

1123717-A
2eje.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

I.S.S.S.T.E.

**SURFACTANTE EXOGENO
EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD
MEMBRANA HIALINA**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO
EN LA ESPECIALIDAD DE:**

P E D I A T R I A M E D I C A

P R E S E N T A :

DR. LAZARO RICARDO ROMERO OLVERA



MEXICO, D.F.

1992/

**TESIS CON
FALLA DE CUBRIMIENTO**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

REVISION BIBLIOGRAFICA

PARA LA OBTENCION DEL GRADO DE ESPECIALIDAD
EN PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA: DR. LAZARO RICARDO ROMERO OLVERA

ASESOR: DR. JOSE ALBERTO HERNANDEZ MARTINEZ

MEXICO, D. F.

Febrero de 1993.

Jose A. Hernandez Jr.

DR. JOSE ALBERTO HERNANDEZ MARTINEZ
ASESOR DE TESIS

[Handwritten signature]

DR. MIGUEL ANGEL PEZZOTTI Y RENTERIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

13 MAR. 1993

Subdirección General Médica
Servicios de Enseñanza e Investigación
Departamento de Investigación

Jose A. Hernandez Jr.

DR. JOSE ALBERTO HERNANDEZ MARTINEZ
JEFE DE ENSEÑANZA DE PEDIATRIA MEDICA



DR. ERASMO MARTINEZ CORDERO
JEFE DE INVESTIGACION



DR. EDUARDO LEAMAS GUTIERREZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



JEFATURA
DE ENSEÑANZA

A MIS PADRES:

Por el apoyo brindado
para mi formación --
Médica.

A MI ESPOSA TERESA:

Por el amor y la paciencia
que me ha tenido siempre.

A MI HIJA MABEL:

Como un ejemplo que
espero que siga.

A MIS HERMANOS:

ALEJANDRO, MAYTE, LAURA Y
SUSAN.

Por el apoyo moral durante
mi formación.

I N D I C E

	PAGS.
INTRODUCCION.....	1
DESARROLLO DEL TEMA	
2.1 DEFINICION.....	3
2.2 EPIDEMIOLOGIA.....	3
2.3 ETIOLOGIA Y PATOGENIA.....	3
2.4 PRODUCCION DE SUSTANCIAS TENSOACTIVAS.....	4
2.5 FISIOPATOLOGIA.....	9
2.6 IDENTIFICACION.....	10
2.7 CUADRO CLINICO.....	11
2.8 HALLAZGOS RADIOLOGICOS.....	11
2.9 DIAGNOSTICO.....	12
2.10 COMPLICACIONES.....	12
2.11 MANEJO VENTILATORIO.....	12
2.12 USO DE LA RELAJACION MUSCULAR.....	13
2.13 PAPEL DE LA DIURESIS.....	13
2.14 REPOSICION DE SUSTNACIAS TENSOACTIVAS.....	13
CONCLUSIONES.....	23
BIBLIOGRAFIA.....	24

I N T R O D U C C I O N

Durante los últimos años las investigaciones en clínicas y laboratorios, han mejorado la comprensión de los trastornos respiratorios en la etapa neonatal, en particular sobre la enfermedad de membrana hialina. Actualmente se sabe que el material hialino teñido con eosina, es una respuesta inespecífica del pulmón a una gran diversidad de agresiones, por lo que la denominación de enfermedad de membrana hialina o síndrome de dificultad respiratoria, continúan como sinónimos, pero ahora conocemos su etiología.

Este proceso es secundario a una deficiencia parcial o total de surfactante que influye en las fuerzas de tensión superficial alveolar en la interfase gas-líquido y causa atelectasias múltiples y que originan eventos fisiopatológicos en la mecánica pulmonar, con alteraciones locales y sistémicas derivadas de la hipoxia, acidosis mixta y sumado a esto, inmadurez funcional en otros aparatos y sistemas.

Una actitud lógica para el tratamiento de la enfermedad de membrana hialina sería el reemplazo de las sustancias faltantes; esto llevó a los investigadores a realizar pruebas experimentales, en conejos y corderos con el empleo de surfactante exógeno con aerosoles que contenían dipamitato de lecitina, para evitar la enfermedad y para evitar la microatelectasias con sus consecuencias. A partir de 1980 se inició un avance en los estudios y las pruebas clínicas con-

la utilización de surfactante artificiales los resultados va
riaron; sin embargo se observó en general mejoría en neona -
tos con enfermedad establecida o con riesgo de padecerla -
(1.2).

DESARROLLO DEL TEMA

2.1 DEFINICION

Es un síndrome neonatal, que inicia en el primer día y se caracteriza por una dificultad respiratoria aguda con taquipnea quejido respiratorio, aleteo nasal y retracciones intercostales, secundario a una producción insuficiente o de deficiencia en cantidad y/o calidad de surfactante pulmonar, con una disminución de la distensibilidad pulmonar que conduce a la hipoxia, acidosis mixta y deterioro a nivel sistémico (3).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

En estudios recientes la incidencia varía de 0.33% de los nacidos vivos en países escandinavos, al 1% en los Estados Unidos de Norteamérica. Y de acuerdo a edad gestacional en 60% en recién nacidos menores de 28 y del 15-20% de 32-36 semanas. Se ha reportado mayor frecuencia y severidad en pacientes del sexo masculino, asfixiados, nacidos por operación cesárea, hijos de madres diabéticas. En éstos la incidencia se eleva hasta 6 veces más. Aunque otros estudios reportan incidencia menor del 1% (4-7).

2.3 ETIOLOGIA Y PATOGENIA

La presencia de cantidades adecuadas de surfactante que tapiza los espacios aéreos es uno de los prerequisites para que exista una adaptación pulmonar postnatal, pero también -

debe de regenerarse una cantidad apropiada a su desaparición, lo que implica un funcionamiento intacto de las células alveolares tipo II.

Las causas de insuficiente surfactante después del nacimiento se engloban en cuatro puntos:

- I) Inmadurez extrema de células alveolares tipo II
- II) Muerte de numerosas células alveolares tipo I.
- III) Producción disminuída o inadecuada, ante el estrés fetal transitoria y neonatal temprano.
- IV) Deterioro en el mecanismo de liberación de fosfolípidos-tensoactivos de la membrana limitante, dentro de las células alveolares tipo II.

Conforme existe un pulmón inmaduro mayor es el porcentaje de células cuboides que tapizan los espacios aéreos potenciales; asimismo el lecho capilar pulmonar es más pequeño y de esta manera puede comprometerse con mayor facilidad la irrigación de las células del pulmón en desarrollo por la hipoxia fetal y la hipotensión.

2.4 PRODUCCION DE SUSTANCIAS TENSOACTIVAS BIOQUIMICA Y LA SUSTANCIA TENSOACTIVA:

Es un material rico en fosfolípidos es sintetizado, almacenado y excretado por los neumocitos tipo II. Y Los principales componentes se señalan en la tabla I.

TABLA I

SUSTANCIA	PORCENTAJE DEL PESO TOTAL
Proteínas	10 - 15
Fosfolípidos	85 - 90

PORCENTAJE DEL TOTAL DE FOSFOLÍPIDOS	
Fosfatilcolina	80 - 85
Fosfatidilcolina disaturada	45 - 50
Fosfatidilglicerol	6 - 11
Fosfatidiletanolamina	3 - 5

Los estudios del pulmón fetal en diferentes especies han demostrado que cuando se completa 85-90% de la gestación se observa un aumento importante en la síntesis y contenido de los fosfolípidos tensoactivos.

PRECURSORES DE LA SINTESIS DE FOSFOLÍPIDOS

El glucógeno puede aportar energía y sustratos para la síntesis de fosfolípidos propios de sustancia tensoactiva. Los estudios en varias especies han demostrado que el contenido de glucógeno en pulmones aumenta durante los comienzos del desarrollo y alcanzan su máximo a finales de la gestación lo cual coincide con el incremento de la síntesis de fosfatidilcolina.

La glucosa producida por el glucógeno es metabolizada a glicerol-3-fosfato, que puede incorporarse en el esqueleto del glicerol de los fosfolípidos. Pero también aporta sus datos para síntesis de ácidos grasos.

SINTESIS DE FOSFOLÍPIDOS DE LAS SUSTANCIAS TENSOACTIVAS

La glucosa es metabolizada en glicerol-3-fosfato de hidroxiacetona que son acilados para formar ácido fosfatídico. Este ocupa un sitio importante en la síntesis de fosfolípidos, puede ser activado para formar CDP diacilglicerol. El primero se combina con el glicerol-3 fosfato por la acción de la fosfatidiltransferasa de glicerofosfato (GPPT) y más tarde es desfosforilada para formar fosfatidilglicerol. Por otra parte el diacilglicerol es un producto importante de la

síntesis de fosfatidilcolina, esta sustancia ya está formada por esta vía de novo que contiene ácidos grasos insaturados - puede remodelarse para que los ácidos sean sustituidos por moléculas de palmitato y así formar fosfatidilcolina disaturada.

La citidiltransferasa es fosfato de colina (CYT) es la enzima cineticolimitante de la síntesis de fosfatidilcolina. El incremento de la síntesis de fosfatidilcolina a finales de la gestación se acompaña de un incremento 3 a 6 veces mayor en la actividad de CYT en el citosol. Al parecer dicho aumento de la actividad de la enzima pudiera ser resultado de la estimulación de fosfolípidos. Después del nacimiento se advierte un incremento de la enzima fosfatidiltransferasa de fosfato glicerol, que coincide con aumento en el contenido de fosfatidilglicerol en la sustancia tensoactiva. La acetiltransferasa de lisolecitina es la enzima fundamental en el neumocito tipo II para remodelar fosfatidilcolina hasta su especie disaturada.

En la actualidad se cree que la fosfatidilcolina y la fosfatidilglicerol sean sintetizadas en retículo endoplásmico del neumocito II.

PROTEINAS DE LA SUSTANCIA TENSOACTIVA

Existen dos proteínas propias de la sustancia tensoactiva y pueden intervenir en la formación de mielina tubular y la capacidad de extensión de la sustancia tensoactiva sobre-

la superficie alveolar. Además puede participar en la recaptación de la sustancia tensoactiva.

TEJIDO CONECTIVO

La colágena aporta potencia tensil y estructurada a vías respiratorias y paredes de alveólos. La menor distensibilidad pulmonar en enfermedad de membrana hialina quizá guarde relación con una deficiencia en la síntesis de sustancia tensoactiva, en la secreción de ella o inmadurez de la estructura de pulmón, específicamente a los elementos de tejido conectivo que a su vez le confieren distensibilidad y resistencia tensil.

REGULACION DE LA MADURACION PULMONAR DEL FETO

Desde hace algún tiempo se sabe que la maduración del pulmón fetal puede ser acelerada o retardada por diferentes factores que se enlistan en la siguiente tabla:

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA MADURACION DEL PULMON FETAL

<u>Estimulantes</u>	<u>Inhibidores</u>	<u>Controvertidos</u>
Corticoesteroides	Insulina	Estrógenos
Hormona tiroidea	Hiperglicemia	Prolactina
Factores de crecimiento		
AMP cíclico		

En la actualidad algunos estudios clínicos y en animales han tendido a confirmar que los glucocorticoides son menos eficaces en fetos del sexo masculino de diversas especies. Se sabe que la administración duradera de la testosterona hace que se retarde la maduración pulmonar (9-34)

2.5 FISIOPATOLOGIA

Los eventos fisiopatológicos son:

1. Adaptabilidad pulmonar reducida de un 10-20% de lo normal.
2. Grandes áreas de pulmón no están perfundidas y en ocasiones hasta de un 50-60%.
3. Existen cortos circuitos de derecha a izquierda de 30-60%. Esto se debe a la hipertensión pulmonar, relativa a las presiones sistémicas y es secundario a la hipoxia y la hipotensión sistémica.
4. Circulación sanguínea reducida en el lecho capilar pulmonar.
5. Ventilación alveolar disminuida aunque la ventilación por minuto y el trabajo respiratorio por minuto están aumentados.
6. Volumen pulmonar disminuido.

Todos llevan a la hipoxemia, hipercápnea y finalmente a la ácidos mixta (35).

2.6 IDENTIFICACION

La predicción prenatal de la deficiencia de sustancias-tensoactivas, debe de haerse en las madres de riesgo para prematuridad por medio de la medición de los materiales presentes en el líquido amniótico, obtenido por amniocentesis, acúmulo vaginal cuando existe ruptura prematura de membranas y finalmente por medio del aspirado gástrico para la obtención de fosfolípidos.

La relación de lecitina esfingomielina 2:1 o mayor indica maduración pulmonar, 1:1.5 o menos, indica inmadurez y los valores 1.5:1 son transicionales.

En ciertas circunstancias la determinación de fosfatidilcolina proporciona una prueba de predicción más precisa, valores mayores de 500 mgs/dl. indican madurez pulmonar. La excepción la constituyen los hijos de madres diabéticas ya que valores entre 500-1,000 mgs/dl. se han relacionado con un riesgo del 7% de padecer la enfermedad.

La identificación de fosfatidilglicerol en el líquido amniótico también es un factor de predicción útil de madurez pulmonar, ya que está ausente en la mayoría de los neonatos que desarrollan la enfermedad (36).

2.7 CUADRO CLINICO

Las características clínicas son:

1. Dificultad para iniciar la respiración normal.
2. Quejiso espiratorio, dato que en ocasiones es el único signo.
3. Retracciones intercostales y esternales.
4. Aleteo nasal.
5. Cianosis con FiO_2 ambiental.
6. Ventilación pulmonar disminuída.
7. En ocasiones la pulsación del cordón umbilical después de 20 minutos de vida es un signo incipiente.
8. Deterioro progresivo si no existe intervención.

2.8 HALLAZGOS RADIOLOGICOS

La radiografía de tórax se ve una imagen reticulo granular fina y difusa con un broncograma aéreo prominente, que sobrepasa la silueta cardiaca. Cuando existe un grado muy severo la radiografía pulmonar puede mostrar en las primeras horas una granulación uniforme o una imagen en vidrio esmerilado, lo que refleja a los alveolos llenos de líquido, con un broncograma aéreo como única señal visible de pulmón (8).

2.9 DIAGNOSTICO

Este se basa en tres puntos:

1. Identificación prenatal con la obtención de líquido amniótico, aspirado gástrico, para determinación de fosfolípidos.
2. Una historia clínica completa.
3. Cuadro clínico, característico de la enfermedad.
4. Radiológicos: Imágenes con un patrón retículo-granular en vidrio esmerilado con broncograma aéreo son fuertemente - sugestivos.

2.10 COMPLICACIONES

1. Hemorragia cerebral (subependimaria o intraventricular).
2. Coagulación intravascular diseminada.
3. Neumotórax.
4. Septicemia.
5. Permeabilidad del conducto arterioso.

2.11 MANEJO VENTILATORIO

La ventilación mecánica ha sido la base del tratamiento en esta enfermedad. Durante los últimos 10-15 años se han - producido muchos refinamientos, como es el caso de la ventilación de alta frecuencia, con reducción del barotrauma.

2.12 USO DE LA RELAJACION MUSCULAR

La relajación muscular sigue en controversia, sus beneficios incluyen, la mejoría en el intercambio de gases y la posible reducción barotraumas como el neumotórax.

Entre los efectos adversos se encuentra el aumento de la frecuencia cardiaca. El manejo de líquidos se complica por acumulación de edema durante el tratamiento.

2.13 PAPEL DE LA DIURESIS

En la mayoría de los neonatos con la enfermedad establecida, se produce la diuresis al segundo o tercer día. Heaf y colaboradores demostraron que la capacidad funcional residual y la distensibilidad pulmonar dinámica, que habían empeorado durante la fase prediurética, mejoraron notoriamente una vez que se inició la diuresis (1).

2.14 REPOSICION DE SUSTANCIAS TENSOACTIVAS

La experiencia en animales ha servido para investigar la utilidad del surfactante exógeno en el tratamiento de la enfermedad de membrana hialina. Fue en 1976 cuando Ikegami y colaboradores utilizaron por primera vez dipalmitoil fosfatidilcolina en forma de aerosol, pero los resultados no fueron satisfactorios.

Fue hasta 1980 cuando el primer comunicado por Fujiwara y colaboradores donde señalan que la reposición con surfac -

tante exógeno biológicos instalado intratraquealmente en 10-
prematuros con peso de 1500-2100 grs. con la enfermedad esta-
blecida, mejoraron sus condiciones clínicas. Este comunica-
do fue la piedra angular para' los estudios en los últimos -
12 años.

EXPERIENCIA EN MODELOS ANIMALES

Enhoring y colaboradores demostraron que la administra-
ción de la sustancia natural en conejos prematuros antes de-
que respiraran por primera vez, mejoraban las característi-
cas mecánicas del pulmón y también la supervivencia.

Vidyasager y colaboradores en 1985 demostraron los cam-
bios radiológicos en animales con datos característicos de -
la enfermedad antes de iniciar el estudio, después de admi-
nistrar el surfactante exógeno mejoraron extraordinariamente
los signos radiológicos, y también las características clíni-
cas.

Los modelos animales pueden continuar utilizándose para
la investigación de las dudas no resueltas.

EXPERIENCIA CLINICA

El concepto de reponer sustancias tensoactivas en pulmones deficientes de ella, nació de las investigaciones de Gruenwald en su publicado en 1947, quien instiló sustancias-tensoactivas a pulmonres extirpados de lactantes que fallecieron con el síndrome, concluyó que su aplicación evitaba tales atelectasias.

Avery realizó el mismo estudio llegando a las mismas conclusiones pero además anticipó que en el futuro podría corregirse la deficiencia por la reposición de dichas sustancias.

PANORAMA ACTUAL

En la actualidad se dispone de por lo menos cinco tipos de surfactante, y todos ellos han mostrado efectividad tanto en la terapia preventiva o de rescate en la enfermedad de membrana hialina, ya que como lo demuestran las diferentes pruebas en vitro por medio del sufactometro pulsatil de burbuja o el método de balance de Wilhemny, al reducir la tensión superficial dinámica a menos de 10 nM.

Los diferentes preparados y estudios que comprueban su eficacia son:

Sintéticos

Los tipos de surfactante son:

Biológicos o naturales

1. Sintéticos:

A) Exosurf Neonatal (WELLCOME). Fue descubierto por Clemens y sus principales componentes están suspendidos en un liofilizado que contiene: Dipalmitoil fosfatidilclina 108 mgs., hexadecanol (que sirve como agente expansor) 12 mgs. cloruro de sodio 46.7 mgs. se reconstituye a 8 mls. de agua bidestilada. Los principales estudios que apoyan su efectividad son un estudio multicéntrico donde toman parte 21 hospitales americanos en una prueba a doble ciego, con terapia de dos dosis de rescate en 206 neonatos con edades de 2 a 24 hrs., y ellos demuestran que el uso de surfactante exógeno mejora la morbilidad y mortalidad en prematuros.

El segundo estudio fue llevado a cabo en 23 hospitales en Estados Unidos con neonatos con peso entre 500 y 699 grs. como terapia de rescate en 106 pacientes y encontraron que mejoraba la función pulmonar.

2. Biológicos o Naturales:

A) Corosurf. Es un preparado de pulmón porcino, que contiene lípidos polares; se obtiene por medio de una combinación de lavado, centrifugado y extracción. El 99% está compuesto de fosfolípidos y el 1% de apoproteínas de bajo peso molecular.

De los principales estudios que apoyan su efectividad está el estudio multicéntrico europeo en donde se incluyen a un total de 357 neonatos con peso entre 700 y 2100 grs., y ellos demuestran que las múltiples dosis con surfactante son más efectivas en el tratamiento de la enfermedad de membrana hialina.

B) Survanta (Abbott). Es un preparado de lavado de pulmón de bovino que contiene 25 mgs. de fosfolípidos, lípidos naturales, ácidos grasos, y proteínas asociadas con efecto surfactante y se le agrega dipalmitoil fosfatidilcolina, ácido palmítico y se dispersa en 10 mls. de solución fisiológica. Hoekstra y colaboradores en un estudio multicéntrico en 9 hospitales en los Estados Unidos demostraron que las múltiples dosis en 210 neonatos reducen la mortalidad en neonatos muy prematuros.

Liechty y colaboradores en un estudio multicéntrico en 14 hospitales en Estados Unidos en el que se incluyeron 402 neonatos con bajo peso al nacer, demostraron una reducción en la mortalidad después de haber diagnosticado la enfermedad.

C) Surfactante TA. Es una sustancia extraída de pulmón de ternera recién sacrificada, que su principal componente son fosfolípidos.

En tres centros se ha estudiado su eficacia clínica.

Enhornig en 1985 utilizó dicho preparado como agente profiláctico en estudios con asignación aleatoria, en 72 neonatos,

antes de las primeras 72 hrs. de vida, y en éstos se puede disminuir significativamente el sostén ventilatorio.

En 1990 Fujiwara demuestra los beneficios con una dosis pos-ventilatoria en neonatos prematuros con la enfermedad establecida durante las 48 hrs. posteriores a la administración de surfactante.

También se ha utilizado para combatir la enfermedad de membrana hialina sustancia tensoactiva obtenida del líquido amniótico de seres humanos. En un estudio con asignación aleatoria, la recibieron 22 lactantes con menos de 30 semanas de gestación y menos de 1 500 gramos de peso al nacimiento. Fueron comparados con 23 sujetos de edad gestacional similar que no recibieron el preparado. Todos los pacientes recibieron la sustancia tensoactiva antes de las 10 horas de vida. El grupo tratado recibió 60 mg. de sustancia tensoactiva humana y el testigo, placebo. Después de aplicar la sustancia mencionada, hubo mejoría significativa en el estado respiratorio, aunque fue variable la duración de la mejoría. Trece de 22 lactantes mostraron mejoría sostenida después de la primera dosis, en tanto que 9 de 22 (41%) necesitaron una segunda dosis por el requerimiento persistente de F_{iO_2} mayor de 0.60. La incidencia de neumotórax, enfisema intersticial-pulmonar, displasia broncopulmonar y muerte fue significativamente menor en el grupo que recibió preparado tensoactivo.

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Los estudios multicéntricos señalados con anterioridad, utilizan los siguientes criterios:

- A) Peso desde 500 hasta 2100 grs.
- B) Edad gestacional menor de 32 semanas.
- C) Datos clínicos y radiológicos de enfermedad de membrana hialina.
- D) Deficiencia respiratoria que obligó a la ventilación asistida con FiO_2 inspirado de 50% y presión media de vías aéreas de 8 cms. de agua.
- F) Signos de deficiente oxigenación con una diferencia de PO_2 arterial - alveolar de 0.24 o menor.

Los criterios de exclusión son:

- A) Retardo en el crecimiento intrauterino.
- B) Evidencia de madurez pulmonar.
- C) Alteraciones genéticas muy aparentes.
- D) Hidrops fetal.
- E) Datos de corioamnioitis materna.

TECNICA DE INSTALACION

Por una cánula endotraqueal se administra el surfactante diluido en agua bidestilada, se gira al neonato en las siguientes posiciones: derecha e izquierda lateral, con la cabeza hacia arriba y posteriormente hacia abajo durante la instalación, de esta manera se trata de administrar a los cinco lóbulos

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

los pulmonares. La temperatura ideal es de 37° C., ya que de esta manera se disminuye la vasoconstricción a nivel local.

El tiempo de administración varía de acuerdo al peso, - pero en términos generales es de 2 a 3 minutos, en fraccio - nes de 4 a 6 instalaciones con una cantidad desde 0.5 mls. - hasta 1 ml. Entre las instalaciones se coloca un ambú reser - vorio para suministrar oxígeno al 100% durante todo el proce - dimiento se vigila en forma continua las constantes vitales, pO2 transcutánea o índices de saturación de O2 con oxímetro - de pulso.

INDICACIONES

La terapia de reposición está indicada como profilácti - ca en prematuros con riesgo o con la enfermedad establecida. Se ha observado cierto beneficio en prematuros con neumonía - in utero. Sin embargo son muy pocos los estudios al respecto. Se ha sugerido no utilizar surfactante en presencia de neumo - tórax. Para observar máximos resultados hay que mejorar las - condiciones clínicas del neonato como estado de choque, aci - dosis respiratoria, metabólica o mixta.

DOSIS

No hay constancia en las dosis a utilizar, si bien los - datos iniciales señalan que la dosis de 51-58 mgs. de fosfo - lípidos por kg. de peso bastaron para disminuir la presión - media de las vías aéreas pero no fueron suficientes para co -

regir los cortos circuitos intrapulmonares.

Las dosis altas con 108 mgs. por kg. de peso produjeron resultados mucho mejores con el extracto de pulmón bovino. - Pero la dosis de 67.5 mgs. por kg de peso con surfactante - sintético podría ser la equivalente.

EFFECTOS ADVERSOS

A) Sepsis:

Esta complicación se eleva debido a que favorece la colonización y al crecimiento bacteriano a nivel pulmonar y - este es el foco inicial para desarrollar sepsis.

B) Persistencia del conducto arterioso:

Desde el primer reporte de Fujiwara y colaboradores en 1981, se observa una mayor incidencia de persistencia de con ducto arterioso, de importancia clínica en recién nacidos - tratados con surfactante exógeno, otros investigadores han - valorado con detenimiento sus resultados y han podido advertirse con mayor claridad, que tal complicación del tratamien to no constituye mayor importancia.

Los estudios con el preparado obtenido de humanos y los del preparado de pulmón fresco de ternera, indican que no - hubo diferencia entre los grupos tratados y el testigo.

En forma global, la administración de este material - exógeno quizás no tenga un efecto aditivo aún más, la apari -

ción de tal complicación pudiese tratarse con inhibidores de las prostaglandinas (indometacina) o cierre quirúrgico.

C) Aumento de la presión arterial:

La administración de surfactante se acompaña de incremento en el flujo sanguíneo por pulmones y también en el gasto cardiaco, ocasionando aumento en el flujo renal y consecuentemente elevación de la presión arterial.

D) Hemorragia periventricular:

La administración de surfactante dentro de la traquea produce alteraciones en la ventilación y en teoría puede causar cambios agudos en la distensibilidad pulmonar, en los gases sanguíneos, en la resistencia pulmonar vascular, presión sanguínea y frecuencia cardiaca, todos estos cambios pueden producir cambios en la velocidad del flujo cerebral, los investigadores buscaron con más detalle su relación con el incremento de la hemorragia periventricular y se encontró que aproximadamente es el 26 por 100 la presentó.

E) Apnea:

Este trastorno se representa en la terapia con surfactante, los mecanismos no se han delucidado por completo. (37 - 48).

CONCLUSIONES

La administración de sustancia tensoactiva exógena a pacientes con enfermedad de membrana hialina ha ocasionado una impresionante mejoría en la oxigenación y en el curso del trastorno. Los tratamientos profilácticos y "de rescate" han mostrado una disminución significativa en las tasas de morbilidad por la enfermedad. Hay algunos planteamientos no resueltos en cuanto a cuál es la sustancia más eficaz, el número de dosis necesarias. Con base en los datos disponibles, con TA tensoactiva se han obtenido resultados prometedores y constantes. Otro planteamiento importante no resuelto es la utilidad de la sustancia tensoactiva en casos poco graves de enfermedad de membrana hialina y sus consecuencias en el costo de la hospitalización.

B I B L I O G R A F I A

1. Stark AR, Frantz ID. Síndrome de sufrimiento respiratorio. Clin Ped Nort Amer 1986; 3:551-563.
2. Ikegami M, Adams FH. Restoration of lung pressure volume characteristics with surfactant: comparison of nebulization versus synthetic surfactant. Pediat Res 1977;11:178-182.
3. Kjos S, Walther F. Prevalence and etiology and etiology of respiratory distress in infants of diabetic mothers: Predictive value of fetal lung maturation test. Am J Obstet Gynecol 1990;163:898-903.
4. Hjallderson O. Epidemiology classification of acute neonatal respiratory disorders. Acta Paediatr Scand 1981;70:773-777.
5. Reed DM, Bakketvedt LS. The epidemiology of respiratory syndrome in Norway. Am J Epidemiol 1978; 107: 229-302.
6. Hjallderson O, Krantz ME. The importance of neonatal asphyxia and cesarian section as risk factors for neonatal respiratory disorders in an unselected population. Acta Paediatr Scand 1982, 71:403-446.
7. Robert ME, Neff RK. Association between maternal diabetes and respiratory distress syndrome in the newborn. N Engl J Med 1976;294:357-360.
8. Mildred S. Enfermedades respiratorias en el recién nacido. EN: Avery G. Neonatología y Fisiopatología en el recién nacido 2a. ed. Madrid España Inter-Médica 1988:3663-389.
9. Langman J. Aparato respiratorio. EN: Langman J, ed. Embriología médica 3a. ed. México D.F. 1976:256-275

10. Strang L. Neonatal respiration. Oxford Blackwell Scientific 1a. ed. London England 1977:53-55.
11. Gross 1. Respiratory control and lung development in the fetus and newborn. In Johnston BM, Gluckman PD (eds): Ithaca, New York Perinatology Press 1981:87-105.
12. Wright JR, Benson BJ. Protein composition of rabbit alveolar surfactant subfraction. Biochim Biophys Acta 1984;791:320-332.
13. Rooney SA, Waid-Lee TS. Phospholipid content, composition and biosynthesis during fetal lung development in the rabbit. Biochim Biophys Acta 1976;431:447-458.
14. Gross 1, Wilson CM. Phosphatidylcholine synthesis in newborn rabbit lung developmental pattern and the influence of nutrition. Biochim Biophys Acta 1978;528:190-198.
15. Maniscalco WM, Wilson CM. Influence of aminophylline and cyclic AMP on glycogen metabolism in fetal rat lung in organ culture. Pediatr Res 1979;13:1319-1322.
16. Massaro GD, Clerch L. Perinatal anatomic development of alveolar type II cell in rats. Am J. Physiol 1986;251:R470-R475.
17. Patterson CE, Davis KS. Fatty acid synthesis in the fetal lung: relationship to surfactant lipids. Biochim Biophys Acta 1986;879:110-126.
18. Maniscalco WM, Finkelstein JN. Dexametasone increases de novo fatty acids synthesis in fetal lung explants. Pediatr Res 1985; 19:1272-1277.
19. Maniscalco WM, Finkelstein JN. De novo fatty acids synthesis in in developing rat lung. Biochim Biophys Acta 1982;711:49-58.
20. Rooney SA. The surfactant system and lung phospholipid biochemistry. Am Rev Respir Dis 1985; 131:439-460.

21. Claypool WD, Wang DL. Hydrophobic surfactant apoproteins and augmentation of phospholipid recycling. *Exp Lung Res* 1984;6:215-222.
22. Revak SD, Merritt Ta. Reconstitution of surfactant activity using purified human apoprotein and phospholipids measured in vitro and in vivo. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:1258-1265.
23. Withsett JA, Ohning BL. Hydrophobic surfactant-associated protein in whole lung surfactant and its importance for biophysical activity in lung surfactant extracts used for replace. *Pediatr Res* 1986;20:460-467.
24. Berg RA, Moss J. Regulation of collagen production by the beta adrenergic system. *J Clin Invest* 1981;67:1457-1462.
25. Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *Endocrinology* 1969;45:515-523.
26. Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *Annu Rev Biochem* 1979;48:193-216.
27. Rooney SA, Gobran Li. Effect of betamethasone on phospholipid content, composition and biosynthesis. *Biochim Acta* 1979;572:64-76.
28. Gross L, Ballard RA. Corticosteroid stimulation of phosphatidylcholine synthesis in cultured fetal rabbit lung. Evidence for the novo protein synthesis mediated by glucocorticoid receptors. *Endocrinology* 1983;112:829-837.
29. Smith BT. Lung maturation in the fetal rat: acceleration by injection of fibroblast-pneumocyte factor. *Science* 1979;204:1094-1095.
30. Ballard PL, Hovey ML. Thyroid hormone stimulation of phosphatidylcholine Synthesis in cultured fetal rabbit lung. *J Clin Invest* 1984;74:898-905.

31. Gross I, Dynia DW. Glucocorticoid-thyroid hormone interaction in fetal rat lung. *Pediatr Res* 1984;18:191-196.
32. Mendelson CR, Boggaram V. Cyclic AMP and cortisol increase the levels of the major surfactant apoproteins and its RNA in fetal rabbits lung tissue in vitro.
33. Avery ME, Mead RJ. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959;97:517-523.
34. Cano-González R, Udaeta-Mora E. Determinación de fosfolípidos pulmonares en contenido gástrico para evaluación de síndrome de dificultad respiratoria. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1992;49:351-357.
35. Boynton B, Maninno F. Combined high-frequency oscillatory ventilation speed recovery of lung of infants with hyaline membrane disease and intermittent mandatory ventilation. *J Pediatr* 1984;105:297-302.
36. Crone R, Favorito J. The effect of pancuronium bromide on infants with hyaline membrane disease. *J Pediatr* 1980;97:991-993.
37. Pollitzer M, Reynolds E. Pancuronium during mechanical ventilation speed recovery of lung of infants with hyaline membrane disease. *Lancet* 1981;2:346-348.
38. Fujiwara J. Artificial surfactant therapy ischemia. *Pediatrics* 1967;40:709-782.
39. Chu J, Clements JA. Neonatal pulmonary ischemia. *Pediatrics* 1967;40:709-782.
40. Enhoring G, Robertson B. Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics* 1972;50:58.
41. Liechty EA, Donovan E. Reduction of neonatal mortality after multiples doses of bovine surfactant in low birth

weight neonatales with respiratory distress syndrome. Pediatrics 191;88:19-28.

42. Dunn M, Shenann A. Bovine surfactant replacement therapy in neonates of less than 30 weeks gestation: a randomized controlled trial of prophylaxis versus treatment. Pediatrics 1991;87:377-386.
43. Long W, Thompson T. Effect of two rescue doses of a synthetic surfactant without bronchopulmonary dysplasia in 700 to 1350 grams infants with respiratory distress syndrome. J Pediatr 1991;118:595-605.
44. Soll RF, Hoekstra RE. Multicenter trial of single doses modified bovine surfactant extract for prevention of respiratory distress syndrome. Pediatrics 1990;85:1092-1102.
44. Cowan F, Whitelaw A. Cerebral blood flow velocity change after rapid administration of surfactant. Arch Dis in Child 1991;66:1105-1109.
45. Heldt GP, Pesonen E. Closure of the ductus arteriosus and mechanics of breathing in preterm infants after surfactant replacement. Pediatr Res 1989;25:305-310.
46. Speer C, Robertson B. Randomized european multicenter trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: single doses of sorosurf. Pediatrics 1991;89:13-20.
47. Fujiwara T, Konishi M. Surfactant replacement therapy with a single posuventilatory dose of a reconstituted bovine surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome. Final analysis of a multicenter, double-blind, randomized trial and comparison with similar trials. Pediatrics 1990;86:753-764.
48. Hallman M, Merritt TA. Isolation of human surfactant from amniotic fluid and a pilot study of its efficacy in respiratory distress syndrome. Pediatrics 1983;71:473-482.