



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DIVISIÓN DE PEDIATRÍA

SERVICIO DE NEONATOLOGÍA

**“MORTALIDAD ASOCIADA AL USO DE SURFACTANTE COMO TERAPIA
PROFILACTICA Y DE RESCATE“**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA PRESENTA
EL**

Dr. JORGE ROBLES CERVANTES

ASESOR DE TESIS: DR. ALFREDO ULLOA RICARDEZ

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2008



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.

DR. LUIS DELGADO REYES
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA

DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
JEFE DE LA DIVISION DE PEDIATRIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRA

DR. ALFREDO ULLOA RICARDEZ
ASESOR DE TESIS

INDICE

- 1. MARCO TEORICO**
- 2. DELIMITACION DEL PROBLEMA**
- 3. HIPOTESIS REAL**
- 4. HIPOTESIS NULA**
- 5. OBJETIVO GENERAL**
- 6. OBJETIVOS ESPECIFICOS**
- 7. TAMAÑO DE LA MUESTRA**
- 8. DISEÑO DEL ESTUDIO**
- 9. MATERIAL Y METODOS**
- 10. PRUEBAS ESTADISTICAS**
- 11. RESULTADOS**
- 12. DISCUSION**
- 13. CONCLUSIONES**
- 14. BIBLIOGRAFIA**

MARCO TEORICO

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos prematuros. Los ensayos clínicos han mostrado que el tratamiento de reemplazo de surfactante para el SDR reduce la mortalidad y mejora los resultados clínicos de los recién nacidos prematuros ventilados. Los ensayos han estudiado la preparación óptima de surfactante, la dosis y el tiempo de administración. Para los recién nacidos en alto riesgo de SDR, el tratamiento de reemplazo de surfactante profiláctico (anterior o posterior a la asistencia respiratoria mecánica) o temprano (< 2 horas posteriores al nacimiento) comparado con la administración tardía del agente surfactante selectivo en casos establecidos de SDR, mejora significativamente la supervivencia y reduce la incidencia de enfermedad pulmonar crónica o la muerte, y la incidencia de la pérdida de aire. (1)

COMPOSICION, METABOLISMO Y FUNCION DEL SURFACTANTE

El Surfactante pulmonar es una lipoproteína compleja cuya principal función es reducir la tensión superficial de la interfase aire-líquido, para prevenir el colapso alveolar. Esta compuesto por una mezcla de fosfolípidos.

Consiste en un 84 % de fosfolípidos, 8 % de lípidos neutrales y 8 % de proteínas. La clase predominante de fosfolípidos es la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) además de fosfatidilcolina insaturada, fosfatidilglicerol y fosfatidilinositol. Las apoproteínas de surfactante son cuatro: SP-A, SP-B, SP-C y SP-D. SP-A y SP-D son hidrofílicas mientras que SP-B y SP-C son hidrofóbicas. SP-A y SP-D juegan un papel importante en la respuesta inmune a microorganismos, modula las múltiples funciones del leucocito, incluyendo quimiotaxis, producción de citocinas, e incrementa la fagocitosis; además, SP-A tendría una función regulatoria en la formación de la monocapa que reduce la tensión de superficie. Las proteínas hidrofóbicas son necesarias para mejorar la extensión de los fosfolípidos en los espacios aéreos. SP-B promueve la adsorción de los fosfolípidos e induce la inserción de ellos dentro de la monocapa. SP-C estimula la inserción de los fosfolípidos y puede incrementar la resistencia del surfactante a la inhibición por proteínas séricas y líquido pulmonar.

El surfactante es producido en los neumocitos tipo II del alvéolo. Es ensamblado y almacenado en los cuerpos lamelares y éstos son transportados por exocitosis a la capa líquida del alvéolo y forma la estructura llamada mielina tubular, que es la principal fuente de la monocapa, que permite que los grupos acil-grasos hidrofóbicos de los fosfolípidos se extiendan hacia el aire mientras que las cabezas polares hidrofílicas lo hagan hacia el agua. Esta monocapa de surfactante disminuye la tensión superficial en la interfaz aire-líquido reemplazando el agua en la superficie. Los fosfolípidos desde la monocapa pueden reentrar al neumocito tipo II por endocitosis y formar cuerpos multivesiculares, los que son reciclados por la incorporación rápida a los cuerpos lamelares o degradados en los lisosomas. (7,10,11,12)

TIPOS DE SURFACTANTE

Surfactantes naturales

Los surfactantes naturales disponibles son obtenidos de pulmones de bovino o cerdo. Beractant (Survanta [®]) y Surfactant TA (Surfacten [®]) tienen lípidos extraídos de pulmón de bovino junto con DPPC, tripalmitoilglicerol y ácido palmítico. Calfactant (Infasurf [®]), SF-R11 (Alveofact [®]) y BLES provienen de lavado de pulmón de bovino sometido a extracción con cloroformo-metanol. Poractant (Curosurf [®]) tiene pulmón de cerdo que ha sido sometido a extracción con cloroformo-metanol y purificado en una cromatografía de gel líquido. Éste está compuesto por 99% de lípidos polares (fosfolípidos) y 1% de proteínas hidrofóbicas de bajo peso molecular (SP-B y SP-C). Todos los surfactantes naturales contienen SP-B y SP-C, pero los extractos de pulmón molidos (Survanta [®] y Curosurf [®]) contienen menos de 10% de la SP-B encontrada en los extractos de lavado de pulmón. Ninguno de los preparados comerciales contiene SP-A. Estudios clínicos han visto que los surfactantes naturales muestran una reducción en el riesgo de neumotórax más efectivamente que los preparados de surfactante sintético.

Surfactantes artificiales

Los productos sintéticos disponibles tienen una mezcla de fosfolípidos tenso-activos. Colfosceril palmitato (Exosurf [®]) contiene 85% de DPPC, 9% de hexadecanol y 6% de tiloxapol. ALEC (Pneumactant [®]) tiene una mezcla de 7:3 de DPPC y fosfatidilglicerol. El principal agente tenso-activo en los surfactantes

artificiales es DPPC. Los otros componentes facilitan la adsorción de superficie. En el 2005, un surfactante sintético de nueva generación, Surfaxin, usando un nuevo péptido (KLA) para reemplazar las propiedades biofísicas del surfactante natural, ha sido aceptado y revisado favorablemente por la FDA como tratamiento para el SDR.

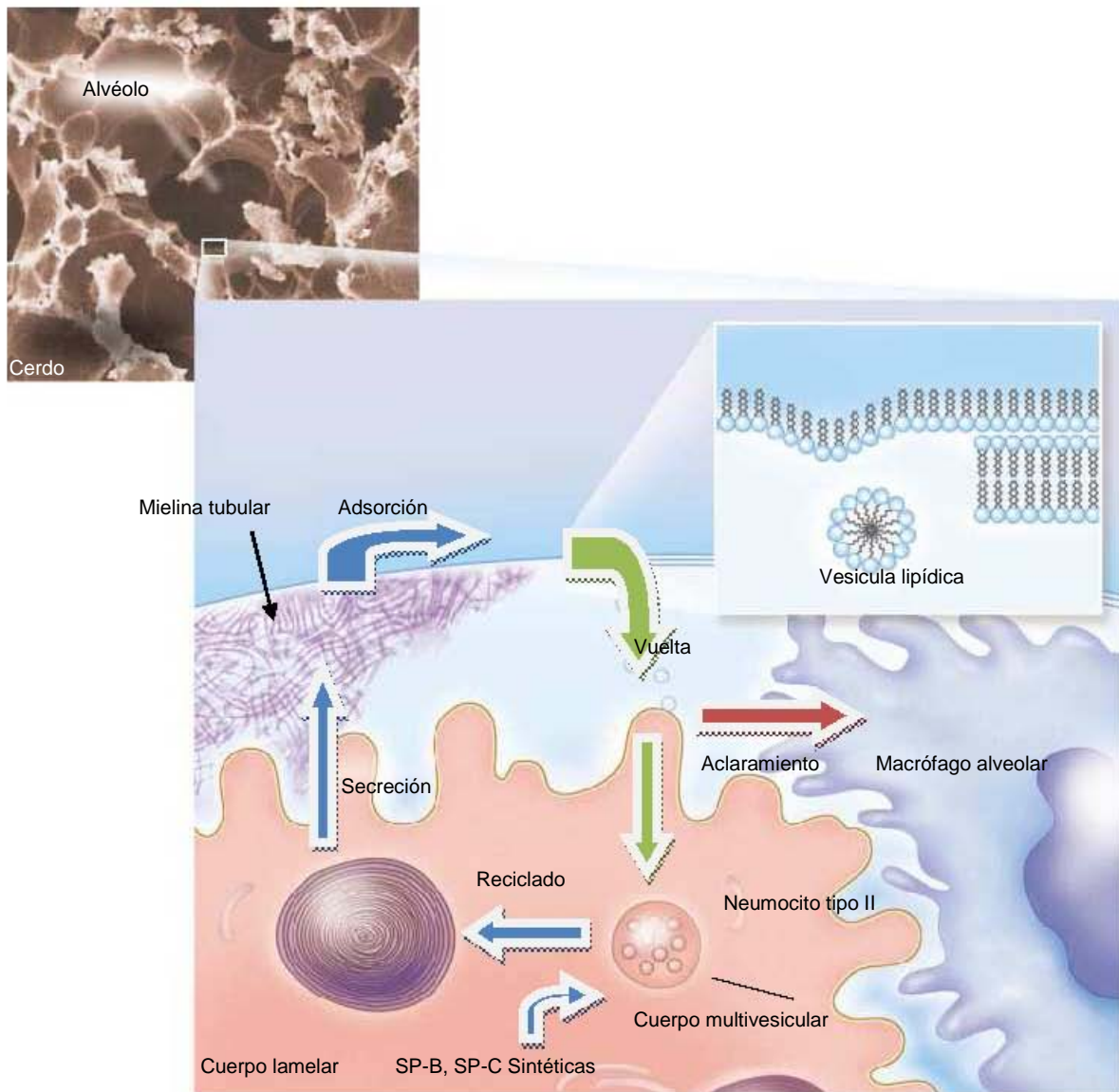


Figura 1. Síntesis de Surfactante

EFFECTOS AGUDOS PULMONARES Y CARDIACOS DE LA TERAPIA CON SURFACTANTE

Efectos pulmonares inmediatos

En modelos animales con SDR la administración de surfactante exógeno ha mostrado una mejoría en la función pulmonar y en la expansión alveolar. Estudios en neonatos humanos también han mostrado que la administración de surfactante exógeno lleva a una rápida mejoría en la oxigenación y disminución en el grado de soporte ventilatorio. Estos rápidos cambios son acompañados por un aumento en la Capacidad Residual Funcional (CRF) seguido por un incremento más lento y variable en la distensibilidad pulmonar. Se ha descrito una disminución en los cortocircuitos ventilación-perfusión pulmonares.

Efectos inmediatos en la circulación pulmonar

Se ha reportado una disminución en la presión y aumento del flujo de la arteria pulmonar, al igual que un aumento en la velocidad de flujo ductal desde el circuito sistémico al pulmonar. Se desconoce si estos cambios en la circulación pulmonar están relacionados con las prácticas ventilatorias, el estado gasométrico o el surfactante en sí. ⁽⁵⁾

ADMINISTRACION PROFILACTICA COMPARADA CON RESCATE

La razón para la administración profiláctica de surfactante proviene de la observación en estudios de animales, de una distribución más uniforme y homogénea del surfactante cuando se administra en un pulmón lleno de líquido y además por la creencia que la administración de surfactante en un pulmón mínimamente o previamente no ventilado, disminuye la lesión pulmonar aguda. Se ha demostrado en modelos animales, que incluso por periodos breves (15 a 30 minutos) de ventilación mecánica antes de la administración de surfactante, puede

causar lesión pulmonar aguda que produce daño capilar alveolar, escape de líquido proteinoso hacia el espacio alveolar y liberación de mediadores inflamatorios, además se puede disminuir la subsecuente respuesta al surfactante de reemplazo. En animales deficientes de surfactante que reciben ventilación asistida, desarrollan necrosis y descamación del epitelio bronquial inclusive a los 5 minutos después del inicio de la ventilación.

En estudios experimentales se ha visto que la administración profiláctica de surfactante es más uniforme y conlleva menos injuria pulmonar. Ocho estudios aleatorizados compararon los efectos de surfactante natural de manera profiláctica (antes de los 15 minutos de vida) o de rescate (entre 1.5 y 7.4 horas de vida). La administración profiláctica de surfactante disminuye el riesgo de neumotórax (RR 0.62 [0.42, 0.89]), el riesgo de enfisema pulmonar intersticial (EPI) (RR 0.54 [0.36, 0.82]), el riesgo de mortalidad neonatal (RR 0.61 [0.48, 0.77]) y existe una tendencia a disminuir el riesgo de HIV (RR 0.92 [0.82, 1.03]). Estos efectos se hacen más significativos en menores de 30 semanas de edad gestacional, tanto en mortalidad neonatal como el riesgo combinado de DBP o muerte (RR 0.87 [0.77, 0.97]). No existen estudios que hayan comparado la administración profiláctica con la administración selectiva tan precoz como entre los 30 y 60 minutos de vida, con lo que se evitaría el tratamiento e intubación de recién nacidos que no lo necesiten.

ADMINISTRACION DEL SURFACTANTE PROFILACTICO PREVENTILATORIO CONTRA POSVENTILATORIO

Los estudios iniciales que utilizaron el surfactante profiláctico administraron el medicamento rápidamente como un bolo inmediatamente después de la intubación de los recién nacidos después del nacimiento (es decir antes de la primera respiración). Este acercamiento retrasa la iniciación de la reanimación neonatal, incluyendo la ventilación de presión positiva y se asocia con el riesgo de una administración del surfactante en el bronquio principal derecho o el esófago. Se ha mostrado en un estudio aleatorizado que la profilaxis puede administrarse pronto en pequeñas dosis después de la reanimación y de la confirmación de la posición del tubo endotraqueal, con eficacia equivalente o mayor. Basado en este estudio el surfactante profiláctico debe administrarse después de la reanimación inicial al nacimiento y es innecesaria la administración antes de la primera respiración. ⁽⁶⁾

DOSIS DE SURFACTANTE

Un equipo de resucitación/estabilización neonatal experimentado es esencial para la administración de surfactante. Se requieren al menos 100 mg/Kg de fosfolípido, pero hay algunos estudios que 200 mg/Kg pueden ser mejor para tratar el SDR establecido.

TRATAMIENTO TEMPRANO CONTRA TARDIO EN MEMBRANA HIALINA ESTABLECIDA

En recién nacidos pretérmino que no reciben profilaxis, muchos de los mismos argumentos que apoyan la administración del surfactante profiláctico, están también a favor del tratamiento del surfactante temprano en la membrana hialina establecida. Cuatro estudios controlados aleatorizados, que incluyen el estudio aleatorizado más grande dirigido en neonatología (estudio de OSIRIS), evaluó la administración del surfactante selectiva temprana contra tardía, los resultados de estos estudios se han resumido en una revisión sistemática. La administración temprana de surfactante en estos estudios consistió en una primera dosis de surfactante dentro de los primeros 30 minutos, dentro de la primera hora o dentro de las 2 primeras horas de vida. Dos de estos estudios usaron surfactantes naturales y dos surfactantes sintéticos. El tratamiento selectivo temprano produjo una disminución en el riesgo de neumotórax (RR 0.70 típico, IC del 95 % 0.59, 0.82; DRA típica - 5 %, IC 95 % - 8 %, - 3 %), una disminución el riesgo de enfermedad pulmonar crónica (requerimiento de oxígeno suplementario a las 36 semanas de gestación, RR 0.70 típico, IC del 95 % 0.55, 0.88; DRA típica - 3 %, IC del 95 % - 5 %, - 1 %) y una disminución en el riesgo de mortalidad neonatal (RR 0.87 típico, IC del 95 % 0.77, 0.99; DRA típica - 3 %, IC del 95 % - 6%, 0%). Por consiguiente, en recién nacidos pretérmino que no reciben surfactante profiláctico, la primera dosis de surfactante debe administrarse lo más pronto posible. Los recién nacidos que nacen fuera están en riesgo más alto para una administración tardía. Las unidades terciarias de referencia que aceptan recién nacidos que nacen fuera, deben intentar desarrollar sistemas para asegurar la administración de surfactante lo más pronto posible a estos recién nacidos o por el equipo transportador o si es apropiado, por el hospital que los refiere. En los neonatos nacidos dentro, los retrasos en la administración de surfactante ocurren

si se permiten otros procedimientos de admisión por encima de la administración del surfactante al nacimiento como la colocación de una línea, radiografías y procedimientos del cuidado de enfermería. Debe darse prioridad a la administración del surfactante sobre otros procedimientos de admisión. (1, 4, 6, 8, 13)

ADMINISTRACION REPETIDA DE SURFACTANTE

Muchos de los estudios iniciales de terapia con surfactante probaron una sola dosis de surfactante; sin embargo, el surfactante puede metabolizarse rápidamente y la inactivación funcional del surfactante puede ser el resultado de la acción de proteínas solubles y otros factores en las vías aéreas y alvéolos. La posibilidad de administrar dosis subsecuentes de surfactante después de la primera dosis puede ser útil porque las dosis múltiples pueden superar la inactivación. Se han evaluado los resultados de dos estudios controlados aleatorizados que compararon regímenes de múltiples contra una sola dosis de extractos de surfactante natural para el tratamiento de membrana hialina establecida en una revisión sistemática. En un estudio, después de la dosis inicial de surfactante de extracto de lípido bovino, los recién nacidos asignados al grupo de múltiples dosis podrían recibir tres dosis adicionales de surfactante durante las primeras 72 horas de vida si tenían un deterioro respiratorio, siempre y cuando hubieran mostrado una respuesta positiva a la primera dosis y se hubiera descartado un neumotórax como una causa del deterioro respiratorio. En el otro estudio, los recién nacidos en el grupo de dosis múltiples recibieron dosis adicionales de Curosurf a las 12 y 24 horas después de la dosis inicial si todavía necesitaran oxígeno suplementario y ventilación mecánica. Aproximadamente 70 % de los recién nacidos aleatorizados al régimen de dosis múltiples recibieron múltiples dosis. El metanálisis apoya un riesgo reducido de neumotórax asociado con la terapia con surfactante de dosis múltiples (RR 0.51 típico, IC del 95 % 0.30, 0.88; DRA típica – 9 %, IC del 95 %, - 15 % - 2 %), hubo también una tendencia hacia la disminución en mortalidad (RR 0.63 típico, IC del 95 % 0.39, 1.02; DRA típica – 7 %, IC del 95 %, - 14 % 0 %). No se detectó ninguna diferencia en otros resultados clínicos. No se reportó tampoco ninguna complicación asociada con el tratamiento de dosis múltiples en estos estudios. En un tercer estudio en que el surfactante sintético se usó de una manera profiláctica, el uso de dos dosis de surfactante además de una dosis profiláctica llevó a una disminución en la mortalidad, el soporte respiratorio, la enterocolitis necrotizante y otros resultados

comparado con una sola dosis profiláctica. En el estudio de OSIRIS que usó el surfactante sintético con un pico de tratamiento que permite hasta cuatro dosis de surfactante. (1,5)

CRITERIO PARA REPETIR LA DOSIS DE SURFACTANTE

El uso de un umbral más alto para el retratamiento con surfactante parece ser más efectivo como un umbral bajo y puede llevar a economías significativas en los costos del medicamento. En un estudio el criterio de retratamiento para comparar fue un aumento en la fracción de oxígeno inspirado de 0.1 sobre el valor básico más bajo (retratamiento estándar) contra un incremento sostenido de sólo 0.01 (retratamiento liberal). No hubo ninguna diferencia en las complicaciones por prematurez o duración del soporte respiratorio; sin embargo, se notaron en el grupo de retratamiento liberal beneficios a corto plazo en los requisitos de oxígeno y de soporte ventilatorio. En otro estudio, el retratamiento a un umbral bajo ($FiO_2 > 30\%$, todavía requiriendo intubación endotraqueal) se comparó a retratamiento a un umbral alto ($FiO_2 > 40\%$, presión media de la vía aérea > 7 cm H₂O). Nuevamente hubo beneficios menores a corto plazo por usar un umbral bajo sin diferencias en los resultados clínicos mayores. Sin embargo, en un subgrupo de recién nacidos con membrana hialina complicada por compromiso perinatal o infección, los recién nacidos en el grupo de umbral alto tuvieron una tendencia hacia más alta mortalidad comparado con el grupo del umbral bajo. Basado en la evidencia actual de membrana hialina persistente como criterio para el retratamiento con surfactante. Es incierto si una estrategia de bajo-umbral debe usarse en ciertos subgrupos de recién nacidos o en ciertas preparaciones de surfactante.

METODOS DE ADMINISTRACION DE SURFACTANTE

Se han propuesto modelos teóricos de transporte de surfactante exógeno a través de las vías aéreas, que consisten en cuatro mecanismos distintos:

El bolo instilado puede crear un tapón líquido que ocluye las vías aéreas grandes pero se empuja periféricamente durante la ventilación mecánica.

El bolo crea una película que se deposita en la pared de la vía aérea ya sea del tapón líquido o del revestimiento directo que se drena por influencia de la gravedad a través de las primeras generaciones de vías aéreas.

En las vías aéreas más pequeñas, el surfactante se esparce formando una capa superficial que se extiende debido al gradiente de tensión superficial, es decir, flujo de Marangoni.

El surfactante finalmente llega al compartimento alveolar de donde se aclara según la cinética de primer orden. (1)

ADMINISTRACION A TRAVES DE CATETER, PUERTO LATERAL O VALVULA DE SUCCION

Según las recomendaciones de los fabricantes, Beractant (Survanta [®]) y poractant (Curosurf [®]) debe administrarse a través de un catéter insertado en el tubo endotraqueal. Colfosceril (Exosurf [®]) deben administrarse a través de un adaptador en el puerto lateral adherido al tubo endotraqueal. Colfosceril (Exosurf [®]) deben administrarse a través de un adaptador en el puerto lateral adherido al tubo endotraqueal y el surfactante de extracto pulmonar de ternero (Infasurf [®]) puede administrarse a través de un catéter de alimentación o un adaptador de puerto lateral. Se han probado en estudios aleatorizados otros métodos de administración de surfactante. En un estudio aleatorizado, se administró Beractant (Survanta [®]) a través de un catéter insertado a través de una válvula de succión neonatal sin separar el neonato del ventilador y se comparó a la administración de la dosis (con separación del ventilador) en dos alícuotas a través de un catéter y la técnica estándar de administración de la dosis en cuatro alícuotas a través de un catéter. La administración a través de la válvula de succión produjo menos desaturación de oxígeno relacionado a la dosis pero más reflujo de Beractant (Survanta [®]) que la técnica de catéter de dos alícuotas. En otro estudio, la

administración de Poractant (Curosurf [®]) en un bolo se comparó en forma aleatorizada a la administración por un catéter introducido a través de un agujero lateral e el adaptador del tubo traqueal sin cambiar la posición de los recién nacidos o interrumpir la ventilación. El número de episodios de hipoxia y/o bradicardia así como otros resultados fueron similares en ambos grupos. Se observó un aumento ligero y transitorio en la PaCO₂ en el grupo de orificio lateral. (1)

ADMINISTRACION A TRAVES DEL TUBO ENDOTRAQUEAL DOBLE LUMEN

La administración de Poractant (Curosurf [®]) a través de un tubo endotraqueal doble lumen sin un cambio en la posición o interrupción de la ventilación mecánica se comparó a una instalación del bolo en un estudio aleatorizado. El grupo de doble lumen presentó menos episodios de hipoxia relacionados a la dosis, una disminución más pequeña en la frecuencia cardiaca y SaO₂ y un tiempo total más corto en oxígeno suplementario que el grupo en bolo. El método de doble lumen también se ha comparado al método del puerto lateral de administración de Colfosceril (Exosurf [®]) en un estudio aleatorizado. No se encontró ninguna diferencia entre los métodos por lo que se refiere a hipoxemia relacionados a la dosis. (1)

OTROS METODOS

En un estudio clínico aleatorizado, la infusión lenta de Colfosceril (Exosurf [®]) usando una bomba de jeringa de microinfusión durante 10 a 20 minutos se comparó a la instilación manual durante 2 minutos. La administración con la bomba produjo menos recién nacidos con pérdida de movimientos de la pared del tórax durante la dosificación, así como un aumento menor en la presión inspiratoria pico que con la administración manual. Se necesitan más estudios clínicos para evaluar la eficacia de una infusión lenta de surfactante. Se han reportado otros métodos de administración, como nebulización o formación de aerosoles y la administración in útero al feto humano. Estos métodos no se recomiendan actualmente.

POSICION DEL TORAX DURANTE LA ADMINISTRACION DE SURFACTANTE

Para neonatos que reciben surfactante, el mantener el tórax en posición horizontal puede producir una distribución más pareja del surfactante en ambos pulmones.

EFFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA CON SURFACTANTE

Pueden producirse hipoxia y bradicardia transitorias debido a la obstrucción de la vía aérea aguda inmediatamente después de la instilación del surfactante. Otros efectos adversos agudos incluyen reflujo del surfactante hacia la faringe desde el tubo endotraqueal, un aumento transcutáneo en la tensión de dióxido de carbono, taquicardia, obstrucción y un tapón mucoso del tubo endotraqueal. Estas complicaciones de la administración del surfactante generalmente responden a una forma de administración más lenta o un aumento de la presión de la vía aérea o FiO₂ durante la administración. La mejoría rápida en la oxigenación después de que la administración del surfactante hace necesario una monitoria estrecha y una reducción apropiada de los parámetros ventilatorios.

Varios autores han reportado una disminución transitoria en la presión arterial, una disminución transitoria en la velocidad del flujo de sangre cerebral, una disminución transitoria en la concentración de oxihemoglobina cerebral y una disminución transitoria en la actividad cerebral en la electroencefalografía de amplitud integrada (EEG) inmediatamente después de la administración del surfactante. La depresión del EEG observada después de la instilación del surfactante no se causa por isquemia cerebral y la supresión del EEG no se relaciona directamente con alteraciones en los gases sanguíneos o de la circulación sistémica. La importancia clínica de estos resultados es incierta. Un estudio reportó un aumento en la incidencia de hemorragia intraventricular y un reporte del caso documenta una asociación temporal entre el desarrollo de la hemorragia intraventricular y la administración de surfactante para mejorar la falla respiratoria causada por una hemorragia pulmonar. Los metanálisis de múltiples estudios, no muestran un aumento en el riesgo de hemorragia intraventricular con terapia con surfactante comparada con placebo.

Hay un aumento bien descrito en el riesgo de hemorragia pulmonar con la terapia con surfactante. La incidencia global de hemorragia pulmonar era baja y la magnitud absoluta del aumento del riesgo fue pequeña. Sin embargo, la hemorragia pulmonar moderada y severa se asocia con un aumento del riesgo de muerte y morbilidad a largo plazo. Aunque los estudios en que se usaron surfactantes naturales reportaron una incidencia más alta (5 a 6 %) de hemorragia pulmonar que los estudios de surfactante sintético (1 a 3 %), la comparación directa de estos dos tipos de surfactantes en los estudios aleatorizados no demuestra ninguna diferencia en el riesgo de hemorragia pulmonar. La ocurrencia de esta patología puede relacionarse a la presencia de conducto arterioso patente hemodinámicamente significativo. Otro mecanismo para la hemorragia pulmonar puede ser una citotoxicidad directa que se ha demostrado en estudios in vitro y que parece ser diferente para cada uno de los diferentes surfactantes y diferentes dosis.

Cuando el surfactante estuvo disponible inicialmente para pruebas clínicas, había preocupación sobre la introducción de proteínas foráneas de los surfactantes pulmonares derivados de animales a los pulmones de recién nacidos pretérmino, lo cual podría conducir a respuestas inmunológicas. Dos de los estudios no encontraron anticuerpos específicos contra la proteína del surfactante en el suero de recién nacidos pretérmino tratados con surfactante bovino. En otros estudios se han identificado en el suero de neonatos con membrana hialina, complejos inmunes o anticuerpos a la proteína del surfactante porcino, bovino o humano exógeno. Sin embargo, también se encontraron complejos inmunes similares o anticuerpos en recién nacidos control que no recibieron surfactante y no se notó ninguna diferencia significativa entre tratados con surfactante y controles. La presencia de anticuerpos en los recién nacidos control puede ser el resultado de fuga de proteínas del surfactante hacia la circulación.

Con los surfactantes naturales hay un riesgo teórico de transmisión de agentes infecciosos, incluyendo la encefalitis espongiiforme bovina con los surfactantes derivados de fuentes bovinas y otras infecciones virales en el cerdo. Se han usado para minimizar este riesgo, tratamientos con técnicas de esterilización final, solventes orgánicos fosfolipídicos y una búsqueda sistemática de infecciones en los animales. (2, 3, 4, 10, 14)

DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es la mortalidad asociada a la administración profiláctica y de rescate de surfactante durante el periodo del 01 de Julio del 2006 hasta el 30 de junio del 2007?

HIPÓTESIS REAL

La mortalidad asociada al uso de surfactante en dicha población será del 5 %

HIPÓTESIS NULA

La mortalidad asociada a la aplicación de surfactante en forma de rescate y profiláctica es menor del 5 %

OBJETIVO GENERAL

Describir la mortalidad asociada al uso de surfactante de manera profiláctica y de rescate en la unidad de cuidados intensivos neonatales del hospital Juárez de México.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Conocer la mortalidad asociada a la administración de surfactante de manera profiláctica y de rescate.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

La población de estudio serán los recién nacidos ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Juárez de México los cuales presentaron SDR y se les aplicó surfactante de manera profiláctica y de rescate, durante el periodo de 01 Julio del 2006 hasta el día 30 Junio del 2007.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Longitudinal Retrospectivo y Prospectivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Recién nacidos que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Juárez de México con diagnóstico clínico de SDR.
- Neonatos que nacieron en el periodo comprendido entre el 01 de Julio del 2006 y el 30 de Junio del 2007.
- Aplicación de terapia con surfactante de forma profiláctica y de rescate.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Recién Nacidos que no hayan nacido en esta Unidad
- Recién nacidos que no recibieron surfactante como terapia de rescate y profiláctica

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Recién nacidos con malformaciones congénitas.
- Pacientes no nacidos en el Hospital Juárez de México.
- Pacientes que no cuenten con Expediente clínico completo.



HOJA DE CAPTACION DE DATOS

Nombre: _____

Expediente: _____ Sexo: F M Peso: _____

Fecha y hora de Nacimiento: _____

Edad Materna: _____

Esquema de Maduración pulmonar: Si Cuál _____ No

Tipo de parto: Eutócico Cesárea

Infección materna: Si No

Edad gestacional: _____

Cuenta con Radiografía de tórax: Si No

Tiempo transcurrido para la aplicación de la primera dosis de surfactante: _____

Dosis de surfactante en ml: _____

Se aplicó segunda dosis: Si No Fecha y Hora: _____

Parámetros iniciales de ventilación: PIP _____ PEEP _____ CPM _____

FiO2 _____

Tiempo en ventilación mecánica: _____

Principales complicaciones: _____

Causa de mortalidad: _____

Fecha y Hora de defunción: _____

PRUEBAS ESTADÍSTICAS

Se calcularán frecuencias simples con medidas de tendencia central como media o promedio y desviación estándar, o mediana e intervalo o porcentajes para las variables nominales.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Ninguna

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Ninguna

RESULTADOS

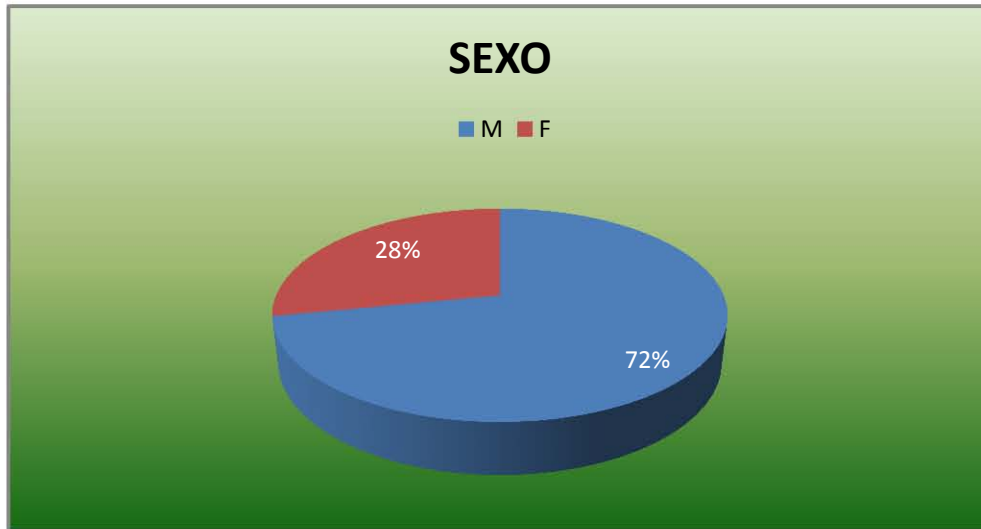
Durante el periodo comprendido del 1 de Julio del 2006 al 30 de Julio del 2007, ingresaron 107 Recién nacidos (RN) a la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, 88 de estos cursaron con Síndrome de Dificultad Respiratoria y de los cuales, 32 cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio. 23 RN (72 %) fueron de sexo masculino y 9 RN (28 %) de sexo femenino.

La media para la Edad Gestacional por valoración de Capurro fue de 32.1 Semanas \pm 2.4 días. La media para el peso fue de 1477 g \pm 545 g. Observando 6 RN con Peso extremadamente bajo al nacimiento, 14 con Peso muy bajo al nacimiento, 10 con Peso bajo al nacimiento y 2 con peso adecuado.

La media del tiempo transcurrido para la administración de la primera dosis de surfactante fue de 7.9 h, solo a 5 RN (15.6%) se les aplicó dosis de surfactante como terapia profiláctica mientras que a 27 RN (84.4%) se les aplicó surfactante como terapia de rescate, observando un intervalo de administración entre 2 y 35 horas.

En cuanto a los parámetros ventilatorios al inicio de la ventilación, el promedio de la Presión Inspiratoria Máxima fue de 15.6 cm de H₂O \pm 1.9 cm H₂O, la Presión Positiva al final de la Espiración fue de 5 cm H₂O. La mediana de la Fracción Inspirada de Oxígeno fue de 80, la mínima de 50 y la máxima de 100.

La duración del tiempo de ventilación mecánica de los RN fue de 14 días con una máxima de 90 días y una mínima de 1 día. En los RN que se les aplicó surfactante profiláctico la mediana fue de 8 días, mientras que la máxima de 63 días y la mínima de 3 días. En los RN que se les aplicó surfactante de rescate la mediana fue de 5 días, mientras que la máxima de 35 días y la mínima de 2 días. La mortalidad asociada a la terapia con surfactante fue de 2 casos (6%), en ambos casos se aplicó surfactante como terapia de rescate (3 y 4 h respectivamente). Se observó que ambos casos fueron del sexo masculino, con un peso de 1750 y 2650 g respectivamente. La causa de Mortalidad en ambos casos fue secundaria a Hemorragia pulmonar. Como complicaciones se observaron 3 casos de Neumotórax secundarios a la administración de surfactante como terapia de rescate (2, 3 y 5 h respectivamente).



Gráfica 1. Porcentaje de RN con respecto al Sexo (n=32)

	Peso (g)
Media	1477
Mediana	1305
Moda	930
D. Standard	\pm 545

Tabla 1. Medidas de tendencia central y dispersión con respecto al peso al nacimiento (n=32)

	Edad Gestacional (Semanas)
Media	32.1
Mediana	32.5
Moda	31.5
D. Standard	\pm 2.4

Tabla 2. Medidas de tendencia central y dispersión con respecto a la Edad Gestacional (n=32)

	Edad a la aplicación de surfactante (horas)
Media	7.9
Mediana	4
Moda	4
Mínima	1
Máxima	35

Tabla 3. Medidas de tendencia central y dispersión con respecto al tiempo transcurrido para la aplicación de la primera dosis de surfactante (n=32)

	PIP
Media	15.6
Mediana	15
Moda	15
D. Standard	1.9

Tabla 4. Medidas de tendencia central y dispersión con respecto a la Presión Inspiratoria Pico (PIP) (n=32)

	PEEP
Media	5
Mediana	5
Moda	5
D. Standard	0

Tabla 5. Medidas de tendencia central con respecto a la Presión Positiva al Final de Espiración (PEEP) (n=32)

	FiO2 %
Mediana	80
Mínima	50
Máxima	100

Tabla 6. Medidas de tendencia central y dispersión con respecto a la Fracción Inspirada de Oxígeno (FiO2) (n=32)

	Tiempo de VM (días)
Media	14
Mediana	4.5
Moda	4
Mínima	1
Máxima	90

Tabla 7. Medidas de tendencia central y dispersión con respecto al Tiempo de Ventilación Mecánica (VM) (n=32)

	Tiempo de VM (días)
Mediana	8
Mínima	3
Máxima	63

Tabla 8. Medidas de tendencia central y dispersión con respecto al tiempo de ventilación mecánica en los RN que se les aplico surfactante de manera profiláctica (n=32)

	Tiempo de VM (días)
Mediana	5
Mínima	2
Máxima	35

Tabla 9. Medidas de tendencia central y dispersión con respecto al tiempo en ventilación mecánica en los RN que se les aplico surfactante de manera de rescate (n=32)



Gráfica 2. Porcentaje de Mortalidad asociada a la aplicación de surfactante (n=32)

DISCUSION

En el Hospital Juárez de México existe una alta frecuencia de SDR, ya que de los 107 RN que ingresaron, 88 tuvieron el diagnóstico de SDR (82.2 %).

Varios estudios han establecido la eficacia de la administración exógena de surfactante para profilaxis y rescate del Síndrome de Dificultad Respiratoria. Un metanálisis (The Cochrane Library, Vol. (1). 2006), de la aplicación de surfactante profiláctico en RN con alto riesgo de desarrollar SDR, encontró una disminución en el riesgo de Neumotórax (RR 0.35), de Enfisema Intersticial Pulmonar (RR 0.46), de Mortalidad Neonatal (RR 0.60) y de Displasia Broncopulmonar (RR 0.84). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a Hemorragia Intraventricular, Conducto arterioso persistente, Enterocolitis necrosante, o retinopatía del prematuro.

Otros estudios refieren que el tratamiento temprano (Profiláctico) con surfactante comparado con la administración selectiva (rescate) resulta en mejores resultados en el primer grupo (1, 2, 8, 9).

En el grupo de RN con SDR revisados en el Hospital Juárez de México, a los que se les aplicó surfactante profiláctico, no sufrieron complicaciones, así como no hubo defunción (5 casos). En el grupo de RN con aplicación de surfactante de rescate, se observó que 3 casos presentaron neumotórax, y de estos, 2 Recién nacidos fallecieron secundario a Hemorragia pulmonar, representando el 6% de la muestra.

La causa de mortalidad de estos RN fue secundaria a hemorragia pulmonar, probablemente secundaria a un conducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo o efectos citotóxicos directos del surfactante.

Dichos resultados concuerdan con lo descrito por estudios en que se usaron surfactantes naturales reportando una incidencia más alta (5 a 6 %) de hemorragia pulmonar que los estudios de surfactante sintético (1 a 3 %), la comparación directa de estos dos tipos de surfactantes en los estudios aleatorizados no demuestra ninguna diferencia en el riesgo de hemorragia pulmonar.

El tiempo de duración de Ventilación mecánica fue más largo en los RN que se les aplicó surfactante profiláctico (Mediana 8 días), pero solo fueron 5 casos. En el grupo de RN que se les aplicó surfactante de rescate la mediana en el tiempo de duración de Ventilación mecánica fue de 5 días, en 27 casos. La duración del tiempo de ventilación mecánica mas prolongada en el grupo de surfactante

profiláctico probablemente fue secundaria al menor peso y edad gestacional en comparación con los RN con administración de surfactante de rescate.

El tipo de surfactante utilizado en todos los casos, tanto profiláctico como de rescate fue Survanta (Surfactante natural de origen Bovino), con una dosis de 100 mg/kg.

CONCLUSIONES

En los RN con SDR revisados en el Hospital Juárez de México en el periodo comprendido del 01 Julio del 2006 al 30 de Junio del 2007, la mortalidad asociada al uso de surfactante fue mayor en el grupo con aplicación de rescate. Pero la mortalidad general fue baja (6%).

El Neumotórax y la Hemorragia Pulmonar fueron las complicaciones observadas en el grupo de rescate. La Hemorragia pulmonar fue la causa de mortalidad.

Solamente en 5 casos del estudio se aplicó surfactante profiláctico en comparación con 27 casos que se aplicó surfactante de rescate, por lo que las diferencias encontradas entre las complicaciones y la mortalidad, fueron más favorables en el grupo con aplicación de surfactante profiláctico.

BIBLIOGRAFIA

1. Stevens TP, Blennow M, Soll RF: ADMINISTRACION TEMPRANA DE SURFACTANTE CON ASISTENCIA RESPIRATORIA BREVE VERSUS AGENTE SURFACTANTE SELECTIVO Y ASISTENCIA RESPIRATORIA MECANICA CONTINUA PARA LOS RECIEN NACIDOS PREMATUROS CON O EN RIESGO DE SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA. Biblioteca Cochrane Plus 2007, 1:1-20.
2. David Sweet, y Col.: EUROPEAN CONSENSUS GUIDELINES ON THE MANAGEMENT OF NEONATAL RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. J. Perinat. Med. 2007, 35: 175–186.
3. Peter A. Dargaville y Col.: SURFACTANT AND SURFACTANT INHIBITORS IN MECONIUM ASPIRATION SYNDROME. J Pediatr 2001, 138: 113-5.
4. John Kattwinkel.: HIGH-VERSUS LOW-THRESHOLD SURFACTANT RETREATMENT FOR NEONATAL RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. Pediatrics 2000, 106: 282-288.
5. Timothy P. Stevens, MD, MPH; and Robert A. Sinkin, MD, MPH.: SURFACTANT REPLACEMENT THERAPY. CHEST 2007, 131:1577–1582
6. David A. Osborn, MM, FRACP: TARGETED EARLY RESCUE SURFACTANT IN VENTILATED PRETERM INFANTS USING CLICK TEST. Pediatrics 2000, 106:1-6.
7. Raouf S. Amin, MD, y Col.: SURFACTANT PROTEIN DEFICIENCY IN FAMILIAL INTERSTITIAL LUNG DISEASE. J Pediatr 2001, 139:85-92.

8. Soll, RF; Morley, Cj: PROPHYLACTIC VERSUS SELECTIVE USE OF SURFACTANT IN PREVENTING MORBIDITY IN PRETERM INFANTS. The Cochrane Library, Volumen 1, 2006.
9. Jeffrey D. Merrill, MD, and Roberta A. Ballard, MD.: PULMONARY SURFACTANT FOR NEONATAL RESPIRATORY DISORDERS. *Pediatr* 2003, 15:149–154.
10. Claudia Sánchez Ramírez, Y Col.: SURFACTANTE PULMONAR. *Rev. Ped. Elec.* [en línea] 2004, 1: 45-50.
11. Jeffrey A. Whitsett, MD., y Timothy E. Weaver, PHD.: HYDROPHOBIC SURFACTANT PROTEINS IN LUNG FUNCTION AND DISEASE. *N Engl J Med* 2002, 347: 2141-2148.
12. Yong-Zheng Wu, y Col.: SURFACTANT PROTEIN-A AND PHOSPHATIDYLGLYCEROL SUPPRESS TYPE IIA PHOSPHOLIPASE A2 SYNTHESIS VIA NUCLEAR FACTOR-kB. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 168:692–699.
13. Ludwig Gortner, y Col.: EARLY VERSUS LATE SURFACTANT TREATMENT IN PRETERM INFANTS OF 27 TO 32 WEEKS' GESTATIONAL AGE: A MULTICENTER CONTROLLED CLINICAL TRIAL. *Pediatrics* 1998, 102:1153-1160.
14. Alan H. Jobe, MD, PhD: WHY SURFACTANT WORKS FOR RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. *NeoReviews* 2006, 7: 95-106.