

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA EN EL NEONATO: DEL DESARROLLO EMBRIONARIO AL MANEJO DE TERAPIA INTENSIVA

NEWBORN RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME:

FROM EMBRYONIC DEVELOPMENT TO THE INTENSIVE CARE MANAGEMENT

**Sergio Arturo Piña-Zarrabal, *Diego Aguilar-Romero, **Dr. Rafael. Martínez-Vázquez.*

**Médico Interno de Pregrado, egresado de la Universidad de Sonora, Departamento de Medicina. Autor de correspondencia: (sergiopina97@gmail.com)*

***Pediatra del Hospital Infantil del Estado de Sonora y Hospital Gineco-Pediátrico del Instituto Mexicano del Seguro Social.*

RESUMEN

El nacimiento de un bebé prematuro conlleva importantes repercusiones al sistema de salud, ya que sus complicaciones se asocian de manera estrecha con la mortalidad infantil. La patología respiratoria destaca por ser la principal causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes, siendo el Síndrome de Dificultad Respiratoria por déficit de surfactante la patología que se presenta con mayor frecuencia.

El sustrato fisiopatológico de esta enfermedad es la deficiencia cualitativa y cuantitativa de surfactante pulmonar, un complejo de fosfolípidos y proteínas que reduce la tensión superficial dentro del alvéolo. El pulmón inmaduro, que carece de los niveles adecuados de esta sustancia, sufre de colapso de las estructuras alveolares, lo cual impide un adecuado intercambio gaseoso y concluye en niveles bajos de oxígeno en la sangre.

La sospecha inicial es meramente clínica, con signos de dificultad respiratoria que pueden ser fácilmente identificados desde la sala de parto, siendo los más destacables taquipnea, aleteo nasal, quejido espiratorio y retracciones intercostales, subcostales y/o subxifoideas. El diagnóstico se integra con una radiografía de tórax, la cual tiende a mostrar un clásico patrón reticulogranular con vidrio despolido.

El manejo de estos pequeños pacientes se centra en tres pilares, siendo el central la inducción de maduración pulmonar con la administración de corticoesteroides a aquellas embarazadas con riesgo de parto pretérmino. Aunado a esto, el uso de presión positiva y surfactante exógeno ha cambiado por completo el pronóstico de estos pacientes, el cual es cada vez más prometedor.

Palabras Clave: *Dificultad respiratoria, neonato, surfactante.*

ABSTRACT

The birth of a premature baby carries important repercussions for the health system, since its complications are closely associated with infant mortality. Respiratory pathology stands out for being the main cause of morbidity and mortality in these patients, being the Respiratory Distress Syndrome due to surfactant deficiency the pathology that occurs most frequently.

The pathophysiological substrate of this disease is the qualitative and quantitative deficiency of lung surfactant, a complex of phospholipids and proteins that reduces surface tension within the alveoli. The immature lung, which lacks the adequate levels of this substance, suffers from collapse of the alveolar structures, which avoids an adequate gas exchange and ends in low levels of oxygen in the blood.



The initial suspicion is purely clinical, with signs of respiratory distress that can be easily identified from the delivery room, the most notable of which are: tachypnea, nasal flaring, expiratory whining and intercostal, subcostal and subxiphoid retractions. The diagnosis is integrated with a chest x-ray, which tends to show a classic reticulogranular pattern with ground glass appearance.

The management of these patients focuses on three pillars, the central one being the induction of lung maturation with the administration of corticosteroids to pregnant women at risk of preterm delivery. In addition to this, the use of positive pressure and exogenous surfactant has completely changed the prognosis of these patients, which is increasingly promising.

Keywords: *Respiratory distress, neonate, surfactant.*

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud, cada año nacen aproximadamente 15 millones de bebés prematuros, es decir, antes de las 37 semanas de gestación o antes de los 259 días de vida después del último día del periodo menstrual (1, 2). Esta condición se asocia de manera estrecha con al menos un tercio de todas las muertes infantiles en Estados Unidos (3), y se considera la segunda causa de muerte en los niños menores de cinco años (4).

Dentro de las complicaciones que afectan típicamente a los prematuros, destaca de manera importante la patología respiratoria, considerada como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el recién nacido pretérmino (5). Dentro de este grupo de enfermedades, la que se presenta con mayor frecuencia es el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, una patología caracterizada por la inmadurez del desarrollo pulmonar, característica del bebé prematuro (6).

Por definición, el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), antes conocido como enfermedad de membranas hialinas, es una enfermedad común del recién nacido pretérmino, causada esencialmente por la deficiencia de surfactante en un pulmón inmaduro (7).

El principal componente y sustrato fisiopatológico de la enfermedad es la deficiencia cualitativa y cuantitativa de surfactante alveolar, lo que causa el desarrollo de atelectasia pulmonar difusa y finalmente, un intercambio gaseoso inadecuado (6).

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El SDR destaca por ser la causa más común de distress respiratorio en bebés prematuros, correlacionándose con la inmadurez estructural y funcional de los pulmones (8). Tan solo en 2016, en nuestro país se presentaron aproximadamente 82.000 casos de nacimientos con anomalías, siendo el SDR la tercera causa de mayor frecuencia, con 4.996 casos (9).

Su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional, de tal manera que, entre menos semanas de gestación, mayor es la posibilidad de desarrollar esta enfermedad (7). Definitivamente la población más afectada son los bebés pretérmino, siendo así más común en aquellos menores de 28 semanas de gestación; ocurre en 1/3 de todos los pretérmino entre 28 y 34 semanas, y en menos del 5% de los mayores de 34 semanas (8). Basados en datos del EuroNeoNet, un sistema de información europeo sobre los recién nacidos, se puede constatar la relación que tiene la prematuridad con la incidencia de SDR; en 2010 se mostró una incidencia del 92% en los bebés de 24 a 25 SDG, 88% en los de 26 a 27 semanas, 76% a las 28 a 29 semanas y de 57% a las 30 a 31 semanas (10).

Además de la prematuridad, se han denotado algunos otros factores de riesgo importantes, tales como el sexo masculino y ser hijo de madre diabética, lo cual puede aumentar hasta 6 veces el riesgo de que aparezca la enfermedad (8). Un estudio de casos y controles con 205 pacientes con SDR encontró co-



mo los mayores factores de riesgo la cesárea electiva (OR 8.74), asfixia perinatal severa (OR 6.99), pequeño para edad gestacional (OR 6.22) e infección materno-fetal (OR 5.34) (11).

FISIOPATOLOGÍA

Parte esencial para tener un entendimiento total de la fisiopatología de esta enfermedad es reconocer elementos del desarrollo normal del pulmón fetal (figura 1), recordando que la etiología central del síndrome es la actividad inadecuada del surfactante, secundaria a la inmadurez pulmonar (7).

Fase embrional

El pulmón inicia a las 4 semanas a partir de una evaginación del intestino anterior, que se denomina como divertículo respiratorio o esbozo pulmonar (12). Posterior a esto comienzan a ocurrir divisiones de la vía aérea, además del desarrollo de conexiones hiliares entre la vía aérea y la circulación pulmonar (13).

Fase pseudoglandular

Durante esta fase ocurren de 15 a 20 divisiones de la vía aérea, desde los bronquios segmentarios hasta los terminales. Al final de esta etapa, la vía aérea está rodeada por mesénquima, la cual incluye pequeños vasos sanguíneos (7).

Fase canalicular

Durante esta fase ocurre la transición de pulmón pre-viable a pulmón potencialmente viable, gracias a la formación de la región de intercambio gaseoso (7). Para la semana 20 a 22 están presentes las células alveolares tipo I y tipo II (13), estas últimas con la formación de cuerpos lamelares citoplasmáticos, cuya presencia indica la producción de surfactante (7).

Fase sacular

A partir del último trimestre hay un gran potencial para viabilidad, gracias a que el intercambio gaseoso es posible por la presencia de formas grandes y primitivas de lo que posteriormente serán alvéolos (7, 12). El número de alvéolos crece de manera dra-

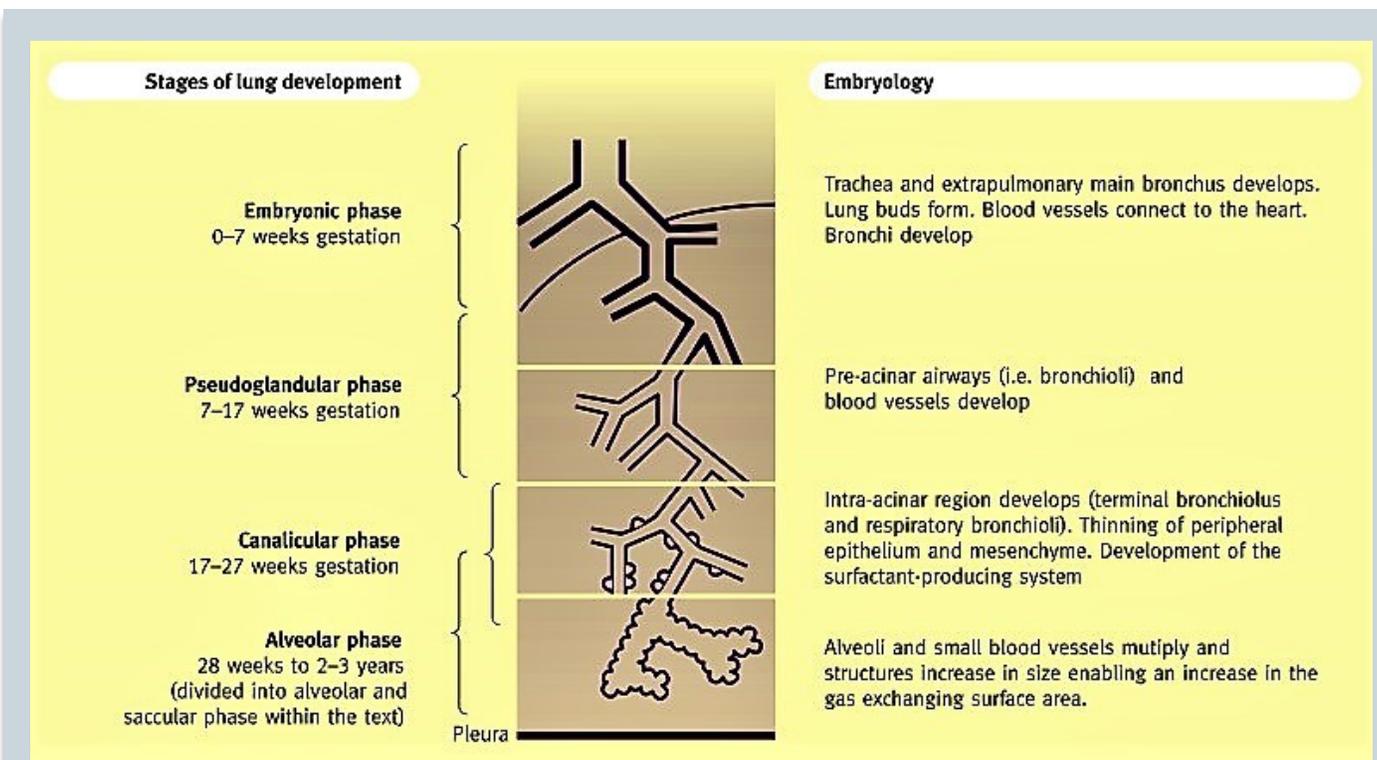


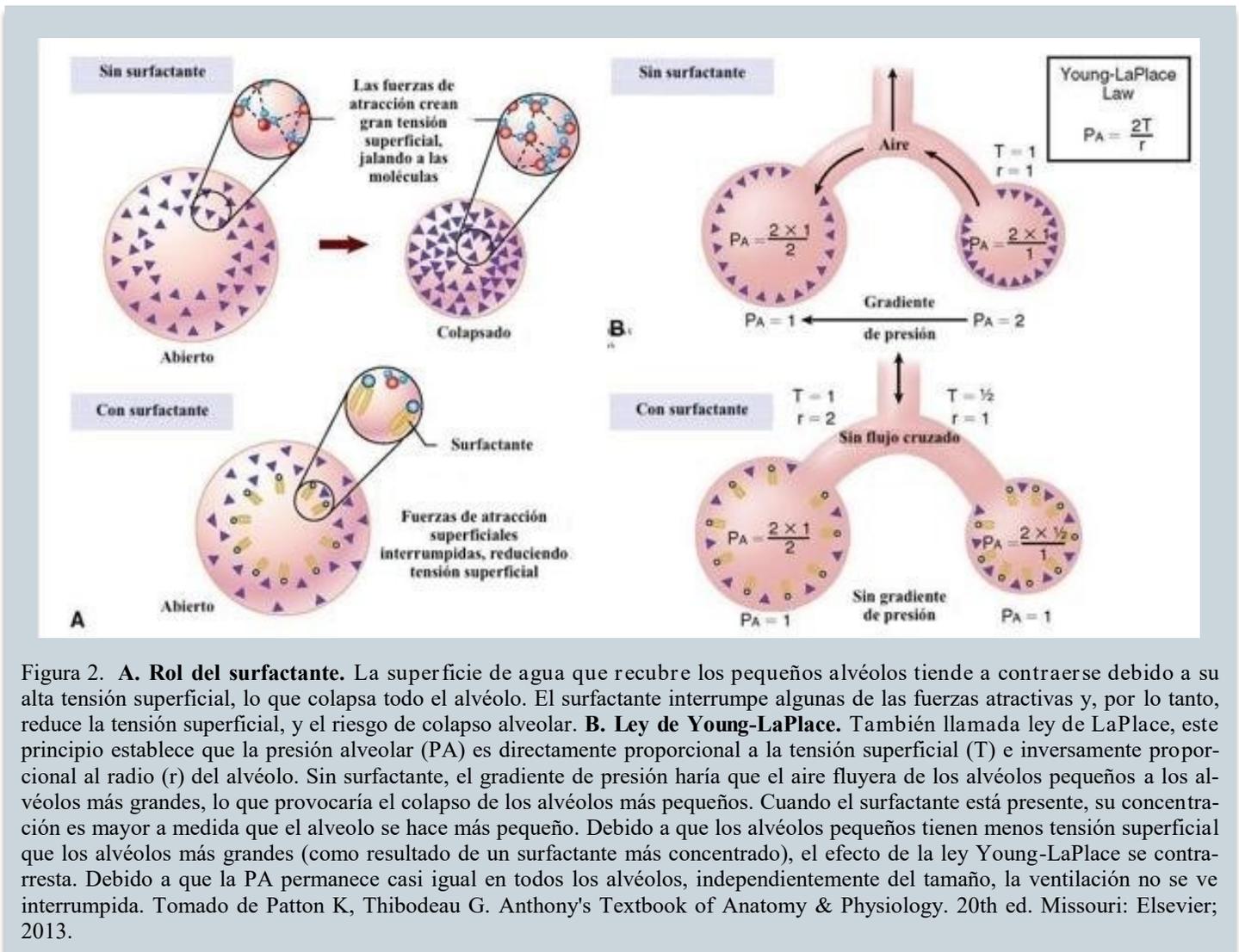
Figura 1. Etapas embrionarias del desarrollo pulmonar. Destaca la fase canalicular, donde inicia la proliferación de las células productoras de surfactante. Tomado de Holme y Chetcuti, 2012 (13).

mática, incrementando de 0 en la semana 32 a entre 50 y 150 millones por pulmón en un bebé de término (7).

El sustrato fisiopatológico de este síndrome recae finalmente en la deficiencia de surfactante, un complejo mixto de fosfolípidos y proteínas sintetizado en las células alveolares tipo II; esta sustancia es la encargada de reducir la tensión superficial en la interfase aire-líquido de los alvéolos, previniendo así el colapso de estas estructuras al final de la espiración (6). En síntesis, el surfactante interrumpe las fuerzas de atracción entre moléculas, reduciendo así la tensión superficial; en su ausencia, las grandes fuerzas de atracción crean una enorme tensión que termina por cerrar el alvéolo (14).

La composición del surfactante es de 90% lípidos (principalmente fosfolípidos) y 10% de proteínas (7). Dentro de los lípidos, aproximadamente 70% corresponden a especies de fosfatidilcolina, siendo el principal componente la dipalmitoilfosfatidilcolina (14). Este último es considerado el principal componente encargado de reducir la tensión superficial alveolar (7).

Por otro lado, el 10% restante del surfactante se compone de 4 proteínas, denominadas proteína surfactante A, B, C y D, abreviadas como SP por sus siglas en inglés. Las proteínas hidrofílicas SP-A y SP-D destacan por su función inmune innata, ya que logran unirse a patógenos para que estos sean posteriormente fagocitados (14).



En los bebés prematuros, la deficiencia de surfactante es la etiología primaria de SDR, ya que la pérdida de este componente lleva a un incremento en la presión necesaria para mantener el alvéolo abierto (7), es decir, entre menos surfactante, más colapso alveolar. El modelo que mejor ilustra como funciona el alvéolo y sus presiones es la ley de LaPlace (figura 2), la cual establece que la presión necesaria para mantener una esfera (el alvéolo) abierta es directamente proporcional a la tensión superficial e inversamente proporcional al radio de la esfera (15). De esta manera, en el bebé pretérmino, que carece de surfactante, la tensión superficial es alta y el radio alveolar es bajo, sobre todo al terminar de expulsar el aire que contiene, es decir, al final de la espiración; esto conlleva a que la presión necesaria para mantener el alvéolo abierto sea extraordinariamente alta (7, 15). Si esta presión no puede ser generada, el alvéolo se colapsa, generando un desequilibrio en el cociente de ventilación y perfusión de los alvéolos, ya que estos continúan con riego sanguíneo, mas no están ventilados, dando como resultado atelectasias e hipoxemia (13).

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas del SDR son resultado de una función pulmonar anormal y de la hipoxemia secundaria a esta, y tiende a presentarse dentro de los primeros minutos u horas después del parto (7). El paciente casi siempre es pretérmino y se presenta con los signos clásicos de dificultad respiratoria, que incluyen taquipnea ($FR > 60$), aleteo nasal, quejido espiratorio, retracciones intercostales, subcostales y/o subxifoideas, y cianosis (7, 16). Cada una de las manifestaciones clínicas mencionadas tiene su raíz en la falta de oxígeno en el organismo secundaria al colapso de los alvéolos, que necesitan de altísimas presiones para mantenerse abiertos. Por ejemplo, el aleteo nasal refleja el uso de músculos respiratorios accesorios, mientras que el quejido espiratorio resulta de la exhalación a través de una glotis parcialmente cerrada, que a su vez trata de aumentar la presión al final de la espiración (7).

DIAGNÓSTICO

La sospecha inicial para integrar el diagnóstico de SDR es meramente clínica, basada en los datos de dificultad respiratoria clásicos, tales como el quejido espiratorio, taquipnea y retracciones, además de la necesidad de oxígeno suplementario, que se presentan en conjunto en el neonato prematuro justo después de su nacimiento (8, 17). Aunado a la clínica

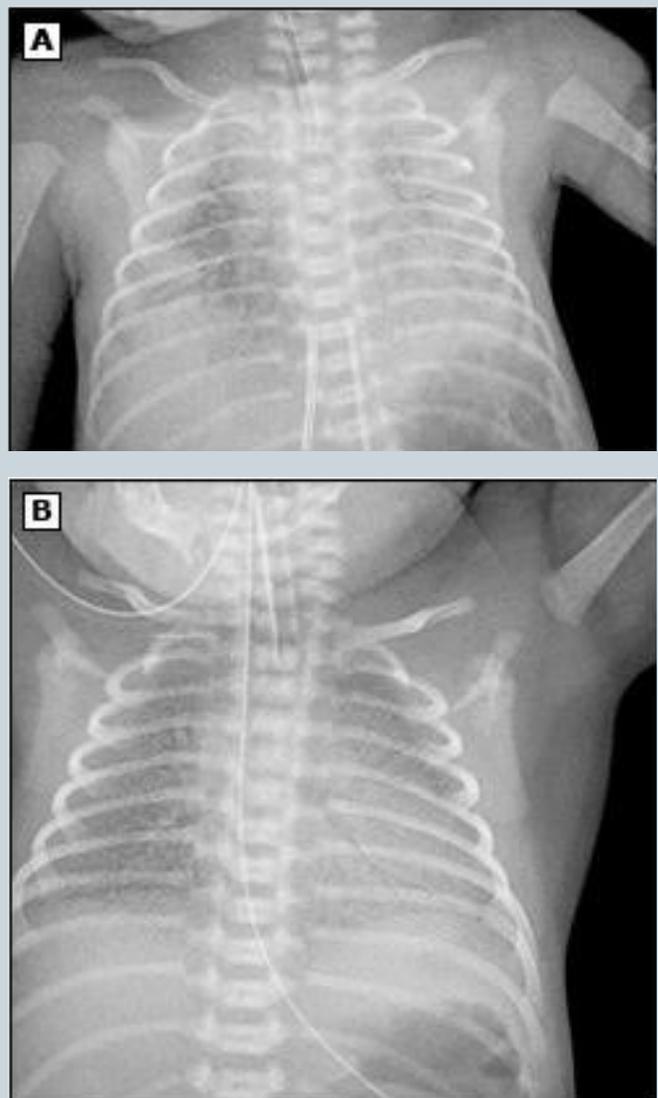


Figura 3. Dos radiografías que demuestran el síndrome de dificultad respiratoria neonatal grave (A) y moderado (B). Ambos demuestran los bajos volúmenes pulmonares característicos y la apariencia difusa del vidrio esmerilado reticulogranular con broncogramas aéreos. Tomado de: Martin R 2020 (7).

nica, el diagnóstico puede confirmarse con la radiografía de tórax, estudio necesario para todo bebé con dificultad respiratoria en el periodo neonatal (18).

Las características esenciales de la radiografía en SDR son bajo volumen pulmonar y el clásico aspecto difuso reticulogranular de vidrio esmerilado con broncograma aéreo (7, 19) (figura 3). Este patrón radiográfico resulta de la combinación de atelectasias alveolares contrastando con una vía aérea que aún contiene aire (18).

Finalmente, algunos otros elementos que no son exclusivos de este síndrome, pero que apoyan su diagnóstico, son la dependencia de oxígeno en las primeras 24 horas en ausencia de otras causas, la falta de signos de infección (13), además de gasometrías arteriales mostrando hipoxemia y niveles elevados de CO₂ (7, 16).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Otras posibilidades diagnósticas que deben considerarse al sospechar SDR son otras causas de dificultad respiratoria en el neonato, que se distinguen por su presentación clínica y/o hallazgos radiográficos (7).

Taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN)

Este desorden del parénquima pulmonar se caracteriza por edema alveolar causado por la eliminación retardada del líquido pulmonar fetal, que a su vez resulta en una disminución de la distensibilidad pulmonar (20, 21).

En comparación con el SDR, la TTRN tiende a verse más en bebés maduros con ciertos factores de riesgo, tales como parto por cesárea y madre diabética (22). Se presenta como un cuadro de dificultad respiratoria leve y que mejora rápidamente al manejo de soporte e intervención mínima en 2 o 3 días (18, 22). La radiografía se caracteriza por volumen pulmonar normal, acompañado de congestión parahiliar, opacidades intersticiales difusas, fluido en las fisuras interlobulares y en ocasiones, derrame pleural (16, 18, 22).

Neumonía bacteriana

La neumonía es una infección del tracto respiratorio inferior que se caracteriza por la inflamación de los sacos alveolares. Se clasifica como neumonía congénita cuando el agente microbiológico invasor se adquiere a través de una infección transplacentaria o evoluciona a partir de la adquisición del patógeno durante el paso a través del canal de parto (23).

Los factores de riesgo más comunes, y que pueden ayudar a sospechar de este diagnóstico, son infección materna y ruptura de membranas prolongada (16, 24). La neumonía generalmente se presenta como una enfermedad sistémica con dificultad respiratoria progresiva, que puede o no cursar con hipoxia y cambios en la temperatura corporal (24). Otros hallazgos menos específicos son ictericia, apnea, letargia e inhabilidad para comer (23). La diferenciación entre esta enfermedad y el SDR es complicada, ya que tienden a presentarse de manera similar, con escasos cambios en la radiografía, tales como opacidades alveolares bilaterales, que son más sugestivos de neumonía (18, 24).

Fuga aérea

La fuga de aire pulmonar ocurre con mayor frecuencia en el período neonatal que en cualquier otro momento de la vida. Tiene lugar cuando el aire escapa del pulmón hacia espacios extraalveolares donde normalmente no está presente. Los trastornos resultantes dependen de la ubicación del aire. Las condiciones más comunes son neumotórax, neumomediastino, enfisema intersticial pulmonar y neumopericardio (25, 26).

De esta manera, la fuga a la cavidad pleural, o neumotórax, ocurre de manera espontánea en alrededor de 1% de los neonatos, y tiende a presentarse de manera similar al SDR (20). A la exploración física se denotan ruidos respiratorios asimétricos entre un hemitórax y otro, siendo el principal diferencial la radiografía de tórax (20, 26).

Cardiopatía congénita cianótica

La cianosis hace referencia a la decoloración azulosa de los tejidos cuando el nivel absoluto de hemo-



globina reducida rebasa los 3 g/dL en los capilares (27). Este fenómeno puede presentarse en neonatos con una serie de malformaciones cardíacas caracterizadas por la pobre oxigenación de la sangre, típica de las comunicaciones del corazón derecho con el izquierdo (20, 28).

Esencialmente, la mayoría de los pacientes con cardiopatías congénitas tienen una dificultad respiratoria más leve, comparada con la de los pacientes con SDR (27). Además, se diferencia de esta patología por su ausencia de hallazgos en la radiografía, principalmente por no presentar el clásico patrón reticulogranular en vidrio despulido (20, 27).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

El manejo de los bebés con síndrome de dificultad respiratoria se basa en tres importantes pilares, que van desde un manejo antes del parto, al detectar el riesgo de inmadurez, hasta el uso de fármacos que revolucionaron el pronóstico de estos pacientes.

En términos generales, los objetivos se concentran en obtener niveles de oxigenación y ventilación óptimos, idealmente con ventilación no invasiva, al igual que prevenir barotrauma y exposición excesiva a oxígeno (20).

Corticoesteroides prenatales

En un artículo emblemático, publicado en 1972 por la Academia Americana de Pediatría, Liggins and Howie demostraron que un solo curso de corticoesteroides prenatales administrado a mujeres con riesgo de parto pretérmino reduce la incidencia y la severidad de síndrome de dificultad respiratoria, así como la mortalidad (29). Desde entonces, más de 20 ensayos clínicos aleatorizados han confirmado dichos hallazgos (30).

La administración prenatal de corticoesteroides acelera el desarrollo de los neumocitos tipo 1 y tipo 2, dando pie a cambios estructurales y bioquímicos que mejoran la fisiología pulmonar y por ende el intercambio gaseoso (29). Más específicamente, la inducción de la maduración de los neumocitos tipo 2 aumenta la producción de surfactante, por medio del aumento en la producción de las proteínas y

enzimas necesarias para la síntesis de este vital complejo (29, 31).

A pesar de la realización de múltiples ensayos clínicos para determinar el mejor momento para iniciar este tratamiento, no se tiene un consenso preciso; sin embargo, se acepta que toda mujer embarazada entre 22 a 34 semanas de gestación, con riesgo de parto pretérmino en los próximos 7 días, debe de recibir corticoesteroides para inducir la maduración pulmonar del producto (10, 29, 30). Por otro lado, la selección de los embarazos en riesgo se basa muchas ocasiones en ojo clínico, conociendo los escenarios que implican un parto prematuro, tales como la preeclampsia o una ruptura prematura de membranas (32).

La evidencia del beneficio de recibir corticoesteroides antes de las 34 semanas de gestación es abrumadora (30), sin embargo, no se ha logrado replicar el beneficio de administrar este tratamiento en embarazos de más de 34 semanas (10). La eficacia máxima ocurre cuando el parto sucede después de 24 horas, pero antes de 7 días de la administración del corticoesteroide, ya que fuera de este período, la acción del fármaco es incompleta (10, 29).

En cuanto al corticoesteroide de elección, tanto la betametasona como la dexametasona han probado ser efectivas para la inducción de la maduración pulmonar, considerando ambos fármacos como válidos (10, 29). A pesar de esto, algunas guías recomiendan más el uso de betametasona, ya que la evidencia de su efectividad a largo plazo es más sólida y completa que la de la dexametasona, además de contar con un esquema de aplicación más sencillo (29). Dicha posología consiste en dos dosis de 12 mg intramuscular cada 24 horas, mientras que la de la dexametasona corresponde a cuatro dosis de 6 mg IM cada 12 horas (29, 33).

Presión positiva en la vía aérea

Tomando en cuenta a las atelectasias, es decir, el colapso de los alvéolos, como la consecuencia más importante de la falta de surfactante, tiene sentido que parte del manejo de los bebés con SDR sea brindar un soporte respiratorio que prevenga y reduzca atelectasias. Esto se logra por medio de pre-



sión positiva de manera continua en la vía aérea, manteniendo los alvéolos abiertos, sobre todo al final de la espiración (10, 34).

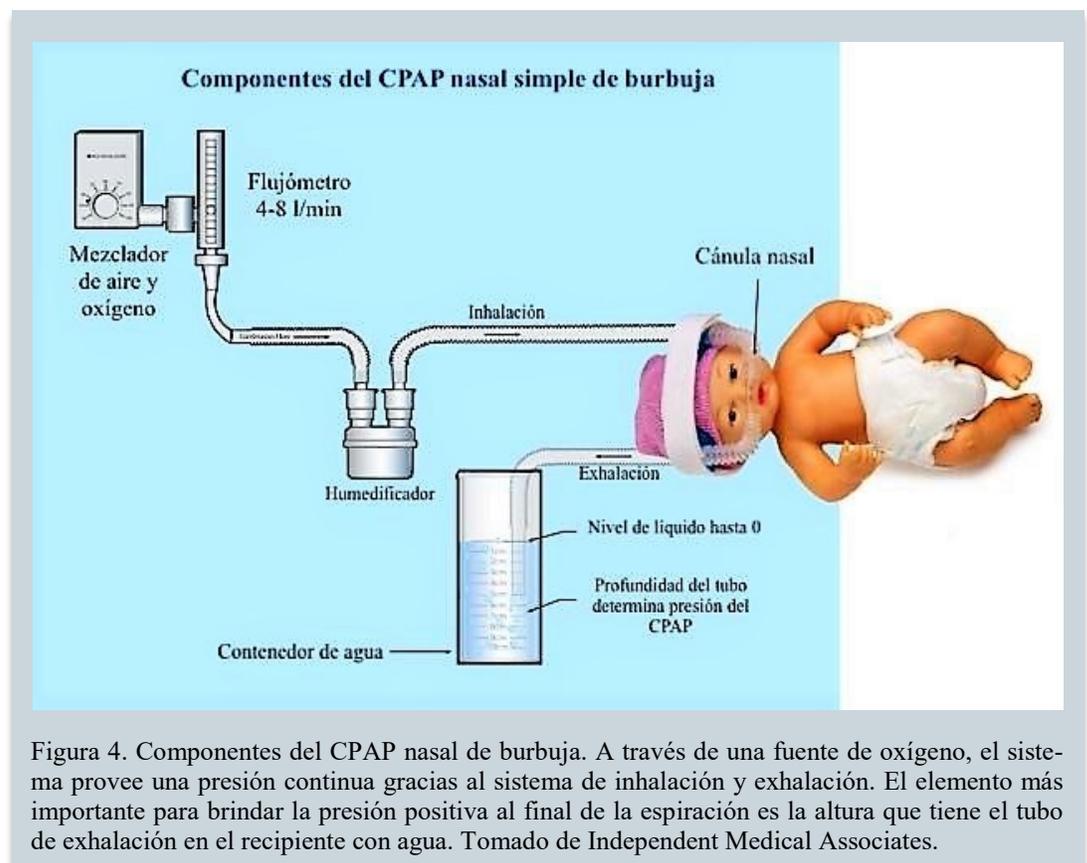
En la actualidad, modalidades menos invasivas que la intubación con ventilación mecánica han tomado el protagonismo como intervención inicial para proveer la necesitada presión positiva (10, 32, 34). La más recomendada es el CPAP nasal, del inglés *Continuous Positive Airway Pressure*, que consiste de un sistema que brinda presión de manera constante a través de puntas nasales (34, 35).

Dado el contexto socioeconómico de nuestro país, el modelo específico de CPAP nasal más relevante es el de burbuja (figura 4), un sistema simple que consta de una parte inspiratoria y otra espiratoria, esta última sumergida en un recipiente con agua, cuya profundidad determina la presión positiva al final de la espiración (PEEP) (36).

A pesar de que el CPAP es considerado en todas las guías como el primer paso en la asistencia ventilatoria de todos los pacientes con SDR (10, 33, 34), algunos bebés requieren de un manejo más invasivo al no responder adecuadamente al primer escalón. Los criterios para pasar de CPAP a intubación son 1) acidosis respiratoria (documentada con $\text{pH} < 7.2$ y presión parcial de CO_2 arterial > 60 mmHg), 2) hipoxemia (documentada con presión parcial arterial de oxígeno < 50 mmHg o cuando el bebé requiere de una $\text{FiO}_2 > 0.4$) y 3) apnea severa (34).

De esta manera, en los bebés que nacen con un impulso respiratorio fuerte y bajas necesidades de oxígeno, el CPAP nasal es el manejo de elección (34). Por otro lado, para los bebés que CPAP no es suficiente, o que se encuentran en franco paro respiratorio, es necesario el manejo avanzado de la vía aérea, siguiendo la normativa de Reanimación Cardiopulmonar Avanzada de la American Heart Association (34, 37).

La reanimación incluye un conjunto de técnicas y maniobras cuyo objetivo es restaurar definitivamente la circulación y la respiración espontáneas (37, 38). El primer paso de la reanimación es el control instrumental de la vía aérea y ventilación con oxígeno al 100%. En términos generales, el procedimiento para conseguir una vía aérea permeable procede con: 1) Apertura manual de la vía aérea, que se logra con la maniobra frentementón, 2) Introducción de cánula orofaríngea, la cual evita el prolapso de la lengua en la faringe, 3) Aspiración de secreciones y 4) Intubación endotraqueal (38).



Este último paso constituye no solo el método definitivo para asegurar la permeabilidad de la vía aérea, sino que también garantiza ventilación, oxigenación y presión positiva de manera efectiva (34, 38). La secuencia de intubación, según la AHA, comienza con ventilación con bolsa y mascarilla con oxígeno al 100%, al igual que monitorización continua con oximetría y electrocardiograma (38). Posteriormente se elige el calibre de tubo endotraqueal y se procede con la intubación, utilizando el laringoscopio para visualizar la glotis y poder introducir el tubo a la vía aérea (37, 38).

Tratamiento con surfactante

La terapia con surfactante revolucionó el manejo de los bebés con SDR, probando en varios ensayos clínicos su impacto en la reducción de la mortalidad (10, 29). En términos generales, existen diferentes tipos de surfactantes que se pueden emplear en los neonatos con SDR, incluyendo los sintéticos y naturales (10, 33). A pesar de que ambos preparados son efectivos, los derivados de pulmón animal han mostrado más beneficios en diversos ensayos comparativos contra los sintéticos (39).

El abordaje para iniciar con este innovador tratamiento es prácticamente como tratamiento de rescate para los bebés que no responden al CPAP nasal (10, 29), el cual es considerado el primer paso en el manejo del neonato con SDR. Por otro lado,

existe también la posibilidad de administrar el surfactante de manera profiláctica en los recién nacidos menores de 30 semanas (33), ya que se ha asociado a una disminución en las complicaciones derivadas de este padecimiento (10).

CONCLUSIÓN

La importancia del SDR reside en su impacto en la vida a futuro del bebé y su familia, ya que una pronta identificación de un parto pretérmino y de un prematuro con dificultad respiratoria puede mejorar significativamente su pronóstico a corto y largo plazo. A su vez, la enseñanza de este tema conlleva el aprendizaje y entendimiento de la fisiología pulmonar, la importancia de la clínica de dificultad respiratoria y la correcta interpretación de un simple y valioso estudio de imagen como lo es la radiografía de tórax.

Finalmente, es destacable el avance que representa la simplificación del manejo de estos pacientes en tres pilares, siendo el central una administración efectiva de corticoesteroides como inductores de la maduración pulmonar. De esta manera, elementos como el surfactante exógeno han revolucionado el pronóstico de los bebés que no responden de manera adecuada al manejo inicial, dando aun más esperanza al futuro de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Newborn & Child Health, Save the Children. Born too soon: the global action report on preterm birth. www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/en/ (Citado en mayo del 2020).
2. Cuidados del recién nacido prematuro sano hospitalizado. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2018 [Citado en mayo del 2020]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-362-18/ER.pdf>
3. Mandy G. Incidence and mortality of the preterm infant [Internet]. UpToDate. 2020 [Citado 16 mayo 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/incidence-and-mortality-of-the-preterm-infant?search=preterm&source=search_result&selectedTitle=3](https://www.uptodate.com/contents/incidence-and-mortality-of-the-preterm-infant?search=preterm&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)
4. Minguet-Romero R, Cruz-Cruz PR, Ruíz-Rosas RA, Hernández-Valencia M. Incidencia de nacimientos pretérmino en el IMSS (2007-2012). *Ginecol Obstet Mex* 2014;82:465-471.
5. Manejo del Recién Nacido Prematuro Sano en la Sala de Prematuros, México: Secretaría de Salud, 2010. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/362_GPC_ManejoRNprematuroensala/GER_NacidoSanoPrematuros.pdf
6. Tratamiento con surfactante en el Síndrome de dificultad respiratoria aguda del neonato pretérmino en segun-



- do y tercer nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 27 de junio del 2013. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/ISSSTE-308-13/ER.pdf>
7. Martin R. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of respiratory distress syndrome in the newborn [Internet]. UpToDate. 2020 [Citado 16 mayo 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-respiratory-distress-syndrome-in-the-newborn?search=rds&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H19
 8. Hermansen CL, Lorah KN. Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Physician*. 2007 Oct 1;76(7):987-94
 9. Manzanares J. Distribución geográfica de los casos por síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido en México: oportunidades para el diseño de estrategias de prevención. *Revista Gerencia y Políticas de Salud*, 2019, 18(36).
 10. Sweet D, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R et al. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants - 2013 Update. *Neonatology*. 2013;103(4):353-368.
 11. Liu J, Yang N, Liu Y. High-risk Factors of Respiratory Distress Syndrome in Term Neonates: A Retrospective Case-control Study. *Balkan Medical Journal*. 2014;33(1):64-68.
 12. Acuña M, Arce E, Baquero A, Bonilla W, Coto K, Guerrero L, et al. Embriología del desarrollo de los bronquios y el parénquima pulmonar. *Medicina Legal de Costa Rica*, vol. 27 (1), marzo 2010.
 13. Holme N, Chetcuti P. The pathophysiology of respiratory distress syndrome in neonates. *Paediatrics and Child Health*. 2012;22(12):507-512.
 14. Ashok Kumar J et al., Surfactants and their Role in Pharmaceutical Product Development: an Overview (2019) *J pharma pharmaceutics* 6(2): 72-82.
 15. Verma R. Respiratory Distress Syndrome of the Newborn Infant. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1995;50(7): 542-555.
 16. Pramanik A, Rangaswamy N, Gates T. Neonatal Respiratory Distress. *Pediatric Clinics of North America*. 2015;62(2):453-469.
 17. Kamath B, MacGuire E, McClure E, Goldenberg R, Jobe A. Neonatal Mortality From Respiratory Distress Syndrome: Lessons for Low-Resource Countries. *PEDIATRICS*. 2011;127(6):1139-1146.
 18. Liszewski M, Stanescu A, Phillips G, Lee E. Respiratory Distress in Neonates. Underlying Causes and Current Imaging Assessment. *Radiologic Clinics of North America*. 2017;55(4):629-644.
 19. Edwards M, Kotecha S, Kotecha S. Respiratory Distress of the Term Newborn Infant. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2013;14(1):29-37.
 20. Suprenant S, Coghlan M. Respiratory Distress in the Newborn: An Approach for the Emergency Care Provider. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*. 2016;17(2):113-121.
 21. Johnson K. Transient tachypnea of the newborn [Internet]. UpToDate. 2020 [Citado 16 mayo 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/transient-tachypnea-of-the-newborn?search=rds&topicRef=5055&source=see_link#H1
 22. Hagen E, Chu A, Lew C. Transient Tachypnea of the Newborn. *NeoReviews*. 2017;18(3):e141-e148.
 23. Zainudin Z, Kassim Z, Othman N. Congenital Pneumonia. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*. 2018;13(04):255-267.
 24. Speer M. Neonatal pneumonia [Internet]. UpToDate. 2020 [Citado 16 mayo 2020]. Recuperado de: https://www.uptodate.com/contents/neonatal-pneumonia?search=rds&topicRef=5055&source=see_link#H1
 25. Fernandes C. Pulmonary air leak in the newborn [Internet]. UpToDate. 2018 [Citado 16 mayo 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-air-leak-in-the-newborn?search=rds&topicRef=5055&source=see_link#H1
 26. Papoff P, Moretti C. Pulmonary Air Leakage in Newborns. *Neonatology*. 2016; 1-3
 27. Geggel R. Cardiac causes of cyanosis in the newborn. [Internet]. UpToDate. 2018. [Citado 16 mayo 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/cardiac-causes-of-cyanosis-in-the-newborn?search=rds&topicRef=5055&source=see_link#H12
 28. Tsuda T. Lecture Series of Congenital Heart Disease (1) "Cyanotic Congenital Heart Disease". 2016; *J Heart Cardiol* 2 (1): 1-5.
 29. Lee M, Guinn D. Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm delivery [Internet]. UpToDate. 2020 [Citado 12 Julio 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/antenatal-corticosteroid-therapy-for-reduction-of-neonatal-respiratory-morbidity-and-mortality-from-preterm-delivery?search=rds&topicRef=4997&source=see_link#H2439085154



30. 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.
31. Grier DG, Halliday HL. Effects of glucocorticoids on fetal and neonatal lung development. *Treat Respir Med*. 2004;3(5):295-306
32. Lockwood C. Preterm labor: Clinical findings, diagnostic evaluation, and initial treatment [Internet]. UpToDate. 2020 [Citado 12 julio 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/preterm-labor-clinical-findings-diagnostic-evaluation-and-initial-treatment?search=preterm&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
33. Diagnóstico y Tratamiento de Síndrome de Dificultad Respiratoria en el Recién Nacido. México: Secretaría de Salud; 2009.
34. Martin R. Prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants [Internet]. UpToDate. 2020 [Citado 13 julio 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-respiratory-distress-syndrome-in-preterm-infants?search=rds&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&displa
35. Ho JJ, Subramaniam P, Davis PG. Continuous distending pressure for respiratory distress in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD002271.
36. Baldursdottir S, Falk M, Donaldsson S, Jonsson B, Drevhammar T. Basic principles of neonatal bubble CPAP: effects on CPAP delivery and imposed work of breathing when altering the original design. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2020.
37. Sánchez, R., Cuentas, R. and Carreño, J., 2016. Reanimación cardiopulmonar avanzada en pediatría. *Precop SCP*, 6(4), pp.50-72.
38. Castellanos Ortega, A., Rey Galán, C., Carrillo Álvarez, A., López-Herce Cid, J. and Delgado Domínguez, M., 2006. Reanimación cardiopulmonar avanzada en pediatría. *Anales de Pediatría*, 65(4), pp.342-363.
39. Ardell S, Pfister RH, Soll R. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD000144.

