

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Revisión sistemática y meta-análisis sobre la efectividad del surfactante bovino como tratamiento de prematuros con síndrome de dificultad respiratoria

## *Systematic review and meta-analysis of bovine surfactant effectiveness for the treatment of respiratory distress syndrome in premature newborns*

Miguel Ángel Villasís-Keever,<sup>1</sup> Mario Enrique Rendón-Macías,<sup>1</sup> Heladia J. García,<sup>2</sup> Alberto Escamilla-Núñez,<sup>1</sup> Guillermo Salinas-Escudero,<sup>3</sup> Silvia Martínez-Valverde,<sup>3</sup> Juan Garduño-Espinosa,<sup>4</sup> Onofre Muñoz-Hernández<sup>4</sup>

### Resumen

**Introducción.** Con el propósito de determinar la efectividad del surfactante bovino (SB) para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) en recién nacidos prematuros (RNP), se realizó una revisión sistemática y meta-análisis.

**Métodos.** Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) donde se comparó SB con placebo. Las variables de desenlace fueron: mortalidad, morbilidad, días de ventilación mecánica (VM) y de estancia hospitalaria. Los ECA publicados hasta el 2010 se identificaron en Medline, EMBASE y la Colaboración Cochrane. La selección de los ECA fue por pares. En el meta-análisis se calculó riesgo relativo (RR) y diferencia de medias ponderada (DMP), con intervalos de confianza al 95% (IC95%).

**Resultados.** De 865 títulos y resúmenes, se revisaron 89 artículos en extenso y se seleccionaron 12 ECA. El SB se mostró efectivo en cuatro variables: mortalidad

### Abstract

**Background.** In order to evaluate the effectiveness of the bovine surfactant (BS) for the treatment of newborns with respiratory distress syndrome (RDS), we performed a systematic review and meta-analysis.

**Methods.** Randomized-controlled trials (RCT) assessing the BS in comparison with placebo for the treatment of premature with RDS were included. Outcome measures evaluated were: mortality, morbidity, days on mechanical ventilation (MV) and length of hospitalization. RCT published until 2010 were obtained from Medline, EMBASE and Cochrane Collaboration. Selection of included studies was based on a peer-review process. For the meta-analyses, relative risk (RR) and weighted mean differences (WMD) were calculated, with 95% confidence intervals (95%CI).

**Results.** From 865 titles and abstracts obtained, 89 papers were reviewed and 12 RCT were selected. Among the outcome measures assessed, BS was shown to be effective

<sup>1</sup>Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica; <sup>2</sup>Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social; <sup>3</sup>Centro de Estudios Económicos y Sociales en Salud; <sup>4</sup>Dirección de Investigación, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

Fecha de recepción: 20-08-10

Fecha de aceptación: 26-08-10

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/BMHIM>

(RR 0.73, IC95% 0.60–0.88,  $P = 0.001$ ), neumotórax (RR 0.41; IC95% 0.33–0.51,  $P < 0.0001$ ), enfisema intersticial pulmonar (RR 0.45; IC95% 0.36–0.56,  $P < 0.0001$ ) y días de VM (DMP -9.57; IC95% -16.58, -2.56,  $P = 0.007$ ). Para otras, como displasia broncopulmonar, enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular o alteración del desarrollo neurológico, no se determinó ventaja con SB.

**Conclusiones.** En RNP, el uso de SB es efectivo al disminuir la mortalidad, la frecuencia de neumotórax y enfisema intersticial pulmonar, así como el tiempo de VM y, posiblemente, el de estancia hospitalaria.

**Palabras clave:** síndrome de dificultad respiratoria, recién nacidos prematuros, surfactante bovino, meta-análisis.

ive in only in four: mortality (RR 0.73, 95% CI 0.60–0.88,  $p = 0.001$ ), pneumothorax (RR 0.41; 95% CI 0.33–0.51,  $p < 0.0001$ ), pulmonary interstitial emphysema (RR 0.45; 95% CI 0.36–0.56,  $p < 0.0001$ ) and on days of MV (WMD -9.57; 95% CI -16.58 to -2.56,  $p = 0.007$ ). However, we did not find any positive effect on bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage or abnormal neurological development.

**Conclusions.** In newborns with RDS, bovine surfactant is effective regarding mortality, pneumothorax, and pulmonary interstitial emphysema, as well as on decrease in the length of MV and possibly on length of hospitalization.

**Key words:** respiratory distress syndrome, newborn, premature, bovine surfactant, meta-analysis.

## Introducción

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es una enfermedad, por lo general, exclusiva de los recién nacidos prematuros, que se origina por la deficiencia o disfunción del surfactante alveolar junto con la inmadurez pulmonar. Su curso clínico inicia al nacimiento o poco después de éste, con datos clínicos de dificultad respiratoria, incrementando la gravedad en los primeros dos días de vida. Si no reciben tratamiento, estos pacientes pueden fallecer por hipoxia progresiva y falla respiratoria; en los neonatos que sobreviven, la recuperación comienza entre los dos y cuatro días de vida extrauterina.<sup>1-3</sup>

Hoy en día, la base de la terapia de los prematuros con SDR es el apoyo ventilatorio más el tratamiento con surfactante. El uso del surfactante exógeno se inició después de la aparición de los resultados de los primeros estudios publicados a principios de la década de los ochenta, donde se utilizó para el tratamiento de recién nacidos con SDR.<sup>4,6</sup> A partir de entonces, múltiples estudios han evidenciado su utilidad por lo cual, en la actualidad, diferentes grupos a nivel internacional recomiendan el empleo del surfactante exógeno como profilaxis para evitar el desarrollo de SDR, o bien, como tratamiento de rescate (es decir, terapéutico) cuando se diagnostica SDR.<sup>1,7</sup> Asimismo, se recomienda usar surfactante de origen natural

y, cuando sea necesario, utilizar más de una dosis. Estas recomendaciones se basan en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), así como en las revisiones sistemáticas y meta-análisis realizados hasta el momento. En estos estudios, además del propósito de la utilización del surfactante (profiláctico vs. rescate) y el número de dosis (una dosis vs. múltiples dosis), se ha evaluado el tipo de surfactante (sintético o natural), su origen (surfactante bovino o porcino), así como las formas de administración (aerosol, intratraqueal).<sup>3,8-11</sup>

El beneficio del uso del surfactante, tanto de manera profiláctica como terapéutica, se ha demostrado principalmente por la disminución en la mortalidad, en la incidencia de neumotórax y de enfisema intersticial pulmonar. Para otros desenlaces, como el desarrollo de displasia broncopulmonar, la persistencia de conducto arterioso, o enterocolitis necrosante, no parece haber alguna diferencia entre utilizar o no el surfactante.<sup>9-11</sup>

Con relación al tipo de surfactante, en dos revisiones sistemáticas elaboradas recientemente por la Colaboración Cochrane, se determinó que el surfactante natural es mejor que el surfactante sintético; de los surfactantes naturales, el porcino parece ser mejor que el bovino.<sup>10,11</sup> Sin embargo, a nivel mundial, incluyendo México y otros países en Latinoamérica, el surfactante bovino se utiliza más ampliamente que el porcino.<sup>12</sup> Además, en

estas revisiones sistemáticas no se han evaluado todos los desenlaces, como el tiempo de estancia hospitalaria o el tiempo de intubación, ni tampoco se ha analizado la totalidad de los ECA, como el realizado en Colombia por Rojas y cols., publicado en el 2009.<sup>13</sup> Por lo anterior y a fin de disponer de un panorama más completo sobre la utilidad del surfactante bovino, decidimos realizar una revisión sistemática y meta-análisis para determinar la efectividad del surfactante bovino en el tratamiento del SDR en recién nacidos prematuros.

## Métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura durante el año 2010, con la identificación de ensayos clínicos controlados donde se hubiera evaluado el uso de surfactante bovino en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria en neonatos prematuros. La búsqueda de las referencias se llevó a cabo mediante la identificación de títulos y resúmenes de las siguientes bases electrónicas, tomando como plataforma OVID: Medline, la Colaboración Cochrane y EMBASE. Los siguientes términos MeSH o palabras como texto se usaron para la estrategia de búsqueda: hyaline membrane disease, pulmonary surfactant, newborn, clinical trial, randomized. La última búsqueda fue en julio del 2010.

Los títulos y resúmenes obtenidos a partir de la estrategia de búsqueda electrónica se revisaron por dos investigadores quienes, en forma independiente, identificaron las posibles publicaciones relevantes. Posteriormente, se procedió a conseguir los artículos seleccionados, en extenso. Siguiendo el mismo procedimiento de los resúmenes, dos investigadores revisaron los artículos para determinar si cumplían con los siguientes criterios de selección: ensayos clínicos aleatorizados (ECA) donde se comparara un grupo de pacientes con diagnóstico establecido de síndrome de dificultad respiratoria (SDR) tratado con surfactante bovino, con otro grupo control tratado con placebo, solución salina o sólo ventilación convencional (es

decir, sin haber realizado alguna maniobra). En todos los estudios, la asignación del surfactante o el placebo debería ser aleatoria. Además, los estudios debían evaluar como variable desenlace medidas de efectividad clínica, tales como mortalidad y morbilidad a corto (~ 30 días) y largo plazo (~ 2 años). Las complicaciones consideradas fueron: desarrollo de displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia intraventricular (HIV), persistencia de conducto arterioso (PCA), enterocolitis necrosante (ECN), retinopatía del prematuro (RP), neumotórax y enfisema intersticial pulmonar. Además, se buscó que se evaluara el impacto del uso o no de surfactante en los días de asistencia a la ventilación (PMVA) bajo intubación nasotraqueal u orotraqueal, así como los días de estancia en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). El idioma de los estudios se restringió a inglés o español. No se incluyeron estudios donde sólo se describió un grupo, donde el surfactante bovino se comparó con otro tipo de surfactante, los estudios retrospectivos, o bien, los artículos de revisión.

Una vez seleccionados los estudios, se procedió a la extracción de la información. Esto también se realizó por dos investigadores de manera independiente. Se identificó el tipo de estudio, las características, el número de los sujetos incluidos en cada uno de los brazos de tratamiento, y los resultados de las variables de desenlace evaluadas en cada estudio. Los datos obtenidos fueron exactamente como fueron descritos por los autores. Asimismo, se tomó en cuenta la calidad de los estudios mediante la escala de Jadad.<sup>14</sup>

**Análisis estadístico.** Con el propósito de mostrar las características de los estudios, incluyendo sus resultados, la información se describe desde el punto de vista cualitativo. Se llevaron a cabo diferentes meta-análisis con el propósito de combinar los resultados de los estudios incluidos, siempre y cuando tuvieran características similares en función de la variable de desenlace. Se tomaron en cuenta los valores descritos en cada uno de los estudios, tal como fueron reportados por los au-

tores de los estudios originales. Los meta-análisis se realizaron por efectos aleatorios ya que, en general, se detectó heterogeneidad de acuerdo con prueba Q de Cochrane, que sigue una distribución Chi cuadrada, así como el estimado de varianza entre los estudios con  $T^2$ . Las comparaciones entre las variables dependientes con escala de medición cualitativa se presentan como riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%); mientras que para las cuantitativas con la diferencia de medias ponderadas (DMP) con sus respectivos IC95%. Los meta-análisis se realizaron con el paquete estadístico Rev-Man versión 5.

## Resultados

De la estrategia de búsqueda se obtuvieron y revisaron 865 títulos y resúmenes. Un total de 89 artículos fueron considerados para su análisis, los cuales se recuperaron para ser leídos en extenso. Después de la revisión, se seleccionaron 12 estudios descritos en 14 publicaciones que cumplieron los criterios establecidos para el análisis final, es decir, 12 ECA donde se compara el uso de surfactante bovino con placebo para el tratamiento del SDR.<sup>13,15-27</sup> De las 14 publicaciones una corresponde a la evaluación a dos años<sup>16</sup> del estudio de Gitlin y cols.<sup>15</sup> Otro ECA tuvo dos publicaciones diferentes.<sup>26,27</sup> La información que se extrajo fue del que se publicó más recientemente.<sup>27</sup> El resto de los artículos se excluyeron por ser artículos de revisión, utilizar el surfactante de forma profiláctica, no informar cuando menos sobre un resultado clínico contemplado, ser sub-análisis de estudios anteriores, reportes de series de casos o cartas al editor.

**Características de los estudios incluidos.** Como se observa en el Tabla 1, los 12 ECA seleccionados fueron publicados entre los años 1987 y 2009; estos se realizaron en Estados Unidos de Norteamérica (n = 4), Canadá (n = 2), Europa (n = 3), Japón (n = 1), Taiwán (n = 1) y Colombia (n = 1). Con excepción del estudio de Dunn (1990),<sup>21</sup> donde se evaluaron pacientes prematuros de 30 a 36

semanas, el resto incluyó recién nacidos  $\leq 32$  semanas de gestación. En todos los estudios, los neonatos incluidos tuvieron un peso adecuado para su edad gestacional.

De acuerdo con los objetivos, en 11/12 estudios se determinó la efectividad del uso de surfactante bovino en pacientes con SDR mediante la evaluación de múltiples variables, principalmente la mortalidad. Por otra parte, en el estudio de Rojas y cols.,<sup>13</sup> aún cuando se analizaron prácticamente las mismas variables que el resto de los estudios, el objetivo primario fue analizar la frecuencia del requerimiento de ventilación mecánica en función de la progresión de la dificultad respiratoria al comparar la asistencia con cánula nasal con presión positiva continua (NCPAP), con y sin la administración de surfactante.

La dosis administrada de surfactante en los estudios incluidos varió de 50 a 120 mg/kg, aunque en la mayoría (n = 9) el surfactante bovino se administró a dosis de 100 mg/kg, en dos a cinco alícuotas o partes, dentro de las primeras ocho horas de vida. En el estudio de Rojas y cols.<sup>13</sup> el surfactante se administró entre 4 a 24 horas de vida. En cuanto al número de dosis, en ocho estudios se administró una dosis única; en dos estudios, se permitió utilizar tres o cuatro dosis extra de surfactante dentro las primeras 48 horas después de haber dado la dosis inicial, con un intervalo de seis horas entre cada una.<sup>13,25</sup> Por su parte, en el estudio de Dunn y cols. (1990), se analizaron tres brazos de tratamiento: el primero con una dosis de surfactante, el segundo hasta con tres dosis (en las primeras 72 horas de vida) y el tercero un grupo control sin administración de surfactante.<sup>21</sup> Con relación al tipo de comparación, en 10 estudios se usó la ventilación convencional (aire) y en dos el uso de surfactante se comparó con la administración de solución salina.<sup>15,17</sup> Cabe señalar que, en todos los estudios, se colocó a los neonatos en diferente posición para la instalación intratraqueal de cada porción o alícuota de surfactante.

**Tabla 1. Características de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la revisión donde se evaluó el uso de surfactante bovino para el tratamiento de recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria**

Autor/País/Año	Población de estudio	Intervenciones	Variables de desenlace
Gitlin/EUA/1987 <sup>15,16</sup>	Neonatos de 1000–1500g de peso, con una media de 29 ± 1.5 semanas de gestación y peso adecuado para edad gestacional. Datos radiológicos de SDR y necesidad de ventilación mecánica	Surfactante: una dosis de 3.3 mL/kg, administrado en cuatro partes (n =18) Placebo: solución salina (n =23)	— Mortalidad — Displasia broncopulmonar — PCA — HIV — ECN — Retinopatía del prematuro — Días de intubación — Neumotórax — Enfisema intersticial pulmonar — Evolución a los dos años
Raju/EUA/1987 <sup>17</sup>	Neonatos de 750–1750g de peso, con una media de 28 ± 3 semanas de gestación, con menos de seis horas de vida. Datos clínicos y radiológicos de SDR severo, que requerían ventilación mecánica	Surfactante: una dosis de 100 mg/kg en 3.3 mL, administrado en cuatro partes (n =17) Placebo: ≤1mL de solución salina, administrado en cuatro partes (n = 13)	— Mortalidad — Displasia broncopulmonar — PCA — HIV — ECN — Retinopatía del prematuro — Neumotórax — Enfisema intersticial pulmonar — Días de intubación — Días de estancia en UCIN
Soll/Europa/1988 <sup>18</sup>	Neonatos de 750–1750g, con necesidad de ventilación mecánica, entre tres y nueve horas después del nacimiento	Surfactante: una dosis de 100 mg/kg (n =17) Placebo: aire (n =14)	— Mortalidad — Displasia broncopulmonar — PCA — ECN — Neumotórax
Horbar/EUA/1989 <sup>19</sup>	Neonatos de 750–1750g de peso, con una media de 28.5 ± 2.6 semanas de gestación. Datos radiológicos de SDR severo, necesidad de ventilación mecánica, entre tres y seis horas después del nacimiento	Surfactante: una dosis de 100 mg/kg (o 4mL/kg), administrado en cuatro partes (n =78) Placebo: aire (1 mL/kg) (n =81)	— Mortalidad — Displasia broncopulmonar — PCA — HIV — ECN — Neumotórax
Horbar/ Europa/1990 <sup>20</sup>	Neonatos de 750–1,750g de peso, con una media de 28.6 ± 2.0 semanas de gestación. Datos radiológicos de SDR severo necesidad de ventilación mecánica, entre tres y seis horas después del nacimiento	Surfactante: una dosis de 100 mg/kg (o 4mL/kg), administrado en cuatro partes (n =53) Placebo: aire (n =53)	— Mortalidad — Displasia broncopulmonar — PCA — HIV — ECN — Neumotórax
Dunn/ Canadá/1990 <sup>21</sup>	Neonatos de 1,865 ± 544g de peso, de 30 a 36 semanas de gestación. Datos radiológicos de SDR severo, necesidad de ventilación mecánica en las primeras seis horas de vida	Surfactante: 100 mg/kg, administrado en cuatro partes Grupo 1: una dosis (n =24) Grupo 2: hasta tres dosis en siguientes 72 horas, después de la inicial (n =27) Placebo: aire (n =24)	— Mortalidad — Displasia broncopulmonar — PCA — HIV — Días de intubación — Días de estancia en UCIN

**Continuación Tabla 1. Características de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la revisión donde se evaluó el uso de surfactante bovino para el tratamiento de recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria**

Autor/País/Año	Población de estudio	Intervenciones	Variables de desenlace
Fujiwara/ Japón/1990 <sup>22</sup>	Neonatos de 750–1,749g de peso, con una media de 28 ± 2 semanas de gestación, con peso adecuado. Datos radiológicos de SDR severo, necesidad de ventilación mecánica en las primeras seis horas de vida	Surfactante: una dosis de 100 mg/kg, administrado en cinco partes (n =54) Placebo: aire (4 mL/kg) (n =46)	— Mortalidad — Displasia broncopulmonar — PCA — HIV — ECN — Retinopatía del prematuro — Neumotórax — Enfisema intersticial pulmonar — Días de intubación
Chen/ Taiwan/1990 <sup>23</sup>	Neonatos de 990–1,950g. Datos clínicos y radiológicos de SDR y necesidad de ventilación mecánica	Surfactante: una dosis de 120 mg/kg, administrado en cinco partes (n =9) Placebo: aire (n =9)	— Mortalidad — Displasia broncopulmonar — PCA — Neumotórax — Enfisema intersticial pulmonar
Dunn/ Canadá/1991 <sup>24</sup>	Neonatos de 986 ± 220g de peso, <30 semanas de gestación. Datos radiológicos de SDR, necesidad de ventilación mecánica	Surfactante: una dosis de 100 mg/kg, administrado en tres partes (n =60) Placebo: aire (n =60)	— Mortalidad — Displasia broncopulmonar — PCA — HIV — ECN — Retinopatía del prematuro — Neumotórax — Enfisema intersticial pulmonar — Días de intubación — Días de estancia UCIN
Liechty/EUA/1991 <sup>25</sup>	Neonatos de 600–1750g de peso, con una media de 27.6 ± 2.8 semanas de gestación. Datos de SDR severa, con necesidad de ventilación mecánica, dentro de las primeras seis horas de vida	Surfactante: una dosis de 100 mg/kg, administrado en cuatro partes (se permitieron hasta tres dosis más en primeras 48 horas) (n =402) Placebo: aire (n =396)	— Mortalidad — Displasia broncopulmonar — PCA — HIV — ECN — Neumotórax — Enfisema intersticial pulmonar — Hemorragia pulmonar
Gortner/ Alemania/1992 <sup>26,27</sup>	Neonatos de 25–30 semanas de gestación que requirieron intubación endotraqueal al nacimiento	Surfactante: una dosis de 50 mg/kg, durante la primera hora después del nacimiento (n =34) Placebo: aire (n =35)	— Mortalidad — Displasia broncopulmonar — PCA — HIV — ECN — Neumotórax — Enfisema intersticial pulmonar
Rojas/ Colombia/2009 <sup>13</sup>	Neonatos con una media de 1293 ± 324g de peso, de 27–31 semanas de gestación. Evidencia de SDR 15 a 60 minutos después de nacer y requerir presión positiva continua nasal (NCPAP)	Surfactante: una dosis de 100 mg/kg, administrado en dos partes (n =141) Placebo: aire en NCPAP (n =137) Nota: se permitió uso surfactante hasta en cuatro ocasiones	— Necesidad de ventilación mecánica — Mortalidad — Displasia broncopulmonar — HIV — Neumotórax — Días de intubación — Días de estancia en UCIN

SDR: síndrome de dificultad respiratoria, PCA: persistencia de conducto arterioso, HIV: hemorragia intraventricular, ECN: enterocolitis necrosante, UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, NCPAP: presión positiva continua nasal.

Con respecto al número de participantes, la variación por brazo de tratamiento fue muy amplia, ya que hubo estudios desde nueve<sup>23</sup> hasta 402 pacientes;<sup>25</sup> la mayoría contó con menos de 60 participantes (n =8). Como se comentó previamente, con el propósito de conocer la validez de los resultados obtenidos en los estudios incluidos, se analizó su calidad de acuerdo con la escala de Jadad.<sup>14</sup> Tomando en cuenta estos criterios se encontró que en los 12 estudios la asignación del tratamiento se realizó de manera aleatoria: en cuatro estudios fue por bloques; en siete, el tipo de tratamiento asignado se ocultó en sobres cerrados hasta el momento de la inclusión del siguiente participante. Solamente cuatro estudios se describieron como cegados;<sup>18-20,22</sup> en el resto se indicó que por el tipo de maniobra utilizada en el grupo control era muy difícil mantener la maniobra cegada. En cuanto a la descripción de las pérdidas, todos los estudios describen apropiadamente el desenlace de cada paciente aleatorizado; sin embargo, en el estudio de Gortner y cols.<sup>27</sup> se indica que hubo alrededor de 30% de pérdidas en cada grupo, sin que esto se considerara

en el análisis, ya que los resultados se reportan en función del número de pacientes que completaron la evaluación. Por lo anterior, en términos generales, se puede concluir que los estudios fueron de buena calidad.

Finalmente, como puede observarse en la Tabla 1, en general en todos los estudios, las variables de desenlace evaluadas fueron mortalidad, incidencia de DBP, neumotórax, PCA, ECN y HIV. A continuación, se describen los resultados obtenidos por cada una de las variables de desenlace.

### Mortalidad

En los 12 estudios se comparó la mortalidad durante la estancia en la UCIN entre los neonatos tratados con surfactante bovino vs. placebo. De esta forma, de los 931 neonatos incluidos en el grupo de surfactante hubo 148 (15.8%) que fallecieron, lo cual fue inferior a los 196 fallecidos de los 889 pacientes del grupo de comparación (22%); con esta información, y como se muestra en la Figura 1, en el meta-análisis se estimó un RR 0.73 (IC95% 0.60 – 0.88,

### Mortalidad

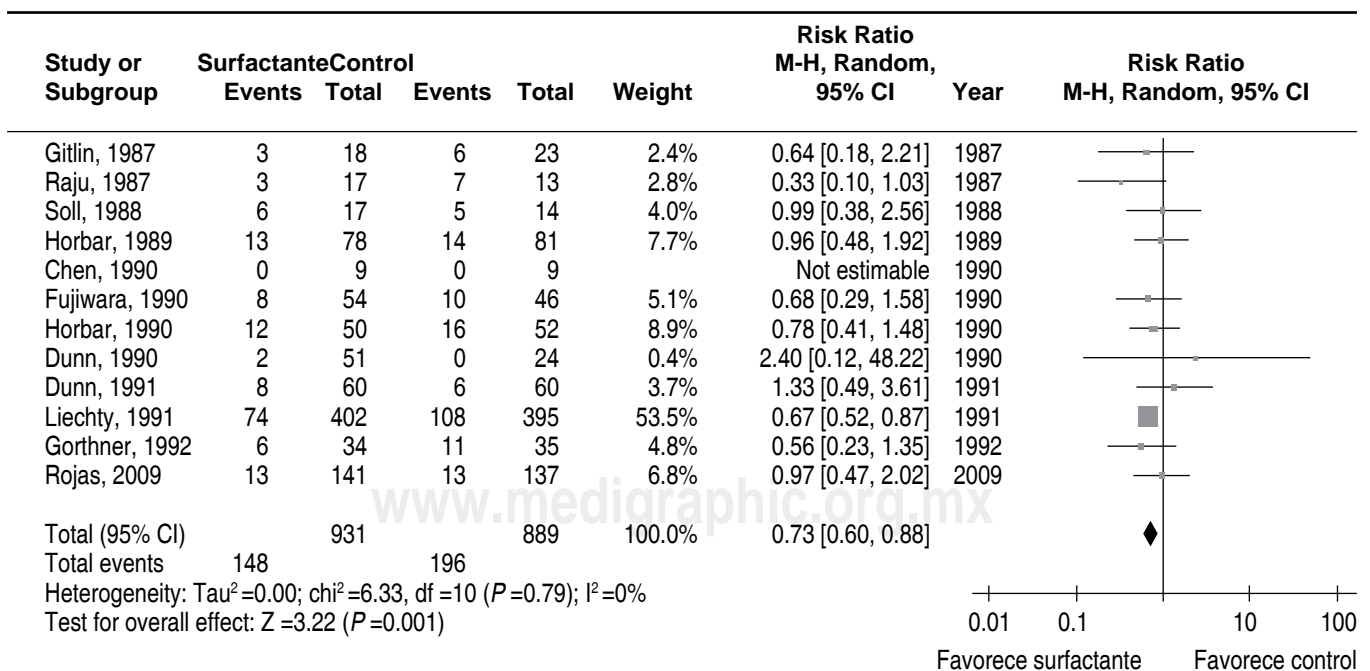


Figura 1. Meta-análisis de los ensayos clínicos aleatorizados donde se ha comparado el uso de surfactante vs placebo en neonatos con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria. Resultados de mortalidad.

$P = 0.001$ ). Es de notar que hay cierta diferencia en la mortalidad de acuerdo con el año de publicación de los estudios; en particular, en el más reciente, la mortalidad fue menor al 10% en ambos grupos de tratamiento,<sup>13</sup> mientras que en los publicados con anterioridad, el promedio fue de aproximadamente del 18%, aunque se debe destacar que en un estudio no hubo mortalidad<sup>23</sup> y que la mortalidad más alta registrada fue de 53.8% en un grupo sin administración de surfactante.<sup>17</sup>

### Displasia broncopulmonar

El desarrollo de DBP fue medido en 11 estudios (Figura 2). El grupo tratado con surfactante bovino desarrolló esta complicación en 321/824 (38.9%) en comparación a 336/740 (45.4%) del grupo control; esta diferencia (6.5%) a favor del uso del surfactante, no fue significativa (RR 0.87; IC95% 0.75–1.03,  $P = 0.10$ ). Debe notarse que también hubo variación en la frecuencia de casos de DBP; por ejemplo, el estudio de Dunn y cols. en neonatos de 30 a 36 semanas de edad gestacional mostró la incidencia más baja de DBP en ambos grupos.<sup>21</sup>

### Neumotórax y enfisema intersticial pulmonar

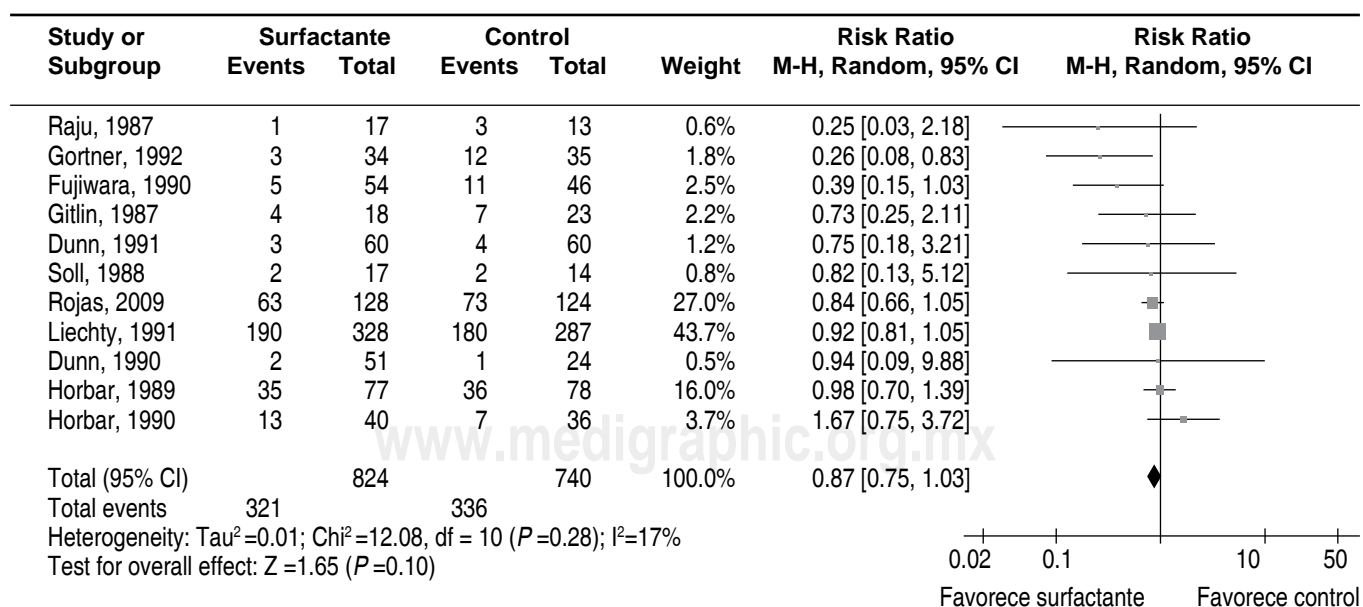
La incidencia de neumotórax fue descrita en los 12 ECA incluidos. Para esta complicación, la frecuencia fue mucho menor en el grupo de neonatos a los que se administró surfactante que en el grupo control y fue consistente en 11/12 estudios; es decir, con excepción del estudio de Chen y cols.,<sup>23</sup> todos los estudios mostraron que el surfactante fue mejor (Figura 3), lo cual se estableció también en el análisis combinado de los resultados de los estudios (RR 0.41; IC95% 0.33–0.51,  $P < 0.0001$ ).

Con respecto al enfisema intersticial pulmonar, los resultados fueron similares. En los ocho estudios en los que se analizó esta complicación, la incidencia acumulada para el grupo de surfactante fue de 93 en 646 neonatos (14.3%), mientras que en el grupo control fue de 209/605 (34.5%), lo cual también fue estadísticamente significativo (RR 0.45; IC95% 0.36–0.56,  $P < 0.0001$ ).

### Persistencia de conducto arterioso

Esta complicación fue informada en todos los estudios, con excepción del estudio de Rojas y cols.<sup>13</sup>

#### Displasia broncopulmonar



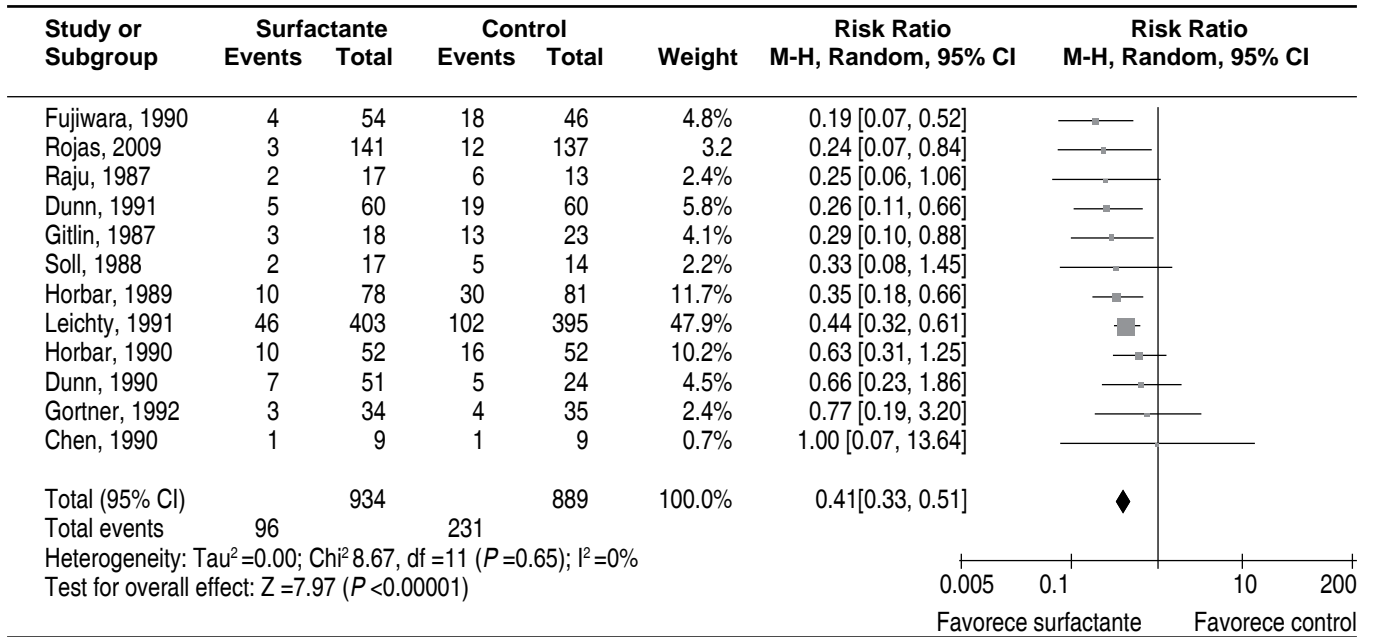
**Figura 2.** Meta-análisis de los ensayos clínicos aleatorizados donde se ha comparado el uso de surfactante vs placebo en neonatos con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria. Resultados de displasia broncopulmonar.



Como se observa en la Figura 4, en contraste con los desenlaces previos, la PCA fue muy similar entre el grupo de surfactante (360/791, 45.5%) y

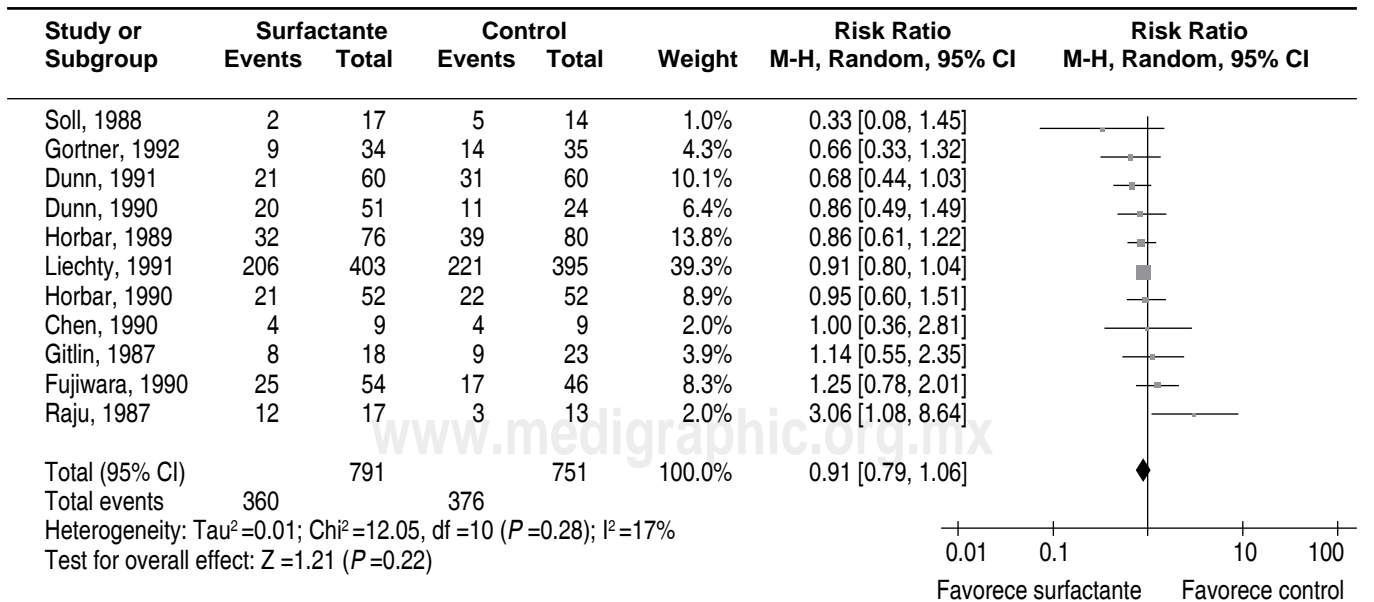
el grupo control (376/751, 50%) e incluso, en un estudio, hubo más neonatos en los que se detectó PCA en el grupo de surfactante que en el control

**Neumotórax**



**Figura 3.** Meta-análisis de los ensayos clínicos aleatorizados donde se ha comparado el uso de surfactante vs placebo en neonatos con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria. Resultados de neumotórax.

**Persistencia conducto arterioso**



**Figura 4.** Meta-análisis de los ensayos clínicos aleatorizados donde se ha comparado el uso de surfactante vs placebo en neonatos con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria. Resultados de la presencia de conducto arterioso.

(12 vs. 3 casos).<sup>17</sup> Por lo anterior, desde el punto de vista estadístico no hubo diferencia entre los grupos (RR 0.91; IC95% 0.79 – 1.06,  $P = 0.28$ ).

### Hemorragia intraventricular y periventricular

La HIV se describió en 11 estudios y se incluyeron tanto los casos leves como los graves. Debido a que la información de la frecuencia de HIV desglosada por gravedad no fue consistente entre los estudios, se consideró incluir solamente el total de casos, independientemente de la gravedad de la HIV. Como se observa en la Figura 5, en seis de once ECA la incidencia fue menor en el grupo de surfactante en comparación al grupo control, mientras que en los cinco restantes, la proporción fue muy semejante entre ambos grupos. En los 11 estudios, en el grupo de surfactante, se identificaron 340 casos de HIV de 900 neonatos estudiados (37.7%), y 341 de los 855 pacientes del grupo control (39.8%). La incidencia fue 2.1% menor en el primer grupo, pero esta diferencia no logró ser significativa (RR 0.89; IC95% 0.68 – 1.16,  $P = 0.38$ ).

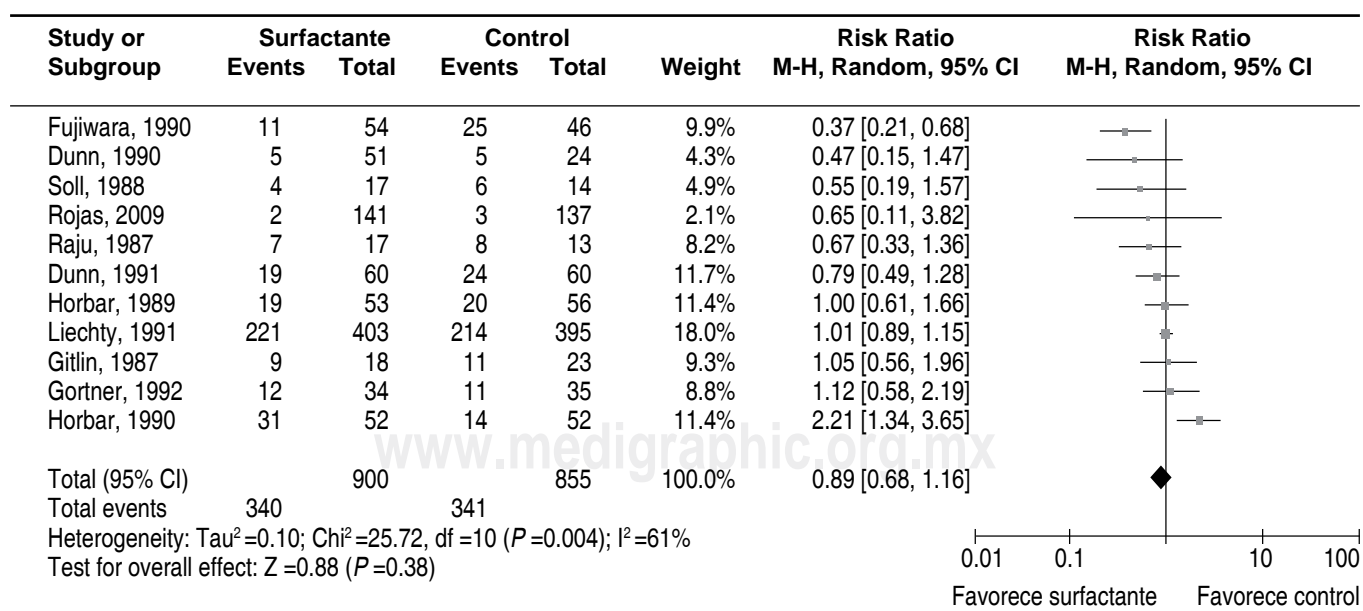
### Enterocolitis necrosante

Esta condición fue descrita en ocho estudios, pero en general hubo una baja incidencia.<sup>15,17,19,20,22,24,25,27</sup> Sin embargo, a diferencia del resto de los desenlaces evaluados en 5/8 estudios, hubo más casos de ECN en el grupo de surfactante (Figura 6). De manera global, en los ocho estudios se informaron 34 casos de ECN en 716 pacientes del grupo de surfactante (4.7%) y 27/705 (3.8%) del grupo control. En el meta-análisis se determinó que no había diferencias entre los grupos (RR 1.24; IC95%, 0.75 – 2.03,  $P = 0.40$ ).

### Tiempo de intubación y días de estancia hospitalaria

Por otro lado, en seis estudios se analizaron los días de intubación y de manejo ventilatorio asistido en los neonatos incluidos.<sup>13,15,17,21,22,24</sup> En los seis hubo menor número de días de asistencia mecánica a la ventilación en el grupo de surfactante, aunque la descripción de los resultados en los estudios no fue consistente. En cuatro se reportan media-

#### Hemorragia intra-ventricular y peri-intra-ventricular



**Figura 5.** Meta-análisis de los ensayos clínicos aleatorizados donde se ha comparado el uso de surfactante vs placebo en neonatos con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria. Resultados de hemorragia intra-ventricular y peri-ventricular.

nas;<sup>13,15,21,22</sup> en tres de estos la diferencia fue de un día, mientras que en el estudio de Gitlin y cols. se describió que la mediana del grupo de surfactante fue estadísticamente menor que en el grupo de comparación (4 vs. 11 días).<sup>15</sup> En dos estudios se reportaron los promedios del tiempo de ventilación; en el grupo de surfactante el promedio fue de 19.9 y 22.8 días y, en el grupo control, de 25.3 y 26.7 días, respectivamente.<sup>17,24</sup> Al realizar el meta-análisis se determinó que, desde el punto de vista estadístico, fue significativo el menor número de días de ventilación mecánica observado en el grupo de surfactante (DMP -9.57; IC95% -16.58 a -2.56,  $P=0.007$ ). Con respecto al tiempo de hospitalización, la tendencia fue similar en cuatro estudios que evaluaron este desenlace,<sup>13,17,21,24</sup> ya que en tres hubo menor tiempo de estancia hospitalaria.<sup>17,21,24</sup> Sin embargo, al realizar meta-análisis de los datos que se pudieron combinar, de tres estudios,<sup>13,17,24</sup> la diferencia no fue estadísticamente significativa (DPM -5.41; IC95% -16.53 a 5.51,  $P=0.33$ ).

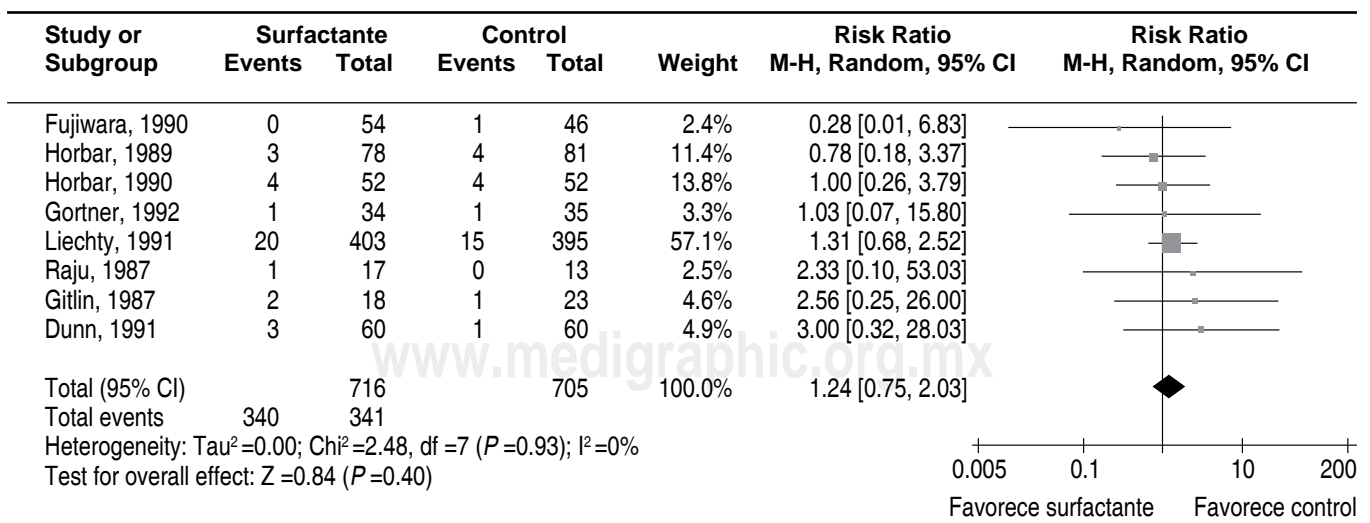
### Otros desenlaces

Aún cuando no se muestran los meta-análisis, la retinopatía del prematuro se describió en cuatro

estudios<sup>15,17,22,24</sup> y en dos, hemorragia pulmonar.<sup>22,25</sup> En ninguno de estos dos desenlaces se detectó alguna ventaja para uno u otro grupo. Para retinopatía, hubo 16/149 casos en el grupo de surfactante y 21/142 en el grupo control (RR 0.75; IC95%, 0.37 – 1.52,  $P=0.42$ ). Mientras que para hemorragia pulmonar fue de 32/457 (7.0%) vs 24/441 (5.4%), respectivamente (RR 1.29; IC95% 0.77 – 2.15,  $P=0.34$ ).

Por último, solamente en un estudio se evaluó el pronóstico a dos años de seguimiento en neonatos tratados con surfactante bovino vs. control con aire.<sup>16</sup> En este estudio se incluyeron 29 lactantes de los 41 incluidos en el ECA original,<sup>15</sup> quienes se evaluaron a los dos años de edad; 14 habían sido tratados con surfactante y 15 controles. En los resultados se informó que no hubo diferencias en cuanto a la proporción de neonatos que requirieron ser re-hospitalizados (3/14, 21.4% vs. 4/15, 26.6%), enfermaron por neumonía o bronquitis (2 vs. 4), vivían con problemas respiratorios (3 vs. 4), eran alérgicos (2 vs. 2), tenían secuelas de retinopatía (1 vs. 2), habían tenido cuando menos una crisis convulsiva (3 vs. 2), problemas de audición (1 vs. 0) o limitación para la visión (0 vs. 1). Tampoco

### Enterocolitis necrosante



**Figura 6.** Meta-análisis de los ensayos clínicos aleatorizados donde se ha comparado el uso de surfactante vs placebo en neonatos con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria. Resultados de enterocolitis necrosante.

se detectaron diferencias en cuanto al desarrollo psicomotor, de acuerdo con la escala de Bayley.<sup>16</sup>

## Discusión

En este estudio, hemos compilado los ECA publicados hasta la fecha donde se ha utilizado surfactante bovino comparado contra un grupo placebo para el tratamiento de SDR en prematuros. En esta revisión sistemática, por primera vez se incluye el total de las medidas de desenlace evaluadas hasta el momento. Los resultados mostraron que este tipo de surfactante natural es eficaz ya que reduce la mortalidad, así como algunos de los problemas relacionados con la ventilación mecánica, como son el neumotórax y el enfisema intersticial pulmonar. Asimismo, respecto a algunos aspectos relacionados con la forma de atención, se determinó que con el uso de surfactante bovino se disminuye el tiempo de intubación y el tiempo de estancia hospitalaria. Por el contrario, se pudo comprobar que en otros desenlaces a corto plazo como la DBP, PCA, ECN o retinopatía del prematuro, el uso de surfactante bovino no tiene ventaja, ni tampoco a largo plazo, ya que el desarrollo psicomotor y la proporción de diferentes problemas pulmonares fue similar entre quienes recibieron o no surfactante.

Si bien los resultados obtenidos en este estudio son similares a otras revisiones sistemáticas y meta-análisis, en la presente revisión se han incluido otras tres publicaciones no consideradas previamente.<sup>13,21,24</sup> En el meta-análisis publicado más recientemente se incluyeron solamente 9/12 ECA que aquí se presentan, aunque no es claro por qué se excluyeron los otros tres, ya que en el presente estudio se utilizó la misma metodología. Los únicos dos estudios que pudieran ser diferentes son el de Dunn y cols. (1990), en el que se incluyeron tres grupos en vista que el propósito era conocer si el uso de más de una dosis de surfactante era mejor que una única dosis,<sup>21</sup> y el de Rojas y cols. (2009), cuyo objetivo principal fue determinar si el uso de surfactante bovino en prematuros so-

metidos a NCPAP podría disminuir la necesidad de ventilación mecánica.<sup>13</sup> Esta última variable de resultado no había sido evaluada previamente en un ECA donde se comparara un grupo con y otro sin surfactante. La NCPAP como alternativa de manejo a pacientes prematuros es relativamente reciente y puede tener la ventaja de evitar el daño pulmonar producido por la ventilación mecánica, pero hasta el momento no hay un consenso para su recomendación.<sup>28</sup> Los resultados del estudio de Rojas y cols. apoyarían su utilidad en conjunto con el surfactante, ya que la proporción de neonatos que requirieron ventilación mecánica fue significativamente menor (RR 0.69; IC95% 0.49–0.97) cuando se utilizó NCPAP más surfactante (26%), que cuando únicamente se aplicó NCPAP (39%).<sup>13</sup>

En comparación a los meta-análisis previos, los resultados que se presentan en este estudio son similares, ya que las mismas tres variables que se mostraron como significativas, ya se habían reportado anteriormente.<sup>10</sup> Sin embargo, en este estudio, al aumentar el número de sujetos, los intervalos de confianza se redujeron en comparación a lo descrito para el caso de mortalidad (RR 0.70, IC95% 0.57–0.86 vs. RR 0.73, IC95% 0.60 – 0.88) y de neumotórax (RR 0.40, IC95% 0.32 – 0.51 vs. RR 0.41, IC95% 0.33 – 0.51). Asimismo, confirmamos la falta de efecto del surfactante en el resto de las variables de morbilidad, como DBP, PCA, ECN, retinopatía o hemorragia pulmonar.

Además de los resultados clínicos, uno de los aspectos a destacar del presente estudio que ha sido poco abordado con anterioridad, es el beneficio del uso del surfactante en cuanto a la disminución del tiempo de ventilación mecánica. Sin embargo, esto no significó, por lo menos desde el punto de vista estadístico, que también hubiera reducción del tiempo de estancia hospitalaria. En este contexto, vale la pena mencionar que en análisis fármaco-económicos se ha determinado que el uso de surfactante bovino, como profilaxis y como tratamiento de rescate, ha mostrado que representa reducción en los costos, en comparación a no utilizarlo.<sup>29</sup>

El uso de surfactante como terapia estándar para el tratamiento del SDR en prematuros ha sido cuestionado dado que las revisiones sistemáticas publicadas hasta antes de 1998 han presentado ciertas deficiencias.<sup>30</sup> En el presente estudio tomamos en cuenta la calidad de los estudios, observando que prácticamente todos cumplen con las características necesarias para considerarlos de buena calidad, de acuerdo con la escala de Jadad,<sup>14,31</sup> que es de las escalas más utilizadas a nivel internacional para evaluar la calidad de los ECA. Además, de acuerdo con los diferentes análisis, no parece existir sesgo de publicación; la Figura 7 se presenta para ilustrar el funnel-plot obtenido de la variable mortalidad como ejemplo.

De acuerdo a las diferentes recomendaciones para el mejor uso del surfactante en relación al tiempo de aplicación de éste como terapia de rescate, se ha establecido que entre más temprano, el resultado será mejor.<sup>1,7</sup> Sin embargo, en los meta-análisis realizados hasta el momento, incluyendo el presente estudio, esta variable no se ha podido analizar ya que el tiempo (horas de vida extrauterina) de aplicación del surfactante no se ha contemplado como una posible variable de confusión en las publicaciones de los distintos ECA. De la misma forma, en cuanto a los surfactantes naturales disponibles, aún cuando el uso del surfactante bovino tiene beneficios, en los últimos años se ha puesto de manifiesto en otras revisiones sistemáticas que el surfactante porcino parece ser una mejor opción, a pesar que existen pocos ECA donde se compara el surfactante bovino con el porcino.<sup>3,9</sup> Sin embargo, no se han incluido todos los ensayos clínicos; por ejemplo, el realizado en México,<sup>12</sup> donde se utilizó surfactante elaborado en Cuba y se observó que en los prematuros incluidos no hubo diferencia entre el surfactante bovino (n = 23) y el porcino (n = 21); sin embargo, la tendencia fue que los pacientes a los que se les aplicó el surfactante porcino tuvieron menor mor-

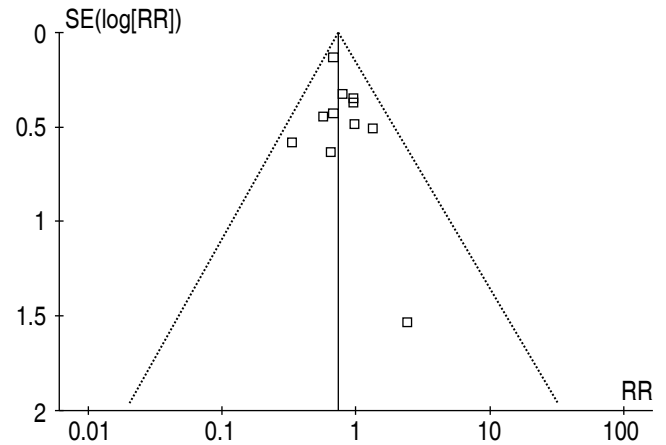


Figura 7. Funnel-plot de los ensayos clínicos controlados donde se compara surfactante bovino vs placebo con relación a la mortalidad.

talidad (52 vs. 48%), neumotórax (13 vs. 9.5%), días de ventilación mecánica (promedio de 11 vs. 8.9) y días de estancia hospitalaria (promedio de 23.8 vs. 17.5). En un meta-análisis donde se incluyeron seis ECA, los resultados favorecen el uso de surfactante porcino en cuanto a mortalidad (RR 0.57; IC95% 0.34–0.96).<sup>5</sup> A pesar de estas consideraciones, para la Academia Americana de Pediatría no es claro que existan diferencias en cuanto a los resultados clínicos entre ambos productos.<sup>7</sup>

En conclusión, podemos afirmar que el uso de surfactante bovino es efectivo para disminuir la mortalidad, el neumotórax y el enfisema intersticial pulmonar, y posiblemente, como consecuencia, también reduce el tiempo de intubación y de estancia hospitalaria. Para otras medidas de desenlace, no tiene alguna ventaja. El uso de surfactante junto con otras medidas de apoyo ventilatorio, como la NCPAP, podría ayudar a disminuir la incidencia daño pulmonar.

Autor de correspondencia: Dr. Miguel Ángel Villasís Keever  
Correo electrónico: miguel.villasis@imss.gob.mx

## Referencias

- Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 2007;35:175-186.
- Jobe AH. Lung maturation: the survival miracle of very low birth weight infants. *Pediatr Neonatol* 2010;51:7-13.
- Logan JW, Moya FR. Animal-derived surfactants for the treatment and prevention of neonatal respiratory distress syndrome: summary of clinical trials. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:251-260.
- Obladen M. History of surfactant up to 1980. *Biol Neonate* 2005;87:308-316.
- Halliday HL. History of surfactant from 1980. *Biol Neonate* 2005;87:317-322.
- Halliday HL. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol* 2008;28(Suppl 1):S47-S56.
- Engle WA, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics* 2008;121:419-432.
- Kresch MJ, Clive JM. Meta-analyses of surfactant replacement therapy of infants with birth weights less than 2000 grams. *J Perinatol* 1998;18:276-283.
- Ramanathan R. Animal-derived surfactants: where are we? The evidence from randomized, controlled clinical trials. *J Perinatol* 2009;29(Suppl 2):S38-S43.
- Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD007836. Available at: <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab007836.html>
- Soll R, Özek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD000141. Available at: <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab000141.html>
- Sánchez-Mendiola M, Martínez-Natera OC, Herrera-Maldonado N, Ortega-Arroyo J. Estudio controlado del tratamiento de la enfermedad de membrana hialina del recién nacido pretérmino con surfactante pulmonar exógeno (porcino vs. bovino). *Gac Méd Méx* 2005;141:267-271.
- Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2009;123:137-142.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- Gitlin JD, Soll RF, Parad RB, Horbar JD, Feldman HA, Lucey JF, et al. Randomized controlled trial of exogenous surfactant for treatment of hyaline membrane disease. *Pediatrics* 1987;79:31-37.
- Ware J, Taeusch HW, Soll RF, McCormick MC. Health and developmental outcomes of a surfactant controlled trial: follow-up at 2 years. *Pediatrics* 1990;85:1103-1107.
- Raju TN, Vidyasagar D, Bhat R, Sobel D, McCulloch KM, Anderson M, et al. Double-blind controlled trial of single-dose treatment with bovine surfactant in severe hyaline membrane disease. *Lancet* 1987;21:651-656.
- Soll RF, Duc G, Minoli T, Vermosld H, Riegel K, Schachinger H. European study of single dose surfactant TA (STA) for treatment of respiratory distress syndrome (RDS). *Pediatr Res* 1988;23:525A.
- Horbar JD, Soll RF, Sutherland JM, Kotagal U, Philip AGS, Kessler DL, et al. A multicenter randomized, placebo-controlled trial of surfactant therapy for respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 1989;320:959-965.
- Horbar JD, Soll RF, Schachinger H, Kewitz G, Versmold HT, Lindner W, et al. A European multicenter randomized controlled trial of single dose surfactant therapy for idiopathic respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 1990;149:416-423.
- Dunn MS, Shennan A, Possmayer F. Single- versus multiple-dose surfactant replacement therapy in neonates of 30 to 36 weeks' gestation with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1990;86:564-571.
- Fujiwara T, Konishi M, Chida S, Okuyama K, Ogawa Y, Takeuchi Y, et al. Surfactant replacement therapy with a single postventilatory dose of a reconstituted bovine surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome: final analysis of a multicenter, double-blind randomized trial and comparison with similar trials. *Pediatrics* 1990;86:753-764.
- Chen JY. Exogenous surfactant for treatment of respiratory distress syndrome in premature infants. *J Formos Med Assoc* 1990;89:110-114.
- Dunn MS, Shennan AT, Zayack D, Possmayer F. Bovine surfactant replacement therapy in neonates of less than 30 weeks' gestation: a randomized controlled trial of prophylaxis versus treatment. *Pediatrics* 1991;87:377-396.
- Liechty EA, Donovan E, Purohit D, Gilhooly J, Feldman B, Noguchi A, et al. Reduction of neonatal mortality after multiple doses of bovine surfactant in low birth weight neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1991;88:19-28.
- Gortner L, Bernsau U, Hellwege HH, Hieronimi G, Jorch G, Reiter HL. A multicenter randomized controlled clinical trial of bovine surfactant for prevention of respiratory distress syndrome. *Lung* 1990;168(Suppl):864-869.
- Gortner L, Bartmann P, Pohlandt F, Bernsau U, Porz F, Hellwege HH, et al. Early treatment of respiratory distress syndrome with bovine surfactant in very preterm infants: a multicenter controlled clinical trial. *Pediatr Pulmonol* 1992;14:4-9.
- Dani C, Barp J, Berti E, Bertini G. Surfactant in the preterm infant: what's going on. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(Suppl 3):3-5.
- Mugford M. Cost effectiveness of prevention and treatment of neonatal respiratory distress (RDS) with exogenous surfactant: what has changed in the last three decades? *Early Hum Dev* 2006;82:105-115.

Revisión sistemática y meta-análisis sobre la efectividad del surfactante bovino como tratamiento de prematuros con síndrome de dificultad respiratoria

30. Jasso-Gutiérrez L, Mejía-Aranguré JM. Evaluación del tratamiento con surfactante en el síndrome de dificultad respiratoria. El aporte de diferentes metaanálisis. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1998;55:468-476.
31. Moher D, Cook DJ, Jadad AR, Tugwell P, Moher M, Jones A, et al. Assessing the quality of reports of randomized trials: implications for the conduct of meta-analyses. *Health Technol Assess* 1999;3:1-98.

[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)