

11237
162



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

MORBIMORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON
SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA
TRATADOS CON SURFACTANTE

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :
DRA. REMEDIOS HERNÁNDEZ PALLARES



IMSS

ASESOR: DRA. HERMINIA USCANGA CARRASCO

MÉXICO D.F.

FEBRERO 2009

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOSPITAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
C.M.N. "LA RAZA"

[Signature]

DR. JOSÉ LUIS MATAMOROS VAPÍA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN MÉDICA
HOSPITAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

[Signature]

DR. REMIGIO VELIZ PINTOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA MÉDICA.
HOSPITAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

[Signature]

DRA. HERMINIA USCANGA CARRASO
MÉDICO NEONATÓLOGO
ADSCRITA AL HOSPITAL
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA NO.3
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA".

[Signature]

DRA. REMEDIOS HERNÁNDEZ PALLARES
MÉDICO RESIDENTE DE 4TO. GRADO PEDIATRÍA MÉDICA
HOSPITAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA".

[Signature]



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

INVESTIGADOR PRINCIPAL:**DRA. . HERMINIA USCANGA CARRASCO**

NEONATOLOGA.

ADSCRITA AL HOSPITAL GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA NO. 3

CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

MATRÍCULA: 7462816.

DOMICILIO: AVENIDA ACUEDUCTO No. 14 ESQUINA CON SAN JUAN BOSCO, DEPTO 103, EDIFICIO A. SAN LORENZO HUIPULCO TLALPAN MÉXICO, D. F.

TELEFONO: 5 485 41 25.

INVESTIGADOR ASOCIADO:**DRA. REMEDIOS HERNÁNDEZ PALLARES**

MÉDICO RESIDENTE DE 4TO. GRADO DE PEDIATRÍA MÉDICA

HOSPITAL DR. GAUDENCIO GANZÁLEZ GARZA

CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

MATRÍCULA: 10858466.

**MORBIMORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON SINDROME
DE DIFICULTAD RESPIRATORIA TRATADOS CON SURFACTANTE**

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS:

Quien me da el privilegio de disfrutar este nuevo amanecer.

A MI MADRE:

Por el apoyo incondicional que me ha otorgado a lo largo de mi vida y haber confiado en mí.

A MI ESPOSO FRANCISCO:

Por compartir cada instante su amor, comprensión y alentarme siempre a salir adelante.

A MI HIJO ANGEL EDUARDO:

Porque en su sonrisa encuentro la fuerza para ser mejor día con día.

A MIS HERMANOS Y SOBRINOS:

Por los momentos compartidos.

A LA DRA. HERMINIA USCANGA CARRASCO:

Por su gran calidad humana, por su dedicación y empeño en la asesoría de este gran trabajo.

A MIS MAESTROS:

Por ser pieza fundamental en mi formación profesional con paciencia y dedicación

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS:

Por haber compartido los triunfos y fracasos en este arduo camino profesional.

A TODOS LOS NIÑOS:

Por enseñarme el verdadero sentido de la Medicina y mantener mi espíritu de superación.

INDICE

TEMA	PAGINA
Resumen	7
Introducción	9
Material y métodos	14
Resultados	15
Gráficas	18
Discusión	37
Conclusiones	39
Bibliografía	40

RESUMEN

Título: Morbimortalidad de los pacientes con Síndrome de Dificultad Respiratoria tratados con surfactante.

Objetivo: Conocer la incidencia de morbilidad y mortalidad en los Recién Nacidos con Síndrome de Dificultad Respiratoria tratados con surfactante.

Diseño: Estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo, observacional, no comparativo, serie de casos.

Material y métodos: De Marzo a Noviembre del 2000 se captaron 42 pacientes Recién Nacidos (RN) con diagnóstico de Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) que ingresaron a los servicios de Recuperación Pediatría y a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Ginecoobstetricia No. 3 del CMN "La Raza" del IMSS. Se aplicó surfactante de manera profiláctica en los primeros 30 minutos de vida extrauterina a los RN < de 30 semanas de gestación y con peso < a 1250 gramos, así como de rescate a los RN en quienes el SDR fue documentado clínico-radiológicamente y ameritaron ventilación mecánica. Se registraron el sexo, peso al nacer, condiciones al nacimiento, Apgar, Silverman, patología materna asociada, edad al inicio de la ventilación mecánica, número de dosis de surfactante aplicadas y sus complicaciones, otras patologías durante la evolución, días que requirieron soporte ventilatorio, oxigenoterapia, manejo en la UCIN así como edad al retiro del oxígeno y tiempo de hospitalización. Se calculó el gradiente alveolo-arterial de oxígeno, la relación arterio-alveolar de oxígeno, el índice de oxigenación, la presión media de las vías aéreas y el índice respiratorio; los resultados se compararon con estudios realizados en otros hospitales de tercer nivel.

Resultados: Se encontró que no hay predominio en cuanto al sexo para la presentación del SDR, la terapia de rescate fue aplicada en las primeras 24 horas de vida en la mayoría de los pacientes (88.1%). La patología materna asociada más frecuente correspondió en 38% a la Toxemia severa, en 33.3% a la Amenaza de parto prematuro y en 28.5% a la Ruptura Prematura de membranas. La ventilación mecánica se inició en el 66.6% en las primeras 8 horas de vida. La mayor incidencia en relación a la severidad del SDR se observó en el Grado III y IV con 78.5%. Un 61.9% recibió 2da dosis de surfactante, presentándose complicaciones en la aplicación en el 14.2%. Se encontró mejoría de los Índices de Oxigenación en el 60%. El promedio de días con asistencia ventilatoria fue de 11 días, la hospitalización en UCIN fue en promedio de 17 días, la edad al retiro del oxígeno en promedio fue de 75 días y la edad al egreso en promedio fue a los 49 días. En cuanto a la morbilidad, la Hemorragia peri-intraventricular (26%) y la Displasia broncopulmonar (33.3%) no se modificaron por la terapia de reemplazo con surfactante. La Persistencia del conducto arterioso mostró mayor incidencia con 28.5%. Se registraron 12 defunciones (28.5%) donde el 75% de los pacientes fallecieron a causa de procesos infecciosos como Sepsis Neonatal y el 25% directamente relacionados al SDR.

Conclusiones: La terapia de reemplazo con surfactante no tiene el mismo impacto en la morbimortalidad en nuestro medio. Es conveniente la terapia de rescate en las primeras 6 horas de vida. La mejoría en los índices de oxigenación se presentó en el 60% y es sostenida. La morbilidad no asociada al SDR sigue siendo importante. La Hemorragia periventricular y la Displasia broncopulmonar no se modificaron por esta terapia. La Persistencia del conducto arterioso tuvo mayor incidencia. Para incidir en la morbimortalidad, es importante que se mejore la atención en todos los niveles, sobre todo en el control prenatal.

INTRODUCCIÓN

En los últimos treinta años grandes avances han tenido lugar en el manejo del Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR), los cuales incluyen la posibilidad de diagnóstico prenatal, el uso de esteroides en la prevención de la enfermedad, el soporte ventilatorio y el uso de surfactante como terapia de reemplazo. (1)

Remontándonos al estudio del surfactante pulmonar, fue von Neergaard el primero en demostrar la enorme importancia de la tensión superficial como un factor que resiste los intentos del recién nacido cuando trata de expandir los pulmones al nacimiento, y demostró que para insuflar pulmones atelectásicos se requería mayor presión si eran expandidos con aire o cualquier otro gas que si lo hacían con líquido. (2)

Radfor redescubre esta observación en 1954 y concluye que este fenómeno involucraba un proceso de tensión superficial. (3)

Hace aproximadamente 40 años se estableció la relación de una deficiencia de surfactante en los recién nacidos que morían de SDR, los cuales tenían invariablemente altas tensiones de superficie comparados con los que morían por otras causas. (4)

Para 1961 se reporta que el surfactante pulmonar era una lipoproteína y se reconoce a la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) como el principal lípido. (3)

En 1964 Robillard y cols. Llevaron a cabo ensayos para tratar de prevenir el SDR con microaerosoles de DPPC, estudios que no fueron alentadores y llevó a Chu y Clements a considerar que el SDR era debido a una hipoperfusión pulmonar más que a una deficiencia de surfactante.

A finales de los setenta, se encontró que la DPPC sola no puede ser usada como un sustituto del surfactante natural, ya que requiere mucho tiempo para formar la monocapa en la interface aire líquido.

El concepto de tratar recién nacidos sufriendo SDR con instilación de surfactante a la vía aérea fue considerado y que era apropiado usar el tipo de surfactante que el pulmón es capaz de producir. (2)

En 1972 Goran Enhorning obtuvo buenos resultados al aplicar surfactante en modelos animales. (5)

Para 1980 Fujiwara y cols. Utilizaron por primera vez un extracto de surfactante bovino en diez recién nacidos con SDR, instilándolo en la Vía aérea con éxito. (6)

COMPOSICIÓN, FUNCIÓN Y METABOLISMO DEL SURFACTANTE:

El surfactante pulmonar es una lipoproteína con actividad única de superficie exclusivamente sintetizada en las células alveolares tipo II, almacenada en organelos citoplasmáticos llamados cuerpos lamelares, los que son secretados al espacio alveolar, sufriendo una transformación estructural formando la monocapa de surfactante en la interfase gas líquido. (7)

El feto humano desde la semana 20 está acumulando surfactante dentro de las primitivas células tipo II como cuerpos lamelares, la acumulación de fosfatidilcolina en el tejido pulmonar parece ser relativamente lineal desde la mitad de la gestación hasta el término: existe una secreción significativa reflejada por la acumulación en el líquido amniótico que ocurre hasta cerca de las 35 semanas en los embarazos normales. (8)

La composición de surfactante aislado por lavado del pulmón de mamíferos sanos es bastante constante en todas las especies. (9) Los lípidos constituyen 80 a 90%, las proteínas 10%. De los lípidos, los fosfolípidos constituyen la mayor cantidad (78 a 90%) el principal fosfolípido es la DPPC, el segundo componente es el fosfatidilglicerol, existen otros fosfolípidos en menor cantidad que incluyen fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidiletanolamina, esfingomiélin, y en pequeñas cantidades colesterol y ésteres de colesterol (3) alrededor de la mitad de proteínas son específicas para el surfactante y la otra mitad son proteínas contaminantes, procedentes del plasma o del tejido pulmonar. (9) Cuatro proteínas específicas del pulmón han sido asociadas con el surfactante, las que han sido nombradas: SPA, SPB, SPC, SPF, (10) han recibido considerable atención por su potencial importancia en la propiedad biofísica del surfactante, en su reciclaje por los neumocitos tipo II y en los mecanismos de defensa inmunes dentro de la superficie alveolar.

El surfactante tiene un complicado ciclo desde su síntesis hasta su secreción; sin embargo la mayoría de la información disponible acerca de esto procede de estudios en animales.

El surfactante es sintetizado a partir de sus precursores que son ácidos grasos. Glicerol, colina. Glucosa; en el retículo endoplasmico de las células tipo II, de allí es transferido al aparato de Golgi para constituir el cuerpo prelamelar y después el lamelar para su reserva y secreción al espacio alveolar.

Los reguladores de esta secreción son los *B* agonistas, la adenosina, la distensión alveolar y la proteína específica del surfactante (SPA).

El tiempo transcurrido desde su síntesis hasta su liberación es aproximadamente de 30 horas, el pulmón inmaduro no está protegido de este retardo y la síntesis de novo no responde a una deficiencia aguda.

La estimulación del tamaño de la reserva de surfactante es de 1 a 10 mg/kg. en el pretérmino con SDR (una décima parte de lo del recién nacido normal), esta reserva no aumenta hasta después de los 2 días.

Fuera del neumocito el ciclo alveolar es complejo, el cuerpo lamelar constituye a la mielina tubular, lo que rápidamente con las proteínas forma la monocapa, al colapsarse esta se producen pequeños agregados de fosfolípidos llamados cuerpos vesiculares con pobre actividad de superficie pero importante para mantener los componentes del surfactante mediante el reciclaje del mismo a la célula tipo II.

El surfactante de reemplazo sufre poca pérdida y se considera que pasa a ser un sustrato metabólico sin ocasionar un efecto inhibitorio en la síntesis del surfactante endógeno (9)

Los efectos fisiológicos del surfactante son:

1. Disminuye la presión de apertura en la curva de volumen-presión.
2. Aumenta el volumen pulmonar máximo sin exceder la presión de ruptura pulmonar.
3. Evita el colapso pulmonar al final de la espiración.
4. Recluta alvéolos colapsados y con ello mejora la oxigenación.
5. Disminuye el flujo de proteínas plasmáticas al espacio alveolar.
6. Mantiene seco al alvéolo.
7. Tiene funciones de defensa inmune.

TIPOS DE SURFACTANTE:

Una amplia variedad de productos de surfactante ha sido producida y estudiada en modelos animales y ensayos clínicos. Estos incluyen surfactante de extracto natural y sintético, ambos han sido exitosamente probados y han demostrado que mejoran la compliancia pulmonar, la oxigenación y el requerimiento ventilatorio. (11)

Los extractos de surfactante natural (primera generación del surfactante) son derivados de fuente humana o animal y son llamados homólogos y heterólogos respectivamente, la única preparación homóloga derivada de líquido amniótico colectado de embarazos no complicados ya no es usada en la actualidad.

Los derivados heterólogos (de pulmón animal) han sido preparados por lavado o desmenuzamiento antes de extraer los fosfolípidos y las proteínas B y C del surfactante. (12)

Los surfactantes sintéticos (segunda generación de surfactantes) son aquellos preparados de dipalmitoilfosfatidilcolina y otros agentes para facilitar su fácil absorción y dispersión. No contienen a diferencia de los extractos de surfactante natural las pequeñas proteínas B y C.

Nuevas preparaciones de surfactante están siendo desarrolladas (tercera generación).

ENSAYOS CLINICOS DE TERAPIA CON SURFACTANTE:

La terapia de reemplazo con surfactante ha sobrevivido al escrutinio de numerosos ensayos aleatorios y controlados cuidadosamente conducidos.

Desde el exitoso uso clínico del surfactante exógeno por Fujiwara y cols. En 1980, diferentes tipos de surfactante han sido probados y usados a lo largo del mundo.

Los ensayos clínicos se han llevado a cabo bajo dos estrategias de manejo: prevención y rescate. Los ensayos de prevención trataron prematuros de alto riesgo (los menores de 30 semanas de gestación) inmediatamente después del nacimiento para prevenir que el SDR se desarrollara; los ensayos de rescate trataron sólo a recién nacidos con el SDR establecido.

El manejo preventivo ofrece la ventaja teórica de reemplazar el surfactante antes del inicio del SDR y así evitar el barotrauma secundario que resulta de períodos de ventilación asistida aún cuando éstos sean muy cortos; el surfactante puede distribuirse más homogéneamente cuando se da inmediatamente al nacimiento ya que el pulmón aún está lleno de líquido.

Los ensayos de rescate ofrecen la ventaja de tratar recién nacidos que tienen SDR eliminando el potencial riesgo de quienes no tienen deficiencia de surfactante sean tratados. Se utilizaron diferentes tipos de surfactante de extracto natural o sintético, de probó la efectividad de dosis única con relación a dosis múltiple.

El tratamiento con surfactante tiene un impacto casi universal en prevenir el temprano barotrauma, demostrado por la menor incidencia de neumotórax y enfisema intersticial pulmonar (EPI). (14)

En todos ellos en general se reporta una reducción en la muerte por SDR cercana al 40% y en neumotórax hasta el 50% (3)

Este tratamiento en el marco de la neonatología moderna es un ejemplo de rutina en la mayoría de las UCIN del mundo.

Los ensayos clínicos han utilizado una variedad de dosis y esquemas de dosificación. Y ha sido reportada mejoría clínica importante para ambos, sin embargo el rápido

metabolismo e inactivación del surfactante exógeno puede llevar una mejoría transitoria no sostenida en los animales tratados con una dosis de surfactante, la respuesta transitoria puede ser vista en el 20% de los neonatos tratados, la utilización de dosis múltiples puede ser importante en la optimización de la respuesta al tratamiento.

EFFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA CON SURFACTANTE:

Cuando el surfactante sintético es dado profilácticamente hay un incremento en el riesgo de PCA. Esto es de interés ya que la PCA ha sido la causa más implicada del incremento del riesgo de hipertensión pulmonar (HP) en el recién nacido tratado con Exosurf. Sin embargo en estudios recientes no hay evidencia que sea el surfactante sintético más riesgoso que el surfactante natural a éste respecto. Ambos surfactantes producen cambios en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral, el significado de estos hallazgos es desconocido, los ensayos que han comparado el surfactante sintético contra el natural no demostraron diferencia en el riesgo de HIV de cualquier grado o en su forma severa.

Se ha registrado hipotensión transitoria después de la instilación de surfactante natural pero no hay evidencia de que esto sea dañino.

También se ha observado una supresión transitoria del electrocardiograma posterior a la administración de Curosurf y Exosurf, no es secundario al esquema y merece investigación adicional.

Los estudios iniciales reportaron que el tratamiento con Exosurf se asoció a un incremento en el riesgo de apnea del prematuro y el tratamiento con Survanta con un incremento del riesgo de sepsis, los clínicos no han encontrado que estos problemas sean importantes.

Una de las tempranas preocupaciones acerca de los extractos de surfactante natural, fue la potencial antigenicidad de las proteínas extrañas; tanto el surfactante exógeno como endógeno son potencialmente inmunogénicos y han sido detectados complejos inmunes antisurfactantes en pacientes tratados y controles.

En el caso de surfactante endógeno en el curso del SDR, hay fuga de proteínas de este a la circulación y produce una respuesta inmune, sin embargo no se han reportado efectos dañinos a largo plazo. Hay evidencia de que el tratamiento con Surfactant TA puede disminuir esta fuga de proteínas y limitar la respuesta inmune.

Se han detectado anticuerpos circulantes contra la proteína A, la cual no se encuentra en las preparaciones comerciales, y se les han correlacionado con el desarrollo posterior de DBP.

El riesgo de contaminación con bacterias, virus y hongos es mínima ya que la extracción del solvente orgánico, filtración y esterilización terminal remueven dichos agentes infecciosos.

La posibilidad de transmisión de la da encefalitis bovina espongiiforme es superada al preparar Survanta de bovinos de Nueva Zelanda donde esta enfermedad no e4sta presente.

Un contaminante químico detectado en algunos surfactantes naturales ha sido el factor activador de plaquetas, pero no hay evidencia de efecto deletéreo y pudiera ser beneficioso por acelerar la maduración pulmonar. (12)

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo, observacional, no comparativo, serie de casos.

En el servicio de Recuperación Pediatría y en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital de Ginecoobstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional "La Raza" del IMSS; en un período de Marzo a Noviembre del 2000, se incluyeron a Recién Nacidos (RN) masculinos y femeninos quienes recibieron terapia con surfactante de manera **profiláctica** (RN menores de 30 semanas de gestación o peso menor o igual a 1250 gramos durante los primeros 30 minutos de vida) o de **rescate** (RN en quienes se documentó SDR clínico-radiológicamente y ameritaron asistencia ventilatoria).

Se registró en un formato la fecha y hora de nacimiento, el sexo, peso, edad estacional, patología materna, vía de nacimiento, condiciones de nacimiento, Apgar, Silverman, edad de inicio de ventilación mecánica, gasometría y radiografía de tórax pre y post aplicación del surfactante, edad y complicaciones durante la aplicación del surfactante, otras patologías durante la evolución, días que se requirió soporte ventilatorio, oxigenoterapia, manejo en la UCIN, así como la edad del retiro del oxígeno y la edad al egreso.

Se calculó el gradiente A-a de oxígeno (A-a DO₂), la relación a-A (a-A RATIO), el índice de oxigenación (IO), la presión media de las vías aéreas (PMVA) y en índice respiratorio (IR).

Se excluyeron a los RN con asfixia perinatal severa que presentaron convulsiones tempranamente, RN con antecedentes de ruptura prematura de membranas (RPM) de cualquier tiempo de evolución con datos clínicos de infección intraamniótica materna, RN con antecedente de RPM de más de 3 semanas de evolución que condiciona hipoplasia pulmonar, RN con sospecha clínica de hemorragia periventricular severa, así como RN con anomalías congénitas.

Se eliminaron a los pacientes con seguimiento incompleto de las variables o pérdida del expediente.

RESULTADOS:

En un periodo de 9 meses comprendido de Marzo a Noviembre del 2000, se logró captar un total de 50 pacientes con datos clínicos de Síndrome de Dificultad Respiratoria Tipo I (SDR) de los cuales se excluyeron 8 pacientes por seguimiento incompleto de las variables o expedientes incompletos en archivo clínico; quedándose en el análisis 42 pacientes. De estos, 22 (52.4%) correspondieron al sexo femenino y 20 (47.6%) al sexo masculino, lo que no representa diferencia significativa en cuanto al sexo. Gráfica 1.

En el grupo correspondiente a la terapia de profilaxis se incluyeron 5 pacientes (11.9%) con edad estacional menor o igual a 30 semanas y peso menor a 1250 gramos, el grupo de terapia de rescate incluyó a 37 pacientes (88.1). Gráfica 2.

La patología materna incluyó ruptura prematura de membranas (RPM) en 12 pacientes (28.5%) de las cuales el tiempo de evolución de ruptura fluctuó en un promedio de 58 horas, con máxima de 120 horas y mínima de 1 hora, todas recibieron protección antimicrobiana a base de Ampicilina, Amikacina o Penicilina Sódica Cristalina. La amenaza de parto prematuro se presentó en 14 pacientes (33.3%), siendo la causa más frecuente procesos infecciosos urinarios (11 pacientes, 78.5%). La toxemia se presentó en 16 pacientes (38%) clasificándose como severa en el 100% recibiendo manejo a base de Hidralazina, Metildopa, Nifedipina, Dexametasona y Difenilhidantoína. Otras patologías incluyeron: diabetes gestacional (4.7%), tumoración intracraneana (2.3%), hipertensión esencial (2.3%) desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (2.3%), inserción baja de placenta (2.3%), cervix desfavorable (2.3%), así como herpes genital (2.3%), lo que representó 18.5%. Gráfica 3.

Se otorgó terapia con inductores de maduración pulmonar en 8 pacientes (19%). Gráfica 4.

La vía de nacimiento en 5 pacientes (11.9 %) fue eutócica y en 37 pacientes (88.1%) fue distócica con extracción abdominal. Gráfica 5.

La anestesia utilizada en 41 pacientes (97.6%) fue bloqueo peridural y en 1 paciente (2.3%) fue anestesia general.

Con respecto a la valoración de Apgar, 3 pacientes (7.14%) no presentaron asfixia al nacimiento, 17 pacientes (40.47%) presentaron asfixia leve, 10 pacientes (23.8%) presentaron asfixia moderada y 12 pacientes (28.57%) asfixia severa. Gráfica 6.

De acuerdo a la valoración Silverman Andersen, al nacimiento 33 pacientes presentaron dificultad respiratoria leve, 5 pacientes (11.9%) tuvieron dificultad respiratoria moderada y 4 pacientes (9.52%) requirieron intubación endotraqueal y no fue valorable. Gráfica 7.

La reanimación neonatal otorgada a 15 pacientes (35.7%) fue estimulación táctil, 19 pacientes (45.2%) recibieron presión positiva intermitente (PPI) con bolsa y máscara, así como 8 pacientes (19%) recibieron PPI con intubación endotraqueal. Gráfica 8.

La edad de inicio de la ventilación mecánica fue variada, en 8 pacientes (19%) se realizó en los primeros 5 minutos de vida, en 20 pacientes (47.6%) en las primeras 8 horas de vida, en 9 pacientes (21.4%) a las 16 horas de vida, en 4 pacientes (9.52%) a las 24 horas de vida y en 1 paciente (2.3%) a las 33 horas de vida, registrándose la mayor incidencia para el inicio de ventilación las primeras 8 horas de vida (66.6%). Gráfica 9.

Se obtuvieron muestras gasométricas iniciales previas a la aplicación del surfactante en 40 pacientes (95.2%), así como radiografía de tórax a 36 pacientes (85.7%), en el resto de los pacientes se tomaron durante la evolución.

El grado del SDR con respecto a los cambios radiológicos fue Grado I en 1 paciente (2.3%), Grado II en 8 pacientes (19%), Grado III en 19 pacientes (45.2%) y Grado IV en 14 pacientes (33.3%). Gráfica 10.

La aplicación del surfactante se realizó en una sola dosis en 12 pacientes (28.5%) en las primeras 12 horas de vida extrauterina, en 26 pacientes (61.9%) se aplicó 2da dosis de surfactante con intervalo promedio de 14 horas con respecto a la primera dosis, asimismo, 4 pacientes (9.52%) recibieron 3ra dosis con el mismo intervalo promedio de 14 horas. Gráfica 11.

Se presentaron complicaciones en la aplicación de surfactante en 6 pacientes (14.2%). En la 1ra dosis en 3 pacientes (7.14%), en la 2da dosis en 2 pacientes (4.76%) y en la 3ra dosis en 1 paciente (2.3%), de los cuales el 50% correspondió a desaturación de oxígeno y el 50% a hemorragia pulmonar. Gráfica 12.

Se presentó mejoría en el Gradiente A/a de O₂ en 19 pacientes (45.2%), no hubo mejoría en 18 pacientes (42.8%) y 5 pacientes (12%) no fueron valorados. La Relación a/A de O₂ mejoró en 26 pacientes (61.9%), no hubo mejoría en 11 pacientes (26.1%) y 5 pacientes (12%) no fueron valorados. El Índice de Oxigenación mejoró en 25 pacientes (59.5%), no mejoró en 5 pacientes (12%) y no se valoraron 12 pacientes (28.5%). La PMVA mejoró en 14 pacientes (38.1%), no hubo mejoría en 14 pacientes (33.3%) y no fue valorable en 12 pacientes (28.5%). El Índice Respiratorio mejoró en 25 pacientes (55.5%), no hubo mejoría en 12 pacientes (28.5%) y 5 pacientes (12%) no fueron valorados. Gráfica 13. Los pacientes no fueron valorados debido a problemas técnicos con la toma de la gasometría pre aplicación del surfactante.

La hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) fue variada teniendo como mínimo 1 día de estancia y máximo de 71 días con promedio de 17 días. Gráfica 14.

Los días que requirieron asistencia ventilatoria con intubación endotraqueal en el grupo de pacientes como mínimo 1 día, máximo 43 días y promedio de 11 días. Un paciente no requirió VMI. Gráfica 15.

La edad de retiro del oxígeno como mínimo fue de 5 días y máximo de 131 días y promedio de 75 días. 5 pacientes (11.9%) egresaron con oxígeno suplementario por displasia broncopulmonar. Gráfica 16.

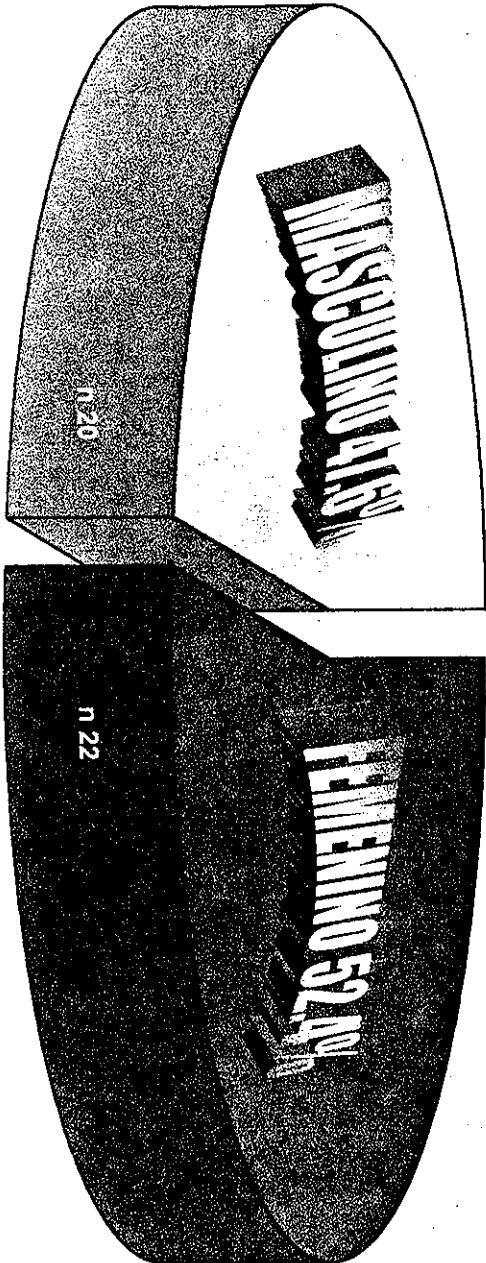
La edad al egreso como mínimo fue de 8 días, máximo de 133 días y promedio de 49 días. Gráfica 17.

La morbilidad registrada fue variada entre las que destacan por orden de frecuencia: Sepsis Neonatal (80.9%), Ictericia (71.4%), Neumonía (64.2%), Anemia (64.2%), Displasia broncopulmonar (33.3%), Enterocolitis Necrotizante (30.9%), Persistencia del conducto arterioso (28.5%), Hipocalcemia (28.5%), Hemorragia peri-intraventricular (26%), Insuficiencia Renal Aguda (23.8%), Falla orgánica múltiple (23.8%), Colestasis (19%), Hipoglucemia (19%), Neumotórax no asociado al SDR (14.2%), Candidiasis (7.1%), Infección de vías urinarias (7.1%), Hipertensión pulmonar (7.1%) y Apneas (2.3%). Gráfica 18.

La mortalidad registrada fue de 12 pacientes (28.5%) de las cuales el peso al nacimiento mínimo fue de 480 gramos, el peso máximo al nacer fue de 1,600 gramos y la media de 980 gramos; la edad gestacional al nacer fue de 29 semanas en promedio, con edad mínima de 25 semanas y máxima de 33 semanas. El 25% (3 pacientes) fallecieron a causa propiamente del SDR en los primeros 3 días de vida, el 75% (9 pacientes) fallecieron en un intervalo de 4 a 17 días de vida, siendo la causa más frecuente la Sepsis Neonatal. Gráfica 19.

GRÁFICAS

GRÁFICA 1



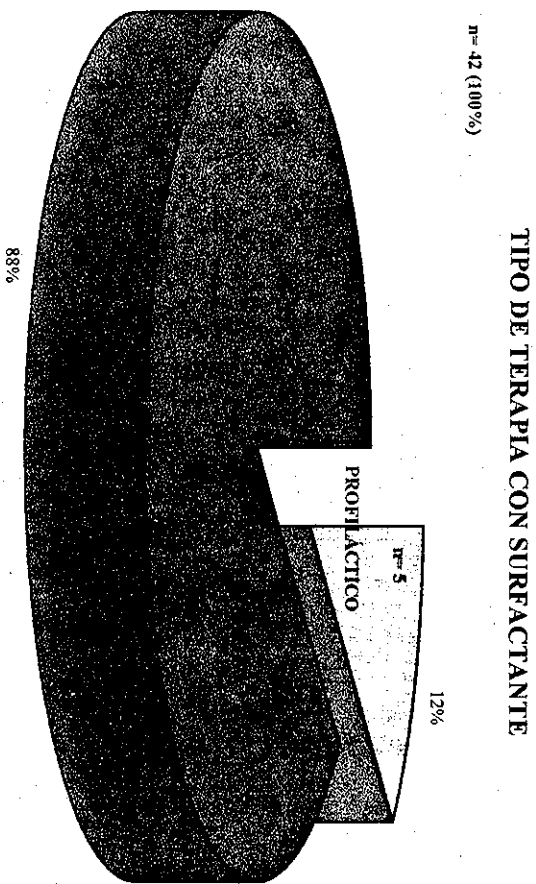
INCIDENCIA DE SDR POR SEXO

n = 42 (100%)

*SERVICIO DE UCIN DEL HGO. No 3 DEL CMN "LA RAZA"

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA 2

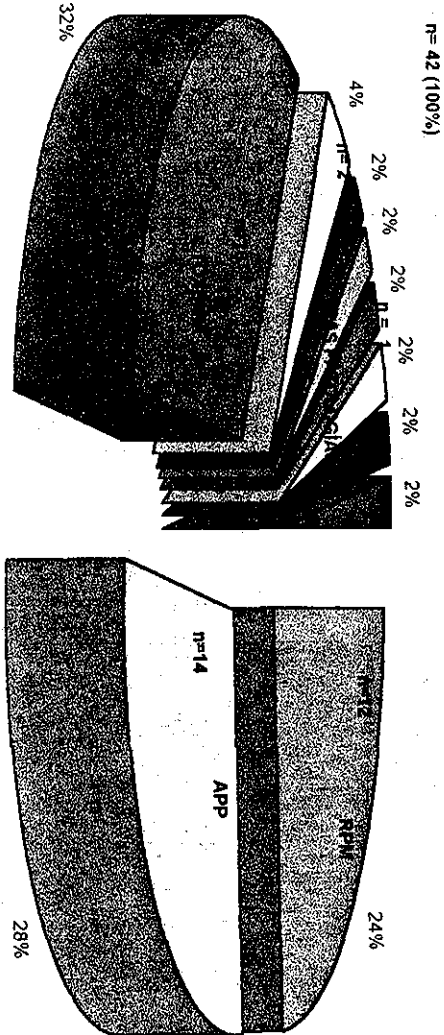


SERVICIO DE UCIN DEL HGO NO.3 DEL CMN "LA RAZA" DEL IMSS
MARZO A NOVIEMBRE 2000.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA 3

INCIDENCIA DE LAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS A LAS MADRES DE NIÑOS CON SDR

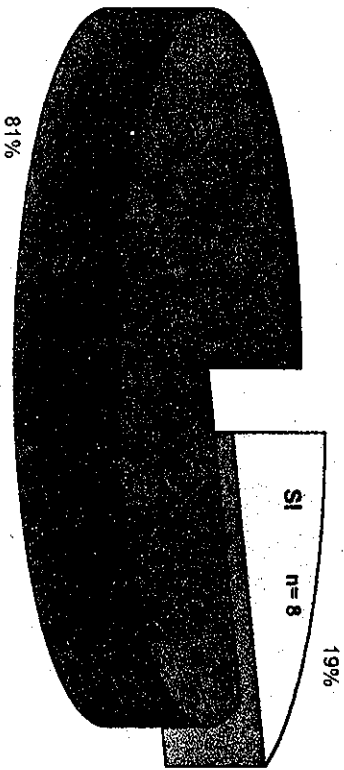


SERVICIO DE UCIN DEL HGO NO. 3 DEL CMN "LA RAZA" DEL IMSS
MARZO A NOVIEMBRE 2000.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

INCIDENCIA EN LA APLICACION DE INDUCTORES DE MADUREZ
PULMONAR EN NIÑOS CON SDR

n = 42 (100%)

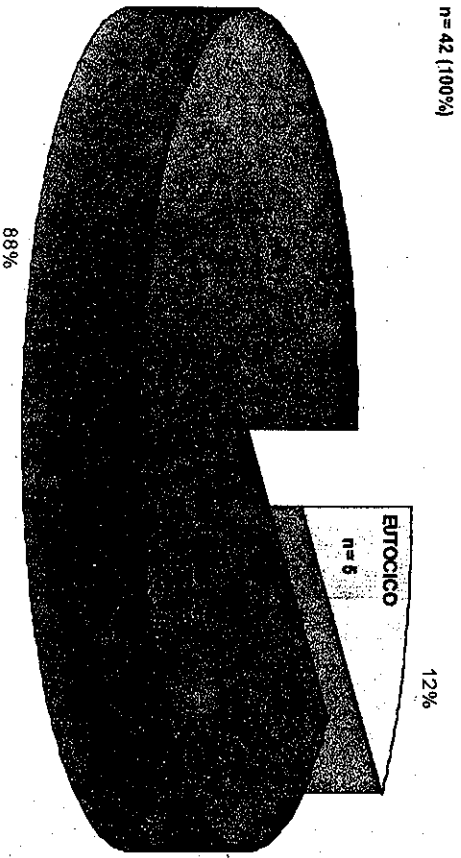


SERVICIO DE UCIN DEL HGO NO. 3 DEL CMN "LA RAZA" DEL IMSS
MARZO A NOVIEMBRE 2000.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA 5

VIA DE NACIMIENTO EN PACIENTES CON SDR

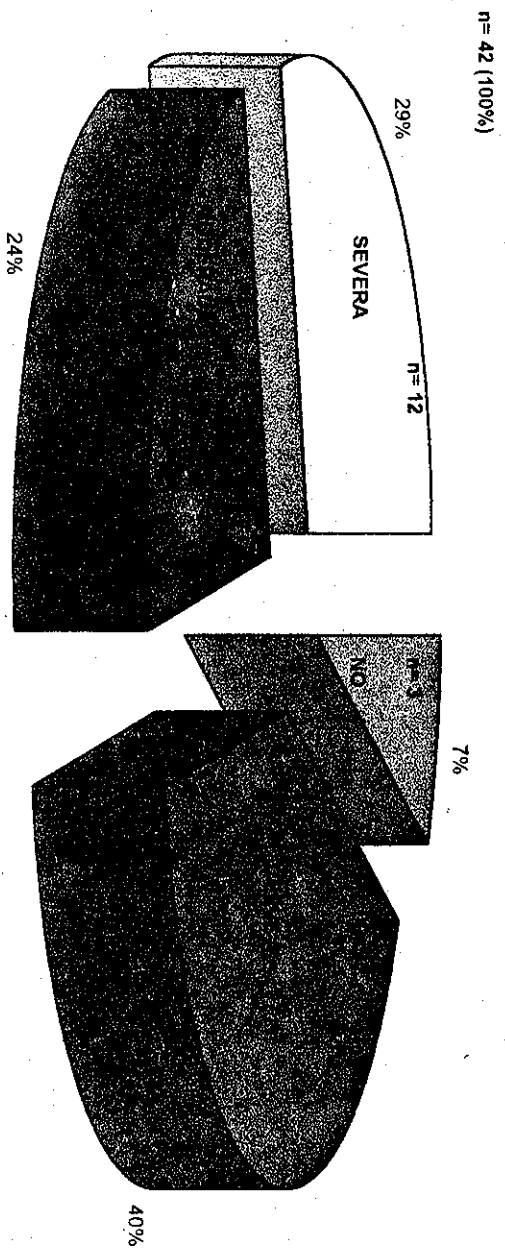


SERVICIO DE UCIN DEL HGO NO. 3 CIMN "LA RAZA" DEL IMSS
MARZO A NOVIEMBRE 2000.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA 6

ASFIXIA AL NACIMIENTO

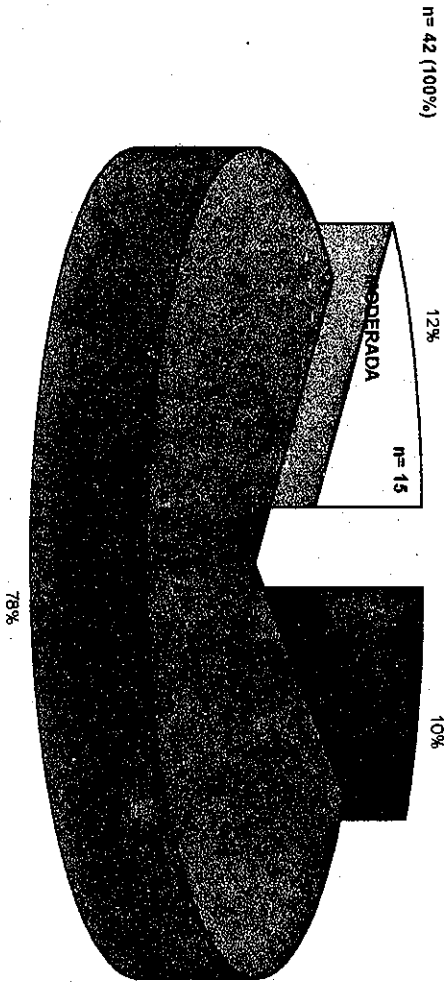


SERVICIO DE UCIN DEL HGO NO.3 CMN "LA RAZA" DEL IMSS
MARZO A NOVIEMBRE 2000.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA 7

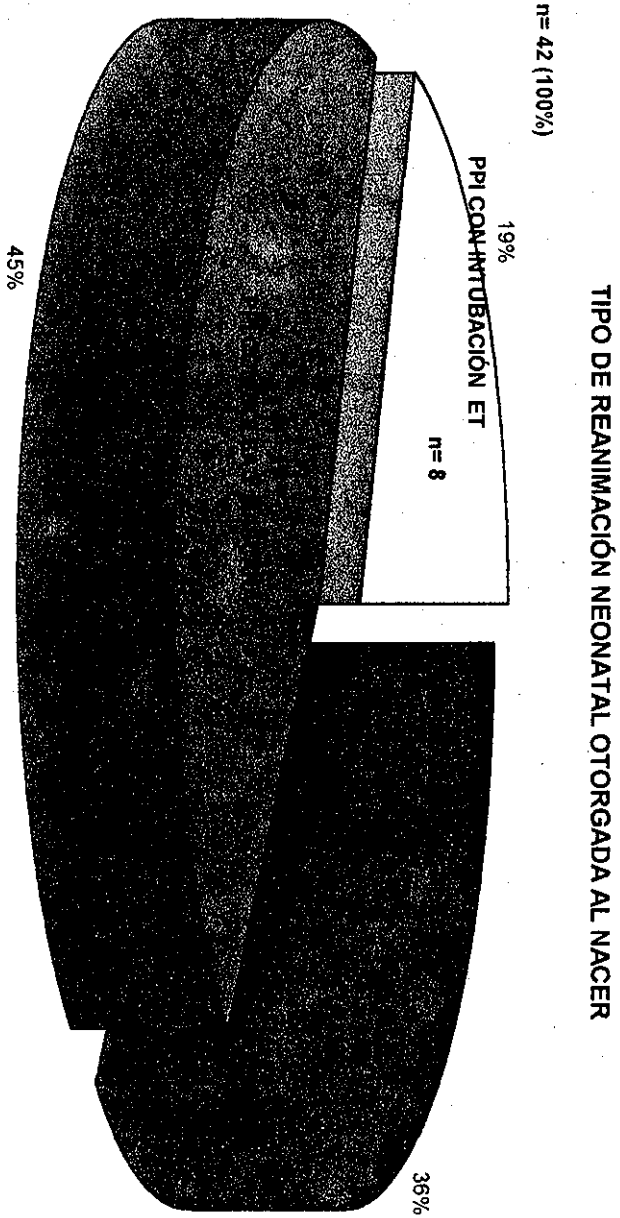
GRADO DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AL NACIMIENTO



SERVICIO DE UCIN DEL HGO NO.3 CMN LA "RAZA" DEL IMSS
MARZO A NOVIEMBRE 2000.

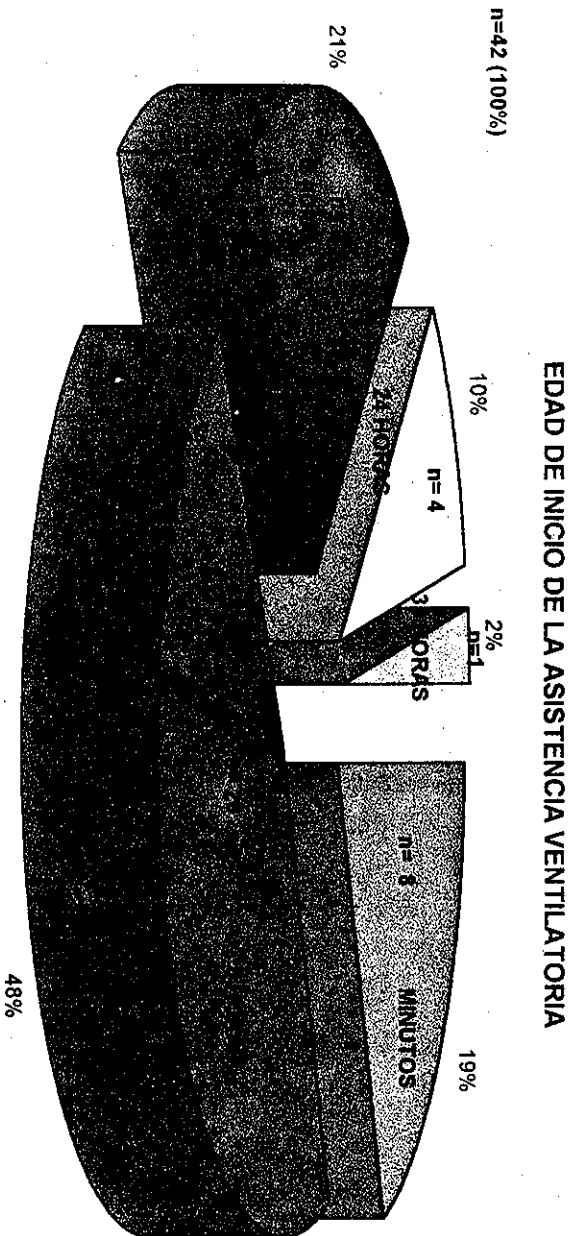
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA 8



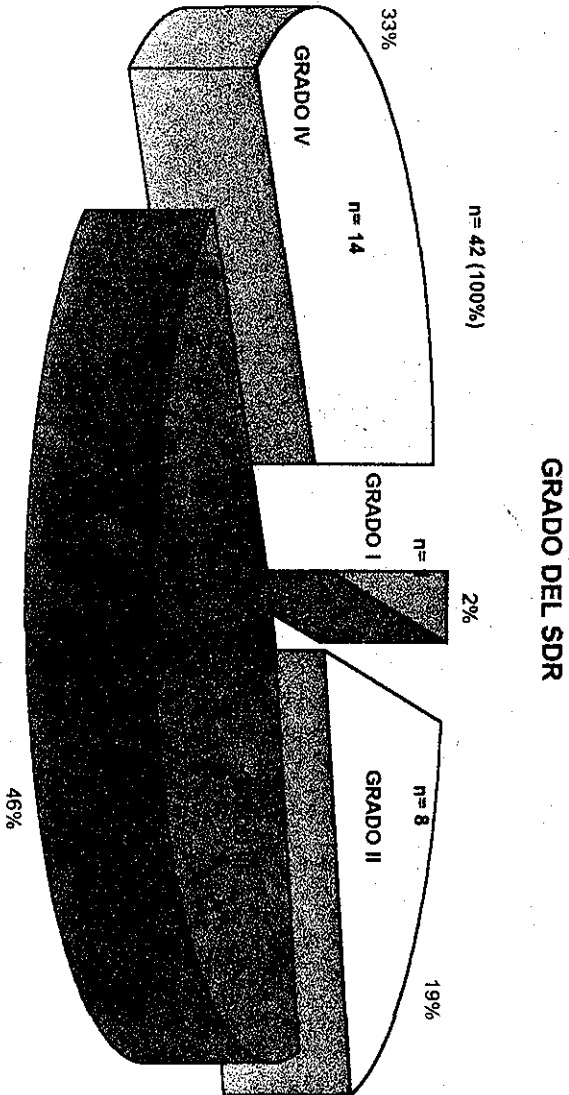
SERVICIO DE UCIN DEL HGO No. 3 DEL CMN "LA RAZA" DEL IMSS
MARZO A NOVIEMBRE 2000.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



SERVICIO DE UCIN DEL HGO NO. 3 DEL CMN "LA RAZA" DEL IMSS
MARZO A NOVIEMBRE DEL 2000.

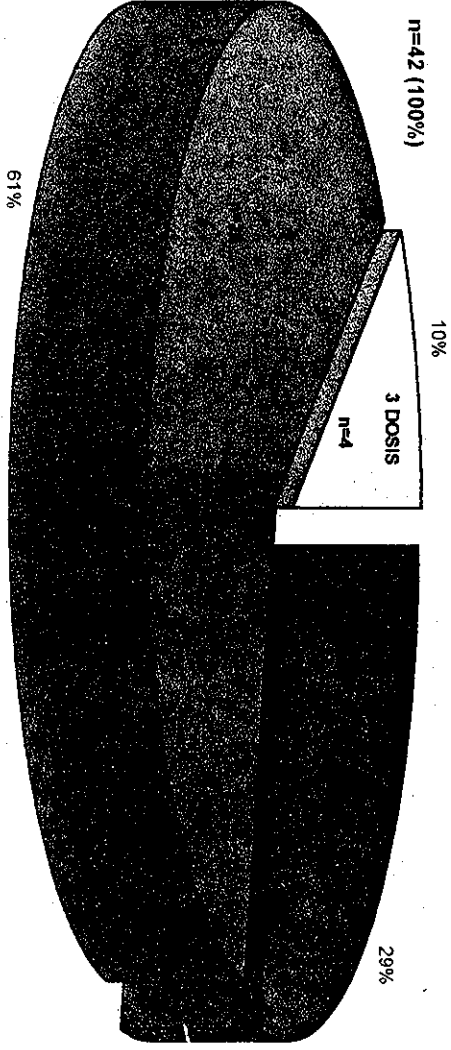
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



SERVICIO DE UCIN DEL HGO NO. 3 DEL CM "LA RAZA" DEL IMSS
MARZO A NOVIEMBRE 2000.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

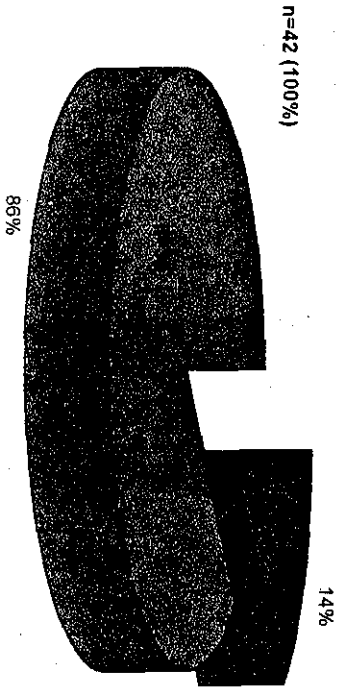
NUMERO DE DOSIS DE SURFACTANTE OTORGADAS



SERVICIO DE UCIN DEL HGP NO. 3 DEL CMN "LA RAZA" DEL IMSS
MARZO-NOVIEMBRE 2000

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

COMPLICACIONES DURANTE LA APLICACION DEL SURFACTANTE

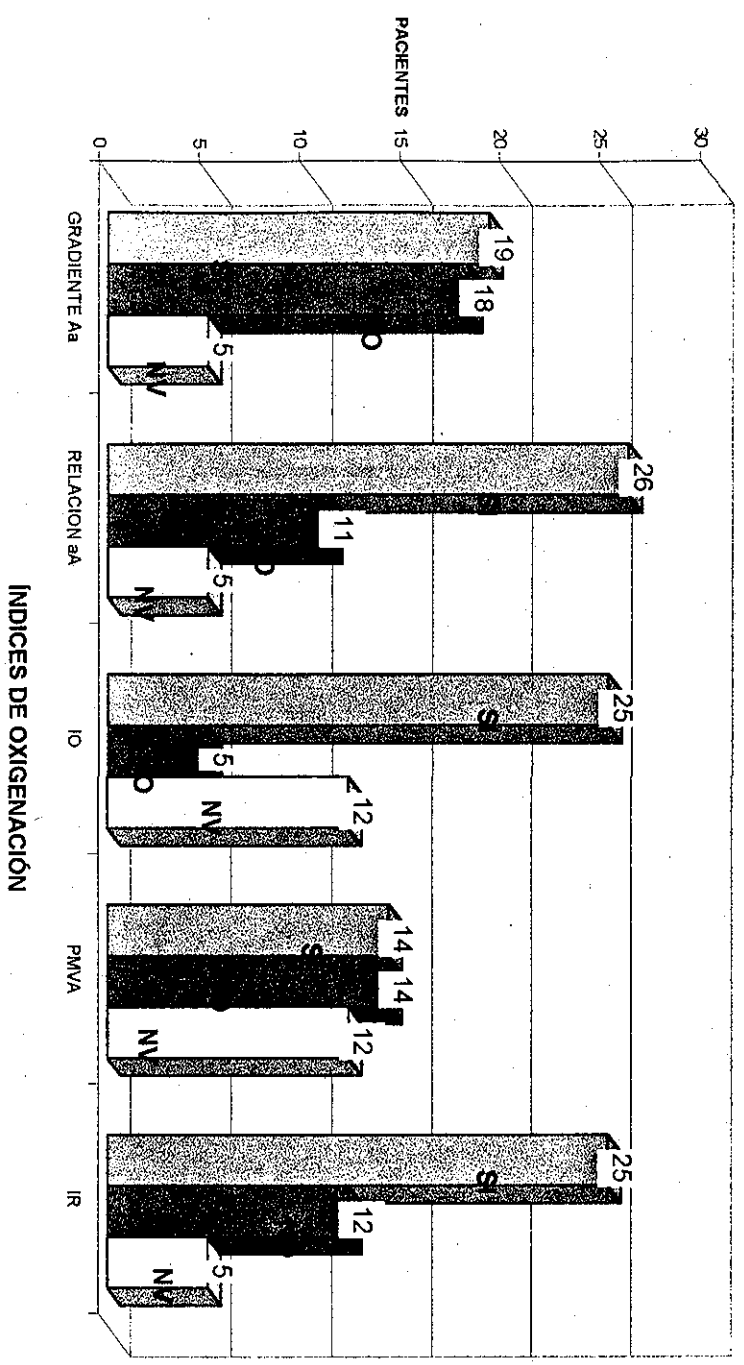


SERVICIO DE UCIN DEL HGO NO. 3 DEL CMN "LA RAZA" DEL IMSS
MARZO A NOVIEMBRE 200.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA 13

CAMBIOS EN LA OXIGENACIÓN EN NIÑOS CON SDR

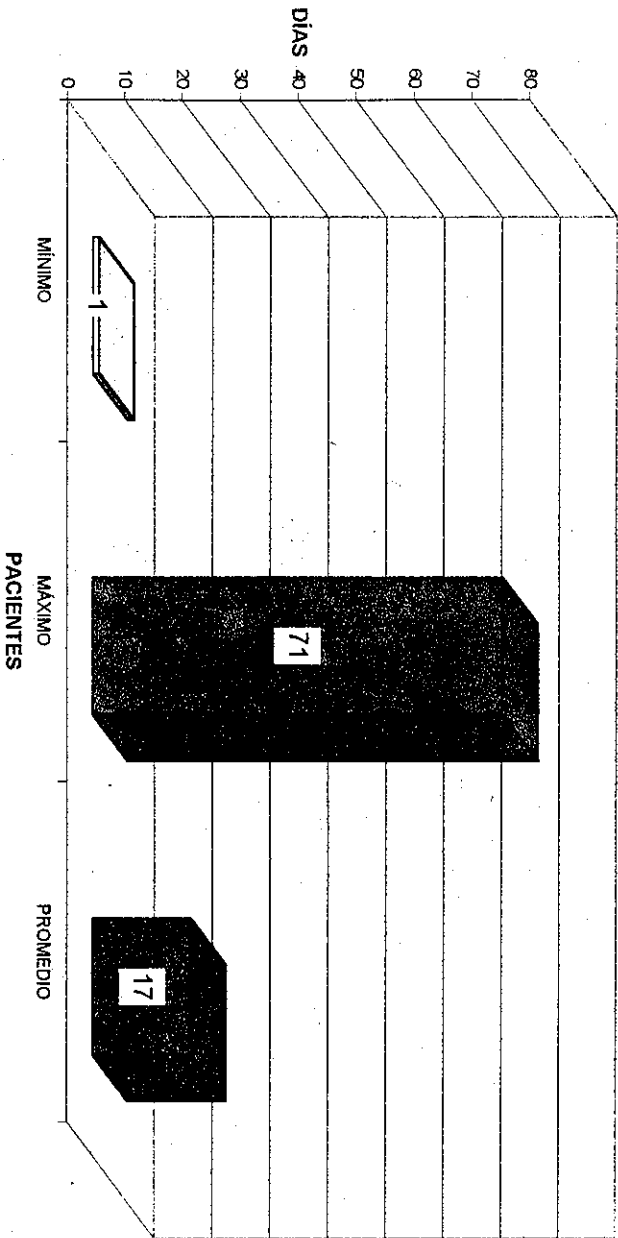


SERVICIO DE UCIN DEL HGO NO. 3 DEL CM "LA RAZA" DEL IMSS
MARZO A NOVIEMBRE 2000.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA 14

TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN EN UCIN

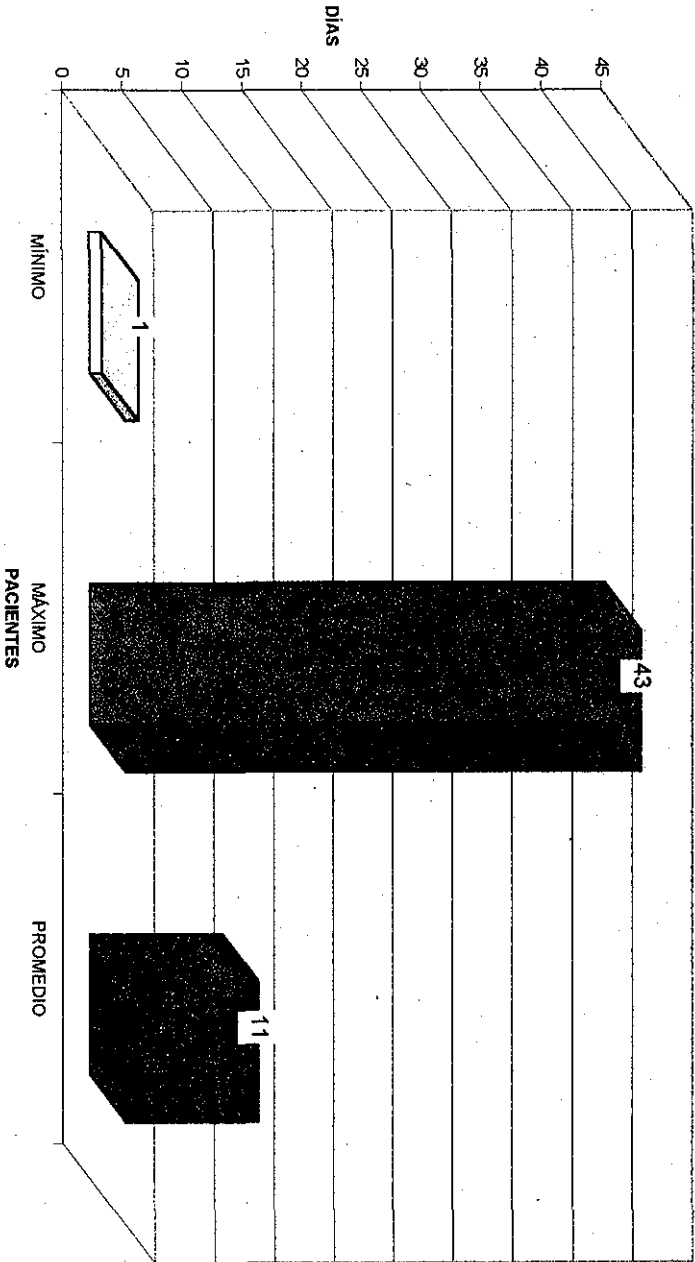


TESIS CON FALLA DE ORIGEN

SERVICIO DE UCIN DEL HGO NO. 3 DEL CM "LA RAZA" DEL IMSS
MARZO A NOVIEMBRE 2000.

GRÁFICA 15

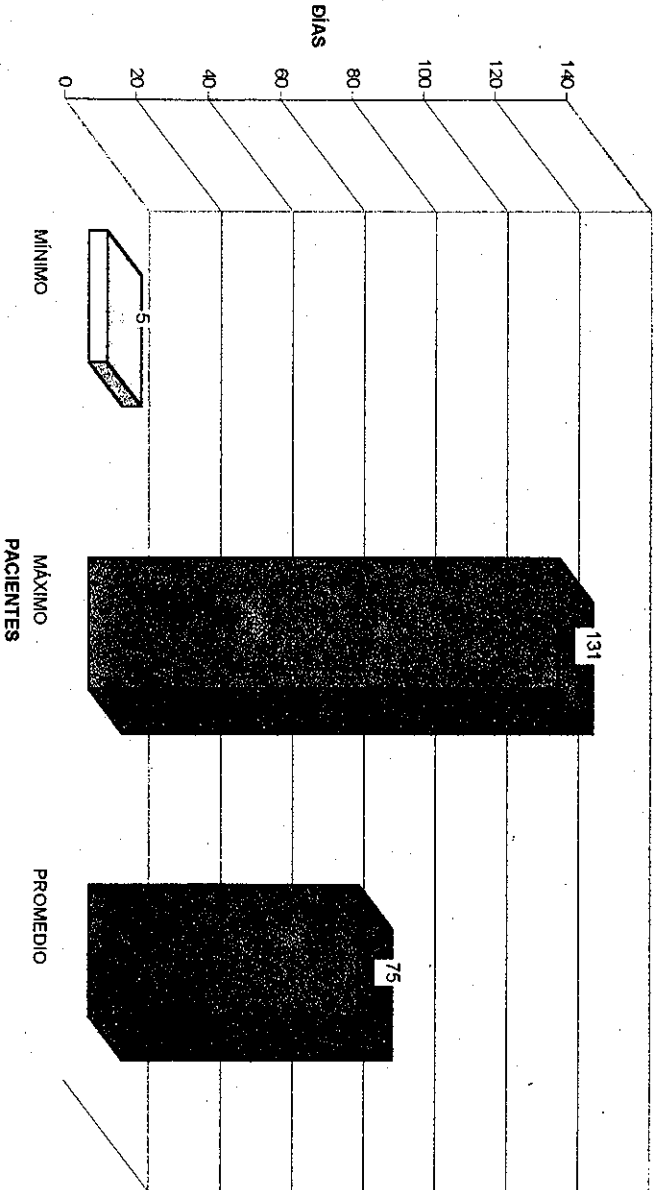
TIEMPO DE ASISTENCIA VENTILATORIA



SERVICIO DE UCIN DEL HGO NO. 3 DEL CM "LA RAZA" DEL IMSS
MARZO A NOVIEMBRE 2000.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EDAD AL RETIRO DEL OXIGENO

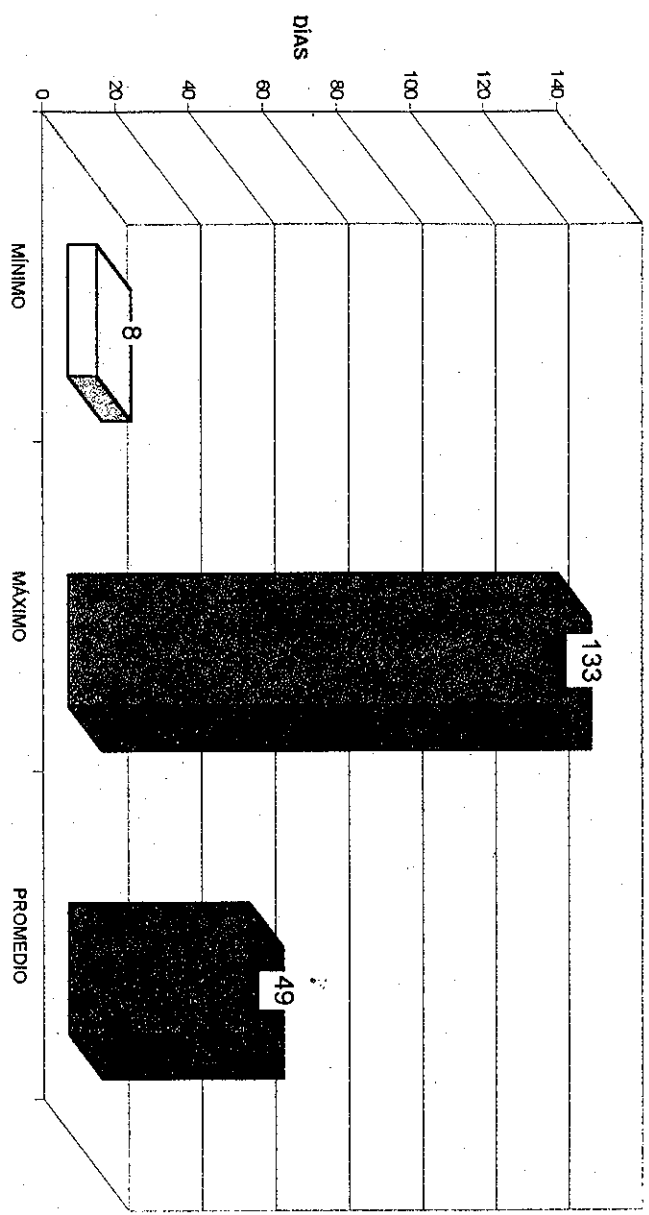


SERVICIO DE UCIN DEL HGO NO. 3 DEL CM "LA RAZA" DEL IMSS
MARZO A NOVIEMBRE 2000.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA 17

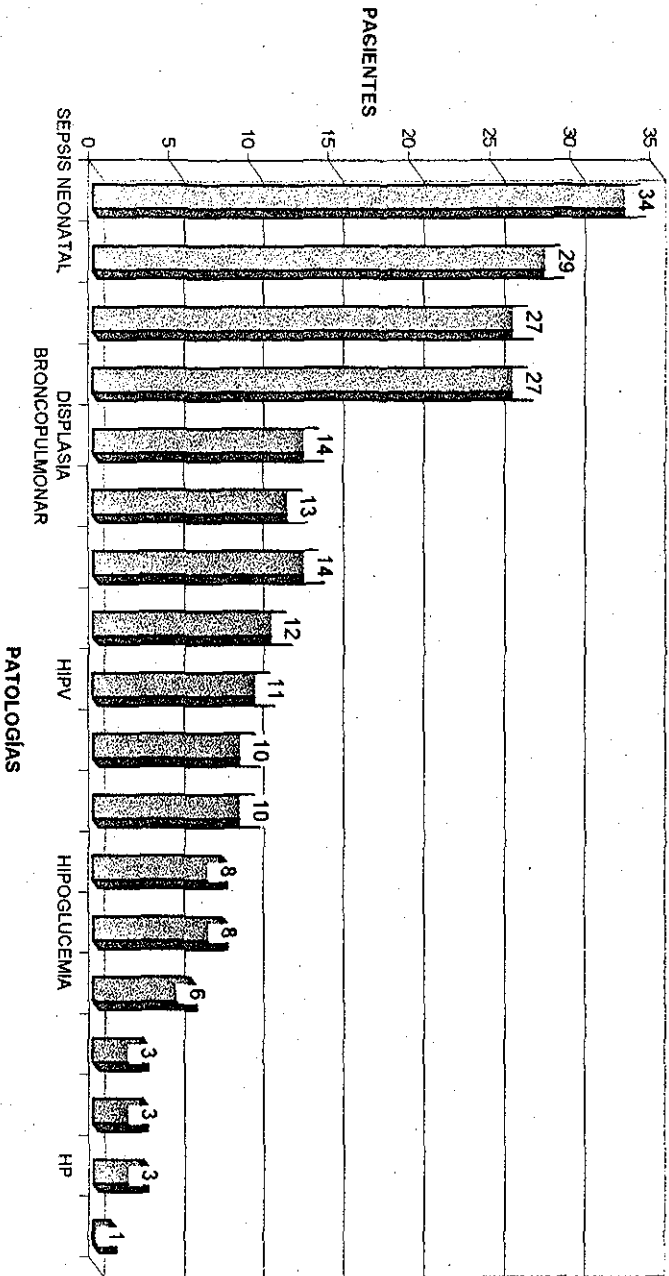
EDAD AL EGRESO



SERVICIO DE UCIN DEL HGO NO. 3 DEL CM "LA RAZA" DEL IMSS
MARZO A NOVIEMBRE 2000.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES CON SDR



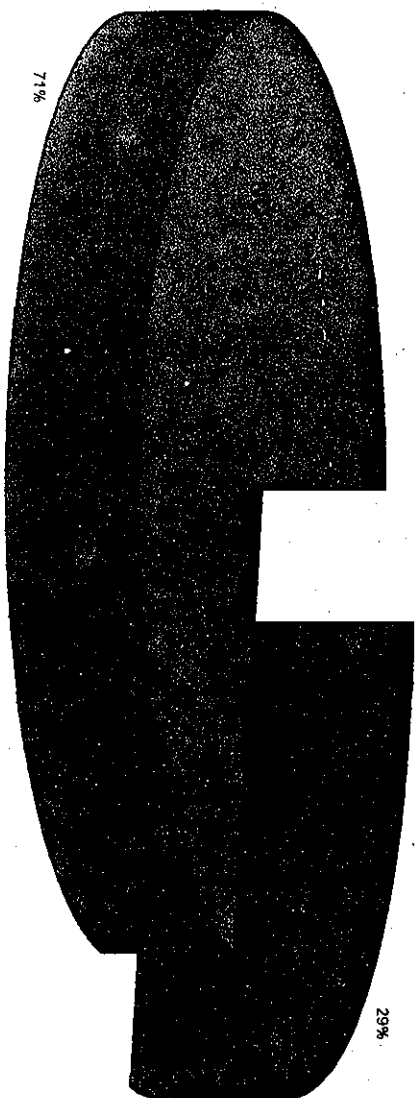
SERVICIO DE UCIN DEL HGO NO. 3 DEL CM "LA RAZA" DEL IMSS
 MARZO A NOVIEMBRE 2000.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA 19

n = 42 (100)

MORTALIDAD EN PACIENTES CON SDR



SERVICIO DE UCIN DEL HGO NO. 3 DEL CMN "LA RAZA" DEL IMSS
MARZO A NOVIEMBRE 2000.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN:

La terapia de reemplazo con Surfactante en el Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) ha demostrado que disminuye la mortalidad neonatal en un 15%, y cuando se considera al grupo de alto riesgo para presentar Enfermedad de Membrana Hialina (< de 29 semanas o de < 1200 gramos) el impacto en la mortalidad ha sido más elevada (40-50%).(41)

Meta análisis de los ensayos de tratamiento con surfactante también han demostrado mejoría en la oxigenación, necesidad de menor soporte ventilatorio y disminución del riesgo de síndrome de fuga de aire. (35)

Esta dramática disminución en la mortalidad neonatal ha determinado la rápida incorporación del surfactante exógeno en el manejo de rutina del RN con SDR en los países desarrollados, manejándose más del 50% de los RN < de 1500 gramos con surfactante de reemplazo.

En países en vías de desarrollo, como el nuestro, donde las características epidemiológicas de los pacientes son diferentes, el impacto de esta terapia en la morbimortalidad no ha sido el mismo. (39)

En el Hospital de Ginecoobstetricia No. 3 del CMN "La Raza" del IMSS, tercer nivel de atención médica, se estudió un total de 42 pacientes en los cuales determinamos la mejoría en la oxigenación, tomando en cuenta la relación arterioalveolar de oxígeno y el índice de oxigenación, solo se presentó mejoría en el 61.9% y 59.5% respectivamente. En el 40% de los pacientes, estos índices no fueron valorados por no contarse con gasometría pre surfactante, por lo que nuestro porcentaje de mejoría pudo ser mejor.

Los días que requirieron de asistencia ventilatoria fueron en promedio 11 días, lo cual es similar a lo reportado por Díaz Rosello y cols., con una asistencia ventilatoria promedio de 9.8 días. (39)

La estancia en la UCIN tuvo rango de 1 a 71 días con una media de 17 días, en ese mismo estudio multicéntrico Díaz Rosello y cols., reportan un promedio de 22 días.(39)

El diagnóstico de Persistencia del conducto arterioso (PCA) fue clínico y se presentó en 12 pacientes que constituye el 28.5%, 2 de estos pacientes presentaron la sintomatología en forma tardía a los 11 y 15 días de vida extrauterina. En la literatura se reporta que el surfactante sintético al mejorar la resistencia venosa pulmonar (RVP) genera una caída en la presión sistólica de la arteria pulmonar (AP), lo que puede incrementar el corto circuito de izquierda a derecha a través del conducto arterioso y, que este riesgo disminuye con el uso de Indometacina profiláctica.(42). En este estudio los pacientes no recibieron este manejo y no se pudo disminuir la presentación de la persistencia del conducto arterioso.

La hemorragia pulmonar se presentó en el 26.1% entre las 12 horas y los 8 días de vida extrauterina. En nuestro caso parece estar favorecida por la persistencia del conducto arterioso, con la cual se asoció en un 45% de los casos. La incidencia en nuestro estudio es mayor si lo comparamos con el ensayo Osiris en el cual el porcentaje fue 5.2 y 6% en los dos subgrupos estudiados.(30)

La hemorragia peri-intraventricular se presentó en el 26% que comparados con lo reportado por Papile y cols., del 43% fue significativamente menor en nuestro estudio. El grado de severidad de acuerdo a la clasificación de Papile fue del 9.1% (1 paciente) en la hemorragia GI, del 54.5% (6 pacientes) en la hemorragia GIII y del 36.4% (4 pacientes) en

la hemorragia GIV, lo que traduce mayor incidencia en comparación a lo reportado por Papile y cols., donde la severidad de la hemorragia GI, GIII y GIV fue del 15%, 40%, y 15% respectivamente. (43) Sin embargo no se contó con estudio ultrasonográfico previa a la aplicación del surfactante que detectara hemorragia intracraneana ya instalada en el paciente y que pudiera progresar.

La displasia broncopulmonar se presentó en el 33.3%, con un porcentaje de 9.52 en RN menores de 30 semanas de gestación y peso promedio de 1061 gramos, y en un 28.57% en RN con peso de 1000 a 1500 gramos, estos resultados son favorables en comparación a lo reportado por Kamala y cols., en donde la incidencia fue del 80 y 34% respectivamente. (44).

En cuanto a la mortalidad, se registraron 12 defunciones (28.5%) de las cuales el 25% (3 pacientes) fallecieron a causa propiamente del SDR en los primeros 3 días de vida, el 75% (9 pacientes) fallecieron en un intervalo del 4to al 17vo día de vida.

Las causas de morbimortalidad en estos pacientes correspondieron por orden de frecuencia en un 75% a Sepsis neonatal, 66.6% a Falla orgánica múltiple, 58.3% a Ictericia y Anemia, 50% a Neumonía, CID, y Choque cardiogénico, 25% a Neumotórax no relacionado al SDR, 16.6% a Hipocalcemia, Atelectasias, Hipoglucemia, Colestasis e Hipertensión pulmonar, 8.3% a Crisis convulsivas e Hiperglucemias, lo cual quiere decir que en nuestros pacientes, patologías que no son modificadas por la terapia de reemplazo con surfactante nos siguen causando mortalidad importante como las referidas. Cabe mencionar que en nuestro grupo la mortalidad reportada del 28.5% es menor a la reportada por Díaz Rosello y cols., del 40.9% al egreso, tomando en cuenta los pesos al nacer de 700 a 2,500 gramos. (39).

CONCLUSIONES:

1. La terapia de reemplazo con Surfactante no tiene el mismo impacto en la morbilidad en nuestro medio, como la reportada en la literatura anglosajona.
2. La morbilidad no asociada al SDR sigue siendo importante.
3. El SDR sólo constituyó el 25% de la causa de la mortalidad global en nuestro medio.
4. La hemorragia peri-intraventricular y la displasia broncopulmonar no fueron modificadas por este manejo.
5. La PCA y la HP fueron mayores a lo reportado por la literatura en pacientes manejados con surfactante.
6. La mejoría en los índices de oxigenación se presenta en el 60% y es sostenida.
7. El barotrauma se presentó después de la primera semana de vida no relacionado al SDR
8. En base a nuestros resultados debemos insistir en el manejo profiláctico del PCA con Indometacina en los RN > 1500 gramos tratados con surfactante.
9. Se debe efectuar ultrasonido transfontanelar previo al manejo con surfactante, evitando que entren pacientes que ya cursan con hemorragia intraventricular y que puede progresar.
10. En nuestro medio es conveniente la terapia de reemplazo como rescate temprano en las primeras 6 horas de vida ya que muchos de los RN con peso de mayor riesgo tienen retraso en el crecimiento intrauterino y serán sobre manejados.
11. Para incidir en la morbilidad es importante que mejore la atención en todo los niveles, sobre todo en lo concerniente al control prenatal.
12. El uso de esteroides debe ser piedra angular de manejo en la etapa prenatal.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFÍA:

1. Liley HG, Stark A. Respiratory distress syndrome/hyaline membrane disease in: Cloherty J.P, Stark AR: manual of neonatal care. Third edition. United States of America. Little Brown and Company 1991:189-95.
2. Enhorning G. From bubbles to babies: The evolution of surfactant replacement therapy. *Biol neonate* 1997;71(1):28-31.
3. Udaeta-Mora E. Surfactante exógeno: nueva perspectiva para el pretermino. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994;51(11):735-42.
4. Avery M.E, mead J. Surface proprieties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959:517-23.
5. Enhorning G, Robertson B. Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics* 1972; 50(1):58-65.
6. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe E et al. Artificial Surfactant therapy hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; 1:50-9.
7. Ikegami M, Jobe AH. Surfactant metabolism. *Semin Perinatol* 1993;17(4):233-40
8. Whitseltt JA. Composition and structure of pulmonary surfactant in: Boyton B, W Carlo A Jobe: New therapies for neonatal respiratory failure. A physiological approach. Cambridge University Press, Cambridge, 1994.
9. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *N England J Med* 1993;328 (12):816-9.
10. Mendelson CR, Alcorn JL, Gao E. The pulmonary surfactant protein genes and their regulation in fetal lung. *Semin Perinatol* 1993, 17 (4):223-32.
11. Soll RF, Merrit AT, Hallman M. Surfactant in the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in: Boyton B, W Carlo, A Jobe: New therapies for neonatal respiratory failure. A physiological approach. Cambridge University press, Cambridge, 1994.
12. Hallyday HL. Synthetic or natural surfactants. *Act Pediatr* 1997; 86:233-7
13. Kattwinkel J. Surfactante: temas en evolución. *Clin perinatol* 1998; 1:17-34.
14. Soll RF, Lucey JF. Surfactant replacement therapy. *Pediatr REV* 1991;12(9)261-7.
15. Enhorning G, Shennan A, Possmayer F, Dunn M, Dhen CP, Milligan J. Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by tracheal instillation of surfactant: A randomized clinical trial. *Pediatrics* 1985, 76(2):145-53.
16. Hallyday HL, Reid MM, Meban C, McClure G, Lappin TR, Thomas P. Controlled trial of artificial surfactant to prevent respiratory distress syndrome. *Lancet* 1984; 1:476-8.
17. Merrit AT, et al. Prophylactic treatment of very premature infants with human surfactant. *N Engl J Med* 1986, 315 (3):75-90.
18. Stevenson D, et al. Controlled trial of a single dose of synthetic surfactant at birth in premature infants wighing 500 to 699 grams. *J Pediatr* 1992; 120:512-53.
19. Rajú TNK, et al. Double blind controlled trial of single dose treatment with bovine surfactant in severe hyaline membrane dosease. *Lancet* 1987; 1:651-6.
20. Collaborative europen Multicenter study group. Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: An international randomized clinical trial. *Pediatrics* 1988; 82 (5): 638-91.

21. Long W, et al. Effects of two rescue doses of a synthetic surfactant on mortality rate and survival without bronchopulmonary dysplasia in 700 to 1350 grams infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1991;118(1):595-605.
22. Long W, et al. A controlled trial of synthetic surfactant in infants weighing 1250 grams or more with respiratory distress syndrome. *N. Engl J. Med* 1991;325:1696-703.
23. Leichty E A, et al. Reduction of neonatal mortality after multiple doses of bovine surfactant in low birth weight neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1991; 88 (1) 19-28.
24. Dunn MS, Shennan AT, Zayack D, Possmayer F, Bovine surfactant replacement therapy in neonates of less than 30 weeks gestation: a randomized controlled trial of prophylaxis versus treatment. *Pediatrics* 1992;377-86.
25. Kending JW, et al. A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and as rescue therapy in newborns of less than 30 weeks gestation. *N. Eng J Med* 1991;865-71.
26. Egberts et al. Comparison of prophylaxis and rescue treatment with curosurf in neonates less than 30 weeks gestation: A randomized trial. *Pediatrics* 1993; 92 :768-774.
27. Phibbs RH, et al. Initial clinical trial of exosurf, A protein-free synthetic surfactant for the prophylaxis an early treatment of hyaline membrane disease. *Pediatrics* 1991;88(1):1-9.
28. Walti H, Parios-Llado J, Breart G, Couhard M and the french collaborative multicentre study group. Porcine surfactant replacement therapy in newborns of 25-31 weeks gestation: a randomized, multicentre trial of prophylaxis versus rescue with multiple low doses. *Acta Pediatr* 1995;84:913-21.
29. Dunn M, Shennan AT, Possmayer F. Single-versus multiple-dose surfactant replacement therapy in neonates of 30 to 36 weeks gestation with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1990; 86 (4) 564-71.
30. Osiris collaborative group. Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant judgment of Osiris. *Lancet* 1992;340(8832)1363-9.
31. Hobar JD, et al. A multicenter randomized trial comparing two surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993; 123:757-66.
32. Vermont-Oxford neonatal network. A multicenter, randomized trial comparing synthetic surfactant with modified bovine surfactant extract in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1996; 97 (1): 1-6.
33. Modanlov HD, Beharry K, Padilla G, Norris K, Safvati S, Aranda JV. Comparative efficacy of exosurf and survanta surfactants on early clinical course of respiratory distress syndrome and complications of prematurity. *J Perinatol* 1997; 17 (6):455-60.
34. Bloom BT, et al. Comparison of infasurf (calf lung surfactant extract) to survanta (Baractant) in the treatment and prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997; 100(1):31-8.
35. Soll RF. Surfactant therapy in the USA: trials and current routines. *Biol Neonate* 1997;71(suppl 1)1-7.

36. Halliday H. Clinical trials of surfactant replacement in Europe. *Biol Neonate* 1997;71(supp 1): 8-12.
37. Golan A, Zalztein E, Zamora E, Shinwell ES. Pulmonary hypertension in respiratory distress syndrome. *Pediatric pulmonol* 1995; 19 : 221-5
38. Avery ME, Merritt TA. Surfactant-replacement therapy. *N Eng J Med* 1991;324(13):910-11.
39. Díaz Rossello, et al. Hyaline membrane disease therapy in Latin American: impact of exogenous surfactant administration on newborns survival, morbidity and use of resources. *J Perinat Med* 1997;25:280-7.
40. American Academy of Pediatrics. Committee on fetus and newborn. Surfactant replacement therapy for respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1991;87(6): 946-7.
41. Gross JN. Pulmonary surfactant: swered questions. *Thorax* 1995;50:325-7.
42. Courser RJ et al. Prophylactic indometacin therapy in the first twenty-four hours of life for the prevention of patent ducts arterious in preterm infants treated prophylactically with surfactant in the delivery room. *J Pediatr* 1996; 128:631-7.
43. Papile LA, Jurstein J, et al. Incidence and evolution of subependymal an intraventricular hemorrhage. A study of infants with birth weights less than 1,500 grams. *J Pediatrics* 1978;92 (4):529-34.
44. Kamala L, et al. Biochemical, clinical and morphologies Studies on lungs of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr pulmonol* 1996;22:215-29.