

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRIA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**



**“EXPERIENCIA EN EL USO DE SURFACTANTE EN RECIÉN NACIDOS  
CON SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA ATENDIDOS EN LA  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA, CMNO”**

**Tesis de Postgrado para obtener el diploma de la Subespecialidad en:**

**NEONATOLOGÍA**

**INVESTIGADOR RESPONSABLE  
ADRIANA RINCÓN GALLARDO**

**DIRECTOR DE TESIS:  
MARTA PATRICIA SALINAS LÓPEZ**

**Guadalajara, Jalisco, México 2012**



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.

## FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

---

Dra. Marta Patricia Salinas López  
Jefa del departamento de Neonatología y Terapia Intensiva Neonatal  
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS

## AGRADECIMIENTOS

A **Dios**, por ayudarme a cumplir este sueño y hacer realidad lo imposible, porque a pesar de todo nunca me abandonas.

A **mis padres**, por ser mi inspiración para alcanzar mis metas, por enseñarme que todo se aprende y que todo esfuerzo es al final recompensa.

A **mi esposo**, por su amor incondicional, por ser mi amigo y mi cómplice; por estar a mi lado en todo momento.

A **mi hijo**, por ser mi mayor estímulo para salir adelante, la bendición más grande que he recibido y porque ha llegado en el momento que más lo necesitábamos.

A **mis hermanos**, por la compañía y apoyo que me brindan, se que cuento con ellos siempre.

A **mis amigos y compañeros**, por ayudarme a crecer y madurar como persona.

A la **UMAE Hospital de Pediatría**, por formarme como especialista.

A **mi tutora, asesores y médicos del servicio**, por sus valiosas enseñanzas y su ayuda para que este trabajo llegara a buen término.

A **mis neonatos**, por dejarme aprender de ellos; por el gran valor que mostraron a pesar de las adversidades

## ÍNDICE

<b><u>CONTENIDO</u></b>	<b><u>PÁGINA</u></b>
DATOS GENERALES	1
FIRMAS DE AUTORIZACIÓN	2
AGRADECIMIENTOS	3
ÍNDICE TEMÁTICO	4
ÍNDICE DE TABLAS	5
ÍNDICE DE GRÁFICOS	6
IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES	8
RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN	11
ANTECEDENTES	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
JUSTIFICACIÓN	31
OBJETIVOS	32
MATERIAL Y MÉTODOS	33
RESULTADOS	37
DISCUSIÓN	47
CONCLUSIONES	49
ANEXOS	50
BIBLIOGRAFÍA	52

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINA</b>
TABLA 1 Terapia de reemplazo con surfactante de rescate tardío y edad promedio de aplicación	38
TABLA 2 Terapia de reemplazo con surfactante y tipo de egreso hospitalario	43
TABLA 3 Terapia de reemplazo con surfactante y complicaciones asociadas	43

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINA</b>
GRÁFICO 1 Distribución por sexos. Período 2009 – 2011	37
GRÁFICO 2 Terapia de reemplazo con surfactante en sus diversas modalidades. Período 2009 - 2011	37
GRÁFICO 3 Tipo de egreso hospitalario. Período 2009 – 2011	38
GRÁFICO 4 Determinación de resultado exitoso. Período 2009 – 2011	39
GRÁFICO 5 Desarrollo de complicaciones. Período 2009 – 2011	39
GRÁFICO 6 Terapia de reemplazo con surfactante. Año 2009	40
GRÁFICO 7 Desarrollo de complicaciones. Año 2009	40
GRÁFICO 8 Terapia de reemplazo con surfactante. Año 2010	41

GRÁFICO 9	41
Desarrollo de complicaciones. Año 2010	
GRÁFICO 10	42
Terapia de reemplazo con surfactante. Año 2011	
GRÁFICO 11	42
Desarrollo de complicaciones. Año 2011	
GRÁFICO 12	44
Desarrollo de complicaciones en la modalidad profiláctica	
GRÁFICO 13	45
Desarrollo de complicaciones en la modalidad de rescate temprano	
GRÁFICO 14	46
Desarrollo de complicaciones en la modalidad de rescate tardío	

## **IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES**

Dra. Marta Patricia Salinas López

Jefa del Departamento de Neonatología y Terapia Intensiva Neonatal

Profesora titular del curso de especialización en Neonatología, Universidad Nacional Autónoma de México

U.M.A.E. Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente

Belisario Domínguez 730, Colonia Independencia, CP 44340

Guadalajara, Jalisco, México

Tel: (33) 36 17 00 60, extensiones 31730 y 32660, Celular: (044) 33 3952 6156

E-mail: marta.salinas@imss.gob.mx

Dra. Adriana Rincón Gallardo

Médico Pediatra

Residente de Neonatología, segundo año

U.M.A.E. Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente

Belisario Domínguez 730, Colonia Independencia, CP 44340

Guadalajara, Jalisco, México

Celular: (044) 33 3844 2442

E-mail: kittyna\_arg@hotmail.com

## RESUMEN

**TITULO:** “EXPERIENCIA EN EL USO DE SURFACTANTE EN RECIÉN NACIDOS CON SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA ATENDIDOS EN LA UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA, CMNO”

**ANTECEDENTES:** El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es secundario al desarrollo pulmonar incompleto, con deficiencia e inmadurez del surfactante alveolar, resultando en incremento de la tensión superficial, desarrollo progresivo de atelectasias difusas con un inadecuado intercambio gaseoso y finalmente falla respiratoria. Su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional, presentándose en un 60% en los recién nacidos menores de 28 semanas de gestación (SDG), en un 30% en los de 28 a 34 SDG y en un 5% en los mayores de 34 SDG.

Los avances en el cuidado prenatal, ventilación neonatal y la terapia de reemplazo con surfactante han reducido de manera importante la mortalidad de los recién nacidos con SDR. Esta terapia puede ser usada de manera profiláctica en los primeros 30 minutos de vida, en pacientes con riesgo de desarrollar SDR, particularmente en aquéllos menores de 30 semanas de gestación y peso menor de 1250 gramos y ha demostrado mejorar la supervivencia y reducir la morbimortalidad. Para aquéllos recién nacidos que desarrollan SDR, la terapia de reemplazo de rescate temprano antes de las 2 horas de vida, en el curso del SDR y antes de la inactivación del surfactante, juega un papel importante en la fisiopatología pulmonar, siendo superior que la terapia de rescate tardío (posterior a las 2 horas de vida) cuando la enfermedad pulmonar es más avanzada. Entre las complicaciones descritas están el desarrollo de la displasia broncopulmonar, la hemorragia pulmonar, la persistencia del conducto arterioso, la hemorragia intraventricular y la sepsis, siendo todos ellos resultado de una combinación de la prematuridad, el SDR y su manejo.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio transversal, descriptivo, donde se revisaron los registros y expedientes clínicos de recién nacidos con síndrome de

dificultad respiratoria a los que se les administró surfactante, atendidos en el Departamento de Neonatología en el período de enero de 2009 a diciembre de 2011. Se clasificó la modalidad de administración de surfactante, edad gestacional, peso al nacimiento, resultados de la aplicación, días de permanencia en el ventilador, tipo de egreso hospitalario y complicaciones relacionadas. Para el análisis de resultados se calcularon medidas de tendencia central y dispersión y porcentajes, mostrándose en cuadros y gráficos.

**RESULTADOS:** Durante el período de estudio se identificaron 273 pacientes con síndrome de dificultad respiratoria, con una relación hombre: mujer de 1.4:1, edad gestacional promedio de 30.42 semanas DE+/- 3.12 y peso al nacimiento de 1404 gramos DE+/- 583.1.

La terapia de reemplazo con surfactante en la modalidad profiláctica fue utilizada en el 33% de los casos, de rescate temprano en 16% y de rescate tardío en 51% de los casos; con un promedio de 1.5 dosis administradas DE+/- 0.65, determinándose resultado exitoso, de acuerdo a los criterios que establecimos, en el 37% de los casos. Los días promedio de permanencia en el ventilador fue de 17.03 días DE +/- 21.92.

Entre las complicaciones reportadas se encontraron: displasia broncopulmonar (28% de los casos), neumotórax (12%), enterocolitis necrosante (12%), conducto arterioso permeable (47%), hemorragia pulmonar (10%), retinopatía del prematuro (44%) y hemorragia intraventricular (59%). El egreso hospitalario se realizó como traslado a segundo nivel de atención en el 48% de los casos, a domicilio en el 21% y defunción en el 31%.

**CONCLUSIONES:** La terapia de reemplazo profiláctica se asoció a una menor frecuencia de mortalidad y neumotórax, no así de otras comorbilidades; de igual forma presentó la mayor proporción de resultados exitosos y el menor número de dosis administradas, sin disminuir el número de días de permanencia en el ventilador. La terapia de reemplazo con surfactante temprano comparado con el tardío se asoció a una menor frecuencia de neumotórax y conducto arterioso permeable. Se requiere de otros estudios de tipo comparativo para determinar el riesgo relativo de las diversas comorbilidades.

## INTRODUCCIÓN

Los avances en el cuidado prenatal, ventilación neonatal y la terapia de reemplazo con surfactante han reducido de manera importante la mortalidad de los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria (SDR). La terapia de reemplazo de surfactante profiláctico en pacientes con riesgo de desarrollar SDR, particularmente en aquéllos menores de 30 semanas de gestación y con un peso menor de 1250g ha mejorado la supervivencia y reducido la morbilidad.

Para aquéllos recién nacidos con desarrollo de SDR, la terapia de reemplazo de rescate temprano en el curso del SDR, antes de la inactivación del surfactante juega un papel importante en la fisiopatología pulmonar, siendo superior que la terapia de reemplazo de rescate tardío cuando la enfermedad pulmonar es más avanzada. Los recién nacidos a término con síndrome de aspiración de meconio, sepsis o neumonía pueden beneficiarse con la terapia de reemplazo con surfactante mejorando la función pulmonar y reduciendo la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea.

Entre las complicaciones descritas están el desarrollo de la displasia broncopulmonar, la hemorragia pulmonar, la persistencia del conducto arterioso, la hemorragia intraventricular y la sepsis, siendo todos ellos resultado de una combinación de la prematuridad, el SDR y su manejo.

Las Guías de Práctica Clínica *Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Dificultad Respiratoria* del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) establecen diversas recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del SDR, con el fin de mejorar la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, entre ellas el uso del surfactante en ambas modalidades.

El desarrollo de estudios de nuevos surfactantes, los cuales sean más resistentes a la inactivación o su administración de una forma menos invasiva sin requerir

intubación endotraqueal (por ejemplo los aerosolizados) están en progreso; y por ahora, la administración efectiva del surfactante requiere la colocación de un tubo endotraqueal, el cual puede realizarse por personal con experiencia en la instilación del surfactante, en el segundo y tercer nivel de atención.

Siendo el Hospital de Pediatría una Unidad Médica de Alta Especialidad, que brinda atención médica a este tipo de pacientes, debe contar con estudios que muestren la frecuencia del uso de surfactante en recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria, su modo de uso y resultados del mismo.

## **ANTECEDENTES**

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) o enfermedad de membrana hialina, es secundario al desarrollo pulmonar incompleto. Su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional, presentándose en un 91% en los recién nacidos de 23 a 25 semanas de gestación (SDG), 88% en los de 26 a 27 SDG, 60 – 74% en los de 28 a 29 SDG, en un 30 - 52% en los 30 a 34 SDG y en un 5% en los mayores de 34 SDG. Otros factores de riesgo son el sexo masculino, la diabetes gestacional, la asfixia perinatal, la hipotermia y el embarazo múltiple. Los esteroides antenatales, el trabajo de parto y la ruptura prolongada de membranas disminuyen el riesgo de SDR. Con el advenimiento de los esteroides antenatales y la terapia de reemplazo con surfactante, la mortalidad ha disminuido del 100% a menos del 10% en años recientes. <sup>1,2</sup>

### **Fisiopatología**

Se ha descrito como parte de la etiología del síndrome de dificultad respiratoria la deficiencia e inmadurez del surfactante alveolar, así como la inmadurez estructural pulmonar del recién nacido pretérmino. Se presentan menores cantidades de surfactante y de igual forma menores cantidades de fosfolípidos y proteínas en el recién nacido pretérmino (<10mg/kg) en comparación con el recién nacido a término (100mg/kg).

El retraso en la producción y secreción del surfactante funcional condiciona una pobre función pulmonar que conlleva un mayor trabajo respiratorio para distender los alvéolos; la deficiencia de surfactante favorece la disminución de la complianza pulmonar (alvéolos inestables), incremento en la tensión superficial y la presencia de atelectasias difusas, con disminución de la capacidad funcional residual, cortocircuitos intrapulmonares, alteración de la ventilación- perfusión con hipoxia y acidosis, y finalmente daño pulmonar.

El daño pulmonar como tal, implica la presencia de exudado líquido proteico y

edema, que inactivan el surfactante nuevo y de igual forma la presencia de acidosis e hipoxia por cortocircuitos de las porciones atelectásicas interfiere en la producción de nuevo surfactante. Puede presentarse una insuficiencia pulmonar de inicio temprano posterior al nacimiento, con mayor severidad en los primeros 2 días de vida, con hipoxia progresiva y falla respiratoria hasta la muerte; en sobrevivientes, la resolución comienza a los 2 a 4 días (figura 1).

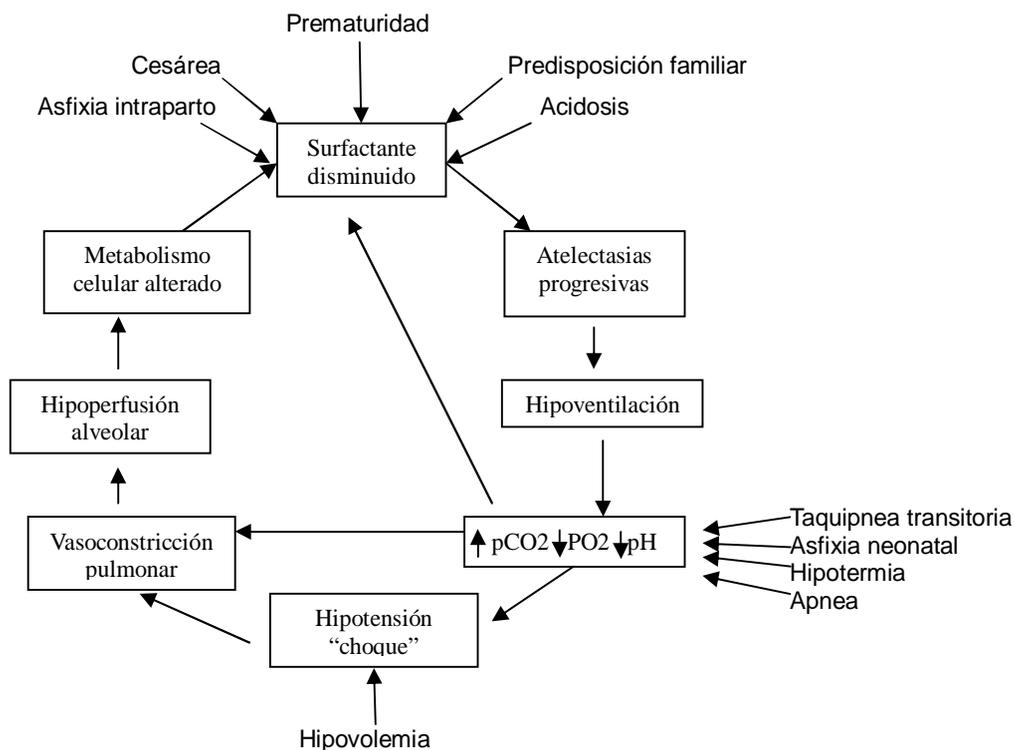


Figura 1. Fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria.

Los síntomas son similares a los de otras enfermedades respiratorias, con datos de dificultad respiratoria como taquipnea, aleteo nasal, quejido respiratorio, retracción costal, disociación toracoabdominal y cianosis central; en los recién nacidos pretérmino extremos el único síntoma puede ser la apnea. La radiografía de tórax muestra atelectasias difusas, la apariencia de vidrio despulido, broncograma aéreo o puede simular una neumonía por estreptococo. La gasometría arterial muestra hipercapnia e hipoxia y eventualmente acidosis metabólica. El soporte ventilatorio es requerido en la mayoría de los casos y

diversas estrategias pueden ser utilizadas, desde el uso de la presión positiva continua de la vía aérea (cpap), la ventilación convencional y la ventilación de alta frecuencia.

La definición del Vermont Oxford Neonatal Network para el diagnóstico requiere que los recién nacidos tengan una presión arterial de oxígeno ( $paO_2$ )  $< 50$  mmhg ( $< 6.6$  kPa) en aire ambiental, cianosis central en aire ambiental o necesidad de oxígeno suplementario para mantener una  $paO_2 > 50$  mmhg ( $> 6.6$  kPa), así como la apariencia radiográfica característica. <sup>2</sup>

La clasificación radiológica incluye los siguientes estadios:

- Estadio 0. Muestra atelectasias difusas y la imagen clásica de “vidrio esmerilado o despulido”, broncograma aéreo. La neumonía por *Streptococcus* del grupo B puede tener la misma imagen radiográfica; la terapia antibiótica empírica puede iniciarse hasta descartar una neumonía.
- Estadio I. La imagen reticulogranular es muy fina. El broncograma aéreo es muy discreto, no sobrepasa la imagen cardiopulmonar y la transparencia pulmonar está conservada; podría en ocasiones pasar como una radiografía normal.
- Estadio II. Ésta es la forma más clásica. La imagen reticulogranular se extiende a través de todo el campo pulmonar. El broncograma aéreo es muy visible, y sobrepasa los límites de la silueta cardiaca. La transparencia pulmonar está disminuida.
- Estadio III. Los nódulos tienden a hacerse más confluentes. El broncograma aéreo se hace cada vez más visible y pueden verse ya ocupados bronquios del segundo y tercer orden. La transparencia pulmonar está disminuida; pero todavía se distinguen los límites de la silueta cardiaca.
- Estadio IV. La opacidad del tórax es total. No se distingue la silueta cardiaca. Podría observarse broncograma aéreo. Es una total ausencia de aire pulmonar. Este estadio es de muy mal pronóstico y su mortalidad llega a ser del 100%. <sup>3</sup>

El diagnóstico diferencial incluye obstrucción de las vías respiratorias altas, enfermedades pulmonares y cardíacas, causas torácicas, diafragmáticas, infecciosas, hemolíticas o vasculares, enfermedades metabólicas o neuromusculares, entre otras.

Entre las complicaciones descritas están el desarrollo de la displasia broncopulmonar, la hemorragia pulmonar, la persistencia del conducto arterioso, la hemorragia intraventricular y la sepsis, siendo todos ellos resultado de una combinación de la prematuridad, el SDR y su manejo. <sup>4</sup>

En el consenso europeo 2010, las recomendaciones establecidas en cuanto a la prevención del SDR son: a) Las madres con alto riesgo de nacimiento pretérmino deben ser transferidas a centros con experiencia en el manejo del SDR; b) debe administrarse un curso de esteroides antenatales en madres con riesgo de parto pretérmino entre las 23 a 35 SDG; c) debe darse antibióticos ante una ruptura prematuras de membranas para reducir el riesgo de parto pretérmino; d) el uso de drogas tocolíticas debe permitir completar un curso de esteroides antenatales y/o la transferencia a un centro perinatal especializado. <sup>2</sup>

El uso de esteroides antenatales en las madres, ha reducido el riesgo de muerte neonatal [riesgo relativo (RR) 0.55, intervalo de confianza 95% (IC) 0.43-0.72, número necesario a tratar (NNT) 9] y el uso de un curso simple de esteroides no parece estar asociado con efectos adversos fetales o maternos significativos. Reduce el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria (RR 0.66, IC 0.59–0.73, NNT 11), hemorragia intraventricular (RR 0.54, IC 0.43-0.69), enterocolitis necrosante (RR 0.46, IC 0.29- 0.74), la necesidad de soporte respiratorio y admisión a una unidad cuidados intensivos (RR 0.8, IC 0.65- 0.99) e infecciones sistémicas en las primeras 48 horas de vida (RR 0.56, IC 0.38- 0.85). Este efecto es limitado a recién nacidos pretérminos que recibieron la primera dosis de esteroides de 1 a 7 días antes del nacimiento (RR 0.46, IC 0.35–0.60, NNT 7). Su uso es recomendado en madres con ruptura de membranas y en embarazos

relacionados con síndromes hipertensivos. 3,4

La elaboración de una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido sirve para unificar los criterios de diagnóstico y tratamiento, e incidir en la reducción de la morbilidad y mortalidad del recién nacido con SDR, y en la reducción de secuelas neurológicas, oculares, pulmonares y asociadas al daño inducido por el ventilador. Por ello la Guía de Práctica Clínica *Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Dificultad Respiratoria* del IMSS, la cual forma parte de las Guías que integran el catálogo maestro del Programa de Acción Específico de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Sectorial de Salud 2007- 2012, establece las siguientes recomendaciones, las cuales son disponibles para los diversos niveles de atención, con el fin de mejorar la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica:

- 1- En cuanto a prevención se recomienda a) Efectuar la reanimación neonatal de acuerdo a las normas de la American Heart Association/ American Academy of Pediatrics, manteniendo un ambiente térmico neutro y evitar la hipotermia y/o hipertermia, b) Toda mujer con amenaza de parto prematuro debe recibir al menos un esquema completo de esteroides antenatales para disminuir el riesgo de SDR.
- 2- En cuanto a diagnóstico: a) Identificar de forma temprana los signos de dificultad respiratoria progresiva que sugieran el diagnóstico, b) Debe solicitarse radiografía de tórax en búsqueda de imágenes compatibles con SDR.
- 3- En cuanto al tratamiento: a) Durante la reanimación debe usarse la menor concentración de oxígeno que sea suficiente para mantener una frecuencia cardíaca mayor a 100 latidos por minuto, b) Se usará presión positiva nasal continua profiláctica en mayores de 1500 gramos en recién nacidos con manifestaciones de dificultad respiratoria y que tengan factores de riesgo para desarrollar SDR, c) Se realizará intubación endotraqueal al recién nacido con

dificultad respiratoria progresiva que no logre mantener una saturación mayor a 88% y que necesite presión positiva con bolsa autoinflable para mantener una oxigenación adecuada.

- 4- Además de establecer recomendaciones en base a la administración de presión positiva continua de la vía aérea y la asistencia mecánica a la ventilación.

### Surfactante pulmonar

El período de viabilidad en el feto comienza a las 23 semanas de gestación, cuando el pulmón fetal comienza la transición del estadio canalicular al sacular en el desarrollo pulmonar (cuadro 1). Durante el estadio sacular los neumocitos tipo II, responsables de la producción de surfactante están presentes y maduran; mientras el intercambio gaseoso es posible durante esta etapa, el área de superficie total para este intercambio es baja y la distancia de difusión para el intercambio gaseoso es alta en relación al peso corporal y nivel metabólico. La septación secundaria o alveolarización comienza a las 32 semanas de gestación y durante esta fase los alveolos están formados y maduros y las paredes alveolares son delgadas, llevando a una mayor superficie y a una distancia de difusión mínima para el intercambio gaseoso. <sup>6</sup>

Fase	Embriónico	Pseudoglandular	Canalicular	Sacular	Alveolar
<b>SDG</b>	0 - 7	7 - 17	17 - 27	28 - 36	> 36
<b>Estructuras</b>	Tráquea y bronquios	Vías aéreas de conducción y bronquiolos terminales	Bronquiolos respiratorios, ductos alveolares, alvéolos primitivos	Alargamiento de las vías aéreas periféricas, adelgazamiento de paredes alveolares	Alvéolos definitivos
<b>Neumocitos tipo II</b>	Ausentes	Inmaduros, indiferenciados	Inmaduros, diferenciados	Desarrollo de cuerpos laminares	Maduros

**Cuadro 1.** Fases del desarrollo pulmonar.

## **Composición del surfactante**

El surfactante está compuesto por un 80% de una mezcla de fosfolípidos, siendo el más abundante la fosfatidilcolina, 8% lípidos neutrales y 12% proteínas, entre ellas plasmáticas tisulares y las relacionadas al surfactante (A, B, C y D).

Se sintetiza en el aparato de Golgi y se almacena en los cuerpos laminares de los neumocitos tipo II. Una vez secretado de los cuerpos laminares al espacio extracelular, es organizado en la mielina tubular, adsorbido en la interfase aire-líquido formando una monocapa lipídica. La propiedad activa de superficie de la monocapa lipídica es la disminución de la tensión superficial de la interfase aire-líquido, previniendo el colapso alveolar. La mayoría de los constituyentes del surfactante son reciclados y retroalimentados por los neumocitos tipo II y los macrófagos alveolares.

Los lípidos y principalmente el dipalmitoil fosfatidilcolina son los agentes activos, primariamente responsables de disminuir la tensión superficial alveolar, la proteínas relacionadas al surfactante juegan un papel en la defensa inmune, aclaramiento de partículas y comportamiento de superficie.

Las proteínas del surfactante A y D son hidrofílicas oligoméricas, miembros de la familia de las colectinas de las proteínas de defensa del huésped y juegan un papel en la respuesta inmune por unión de microorganismos, modulando funciones leucocitarias tales como quimiotaxis, función de citosinas y fagocitosis. La proteína A es la más abundante de las proteínas y facilita la formación de agregados acuosos y de la mielina tubular; regula la secreción y retroalimentación de surfactante. La proteína B y C son apoproteínas hidrofóbicas pequeñas críticamente importantes que promueven la adsorción y extensión dinámica de los fosfolípidos en la monocapa líquida de los alvéolos. La deficiencia congénita de proteína B es una causa letal de dificultad respiratoria, mientras la deficiencia de proteína C está asociada a enfermedad pulmonar intersticial crónica. La proteína D no está directamente involucrada en las propiedades biofísicas del surfactante

pulmonar, es parte del sistema inmune innato y juega un papel en la retroalimentación y reciclado del surfactante. 7

### **Preparados sintéticos y naturales**

Fisiológicamente un surfactante pulmonar efectivo tiene las siguientes características: habilidad de disminuir la tensión superficial, la habilidad de ser adsorbido en la interfase aire- líquido y la habilidad de su diseminación a lo largo de la interfase durante el volumen tidal de la respiración con lo que se incrementa y disminuye.

Los preparados difieren en el contenido de fosfolípidos y proteínas y pueden ser categorizados como derivados de animales y sintéticos recombinantes. Los surfactantes naturales son derivados de pulmones de animales, a través de un proceso de extracción orgánica de los componentes líquidos tanto de tejido pulmonar como de lavado alveolar. Las proteínas A, B, C y D están presentes y transmiten los beneficios dramáticos en la habilidad de disminuir la tensión superficial alveolar y modular la inflamación pulmonar in vitro. En ensayos clínicos, los surfactantes naturales han mostrado reducir el riesgo de neumotórax más que los preparados sintéticos. 7

Surfactantes tales como Survanta (Abbott Laboratories), Infasurf (Ony Inc) y Curosurf (Chiesi Farmaceutici SpA) han sido aprobados para el tratamiento y prevención del SDR (cuadro 2). Mientras tienen sustancias extrañas, no han provocado importantes reacciones alérgicas en los niños tratados. Los sintéticos difieren notablemente de los naturales en su composición proteica. El colfosceril palmitato (Exosurf; Glaxo Wellcome) está compuesto por el fosfolípido dipalmitoil fosfatidilcolina, y sus agentes químicos promueven la adsorción, pero no la difusión.

<b>Preparados de surfactante (nombre genérico/ fuente animal si aplica/ nombre del fabricante)</b>
<i>Surfactantes derivado de animales</i>
Lavado pulmonar
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alveofact (bovactant/ bovino/ Boehringer Ingleheim; Bilberach, Germany)</li> <li>- BLES (BLES, bovino/BLES Biochemicals; London, ON, Canada)</li> <li>- Infasurf (calfactant/bovino/ONY, Inc; Amherst, NY)</li> </ul>
Procesado de tejidos pulmonares animales
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Curosurf (poractant/porcine/Chiesi Farmaceutici SpA; Parma, Italy)</li> </ul>
Suplementados y procesados de tejidos pulmonares animales
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surfacten (surfactant TA/bovino/Mitsubishi; Tokyo, Japan)</li> <li>- Survanta (beractant/bovino/Abbott Laboratories; Abbott Park, IL)</li> </ul>
<i>Surfactantes pulmonares sintéticos y recombinados</i>
Libre de proteínas
<ul style="list-style-type: none"> <li>- ALEC (pumactant/Britannia Pharmaceuticals; Crawley, UK)</li> <li>- Exosurf (colfosceril palmitate/Glaxo Wellcome; Uxbridge, Middlesex, UK)</li> </ul>
Contenido de péptidos
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surfaxin (lucinactant/DiscoveryLabs; Warrington, PA)</li> </ul>
<i>Apoproteínas recombinantes</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proteína C del surfactante recombinante</li> </ul>

Cuadro 2. Preparados de surfactante

## **TERAPIA DE REEMPLAZO CON SURFACTANTE**

Diversos esfuerzos de investigación nos llevan a 1980 al primer reporte de la terapia de reemplazo de surfactante exógeno para el tratamiento del SDR y posteriormente la aprobación de la US Food and Drug Administration (FDA) en 1990 del primer surfactante exógeno (exosurf – palmitato de colfosceril). La terapia de reemplazo de surfactante permanece como un área de investigación activa con la publicación de más de 30 ensayos clínicos aleatorizados controlados, de su uso en el SDR. <sup>7,8</sup>

La terapia de reemplazo con surfactante ha sido establecida como parte del manejo del SDR. Induce una mejoría inmediata en la oxigenación y en la aereación en la radiografía de tórax dentro de una hora de su aplicación. Reduce los requerimientos de oxígeno inspirado y ventilación, así como la incidencia de SDR, muerte, neumotórax, enfisema intersticial pulmonar y hemorragia intraventricular en los recién nacidos pretérmino. La población de pacientes ideal, así como el tiempo de administración permanece controversial. <sup>9-11</sup>

La incidencia de otras comorbilidades coexistentes en los recién nacidos pretérmino, tales como displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, infecciones nosocomiales, retinopatía del prematuro y conducto arterioso permeable, no han cambiado significativamente con el reemplazo con surfactante. <sup>12, 15</sup>

Las principales funciones del surfactante son disminuir la tensión superficial para conservar el volumen pulmonar al final de la espiración y evitar el colapso y mantener la superficie alveolar sin líquido. Los efectos clínicos y en la mecánica pulmonar después de la administración de surfactante incluye aumento de la  $paO_2$  (presión arterial de oxígeno), disminución de la PMVA (presión media de la vía aérea), disminución de la  $FIO_2$  (fracción inspirada de oxígeno), homogeneización de la ventilación, aumento de la presión de apertura, aumento del volumen pulmonar, estabilización del final de la espiración, aumento de CRF (capacidad residual pulmonar), aumento de la complianza (capacidad de distensibilidad). <sup>11</sup>

Comparado con controles de edad gestacional y peso similar los neonatos manejados con surfactante disminuye la incidencia de muerte (3.4% vs 6.7%; RR 0.56; IC 0.35–0.88; NNT 33) y displasia broncopulmonar (5.8% vs 10%; RR 0.57; IC 0.40–0.81; NNT 25). <sup>13,14</sup>

El uso profiláctico incluye la intubación y administración de surfactante en los neonatos pretérmino con alto riesgo para SDR con el propósito de ofrecer el

surfactante más que tratar el SDR y usualmente se administra dentro de los 10 a 30 minutos del nacimiento, después de la reanimación inicial; el uso selectivo o de rescate se administra en el neonato con evidencia de SDR y puede ser temprano dentro de 1 a 2 horas del nacimiento o tardío después de 2 horas del nacimiento. En comparación con el uso de surfactante de rescate, el profiláctico reduce la mortalidad (RR 0.6, IC 0.48- 0.77) y la presencia de síndrome de fuga de aire (RR 0.61, IC 0.42- 0.89).<sup>7,9,15</sup>

La terapia profiláctica ofrece la ventaja de establecer rápidamente reservas de surfactante normal, mejorando la mecánica pulmonar, evitando el aumento del trabajo respiratorio, los efectos nocivos del oxígeno y la ventilación mecánica. La desventaja es que aquéllos recién nacidos que no desarrollan SDR, tienen que ser intubados y reciben un medicamento que no necesitaban.

La terapia selectiva evita el riesgo de sobretratamiento tratando solamente a los neonatos que tienen síntomas. Pero la desventaja es que el retraso en la administración permite la inflamación pulmonar y el influjo de líquido con contenido proteico deteriorando el intercambio gaseoso antes de que la terapia sea establecida.

Tanto los surfactantes sintéticos como los derivados de animales son benéficos para la profilaxis y el rescate del síndrome de dificultad respiratoria en los neonatos pretérmino.<sup>7</sup>

Las recomendaciones del consenso europeo 2010 en base al reemplazo del surfactante incluyen: a) a los recién nacidos con alto riesgo de SDR debe administrárseles un preparado natural de surfactante; b) la profilaxis (dentro de los primeros 15 minutos) debe realizarse en todos los menores de 26 SDG y en todos aquéllos que requieren intubación para su estabilización; c) el tratamiento de rescate temprano debe administrarse si hay evidencia de SDR. Alfa poractant a una dosis inicial de 200mg/kg, es tan eficaz como 100mg/kg de alfa poractant o

beractant para el tratamiento del SDR moderado a severo; d) considerar la extubación temprana o inmediata a un soporte respiratorio no invasivo (cpap o ventilación nasal con presión positiva intermitente, posterior a la administración de surfactante; e) el uso del cpap nasal con surfactante de rescate temprano debe ser considerado en todos los recién nacidos con SDR con el fin de reducir la necesidad de ventilación mecánica. <sup>2</sup>

Las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica *Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Dificultad Respiratoria* en cuanto al uso del surfactante son:

- a) Administrar surfactante exógeno profiláctico a todos los recién nacidos pretérmino menores de 30 semanas de gestación que requieran intubación traqueal en la sala de parto y/o cuyas madres no hayan recibido esteroides prenatales,
- b) Administrar surfactante de rescate temprano dentro de las primeras 2 horas después del nacimiento en todo recién nacido pretérmino con antecedentes de riesgo y signos clínicos sugestivos de SDR,
- c) Administrar surfactante exógeno de rescate temprano e intentar extubación rápida tras una breve asistencia mecánica a la ventilación y pasar a presión positiva nasal continua siempre que sea posible,
- d) Administrar una segunda y hasta una tercera dosis de surfactante en recién nacidos con una fracción inspirada de oxígeno > 50% y una presión media de la vía aérea mayor de 7cmH<sub>2</sub>O o una presión > 6 cmH<sub>2</sub>O en cpap para mantener una paO<sub>2</sub> > 50 mmHg,
- e) Utilizar surfactante de rescate en los recién nacidos pretérmino menores de 30 semanas de gestación o en aquellos sin respuesta al uso de la presión positiva continua nasal y que requieran una fracción de oxígeno mayor al 40%, que no logren una saturación arterial de oxígeno > 90% o una paO<sub>2</sub> > 50mmhg. <sup>3</sup>

### **Uso profiláctico**

El surfactante profiláctico es administrado en neonatos considerados en alto riesgo de desarrollar SDR. El riesgo de SDR se incrementa con el descenso en la edad gestacional. Factores tales como diabetes mellitus materna, raza blanca, sexo masculino, asfisia y sepsis incrementan el riesgo de SDR, mientras que los esteroides antenatales y la ruptura prolongada de membranas disminuyen el riesgo.

En un metanálisis, el surfactante administrado dentro de los primeros 30 minutos después del nacimiento en los neonatos con alto riesgo, comparados con el tratamiento selectivo al tiempo de la falla respiratoria se asoció a una reducción significativa en el riesgo de neumotórax (RR 0.62, IC 0.42 – 0.89, NNT 47), enfisema intersticial pulmonar (RR 0.54, IC 0.36 – 0.82, NNT 40), muerte (RR 0.61, IC 0.48 - 0.77, NNT 22), de hemorragia intraventricular grado 3 o 4 (RR 0.19, IC 0.07 - 0.54) y la combinación de displasia broncopulmonar y muerte (RR: 0.85, IC: 0.76–0.95, NNT: 24). Es considerado seguro en pacientes con enterocolitis necrosante, retinopatía del prematuro y conducto arterioso.<sup>15</sup> El seguimiento en el neurodesarrollo a largo plazo no se asoció a índices aumentados de deterioro neurológico. Basado en otro metanálisis el número necesario a tratar para prevenir muerte es de 7, haciendo al surfactante una de las terapias más efectivas en neonatología.<sup>16,17</sup>

### **Uso selectivo**

Para recién nacidos en menor riesgo para SDR, tales como los mayores de 28 a 30 semanas de gestación, el tratamiento profiláctico con surfactante puede resultar en sobretratamiento en más del 35 % de los pacientes. Para estos, la terapia de rescate administrada tan pronto en el curso de un SDR o al tiempo de la falla respiratoria es apropiada. Un régimen usando múltiples dosis de surfactante, si se requiere, tiene ventajas sobre un régimen de dosis únicas.<sup>18</sup>

La terapia selectiva puede ser dividida en dos estrategias: terapia de reemplazo temprano y tardío de surfactante. La administración temprana se da a los neonatos sintomáticos dentro de las primeras horas de vida, al inicio de los síntomas y frecuentemente antes de la intubación endotraqueal para tratar la falla respiratoria. La terapia tardía es definida como la administración del surfactante al momento de la falla respiratoria, cuando se requiere intubación y ventilación mecánica para mantener la oxigenación. La terapia selectiva temprana comparada con la tardía ofrece la ventaja de restaurar las reservas de surfactante antes de que la inflamación pulmonar y el exudado líquido proteico inactiven el surfactante nativo con deterioro en el intercambio gaseoso.

En una revisión sistemática de estudios que comparan la administración temprana contra tardía del surfactante; la temprana disminuye la mortalidad neonatal (RR 0.87, IC 0.77- 0.99), el riesgo de neumotórax (RR 0.70, IC 0.59 -0.82) y enfisema pulmonar intersticial (RR 0.63, IC, 0.43 - 0.93). De igual forma la incidencia de enfermedad pulmonar crónica o muerte a las 36 semanas de gestación fue disminuida (RR 0.84, IC 0.75- 0.93).<sup>19-22</sup>

La administración temprana del surfactante seguida de extubación y paso a presión positiva nasal continua ha demostrado que reduce los días de ventilación mecánica (RR 0.67, IC 0.57 – 0.79), el síndrome de fuga de aire (RR 0.52, IC 0.28 – 0.96) y la incidencia de displasia broncopulmonar (RR 0.51, IC 0.26 – 0.99).<sup>3</sup>

La administración de dosis múltiples de surfactante en recién nacidos con SDR establecido que no respondieron al soporte respiratorio disminuye el riesgo de muerte (RR 0.63, IC 0.39 – 1.02) y la incidencia de síndrome de fuga de aire (RR 0.51, IC 0.3 – 0.88).<sup>3</sup>

### **Uso en el síndrome de aspiración de meconio**

Mientras está siendo menos frecuente, el síndrome de aspiración de meconio es todavía un causa mayor de morbilidad en los recién nacidos de término, la

aspiración de meconio en el pulmón, tanto in útero como al tiempo del nacimiento, altera el flujo de aire, incrementando el riesgo de neumotórax y llevando a una inflamación e inactivación del surfactante. El resultado es la presencia de atelectasias y alteración de la ventilación perfusión llevando a una falla respiratoria tanto como a una predisposición a la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, una complicación que puede requerir oxigenación por membrana extracorpórea. 3 ensayos aleatorizados evaluaron la administración de surfactante en recién nacidos de término con falla respiratoria y síndrome de aspiración de meconio. Tanto Findlay y cols. como Lotze y cols. reportaron que la terapia con surfactante reduce la incidencia de falla respiratoria que requiere oxigenación por membrana extracorpórea. <sup>23, 24</sup>

En un metaanálisis de 208 neonatos tratados, el riesgo relativo de oxigenación por membrana extracorpórea fue reducido hasta en un tercio de los casos (RR 0.64, IC 0.46- 0.91). No habiendo diferencias en el riesgo de otras morbilidades pulmonares, incluyendo neumotórax, enfermedad pulmonar crónica y muerte, aunque estos estudios fueron realizados para la introducción del óxido nítrico, por lo que los resultados pueden estar alterados por el uso del óxido nítrico. <sup>25</sup>

### **Uso en enfermedades pulmonares**

La falla respiratoria en recién nacidos de término puede ocurrir en un estadio del desarrollo cuando el sistema del surfactante pulmonar esté casi maduro. El daño pulmonar agudo lleva a una falla respiratoria; siendo la terapia de reemplazo de surfactante efectiva en mejorar la función pulmonar en neonatos con falla respiratoria y especialmente en aquéllos con sepsis y neumonía.

Mientras en el recién nacido pretérmino el SDR resulta de una deficiencia cuantitativa del surfactante con presencia de atelectasias e hipoxemia progresiva; los mecanismos por los cuales el daño pulmonar agudo lleva a un SDR agudo que se presenta a otras edades son más complejos. En el SDR agudo la deficiencia de las reservas de surfactante es secundaria al daño pulmonar con inactivación del

surfactante nativo por proteínas plasmáticas, mediadores de inflamación y debridación celular. El uso de surfactante en pacientes pediátricos con SDR agudo no ha mostrado una mejoría en la función pulmonar similar a la de los neonatos con SDR. <sup>26- 28</sup>

No ha sido establecido como tal el uso del surfactante en recién nacidos con hernia diafragmática congénita. <sup>29</sup> La terapia de reemplazo no ha sido efectiva en el tratamiento de los pacientes con deficiencia congénita de proteínas, especialmente la proteína B. <sup>30</sup>

### **Administración del surfactante**

La administración del surfactante requiere la colocación de un tubo endotraqueal para la instilación directa a los pulmones del paciente. La dosis (1.5- 4ml/ kg dependiendo de la preparación), es instilada en alícuotas divididas, las cuales son administradas en diferentes posiciones para ayudar a dispersar el medicamento. <sup>31</sup>

La administración resulta en una mejoría rápida en la oxigenación, tanto en los alvéolos atelectásicos y los segmentos pulmonares son insuflados mejorando la ventilación – perfusión. Cambios en las determinaciones de la función pulmonar, tales como una mejoría de la complianza e incremento en la capacidad funcional residual y volumen tidal suceden de una forma más lenta. <sup>32</sup>

La mejoría en la aereación pulmonar en las radiografías de tórax es más rápida (dentro de una hora), mejorando el volumen pulmonar, aclarando los campos pulmones y resolviendo los broncogramas. Puede ser administrado por personal entrenado en su administración y en el manejo de las complicaciones menores como desaturaciones transitorias de oxígeno, apnea y bradicardia, las cuales generalmente se resuelven con la ventilación manual. La hemorragia pulmonar y la obstrucción del tubo endotraqueal son complicaciones más serias pero menos frecuentes.

La administración del surfactante es frecuentemente administrada en pacientes después de la intubación endotraqueal y el inicio de la ventilación mecánica. La ventilación mecánica causa daño pulmonar agudo asociado a barotrauma y volutrauma llevando a una inflamación pulmonar y empeorando el SDR. La administración mediante una intubación transitoria ofrece los beneficios potenciales de la terapia de reemplazo con surfactante sin el riesgo de daño pulmonar agudo por la ventilación mecánica. Mientras los neonatos con SDR con una fracción inspirada de oxígeno de menos del 40%, la administración vía intubación transitoria con rápida extubación a cpap nasal reduce la necesidad de ventilación mecánica en el 40% de los casos y la incidencia de neumotórax. <sup>33-36</sup>

Diversos intentos por nebulizar, aerosolizar o instilar el surfactante no han sido aprobadas. La administración vía mascarilla laríngea o la instilación hipofaríngea intraparto prometen ser técnicas para la administración del surfactante profiláctico sin intubación. <sup>37, 38</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, al ser una Unidad de Alta Especialidad recibe para su atención especializada a recién nacidos con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria, a los cuales se les ha administrado surfactante, y hasta el momento no contamos con reportes que muestren la experiencia del uso del mismo en nuestra población derechohabiente.

Es necesario contar con investigaciones que muestren esta información, conocer la incidencia de complicaciones como la displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, conducto arterioso permeable, entre otros, nos permitirá encontrar áreas de oportunidad para mejorar la calidad de atención otorgada, generar información que nos permita compararnos con otros centros y conocer en el tiempo los avances logrados. Por ello nuestra pregunta de investigación fue:

**¿Cuál es la experiencia de uso de surfactante en recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO durante el período de enero de 2009 a diciembre de 2011?**

## **JUSTIFICACIÓN**

La magnitud del problema de no contar con fuentes confiables que nos informen sobre la frecuencia, modo de uso y resultados del uso de surfactante en los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria.

La trascendencia de este estudio estriba en la capacidad de mostrar la experiencia del uso del surfactante en los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria que atendemos en la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO, información que esperamos nos permita en adelante desarrollar una estrategia viable para conocer el resultado de esta intervención terapéutica.

Este estudio fue factible, en función de que se dispuso de las bases de datos y expediente clínicos de los pacientes atendidos en el departamento de Neonatología durante los años 2009 a 2011.

Este estudio fue viable, ya que se contó con la cooperación y apoyo para la realización de protocolos de investigación por todo el personal médico que labora en el Departamento de Neonatología, así como de la capacidad científica y experiencia profesional del tutor y asesores de este proyecto de investigación.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

- Determinar la experiencia del uso de surfactante en los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría, CMNO durante el período de enero de 2009 a diciembre de 2011

### **OBJETIVO ESPECÍFICOS:**

- Determinar la frecuencia y edad promedio del uso de surfactante “profiláctico” y “de rescate”
- Conocer la frecuencia de complicaciones relacionadas con el uso del surfactante en ambas modalidades
- Conocer los días de asistencia ventilatoria
- Determinar el resultado exitoso o no
- Determinar el tipo de egreso

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **TIPO DE ESTUDIO:**

Transversal, descriptivo

### **UNIVERSO DE ESTUDIO:**

Recién nacidos atendidos de la UMAE, Hospital de Pediatría del CMNO durante el período de enero de 2009 a diciembre de 2011.

### **UNIDAD DE OBSERVACIÓN:**

Recién nacidos atendidos en el Departamento de Neonatología, de la UMAE, Hospital de Pediatría CMNO, durante período de enero de 2009 a diciembre de 2011.

El departamento cuenta con una capacidad para 32 pacientes, 16 de terapia intensiva y 16 de terapia intermedia, brindando servicios de salud de tercer nivel para los recién nacidos derechohabientes del IMSS de los estados de Jalisco, Michoacán, Colima y Nayarit, con un promedio de ingresos de 500 a 600 recién nacidos al año. Además participa en la formación de médicos especialistas en Pediatría y Neonatología y personal de enfermería con especialización en Pediatría y Cuidados Intensivos.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Cálculo no probabilístico por tratarse de un estudio transversal, descriptivo. El muestreo es por conveniencia tipo censo.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN**

#### **Criterios de inclusión:**

- Recién nacidos de 0 a 31 días de edad, derechohabientes del IMSS
- Recién nacidos hospitalizados en el servicio de Neonatología
- Recién nacidos con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria

- Recién nacidos a los cuales se les haya administrado surfactante

**Criterios de no inclusión:**

- Pacientes con datos incompletos

**DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Unidad de medición</b>	<b>Tratamiento estadístico</b>
<b>Edad gestacional</b>	Semanas de gestación establecidas al nacimiento mediante el sistema Capurro y/o Ballard	Cuantitativa continua	Semanas	Promedio Desviación estándar Proporciones
<b>Peso al nacimiento</b>	Peso registrado en gramos al nacimiento	Cuantitativa continua	Gramos	Promedio Desviación estándar
<b>Edad a la administración del surfactante</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento al momento de la primera dosis administrada de surfactante	Cuantitativa continua	Horas y minutos	Promedio Desviación estándar
<b>Tipo de administración del surfactante</b>	Clasificación del tipo de administración en base a la edad a su administración	Cualitativa nominal	Profiláctico (primeros 30 minutos de vida) De rescate: -Temprano (antes de las 2 horas de edad) -Tardío (después de las 2 horas de edad)	Proporciones
<b>Total de dosis administradas de surfactante</b>	Número de dosis de surfactante administrado	Cuantitativa continua	Número de dosis	Promedio
<b>Días de ventilación mecánica</b>	Número de días de uso de ventilación mecánica	Cuantitativa continua	Número de días	Promedio Desviación estándar
<b>Desarrollo de complicaciones</b>	Desarrollo de complicaciones inherentes a la prematurez	Cualitativa nominal	Displasia broncopulmonar Neumotórax Enterocolitis necrosante Conducto arterioso	Proporciones

			permeable Hemorragia pulmonar Retinopatía del prematuro Hemorragia intraventricular	
<b>Resultado exitoso</b>	Mantener una fracción inspirada de oxígeno menor 50% y una presión media de la vía aérea menor de 7cmH <sub>2</sub> O ó una presión menor de 6cmH <sub>2</sub> O en cpap para mantener una paO <sub>2</sub> mayor 50 mmHg posterior a la última dosis administrada	Cualitativa nominal	Si No	Proporciones
<b>Tipo de egreso</b>	Tipo de egreso del departamento de Neonatología	Cualitativa nominal	Traslado Domicilio Defunción	Proporciones

## DESARROLLO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo en la UMAE Hospital de Pediatría de CMNO, IMSS, previa aprobación del comité de investigación hospitalario; donde se revisaron los registros y expedientes clínicos de los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria a los cuales se les había administrado surfactante, atendidos en el Departamento de Neonatología durante en período de enero de 2009 a diciembre de 2011. Se clasificó el tipo de administración de surfactante, edad gestacional, peso al nacimiento, resultados de la aplicación, días de permanencia en el ventilador, tipo de egreso hospitalario y complicaciones relacionadas.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

La captura de la información se realizó en un formato de Word diseñado para el presente proyecto. Una vez completadas las hojas de captura fueron vaciadas en una hoja de Excel para su análisis. El análisis estadístico se realizó empleando el programa Microsoft Office Excel (2010). Se empleó estadística descriptiva que incluye medidas de tendencia central (promedios, rangos) y de dispersión

(desviación estándar) para las variables cuantitativas y porcentajes para las variables cualitativas.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente proyecto estuvo apegado a los principios emanados de la 18a Asamblea médica de Helsinki, Finlandia en 1964 y de las modificaciones hechas por la propia asamblea en Tokio, Japón en 1975 en donde se contempla la investigación médica. Así como a la Ley General de Salud en materia de investigación científica y el reglamento del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por ser un estudio descriptivo se consideró una investigación sin riesgo por lo cual no requirió de carta de consentimiento bajo información, de acuerdo a los artículos 17 a 23 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud.

### **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

**Recursos físicos:** Archivo hospitalario y archivo del Departamento de Neonatología

**Recursos financieros:** El proyecto se llevó a cabo con recursos propios del investigador y con los disponibles en la UMAE, Hospital de Pediatría del CMNO

**Recursos humanos:** Un médico residente, un médico asesor adscrito al Departamento de Neonatología.

**Recursos Materiales:** Papelería, equipo de cómputo, bases de datos para el vaciado de datos, archivo clínico mediante expediente físico y electrónico I.M.S.S. Vista y SICEH

## RESULTADOS

### Resultados generales

En la UMAE Hospital de Pediatría de CMNO, IMSS durante el período de enero de 2009 a diciembre de 2011 se identificaron 273 pacientes con síndrome de dificultad respiratoria. En relación al género 159 casos correspondieron al sexo masculino (58%) y 114 al sexo femenino (42%), con una relación H:M de 1.4:1. La edad gestacional promedio fue de 30.42 semanas DE+/- 3.12 y el peso al nacimiento de 1404 gramos DE +/- 583.1 (gráfico 1).

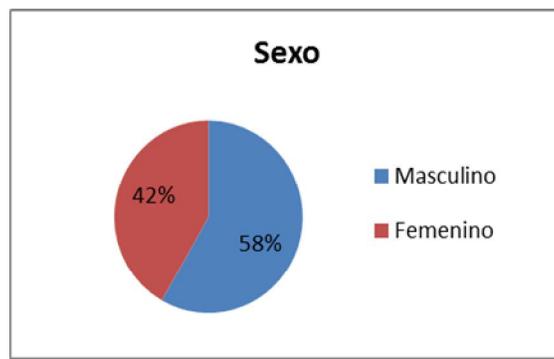


Gráfico 1. Distribución por sexos.

La terapia de reemplazo con surfactante en la modalidad profiláctica, definida como la administración del surfactante dentro de los primeros 30 minutos de vida extrauterina fue utilizada en 85 pacientes (31%); la modalidad de rescate temprano o antes de las primeras 2 horas de vida en 44 pacientes (16%) y de rescate tardío o posterior a las 2 horas de vida en 144 pacientes (53%) (gráfico 2).

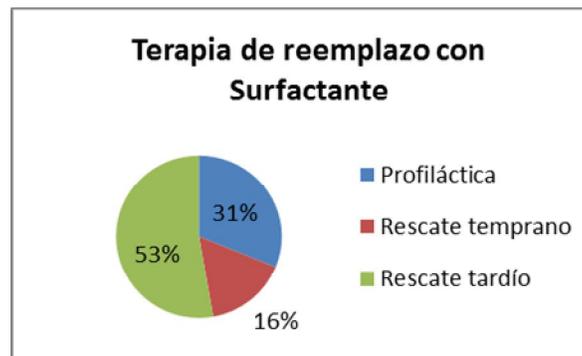


Gráfico 2. Terapia de reemplazo con surfactante en sus diversas modalidades.

La edad promedio de aplicación de surfactante de rescate tardío fue en el 36% en las primeras 8 horas de vida, en el 18% entre las 8 y 12 horas de vida, en el 15% entre las 12 y 24 horas y en el 31% en más de 24 horas de vida (tabla 1).

Tabla 1. Terapia de reemplazo con surfactante de rescate tardío y edad promedio de aplicación

	2009		2010		2011		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	65	100	43	100	36	100	144	100
2- 8 horas	22	34	17	40	13	36.1	52	36
8 - 12 horas	13	20	10	23	3	8.33	26	18
12- 24 horas	9	14	5	12	7	19.4	21	15
> 24 horas	21	32	11	26	13	36.1	45	31

El promedio de dosis de surfactante administradas fue de 1.5 DE +/- 0.65 y se presentó un promedio de 17.03 DE +/- 21.92 días de permanencia en el ventilador.

El tipo de egreso del departamento de Neonatología durante el período de estudio fue mediante traslado a su segundo nivel de atención en 130 pacientes (48%), egreso a domicilio en 55 pacientes (20%) y se presentaron 88 defunciones (32%) (Gráfico 3).

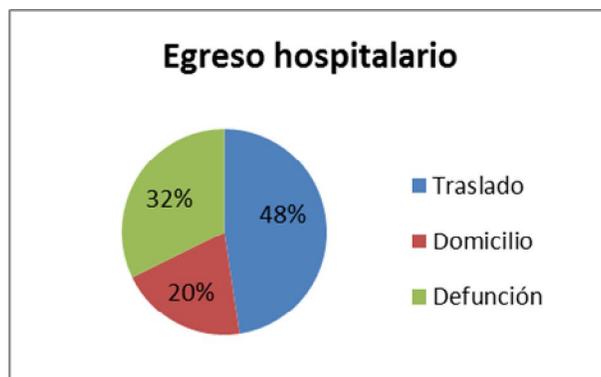


Gráfico 3. Tipo de egreso hospitalario

El resultado exitoso definido como el mantener una fracción inspirada de oxígeno menor 50% (FIO<sub>2</sub>) y una presión media de la vía aérea (PMVA) menor de 7cmH<sub>2</sub>O ó una presión menor de 6 cmH<sub>2</sub>O en cpap para mantener una presión arterial de

oxígeno (paO<sub>2</sub>) mayor 50 mmHg posterior a la última dosis administrada se determinó en 106 pacientes (39%) (gráfico 4).



Gráfico 4. Determinación de resultado exitoso.

El desarrollo de complicaciones inherentes a la prematuridad se presentó en 76 pacientes (28%) con displasia broncopulmonar, 34 (12%) con neumotórax, 34 (12%) con enterocolitis necrosante, 26 (10%) con hemorragia pulmonar, 121 (44%) con retinopatía del prematuro, 128 (47%) con conducto arterioso permeable y 162 (59%) con hemorragia intraventricular (gráfico 5).

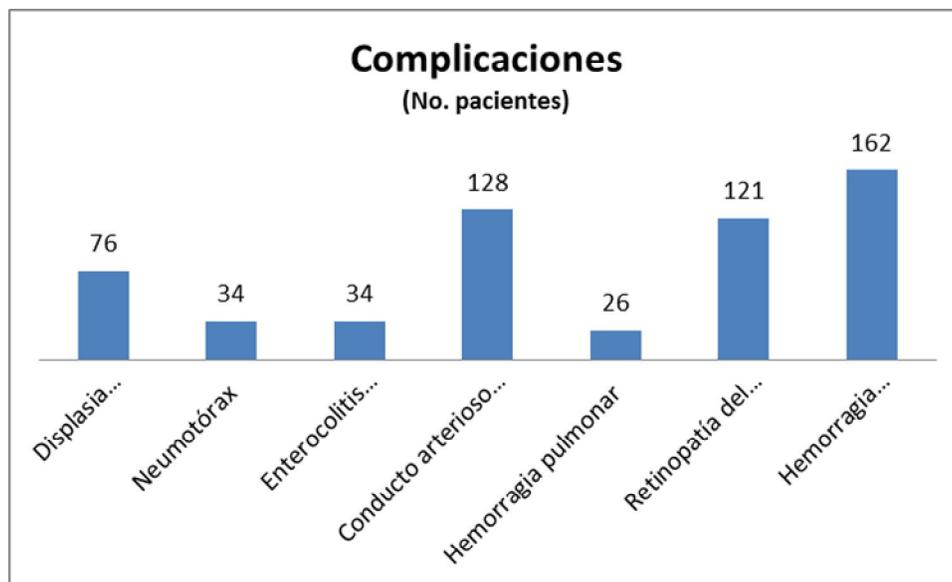


Gráfico 5. Desarrollo de complicaciones.

## Resultados anuales: 2009

Durante el 2009 en la UMAE Hospital de Pediatría de CMNO, IMSS, fueron atendidos 104 pacientes con síndrome de dificultad respiratoria. El sexo masculino representó el 55%, con una relación H:M 1.2:1. La edad gestacional promedio fue de 30.74 semanas DE +/- 3.05 y el peso al nacimiento de 1457 gramos DE +/- 616.7.

La terapia de reemplazo con surfactante se realizó en 25 pacientes como profiláctica, en 14 de rescate temprano y en 65 de rescate tardío (gráfico 6). Con un promedio de 1.43 dosis de surfactante administradas DE +/- 0.62. Se determinó el resultado exitoso en el 40% de los casos.

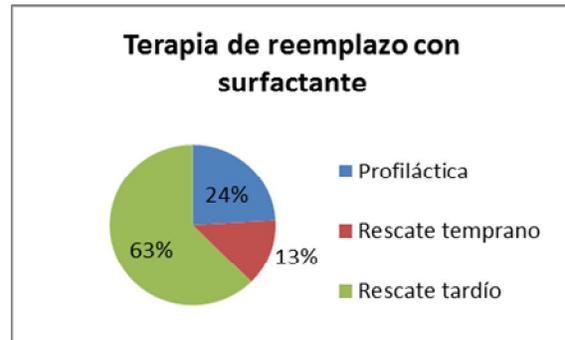


Gráfico 6. Terapia de reemplazo con surfactante

Los días promedio de permanencia en el ventilador fueron de 16.77 días DE +/- 21.43. El tipo de egreso hospitalario fue en 38 pacientes como traslado a su segundo nivel de atención, en 31 a domicilio y se presentaron 35 defunciones.

Como complicaciones 32 pacientes desarrollaron displasia broncopulmonar, 13 neumotórax, 8 enterocolitis necrosante, 50 conducto arterioso permeable, 7 hemorragia pulmonar, 41 retinopatía del prematuro y 57 hemorragia intraventricular (gráfico 7).

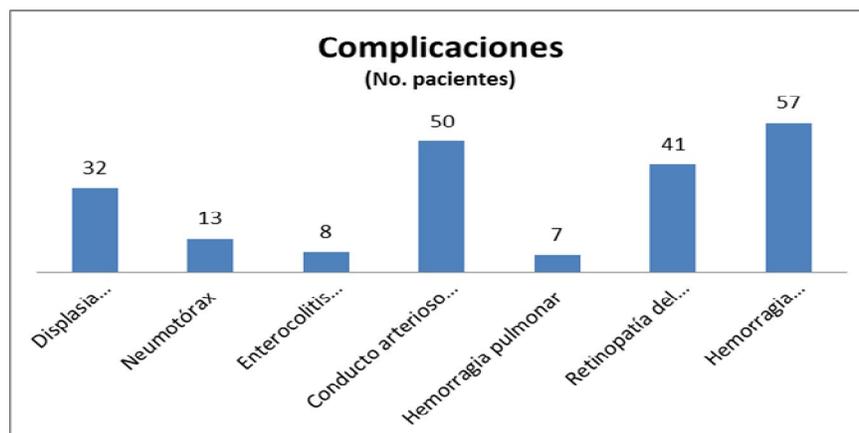


Gráfico 7. Desarrollo de complicaciones

## 2010

Durante el 2010 en la UMAE Hospital de Pediatría de CMNO, IMSS, fueron atendidos 80 pacientes con síndrome de dificultad respiratoria. El sexo masculino representó el 55% con una relación H:M de 1.2:1. La edad gestacional promedio fue de 30.42 semanas DE +/- 3.12 y el peso al nacimiento de 1404 gramos DE +/- 583.1.

La terapia de reemplazo con surfactante se realizó en 24 pacientes como profiláctica, en 13 de rescate temprano y en 43 de rescate tardío (gráfico 8). Con un promedio de 1.67 dosis de surfactante administradas DE +/- 0.72. Se determinó el resultado exitoso en el 24% de los casos.

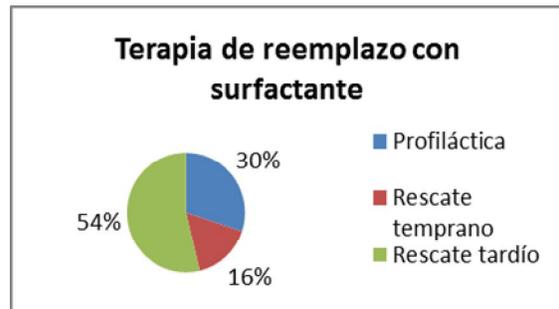


Gráfico 8. Terapia de reemplazo con surfactante

Los días promedio de permanencia en el ventilador fueron de 20.78 días DE +/- 25.94. El tipo de egreso hospitalario fue en 36 pacientes como traslado a su segundo nivel de atención, en 12 a domicilio y se presentaron 32 defunciones.

Como complicaciones 24 pacientes desarrollaron displasia broncopulmonar, 13 neumotórax, 15 enterocolitis necrosante, 46 conducto arterioso permeable, 11 hemorragia pulmonar, 42 retinopatía del prematuro y 48 hemorragia intraventricular (gráfico 9).

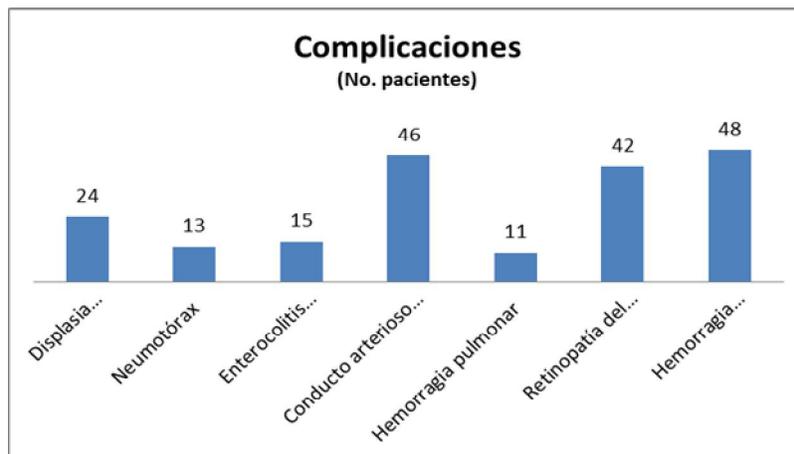


Gráfico 9. Desarrollo de complicaciones

Durante el 2011 en la UMAE Hospital de Pediatría de CMNO, IMSS, fueron atendidos 89 pacientes con síndrome de dificultad respiratoria. El sexo masculino representó el 65%, con una relación H:M 1.8:1. La edad gestacional promedio fue de 30.87 semanas DE+/- 2.97 y el peso al nacimiento de 1449 gramos DE+/- 530.

La terapia de reemplazo con surfactante se realizó en 36 pacientes como profiláctica, en 17 de rescate temprano y en 36 de rescate tardío (gráfico 10). Con un promedio de 1.45 dosis de surfactante administradas DE+/- 0.6. Se determinó el resultado exitoso en el 51% de los casos.

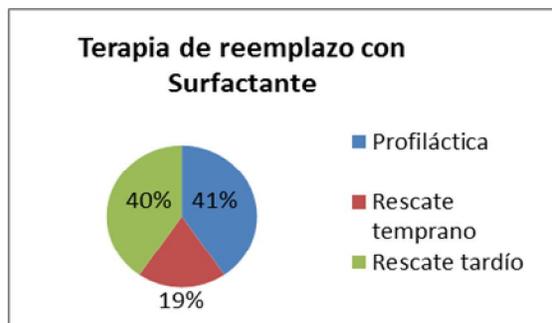


Gráfico 10. Terapia de reemplazo con surfactante

Los días promedio de permanencia en el ventilador fueron de 13.98 días DE+/- 17.93. El tipo de egreso hospitalario fue en 56 pacientes como traslado a su segundo nivel de atención, en 12 a domicilio y se presentaron 21 defunciones.

Como complicaciones 20 pacientes desarrollaron displasia broncopulmonar, 8 neumotórax, 11 enterocolitis necrosante, 32 conducto arterioso permeable, 8 hemorragia pulmonar, 38 retinopatía del prematuro y 57 hemorragia intraventricular (gráfico 11).

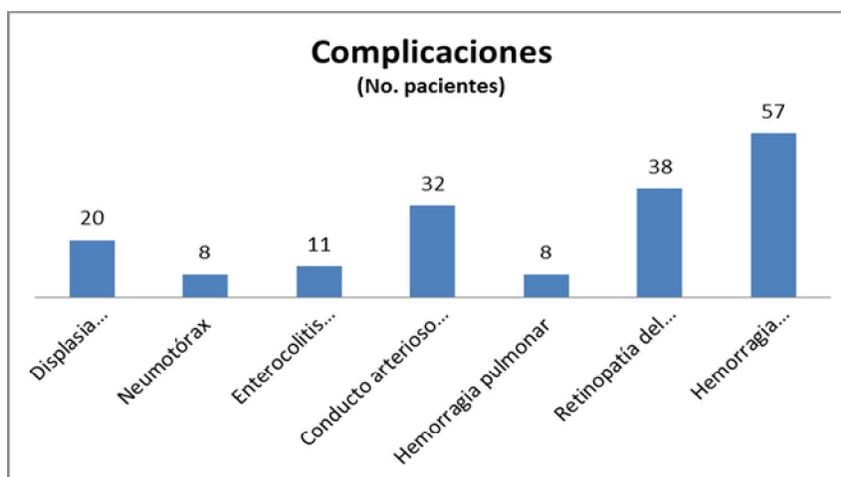


Gráfico 11. Desarrollo de complicaciones

## Resultados según modalidad terapéutica

Durante el período de enero de 2009 a diciembre de 2011, la terapia de reemplazo con surfactante en su modalidad profiláctica se llevó a cabo en 85 pacientes (31%), con un promedio de 1.4 dosis administradas DE +/- 0.56, de 23 días de permanencia en el ventilador DE +/- 28.76; determinándose el resultado exitoso en el 51%.

El tipo de egreso hospitalario fue en 45 pacientes (53%) como traslado a su segundo nivel de atención, en 17 a domicilio (20%) y se presentaron 23 defunciones (27%). Como complicaciones 29 pacientes desarrollaron displasia broncopulmonar, 6 neumotórax, 18 enterocolitis necrosante, 39 conducto arterioso permeable, 9 hemorragia pulmonar, 48 retinopatía del prematuro y 58 hemorragia intraventricular (tabla 2 y 3, gráfico 12).

**Tabla 2. Terapia de reemplazo con surfactante y tipo de egreso hospitalario**

Modalidad	Profiláctica		Rescate temprano		Rescate tardío		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	85	100	44	100	144	100	273	100
Traslado	45	53	18	41	67	47	130	48
Domicilio	17	20	10	23	28	19	55	20
Defunción	23	27	16	36	49	34	88	32

**Tabla 3. Terapia de reemplazo con surfactante y complicaciones asociadas**

Modalidad	Profiláctica		Rescate temprano		Rescate tardío		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	85	100	44	100	144	100	273	100
Displasia broncopulmonar	29	34	14	32	33	23	76	28
Neumotórax	6	7	3	7	25	17	34	12
Enterocolitis necrosante	18	21	7	16	9	6	34	12
Conducto arterioso permeable	39	46	13	30	76	53	128	47
Hemorragia pulmonar	9	11	7	16	10	7	26	10
Retinopatía de la prematuridad	48	56	23	52	50	35	121	44
Hemorragia intraventricular	58	68	34	77	70	49	162	59

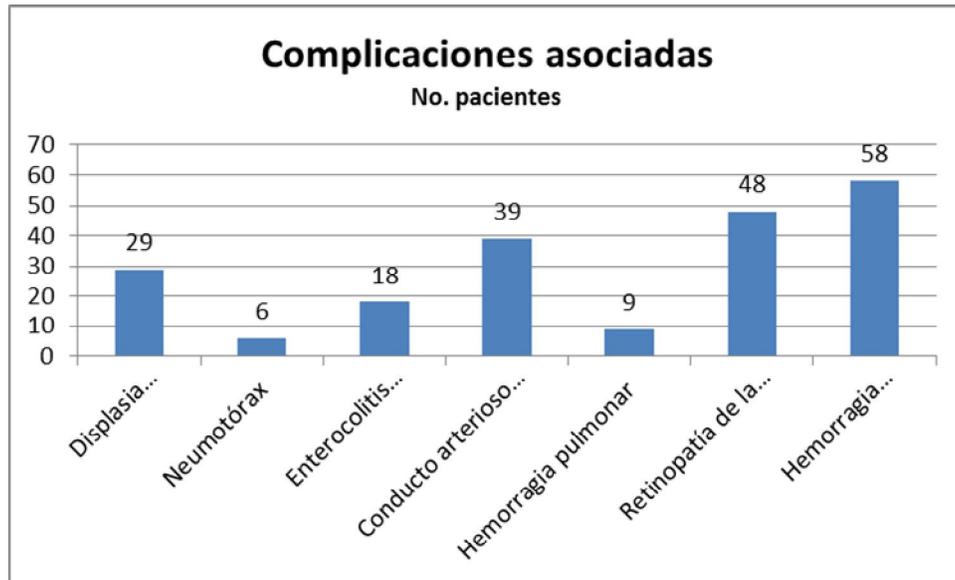


Gráfico 12. Desarrollo de complicaciones en la modalidad profiláctica

La terapia de reemplazo con surfactante en la modalidad de rescate temprano se llevó a cabo en 44 pacientes (16%), con un promedio de 1.6 dosis administradas DE +/-0.7, de 17 días de permanencia en el ventilador DE +/-23.21; determinándose el resultado exitoso en el 36%.

El tipo de egreso hospitalario fue en 18 pacientes (67%) como traslado a su segundo nivel de atención, en 10 a domicilio (28%) y se presentaron 16 defunciones (49%). Como complicaciones 14 pacientes desarrollaron displasia broncopulmonar, 3 neumotórax, 7 enterocolitis necrosante, 13 conducto arterioso permeable, 7 hemorragia pulmonar, 23 retinopatía del prematuro y 34 hemorragia intraventricular (tabla 2 y 3, gráfico 13).

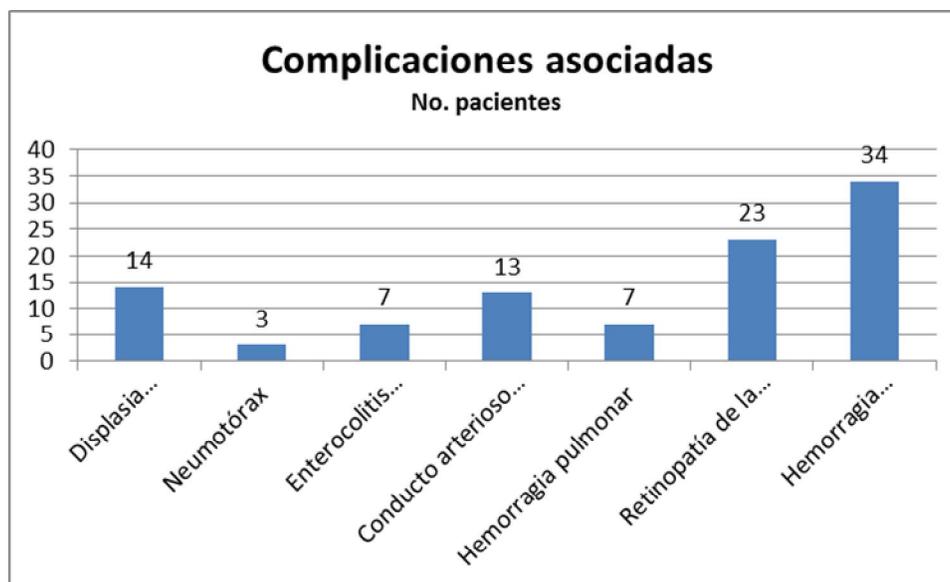


Gráfico 13. Desarrollo de complicaciones en la modalidad de rescate temprano

La terapia de reemplazo con surfactante en la modalidad de rescate tardío se llevó a cabo en 144 pacientes (53%), con un promedio de 1.6 dosis administradas DE  $\pm 1.05$ , de 13.6 días de permanencia en el ventilador DE  $\pm 15.21$ ; determinándose el resultado exitoso en el 33%.

El tipo de egreso hospitalario fue en 67 pacientes (47%) como traslado a su segundo nivel de atención, en 28 a domicilio (19%) y se presentaron 49 defunciones (34%). Como complicaciones 33 pacientes desarrollaron displasia broncopulmonar, 25 neumotórax, 9 enterocolitis necrosante, 76 conducto arterioso permeable, 10 hemorragia pulmonar, 50 retinopatía del prematuro y 70 hemorragia intraventricular (tabla 2 y 3, gráfico 14).

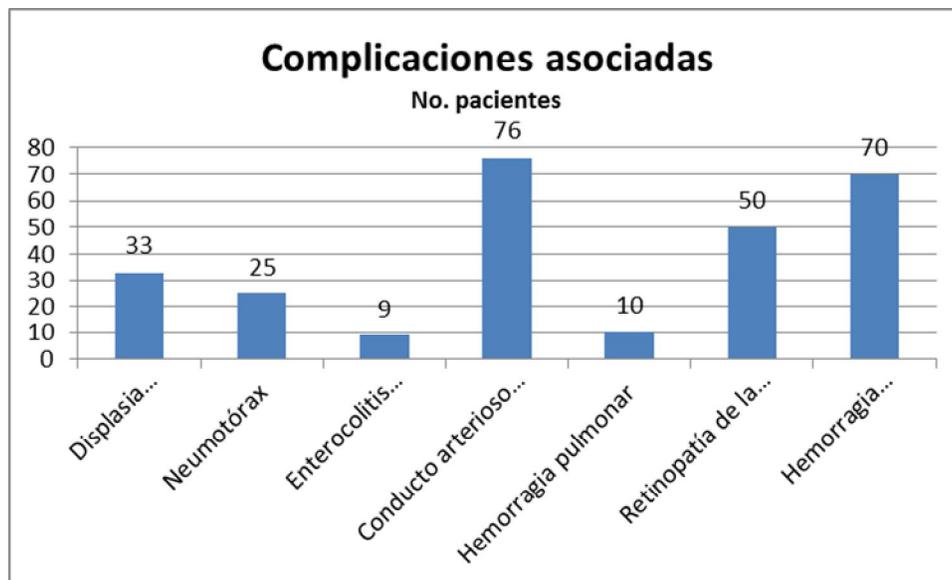


Gráfico 14. Desarrollo de complicaciones en la modalidad de rescate tardío

## DISCUSIÓN

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR), es secundario al desarrollo pulmonar incompleto. Su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional, presentándose en un 91% en los recién nacidos de 23 a 25 semanas de gestación (SDG), 88% en los de 26 a 27 SDG, 60 – 74% en los de 28 a 29 SDG, en un 30 - 52% en los 30 a 34 SDG y en un 5% en los mayores de 34 SDG. <sup>1-2</sup>

En este estudio realizado se identificaron 273 pacientes con SDR a los cuales se les había administrado surfactante, presentándose en relación a la edad gestacional en el 33% en los neonatos menores de 28 SDG o pretérminos extremos, en el 46% en los de 29 a 33 SDG y en el 21% en los mayores de 34 SDG o pretérminos tardíos.

La terapia de reemplazo con surfactante ha sido establecida como parte del manejo del SDR. Induce una mejoría inmediata en la oxigenación y en la aereación en la radiografía de tórax, reduce los requerimientos de oxígeno inspirado y ventilación, así como la incidencia de SDR, muerte, neumotórax, enfisema intersticial pulmonar y hemorragia intraventricular en los recién nacidos pretérmino. <sup>9-11</sup>

De manera general encontramos que la permanencia en el ventilador se presentó en un promedio de 17.03 días DE+/- 21.92, aunque faltaría el diseño de un estudio comparativo con un grupo control para determinar como tal esta variable; aunque la presencia de un resultado exitoso ( $FIO_2 < 50\%$  y  $PMVA < 7\text{cmH}_2\text{O}$  ó una presión de  $6\text{cmH}_2\text{O}$  en cpap para mantener una  $paO_2 > 50$  mmHg posterior a la última dosis administrada) fue mayor en el grupo de surfactante profiláctico (51 vs 34%).

Debemos hacer énfasis que la UMAE Hospital de Pediatría es un hospital de tercer nivel, un centro de referencia para diversas unidades de segundo nivel, por lo que la totalidad de las administraciones profilácticas y la gran mayoría de las de

rescate temprano no fueron realizadas en esta unidad, no así las administraciones de rescate tardío, que en su mayoría sí se llevaron a cabo en nuestra institución. Esta es una oportunidad de medir el apego a las recomendaciones a la Guía de práctica clínica y conocer si alguna falla en el apego contribuye a los resultados no exitosos.

En un metanálisis, el surfactante administrado dentro de los primeros 30 minutos después del nacimiento en los neonatos con alto riesgo, comparados con el tratamiento selectivo al tiempo de la falla respiratoria se asoció a una reducción significativa en el riesgo de neumotórax (RR 0.62, IC 0.42 – 0.89, NNT 47), enfisema intersticial pulmonar (RR 0.54, IC 0.36 – 0.82, NNT 40), muerte (RR 0.61, IC 0.48 - 0.77, NNT 22), de hemorragia intraventricular grado 3 o 4 (RR 0.19, IC 0.07 - 0.54) y la combinación de displasia broncopulmonar y muerte (RR: 0.85, IC: 0.76–0.95, NNT: 24).<sup>7,15</sup>

En este estudio pudimos identificar una menor incidencia de mortalidad con el uso del surfactante profiláctico (27%), comparado con el de rescate (35%), de igual forma la presencia de neumotórax, siendo del 7% comparado con el 15%, respectivamente. La incidencia de otras comorbilidades coexistentes en los recién nacidos pretérmino, tales como displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, retinopatía del prematuro y conducto arterioso permeable, no se disminuyó con el uso del surfactante profiláctico.

En otro metaanálisis, se demostró que la administración temprana comparada con la tardía disminuye la mortalidad neonatal (RR 0.87, IC 0.77- 0.99), el riesgo de neumotórax (RR 0.70, IC 0.59 -0.82), enfisema pulmonar intersticial (RR 0.63, IC 0.43 - 0.93), así como la incidencia de enfermedad pulmonar crónica o muerte a las 36 semanas de gestación (RR 0.84, IC 0.75- 0.93).<sup>19 -22</sup>. Nosotros sólo pudimos demostrar una menor proporción de neumotórax (7 vs 17%) y conducto arterioso permeable (30 vs 53%) con la modalidad de rescate temprano comparado con el tardío.

## CONCLUSIONES

- En el período de estudio en la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO del IMSS se identificaron 273 pacientes con síndrome de dificultad respiratoria, con un índice hombre: mujer de 1.4:1, una edad gestacional de 30.42 semanas DE+/- 3.12 y un peso al nacimiento fue de 1404 gramos DE+/- 583.1.
- La mortalidad se presentó el 32% de los casos. Entre las complicaciones inherentes a la prematurez y al síndrome de dificultad respiratoria el 28% de los casos desarrolló displasia broncopulmonar, el 12% neumotórax, el 12% enterocolitis necrosante, el 47% conducto arterioso permeable, el 10% hemorragia pulmonar, el 44% retinopatía del prematuro y el 59% de los casos hemorragia intraventricular.
- El uso de la terapia de reemplazo de surfactante se llevó a cabo en el 53% de los casos en la modalidad de rescate tardío. La terapia de reemplazo profiláctico se asoció a una menor frecuencia de mortalidad y neumotórax, no así de otras comorbilidades.
- La terapia de reemplazo de rescate temprano comparado con el tardío se asoció a una menor frecuencia de neumotórax y conducto arterioso permeable.
- La terapia de reemplazo profiláctico presentó la mayor proporción de resultados exitosos y el menor número de dosis administradas, no así de días de permanencia en el ventilador.
- Se requiere de otros estudios de tipo comparativo para determinar el riesgo relativo de las diversas comorbilidades, de igual forma se requiere realizar estudios que valoren el apego a las recomendaciones establecidas del uso de surfactante en las unidades de atención médica.

## ANEXOS

### Anexo 1

## INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“ EXPERIENCIA EN EL USO DE SURFACTANTE EN RECIÉN NACIDOS CON SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA ATENDIDOS EN LA UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA, CMNO DURANTE EL PERÍODO DE ENERO DE 2009 A DICIEMBRE DE 2011”		
Nombre del paciente:		
Número de afiliación:		
Fecha/ hora de nacimiento:		
Sexo:		
Unidad de envío:		
VARIABLES		
Edad gestacional		
Peso al nacimiento		
Edad a la administración del surfactante	Profiláctico	
	Rescate temprano	
	Rescate tardío	
Dosis administradas de surfactante		
Días de asistencia ventilatoria		
Egreso	Traslado	
	Domicilio	
	Defunción	
Complicaciones	Displasia broncopulmonar	
	Neumotórax	
	Enterocolitis necrosante	
	Conducto arterioso permeable	
	Hemorragia pulmonar	
	Retinopatía del prematuro	
	Hemorragia intraventricular	
Resultado exitoso	SI	NO

## Anexo 2

### Cronograma de Actividades

ETAPA	Octubre 2009	Noviembre 2009	Diciembre 2009	Enero 2010	Febrero 2010
Realización del Protocolo	X	X	X		
Corrección por los Asesores			X	X	
Presentación al Comité				X	
Recopilación de la información				X	X
ORDENAMIENTO DE DATOS				X	X
Almacenamiento de datos				X	X
Análisis y cálculos de los datos				X	X
Desarrollo del trabajo final de tesis					X
Control de calidad y revisión del desarrollo del trabajo por los asesores					X
Desarrollo del trabajo final con modificaciones					X
Autorización por los asesores					X
Entrega del Reporte final					X

## BIBLIOGRAFÍA

1. Warren J, Anderson J. Core Concepts: Respiratory Distress Syndrome. *NeoReviews*. 2009; 10: e351-e361.
2. Sweet D, Carnielli V, Greisen G, Hallaman M, Ozek E, Plavka R. et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2010 Update. *Neonatology* 2010; 97: 402–417
3. Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de dificultad respiratoria. Guía de Práctica Clínica. Instituto Mexicano del Seguro Social. Programa Sectorial de Salud 2007 – 2012.
4. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004454.
5. Donn S, Dalton J. Surfactant replacement therapy in the neonate: beyond respiratory distress syndrome. *Respiratory Care*. 2009; 54 (9): 1203- 1208
6. Joshi S, Kotecha S. Lung growth and development. *Early Human Development*. 2007; 83: 789- 794
7. Stevens T, Sinkin R. Surfactant Replacement Therapy. *Chest*. 2007; 131: 1577- 1582
8. Donn S, Dalton J. Surfactant Replacement Therapy in the Neonate: Beyond Respiratory Distress Syndrome. *Respiratory care*. 2009; 54 (9): 1203- 1208
9. Engle W. Surfactant- Replacement Therapy for Respiratory Distress in the Preterm and Term Neonate. *Pediatrics* 2008; 121: 419 – 432
10. Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 2: CD001079
11. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 2: CD000511
12. Corbet A, Bucciarelli R, Goldman S, Mammel M, Wold D, Long W. Decreased mortality rate among small premature infants treated at birth with a single dose of synthetic surfactant: a multicenter controlled trial. *American Exosurf Pediatric*

- Study Group I. *J Pediatr.* 1991; 118(2): 277–284
13. Liechty EA, Donovan E, Purohit D, 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
  14. Long W, Corbet A, Cotton R, et al. A controlled trial of synthetic surfactant in infants weighing 1250 g or more with respiratory distress syndrome. The American Exosurf Neonatal Study Group I and the Canadian Exosurf Neonatal Study Group. *N Engl J Med.* 1991; 325(24): 1696–1703
  15. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; 2: CD000510.
  16. D'Angio CT, Sinkin RA, Stevens TP, et al. Longitudinal, 15-year follow-up of children born at less than 29 weeks' gestation after introduction of surfactant therapy into a region: neurologic, cognitive, and educational outcomes. *Pediatrics* 2002; 110:1094–1102
  17. Sinn JK, Ward MC, Henderson-Smart DJ. Developmental outcome of preterm infants after surfactant therapy: systematic review of randomized controlled trials. *J Paediatr Child Health* 2002; 38:597–600
  18. Soll RF. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* (database online). 2000; 2
  19. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* (database online). 2000; 2: CD001456
  20. Gortner L, Wauer RR, Hammer H, et al. Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks' gestational age: a multicenter controlled clinical trial. *Pediatrics.* 1998;102(5): 1153–1160
  21. Escobedo MB, Gunkel JH, Kennedy KA, et al. Early surfactant for neonates with mild to moderate respiratory distress syndrome: a multicenter, randomized trial. *J Pediatr.* 2004; 144(6): 804–808
  22. Kendig JW, Ryan RM, Sinkin RA, et al. Comparison of two strategies for

- surfactant prophylaxis in very premature infants: a multicenter randomized trial. *Pediatrics*. 1998; 101(6): 1006–1012
23. Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 1996; 97: 48–52
  24. Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, et al. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infant with severe respiratory failure: Survanta in Term Infants Study Group. *J Pediatr* 1998; 132: 40–47
  25. Soll RF, Dargaville P. Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 2
  26. Auten RL, Notter RH, Kendig JW, et al. Surfactant treatment of full-term newborns with respiratory failure. *Pediatrics* 1991; 87:101–107
  27. Finer NN. Surfactant use for neonatal lung injury: beyond respiratory distress syndrome. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: S289–S297
  28. Greenough A. Expanded use of surfactant replacement therapy. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 635–640
  29. Glick PL, Leach CL, Besner GE, et al. Pathophysiology of congenital diaphragmatic hernia: III. Exogenous surfactant therapy for the high-risk neonate with CDH. *J Pediatr Surg* 1992; 27:866–869
  30. Whitsett JA, Weaver TE. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 2141–2148
  31. Stevens TP, Sinkin RA, Notter RH, et al. Alternative strategies for dispensing exogenous surfactant: drug cost implications and in vitro feasibility studies. *Hosp Pharm* 2004; 39: 338–345
  32. Armsby DH, Bellon G, Carlisle K, et al. Delayed compliance increase in infants with respiratory distress syndrome following synthetic surfactant. *Pediatr Pulmonol* 1992; 14: 206–213
  33. Reiningger A, Khalak R, Kendig JW, et al. Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 35 weeks' gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *J Perinatol* 2005; 25: 703–708
  34. Verder H, Agertoft L, Albertsen P, et al. Surfactant treatment of newborn infants

- with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure: a pilot study. *Ugeskr Laeger* 1992; 154:2136–2139
35. Escobedo MB, Gunkel JH, Kennedy KA, et al. Early surfactant for neonates with mild to moderate respiratory distress syndrome: a multicenter, randomized trial. *J Pediatr* 2004; 144:804–808
36. Stevens TP, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* (database online). 2004; 3.
37. Kattwinkel J, Robinson M, Bloom BT, et al. Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube. *J Perinatol* 2004; 24:360–365
38. Trevisanuto D, Grazzina N, Ferrarese P, et al. Laryngeal mask airway used as a delivery conduit for the administration of surfactant to preterm infants with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 2005; 87:217–220