



11237-131  
24)

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado



HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

"USO TERAPEUTICO SE SURFACTANTE PULMONAR EN LA ENFERMEDAD MEMBRANA HIALINA EN LA SALA DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA."

T E S I S

Que para obtener el  
Título de Especialidad en Pediatría Médica

PRESENTA:

**DRA. SILVIA PATRICIA PALAFOX VILLA**

DR. CARLOS ARTURO RAMIREZ RODRIGUEZ

*Director de Tesis.*

Hermosillo, Sonora; México.

Febrero de 1996

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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 esta 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.

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudio de Postgrado

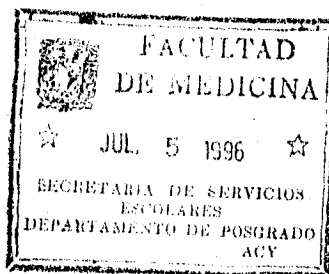
## HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

"USO TERAPEUTICO DE SURFACTANTE PULMONAR EN LA ENFERMEDAD MEMBRANA HIALINA EN LA SALA DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA."

### T E S I S

Que para obtener el  
Título de  
Especialidad en Pediatría Médica

PRESENTA:



**DRA. SILVIA PATRICIA PALAFOX VILLA**



*[Signature]*  
DR. VLADIMIRO ALCARAZ ORTEGA  
Director General Hospital Infantil del  
Estado de Sonora.

*[Signature]*  
DR. RAMIRO GARCIA ALVAREZ  
Profesor titular  
Jefe de la División de  
Enseñanza e Investigación

*[Signature]*  
DR. CARLOS ARTURO RAMIREZ RODRIGUEZ  
Director de Tesis.

## **Dedicatoria**

---

### **A Dios**

Por darme la vida, salud, fé y fuerza para así, tener la oportunidad de llegar a este momento tan importante de mi vida, la culminación de mis estudios y el inicio de una nueva etapa profesional.

### **A Mis Padres**

Por estar siempre a mi lado, por su apoyo moral y económico que me han brindado para obtener hoy el logro que tanto anhelabamos, que hoy es el logro suyo.

### **A Mi Hermano**

José Luis por el cariño y comprensión que me ha brindado.

A todos los Niños, que hicieron posible, con su disponibilidad incondicional mi formación, mi agradecimiento infinito.

---

## **Agradecimientos**

---

---

Al Dr. Carlos Arturo Ramírez Rodríguez por el apoyo, enseñanza y colaboración para llevar a cabo el presente.

A mis Maestros por sus enseñanzas invaluableles.

Al HIES en donde aprendí lo que pudo ofrecermee y lo que quise aprender.

---

---

---

## INDICE

---

	<b>Pag.</b>
INTRODUCCION . . . . .	1
MARCO TEORICO . . . . .	2
OBJETIVOS . . . . .	19
HIPOTESIS . . . . .	20
MATERIAL Y METODOS . . . . .	21
REVISION BIBLIOGRAFICA . . . . .	26
RESULTADOS . . . . .	30
DISCUSION . . . . .	39
CONCLUSIONES . . . . .	47
BIBLIOGRAFIAS . . . . .	48

---

## **INTRODUCCION**

---

Desde que se descubrió; que la deficiencia del surfatante pulmonar era responsable del cuadro clínico de microatelectasias múltiples en el pulmón del recién nacido de pretérmino, identificado el cuadro clínico como enfermedad de membrana Hialina, se ha intensificado la investigación tratando de identificar la composición bioquímica y la relación que guarda el surfactante pulmonar, con la función pulmonar. A través de la investigación en animales se llega a formular la base científica para considerar la terapia de reemplazo de surfactante pulmonar en las recién nacidos de pretérmino, para prevenir y reducir la severidad del síndrome de insuficiencia respiratoria neonatal, por enfermedad de Membrana Hialina. Este problema ha sido extensivamente estudiado dada la alta incidencia de morbilidad-mortalidad en algunos países como Estados Unidos; las experiencias clínicas en humanos, empezaron a darse con la llamada Terapia de Rescate, como inicialmente se empleo por Fujiwara y col., (tratamiento iniciado después de haberse realizado el Diagnostico de Enfermedad Membrana Hialina), así como en forma preventiva (instilación endotraqueal del surfactante al momento del nacimiento); los resultados en ambas, coinciden en conseguir mejorar tempranamente el estado ventilatorio del recién nacido, evidenciándose por la utilización de fracciones inspiratorias de oxígeno progresivamente bajas y disminución de presión media ventilatoria requerida para asistir al recién nacido de pretérmino de inicio de su vida postnatal.

## **MARCO TEORICO**

---

Los primeros avances de 1900, fueron morfológicos en el Síndrome de Dificultad Respiratoria Neonatal, para la identificación de las membranas Hialinas y del desarrollo del pulmón fetal; en este período también se dieron las primeras observaciones experimentales del significado potencial del Surfactante, con la identificación de las fuerzas de superficie que actúan en la interfase aire líquido del pulmón. Ver cuadro 1.

De 1950 a 1970, los principales avances fueron los estudios clínicos sobre la fisiopatología del Síndrome de Dificultad Respiratoria, y las investigaciones básicas acerca de la naturaleza y función del surfactante pulmonar. Ello permitió el inicio del cuidado intensivo neonatal, a finales del decenio de los setenta, con los primeros éxitos en la aparición de nuevas enfermedades como complicaciones del tratamiento.

En el decenio de los setenta, se enfatizó en la investigación del desarrollo bioquímico del pulmón fetal y se iniciaron, por azar, los esfuerzos para estimular la maduración intrauterina del pulmón por medio de hormonas u otros medicamentos; también se logró efectuar la evaluación pre-y postnatal de la madurez pulmonar, identificar a los recién nacidos en riesgo de desarrollar Síndrome de Dificultad Respiratoria y centrar la investigación del surfactante en su producción y recambio.

La regionalización del cuidado perinatal y los avances en las técnicas asistencia a la ventilación y la vigilancia clínica de los neonatos y en el tratamiento de las complicaciones, consolidaron de manera definitiva a las unidades de cuidado intensivo neonatal.



Descubrimientos y avances en la fisiopatogenia y tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (SDR)

Fecha		Descubrimientos y Avances	
1903		Membranas hialinas pulmonares	
1929		Fuerzas de superficie en la interfase aire líquido pulmonar	
1938-42		Estadios del desarrollo embrionario pulmonar	
1947		Fenómeno de tensión superficial pulmonar	
1949-50		Respiración neonatal, para padecer SDR y su relación con prematuridad asfíxia, diabetes y cesárea.	
1950-55		Signología clínica y radiográfica	
1954-59		Principales alteraciones pulmonares del SDR	
1955-57		Surfactante en la espuma del edema y extractos del pulmón	
1959		Deficiencia del surfactante en niños muertos por SDR	
1961		Fosfatidilcolina como principal componente del surfactante	
1961-65		Disminución de la mortalidad del SDR con cuidados intensivos respiratorios y metabólicos.	
1962-67		Evolución del surfactante durante la gestación.	
1965		Teoría de la hipoperfusión pulmonar como patogenia del SDR	
1965-70		Asociación de displasia broncopulmonar con el tratamiento ventilatorio y el oxígeno suplementario.	
1969		Generalización de microtécnicas para gases sanguíneos	
1970		Inicio de la regionalización del cuidado perinatal EUA.	
1971		Índice predictivo lecitina/esfingomielina	
1971		Presión positiva continua	
1971		Alimentación parenteral periférica en prematuros.	
1972		Neumocitos tipo II por microscopio electrónico.	
1972		Prevención del SDR con corticosteroides antenatales.	
1972		Medición transcutánea de PaO <sub>2</sub> .	
1972		Prueba de la espuma para evaluación del riesgo de SDR.	
1972		Respiradores de presión negativa.	
1973		Presión positiva continua con cánulas nasales.	
1975		Fosfatidil-glicerol.	
1975-80		Secreción y recambio del surfactante.	
1976		Cierre farmacológico del conducto arterioso.	
1979		Ultrasonografía craneana en hemorragia peri-intra ventricular.	
1981		Ventilación de alta frecuencia	
1981		Tratamiento con surfactante exógeno.	
1982		Oxigenación con membrana extracorpórea.	
1983		Uso de surfactante humano en el tratamiento de SDR y énfasis en la lesión pulmonar y su recuperación.	
1985		Biología molecular del surfactante.	

Modificado de referencias 1,5,9,10.

Cuadro 1

En el decenio de los ochenta, se da el paso al tratamiento específico y al preventivo con la administración de surfactante exógeno, si bien ninguno de los dos está plenamente aceptado, ni al alcance de todas las unidades, ni siquiera de las muy avanzadas; aparecen nuevas técnicas en la asistencia a la ventilación y modalidades terapéuticas como el oxigenador de Membrana extracorpóral; disminuye la mortalidad del prérmino con Síndrome de Dificultad Respiratoria, aun la de neonatos extremadamente pequeños, abajo de los 500 ó 1000 grs. se insiste; más en la prevención y tratamiento de la lesión pulmonar y las complicaciones de estos pacientes; la investigación acerca del Surfactante se ha concentrado sobre su biología molecular.

### *FISIOLOGIA DEL SURFACTANTE*

#### **Composición.-**

El surfactante o agente tensoactivo no es un elemento aislado sino una mezcla relativamente constante de sustancias entre las distintas especies de mamíferos, que varía sólo durante el desarrollo o después de lesión pulmonar, como se observa en el cuadro 2.

En cifras promedio un 80% del surfactante son fosfolípidos, 10% son lípidos neutros, básicamente colesterol y 10% restante son proteínas. Los principales fosfolípidos son la fosfatidil-colina o lecitina y el fosfatidilglicerol; la primera comprende; 80% del total de los fosfolípidos y 70% de ella se encuentra totalmente saturada, mientras que el fosfatidil-glicerol comprende 10%, es el segundo componente en importancia y también muestra una saturación elevada. Esta saturación es esencial en relación a la capacidad de reducir la tensión superficial por parte del agente tensoactivo. En el mismo cuadro se muestra para comparación la composición del surfactante de un pulmón inmaduro.

De la fracción proteica, sólo dos de las 20 proteínas relacionadas con el agente tensoactivo se consideran componentes específicos, se les ha denominado apoproteínas del surfactante y tienen un peso molecular de 35,000 y 60,000 daltons. De la primera se ha aislado el gene que la codifica e incluso se ha logrado fabricar por ingeniería genética.

Composición del surfactante alveolar de pulmones de adulto y feto.

	Surfactante en adultos			Surfactante en fetos inmaduros		
Proteínas			10%			10%
Lípidos neutros			10%			10%
Fosfolípidos totales			80%			80%
Fosfatidil-colina total		80%			70%	
Saturada	70%			60%		
Insaturada	30%			40%		
Fosfatidil-glicerol		10%			0%	
Fosfatidil-inositol		5%			10%	
Fosfatidil-etanolamina		3%			5%	
Esfingomielina		2%			15%	
	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Modificado de referencias 1,9,11,12

Cuadro 2

La función precisa de las proteínas se desconoce pero son fundamentales para la actividad del surfactante ya sea natural o sintético.

### **SINTESIS Y SECRECIÓN**

El neumocito tipo II es la célula causal de la síntesis, almacenamiento y liberación del surfactante. (Fig. 1). Es producido en el retículo endoplásmico, en donde enzimas específicas utilizan glucosas, fosfato y ácidos grasos como sustrato para la síntesis de fosfolípidos, a través de vías de síntesis similares en todos los mamíferos; la variedad está determinada por el tipo de ácidos grasos que quedan unidos o esterificados como cadenas laterales, a una estructura base de glicerol, así como por la cabeza de la molécula que puede ser colina glicerol o inositol, unida al fosfato.

#### **Las principales vías de síntesis de la Fosfatidil-Colina son:**

A) Incorporación de colina, vía de citidil, fosfocolina que es la principal y madura a las 35 semanas.

B) Vía de metilación de la fosfatidil etanolamina, que se inicia a las 24 semanas de gestación y es muy lábil a hipoxia y acidosis.

En la Figura 2 se muestra los estados que pueden estimular o inhibir la producción del surfactante. Hasta el momento los únicos agentes farmacológicos con utilidad clínica real con los glucocorticoides, los que sin embargo se limitan a: a) Fetos de 27 a 34 semanas, b) Administración 48 horas antes del parto, c) Nacimiento del producto no más de 7 días después del tratamiento esteroideo y d) Influyen el sexo y la raza en su eficiencia.

La estimulación de la síntesis del surfactante por los glucocorticoides endógenos o exógenos, esta mediada por el factor neumocítico del fibroblasto, este en un polipéptido pequeño producido en los fibroblastos

Diagrama del neumocito tipo II.

Los fosfolípidos del surfactante se sintetizan en el retículo endoplasmático; se modifican y almacenan en los cuerpos lamelares, de donde se secretan por exocitosis. No se muestra el racambio del surfactante.

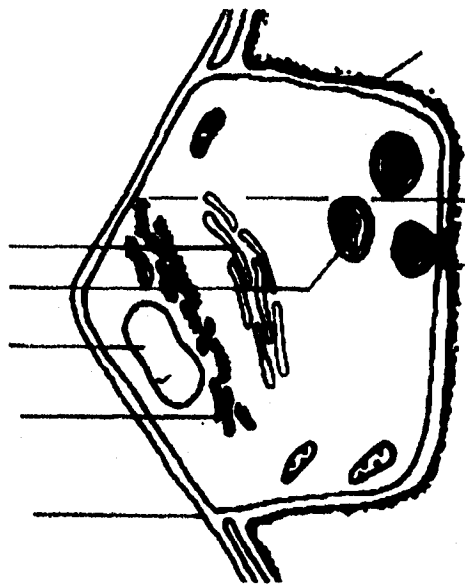


Figura. 1

Estados que influyen en la producción del surfactante

Asociados con el embarazo	Agentes farmacológicos
<b>Estimulación</b>	
Edad gestacional avanzada Hipertensión materna crónica Enfermedad cardiovascular materna Infarto placentario Desnutrición intrauterina Toxemia grave Rotura prolongada de membranas Cuello úterino incompetente Hemoglobinopatías Adicción a la heroína	Corticosteroides Hormonas tiroideas Metilxantinas Prolactina Estrógenos Agentes betaadrenérgicos Bromhexia Agentes colinérgicos (pilocarpina) AMPc Prostaglandinas
<b>Inhibición</b>	
Diabetes sacarina Isoinmunización a Rh, hidrops Hiperglucemia Edad gestacional breve Asfixia perinatal	Insulina Cilchicina Alfa 1-antitripsina Alfa 2-macroglobulina
Modificado de referencias 1,11,12, 16, 20.	

Figura 2.

pulmonares, cuya actividad estimuladora de la síntesis se observa 60 minutos después de su administración a diferencia de las 24-48 hrs. que requieren los esteroides; es probable que en el futuro se disponga de este factor y la aceleración prenatal de la maduración pulmonar sea más eficaz por la rapidez, en el área clínica; aunque se reconocen las vías de síntesis del surfactante se ignora como se condensan sus componentes para formar los cuerpos lamelares o laminares, organismos considerados como el sitio del almacenamiento del agente tensoactivo, así como de los factores que participan en su liberación o secreción, por exocitosis, a la luz alveolar.

### *FUNCION DEL SURFACTANTE*

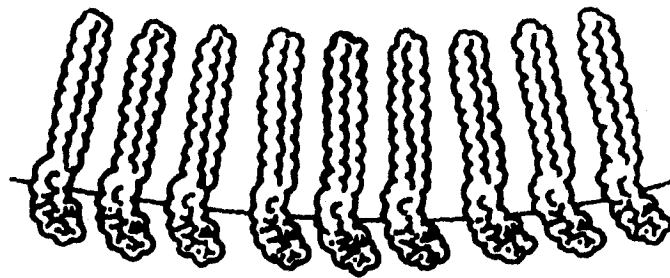
En todas las superficies, en este caso la alveolar, el fenómeno de tensión superficial resulta de la poderosa atracción entre las moléculas líquidas que entre las de líquidos o las de gas.

En el pulmón, estas fuerzas interactúan para reducir al máximo el área de contacto entre las moléculas líquidas y la de gas; y son las causales, de las dos terceras partes; siendo el otro tercio debido a las fuerzas de retracción del pulmón aereado, que tienden a colapsarlo en cada espiración. (ver figura 3).

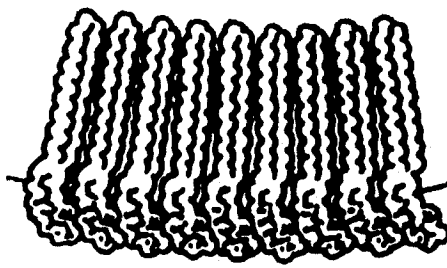
La función principal del agente tensoactivo es disminuir estas fuerzas de tensión superficial, evitando con ello las atelectasias, al final de la espiración. Esto se logra por la estructura bioquímica del surfactante cuyas moléculas tienen una porción hidrófoba o no polar que se orienta hacia la luz alveolar y que constituyen las cadenas laterales, de ácidos grasos, así como una porción hidrofílica y polar que se dirige a la capa de líquido que cubre el alveolo y que ésta formada por el fosfato más la colina, glicerol, o inositol,



Representación de la función del surfactante durante la Inspiración  
Se muestra su comprensión máxima y evita el colapso alveolar.



Inspiración



Espración

Figura. 3

dependiendo del tipo de fosfolípido de que se trate. Durante la inspiración éstas moléculas, alineadas en la interfase aire-líquido se diseminan y no tienen un efecto importante sobre la tensión superficial; al ocurrir la espiración las moléculas adoptan un arreglo paralelo que permite acercamiento o empaquetamiento, ésta compresión es máxima cuando los ácidos grasos están totalmente saturados como ocurre con la fosfatidil colina y fosfatidil glicerol, ya que permite un acercamiento a todo lo largo de las moléculas; con ello se reduce la tensión superficial y se retarda el vaciamiento de aire, lo cual permite un intercambio gaseoso más completo.

Secundario a su efecto principal, que es mantener la estabilidad alveolar, el surfactante tiene otras funciones:

- A)** Aumenta la elasticidad pulmonar.
- B)** Acelera el aclaramiento del líquido alveolar.
- C)** Reduce la presión que se necesita para distender el pulmón.
- D)** Disminuye el trabajo de la respiración.
- E)** Reduce el tono precapilar con lo cual favorece la circulación pulmonar.
- F)** Protege las superficies epiteliales de la lesión oxidativa.

Estas funciones son reforzadas por otros mecanismos pulmonares que incluyen el sostén del tejido conectivo, los movimientos respiratorios, el aclaramiento linfático pulmonar de líquidos y la acción ciliar del recubrimiento de las vías aéreas. Un efecto independiente a los previos, es que el surfactante puede contribuir a las defensas microbianas de las vías aéreas que se ha demostrado que modifica la función de los linfocitos.

## **ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA**

### **EPIDEMIOLOGIA**

Casi dos meses más frecuente en varones que en mujeres con una probabilidad familiar de recurrencia en el hijo prematuro nacido de forma subsiguiente. La incidencia de Síndrome de dificultad Respiratoria en los Estados Unidos se estima en 1% de todos los niños vivos., según reportes por Avery y colaboradores. (21).

Los recién nacidos que presentan un mayor riesgo son los nacimientos prematuramente con una frecuencia creciente en relación con una edad de gestación menor al parto rápido después de hemorragia materna o asfixia se asocia con una mayor probabilidad de Enfermedad de Membrana Hialina. El segundo gemelo tiene un riesgo superior al primer gemelo; se considera que algunas afecciones maternas se asocian con una menor incidencia de Enfermedad de Membrana Hialina, ejemplo afecciones asociadas con sufrimiento fetal crónico que conducen a dismadurez fetal, tratamiento de parto prolongado después de la rotura de las membranas. (21).

Hardy y cols. 1979, reportaron que alrededor del 4% de todos los niños nacidos por cesárea tendrán enfermedad de Membrana Hialina.

En un estudio perinatal Británico se encontró que los niños nacidos antes del inicio del trabajo de parto tuvieron un riesgo mayor que aquellos cuyas madres habían iniciado la dilatación. Worthington y cols. (21).

Esta observación también comunicada, fué interesante puesto que apunta la posibilidad que ocurra un aumento en los glucocorticoides maternos que podrían favorecer la maduración pulmonar. La realización de cesárea antes

del inicio del trabajo de parto puede privar al niño de los estímulos hormonales fisiológicos necesarios para la maduración pulmonar. (21).

Una asociación entre Diabetes materna y enfermedad de Membrana Hialina permanece establecida, según resultados publicados por Robert y cols., en 1976. En un estudio realizado de forma retrospectiva, controlaron las variables siguientes: edad gestacional, tipo de parto, sexo y complicaciones maternas además de Diabetes, encontrando que el riesgo de disstres respiratorio es 5.6 más alto en los hijos de madre diabética. (21).

### **PATOGENIA**

Se ha propuesto diversas teorías patogénicas de la Enfermedad desde la primera descripción clínica en 1949, los datos existentes en la actualidad apoyan el papel central de la Inmadurez del pulmón con respecto a la síntesis adecuada para satisfacer las demandas postnatales como por ejemplo por asfixia. Las observaciones que apoyan el déficit de agente tensioactivo son:

- 1)** El hallazgo epidemiológico de una mayor frecuencia de niños más inmaduros.
- 2)** Las observaciones bioquímicas realizadas postmortem en pulmones de lactantes que mueren con el trastorno.
- 3)** La posibilidad de predecir esta enfermedad en presencia de bajos niveles de lecitina (especialmente fosfatidilcolina disaturada) en el líquido amniótico.
- 4)** La reducida probabilidad de contraer la enfermedad en presencia de hechos que aceleran la maduración pulmonar, tales como stress intrauterino asociado con retardo del crecimiento fetal, adicción materna a la heroína o

terapéutica prenatal con glucocorticoides y la mayor probabilidad de enfermedad en presencia de Diabetes materna en la que la producción de insulina fetal pueden oponerse al efecto de maduración del pulmón producido por corticoide. (21).

El déficit de agente tensoactivo dificulta la función pulmonar al impedir la formación de una capacidad residual funcional por la dificultad existente en mantener la estabilidad de las pequeñas vías aéreas al final de la espiración. Cada nueva inspiración requiere la aplicación de suficiente presión transpulmonar para volver a insuflar los espacios aéreos atelectásicos para mantener la ventilación alveolar, se necesitan altas frecuencias, y la aplicación de presión elevadas. La distribución irregular del aire inspirado y la perfusión de espacios aéreos atelectásicos no ventilados origina un mal intercambio de gases caracterizado principalmente por la existencia de hipoxemia. (21).

La resistencia vascular pulmonar puede estar aumentada por la vasoconstrucción agravada por la hipoxia, incrementando el corto circuito derecho a través del conducto arterioso y el foramen oval permeable. La sangre perfunde partes del pulmón no ventilados contribuyendo aún más a la hipoxemia, hasta el 80% del gasto cardiaco puede sufrir corto circuito derecha e izquierda. (21).

El deterioro de la ventilación, y la perfusión inicia una serie de acontecimientos que implican en su mayor parte los hallazgos en la Enfermedad de Membrana Hialina; por ejemplo la reducida oxigenación del corazón afecta al gasto cardiaco, lo que a su vez significa una reducción de la perfusión de órganos, tales como el riñón con el consiguiente compromiso para mantener la homeostasis ácido-base; la mala perfusión de los tejidos periféricos contribuye

a la acidemia láctica y una profunda acidosis metabólica. La asociación de Hemorragia intraventricular con la Enfermedad de Membrana Hialina puede relacionarse con hipoxia cerebral e isquemia o con coagulación intravascular. (21).

### *FISIOPATOGENIA*

Para comprender es necesario reconsiderar la embriogénesis del árbol bronquial. Durante el desarrollo fetal después de pasar por una etapa glandular y canalicular, hacia las 24 semanas de gestación, el pulmón entra en la etapa de saco terminal o alveolar que dura hasta el término de la gestación, etapa en que los capilares se aproximan estrechamente al epitelio donde se establecerá el área de intercambio gaseoso.

Simultáneamente a su forma madura, denominándose entonces neumocitos tipo I y II. Los primeros formarán la barrera hematógaseosa, y los segundos producirán las sustancias tensoactivas (basicamente factor surfactante). La ausencia de surfactante, no obstante es la de mayor peso en la génesis del problema, ya que su participación en la disminución de la tensión superficial de las vías aéreas terminales resulta fundamental para evitar el colapso alveolar. Este compuesto es una lipoproteína que se produce en los neumocitos tipo II. Ver la Figura 4.

El inicio de la respiración consume el surfactante disponible debido a que su reemplazo es insuficiente, los pulmones quedan depletados, aumentando progresivamente la tensión superficial. El esfuerzo continuo para mantener la insuflación pulmonar en la fase de colapso causa daño a los conductos aéreos terminales, ingresando a la luz alveolar líquido y proteínas que inactivan el surfactante residual, creando un círculo vicioso que predispone

**Fisiopatogenia del síndrome de dificultad respiratoria (SDR)**  
 Muestra a la prematurez como factor básico del cual derivan la  
 deficiencia del surfactante, la inmadurez de las vías aéreas, la  
 persistencia del conducto arterioso y el edema alveolar e intersticial.

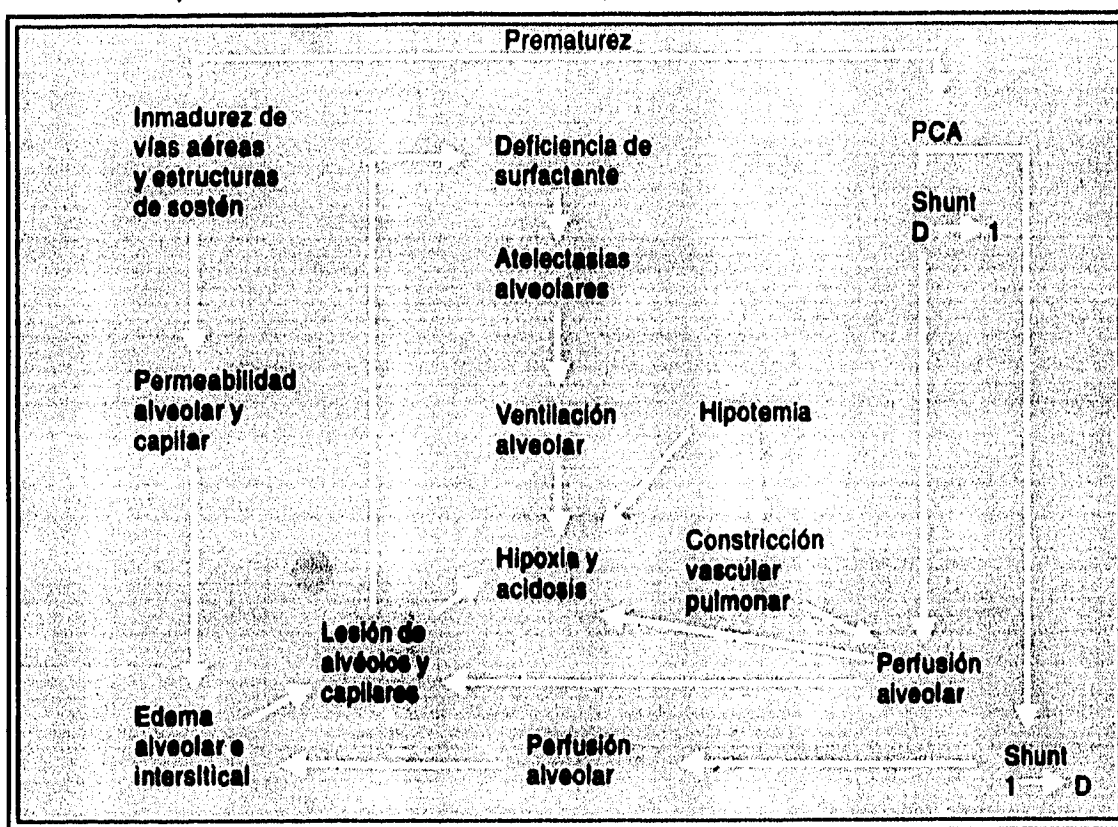


Figura 4

al desarrollo de Displasia Broncopulmonar. (21).

Otro aspecto es el profundo cambio circulatorio que se experimenta al momento de nacer, y que en general es consecutivo a la iniciación de la respiración. Al pinzar el cordón umbilical, se inicia el cambio en las presiones intravasculares, dando como resultado la obliteración del conducto venoso de arancio, el ducto arterioso, y el cierre del agujero oval, convirtiendo de esta manera, al circuito sistémico en el de mayor presión.

El conducto arterioso es un vaso sanguíneo fetal que comunica directamente el tronco de la arteria pulmonar con la aorta descendente, en la vida intrauterina, y que transporta más del 50% del gasto cardíaco total. En el útero mantiene un flujo de derecha a izquierda, que al nacer, se hace bidireccional, y más tarde de izquierda a derecha, debido al descenso de la resistencia vascular pulmonar y el aumento de la general. Los prematuros presentan una disminución más rápida de la resistencia pulmonar que los recién nacidos de término, por el desarrollo de la musculatura lisa arterial, este conducto se cierra funcionalmente en el primer día de vida, sin embargo, cobra importancia en la Enfermedad de Membrana Hialina, debido a que a menudo ocurre reapertura del mismo, creando un cortocircuito de izquierda a derecha, al caer la presión pulmonar al momento de la reapertura alveolar, dificultando el retiro del ventilador; si no se logra mejorar el colapso alveolar y la hipoxia consecuente, el cierre del conducto puede verse retrasado o reabrirse el disminuir la perfusión pulmonar y crear un círculo vicioso la hipoxia-ácidosis favorece la vasoconstrucción del techo arteriolar pulmonar, aumentando el CO<sub>2</sub> acentuando la acidosis-hipoxia, para con ello establecer el fenómeno conocido como hipertensión arterial pulmonar, donde el corto circuito del conducto arterioso es de derecha a izquierda. (9) (21).



## **OBJETIVOS**

---

- 1.-** Evaluar el efecto de Surfactante en el Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido.
- 2.-** Disminuir el Índice de Mortalidad de Neonatos Pretérminos con Enfermedad de Membrana Hialina mediante el uso del surfactante pulmonar.
- 3.-** Disminuir parámetros de ventilación asistida (en Presión Inspiratoria, tiempo Inspiratorio, Presión Media, Presión positiva al final de la espiración y FiO<sub>2</sub>) en neonatos que cursen con Enfermedad de Membrana Hialina, utilizando surfactante Pulmonar Exosurf.
- 4.-** Disminuir la frecuencia de complicaciones pulmonares.
- 5.-** Incrementar supervivencia sin enfermedades crónicas de los pulmones. (Displasia Broncopulmonar).
- 6.-** Determinar el porcentaje de mortalidad con respecto a su mortalidad con el uso de surfactante.

## **HIPOTESIS**

---

- 1.-** La enfermedad de Membrana Hialina cuenta con un alto índice de Morbi-Mortalidad.
- 2.-** Uso del surfactante pulmonar en el tratamiento (Rescate) de la enfermedad de Membrana Hialina, disminuye la severidad del problema respiratorio en los casos en que la biosíntesis y bioutilización del surfactante pulmonar endógeno es inmadura y limitada, teniendo posibilidad de sobrevivir con una buena expectativa de vida.
- 3.-** El surfactante terapéutico en momentos críticos ofrece una recuperación de los componentes tensoactivos existentes en la capa de revestimiento alveolar pulmonar, mejorando la ventilación asistida y disminuyendo la necesidad de utilizar parámetros altos del ventilador con un menor riesgo de barotrauma.

## **MATERIAL Y METODOS**

---

En la presente investigación se registrarón los recién nacidos admitidos en el servicio de Neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora, durante un período comprendido de 8 meses. Del 15 de mayo de 1994 al 31 de Diciembre de 1994, con las siguientes características: Portadores de Síndrome de Dificultad Respiratoria de base, y que radiológicamente confirmó Diagnóstico de enfermedad de Membrana de Hialina, Estadios I-II-III-IV. A los cuales se les aplicó Surfactante Terapéutico Exosurf en forma de rescate.

### *PREPARACION DEL SURFACTANTE*

El material usado, el cual es un surfactante sintético inventado por Clemens. Exosurf Neonatal es una mezcla de Dipalmitoilfosfatidilcolina, Hexadecanos y Tiloxapol, el cual ha sido formulado con cloruro de sodio, como liofilizador; es empacado al vacío en ampollitas de vidrio de 10ml. y almacenado a temperatura ambiente, inmediatamente antes de su uso, 8ml. de preservativo, estéril libre de agua se adiciona a la ampollita. La suspensión resultante contiene 13.5 mg/ml. de Dipalmitoilfosfatidilcolina, 1.5 mg/ml. de Hexadecanol y 1.0 mg/ml. de Tiloxapol en cloruro de sodio 0.1 N. Exosurf Neonatal, reduce la tensión superficial de bajos niveles *in vitro* o en la balanza wilhelma y un surfatómetro de buebuja pulzante y mejora la función pulmonar y sobrevivencia en modelos animales prematuros con Síndrome con Dificultad Respiratoria.

Los criterios de inclusión fueron: 1) Recién Nacidos prematuros sin importar el peso al nacer, menores de 34 semanas de edad y Gestacional. 2) Edad al tratamiento: de 2 hrs. de vida extrauterina a 15hrs. de vida. 3) Con

características clínico Radiológicas típicas de Enfermedad de Membrana Hialina, como se definió por el protocolo del estudio inicial de surfactante.

El ser seleccionados aleatoriamente, todos los recién nacidos fueron mecánicamente ventilados, los cuales recibieron tratamiento Terapéutico de Surfactante Pulmonar Exosurf; a 5ml./kg. de peso al nacer, el cual es equivalente a 67.5/kg. de Dipalmitoil Fosfatidilcolina, siendo instilado a través del tubo endotraqueal; para asegurar la distribución Homógena en los pulmones se administró en cuatro dosis, dividido en 4 posiciones; siguiendo la siguiente secuencia: 1) Cabeza y cuerpo ligeramente inclinado hacia abajo con la cabeza en rotación hacia la derecha. 2) Misma posición anterior con la cabeza en rotación hacia la izquierda. 3) Cabeza y cuerpo ligeramente inclinados hacia arriba con cabeza rotada hacia la derecha e izquierda, siendo un tiempo mínimo recomendado por literatura revisada de una dosis completa de 4 minutos. Los pacientes entonces se conectaron al respirador; los establecimientos de FIO<sub>2</sub> y ventilador se ajustaron de acuerdo a la necesidad de cada paciente. No se realizó succión en las vías aéreas durante las primeras 6 horas., que siguieron a la administración de surfactante.

Radiología de Torax: fueron obtenidas antes del tratamiento, como posteriormente a las 2,6, y 12 hrs. después de la selección, y cuando fuese indicado clínicamente.

Los valores valores gasométricos de la sangre arterial fueron determinados al colocarse el catéter umbilical; en intervalos de 10, 30 y 60 minutos, 2, 4, 6 y 24 horas, después del reemplazo de surfactante.

Los grupos se compararon de acuerdo a las frecuencia de complicaciones pulmonares y extrapulmonares, así como por la duración de la ventilación mecánica asistida.

*CLASIFICACION DEL ESTUDIO:*

- 1) Longitudinal
- 2) Experimental
- 3) Prospectivo
- 4) Analítico

En este estudio no se utilizó Diseño Experimental ya que unicamente se tomaron porcentajes de sobrevivencia en base a la Morbi-Mortalidad, debido al tamaño de la muestra y a la no utilización de grupo control.

### *EVALUACION DEL TRATAMIENTO*

La eficiencia del tratamiento se determinó por los requerimientos de ventilación y de oxígeno durante la primera semana de vida. Al ser seleccionados a su ingreso fueron ventilados mecánicamente con los siguientes parámetros: Con un FIO<sub>2</sub> mayor de 0.06; una frecuencia de 40 a 60 respiraciones por minuto. El pico de presión inspiratoria de acuerdo al necesario para expandir el torác; una presión positiva al final de la espiración de 3 a 5 cms. de H<sub>2</sub>O; una relación espiración e inspiración de 1:1 a 1:2.

### *TRATAMIENTO*

Los recién nacidos seleccionados podían recibir hasta dos dosis adicionales de surfactante dentro de las primeras 24 horas de vida. El criterio para el tratamiento fue el siguiente (Respuesta positiva de la primera dosis, con un decremento de la necesidad de FiO<sub>2</sub> en la ventilación asistida) incremento de la dificultad respiratoria señalada por un incremento gradual de FIO<sub>2</sub>. Las dosis subsecuentes fue la misma que la dosis inicial y se administró de la misma manera.

Los Criterios de exclusión fueron:

- a)** Síndrome de dificultad respiratoria de etiología diferente a la Enfermedad de Membrana Hialina.
- b)** Hemorragia Intraventricular del grado III-IV.
- c)** Anomalías congénitas grandes (Aberración Cromosómica, Síndrome de Potter, Malformación Cardiovascular Severa).
- d)** Amnionitis Purulenta.

**e)** Adicción Maternal a la Heroína.

**f)** Hidropesía Fetalis

**g)** Neumotórax.

## **REVISION BIBLIOGRAFICA**

---

*Hauro Maeta ET. AL.* encontraron que en tratamientos tempranos y tardíos en modelos de mandril de Enfermedad de Membrana Hialina, existe una mejoría en la mecánica pulmonar con el tx. temprano de surfactante, a una las dos horas. (6).

*Emile M. Scarpelli ET. AL.* evaluarón con métodos y criterios estandares la tensión superficial de surfactantes terapeúticos Exosurf Neonatal, Insurf and Survanta, llegando a la conclusión que estas preparaciones, particularmente Exosurf Neonatal, no establecen una función normal del surfactante. Otras consideraciones son que el criterio establecido no define la función normal del surfactante, y que la conversión de modelos invitro (métodos de ensaye) no representan condiciones en la superficie alveolar. (2).

*Carl Bose, ET. AL.* En resultados de vigilancia de laboratorio en infantes de muy poco peso al nacer, tratados con un surfactante sintético, demostro que no hubo evidencia que la administración prófiláctica de este surfactante sintético causa alteraciones en pruebas estandar de laboratorio en pequeños infantes prematuros. (11).

*Robert J. Couser, MD. ET. AL.* En los efectos de terapia de surfactante exógeno sobre cumplimiento dinámico durante la respiración mecánica en infantes prematuros con Enfermedad de Membrana Hialina, concluyeron que la terapia de surfactante exógeno, administrada al nacer y durante las primeras 48 horas en infantes extremadamente prematuros con enfermedad de Membrana Hialina, mejora el cumplimiento dinámico e intercambio de gas durante la respiración. (3).



*Walker Long, MD. AL.* En búsqueda retrospectiva de diatesis sangrante entre infantes prematuros recién nacidos con Hemorragia Pulmonar después del tratamiento con surfactante sintético, no evidenció que el tratamiento con surfactante estuviera específicamente asociado con diátesis sangrante generalizada. (12)

*Jeffrey Gerdes, MD. ET.* La actividad de la elastasa y concentración de proteína en el surfactante en aspirados traqueales de recién nacidos que reciben surfactante sintético, sugieren que la inflamación del pulmón no aumenta y que la secreción de surfactante endógeno puede ser estimulada y no suprimida, con la aplicación de surfactante exógeno. (13).

*Joelle Hazan, MD. AL.* La actividad de la elastasa y concentración de proteína en el surfactante sintético en recién nacidos con el síndrome de Dificultad Respiratoria. Los resultados mejorados reportados entre los infantes que recibieron el surfactante no fueron acompañados por cambios en el gasto de energía. (14).

*David Stevenson, MD. ET. AL.* En prueba controlada de una sola dosis de surfactante sintético aplicada a bebés prematuros al momento de nacer que pesaron de 500 a 699 gramos. concluyeron que estos hallazgos indican que una sola dosis profiláctica de surfactante sintético en infantes que pesaron de 500 a 699 gramos al nacer mejora la función pulmonar, disminuye la incidencia de fuga de aire, y muere por Síndrome de Dificultad Respiratoria, pero no disminuye la mortalidad en general. El único problema de seguridad identificado fue un aumento en la Hemorragia Pulmonar. (4).

*T. Allen Merrit, MD. ET. AL.* El tratamiento profiláctico de infantes muy prematuros con surfactante Humano, concluyeron que promete mejoras en

la supervivencia de bebés muy prematuros con deficiencia en surfactante, y reduce la secuelas pulmonares del síndrome de Dificultad Respiratoria. (15).

*Christian P. Speer, MD. ET. AL.* En pruebas del multicentro Europeo de Terapia de reemplazo de surfactante para el Síndrome de Dificultad Respiratoria Neonatal: Una sola dosis contra dosis múltiples de Corosurf. Ellos concluyen que el tratamiento con dosis múltiples de surfactante, es más efectiva que una sola dosis de tratamiento de el Síndrome de Dificultad Respiratoria Severa Neonatal, reduciendo la mortalidad, baja la incidencia de Enfisema Pulmonar Intersticial y Neumotórax. (18).

*Anne Charon, MD. ET. AL.* Los factores asociados con la respuesta al tratamiento al uso de el surfactantes en infantes con Síndrome de Dificultad Respiratoria Severa, observa una respuesta pobre cuando cursarón con ducto arterioso y fugas de aire (Enfisema Pulmonar Intersticial y Neumotórax). (5).

*Jonh Van Houten, MD. ET. AL.* La Hemorragía Pulmonar en Infantes prematuros después del tratamiento con surfactante sintético: En la autopsia . no fué más común en los infantes tratados con Exosurf Neonatal. (16).

*Michel S. Dunn, MD. FRCPC. ET. AL.* Una sola dosis de reemplazo de surfactante contra dosis múltiples en recién nacidos de 30 a 36 semanas de gestación con el Síndrome de Dificultad Respiratoria; reportan que es efectiva para reducir los requerimientos de ventilación y oxigenación. El uso de dosis múltiples reduce el deterioro en el intercambio de gases generalmente vista como una buena respuesta a la dosis inicial. La preparación óptima de surfactante, dosis y protocolo de tratamiento permanece sin determinar. (9).

Vinod K. Bhutani, MD. ET. AL. Los mecanismos pulmonares y energéticos en bebés prematuros que tuvieron Síndrome de Dificultad Respiratoria, Tratados con surfactante sintético, llegan a la conclusión que los efectos benéficos del surfactante sobre el mecanismo pulmonar no fué aparente a las 2 horas después de la dosificación, pero fueron evidentes después de 24 horas de aplicar la dosificación y persistieron los primeros 7 a 14 días de vida. (7).

*Steven L. Goldman, MD. ET. AL.* La mecánica pulmonar de recién nacidos prematuros, un mes después del tratamiento con surfactante sintético, formularon la hipótesis de que el tratamiento con surfactante en el primer día de vida, podría reducir el riesgo a corto plazo de daños pulmonares para así poder mejorar la mecánica pulmonar un mes después del tratamiento. (1)

*Carlos Humberto Lozano González, ET. AL.* Con el uso terapéutico del surfactante pulmonar en la Enfermedad de Membrana Hialina, se concluye que cumpliéndose con los requisitos recomendados para su empleo, el surfactante pulmonar es una alternativa terapéutica en el tratamiento de la Enfermedad de Membrana Hialina pulmonar, en recién nacidos de menos de 33 semanas de gestación existiendo diferencias para el control terapéutico y la respuesta ventiladora inmediata, según el tipo de surfactante pulmonar empleado, sin diferencias en el resultado final terapéutico. (16).

## **RESULTADOS**

---

Se evaluaron 13 recién nacidos que ingresaron al servicio de Neonatología en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, en un período de 8 meses; comprendido del 15 de mayo al 31 de Diciembre de 1994. Portadores de Insuficiencia Respiratoria de Base, a los cuales se les aplicó surfactante pulmonar Exosurf Neonatal (Colfosceril, Palmitato, Alcohol Cetílico y Tyloxapol), en forma terapéutica (Rescate); con el propósito de evaluar la eficacia del tratamiento, mediante el porcentaje de sobrevivencia. Los Recién Nacidos tratados que entraron dentro de los criterios de inclusión, presentaron diagnóstico de Enfermedad de Membrana Hialina y que de acuerdo a su estadio correspondieron: 1 Bebé con estadio I; Estadio II (2); Estadio III (6), Estadio IV (4).

*Los resultados obtenidos en la presente investigación de los diversos parámetros a medir fueron:*

La edad fue variable a su ingreso de 5 a 9 hrs. correspondieron de acuerdo al sexo: 8 masculinos y 5 femeninos. El porcentaje de sobrevivencia con respecto a la aplicación de surfactante, fue 50% en el sexo masculino y un 40% en sexo femenino. Ver Gráfica 1.

Al relacionarse con el peso al nacimiento hubo 10 recién nacidos Préterminos Eutróficos, y 3 recién nacidos Preterminos Hipotróficos.

La edad Gestacional fue variable, correspondieron: 1 Bebé con 28.5 semanas de gestación; 2 Bebés con 30 semanas de edad gestacional; 3 Bebés con 31 semanas de edad gestacional; 3 fueron de 33 semanas de edad gestacional

y 2 con 34 semanas de edad gestacional. De acuerdo a las condiciones clínicas de los pacientes, desde su nacimiento cursaron con cuadro progresivo de Dificultad Respiratoria.

Con lo que respecta a tiempo de inicio, 2 de los recién nacidos iniciaron su manifestación clínica a los 45 minutos y una hora respectivamente, otro de los bebés inicia a las 8 hrs. de vida, confirmandose radiológicamente Enfermedad de Membrana Hialina, su evolución clínica fue tórpida, con incremento de Síndrome de Dificultad Respiratoria. También tenemos que otro de los bebés, que presentó una evolución tórpida en cuanto a su cuadro clínico, dado por incremento en su estadio IV; con una edad de 48 horas de vida.

Requirieron de ventilación mecánica asistida iniciales un total de 10 recién nacidos; 3 de ellos requirió a la hora de vida; otro de los recién nacidos a la 5 hrs. de vida y 8 hrs de vida.

La dosis aplicada de Surfactante Terapéutico fue de 5 ml./kg. de peso/dosis vía de aplicación: endotraqueal, aplicandose 1 dosis, un total de 10 recién nacidos; 2 dosis a tres pacientes, dependiendo de su cuadro clínico. Aplicandose en el tiempo recomendado por el laboratorio del producto y por resultados obtenidos en pruebas anteriores. Por lo tanto con respecto al porcentaje de sobrevivencia en base al número de dosis aplicada, tenemos un 33% con dosis aplicadas, y un 50% de recién nacidos que recibieron una sola aplicación. Ver Gráfica 2.

Teniendo un rango de 2.13 a 27 hrs. de nacido al habersele aplicado el tratamiento, se tomó en cuenta 14.5 hrs. como término medio; por lo que recién nacidos tratados antes del mismo tuvieron un 42.9% de sobrevivencia,

y los recién nacidos que recibieron su primer tratamiento después de 14.5hrs. de vida el 100% sobrevivió, siendo en un total de 2 pacientes. Ver Gráfica 3

El tiempo de hospitalización promedio fue de 16.1 días, variando de 12 hrs. a 55 días, lo que nos muestra lógicamente que los bebés que estuvieron con mayor estancia hospitalaria fueron los que sobrevivieron, ya que los que tuvieron una corta estancia fallecieron.

En cuanto a complicación presentada, tenemos que la Hemorragia Pulmonar provocó la muerte del infante cuantas veces se presentó (6), con excepción de un bebé que sobrevivió, otras de las complicaciones que presentó muerte fue un paciente con Insuficiencia Renal, y con diagnóstico de Neumotórax. Mientras que todas las demás complicaciones como Hemorragia Intraventricular en 2 recién nacidos, Displasia Broncopulmonar (2), Enterocolitis Necrosante (2), Atelectasia Pulmonar Derecha (2), Septicemia (2), Persistencia del Conducto Arterioso (1), no provocaron la muerte del recién nacido.

El porcentaje de sobrevivencia en base al estadio (I, II, III y IV), que presentaron en su evolución clínica, encontramos un 100% de mortalidad en 4 casos en estadio IV, en estadio III (6 casos), tenemos un 66.6 % de sobrevivencia; en estadio II sólo 2 casos, uno falleció y otro sobrevivió, y en estadio I un solo caso también sobrevivió. Ver Gráfica 4.

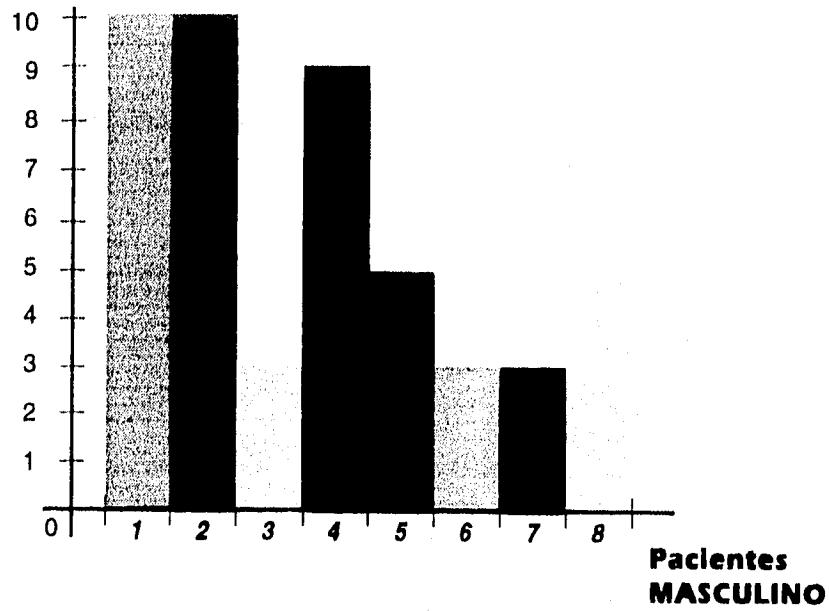
Cabe señalar que las aplicaciones dobles en 3 recién nacidos, a 2 de ellos se hicieron a pacientes con estadio IV, los cuales fallecieron; y un recién nacido con un estadio III, el cual sobrevivió, pero es importante mencionar que no presentó complicación de Hemorragia Pulmonar, pudiendo ser esto la causa de su sobrevivencia.

Estos resultados nos muestran que el surfactante pulmonar Exosurf, en su aplicación terapeutica (rescate), no evitó la muerte de los bebés, cuando se presentó la complicación de Hemorragia Pulmonar, aún cuando se hicieron las aplicaciones recomendadas para un efecto del mismo.

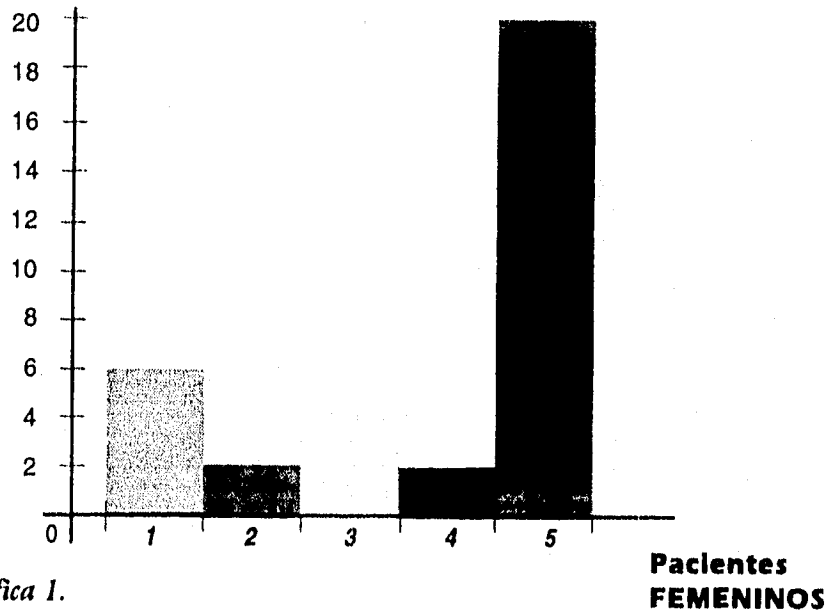
### HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

Edad y sexo de pacientes en quienes se aplicó el Surfactante Terapeutico Pulmonar Exosurf en forma rescate.

**Edades en horas**



**Edades en horas**



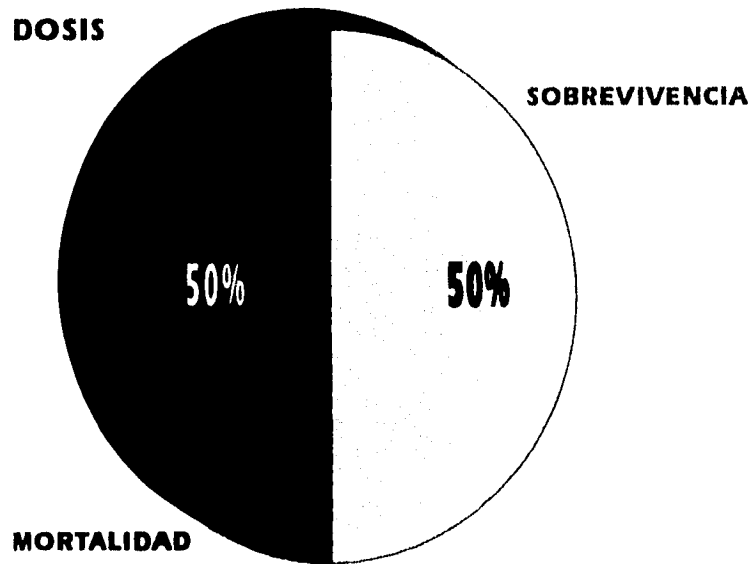
Gráfica 1.



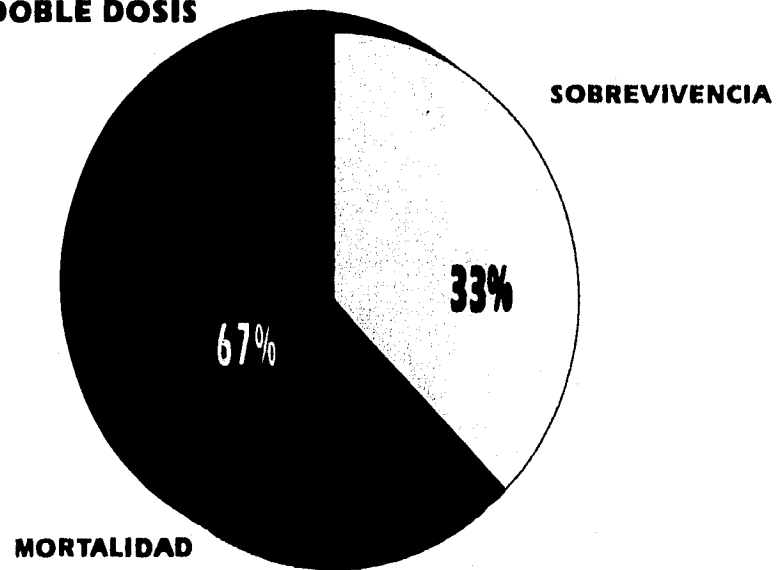
**PORCENTAJE DE SOBREVIVENCIA**

En base al número de Dosis aplicada.

**1 DOSIS**



**DOBLE DOSIS**

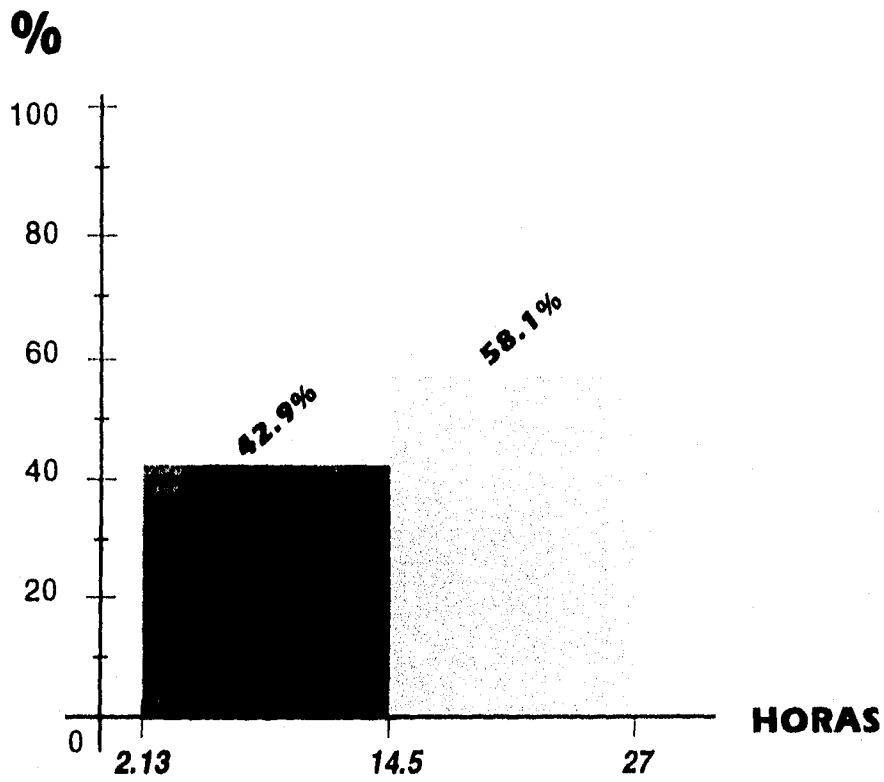


Gráfica 2.

**SOBREVIVENCIA**

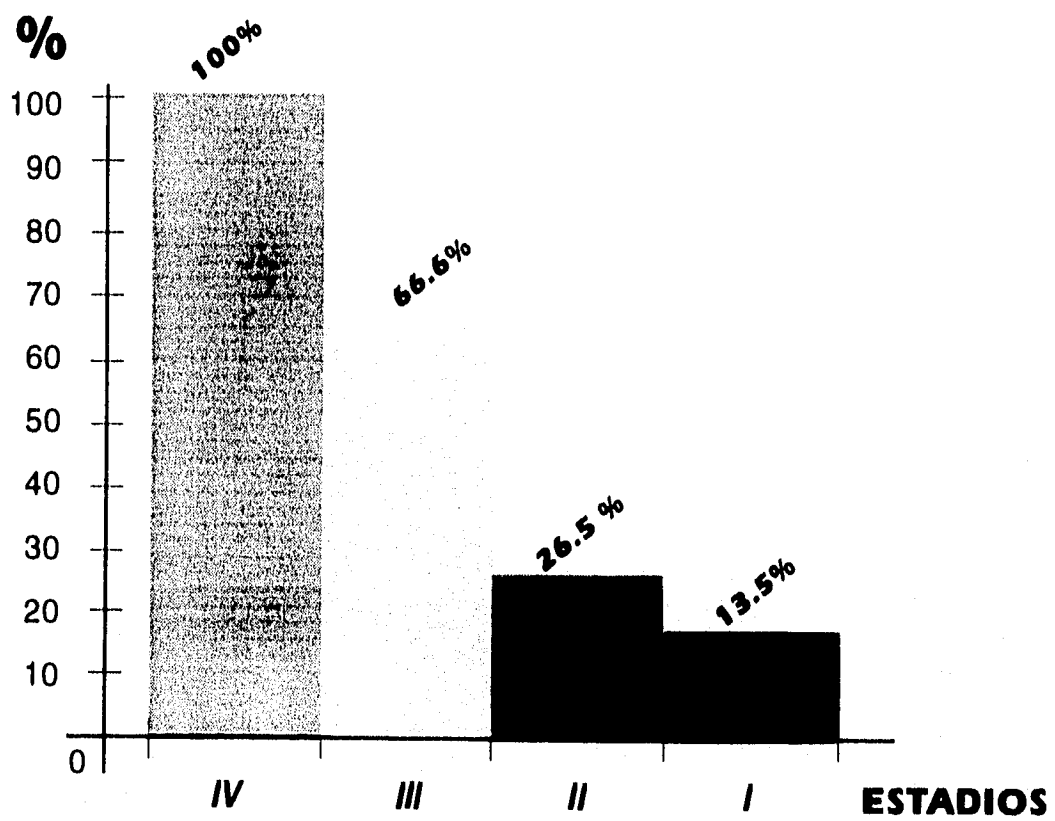
### PORCENTAJE DE SOBREVIDA

Teniendo un rango de 2.13 hrs. de nacido a 27 hrs. y como término medio 14.5 hrs. de haberse aplicado tratamiento con surfactante sintético terapéutico Exosurf (RESCATE)



Gráfica 3.

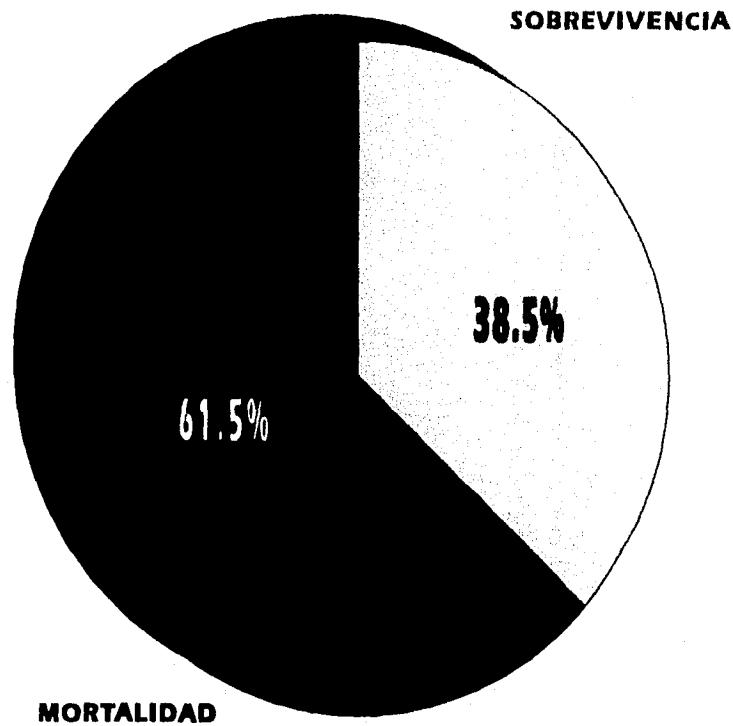
**PORCENTAJE DE SOBREVIVENCIA EN BASE A SU ESTADIO**



**Gráfica 4**

**PORCENTAJE DE MORTALIDAD Y SOBREVIVENCIA**

En los Neonatos con diagnostico de *Enfermedad de Membrana Hialina* con el uso de Surfactante Terapéutico Pulmonar Esoxurf en forma de rescate.



## **DISCUSION**

---

La dificultad respiratoria causado por deficiencia de surfactante, permanece como la causa principal de muerte e invalidez de recién nacidos prematuros. Una mejora para la supervivencia se logró mediante la introducción de la ventilación mecánica, si bien este tratamiento puede condicionar complicaciones importantes como las fugas de aire pulmonar y broncodisplasia. (18).

Con la introducción de surfactante de fuentes naturales para el tratamiento del Síndrome de Dificultad Respiratoria establecido se logró un gran avance en la medicina Neonatal.

Apesar de conocer ampliamente el problema de Enfermedad de Membrana Hialina en el recién nacido, no se había realizado un estudio en esta sala de Neonatología, para determinar el uso y eficacia de surfactante pulmonar neonatal.

En nuestro estudio decidimos la aplicación de Surfactante Terapéutico (rescate); la disponibilidad comercial del mismo como producto terapéutico hoy, es una realidad y no podemos sustraernos a las evidencias de beneficio que aporta, no sin considerar los riesgos potenciales, que conlleva la falta de preparación y previsión para su empleo por la falta de experiencia propia en esta institución.

Nuestros presentes datos indican que los bebés con Síndrome de Dificultad Respiratoria Severa con diagnóstico de Enfermedad de Membrana Hialina, los efectos benéficos con una dosis de 5ml./kg. al nacer, puede ser mejorados

subsecuentemente con el regimen de dosis múltiples, la administración de una dosis de surfactante en 13 recién nacidos, resultó en un mejoramiento del intercambio de gas, y en una disminución significativa de FIO<sub>2</sub> en un intervalo de 24 hrs. a 72 hrs. Cabe mencionar que no se evaluó correctamente la PO<sub>2</sub> en algunos recién nacidos por fallas técnicas en el gasómetro, situación fuera de nuestro control.

Otras de las mejoras manifestadas fue la necesidad de disminuir los parametros ventiladores después de la primer dosis de surfactante, esta se logró entre 30 minutos y 3 hrs. y media más tarde, lo cual semeja los resultados descritos por Fujiwara y colaboradores. (5).

Como se reporta en la literatura los cambios inmediatos que ocurren con la administración del surfactante, con mejora en los gases sanguíneos, la disminución de los requerimientos ventilatorios y la eficacia en el esfuerzo o trabajo de la respiración se deben a la mejoría en el balance de la relación ventilación/perfusión, o una mejoría en la estabilidad del capilar alveolar con disminución del filtrado de líquido hacia el alveolo.

La respuesta exitosa del reemplazo de surfactante descansa sobre el material instilado llegando a la ruta terminal del aire, donde facilitaría el reclutamiento de alveolos, disminuyendo la tensión superficial de las interfases periféricas aire-líquido y estabilizando los mismos espacios de aire reduciendo la tensión superficial a valores bajos al final de la espiración. (16-17).

Aunque en este estudio fué evidente un deterioro en dos recién nacidos, con cuadro clínico manifiesto y corroborado radiologicamente el avance en estudios de la Enfermedad de Membrana Hialina, los cuales ameritaron incremento

en los parámetros ventilatorios, se refiere en diversas publicaciones que la magnitud del deterioro en el intercambio de gases puede ser disminuido con la administración de dosis extras, ya que los efectos inhibitorios de las proteínas pueden ser neutralizados con surfactante adicional. (9).

Según reportes de Charón y colaboradores, postulan que este patrón se debe a la inhibición primaria al surfactante administrado, por la pérdida de proteínas dentro de los espacios aéreos (9). Fujiwara sugirió que el deterioro visto, se debió posiblemente a Persistencia de Conducto Arterioso asintomático; de cualquier manera, la respuesta a dosis adicionales sugieren una claridad o inhibición a la administración de surfactante, como un factor más importante. (5,9).

Walter, en estudios en corderos prematuros sugiere que el tratamiento debe llevarse a cabo profilácticamente, antes de la reaparición de fallas respiratorias; ellos basan lo anterior en el éxito de estudios de practicar dosis adicionales pequeñas cada hora, pero esto nos podría llevar a aplicar dosis innecesarias. De cualquier manera si se usa surfactante menos potente es más difícil de apreciar los efectos individuales de cada paciente, por lo que puede ser necesario aplicar una estrategia de tratamiento profiláctico. (revisado 9).

Todos los pacientes estudiados provenían de fuera de HIES, y el motivo de traslado del neonato, por lo común era el estado de gravedad que requiere vigilancia continua o uso de ventilación mecánica asistida. El 95% de los neonatos ingresaron dentro de las primeras 12 hrs. de vida, y el 5% antes de las 72 hrs. de vida, siendo difícil evitar eventos, perinatales graves durante el traslado tales como los Metabólicos y hemodinámicos, que incrementan

la morbimortalidad al recién nacido por sí misma; aunado a la patología de fondo u otros como la Hemorragia Intracraneana, cuya incidencia es mayor en las primeras 48 hrs. de vida, lo que traduce la falta de unidades adecuadas de transporte neonatal. El 80% de los neonatos fueron trasladados de diferentes lugares de la ciudad de Hermosillo; el estado de gravedad de los neonatos se ve reflejado en la edad de egreso, con una estancia hospitalaria promedio de 16.1 días. Los recién nacidos, que estuvieron menos graves por tener mayor edad a su egreso, y consecuentemente menos tiempo de estancia hospitalaria, donde se incluye sobre todo a los pacientes que sobrevivieron, mostrando diferencias en cuanto a edad gestacional y peso al nacimiento.

Con respecto al sexo, el masculino fue el predominante, lo que concuerda con Avery y colaboradores, el cual menciona que los niños padecen casi dos veces más frecuentemente la Enfermedad de Membrana Hialina (21).

El peso al nacer de la mayoría de los recién nacidos fue el del grupo que estuvo comprendido entre 1,700 a 2,000 gramos. Cabe mencionar que es un hecho que a menor edad gestacional y bajo peso al nacimiento aumenta la Morbi-Mortalidad y el riesgo para presentar Enfermedad de Membrana Hialina. (2). En este grupo se registro el más alto porcentaje de mortalidad, siendo un 60%.

Mencionaremos algunos de los padecimientos que encontramos en nuestro estudio, y que es bien sabida su influencia como factores predisponentes en recién nacidos prematuros. Tenemos las complicaciones: Hemorragia Intraventricular, Neumotórax, Hemorragia Pulmonar, Enterocolitis,



Necrosante, Septicemia, Atelectasia Pulmonar, Hiperbilirrubinemia, Displasia Broncopulmonar e Insuficiencia Renal Aguda.

Es importante la revisión de la mortalidad en su concepción general, es primordial mencionar que esta, es el evento final de una multicasualidad que integra, en repercusión sobre el producto, la patología biopsicosocial materna, así como la morbilidad específica fetal y neonatal.

La Enfermedad de Membrana Hialina es una causa de morbilidad y mortalidad de los niños nacidos vivos, representando el 20% de las muertes neonatales. (21). Y es la lesión más frecuentemente encontrada en las autopsias realizadas.

En nuestro estudio la mortalidad neonatal total ocurrió en el 61.5% de los casos.

La mortalidad temprana ocurrida en la primera semana de vida fué de 42.0% ésto podría implicar que los pacientes llegan a muy malas condiciones y/o además que existen deficiencias en el manejo neonatal inicial, para mantener su estabilidad metabólica Hemodinámica, anteriormente mencionada; como son los componentes importantes de la asfixia (hipoxia, la hipercapnea y la acidosis), por lo que la vigilancia de los gases sanguíneos arteriales son de gran importancia en el momento de riesgo. En este estudio, uno de los inconvenientes importantes que existió en cuanto a las limitaciones fué la disponibilidad del gasómetro, que por fallas técnicas del mismo no se siguió adecuadamente en algunos casos, controles subsecuentes.

La mortalidad de acuerdo a dosis aplicadas, tenemos un rango de 2.13 hrs. de vida; en un 57% de los recién nacidos se les aplicó tratamiento antes de 14.5 hrs. de vida; por lo tanto en 2 bebés en que se aplicó el tratamiento

después de 14.5 hrs. de nacido sobrevivieron.

Como problema identificado en esta revisión, como causa de muerte temprana fué un aumento significativo de la Hemorragia Pulmonar en los pacientes tratados con Surfactante Pulmonar Exosurf Neonatal en forma Terapéutica (rescate). La Hemorragia Pulmonar no fué prospectivamente definida; por lo tanto las infantes con secreciones traqueales impregnadas de sangre y sin deterioro clínico, fueron categorizados similarmente a los recién nacidos con Hemorragia Pulmonar masiva, los cambios radiológicos y el deterioro marcado, el exceso de presión causado por el cambio en el ducto de izquierda a derecha, después del surfactante, en algunos recién nacidos resultó en edema Pulmonar, teniendo una mortalidad del 100%. Esta complicación es fácil de prevenir con tratamiento de Indometacina en 3 dosis (4).

Existen algunos reportes de la literatura médica en los que se menciona que el tratamiento con surfactante sintético Exosurf Neonatal, condicionó un aumento estadísticamente significativo en Hemorragia Pulmonar, en un grupo de estudio que involucró 218 bebés que pesaron de 700 a 1,100 gramos, se observó una incidencia de Hemorragia Pulmonar de 1.9% en infantes tratados. (6).

Diversos autores mencionan que histológicamente en el exámen postmortem de 159 bebés que se les realizó la autopsia, los hallazgos pulmonares, estuvo presente en un 55%, los hallazgos pulmonares patológicos asociados significativamente con Hemorragia Pulmonar, en los que se incluyeron Enfisema Pulmonar Intersticial y Laringotraqueitis Necrosante en el grupo de surfactante, el Ducto Arterioso Persistente, la Hemorragia Intraventricular y

el Neumotórax fueron más frecuentes entre aquellos que desarrollaron Hemorragia Pulmonar.

Respecto a la mortalidad por grupos de sexo encontramos el masculino con mayor incidencia, no pudiendo compararse con otros autores, por no encontrar cifras al respecto en la revisión realizada.

La relación de viabilidad/mortalidad por grupos de edad gestacional nos señala que mientras la edad gestacional aumenta para llegar a término, el número de niños viables incrementará concordando con Goldenberg y colaboradores. (24).

El mismo principio podemos apuntar para la viabilidad/mortalidad por grupos de peso, ya que a mayor peso, mayor posibilidad de sobrevivencia. (23). Con respecto a lo observado en este estudio, tenemos que los bebés con menor peso al nacer tuvieron una mayor sobrevivencia lo cual no es significativo debido a lo pequeño de muestra.

Es importante mencionar que la mortalidad de Enfermedad de Membrana Hialina se observa casi siempre en las primeras 72 hrs. de vida o menos, excepto en algunos niños que mueren de complicaciones de la Enfermedad o del Tratamiento, posteriormente en las primeras semanas de vida. (revisado 21).

Esto nos lleva a la conclusión que es necesario investigar más a fondo, así como adquirir nuevos equipos y tecnología, no basta con mejorar las condiciones generales de atención médica continua y las técnicas convencionales de radiología y laboratorio; es justo que por el bienestar del paciente, hagamos un esfuerzo para competir con los grandes centros de

atención, y sólo con una mejor tecnología podemos lograrla; porque finalmente este estudio nos muestra más que la incapacidad con la que contamos para determinar la eficacia y utilidad del medicamento, no pudiendo brindar un tratamiento adecuado. Aún así mostramos que con los métodos convencionales de atención médica, la buena propedeútica y el ahinco de servir, han llevado a nuestros pacientes a salir adelante.

Se concluye que la medicina actual aplicada al neonato, no puede estar fundamentada exclusivamente en la habilidad del médico y en los conocimientos clínicos. En la actualidad requieren del complemento como se ha mencionado anteriormente de la tecnología Médica Moderna, una sin el apoyo de la otra no podrán mejorarse la sobrevivencia del recién nacido y la calidad de vida del hombre posteriormente.

La presencia de un hospital pediátrico con servicio de neonatología, como el HIES, no debe limitar sus recursos a su área física, sino que debe influir sobre la comunidad y en especial en los hospitales que brindan atención obstétrica, para implantar protocolos de manejo perinatal más adecuados.

## **CONCLUSIONES**

---

- 1.-** La Enfermedad de Membrana Hialina observa un alto índice de Morbi-Mortalidad.
- 2.-** Se requiere de nuevos métodos de diagnóstico rápido, que permitan identificar al paciente que verdaderamente curse con deficiencia de Surfactante, de manera que no se aplique el producto indiscriminadamente.
- 3.-** La Hemorragia Pulmonar conlleva a un alto índice de Mortalidad.
- 4.-** No hubo diferencia significativa en el porcentaje de sobrevivencia, con respecto a su morbilidad.
- 5.-** El uso de Surfactante Terapéutico (Exosurf) ayudó a disminuir parámetros ventilatorios.
- 6.-** Deben crearse servicios de Perinatología en esta Institución, para la atención de embarazo de alto riesgo, y mejorar las unidades de transporte postnatal, lo cual disminuirá la Morbi-Mortalidad del recién nacido con problemas.

## BIBLIOGRAFIA

---

- 1.-Steven L. Goldman, DM., Elena Bosque, RN., MS. Ellen Mc. Cann, MS. and Kathleen Lewis, MD. ***Pulmonary mechanics in premature infants one month after treatment with synthetic surfactant.***, J. Pediatr. 1992; 120: S25-S28.
- 2.-Emile M. Scarpelli., MD., PH. D., Elmer David, MD., Mario Córdova., MD. and Alan J. Mautone, Ph. D. ***Surface tensión of therapeutic surfactants (Exosurf neonatal Infasurf, and surfanta as evaluated by standard methods and criteria.*** American Journal of Perinatology volume 9, number 5/6 Sep.-November 1992. pages 414-419.
- 3.-Roberts J., Couser, MD. T. Buce Ferrara., MD. Jerry Ebert, RRT., Ronald E. Hoekstra, and Jonh J. Fangman, MD. Ph D. ***Effects of exogenous surfactant therapy on dynamic compliance during mechanical breathing in pretern infants with hyaline membrane disease.*** J. Pediatrics 1990; 116: 119-240.
- 4.-David Stevenson, MD. Frans Walter, MD., Long MD., Mathew Sell, MD. Thomas Pauly, MD. Endla Anday, MD. Ramasubareddy Dhanireddy., ***Controlled trial of a single dose of synthetic surfactant at birth in premature infants weighing 500 a 699 grms.*** J. Pediatrics 1992; 120: S3-S12.
- 5.-Anne Charon, MD., H. William Taeush, MD. Christine Fitzgibbon, CNMT, Gerald B. Smith, MS. ST. Treves, MD: and David S. Phelps, PhD., ***Factor Associated With Surfactant Treatment Response in Infants With***

**Severe Respiratory Distress Syndrome.** Journalds Pediatrics Vol. 83 No. 3 March 1989: 348-354.

**6.-** Johnvan Houten, MD. Walker Long MD. Martha Mullet, MD. Neil Finer, MD. Douglas Derleth, MD. Brock Mc. Murray, MD. Abraham Pelliowski, MD. Dorothy Walker, Koravangattu Sankaran, MD. Anthony Carbet, MB. FRACP., **Pulmonary Hemorrhage in premature Infants after treatment with synthetic surfactant:** J. Pediatrics 1992; 120: S40-S44.

**7.-** Vunod K. Bhutany, MD. Soraya Abbasi, MD., Walker A. Long, MD. and Jeffrey S. Gerdes MD.; **Pulmonary mechanics and energetics in preterm infants who had repiratory distress syndrome treated with synthetic surfactant.,** J. Pediatrics 1992; 120: S18-S24.

**8.-** C.J. Morley., **Surfactant treatment for premature babies a review of clinical trials.,** Archives of Disease in Childhood 1991; 66: 445-450.

**9.-** Michael S. Dunn, MD. FRCPC; Andrew T. Shennan, MB. MRCP, FRCPC; and Fred Possmayer PhD. **Single-Versus Multiple-Dose Surfactant Replacement Therapy un Neonates of 30 of 36 Weeks Gestation With Respiratory Distress Syndrome;** J. Pediatrics Vol. 86 No. 4 October 1990; 86: 564-571.

**10.-** Michael Coleman, MD. Robert J. Couser, MD. MArk C. Mammel, MD. Dennis R. Bing, RRT Stephen J. Boros, MD.; **Comparison of Continuous Oxigen Saturation Vs Intermittent Pao2 Sampling in Mechanically Ventilated Infants with Hyaline Membrane Disease.** Journal of Perinatology Vol. 4; 52-54

EST. TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 11.-** Carl Bose, MD., Anthony Corbet, MB., FRACP, Genie Bose, RN., Joseph Garcia Prats, MD. Layne Russell, BS, and Kathleen Edwards, MPH. ***Results of laboratory surveillance of very low birth weight infants treated a synthetic surfactant.***, Journal Pediatrics 1992; 120: S13-S17.
- 12.-** Walker Long, MD. Anthony Corbet, MB., FRACP. Alexander Allen, MD. Douglas Mc. Millan, MD. Steven Boros, MD. Ross Vaughan, MD. Jeffrey Gerdes, MD. Lind Houle, MS. Kathleen Edwards, MPH. David Schiff, MD. ***The American Exosurf Neonatal Study Group I and the Canadian Exosurf Neonatal Study Group. Restrospective search for bleeding diathesis among premature newborn infants with pumonary hemorrhage after synthetic surfactant treatment.*** Journal Pediatrics 1992; 120: S45-S48.
- 13.-** Jeffrey Gerdes, MD. Jeffrey Whitsett, MD. and Walker Long, MD. ***Elastase activity and surfactant protein concentration in tracheal aspirates from neonates receiving synthetic surfactant.*** J. Pediatrics 1992; 120: S34-S39.
- 14.-** Joelle Hazan, MD. Philippe Chessex, MD. Bruno Pledboeuf, MD. Michel Bourgeois, Harry Bard, MD., and Walker Long, MD.; ***Energy expenditure during synthetic surfactant replacement therapy for neonatal respiratory distress syndrome.*** Journal Pediatrics 1992; 120: S29-S33.
- 15.-** T. Allen Merritt, MD. Mikko Hallman, MD. Barry T. Bloom, MD., Barry T. Bloom, MD. Charles Berry, PhD. Kurt Benirschke, MD. David Sahn, MD. Thomas Key, MD. David Edwards, MD. Anna Liisa Jarvenpaa, MD., Kaisa Kankaanpaa, MD. Marjatta Kunnas., MD. Heikki Paatero, MD. Junani Rapola,



MD. and Jaako Jaaskelainen, MD.; ***Prophylactic Treatment of very premature infants with human surfactant.*** N. Engl. Journal Med. 1986; 385: 785-790.

**16.-** Carlos Humberto Lozano-González, Víctor Manuel Piña-Ceballos, Jorge Beyer-Obeso, Amarante Gutiérrez-Martín Bernardo Martínez-Hinojosa, María Esthela-Tamez. ***Surfactante Pulmonar en la Enfermedad Hialina Neonatal.*** Boletín Med. Hospital Infantil México Vol. 50 No. 7 julio 1993.

**17.-** Collaborative European Multicenter Study Group: ***Surfactant Replacement Therapy for Severe Neonatal Respiratory Distress Syndrome An International Randomized Clinical Trial;*** Pediatrics Vol. 82 No. 5 November 1988; 683-691.

**18.-** Christian P. Speer, MD. Bengt Robertson, MD., Tore Curstedt, MD. Henry L. Halliday, MD. Daniele Compagnone, PhD, Olaf Gefeller, PhD, Karsten Harms, MD. Edbert Herting, MD. Garth McClure, MD. Marc Reid; ***Randomized European Multicenter Trial of Surfactant Replacement Therapy for Severe Neonatal Respiratory Distress Syndrome: J.*** Pediatrics 1992; 89: 13-20.

**19.-** José Luis Masud, Yones Zárraga, Diana Fabiola Rodríguez Aguilar, Nora Velázquez Quintana, Jorge Villanueva Salinas., ***Enfermedad de Membrana Hialina.*** Bol México Hospital Infantil Méx. 1993, Vol. 50 No. 4 Pags. 284-291.

**20.-** Harvo Maeta., Md. Dharmapuri Vidyasagar, MD. Tonse Nik Rajú. MD. Rama., MD. y Hiroo Matsuda., MD. Pediatrics. ***Tratamiento Temprano y Tardío en Modelo MAndril de enfermedad de Membrana Hialina*** Pediatrics 1988; Pags. 277-283.

**21.-** M.E. Every, HW, Taeusch, *Enfermedades del Recién Nacido de Schaffer* 1986 5a. Edición., Pags. 140-155.

**22.-** Revista Mexicana de Pediatría; Julio-Agosto 1990; Pags. 193-212.

**23.-** Goldenbert RL. Nelson KG. Davis RO., Koski J. *Delay in Delivery: Influence of Gestational Age on the duration of delay on perinatal Outcome.* Obstet. Gynecol. 1982; 64: 480-484.

24.- Goldenberg RL. Nelson Kg., Koski J., Cutter Gr: *Low Birth Weight Intrauterine Retardation, and Preterm Delivery.* AM-J. Obstet Gynecol. 1985; 152: 980-983.