



Comparación de dos surfactantes naturales en el tratamiento profiláctico del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido prematuro

Edna Rocely Reyna-Ríos,* Luis Alberto Fernández-Carrocera,† Vicente Salinas-Ramírez,§
Olga Echaniz-Avilés,* Silvia Romero-Maldonado^{||}

* Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intermedios del Recién Nacido.

† Subdirector de Neonatología.

^{||} Jefe de Departamento de la Unidad de Cuidados Intermedios del Recién Nacido.
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

§ Director Médico del Hospital Mónica Pretelini, Instituto de Salud del Estado de México.

RESUMEN

Introducción: El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) continúa siendo el problema respiratorio con mayor morbimortalidad entre los recién nacidos pretérmino, secundario a inmadurez con falla en la producción de surfactante pulmonar. **Objetivo:** Establecer las diferencias en relación a la incidencia del SDR, hemorragia intraventricular, enfermedad crónica pulmonar (DBP), tiempo de ventilación y muerte comparando dos tipos de surfactante, uno porcino y el otro bovino (poractant alfa y beractant) en la modalidad profiláctica. **Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal observacional, retrospectivo y analítico, de julio de 2005 a julio de 2006. Se incluyeron pacientes con peso entre 600 a 1,250 g, edad gestacional menor de 32 semanas, intubación orotraqueal y estabilidad hemodinámica. Se formaron dos grupos de surfactante natural: poractant alfa 200 mg/kg/dosis (grupo 1), beractant 100 mg/kg/dosis (grupo 2). Las variables a analizar fueron: peso, edad gestacional, FiO_2 , tiempo de ventilación, SDR, DBP, hemorragia intraventricular, retinopatía del prematuro y mortalidad. El análisis estadístico se realizó con estadística descriptiva y para la comparación de las variables cuantitativas y cualitativas se utilizó chi cuadrada, t de Student, U de Mann-Whitney; para la asociación entre variables se obtuvo OR con IC95%. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15. **Resultados:** El grupo de poractant alfa fue de 74 casos y el de beractant de 80, se observó que en el grupo de poractant alfa existió una menor fracción inspirada de oxígeno y tiempo de ventilación mecánica. De las patologías neonatales, el número de casos con SDR, DBP, ROP y la suma de SDR y mortalidad fue menor para el grupo con poractant alfa y en este mismo grupo el 83% recibió una dosis, las diferencias fueron estadísticamente significativas. **Conclusión:** El uso de poractant alfa disminuye el riesgo de desarrollo de SDR, el porcentaje de FiO_2 requerida, las horas de ventilación mecánica y los casos de DBP y ROP además de la necesidad de aplicación de dosis adicionales.

Palabras clave: SDR, surfactante pulmonar, prematuro.

ABSTRACT

Introduction: Respiratory distress syndrome (RDS) is the principal respiratory problem in premature infants with high morbidity and mortality, due to immaturity and lack of production of pulmonary surfactant. **Objective:** Establish differences (incidence of RDS, intraventricular hemorrhage, broncopulmonary dysplasia, ventilation time and death) in the prophylactic treatment between two types of natural surfactant (porcine and bovine) in preterm infants. **Material and methods:** Cross sectional, retrospective and analytic study from July 2005 to July 2006. The inclusion criteria were: birth weight between 600- 1250 g, gestational age less than 32 weeks, orotraqueal intubation and hemodynamic stability, included in two groups: group 1 (poractant alfa 200 mg/kg/doses) and group 2 (beractant 100 mg/kg/doses). Birthweight, gestational age, FiO_2 , ventilation time, RDS, BPD, intraventricular hemorrhage, ROP and mortality were analysed. Statistical analysis was done with SPSS 15, using, depending the type of variable, chi cuadrada, t de Student, U de Mann-Whitney and OR (CI 95%). **Results:** In the poractant alfa group there were 74 cases, and beractant group 80. The requirement of FiO_2 , ventilation time, cases of RDS, DBP, ROP, and the association of RDS with mortality were less for poractant alfa group, and they only received one dose in the 83% of the cases. These differences were statistical significant. **Conclusions:** The use of poractant alfa reduces the risk of developing RDS, the percentage of FiO_2 required, hours of mechanical ventilation and BPD, as well as the need for further doses.

Key words: Respiratory distress syndrome, pulmonary surfactants, infant premature.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR), también conocido como enfermedad de membrana hialina, continúa siendo el problema respiratorio con mayor morbilidad entre los recién nacidos prematuros. Es secundario a inmadurez anatómica y bioquímica, presenta falla en la producción de surfactante pulmonar; esta sustancia tiene como función reducir la fuerza de tensión superficial de los alvéolos. Las alteraciones funcionales características del SDR son disminución de la distensibilidad y disminución de la relación ventilación-perfusión.¹⁻³

Su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional, se presenta alrededor del 60% en recién nacidos de 29 semanas de edad gestacional y disminuye a medida que ésta aumenta, difícilmente se presenta en recién nacidos a término.^{4,5}

El primer modelo exitoso fue en animales en 1972: se administró un extracto de surfactante natural a conejos inmaduros que fue obtenido del lavado de pulmones de conejos maduros, se les aplicó vía traqueal a los primeros y al final se observó una mejoría de la elasticidad y la expansión pulmonar.⁶

Existen tres factores que han modificado el curso de la enfermedad; a saber, el uso de esteroides prenatales, el tratamiento con surfactante y la aplicación de nuevas estrategias ventilatorias. Estas acciones han permitido disminuir hasta un 50% la mortalidad por SDR.⁴⁻⁸

Se han propuesto dos modalidades de tratamiento con surfactante, la profiláctica y la de rescate; en la primera, se aplica el surfactante antes de los 30 minutos de vida sin conocer si desarrollará la enfermedad (previo protocolo) y la segunda donde la aplicación es tardía antes de las dos horas de vida con evidencia de SDR.⁹

Algunos autores^{5,8,10-15} han demostrado que la administración profiláctica del extracto de surfactante natural en pacientes con riesgo para presentar SDR mejora los resultados clínicos finales con menor riesgo de neumotórax, enfisema pulmonar, displasia broncopulmonar y muerte.

Las ventajas de la modalidad profiláctica radican en que la distribución es más uniforme y homogénea, ya que se aplica en un pulmón lleno de líquido que aún no ha sido ventilado, y, en consecuencia, la lesión pulmonar disminuye. Sin embargo, actualmente se

reconoce un abuso de este tratamiento en recién nacidos prematuros que no desarrollarán SDR, ya que el número necesario a tratar es de 20 para evitar un caso.⁸

El objetivo de este trabajo fue establecer las diferencias en relación a la incidencia del SDR, hemorragia intraventricular, enfermedad crónica pulmonar (DBP), muerte y tiempo de ventilación comparando dos tipos de surfactante, uno porcino y el otro bovino (poractant alfa y beractant), en la modalidad profiláctica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal observacional, retrospectivo y analítico en un hospital de tercer nivel de atención, en el periodo comprendido del primero de julio de 2005 al primero de julio de 2006.

Se incluyeron pacientes con peso entre 600 a 1,250 g, con edad gestacional menor de 32 semanas, con intubación orotraqueal exitosa y estabilidad hemodinámica. Se excluyeron aquellos pacientes con Apgar menor de 3 a los 5 minutos, malformaciones congénitas mayores, enfermedades que interfieran con la función pulmonar como hidropesía fetal, TORCH, enfermedad cromosómica incompatible con la vida, expedientes incompletos y trasladados a otra institución.

Los tipos de surfactante natural fueron: poractant alfa (porcino) y beractant (bovino), cuyas características se muestran en el *cuadro I* y en base al tipo de surfactante se conformaron los dos grupos. Las dosis utilizadas fueron: poractant alfa 200 mg/kg/dosis, beractant 100 mg/kg/dosis, las cuales se administraron vía traqueal en los primeros 30 minutos de vida, con monitorización de la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial, saturación de oxígeno y temperatura.

Las variables a analizar fueron: peso, edad gestacional, FiO₂, tiempo de ventilación, SDR, DBP, hemorragia intraventricular, retinopatía del prematuro (ROP) y mortalidad.

El análisis de la información se realizó con estadística descriptiva y para la comparación de las variables cuantitativas y cualitativas se utilizó chi cuadrada, t de Student, U de Mann-Whitney; para la asociación entre variables se obtuvo razón de momios (OR) con

intervalo de confianza 95% (IC95%). Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15.

RESULTADOS

Se revisaron 302 expedientes, siendo elegibles 155 casos para el estudio, 74 para el grupo 1 de poractant alfa y 80 para el grupo 2 de beractant. Las características generales de la población se muestran en el *cuadro II*, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre el peso al nacimiento, edad gestacional, sexo y vía de nacimiento.

Hubo diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) en la fracción inspirada de oxígeno y en el tiempo de ventilación mecánica entre los dos grupos, fue menor para el de poractant alfa (*Cuadro III*).

El número de casos de SDR, DBP, ROP y la suma de SDR y mortalidad fue menor para el grupo manejado con poractant alfa, y se observó menor riesgo en comparación con el grupo de beractant. En relación a la hemorragia intraventricular y mortalidad no hubo diferencias estadísticamente significativas (*Cuadro IV*).

Cuadro I. Características de surfactantes.

Surfactante	Tipo	Fosfolípidos	Proteínas B y C	DPPC	Aplicación
Poractant alfa	Porcino	80 mg/mL	1 mg/mL	30.5 mg/mL	cada/12 h
Beractant	Bovino	25 mg/mL	< 1 mg/mL	15.5 mg/mL	cada/6 h

Cuadro II. Características de la población estudiada.

	Poractant alfa (n = 74) x ± D.E.	Beractant (n = 80) x ± D.E.	p*
Edad gestacional (semanas)	28.9 (± 6.2)	28.2 (± 5.8)	0.483
Peso (g)	1,050.6 (± 145.5)	1,011.8 (± 239.6)	0.250

x ± D.E.: promedio + desvío estándar. * t de Student.

Cuadro III. Parámetros ventilatorios.

	Poractant alfa (n = 74)	Beractant (n = 80)	P
FiO ₂ *	65	73.9	< 0.001
Tiempo de ventilación (horas) Mediana (mínimo-máximo) [†]	4 (1-504)	24 (2-768)	< 0.001

FiO₂ = Fracción inspirada de oxígeno, *Chi cuadrada, [†]U de Mann-Whitney.

Cuadro IV. Patología neonatal.

Patología	Poractant alfa n = 74 (%)	Beractant n = 80 (%)	OR (IC95%)
SDR	26 (35.1)	56 (70)	0.23 (0.11-0.45)
HIV	13 (17.5)	24 (30)	0.49 (0.23-1.06)
DBP	12 (16.2)	26 (32.5)	0.40 (0.18-0.87)
Mortalidad	4 (5.4)	9 (11.2)	0.45 (0.13-1.53)
ROP*	1/73 (1.3)	9/70 (12.8)	0.9 (0.01-0.76)
SDR y mortalidad	30 (40.5)	65 (81.2)	0.15 (0.07-0.32)

SDR = síndrome de dificultad respiratoria, HIV = hemorragia intraventricular, DBP = displasia broncopulmonar, ROP = retinopatía del prematuro

*No todos los pacientes fueron evaluados.

En el grupo de poractant alfa el 83% (n = 64) recibió una sola dosis, comparado con el 51% (n = 49) del grupo de beractant con una $p = 0.002$.

DISCUSIÓN

Existen diferentes preparados de surfactante de origen animal y sintético, disponibles para el tratamiento de los recién nacidos prematuros con SDR, con una superioridad demostrada por parte de los de origen natural. Aunque también presentan diferencias entre ellos en relación a la administración, la composición, el inicio de respuesta, duración de acción, volumen de la dosis y la necesidad de dosis adicionales.¹⁶ Ramanathan¹⁵ informó resultados de pruebas comparativas que mostraron que poractant alfa (200 mg/kg/dosis) parece estar asociado con la disminución rápida de FiO_2 y menor tiempo en horas de ventilación mecánica, además de menor necesidad de dosis adicionales. En este trabajo, también se demuestran resultados similares a los referidos.

Se encontró una probable relación con la administración de poractant alfa y disminución del riesgo de retinopatía del prematuro, asociada a una menor exposición a concentraciones elevadas de oxígeno en una retina inmadura, lo que disminuye la producción del factor de crecimiento vascular (VEGF), conservando así la vascularización normal.^{16,17}

Así mismo se observó una disminución del riesgo en la incidencia de la DBP, relacionada a la disminu-

ción de las concentraciones de oxígeno, ya que altas concentraciones de éste favorecen la producción celular de especies reactivas con poder citotóxico y la inducción de factores de inflamación pulmonar.^{18,19}

A diferencia de los resultados descritos por Ramanathan¹⁶ en relación a la mortalidad, en este estudio no se observaron diferencias entre los dos surfactantes, posiblemente porque nuestra mortalidad para los dos surfactantes fue baja.

Sin embargo, de igual manera que Ramanathan, se observó una disminución en la necesidad de la administración de dosis adicionales con poractant alfa, probablemente secundario a diferencias bioquímicas en relación a la concentración de fosfolípidos y de SP-B, que es mayor para el poractant alfa.³

Es importante tomar en cuenta al menos dos aspectos: la modalidad propuesta en este trabajo es la aplicación de surfactante profiláctico y que se trata de un estudio retrospectivo; por lo que es necesario realizar estudios prospectivos aleatorizados que nos permitan evaluar la eficacia de cada uno de los surfactantes en la mortalidad de tratamiento para SDR.

CONCLUSIÓN

El estudio indicó que, en pacientes prematuros que cumplan con criterios para aplicación de surfactante pulmonar profiláctico, el uso de poractant alfa disminuye el riesgo de desarrollo de SDR, el porcentaje de FiO_2 requerida, las horas de ventilación mecánica y

los casos de DBP y ROP, además de la necesidad de aplicación de dosis adicionales.

REFERENCIAS

1. Couser RJ, Ferrara TB, Ebert J, Hoekstra RE, Fangman JJ. Effects of exogenous surfactant therapy on dynamic compliance during mechanical breathing in preterm infants with hyaline membrane disease. *J Pediatr* 1990; 116: 119-24.
2. Obladen M. History of Surfactant up to 1980. *Biol Neonate* 2005; 87: 308-16.
3. Whitsett JA, Weaver TE. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 2141-8.
4. Mercier CE, Soll RF. Clinical trials of natural surfactant extract in respiratory distress syndrome. *Clin Perinatol* 1993; 20: 711-35.
5. Dunn M, Shennan A, 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: 377-86.
6. Enhorning G, Shennan A, Possmayer F et al. Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by tracheal instillation of surfactant: a randomized clinical trial. *Pediatrics* 1985; 76: 145-53.
7. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Library* 2004 Nov (cited 2006); 1:27. Available from <http://gateway.ovid.com>.
8. Ambalavanan N, Carlo AW. Hipocapnia e hipercapnia en la atención respiratoria del recién nacido. *Clin Perinatol* 2001; 3: 517-31.
9. Ho JJ, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Early *versus* delayed initiation of continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. [Systematic Review] *Cochrane Neonatal Group Cochrane Database of Systematic Reviews* 1, 2006.
10. Bevilacqua G, Parmigiani S, Robertson B and the Italian Collaborative Multicentre Study Group. Prophylaxis of respiratory distress syndrome by treatment with modified porcine surfactant at birth: a multicentre prospective randomized trial. *J Perinat Med* 1996; 24: 1-12.
11. Bevilacqua G, Chernev T, Parmigiani S et al. Use of surfactant for prophylaxis *versus* rescue treatment of respiratory distress syndrome: experience from an Italian-Bulgarian trial. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1997; 68: 47-54.
12. Egberts J, DeWinter JP, Sedin G et al. Comparison of prophylaxis and rescue treatment with Curosurf in neonates less than 30 weeks gestation: a randomized trial. *Pediatrics* 1993; 92: 768-74.
13. Merritt TA, Hallman M, Berry C, Pohjavuori M, Edwards DK et al. Randomized, placebo-controlled trial of human surfactant given at birth *vs* rescue administration in very low birthweight infants with lung immaturity. *J Pediatrics* 1991; 118: 581-94.
14. Walti H, Paris-Llado J, Breart G, Couchard M, and the French Collaborative Multicentre Study Group. Porcine surfactant replacement therapy in newborns of 25-31 weeks' gestation: a randomized multicentre trial of prophylaxis *versus* rescue with multiple low doses. *Acta Paediatr* 1995; 84: 913-21.
15. Ramanathan R. A randomized multicenter masked comparison trial of poractant alfa (curosurf) *vs* bereciant (survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Am J Perinatol* 2004; 21: 109-19.
16. Fortes F, Eckert G, Tartella MB, Procianny RS. Prevention of retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol* 2011; 74: 217-21.
17. Kermorvant-Duchemin E, Sennlaub F, Behar-Cohen F, Chemtob S. Épidémiologie et physiopathologie de la rétinopathie du premature. *Arch Pediatr* 2011; 18: S79-S85.
18. Coalson J. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 73-81.
19. Simonato M, Baritussio A et al. Disaturated-phosphatidylcholine and surfactant protein-B turnover in human acute lung injury and in control patients. *Respir Res* 2011; 24: 12-36.

Correspondencia:

Edna Rocely Reyna Ríos
Montes Urales Núm. 800,
Col. Lomas Virreyes, 11000.
México D.F México.
E-mail: chely_doc@hotmail.com