de rescate con un síndrome neonatal instaurado y con inhibidores del surfactante presentes en los espacios alveolares.

- *¿Cuántas dosis?*: en los casos de SDR neonatal con requerimientos mantenidos de oxígeno de al menos un 30% y /o ventilación mecánica en las primeras 72 horas de vida pueden ser necesarias dosis repetidas de surfactante (ambos, Survanta, o Curosurf,, a 100 mg/kg); hasta un máximo de 3. Un mayor número de dosis o su aplicación más allá del tercer día de evolución no parece tener ningún beneficio. Cuando se precisa la administración de más de una dosis, ésta se suele repetir con un intervalo mínimo de 2 horas y, más comúnmente, entre 4 y 6 horas respecto de la primera dosis.
- *¿Tratamiento profiláctico o de rescate?*: los últimos meta-análisis muestran que el empleo profiláctico en menores de 30 semanas de EG reducen la mortalidad, tanto precoz como tardía, y la incidencia de síndrome neonatal, neumotórax, y enfisema intersticial. No hay diferencias en cuanto a la presencia de DAP, enterocolitis necrotizante, retinopatía de la prematuridad, hemorragia intraventricular severa o EPC. La revisión Cochrane de 2001 indica que, por cada 100 niños tratados profilácticamente, se evitan dos neumotórax y cinco muertes y que, por otro lado, el empleo profiláctico del surfactante en todos los menores de 32 semanas de EG, supondría tratar a dos veces más niños que si se empleara el surfactante como tratamiento de rescate. Así pues ambas aproximaciones tiene sus pros y sus contras y la decisión del empleo profiláctico o de rescate del surfactante se debe hacer en función de la existencia o no de personal entrenado y de la mortalidad específica en cada centro. Eso sí, una vez evaluada la necesidad de surfactante, parece claro que retrasos en la administración de rescate, incluso de minutos o pocas horas, puede suponer un pronóstico claramente peor que su administración inmediata.
- **Manejo ventilatorio**: los objetivos del manejo ventilatorio son mantener una adecuada oxigenación y ventilación tratando de minimizar el volu y barotrauma inducido por la ventilación mecánica. Desde el punto de vista gasométrico, se ha de evitar el pH por debajo de 7,25 (puesto que se considera que el metabolismo celular se altera en estado de acidosis); la PaO<sub>2</sub> debe mantenerse entre 50 y 80 mmHg y la PaCO<sub>2</sub> entre 37 y 60 mmHg (idealmente entre 45 y 55 mmHg) siempre que el pH se mantenga por encima de 7,25

El síndrome neonatal se caracteriza por una disminución de la compliance pulmonar y de la capacidad residual funcional. Tras la administración de surfactante la oxigenación mejora rápidamente debido a que mejora la capacidad residual funcional y se reclutan zonas atelectásicas; esta mejora en el volumen pulmonar hace que aumente la superficie disponible para el intercambio gaseoso. Por el contrario, los cambios en la compliance ocurren más gradualmente. Es fundamental saber interpretar estos cambios para poder iniciar de forma precoz el descenso de los parámetros programados en el respirador y evitar en la medida de lo posible el daño secundario que éste produce. En este mismo contexto, tras la administración de surfactante, en muchas unidades se realiza la extubación precoz (en menos de una hora) a un sistema nasal de presión positiva continua de distensión (CPAP nasal) si los requerimientos de oxígeno y el esfuerzo respiratorio espontáneo del pequeño son adecuados. En cuanto a la ventilación mecánica invasiva, actualmente existen numerosas modalidades de asistencia respiratoria tanto convencional (SIMV, A/C, VG, PS, etc.) como de alta frecuencia. Sin embargo, hasta el momento, ningún estudio ha demostrado, con potencia estadística suficiente, que una modalidad sea claramente superior a otra en el manejo del síndrome neonatal y en la disminución de sus secuelas. En general, en la mayoría de las unidades españolas, se emplea la ventilación de alta frecuencia como terapia de rescate cuando la ventilación convencional falla o se complica con escape aéreo. En el caso de ventilación mecánica convencional se tiende al manejo con picos de presión inspiratoria (PIP) y tiempos inspiratorios bajos, presión al final de la espiración (PEEP) entre 3 y 6 cm de H<sub>2</sub>O y frecuencias respiratorias altas para tratar de "sincronizar" el respirador a la frecuencia espontánea del niño y mantener un adecuado volumen minuto. Con ello se trata de minimizar el riesgo de enfisema intersticial y EPC. Sin embargo, cualquier forma de ventilación mecánica invasiva ejercida sobre un pulmón inmaduro provoca daño en mayor o menor medida; es por ello que en los últimos años han surgido con fuerza (sobre todo a través de la escuela nórdica) las técnicas de ventilación mecánica no invasiva, en concreto la CPAP nasal. Existen estudios que parecen indicar que su aplicación de

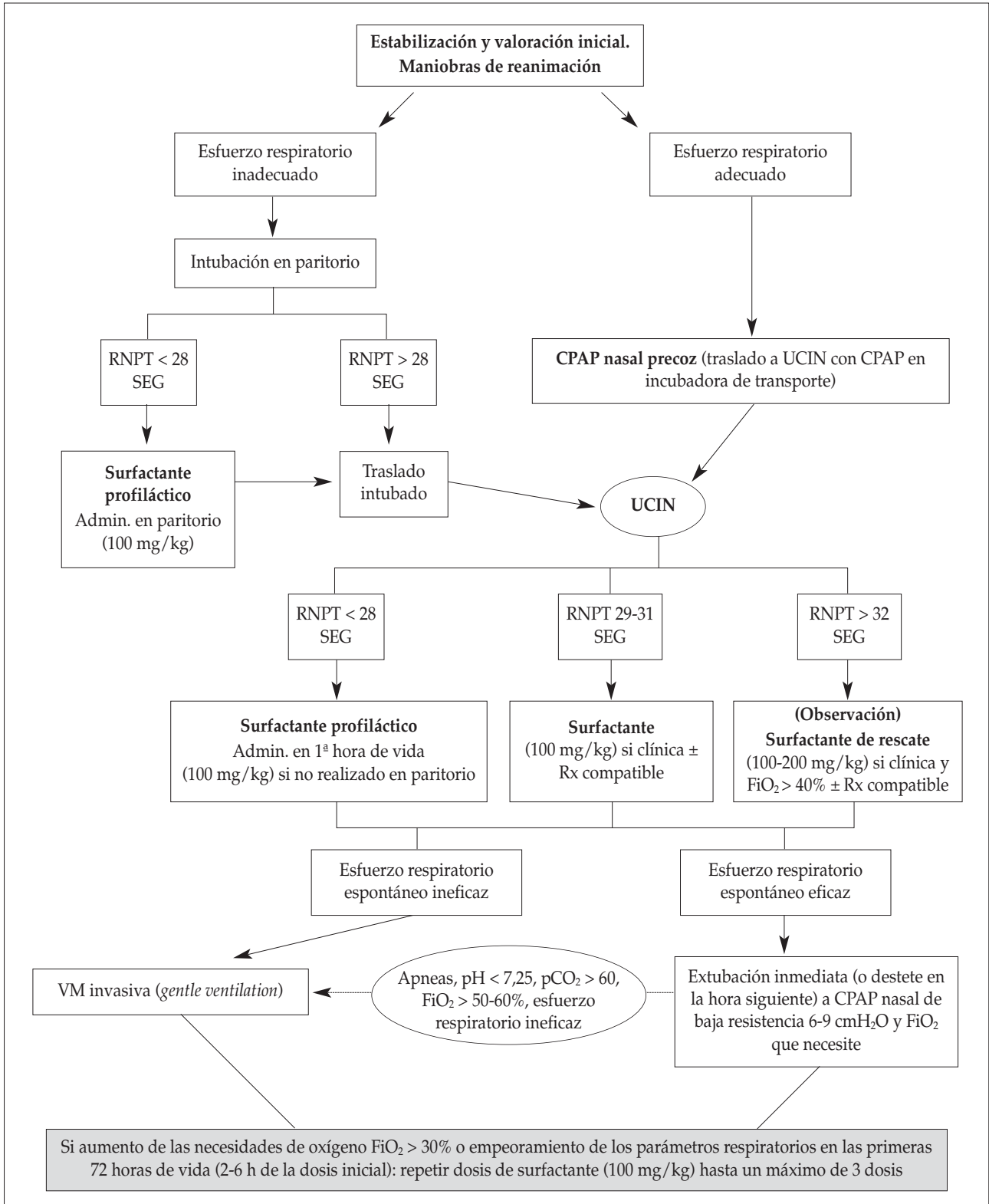


Figura 1. Algoritmo de actuación

una manera precoz (desde la sala de reanimación en paritorio) disminuye la necesidad de ventilación mecánica y la administración de surfactante. Por otro lado, la extubación precoz tras administración de surfactante (ya sea profiláctico o de rescate) a CPAP, además de disminuir los días de ventilación mecánica con su consiguiente daño, parecen disminuir los días de oxigenoterapia y la EPC (necesidad de oxígeno a las 36 semanas de EG). En el caso de precisar  $FiO_2$  superior al 50-60%, apneas y/o pH inferior a 7,25 con  $PaCO_2$  elevada se considerará fracaso de la extubación y se procederá a intubación y ventilación mecánica invasiva. De momento, los nuevos sistemas de ventilación no invasiva con CPAP nasal de baja resistencia asociado a ventilación mandatoria sincronizada intermitente (SIMV) no parecen haber demostrado una clara ventaja respecto a la CPAP aislada.

- **Otros tratamientos:** desde finales de los 90 se llevan haciendo estudios sobre los potenciales efectos beneficiosos del empleo de óxido nítrico inhalado en prematuros con SDR neonatal con hipoxemia refractaria y sobre los posibles beneficios en la prevención de la EPC. Hasta el momento no hay datos suficientes para recomendar su empleo en ninguno de estos dos casos si bien existen ensayos multicéntricos y randomizados actualmente en marcha que pueden en breve cambiar esta recomendación. Otros tratamientos como los suplementos con inositol o el empleo de  $\beta_2$ -agonistas inhalados se encuentran en fase de experimentación.
- **Bueno... y con todo esto ¿Qué?** Como se puede apreciar en cuanto al manejo de estos pacientes, tanto en el empleo de surfactante como en el manejo ventilatorio no existe un consenso claro y probablemente lo correcto sea la aplicación de una pauta u otra en función de la experiencia y los resultados de cada centro. Como hemos querido reflejar en la Figura 1, nuestro protocolo de actuación tiene una orientación mixta; en los menores de 28 semanas administramos surfactante en paritorio si allí precisa intubación o en la primera hora de vida cuando llega a la unidad y está estabilizado (si es posible con control radiológico previo) si no la ha precisado. En el grupo de 28 a 31 semanas de EG, se administra surfactante en el momento que hay criterios clínicos y radiográficos de SDR neonatal independientemente de la necesidad de  $FiO_2$  que precise y, en los mayores de 31 semanas de EG,

administramos surfactante con criterios clínicos y radiográficos de SDR y necesidades de  $FiO_2$  mayores del 40%.

En todos los casos, independientemente de la EG, si la situación respiratoria del niño y su esfuerzo respiratorio espontáneo son adecuados, se extuba de manera inmediata a CPAP nasal de baja resistencia con la  $FiO_2$  que precise y con 6-9 cm de  $H_2O$  de presión, reintubando si cumple los criterios expuestos en el texto anterior.

Si las necesidades de oxígeno se vuelven a incrementar por encima del 30% o empeoran los parámetros ventilatorios con patrón radiológico de síndrome, se administran hasta un máximo de 3 dosis de surfactante en las primeras 72 horas de vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Valls A, López de Heredia J, Román L, López MC. Síndrome de dificultad respiratoria idiopático o enfermedad de membranas hialinas. En: Vento M, Moro M (eds). De Guardia en Neonatología. 1ª edición. Madrid: Sociedad Española de Neonatología, 2003. p. 277-283.
2. Rodríguez RJ. Management of respiratory Distress Syndrome: An update. *Respir Care* 2003; **48**(3): 279-286.
3. Canadian Paediatric Society. Recommendations for neonatal surfactant therapy. *Paediatr Child Health* 2005; **10**(2): 109-116.
4. Ni Chonghaile M, Higgins B, Laffey JG. Permissive hypercapnia: role in protective lung ventilatory strategies. *Curr Opin Crit Care* 2005; **11**(1): 56-62.
5. Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR, Finer N, Sekar K; North American Study Group. A randomised, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Am J Perinatol* 2004; **21**(3): 109-119.
6. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane database Syst Rev* 1999; Issue 4.
7. Soll RF. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane database Syst Rev* 1999; Issue 2.
8. Soll RF, Blanco F. Natural Surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane database Syst Rev* 2001; Issue 2.
9. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane database Syst Rev* 2001; Issue 2.
10. Stevens TP, Blenow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for RDS. *Cochrane database Syst Rev* 2004; Issue 3.