



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"
SECRETARIA DE SALUD

EXPERIENCIA DEL USO DE SURFACTANTE
PULMONAR EXÓGENO NATURAL PROFILÁCTICO EN
EL NEONATO PRETÉRMINO EN EL HOSPITAL
"DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA
P R E S E N T A :
PABLO ANDRÉS DÁVILA ERQUICIA



ASESORA DE TESIS
DRA. MARINA GRISELDA LÓPEZ PADILLA

MÉXICO, D.F.

JUNIO 2009



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. Octavio Sierra Martínez
Director de Enseñanza y
Encargado de la Dirección de Investigación

Dr. Antonio Lavallo Villalobos
Profesor Titular del Curso

Dra. Marina Griselda López Padilla
Asesora de Tesis

Este trabajo de tesis con número de protocolo 21- 81- 2008 presentado por el alumno Pablo Andrés Dávila Erquicia se presenta en forma completa y con visto bueno por la División de Investigación a cargo de la Dra. Marina Griselda López Padilla, tutora principal de la tesis, con la fecha de 2 de junio del 2009 para su impresión final.

Dra. Marina Griselda López Padilla

Tutora principal

ÍNDICE

I.	<i>Antecedentes</i>	1
II.	<i>Marco de referencia</i>	11
III.	<i>Planteamiento del problema</i>	16
IV.	<i>Justificación</i>	16
V.	<i>Objetivo</i>	17
VI.	<i>Diseño</i>	17
VII.	<i>Material y métodos</i>	17
VIII.	<i>Validación de datos</i>	23
IX.	<i>Consideraciones éticas</i>	23
X.	<i>Resultados</i>	24
XI.	<i>Discusión</i>	34
XII.	<i>Conclusiones</i>	37
XIII.	<i>Referencias Bibliográficas</i>	39

AGRADECIMIENTOS

- *A Dios por permitirme llegar a este momento importante y alcanzar una meta más.*
- *A mi esposa Patty, por tu amor incondicional, apoyo invaluable y por ser una parte importante de mi vida.*
- *A mi hijito Julio Andrés por iluminar nuestras vidas.*
- *A mi familia por su gran apoyo, sacrificio y comprensión a lo largo de este tiempo.*
- *A todos los médicos adscritos por sus sabias enseñanzas.*

I. ANTECEDENTES.

El Síndrome de Distrés Respiratorio (SDR) o denominado también Enfermedad de Membrana Hialina tiene como causa principal del SDR el déficit de surfactante pulmonar. Las manifestaciones de la enfermedad son la consecuencia de la atelectasia alveolar difusa, el edema y la lesión celular producidos por la falta de surfactante. Posteriormente, las proteínas séricas que inhiben la función del surfactante se extravasan en los alvéolos. También contribuyen a la enfermedad el mayor contenido de agua, los mecanismos inmaduros de aclaramiento del líquido pulmonar, la falta de aposición alveolo-capilar y la reducida área de superficie para el intercambio de gases, condiciones que son típicas de la inmadurez pulmonar ¹.

Se presenta en el 1% de todos los embarazos. Ocurre en el 50% de los pacientes con edad gestacional entre 26 a 28 semanas y en menos del 30% en los niños nacidos entre la semana 30 a 31.

El SDR se presenta en un 42% en aquellos recién nacidos cuyo peso se encuentra entre 501 a 1,500 g, en el 71% en aquellos cuyo peso está entre 501 a 750 g, en el 54% en quienes pesan 751 a 1,000 g, 36% con peso entre 1,001 a 1,250 g y un 22% con peso entre 1,251 a 1,500 g.

El SDR ocurre de forma rara en el prematuro tardío (34 a 36 semanas de edad gestacional), aunque esta población representa el 7% de todos los prematuros³.

Clínicamente SDR se presenta con un compromiso respiratorio temprano, cianosis, quejido, retracción intercostal, taquipnea. La falla respiratoria puede progresar y en esta situación está indicada la realización de análisis de gases

arteriales, el diagnóstico puede confirmarse con una placa de Rx. de tórax, con la clásica apariencia de vidrio despulido y broncograma aéreo ¹.

Radiológicamente, el SDR se clasifica en 4 grados: grado I: broncograma aéreo que no rebasa la silueta cardíaca, con un infiltrado reticulogranular difuso; grado II: infiltrado reticulogranular difuso, con broncograma aéreo que rebasa la silueta cardíaca; grado III: infiltrado reticulogranular difuso moderado que no alcanza a borrar la silueta cardíaca con un broncograma aéreo que rebasa los dos tercios externos de los campos pulmonares; y grado IV infiltrado reticulogranular severo que borra la silueta cardíaca, presentando la imagen de vidrio despulido².

En 1959, poco tiempo después de que se había identificado el surfactante como crítico para mantener la distensión pulmonar a presiones transpulmonares bajas, Avery y Mead reportaron que los extractos provenientes de los pulmones de niños prematuros con SRD carecían de baja tensión superficial⁴.

Luego de varios intentos fallidos para tratar infantes con SDR mediante la administración de surfactante en aerosol, se demostró que la administración intratraqueal de surfactante recuperado de los espacios aéreos de pulmones de animales maduros, mejoraba la expansión pulmonar y la ventilación en animales prematuros⁵.

El potencial clínico del tratamiento para el SDR fue demostrado por Fujiwara y colaboradores en 1980, utilizando un surfactante preparado de extracto de solvente orgánico de pulmón bovino para tratar 10 neonatos con enfermedad severa⁶.

Algunos estudios controlados, pequeños y aleatorizados, probaron surfactantes preparados de lavado alveolar bovino o de líquido amniótico humano y demostraron una disminución significativa de la frecuencia de neumotórax y muerte en 1985. Otros estudios multicéntricos subsecuentes reportaron descenso del número de muertes y complicaciones del SDR por lo que la investigación y utilización del surfactante en forma amplia empezó en 1989. En 1990 se aprobó un surfactante sintético para el tratamiento del SDR en Estados Unidos y uno de origen animal se aprobó en 1991. Estos surfactantes representaban una nueva clase de medicamentos desarrollados específicamente para neonatos prematuros.

Surfactante natural y surfactantes de uso clínico

La composición de surfactante aislado de alvéolos en mamíferos saludables por lavado es generalmente constante en todas las especies. El surfactante natural contiene aproximadamente fosfolípidos en el 80%, lípidos neutros en 8% y proteínas en 12% (cerca de la mitad de la proteína es específica para el surfactante y la otra mitad es la proteína derivada del plasma o tejido pulmonar). Los principales tipos de fosfolípidos presentes en el surfactante son los siguientes: 60% de compuestos de fosfatidilcolina saturada (mas del 80% de la cual es dipalmitoilfosfatidilcolina), 25% compuestos de fosfatidilcolina insaturada y 15% fosfatidilglicerol y fosfatidilinositol. Se han identificado cuatro proteínas asociadas a surfactante: SP-A, SP-B, SP-C y SP-D. Todas estas son sintetizadas y secretadas por las células alveolares tipo II, a pesar de que el RNA mensajero para las diferentes proteínas se ha detectado en otros tipos de células en las vías respiratorias, tales como las células clara. El monómero de SP-A es una proteína glicosilada variable de 28

a 36 kd, que en su estadio nativo forma un agregado multímero de cerca de 650 kd. Esta proteína funciona junto con otras proteínas de surfactante y lípidos para mejorar las propiedades de superficie y regular las vías de secreción de surfactante y recaptación a través de los receptores en las células tipo II y macrófagos. Se ha observado que puede también tener un rol en la defensa del pulmón del huésped, por que este puede funcionar como una opsonina, aumentando la migración de los macrófagos, y ligando a los organismos a través de receptores de carbohidratos. SP-B y SP-C son proteínas marcadamente lipofílicas de 8 y 4 Kd respectivamente, esto facilita la absorción y la diseminación de lípidos para formar una capa de surfactante⁵.

Las proteínas del surfactante SP-A y SP-D son oligómeros hidrófilos, y son parte de la familia de proteínas de defensa del huésped, jugando un rol en la respuesta inmune, ligando microorganismos y modulando la función de los leucocitos como quimiotaxis, citocinas, y fagocitosis. SP-A es la más abundante de las proteínas del surfactante (SPs) y facilita la formación de agregados de surfactante acuoso, incluyendo la mielina tubular. SP-D no está involucrado en las propiedades biofísicas del surfactante pulmonar, pero juega un rol en la recaptación y reciclaje⁷.

Los surfactantes disponibles para uso clínico son de dos tipos: Surfactante preparado de pulmones de mamíferos y surfactantes sintéticos. Los surfactantes preparados de animales tienen una composición de fosfolípidos similar a la del surfactante natural, ellos contienen algo de SP-B y SP-C, pero no contienen SP-A. El surfactante desarrollado en el Japón, como Surfacten y posteriormente probado y aprobado para su utilización en los Estados Unidos como Survanta (beractan, Ross Laboratorios, Columbus, Ohio) es preparado

a base de pulmón de bovino. La dipalmitoilfosfatidilcolina, el ácido palmítico y los triglicéridos son agregados para aumentar sus propiedades de superficie del extracto. Las propiedades de superficie de los solventes orgánicos extraídos de los tejidos de pulmón se pueden incrementar removiendo lípidos neutrales por cromatografía como se realizó con Curosurf (Poractant Alfa, Cheisie, Farmaceutici, Parma Italia). Los surfactantes que no requieren suplementación o remoción de sus componentes pueden ser hechos de extractos de solventes orgánicos de líquido de lavado alveolar.

Se han evaluado dos surfactantes sintéticos en estudios clínicos de gran amplitud. En Inglaterra se ha probado una mezcla 7:3 de dipalmitoilfosfatidilcolina y fosfatidilglicerol; mientras que otra mezcla de dipalmitoilfosfatidilcolina, hexadecanol y tiloxapol (Exosurf) fue aprobada para su uso en los Estados Unidos y muchos otros países. Estos surfactantes sintéticos contienen como principal fosfolípido activo superficial del surfactante a la dipalmitoilfosfatidilcolina y otros componentes que facilitan la adsorción superficial.

Las dosis y técnicas de administración de surfactante fueron desarrolladas empíricamente, basadas en la experiencia con modelos animales de SDR. La dosis usual ha sido de 100 mg por kilogramo de peso corporal (rango de 50 a 200). La suspensión de surfactante se debe entregar directamente en las vías aéreas dividida en alícuotas a través de un tubo endotraqueal. Se han utilizado diversos protocolos para posicionar a los prematuros y conseguir una distribución razonablemente uniforme del surfactante en los alvéolos. El procedimiento de instilación es generalmente bien tolerado por los neonatos muy enfermos debido a que la alta presión utilizada por la ventilación mecánica

empuja el líquido rápidamente dentro de los pulmones. Sin embargo, la instilación traqueal de 3 a 5 ml de la suspensión por kilogramo puede causar desaturación y bradicardia a través de efectos combinados de obstrucción aguda de la vía aérea por el fluido y reflejo vagal por el manejo de la cabeza y cuello de los neonatos. Por lo anterior, la instilación de surfactante en los pulmones de neonatos que están recibiendo ventilación mecánica con baja presión resulta frecuentemente en obstrucción aguda de la vía aérea.

Ensayos clínicos

Sin lugar a dudas, el empleo de surfactante en neonatos pretérminos ha causado gran interés en el ámbito del cuidado neonatal, motivo por el cual se han realizado varios estudios clínicos, cabe mencionar más de 35 estudios aleatorizados y controlados realizados entre 1985 a 1992.

Se han evaluado dos estrategias para el uso de surfactante: una estrategia incluyó tratar prematuros con alto riesgo de SDR en la sala de parto aunada al inicio de respiración y resucitación, la otra estrategia involucró el manejo de prematuros a las 2 a 24 horas después de realizado el diagnóstico de SDR. El tratamiento en la sala de parto se refiere como prevención o tratamiento profiláctico debido a que el objetivo es prevenir tanto el SDR como cualquier lesión del pulmón del prematuro deficiente de surfactante que podría resultar de la ventilación mecánica.

Estos meta-análisis también evaluaron los surfactantes sintéticos y naturales en forma separada. El riesgo de muerte a los 28 días de edad fue de 0.6 para los 4 análisis. Con el surfactante, se obtuvo una disminución absoluta de la mortalidad por cualquier causa de 30 a 40%. En 1989 se encontró un descenso de la mortalidad de 8.5% y en 1990 fue de 6.3% en los Estados

Unidos, esto atribuido principalmente a menos muertes de causa respiratoria entre los neonatos prematuros.

Las complicaciones más frecuentes del SDR tipo I, son los Síndromes de Fuga aérea (Neumotórax y Enfisema pulmonar intersticial) y la Enfermedad Pulmonar Crónica, llamada Broncodisplasia.

El tratamiento con Surfactante resulta en una notable disminución de neumotórax y otros Síndromes de Fuga Aérea, con una tendencia a ser mayor la disminución con Surfactante de origen animal.

La incidencia de Broncodisplasia Pulmonar, no fue consistentemente menor, aunque fue reducida en estudios individuales. El problema con la incidencia de Broncodisplasia Pulmonar, es lo poco serio, que la enfermedad pulmonar no siempre es cuantificada. Muchos prematuros requieren oxígeno y presentan algunos anormalidades radiológicas a los 28 días de vida, pero no requieren oxígeno o algún tratamiento para la enfermedad pulmonar al momento del alta. Otro problema es que muchos recién nacidos prematuros tratados con Surfactante sobreviven, y estos tienen más riesgo de padecer Broncodisplasia Pulmonar. La única complicación consistente del tratamiento con factor Surfactante es la hemorragia pulmonar, mas frecuente en recién nacidos muy pequeños y esta puede ocurrir tras muchas horas después de un tratamiento exitoso. Aunque la hemorragia pulmonar se asociado a la persistencia del conducto arterioso (PCA), su causa no se conoce, y no se puede prevenir.

Una esperanza inicial era que al incrementar la estabilidad cardiopulmonar y la oxigenación , resultado del tratamiento con Surfactante, podría proteger al recién nacido pretermino de complicaciones no pulmonares de la prematuridad, como ser persistencia del conducto arterioso (PCA), hemorragia

intraventricular severa, Enterocolitis necrozante, Desafortunadamente el tratamiento no disminuye de forma consistentemente la frecuencia de la persistencia de conducto arterioso, o Hemorragia intraventricular severa, La disminución significativa de la hemorragia intraventricular en recién nacidos con SDR tratados con surfactante sintético resulta de los efectos benéficos del surfactante en Recién nacidos, mas grandes, una población que no esta en alto riesgo de sufrir dicha complicación Una extensa disminución de la hemorragia intraventricular después de la administración de surfactante ha sido reportada en estudios individuales. Se sugiere que otros aspectos del cuidado neonatal interactúan con la terapia del Surfactante y que esto influye en la incidencia de la hemorragia intraventricular⁵.

Surfactante profiláctico es administrado a los recién nacidos que son considerados que están en alto riesgo de desarrollar SDR. El riesgo de SDR incrementa con la disminución de la edad gestacional.

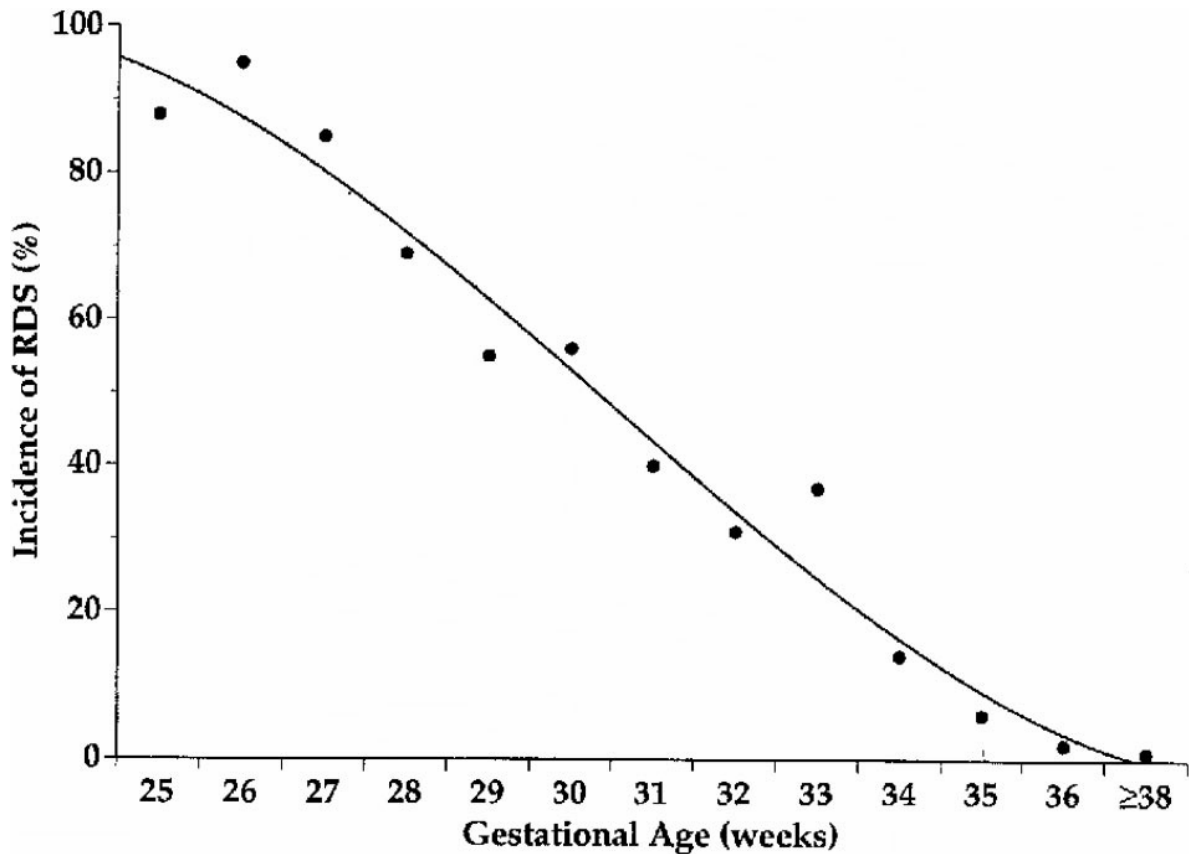


Figura 1. Incidencia de SDR disminuye con el incremento de la edad gestacional⁷.

Factores como la Diabetes Mellitus gestacional, raza blanca, sexo masculino, asfixia perinatal, y la sepsis incrementan el riesgo de SDR, mientras que la administración esteroide antenatal, y la ruptura prolongada de membranas disminuyen el riesgo. En General hay hasta un 60% de probabilidad de desarrollar SDR en los recién nacidos < 29 semanas de edad gestacional.

Recién Nacidos con Síndrome de distres respiratorio (SDR).

Tratamiento temprano de rescate vs. Terapia tardía de rescate: Para recién nacidos que están en menos riesgo de desarrollar SDR, como aquellos que nacen después de la semana 28-30 de edad gestacional, tratamiento profiláctico con surfactante puede resultar en sobretratamiento en ≥ 35% de

los pacientes. Para estos recién nacidos, la terapia selectiva con surfactante, tanto temprana en

El curso de SDR o al tiempo en que se presenta falla respiratoria es apropiado.

Un régimen usando múltiples dosis de surfactante, es requerido y tiene ventajas por encima de un régimen de dosis única. Terapia selectiva de surfactante puede subdividirse en dos estrategias, temprana y tardía.

Administración temprana de surfactante es suministrada a los recién nacidos sintomáticos a las pocas horas de nacido, poco después del inicio de los síntomas respiratorios, frecuentemente antes de la necesidad de intubación endotraqueal para tratar la falla respiratoria.

Terapia tardía surfactante, es definida como la administración de surfactante en o cerca de la falla respiratoria establecida, cuando el recién nacido requiere intubación y ventilación mecánica para mantener una adecuada oxigenación.

Terapia selectiva temprana de surfactante comparada con terapia tardía ofrece la ventaja que restablecer las reservas de surfactante antes que la inflamación pulmonar inactive el contenido de proteínas del surfactante nativo, causando un peor intercambio de gases.

Tratamiento con surfactante sin ventilación mecánica.

El surfactante es administrado a los pacientes generalmente poco después de la intubación endotraqueal, y de la iniciación de la ventilación mecánica. La ventilación mecánica causa daño pulmonar agudo debido al barotrauma y volutrauma llevando a inflamación pulmonar y peor evolución del SDR. La administración del factor surfactante a través de la vía endotraqueal ofrece potenciales beneficios en la terapia de reemplazo de surfactante sin el riesgo de daño pulmonar agudo por ventilación mecánica. Entre los recién nacidos

que presenten SDR en forma temprana (En aquellos que requieran una fracción inspirada de oxígeno $< 40\%$), la administración de surfactante a través de la vía endotraqueal con una rápida extubación a CPAP nasal reduce tanto la necesidad de ventilación mecánica para más de 40% y la incidencia de neumotórax⁷.

II. MARCO DE REFERENCIA.

Los diversos preparados tensioactivos disponibles y que se han empleado en la profilaxis y tratamiento del SDR, pueden clasificarse como naturales, si son extraídos de pulmones de mamíferos, fundamentalmente de vacas y cerdos (mediante diversas técnicas de lavado bronco alveolar , triturado, y centrifugado entre otras) y los sintéticos (Formulados base de ciertos Fosfolipidos y otros lípidos complejos en proporciones similares a los contenidas en los surfactantes naturales) los preparados naturales contienen proteínas específicas (SPB-SPC) mientras que los sintéticos no las contienen⁸.

Inicialmente el Surfactante fue administrado entre las 6 y las 24 hrs. (Estrategia de Rescate). Después del nacimiento, cuando el diagnóstico Síndrome de Distres Respiratorio severo, puede ser hecho con certeza, en contraste la administración temprana en la sala de parto, se había considerado optima solo si el recién nacido respiraba o se administraba presión positiva previa. La administración en la sala de partos (estrategia profiláctica) fue basada en información, de estudios de animales prematuros tratados con surfactante, demostrando el daño del epitelio de las vías respiratorias con ventilación mínima en pulmones con deficiencia de Surfactante. Las dos estrategias de tratamiento, fueron comparadas en tres estudios independientes usando diferentes Surfactantes. La eficacia de las dos estrategias de tratamiento fue similar en un estudio que incluía 50 recién nacidos que fueron tratados en la sala de partos y 50 que fueron tratados en promedio a las 3.7 hrs. de nacidos. En otro pequeño estudio, en recién nacidos de menos de 30 semanas de edad gestacional , de los 62 recién nacidos tratados en la sala de partos(

Estrategia profiláctica), tuvieron una incidencia alta para Enfermedad Pulmonar Crónica, a los 28 días de vida , que los 60 recién nacidos tratados a las 2.9 hrs. En un tercer estudio de 157 recién nacidos muy prematuros de < 26 semanas de edad gestacional peso promedio al nacimiento de 780 g) el rango de mortalidad en 72 recién nacidos tratados para SDR a las 5.6 hrs. de vida fue 46%, comparado con un 25% en 85 recién nacidos tratados en la sala de parto (P<0.01).

En estudios más recientes el tratamiento para el SDR se da entre las 2 a 4 hrs. de edad y el tratamiento en la sala de parto (Estrategia profiláctica) se administraba después de iniciar la estabilización, alrededor de los 15 minutos nacidos. En relación al tiempo las dos estrategias se acercan una a la otra.

Tratamiento de 1346 recién nacidos con alto riesgo de cursar con SDR, a las 2 horas de vida, fue comparado con un tratamiento selectivo de 1346 recién nacidos randomizados a recibir tratamiento solo si se desarrolla enfermedad severa a las 3 hrs. Resultado en un pequeño pero significativo 6% mas bajo de riesgo de muerte o dependencia de oxígeno.

Por que instilar un volumen relativamente importante en la vía aérea, puede complicar la resucitación del recién nacido una recomendación general y razonable es tratarlos inmediatamente en cuanto aparezcan signos clínicos de SDR⁵.

Esperar a que la enfermedad progrese antes de empezar el tratamiento, para establecer un diagnostico mas firme, tiende a minimizar la eficacia del tratamiento. Tratamiento e la sala de parto (Estrategia profiláctica) debe de estar reservado a recién nacido pequeños con alto riesgo de padecer síndrome

de distres respiratorio, y debe de ser administrado por una persona con experiencia en reanimación neonatal y administración de Surfactante⁵.

El reemplazo de surfactante fue establecido como una terapia segura y efectiva para deficiencia del mismo relacionado con la prematurez a principios de los noventa. Revisiones sistemáticas de estudios controlados randomizados han confirmado que el uso del factor surfactante reduce los requerimientos de oxígeno inspirado y de ventilación asistida, así como también la incidencia de SDR, muerte, neumotórax y enfisema intersticial pulmonar⁵.

Estudios de surfactante han incluido recién nacidos prematuros entre la semana 23 y la 34 de edad gestacional y/o con peso al nacimiento entre 500 y 2000 g. Aunque el foco de muchos estudios especialmente estudios de prevención han sido sobre recién de menos de 30 semanas de edad gestacional y/o con peso al nacimiento menor de 1250 g. Los resultados de subgrupos de análisis de estos estudios han indicado que la terapia con surfactante reduce los rangos de mortalidad en forma más efectiva en recién nacidos con menos de 30 semanas o con peso menor a 1250 g. y más frecuentemente en recién nacidos masculinos⁹.

La incidencia de otras morbilidades coexistentes en el recién nacido pretermino tales como broncodisplasia pulmonar, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrozante, infección nosocomial, retinopatía del prematuro y persistencia del conducto arterioso, no han cambiado con el reemplazo de surfactante. La incidencia de hemorragia pulmonar en menores de 27 semanas de edad gestacional esta aumentada. El reemplazo de surfactante reduce la incidencia de neumotórax, enfisema pulmonar intersticial, y el resultado

combinado entre ambos bronco-displasia y muerte comparados con el no reemplazo de surfactante. Estos hallazgos sugieren que el daño pulmonar es reducido después del reemplazo de factor surfactante. El reemplazo de factor surfactante es también efectivo en recién nacidos grandes y más maduros con síndrome de dificultad respiratoria establecido, comparado con controles con peso y edad gestacional similar. Recién nacidos prematuros más grandes y maduros tratados con surfactante tienen una incidencia más baja de muerte (3.4% vs. 6.7%; riesgo relativo [RR]: 0.56; 95% intervalo de confianza [CI]: 0.35-0.88 número necesario en tratar [NNT]: 33) y broncodisplasia (5.8% vs. 10%; RR: 0.57; 95% CI: 0.40-0.81; NNT 25).⁹

El uso de surfactante profiláctico ha sido bien documentado en por lo menos 8 estudios clínicos randomizados englobando más de 2500 recién nacidos prematuros. En un metaanálisis de estos estudios, surfactante profiláctico administrado 30 minutos después del nacimiento en recién nacidos que están en un riesgo alto de desarrollar SDR comparado con un tratamiento selectivo tardío al tiempo de presentarse falla respiratoria es asociado con una reducción significativa de riesgo de neumotórax ([RR], 0.62; 95% [CI], 0.42 a 0.89), enfisema pulmonar intersticial (RR, 0.54; 95% CI, 0.36 a 0.82), muerte (RR, 0.61; 95% CI, 0.48 a 0.77) y grado 3 y 4 de hemorragia intraventricular (RR, 0.19; 95% CI, 0.07 a 0.54).

Si bien el metaanálisis no mostró una reducción en general en el riesgo de Broncodisplasia entre los sobrevivientes, el riesgo de muerte o broncodisplasia entre los infantes con menos de 30 semanas de edad gestacional se redujo (RR, 0.87; 95% CI, 0.77 a 0.97)¹⁰. El surfactante profiláctico es considerado seguro en pacientes tratados y sujetos de control teniendo rangos similares en

enterocolitis necrozante, retinopatía del prematuro y persistencia del conducto arterioso. A lo largo en el seguimiento del neurodesarrollo el tratamiento con surfactante en el periodo neonatal no esta asociado con un incremento del daño neurológico. Basado en los metaanálisis, el número que se necesita tratar con surfactante profiláctico para prevenir una muerte es de 7, haciendo de la terapia profiláctica con surfactante sea una de las más efectivas en Neonatología.¹⁰

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es la experiencia que se tiene en el Hospital Dr. Manuel Gea González con respecto a la evolución clínica que presentaron los recién nacidos prematuros con SDR y la administración de surfactante pulmonar exógeno de manera profiláctica?

IV. JUSTIFICACIÓN.

El recién nacido prematuro sigue siendo uno de los principales problemas de atención en las salas de cuidados intensivos neonatales y dentro de las principales patologías que se presentan se encuentra el SDR, lo cuál es un gran problema de salud en estos pacientes causando alta mortalidad dentro de este grupo. Dentro de las terapéuticas empleadas se encuentra la administración de surfactante exógeno natural, una de las estrategias de administración es aquella que se realiza dentro de la sala de parto en los primeros 30 minutos de vida extrauterina, lo cuál se conoce como administración profiláctica, para lo cuál se han realizado diversos estudios que justifican su administración, disminuyendo la severidad de la patología así como complicaciones de la misma.

En el Hospital General Dr. Manuel Gea González se ha adoptado esta modalidad de administración, por lo que el objetivo es conocer la evolución de los pacientes a quienes se administró esta terapia así como evaluar el impacto en los mismos.

V. OBJETIVO.

Determinar por medio de la revisión de expedientes la evolución de los recién nacidos prematuros con SDR a los cuales se les aplicó surfactante pulmonar de manera profiláctica en la unidad Toco-quirúrgica del Hospital General Dr. Manuel Gea González en un periodo entre junio del 2006 a junio del 2008.

VI. DISEÑO.

- a) Descriptivo.
- b) Observacional.
- c) Retrospectivo
- d) Transversal.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS.

7.1 Universo de estudio.

Expedientes de recién nacidos prematuros entre las 26 a 34 semanas de edad gestacional y con un peso entre 600 a 2200 g, a los cuales se les haya aplicado como tratamiento profiláctico surfactante natural exógeno en la unidad quirúrgica durante los primeros 15 a 30 minutos de vida extrauterina en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, en un periodo comprendido entre junio del 2006 a junio del 2008.

7.2 Tamaño de la muestra.

Todos los expedientes de recién nacidos prematuros a los cuales se les haya aplicado como tratamiento profiláctico surfactante natural exógeno en la unidad quirúrgica del en los neonatos pretérminos atendidos en el Hospital “Dr. Manuel Gea González” de junio del 2006 a junio del 2008.

7.3 Criterios de Inclusión.

- Expedientes completos de Recién nacidos prematuros a los cuales se les hayan aplicado como tratamiento profiláctico surfactante natural exógeno.

7.2 Criterios de exclusión.

- Expedientes incompletos.
- Presencia de escape aéreo o de malformaciones del sistema respiratorio del recién nacido.
- Malformaciones mayores y/o fenotipo sugerente de trisomias (13, 18, 21) del recién nacido.
- Recién nacidos con hidrops fetal.

7.5 Definición de variables

Independientes.		Dependientes.	
Variable		Variable	
- Sexo	Nominal	Complicaciones después de la administración del surfactante	Nominales
- Edad gestacional	Intervalos		
- Peso al nacer.	Ordinal	Modalidad de ventilación	Ventilación mecánica o CPAP nasal.
- Calificación de Apgar al minuto y a los 5 minutos.	Ordinal		
- Retinopatía del prematuro.	Nominal		
- Sepsis neonatal	Nominal		
- Administración de esteroides a la madre	Nominal		
- Hemorragia intracraneal	Nominal		
- Enterocolitis necrozante	Nominal		
- Amenaza de aborto	Nominal		
- Preclampsia	Nominal		
- Eclampsia	Nominal		
- PCA	Nominal		
- DBP	Nominal		
- Neumotórax	Nominal		
- Enfisema intersticial pulmonar	Nominal		
- Tiempo de intubación	Ordinal		

7.6 Descripción de procedimientos.

1. Acudimos a la subdirección de Pediatría donde se solicitó el libro de censos del servicio de Neonatología de cada año correspondiente, se inició por el año 2006 en el mes de junio. Se procedió a captar los números de expedientes a los cuales ingresaron a la Terapia Intensiva.

2. Una vez con los números de expedientes conocidos, nos dirigimos al Archivo de expedientes del Hospital General Dr. Manuel G. González para obtener los expedientes. Primero se revisó cuales expedientes se registró la administración de surfactante de manera profiláctica, así también se revisó que estén completos, que no falten datos los cuales buscamos.

3. Una vez seleccionados aquellos que estuvieron completos, procedemos a captarlos en nuestra hoja de captura de datos, realizamos el análisis de los mismos y la verificación de los resultados, comparación con la literatura. Llevaremos a cabo una discusión con nuestro investigador responsable y con personas que conozcan sobre el tema y plasmaremos nuestros resultados.

7.7 Hoja de captura de datos.

Hoja de recolección de datos

Fecha de nacimiento:
Edad gestacional :
Peso al nacer :
Sexo :
Registro Exp. :

Amenaza de aborto		
Preeclampsia		
Eclampsia		
Infecciones de la 2 da mitad		
Ruptura prematura de membranas		
Amenaza de aborto		
Administración de esteroides prenatales		
Dosis profiláctica y dosis subsecuentes		

Co-morbilidades asociadas	SI N	O
Enterocolitis Necrozante		
Displasia broncopulmonar		
Sepsis Neonatal		
Retinopatía del prematuro		
Persistencia del conducto arterioso		
Hemorragia intracraneal		
Neumotorax		
Enfisema intersticial pulmonar		
Complicaciones después de la administración	Hemorragia pulmonar	Sd. Fuga aérea
Modalidad de ventilación	CPAP :	VM:
Tiempo de intubación	Días:	

7.8 Calendario.

- 1.- Revisión bibliográfica 12 hrs. Mes (es)
- 2.- Elaboración del protocolo: 12 hrs. Mes (es)
- 3.- Obtención de la información. 12 meses (es)
- 4.- Procesamiento y análisis de los datos. 12 hrs. mes(es)
- 5.- Elaboración del informe técnico final. 12 mes(es)
- 6.- Divulgación de los resultados 12 hrs. Mes (es)

Fecha de inicio: Nov 2008. Fecha de terminación: Febrero de 2009

7.9 Recursos.

Recursos Humanos.

Investigador: Pablo Andrés Dávila Erquicia.

Actividad Elaboración de protocolo, revisión de bibliografía, recolección de datos, análisis y presentación de resultados

Número de horas por semana 3 hrs. Semanales.

Investigador: Marina Griselda López Padilla

Actividad Elaboración y revisión del protocolo, supervisión de recolección de datos

Número de horas por semana 1 hrs. semanales

Recursos materiales.

Los recursos que se requiere adquirir son: Expedientes clínicos, lápiz, pluma,

papel, computadora con paquete Word, Excel y paquete de análisis estadístico SSPS 13, impresora.

7.9.3 Recursos financieros.

Cargo	Sueldo neto mensual	Sueldo por hora	Horas invertidas en protocolo por mes	Total recurso utilizado al mes	Total recurso durante el protocolo
Residente 3er año	\$9,886.00	\$62.00	24 hr.	\$ 1488	\$ 2976
Adscrito pediatría	\$20,000.0	\$ 1 2 5 . 0	4 hr.	\$ 750	\$ 1500
				Total	\$ 4476

Total recursos humanos	Materiales, reactivos y procedimiento	Equipo	Mantenimiento	Servicios Generales	Total
\$ 4476	\$ 100	\$	\$		\$ 4576

Fuente de recursos: Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

VIII. VALIDACIÓN DE DATOS.

Se utilizará estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión:

Rango, media, desviación estándar, proporciones o porcentajes.

IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo,

No requiere consentimiento informado.

X. RESULTADOS.

Se revisaron un total de 181 expedientes de pacientes recién nacidos que ingresaron a la terapia intensiva neonatal en un periodo comprendido entre junio del 2006 a junio del 2008. De los 152 recién nacidos, a 46 de ellos se les administró surfactante natural exógeno de manera profiláctica. 20 pertenecieron al género femenino y 26 al masculino, con una relación de 1:1.3. (Gráfica No 1). Se agruparon de acuerdo a la edad gestacional según la valoración de Capurro y Ballard modificado en 10 subgrupos, los cuales van desde la semana gestacional 26 hasta la 35, teniendo un mayor número de pacientes en la semana 30, 32 y 33 representando el 47.7% del total de pacientes, le sigue en frecuencia la semana 31 y 34 con un 13%, la semana 26 con un 10.8%, semana 28 con 6.5%, semana 27 con un 4.3% y por ultimo las semanas 29 y 35 con un 2.1% cada una. promedio de 30 semanas de edad gestacional con mínimo de 26 semanas y un máximo de 35 (Tabla 1 y grafica 2).

Gráfica No 1. Recién nacidos prematuros por género

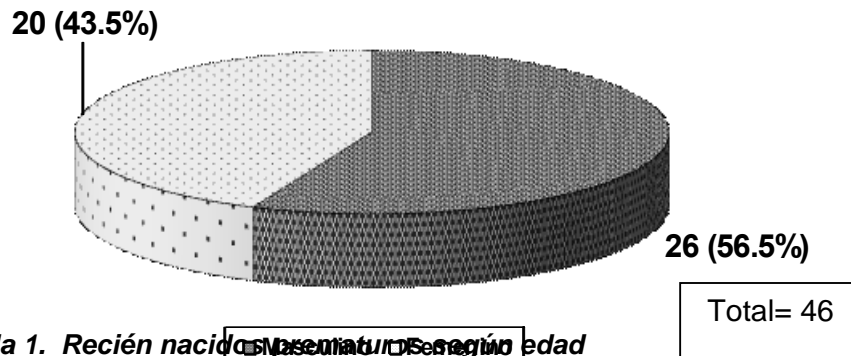
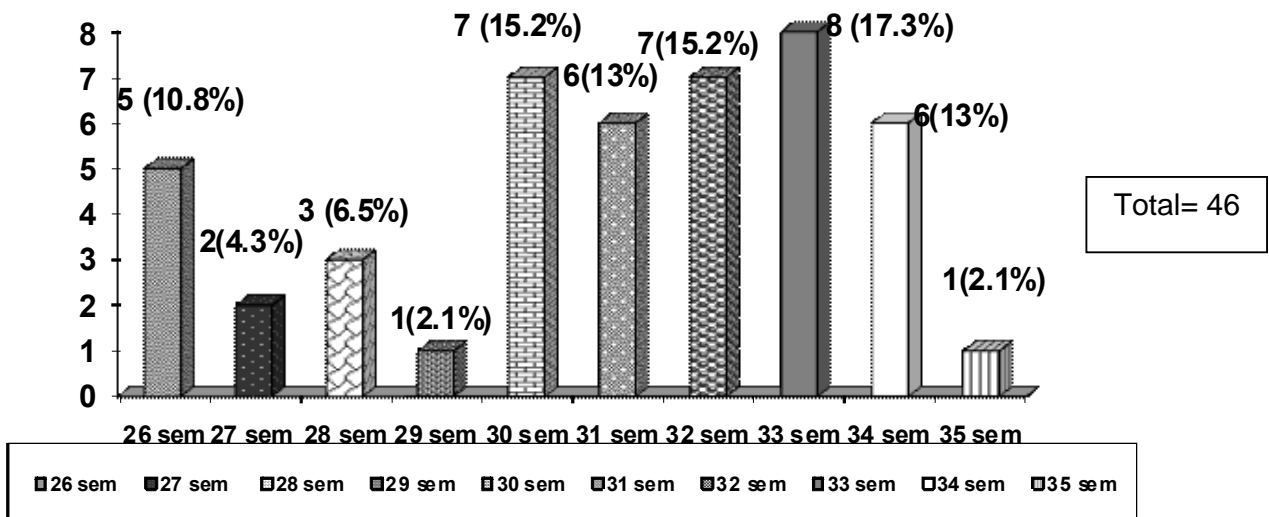


Tabla 1. Recién nacidos prematuros según edad gestacional

EDAD GESTACIONAL (Semanas)	Número	Porcentaje (%)
26 semanas	5	10.8
27 semanas	2	4.3
28 semanas	3	6.5
29 semanas	1	2.1
30 semanas	7	15.2
31 semanas	6	13.0
32 semanas	7	15.2
33 semanas	8	17.3
34 semanas	6	13.0
35 semanas	1	2.1
Total	46	100%

Gráfica No 2. Recién nacidos prematuros según edad gestacional

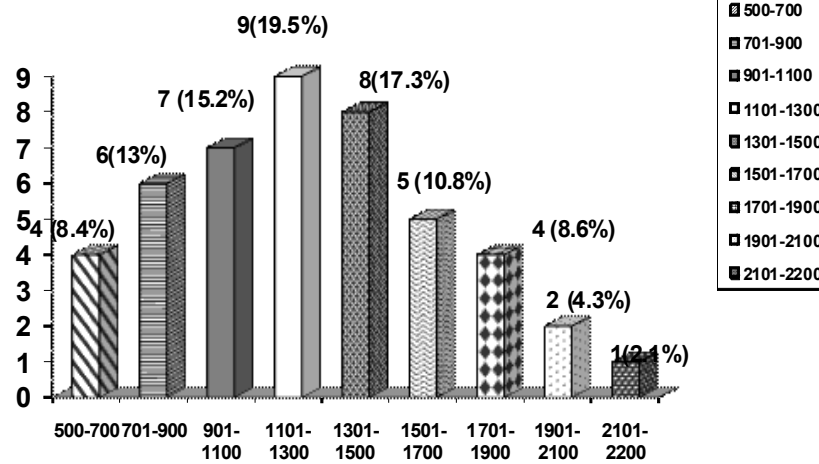


De acuerdo al peso de los prematuros al nacimiento, se clasificaron en 9 grupos, siendo el rango de 700 g - 2200 g, con un promedio de 1.261 g. El mayor número de pacientes se encontraron en el grupo de 1101 a 1300 g de peso y llama la atención que 13 prematuros fueron de peso extremadamente bajo al nacer (< 1000g). (Tabla 2 y Gráfica 3)

Tabla 2. Prematuros según peso al nacimiento

Peso al nacimiento	Número	Porcentaje (%)
500-700	4	8.6
701 - 900 g	6	13
901 – 1100 g	7	15.2
1101 - 1300 g	9	19.5
1301 – 1500 g	8	17.3
1501 – 1700 g	5	10.8
1701 – 1900 g	4	8.6
1901 – 2100 g	2	4.3
2101 – 2200 g	1	2.1
Total	46	100

Gráfica No 3. Recién nacidos prematuros según peso al nacimiento



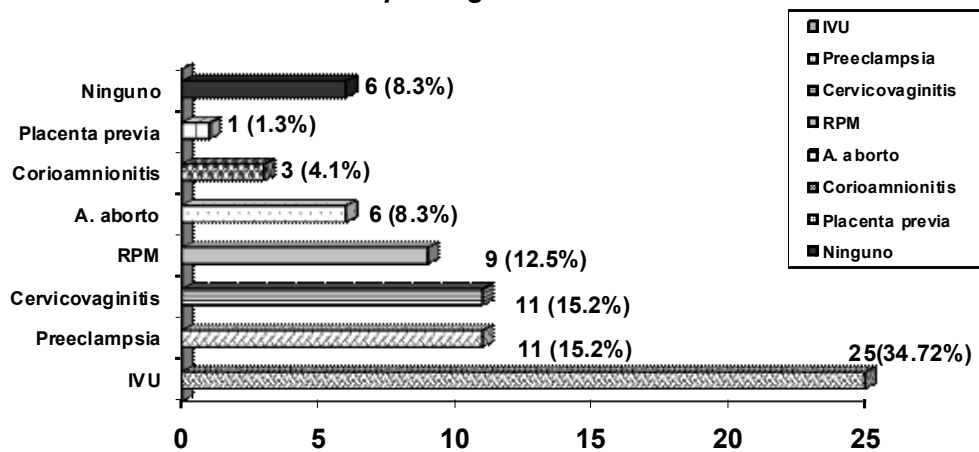
Complicaciones durante el embarazo: se identificó infección de vías urinarias como complicación en la mayor parte de las pacientes, en 25 de las 46 pacientes, seguido de preeclampsia y cervicovaginitis ambos con 11 pacientes. Nueve pacientes presentaron ruptura prematura de membranas, Cinco con amenaza de aborto, 3 con corioamnionitis y una paciente a quién se realizó cesárea por placenta previa. En 6 pacientes no se encontraron antecedentes patológicos maternos. (Tabla No 3, gráfica No 4).

Total= 46

Tabla 3. Antecedentes patológicos maternos

Antecedente	Número	Porcentaje (%)
Infección de vías urinarias	25	34.7
Preclampsia	11	15.2
Cérvicovaginitis	11	15.2
Ruptura prematura de membranas	9	12.5
Amenaza de aborto	6	8.3
Corioamnionitis	3	4.1
Placenta previa	1	1.3
Ninguno	6	8.3
Total	72	100

Gráfica No 4. Antecedentes patológicos maternos



Se identificaron 4 prematuros a quienes se administró esteroides en forma profiláctica representando un 8.6% del total de pacientes.

Co-morbilidades asociadas: Los recién nacidos prematuros presentaron además las siguientes morbilidades: Displasia Bronco Pulmonar en 7 casos (15.2%), Neumotórax se presentó en 3 casos (6.5%), enfisema pulmonar intersticial en 1 prematuro (2.1%). Destaca la presencia de hemorragia intracraneal en 12 de los prematuros (26%), sepsis neonatal en 9 prematuros (19.5%), retinopatía del prematuro en 8 casos (17.3%), insuficiencia renal en 7 casos (15.2%), enfermedad por reflujo gastro-esofágico en 7 prematuros (15.2%), persistencia del conducto arterioso en 4 prematuros (8.6%), enterocolitis necrotizante en 1 caso (2.1%) y 13 prematuros (28.2%) no presentaron ninguna de las co-morbilidades mencionadas. (Tabla No 4, Gráfica No 5)

En cuanto a la presencia de hemorragia intracraneal, esta se presentó con mayor frecuencia en los prematuros que pesaron menos de 1300 g, con una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.006$).

Tabla No 4 Co-morbilidades asociadas

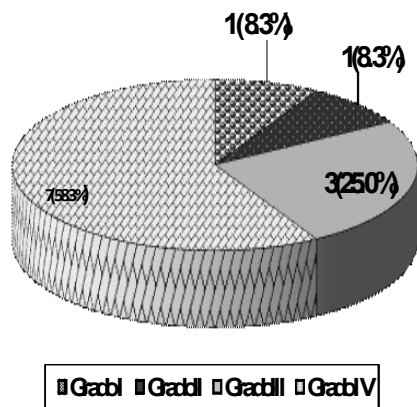
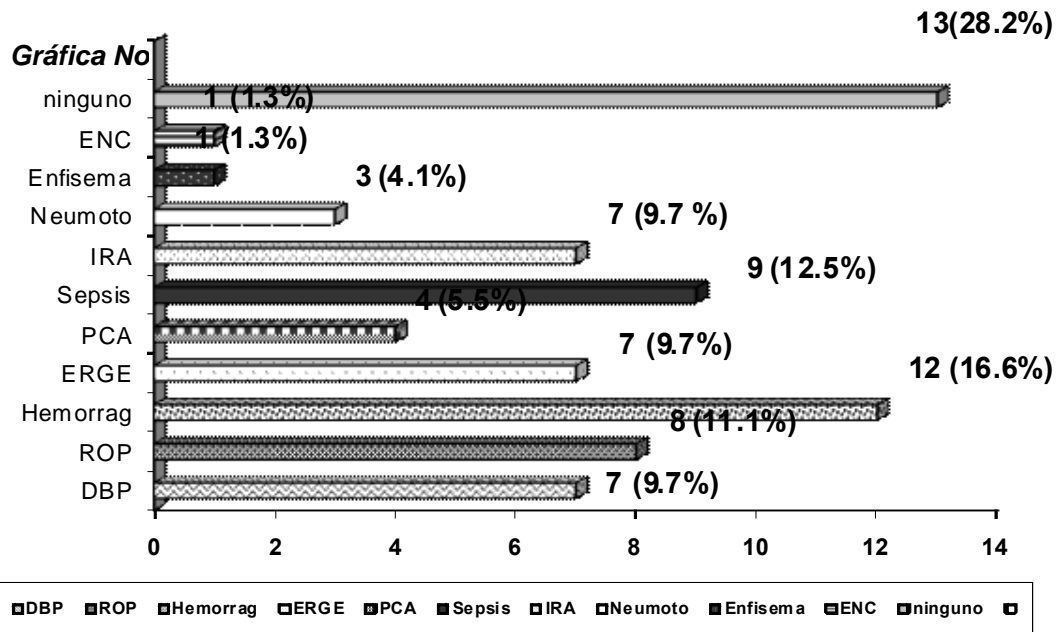
Co-morbilidades	Número	Porcentaje (%)
Displasia Bronco pulmonar (DBP)	7	15.2
Neumotórax	3	6.5
Enfisema intersticial pulmonar	1	2.1
Hemorragia intracraneal	12	26.0
Sepsis neonatal	9	19.5
Retinopatía del prematuro (ROP)	8	17.3
Insuficiencia renal	7	15.2
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	7	15.2
Persistencia de conducto arterioso (PCA)	4	8.6
Enterocolitis necrozante	1	2.1
Ninguno	13	28.2

Gráfica No 5 Comorbilidades asociadas

La severidad de la hemorragia intracraneal se clasificó en cuatro grados, presentándose en mayor frecuencia el grado IV con un 58.3%. (Tabla 5, Gráfica 6.)

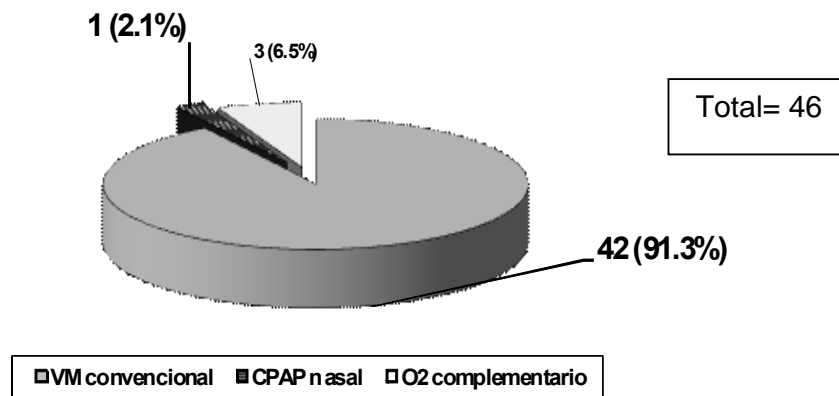
Tabla 5 Hemorragia intracraneal

Grado de Hemorragia según Papile	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Grado I	1	8.3
Grado II	1	8.3
Grado III	3	25.0
Grado IV	7	58.3
total	12	100



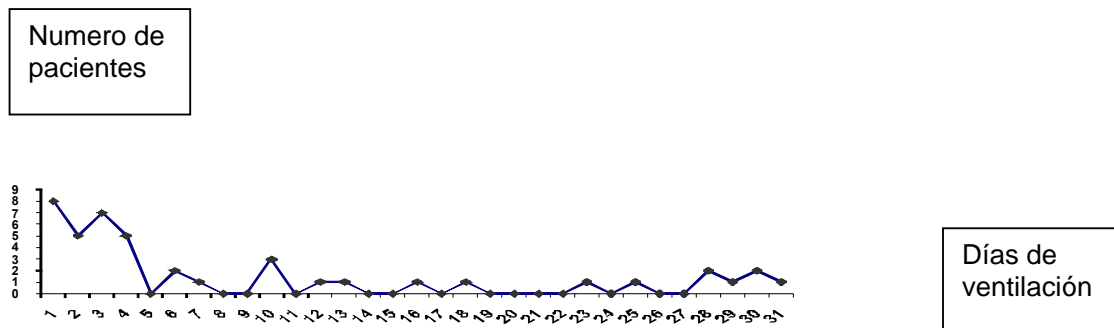
En cuanto a la asistencia a la ventilación, 3 prematuros no requirieron ventilación mecánica y fueron asistidos con oxígeno complementario a flujo libre (fase 1 de ventilación), uno de ellos se manejó con CPAP nasal (Presión positiva continua de las vías respiratorias (Fase 2 de ventilación)) y 42 prematuros requirieron ventilación mecánica convencional. (Gráfica No 7).

Gráfica No 7 Modalidad de ventilación



Los 42 prematuros estuvieron con ventilación mecánica un promedio de 9.2 días, con un rango de 1 a 31 días. (Gráfica 8).

Gráfica No 7 Modalidad de ventilación



La mortalidad fue del 28% en los prematuros, los cuales tuvieron un peso promedio de 883 g, con un rango de 600 a 1430 g, con una diferencia estadísticamente significativa en relación a los prematuros que sobrevivieron ($p= 0.001$). De igual forma, la edad gestacional promedio fue de 28.2 ± 2.5 semanas en los prematuros que fallecieron en comparación con la edad gestacional de los prematuros que sobrevivieron que fue de 32 ± 1.5 semanas siendo estadísticamente significativo ($p= 0.004$).

Dos prematuros que fallecieron presentaron hemorragia pulmonar que es una de las complicaciones de la terapia de reemplazo con surfactante pulmonar exógeno descrita en la literatura.

Se administro esteroides prenatales a 5 de 46 madres, representando un 10% del total de pacientes.

XI. DISCUSION.

El Síndrome de Membrana Hialina o Distrés respiratorio es una entidad frecuente como causa de ingreso a la Terapia Intensiva Neonatal y se constituye en una patología de importancia reconocida ya que es una de las principales causas de insuficiencia respiratoria en recién nacido prematuros.

En este contexto, la terapia con surfactante pulmonar exógeno ha demostrado su beneficio en el Síndrome de Membrana Hialina donde existe una deficiencia primaria en la producción y expresión del sistema surfactante. Estudios clínicos realizados previamente demuestran el beneficio de la administración profiláctica del mismo en los requerimientos ventilatorios del recién nacido prematuro. La terapia se considera ampliamente segura, efectiva y tiene un efecto positivo en la reducción de la mortalidad neonatal en un 39% y en el barotrauma en un 3.3% aunque no ha mostrado efecto real en otras condiciones importantes como la retinopatía de la prematurez, la displasia broncopulmonar y la hemorragia peri-intraventricular².

Si bien la literatura revisada indica que aproximadamente la mitad de los prematuros que padecen esta patología tienen entre 26 y 29 semanas de edad gestacional, en el presente estudio encontramos que sólo un 24% de los prematuros cursan con 26 a 29 semanas de gestación, mientras que el restante 76% son recién nacidos de 30 a 35 semanas de gestación según la valoración de Capurro y Ballard, cabe mencionar que los prematuros tardíos representaron solamente un 15% del total de prematuros con SDR.

De igual forma, si tomamos en cuenta la referencia de la literatura en cuanto al peso y la incidencia de SDR, observamos que en nuestra muestra el 73.6% de los prematuros tuvieron un peso entre 500 y 1500 g registrado al nacer,

porcentaje que casi duplica el obtenido en estudios previos, demostrando una relación importante entre el peso al nacimiento y la presencia de SDR.

En cuanto al género, no se encontró un estudio en la literatura que muestre una diferencia significativa en cuanto a la influencia del género en esta patología, lo cuál corroboramos en este estudio.

Dentro de los antecedentes prenatales destaca la presencia de infección de vías urinarias, preclampsia y cérvicovaginitis como factores predisponentes a prematuridad, sin obtenerse relación significativa con la mortalidad. En cuanto a las comorbilidades, se encuentra la presencia de insuficiencia renal aguda como causa asociada de muerte con valor estadísticamente significativo ($p=0.006$).

En cuanto a la hemorragia intraventricular, se observa una tendencia mayor a la misma en relación con más días de ventilación mecánica, lo cuál se ha descrito previamente en la literatura. De igual forma, llama la atención la mayor severidad de la hemorragia intracraneal, presentándose 7 casos con grado IV de la clasificación de Papile.

Estudios previos han mostrado que el surfactante es generalmente administrado a pacientes poco después de la intubación endotraqueal y del inicio de la ventilación mecánica; sin embargo, la ventilación mecánica causa lesión pulmonar aguda debido al barotrauma y al volutrauma llevando a inflamación pulmonar y agravando el SDR. La administración de surfactante mediante la intubación transitoria ofrece los beneficios potenciales de la terapia sin el riesgo de daño pulmonar agudo producido por la ventilación mecánica. En aquellos prematuros con SDR temprano (aquellos con un requerimiento de fracción inspirada de oxígeno de menos del 40%), la administración del

surfactante vía intubación transitoria y una rápida extubación a CPAP nasal (fase 2 de ventilación), reduce tanto la necesidad de ventilación mecánica cerca de un 40% y la incidencia de neumotórax. En el presente estudio, sólo un paciente fue manejado con CPAP nasal, este paciente pesó más de 1500 g y no tuvo ningún antecedente prenatal de importancia o co-morbilidades asociadas, lo cuál probablemente explica su buena tolerancia a la terapia así como la respuesta a la misma. Además, los otros 3 pacientes que recibieron oxígeno suplementario tampoco presentaron antecedentes prenatales o co-morbilidades y tuvieron un peso mayor de 1300 g, con edades gestacionales mayores a 30 semanas.

La mortalidad encontrada en el estudio se situó en 28%, ligeramente mayor a la obtenida por Marco Rived et al¹¹, en 1995 que fue del 21 % para Beractan y 13% para Poractan Alfa.

La mortalidad en nuestro estudio probablemente se pueda explicar por el peso bajo de los prematuros que murieron estos tuvieron un promedio de 883 g con un rango de 600 a 1430 g, además tomar en cuenta que el 30% de la mortalidad la representan prematuros con pesos entre 600 y 700 g y que la mayoría de los estudios encontrados en la literatura se realizan con prematuros con pesos entre 700 y 1750 g.

Llama la atención el bajo número de madres a quienes se les administró esteroides prenatales, solo un 10%, lo cual puede deberse a que nuestro hospital es un centro de referencia que da atención a población abierta.

XII. CONCLUSIONES.

Este estudio plasma la experiencia del uso de surfactante pulmonar exógeno en los prematuros atendidos en el Hospital Dr. Manuel Gea González, en un periodo comprendido entre Junio del 2006 a Junio del 2008.

El surfactante pulmonar exógeno natural, es actualmente un coadyuvante muy importante en el manejo integral del recién nacido prematuro con SDR y la experiencia mundial demuestra una disminución de la morbimortalidad en los recién nacidos prematuros.

La administración de surfactante pulmonar exógeno natural, no modifico la mortalidad asociada a prematuros con peso extremadamente bajo, quienes presentaron hemorragia intraventricular, sepsis neonatal, neumotórax e insuficiencia renal.

En cuanto al género no se encontró ninguna diferencia significativa en que este tenga que ver con una evolución favorable o sombría. Sin embargo, el peso y la edad gestacional si tienen una relación directamente proporcional a la morbimortalidad, pese a la administración de surfactante pulmonar exógeno de manera profiláctica.

El número de días asistidos a la ventilación, con ventilación mecánica convencional están relacionados con un mayor número de co-morbilidades asociadas.

Los pacientes en quienes se realizo una intubación transitoria para la administración de surfactante pulmonar exógeno natural y luego se los apoyo con CPAP (Fase 2 de ventilación) o con O2 suplementario (Fase 1 de ventilación), presentaron un menor número de co-morbilidades asociadas.

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1) Cloherty. J.P. **Manual de cuidados neonatales.** Masson. Ed. 4^a Edición. 2005.
- 2) Salinas Ramírez V. et al. **Uso del surfactante pulmonar exógeno en el neonato pretermino con síndrome de dificultad respiratoria estrategia de rescate. Experiencia del Instituto Nacional de Perinatología 1997-1998.** Perinatología y Reproducción Humana 1999. Vol. 13. # 4, pp. 286-296.
- 3) Subdirección de Pediatría. **Protocolos de manejo del departamento de neonatología Hospital General Dr. Manuel Gea González.** Enfermedad de membrana hialina. 2007.
- 4) Avery. ME. Mead J. **Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease.** AM J Dis Child. 97, 1957, pp 517-523.
- 5) Jobe A.H. **Pulmonary surfactant therapy.** N Engl. J.Med 1993. 328, pp 861-868.
- 6) Fujiwara T. et. al. **Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease.** Lancet 1980,1, pp 55-59.
- 7) Stevens T.P. Sinkin R.A **Surfactant Replacement Therapy.** Chest 2007, 131,pp 1577-1582.
- 8) Navas Serano V.M. et al. **Profilaxis y tratamiento del síndrome de distrés respiratorio con diferentes surfactantes.** Anales españoles de pediatría 2002; 56, pp. 40-44.
- 9) Engle W.A. et al. **Surfactant-Replacement therapy for Respiratory Distress in the preterm and term neonate.** Pediatrics. 2008. 121,2 pp 419-432.
- 10) Sweet D. et. al. **European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome.** Journal of Perinatal medicine.2007, 35, pp 175-186.
- 11) Marco Rived et al, **Tratamiento del SDRI con diferentes tipos de surfactante exógeno, estudio comparativo** Anales Españoles de Pediatría 1995 73: 146.