

## Fisiopatología con enfoque químico del Síndrome de dificultad respiratoria neonatal

## Pathophysiology with biochemical approach of neonatal respiratory distress syndrome

Yossimi S. Rodríguez-Martínez<sup>a</sup>, José A. Pérez-Hernández<sup>b</sup>  
Nadia I. Hernández-Pérez<sup>c</sup>

### Abstract:

Neonatal respiratory distress syndrome is a common pathology of potentially fatal respiratory failure, it has very common predisposing factors. Is extremely ignored in our society, a great example of this is diabetes. This syndrome affects the hematosi process in the neonate due to conditions in the components of the process; such as surfactant and pneumocytes of the gas exchange barrier. The purpose of this article is to analyze and expose respiratory distress syndrome in newborns, as well as the most common causes, factors that increase the possibility of the condition and the consequences to which its evolution leads.

**Keywords:** *respiratory distress syndrome, neonatal, surfactant, pneumocytes, hematosi.*

### Resumen:

El síndrome de distrés respiratorio neonatal es una patología común de insuficiencia respiratoria potencialmente mortal, tiene factores predisponentes muy comunes, tanto así que son sumamente ignorados en nuestra sociedad, gran ejemplo de ello es la diabetes. Dicho síndrome afecta el proceso de hematosi en el neonato a partir de afecciones en los componentes de dicho proceso; como el surfactante y los neumocitos de la barrera de intercambio gaseoso. El presente trabajo tiene por objeto analizar y exponer el síndrome de distrés respiratorio en el recién nacido, así como sus causas más comunes, factores que aumentan la posibilidad del padecimiento y las consecuencias a las que dirige la evolución del mismo.

### Palabras Clave:

*Síndrome de distrés respiratorio, neonatal, surfactante, neumocitos, hematosi.*

### Introducción

La función de los pulmones principalmente es realizar el intercambio gaseoso, permitiendo la entrada de oxígeno y la expulsión de éste en dióxido de carbono. Los pulmones cumplen dos características importantes como son: elasticidad y distensibilidad, además de contar con una unidad funcional denominada "alveolo", en donde se lleva a cabo el intercambio gaseoso. En los alvéolos encontramos dos tipos de células muy importantes: neumocitos tipo I y tipo II; las células tipo I son las que abarcan mayor superficie alveolar (90%) permitiendo la

difusión de gases a través de la membrana y los neumocitos tipo II tienen como función principal la síntesis de surfactante, siendo esta una proteína que evita el colapso de los alvéolos.

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es una insuficiencia aguda grave y puede ser mortal, en la cual los pulmones se encuentran muy lesionados, presentando inflamación y daños, también los alvéolos se van a ver afectados ya que se van a comprimir o llenar de líquido, lo que evita que los

<sup>a</sup> Autor de Correspondencia, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo | Tepeji del Río | Hidalgo | México, <https://orcid.org/0009-0004-1827-2642>, Email: ro413534@uaeh.edu.mx

<sup>b</sup> Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo | Tepeji del Río | Hidalgo | México, <https://orcid.org/0009-0006-8692-7430>, Email: toniperez.120904@gmail.com

<sup>c</sup> Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo | Tepeji del Río | Hidalgo | México, <https://orcid.org/0009-0007-1011-4414>, Email: nhernandez@uaeh.edu.mx

pulmones funcionen de manera adecuada afectando su distensibilidad y elasticidad, de igual manera nos proporcionan una oxigenación óptima para los demás órganos propiciando su correcta función.

### **Definición**

Síndrome clínico común de insuficiencia respiratoria aguda potencialmente mortal, caracterizado por un edema pulmonar no cardiogénico y daño alveolar, condicionando así una oxigenación pobre al paciente, generando daño pulmonar y disminución del mismo tejido. El SDRA se va a caracterizar por hipoxia, taquipnea, disminución de la distensibilidad pulmonar y colapso alveolar.

### **¿Qué es el surfactante y por qué es el responsable de prevenir SDRA?**

El surfactante en su capa lipídica extracelular contendrá 80% de lípidos, el componente más abundante de este es la Dipalmitilfosfatidilcolina 10% de proteínas y 2.4% de colesterol. Este surfactante es sintetizado por las células epiteliales tipo II ubicado en los alvéolos de los pulmones la cual ayuda a reducir la capa acuosa superficial (tensión superficial) de los pulmones facilitando las aberturas de los alveolos en la inspiración que ayudaran a un adecuado intercambio gaseoso.

### **Epidemiología del SDRA**

1. Esta enfermedad está presente en lactantes nacidos antes de las 34 semanas. [1]
2. Madres diabéticas, la insulina es un inhibidor de la producción de tensoactivos (cortisol) haciendo que no haya un correcto desarrollo en los neumocitos tipo II.
3. Partos por cesárea. El recién nacido no está sujeto al estrés de un parto normal. Durante el parto vaginal, se considera el más importante ya que es cuando se sintetizan grandes cantidades de cortisol que ayudarán a que se puedan llevar a cabo las primeras respiraciones con altas tensiones, que generarán el 40 % de volumen residual, mientras que en el parto por cesárea el lactante tiene menores cantidades de cortisol haciendo que las primeras respiraciones sean altamente peligrosas al tener una alta probabilidad que los pulmones colapsen formándose una membrana hialina y fibrina en los alvéolos, haciendo una barrera para el intercambio hemato-gaseoso, lo que conduce a una hipoxemia y retención de CO<sub>2</sub>
4. Embarazo múltiple (gemelos o más).
5. Sufrimiento fetal durante el trabajo de parto que reduce la circulación al bebé.

### **Fisiopatología basada en la bioquímica**

El feto debe eliminar el líquido que se contiene en los pulmones al momento del nacimiento por el transporte activo de sodio a través del epitelio pulmonar (donde el epitelio secreta cloro y absorbe sodio) ubicado en la luz pulmonar al intersticio para que se absorba en los capilares.

El parto vaginal es un mecanismo eficaz para la eliminación de líquido pulmonar fetal debido a que se concentran altas cantidades de adrenalina y vasopresina en el cordón umbilical, que ayudará a que los pulmones maduren, absorben líquidos y prevenga contenido hídrico en la cavidad pulmonar lo que beneficia a que el producto se adapte al medio extrauterino.

Los productos que nacen por parto fisiológico contendrán concentraciones altas de proteínas en su plasma mientras que los que nacen por cesárea tendrán bajas concentraciones de las mismas además de una menor cantidad de sangre y un porcentaje alto de agua extravascular pulmonar.

### **Hipoxia**

La glucólisis proporciona ATP en ausencia de oxígeno (anoxia/hipoxia) permitiendo sobrevivir a los tejidos a episodios de anoxia.

En condiciones anaerobias el NADH no se puede reoxidar por las cadena respiratoria de oxígeno, el NADH reduce el piruvato a lactato catalizado por el lactato deshidrogenasa formando lactato, su oxidación de NADH permitirá seguir con la glucólisis en ausencia de oxígeno para realizar NAD y entrar a los cinco pasos de regeneración de energía en el ciclo de la glucólisis, los órganos que realizan este proceso en condiciones de anoxia es el hígado, riñones y corazón, donde el lactato le servirá al hígado para el ciclo de la gluconeogénesis y proporcionar el ATP y GTP necesarios.

### **Acidosis metabólica**

El distrés respiratorio también puede aproximarse a la acidosis metabólica. Ante la insuficiencia de aire en el cuerpo, para intentar mantener un medio en buen estado, el paciente presenta taquipnea, sin embargo, por la condición que padece de no llevar a cabo el intercambio de gases en los alvéolos, habrá hipoxemia que a su vez va a conllevar a una hipercapnia, por lo cual la acumulación de CO<sub>2</sub> en la sangre causará una acidosis metabólica que buscará su compensación por medio de la hiperventilación.

## Oncogenes

La hipoxia tiene otra afección de suma importancia, la anterior parte del gen HIFa1 (hipoxia inducible factor), un factor de transcripción regulado de la respuesta adaptativa a la hipoxia y de la homeostasis del oxígeno. HIFa1 cumple la función de activación de distintos genes que a su vez codifica proteínas que elevan la disposición de oxígeno y permiten la adaptación transicional del metabolismo ante la ausencia del mismo, de esta forma es que también controlan la expresión de genes implicados en la angiogénesis, la eritropoyesis, glucólisis, el tono vascular, la regulación del equilibrio ácido base, la homeostasis epitelial y la resistencia farmacológica.

El gen HIFa1 se estructura a partir de cadenas alfa (reguladas por oxígeno) y beta, dispuestas en forma helicoidal, entró de las mismas cadenas, también consta de tres subunidades alfa que son HIF-1a, HIF-2a y HIF-3a y una subunidad beta HIF-1b.

Funcionalmente, en el dominio de degradación oxígeno-dependiente (ODD) de la subunidad HIF-1a, los residuos de prolina tienen gran relevancia en la estabilidad proteínica en un estado normoxico, ya que permiten el reconocimiento de la proteína Von Hippel Lindau (pVHL) y la posterior activación de la vía de degradación 20-25. El proceso dado a partir de la prolina permite regular la estabilidad proteica.

En presencia de oxígeno los dominios de hidroxilación de la prolina (PHD1, 2 y 3) provocan hidroxilación de prolina P402 y P564 en el ODD, permitiendo un reconocimiento de HIF-1a por la pVHL y de esta manera formar un complejo de ubiquitina E3, que permite transformar el HIF-1a en un objetivo de degradación. La interacción dada entre la pVHL y el dominio HIF-1a se regula por la hidroxilación de la prolina por medio de la enzima HIF-1a prolil hidroxilasa o HIF-PH, de manera que se tiene un requerimiento de hierro y oxígeno. Un monitoreo más de la presencia de oxígeno es el factor inhibido del HIF-1 (FIH-1), que hidroxilasa el HIF-1a en presencia del oxígeno, en un residuo de asparagina en el dominio de la activación de la transcripción del carbono terminal, que permanece inactivo en la hipoxia, de forma que permite una interacción con los coactivadores CBP/p300. Ante la hipoxia, las enzimas están inactivas, entonces hay un aumento del HIF-1a36, el HIF-1a no se hidroxilasa y por lo mismo no es degradado, provocando su acumulación en forma de heterodímero con la subunidad beta (HIF-B). Dicho heterodímero ha de viajar al núcleo celular, donde se unirá a secuencias específicas del ADN, por lo anterior

habrá activación de genes adaptativos a la hipoxia, angiogénesis y metástasis, por ejemplo, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de transformación alfa (TGF- $\alpha$ ), el transportador uno de glucosa (GLUT-1), o la anhidrasa carbónica IX (CA9). Estos son genes que se activan en reniego de aparición tumoral.

Otros oncogenes como v-Src o RasV12 inhiben la prolil hidroxilación, entonces hay estabilización del HIF-1a. [2]

## Intercambio Gaseoso

El intercambio gaseoso o hematosis como también se le conoce, se realiza a nivel alveolar. El O<sub>2</sub> ingresa al cuerpo a través de la respiración, viajando por las vías respiratorias y llegando a los alvéolos.

Los alvéolos se constituyen por neumocitos tipo I que están ligados entre sí por uniones ocluyentes (herméticas), entre estas uniones se encuentran los neumocitos tipo 2, también llamadas células de los tabiques septales, estas células excretan por medio de exocitosis fosfolípidos, lípidos neutros y proteínas (surfactante), además de que cumplen una función progenitora para los neumocitos tipo I.

El conjunto de las dos células mencionadas forma a la barrera hematogaseosa, lugar donde se da el intercambio de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>.

Los eritrocitos viajan con CO<sub>2</sub> unido a su grupo hemo, este último está formado por un átomo de Fe y un anillo orgánico heterocíclico denominado porfirina que es un grupo prostético formado por 20 átomos de carbono unidos a un núcleo constituido por 4 átomos de Nitrógeno, la conformación del grupo hemo de los eritrocitos proporciona afinidad para la unión a este de moléculas como óxido nítrico, oxígeno, monóxido de carbono y el propio dióxido de carbono.

El intercambio gaseoso se realiza en la membrana alveolar dependiente del transporte simple por difusión donde llegarán los eritrocitos de la sangre arterial pulmonar conteniendo CO<sub>2</sub> cambiando de la misma forma a O<sub>2</sub> donde saldrán hacia la sangre venosa pulmonar, en el que posteriormente será bombeada a la circulación sistémica.

## Cortisol

El cortisol es una hormona glucocorticoide, que se estimula a nivel de la corteza suprarrenal.

Según investigaciones, se llegó a la determinación que el cortisol actúa a nivel de los fibroblastos pulmonares y estimula la síntesis de un polipéptido molecular, el factor neumocito-fibroblasto (FPF), el cual induce a la síntesis de surfactante por los neumocitos tipo I. [2]

### Hipoglucemia

El distrés respiratorio puede conducir a la hipoglucemia por medio del siguiente mecanismo: el cortisol al ser la hormona activadora de la producción del surfactante (el caso de que esta sea la razón del distrés respiratorio) y al ser una de las causas principales de la patología en estudio, estaría ausente, entonces, se tiene conocimiento de que ante un aumento de cortisol habría un estímulo de la gluconeogénesis para aumentar la glucemia, un bloqueo de la insulina y el uso periférico de la propia glucosa en especial por la inhibición del GLUT4, pero en esta situación y ante la ausencia del mismo cortisol, no habría la disposición para la gluconeogénesis, causando así la hipoglucemia. De forma secundaria a la hipoglucemia, se podría llegar gradualmente a la muerte cerebral, pasando por astenia y letargia debido al agotamiento y falta de glucosa para el trabajo muscular, posterior habrá vértigo y alucinaciones por el comienzo de la pérdida funcional cerebral por inhibición del GLUT1 y falta de glucosa, para finalmente a falta de PEEP u oxigenación en cuatro minutos habrá muerte cerebral de forma inminente.

### Signos y síntomas del SDR

- Decremento de la distensibilidad pulmonar.
- Signos de dificultad respiratoria: distorsión de las costillas haciendo que haya poco movimiento torácico, retracción de la caja torácica (Supraclaviculares, esternón, epigastrio (región superior del abdomen) y los espacios intercostales), sonidos audibles como el gruñido emitido en la espiración.
- El pediátrico ocupa músculos accesorios para poder respirar (el diafragma se considera el principal músculo que ayudará en la respiración en pediátricos y personas sanas) mientras en los pacientes con esta etiología ocuparan músculos como los subcostales e intercostales para forzar la respiración.
- Taquipnea, frecuencia respiratoria más rápida (60 respiraciones por minuto en neonatos de 6 meses o mayor).
- Aleteo nasal.
- Taquicardias crecientes haciendo que las frecuencias cardiacas aumenten de 150 l/min.
- Deterioro Neurológico a causa de la hipoglucemia haciendo que las cantidades bajas de glucosa y oxígeno no lleguen adecuadamente al encéfalo.

- Hipotermia o Hipertermia.
- Cianosis (piel y mucosa azul).

### Diagnóstico

**Diagnóstico prenatal:** Por medio de exámenes de líquido amniótico evaluando la lecitina y esfingomielina que nos indicarán el porcentaje del feto de padecer SDR, administrando glucocorticoides (cortisol) para acelerar la maduración de los Neumocitos tipo II y aporte de surfactante artificial.

**Diagnóstico posnatal:** El cuadro sintomatológico es presente a los minutos del nacimiento del recién nacido presentando déficit de oxígeno en el intercambio hemato-gaseoso que conlleva a los signos y síntomas ya mencionados en el texto.

**Gasometría arterial:** La gasometría en sangre arterial (GSA) es una muestra sanguínea que se analiza a modo que permite establecer el grado de oxigenación del paciente a través de la saturación de oxígeno (SaO<sub>2</sub>), la presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>), el equilibrio ácido básico, la función pulmonar a través de la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) y el estado metabólico. Los parámetros normales de la gasometría arterial pueden variar según el laboratorio que ha de expedir el resultado, sin embargo, los niveles estándar son los siguientes:  
PaO<sub>2</sub> 80-100 mmHg  
SaO<sub>2</sub> 95%-100%  
pH 7,35-7,45  
PaCO<sub>2</sub> 35-45 mmHg  
HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 22-26 mEq/L

En el síndrome de distrés respiratorio no hay índices específicos que determinen el diagnóstico de la enfermedad, sin embargo, hay tres rubros a tomar en consideración para el diagnóstico de la patología en cuestión, se trata del análisis de la PaO<sub>2</sub> y la SaO<sub>2</sub> que se han de encontrar en decremento debido a las anomalías de la hematosis, también las PaCO<sub>2</sub> reflejaría el daño a modo de aumento. Por otro lado, y a la posterioridad serían descompensados otros estándares debido a la descompensación en los amortiguadores corporales que han de romper su homeostasis a raíz de la necesidad de un intercambio gaseoso que no se está llevando a cabo.

**Signos radiológicos:** Se observan datos de neumotórax, borramiento de los vasos pulmonares de la silueta cardiaca, presencia de broncograma aéreo (visualización del aire en bronquios).

Debido a la opacidad que se puede observar en las radiografías se analiza la lesión alveolar o la patología que está ubicada en el parénquima pulmonar.

## Conclusiones

Esta patología comprende un mal funcionamiento del mecanismo ventilatorio pulmonar que incluyen respiraciones rápidas y poco profundas, disneas, hipoxia, taquipnea y cianosis, esto debido a que modifica la estructura de los alvéolos al tener una deficiencia de neumocitos tipo II, encargado de la realización de surfactante, existen diversos factores de riesgo que aumentan el porcentaje (en neonatos) de padecer el SDRA, tales como: ser prematuros, ser hijos de madres diabéticas, parto por cesárea, que sea nacido en un embarazo múltiple o que se generen complicaciones debido a la circulación del neonato, esta enfermedad puede llegar a prevenirse si es que se lleva un control adecuado durante el embarazo, principalmente en madres diabéticas ya que lo antes mencionado este es el factor con más probabilidad que el neonato pueda contraer dicho trastorno, los métodos de diagnóstico dependen mucho, ya que se puede realizar un examen de líquido amniótico (en caso de ser un producto) o en estudio de gabinete como una radiografía de tórax con datos de esta afección pulmonar, así como la determinación de baja oxigenación en sangre y si se genera una deficiencia de oxígeno alrededor de 72 horas puede provocar alteraciones en el organismo.

## Referencias

- [1] Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Embriología Clínica. 11ª ed. Barcelona, España: Ed. Elsevier Saunders. 2020. p. 1-501.
- [2] Avelino F., Ricardo R. (2009). Hipoxia tumoral. Papel del factor inducible por hipoxia. Actas de Urología Española, 33, 1-11. [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0210-48062009000900003](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062009000900003)
- [3] Kliegman, R.M.; Geme, J.; Blum, N.; Shah, S.; Tasker, R. (2020). Nelson. Tratado de pediatría. (21.a ed., Vol. 2). ELSEVIER.
- [4] Harper, Bioquímica Ilustrada. 29ª ed, Vol 1. México, D.F. McGraw-Hill. 2016. p. 685
- [5] Sadler TW. Langman. Embriología Médica, 14ª ed. Barcelona, España: Ed. Lippincott/Williams & Wilkins, 2019. p. 1- 375.
- [6] Sánchez, J. L., Suaza-Vallejo, C., Reyes-Vega, D. F., & Fonseca-Becerra, C. (2020). Síndrome de dificultad respiratoria aguda neonatal. Revista mexicana de pediatría, 87(3), 115-118.
- [7] Macías, J. A. P., Osorio, M. F. A., Sierra, K. M. A., & Menéndez, C. V. V. (2022). Síndrome de distrés respiratorio neonatal. Técnicas ventilatorias. RECIMUNDO: Revista Científica de la Investigación y el Conocimiento, 6(2), 478-486.
- [8] Zambrano, S. L., Garcés, M. U., Mazón, J. D. H., Carrillo, F. R., & Morales, C. L. (2022). Factores asociados al síndrome de dificultad respiratoria neonatal severa. Revista ecuatoriana de pediatría, 23(2), 93-102.
- [9] Vargas-Vera, R. M., Placencia-Ibadango, M. V., Vargas-Silva, K. S., Toapanta-Orbea, L. S., Villalobos-Inciarte, N. E., & Loo-Goya, M. A. (2021). Complicaciones en neonatos hijos de madres con trastornos hipertensivos del embarazo. Ginecología y obstetricia de México, 89(7), 509-515.