

Administración de surfactante exógeno en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria neonatal, en su modalidad de terapia de rescate

Norma Leticia López Tamanaja,* Juan José Rodríguez Zepeda,*
Aureliano Zavala Mendoza,* Salvador Mendoza Domínguez,*
Caritina Torres Pacheco **

RESUMEN

Objetivo. Probar si el surfactante exógeno reduce la necesidad de apoyo ventilatorio y disminuye la frecuencia de complicaciones en neonatos con SDR.

Metodología. Se realizó un ensayo clínico controlado en 50 recién nacidos a pretérmino con enfermedad de membrana hialina (EMH), divididos en dos grupos de 25. El grupo I recibió dos dosis de surfactante exógeno endotraqueal, con un intervalo de 12 horas. El grupo II recibió el tratamiento convencional. Se comparó: el índice de oxigenación, la presión media de las vías aéreas (MAP), el gradiente alvéolo-arterial y los días que estuvieron en el ventilador.

Resultados. Todos los pacientes del grupo I y 52% del grupo II presentaron mejor nivel de oxigenación. El grupo I mostró una disminución significativa en la MAP y ningún cambio en el grupo II. El tiempo de estancia en el ventilador fue menor en el grupo I que en el II (6 vs 9 días). No hubo diferencias significativas en el gradiente alvéolo-arterial registrado en ambos grupos.

Conclusión. Los resultados muestran la eficacia del uso de surfactante exógeno, en la modalidad de Terapia de Rescate, en el tratamiento del SDR secundario a EMH.

Palabras clave: Enfermedad de membrana hialina, síndrome de dificultad respiratoria, surfactante exógeno

SUMMARY

Objective. To study the effect of two rescue dose of Ex-surf in neonates with respiratory distress syndrome.

Methods. A clinical control trial was performed. Participating fifty preterm newborns with Hyaline Membrane Disease. This study has two groups with 25 patients each one. Group I received two dosage of exogenous surfactant by endotracheal pathway. Group II received conventional therapy. In both groups were compared oxygenation index, middle aerea pressure, alveolo-arterial gradient and number of days with assisted mechanic ventilation.

Results. All patients of Group I and 52% of Group II showed a better level of oxygenation. Group I showed a significative reduction of the middle aerea pressure, and Group II did not show none. Less ventilation assisted days were necessary for the Group I patients (6 vs 9 days). Both groups did not have statistical significance in relation to alveolo-arterial gradient.

Conclusion. The exogenous surfactant in a life saving modality was effective in the treatment of Respiratory Distress Syndrome in patients with Membrane Hialine Disease.

Key words: Hialine membrane disease, exogenous surfactant, respiratory distress syndrome.

El Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) es una de las principales causas de ingreso a las unidades de cuida-

do intensivo neonatal (UCIN).¹ Por otro lado, la enfermedad por membrana hialina (EMH) es una de las principales causas de este síndrome. La EMH es más frecuente en recién nacidos pretérmino, su incidencia es de alrededor de 60% en menores de 30 semanas de gestación, de 15-20%, entre las 32 y 36 semanas y de 5% en los mayores de 37 semanas de gestación.² Su etiología es de carácter multifactorial, sin embargo, la deficiencia de surfactante es la de mayor peso en su génesis.³ La evolución clínica se caracteriza por presentar signos progresivos de dificultad respiratoria, que se inician pocas horas después del nacimiento, alcanzan su acmé entre las 48 y

* Médico adscrito al Servicio de Neonatología del Hospital Regional «Lic. Adolfo López Mateos» del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

** Médico residente del 5º año de la Subespecialidad en Neonatología del HR «Lic. Adolfo López Mateos» del ISSSTE.

Lugar donde se realizó el estudio: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional «Lic. Adolfo López Mateos» del ISSSTE.

72 horas de vida y se resuelve, finalmente, 5 a 7 días después del nacimiento.⁴⁻⁹

El tratamiento básico del SDR es ventilatorio, el cual debe de iniciarse al momento de hacer el diagnóstico. Por otro lado, se ha probado el uso de surfactante exógeno como terapia sustitutiva. Al inicio de la década de los 80 se hicieron los primeros intentos de tratamiento sustitutivo con resultados dudosos;⁹⁻¹¹ posteriormente, con el uso de la sustancia tensoactiva exógena, se encontró que había mejoría de la función pulmonar con disminución de la morbilidad.¹²

Hay dos modalidades en la administración del surfactante, la denominada profiláctica, que se administra inmediatamente después de nacimiento, y la de rescate, o terapéutica, que se administra una vez establecido el diagnóstico de SDR secundario a EMH.¹³⁻¹⁵

El objetivo del estudio fue probar si la administración de surfactante exógeno sintético, como de terapia de rescate, hace menos necesario el apoyo ventilatorio y disminuye la frecuencia de complicaciones en los neonatos con SDR.

MATERIAL Y MÉTODOS

El ensayo clínico controlado se realizó entre marzo de 1994 y agosto de 1997 en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Regional «Lic. Adolfo López Mateos» del ISSSTE.

Se incluyeron en el estudio 50 recién nacidos menores de 37 semanas de edad gestacional, con diagnóstico de SDR, antes de cumplir 48 horas de vida. El diagnóstico se basó en datos clínicos, gasométricos, radiológicos (grados I y II) y el hecho de requerir asistencia ventilatoria mecánica.

Se formaron de manera aleatoria dos grupos de 25 niños. El grupo I recibió tratamiento con surfactante exógeno sintético (Exosurf Neonatal, de Burroughs Wellcome Co.) que contiene 85% por dipalmitoifosfatidilcolina (DPPC), 9% de hexadecanol y 6% de tiloxopol; éste se administró a razón de 5 mL/kg peso (67.5 mg de DPPC/kg peso). La vía de administración fue endotraqueal, mediante un adaptador. La primera dosis se administró en el transcurso de la primera hora de haber hecho el diagnóstico de SDR, y la segunda dosis doce horas después de la primera. El grupo II recibió tratamiento convencional con asistencia ventilatoria mecánica, sin terapia sustitutiva.

Se excluyeron los neonatos que presentaron complicaciones cardiovasculares, pulmonares, neurológicas o sistémicas, que ameritaban prolongar la asistencia ventilatoria mecánica.

Para la asistencia mecánica se utilizaron los ventiladores de presión «Baby Bird», Bourns modelo BP-200 (Sechrist e Infant Star). Las mediciones ventilatorias se

analizaron en base a la presión media de las vías aéreas (MAP), la fracción inspirada de oxígeno, el gradiente alvéolo-arterial, el índice de oxigenación en los gases sanguíneos y la saturación del oxígeno. Estos datos se registraron a los 30 y 60 minutos 2, 6, 12, 24, 36, 48 y 72 horas, a partir de la administración de la primera dosis de surfactante exógeno.

Para el análisis estadístico de los datos se compararon los promedios mediante la prueba de t de «student» para muestras independientes. En todos los casos el nivel de significancia fue menor de 0.05. El protocolo fue revisado y autorizado por los comités de ética y de investigación del hospital.

RESULTADOS

Hubo predominio del sexo masculino en ambos grupos: 16 vs 9 en cada uno de ellos. El peso promedio en el grupo I fue de 1872.5 g y de 1747.8 en el grupo II. El promedio de edad gestacional fue similar en ambos grupos (32.5 semanas). El *cuadro 1* muestra las características clínicas de los niños.

El índice de oxigenación mejoró a las 12 horas en 88% de los pacientes del grupo I y en 100% a las 36 horas de la administración del surfactante exógeno (*Cuadro 2*). En cambio, en el grupo II, la mejoría fue de 36% a las 12 horas y del 48% a las 36 horas de iniciado el manejo convencional ($p < 0.05$).

El *cuadro 3* muestra la diferencia de la MAP entre ambos grupos. Mientras que en el grupo I 32% de los pacientes mejoraron a las 36 horas y en 40% a las 72 horas, en el grupo II la mejoría fue de 20% y de 24% en el mismo lapso ($p < 0.05$). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos, respecto al gradiente alvéolo-arterial, y el número de días en que se usó la asistencia ventilatoria mecánica, fue menor en los neonatos del grupo I que en los del grupo II (6 vs 9 días).

Cuadro 1. Características de los recién nacidos en estudio

Características	Grupo I (n = 25)	Grupo II (n = 25)
Peso (g)	1872.5	1747.8
Semanas de gestación (\bar{X})	32.5	32.5
Sexo:		
Masculino (n)	16	16
Femenino (n)	9	9
Días de asistencia ventilatoria (\bar{X})	6	9

Grupo I: Tratamiento con surfactante exógeno

Grupo II: Tratamiento convencional

Cuadro 2. Diferencia en el índice de oxigenación registrado en los grupos de estudio, de acuerdo al tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento.

Tiempo (h)	Índice de oxigenación		Valor de p
	Grupo I (\bar{X})	Grupo II (\bar{X})	
2	0.78	1.28	< 0.05
6	0.67	1.06	< 0.05
12	0.62	0.92	< 0.05
24	0.63	0.74	< 0.05
36	0.55	0.54	NS
72	0.43	0.47	NS

Grupo I: Tratamiento con surfactante exógeno (n = 25)

Grupo II: Tratamiento convencional (n = 25)

NS: No significativo

Cuadro 3. Diferencia en la presión media de vías aéreas (MAP) entre los grupos de estudio, en relación al tiempo de tratamiento.

Tiempo (h)	Presión media *		Valor de p
	Grupo I (\bar{X})	Grupo II (\bar{X})	
2	4.56	7.46	NS
6	3.95	6.21	NS
12	3.65	5.71	< 0.05
24	3.69	4.2	NS
36	3.25	3.64	NS
72	2.55	2.72	NS

* De las vías aéreas

Grupo I: Tratamiento con surfactante exógeno (n = 25)

Grupo II: Tratamiento convencional (n = 25)

NS: No significativo

Respecto al índice de oxigenación y de la MAP se observó una mejoría importante, en ambos; en el grupo I, 12 horas después de la administración del surfactante exógeno, mientras que en el grupo II no hubo cambios significativos en el mismo lapso.

DISCUSIÓN

El tratamiento del SDR con surfactante exógeno en su modalidad de terapia de rescate se ha extendido en la actualidad en todo el mundo. En México se utiliza de rutina en algunos hospitales, sin embargo la carencia de estudios controlados sobre su eficacia y seguridad, no ha permitido que se difunda su empleo como parte del tratamiento de estos pacientes.

El presente estudio informa los resultados obtenidos con el uso del surfactante exógeno en recién nacidos con SDR secundario a enfermedad de membrana hialina, se observó que el uso de surfactante exógeno produce una mejoría temprana en la oxigenación, en comparación con los neonatos que recibieron tratamiento convencional. También se encontró una disminución significativa de la MAP en el grupo I, lo que permitió disminuir los parámetros del ventilador más tempranamente. El gradiente alvéolo-arterial también presentó mejoría significativa en los pacientes que recibieron el surfactante exógeno.

En varios estudios¹³⁻¹⁵ se ha documentado el beneficio del uso de surfactante exógeno en el tratamiento del SDR secundario a EMH, mejorando índices de oxigenación y disminuyendo el tiempo de asistencia ventilatoria, estancia hospitalaria y letalidad de este padecimiento; esta información y la eficacia observada con el uso del surfactante exógeno en dos dosis, como parte del tratamiento del SDR secundario a EMH, confirma esta información, por lo que cabe considerar la posibilidad de instituir de rutina el uso de surfactante exógeno como parte del manejo de neonatos pretérmino con riesgo de desarrollar SDR secundario a EMH, o con enfermedades que cursen con disminución en la producción del surfactante endógeno.

BIBLIOGRAFÍA

- García SJ. Síndrome de Dificultad Respiratoria. En: Gómez GM: *Temas selectos sobre el recién nacido prematuro*. DEMSA 1996; 217-225
- Ellen A, Gregory A. Biophysical aspects of surfactant system in relation to neonatal lung function. *Bio Neonate* 1996; 6: 165-212
- Flores N, López P. Ensayo clínico con surfactante para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria. *Perinatol Reprod Hum* 1995; 9: 149-155
- Goldman SL. Pulmonary mechanics in premature infants one month after treatment with synthetic surfactant. *J Ped* 1992; 90: 25-28
- Tratamiento de restitución con surfactante. *Clín Perinatol* 1993; 4: 683-695.
- Martin R, Fanaroff A, Skalina M. El síndrome de dificultad respiratoria y su tratamiento. En: Fanaroff A, Martin R. *Enfermedades del feto y del recién nacido*. Buenos Aires: Panamericana, 1985; 524-544
- Stark A, Franz I. Síndrome de sufrimiento respiratorio. *Clin Pediatric Norteam* 1986; 2: 551-563
- Jobe A. Surfactant and developing lung. En: Thibeault D, Gregory D. *Neonatal Pulmonary Care*. New York: Appleton-Century-Crofts, 1994; 75-79
- Shapiro D, Nother R, Morin F. Double blind randomized trial of a calf lung surfactant extract administered at birth to very premature infants for prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1985; 65: 593-599
- Martin GI, Sindel BD. Asistencia del neonato de muy bajo peso: Uso de la sustancia tensoactiva. *Clin Perinatol* 1992; 2: 455-462
- Lerdo de Tejada A, López GR, Correa C. Relación lecitina-esfingomielina, fósforo de lecitina y fosfatidilglicerol en líquido amniótico. Correlación con el síndrome de insuficiencia respiratoria idiopática. *Ginecol Obstet Mex* 1981; 48: 365-372.

12. Fujiwara T, Chid S, Watobe Y, Maeta T, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; 2: 55-58
13. Lietchy EA, Donovan E, Purohit D. Reduction of neonatal mortality after multiple dose of bovine surfactant in low weight neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1991; 88: 10-18
14. Canadian Exosurf Pediatric Study Group. Effect of two rescue dose of Exosurf Pediatric in 342, 750-1249 grams infants. *Pediatr Res* 1990; 27: 200
15. Lozano GCH, Piña CNV, Beyer OJ, Gutiérrez MA, Martínez HB, Flores TME. Uso terapéutico del surfactante pulmonar en

la enfermedad de membrana hialina. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993; 50: 481-91

Correspondencia:

Dra. Norma Leticia López Tamanaja
Jefatura de Recién Nacidos, Hospital Regional
«Lic. Adolfo López Mateos» del ISSSTE. Av.
Universidad No. 1321, Col. Florida, México
01030 D.F. Tel: 6 61 42 38 Fax: 6 63 53 02

Inmunoterapia: hasta ahora, en la mayoría de casos, la administración oral de alérgenos no ha demostrado ser un sustitutivo eficaz debido a su falta de potencia.

Para resolver este problema, un grupo de investigadores ha desarrollado un sistema que permite la encapsulación del alérgeno, protegiéndolo de los efectos destructivos del ácido gástrico y la pepsina. Se han realizado tres estudios con extractos de polen en personas sensibles al mismo. Los pacientes tratados desarrollaron títulos altos de anticuerpos IgG frente al antígeno, observándose un bloqueo del aumento de IgE, esperado en la anamnesis. Además, inhibió el incremento estacional de IgA nasales y redujo la sensibilidad nasal al polen. Estos resultados sugieren que los alérgenos encapsulados pueden convertirse en agentes terapéuticos importantes. (*Bio Drugs* 1998; 9: 261-270).

Tomado de: *MTA-Pediatría*, Vol. XIX, N° 7 1998.