

Experiencia clínica con el empleo de surfactante en neonatos con peso menor a 1,500 g

(Clinical experience using surfactant in neonates born below 1,500 g)

Guadalupe Cecilia López-Anacleto,* Claudia Bautista-Soto,** Miriam Anguiano-Reséndiz,***
Sonia Delgado-Díaz,*** René Ortiz-Ortiz,**** Rosa Carmen Martínez-Juárez***

RESUMEN

Objetivo. Informar acerca de experiencia clínica con el uso del factor surfactante exógeno en recién nacidos menores de 1,500 g con síndrome de dificultad respiratoria neonatal (SDR).

Material y métodos. Estudio retrospectivo de 54 neonatos con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratorio (*distress*) y peso menor de 1,500 g a quienes durante su estancia se les administró surfactante exógeno.

Resultados. La edad de gestación de los niños varió entre 24 y 34 semanas; en 15% se administraron dosis profilácticas del SE y en 85% se usaron dosis de rescate; la aplicación de dosis profiláctica de surfactante exógeno se hizo en 15% de los niños y en 85% se empleó la dosis de rescate. El SDR estuvo asociado a: neumotórax (12%), neumonía (52%), hemorragia pulmonar (29%), displasia bronco-pulmonar (28%) y hemorragia intraventricular (24%). En el lapso de estudio la mortalidad en neonatos < 1,500 g fue de 9.8%.

Conclusiones. El empleo de surfactante exógeno en neonatos de < 1,500 g con SDR parece haber contribuido a la disminución de complicaciones y la mortalidad.

Palabras clave: Síndrome de dificultad respiratoria, membrana hialina, prematurez, surfactante exógeno.

SUMMARY

Objective. To review our experience obtained using exogenous surfactant (ES) in new born infants with breathing distress syndrome (BDS).

Material and methods. Retrospective study in 54 neonates with BDS and a body weight below 1,500 g, treated with ES. Information was obtained about the clinical evolution and in relation to adverse effects of the treatment.

Results. The premature babies went from 24 to 34 weeks of gestational age. In 15% of them the ES the surfactant was used as prophylactic treatment and in 85% was used rescue doses. The BDS was related to pneumothorax (12%), pneumonia (52%), lung hemorrhages (29%), broncopulmonary displasy (28%) and intraventricular hemorrhages (HIV) 24%. The mortality rate of infants below 1,500 grams of body weight during the period of study was 9.8%.

Conclusions. The treatment of BDS infants with ES has been contributing to the diminished the mortality rate in these premature infants.

Key words: Breathing distress syndrome, illness of membrane hyaline, prematurity, exogenous surfactant.

La relación causal entre la deficiencia de factor surfactante y el síndrome de dificultad respiratorio (SDR) en niños prematuros se conoce desde hace ya cincuenta años,¹ pero tal aportación adquirió mayor significado al conocerse la composición del surfactante y su papel

en la estabilidad de los espacios aéreos al final de la expiración: por disminuir la tensión de superficie en la interfase líquido alveolar,² lo que estimuló la búsqueda para desarrollar la terapia específica de la deficiencia de surfactante.^{3,4}

Se sabe ahora que en su composición hay varios fosfolípidos, lípidos y proteínas; que es sintetizado en las células epiteliales tipo II (neumocitos tipo II) y secretado en los espacios alveolares hacia la capa líquida que cubre el epitelio.⁵ Su principal función es la de reducir la fuerza de colapso en los alveolos por lo que confiere

* Jefe del Servicio de Neonatología.

** Médico residente de Neonatología.

*** Neonatólogo.

estabilidad mecánica del alveolo manteniendo la superficie alveolar relativamente libre de líquido. En este mecanismo los fosfolípidos son primariamente responsables de la tensión superficial, al disminuir la actividad de surfactante,⁵ en lo que participan especies de fosfatidilcolina saturada, la proteína surfactante B y la proteína surfactante C.⁶⁻⁸

Toda esta información y la obtención de surfactante natural de lípidos extraídos de pulmón de bovino junto con dipalmitoil-fosfatidilcolina (DPPC), tripalmitoilglicerol y ácido palmítico, entre otros componentes, lo que permitió contar con una medida terapéutica indispensable en niños recién nacidos con SDR; ahora se cuenta con surfactantes desarrollados químicamente pero ninguno contiene todos los presentes en el surfactante natural.⁹

Aunado a todos estos conocimientos y desarrollo tecnológico para contar con surfactantes, se sabe ahora que hay situaciones que aceleran la maduración pulmonar de los neonatos: como la ruptura prematura de membranas, la hipertensión materna, el retardo en el crecimiento intrauterino, enfermedades vasculares en las madres, los corticoides y los compuestos tocolíticos; en tanto que la diabetes materna, el *hidrops fetal* y la eritroblastosis fetal, la retrasan. Además, otros estudios señalan que la presencia de corioamnionitis en la madre disminuye la incidencia de SDR pero aumenta el riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar (DBP): por efecto de la modulación de endotoxinas y citocinas proinflamatorias en la síntesis de surfactante.^{10,11}

También se conoce que los corticoides actúan uniéndose a receptores específicos de células del pulmón fetal, estimulando la síntesis de RNA y proteína con efecto sobre proteínas estructurales del pulmón: como las del colágeno y las del surfactante, por lo que el uso de corticoides en la madre reduce la tendencia a desarrollar edema pulmonar fetal, que tiene un papel importante en la etiología de la membrana hialina;¹² lo que explicaría la disminución de 28% en la mortalidad neonatal en los EUA, entre 1988 y 1991, específicamente en SDR,¹³ y la franca disminución de cerca de 16 a 5 por 1,000 nacimientos en Suecia y Japón.²

No menos importante es saber que la mayor complicación del SDR es el *síndrome de fuga aérea* (neumotórax y enfisema intersticial) de la DBP y que estudios de meta-análisis no han probado un aumento de la hemorragia intraventricular con el uso de surfactante; en cambio parece claro que ocurre un aumento del riesgo de hemorragia pulmonar.¹⁴ Toda esta información motivó la preocupación de conocer nuestra experiencia con el empleo de surfactante en los niños atendidos en nuestro hospital, cuyos resultados son aquí reportados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo de los 54 niños con peso menor a 1,500 g atendidos en el Servicio de Neonatología por el síndrome de dificultad respiratoria, entre el 1 de julio de 2005 y el 30 de agosto de 2007. El diagnóstico clínico se confirmó mediante control radiográfico y por gasometría.

La información se obtuvo de los expedientes clínicos de los neonatos menores de 1,500 g atendidos con surfactante exógeno administrado a dosis profiláctica y de «rescate», por patología respiratoria; excluyendo aquellos con malformaciones congénitas mayores y los que recibieron el surfactante a dosis inadecuada.

Se obtuvo información acerca de: sexo, peso, edad de gestación, Apgar, si hubo o no ruptura de membranas, la clasificación (en grados) de la dificultad respiratoria, si se administró algún esteroide a la madre, la cantidad administrada del surfactante, las complicaciones clínicas del niño durante el tratamiento y las defunciones que ocurrieron entre ellos (*Cuadro 1*). El manejo estadístico de estos datos se hizo mediante porcentajes: como medida de resumen de datos cualitativos.

Al obtener la información se tuvo especial interés en conocer los cambios ocurridos en el índice de oxigenación y relación alveolo arterial de oxígeno después de la administración de factor surfactante; también se analizó si la administración prenatal de esteroide a la madre mejoró la evolución de clínica respiratoria de estos neonatos; de igual manera se analizó la evolución respiratoria de aquellos en los que hubo ruptura prematura de membranas y si hubo alguna complicación clínica después de administrar el surfactante.

RESULTADOS

De los 54 niños 25 (46%) fueron del sexo masculino y 29 (54%) del femenino. Por edad de gestación, entre 24 y 34 SDG hubo 20 (38.1%) neonatos; entre 28 y 31 SDG hubo 24 (44.4%) y un niño (1.8%) tuvo 24 SDG. Treinta y nueve niños (72%) nacieron por cesárea y 15 (28%) por parto eutócico. El antecedente de ruptura de membranas estuvo presente en 12 (22%) de los casos. Cabe también señalar que a 21 (39%) mujeres se les administró esteroide en la etapa prenatal.

El puntaje de Apgar *al minuto* fue menor de 5 en 20 (33.3%) neonatos: en tres de ellos (no atendidos por especialista en un periodo expulsivo) fue de cero; en 36 (66.7%) varió entre 5 y 8, pero todos mejoraron a los 5 minutos: excepto los tres con puntaje de cero que tuvieron 2 de Apgar. En cuanto a las complicaciones asociadas a la administración del surfactante exógeno se encon-

Cuadro I. Variables investigadas para variables de experiencia clínica.

Variable	Definición operacional	Escala	Calificación
Sexo	Características fenotípicas y genotípicas de los individuos	Cualitativa	Femenino Masculino
Edad de la gestación	Edad posconcepcional en semanas	Cualitativa	Entre 24 SDG a 34 SDG
Peso	Medición en kilogramos	Cualitativa	Menores de 1,500 gramos
Apgar	Condición física posterior al nacimiento de los individuos	Cualitativa	Califica al minuto y 5 minutos
Enfermedades en el embarazo	Presencia de enfermedad materna durante el embarazo	Cualitativa	Asma/hepatitis DMGestacional Preeclampsia Eclampsia Embarazo gemelar
Antecedentes prenatales	Presencia de ruptura de membranas	Cualitativa	Presente o ausente
Problema respiratorio	Síndrome de dificultad respiratoria clasificada	Cualitativa	Grado I, II, III, IV
Esteroides prenatal	Administración de esteroide previo al embarazo	Cualitativa	Administración previa o no
Administración surfactante	Aplicación de surfactante exógeno natural	Cualitativa	Aplicación de surfactante exógeno una o dos dosis
Complicaciones	Presencia de las complicaciones posterior a la aplicación de surfactante exógeno	Cualitativa	Hemorragia pulmonar Neumotórax Hemorragia intraventricular Displasia broncopulmonar Cardiopatía Neumonía
Mortalidad	Defunción ocurrida durante el periodo de estudio	Cualitativa nominal	Defunción o sobrevida

traron las siguientes: presencia de neumotórax en 7 (12%); en 28 (52%), neumonía; hemorragia pulmonar en 15 (29%); observando una mayor frecuencia en los casos de neumonía. En cuanto a la displasia broncopulmonar hubo 15 casos (28%) y estuvo ausente en 39 (72%).

La hemorragia intraventricular, antes de la administración del surfactante no se encontró por ultrasonido transfontanelar en 6 (11.2%) niños; en 4 (7.4%) fue de grado III; en uno (1.8%) fue de grado I y en otro fue de grado II; hubo un reporte sugestivo a hipoxia. Después de la aplicación del surfactante el ultrasonido transfontanelar fue normal en 13 casos (24%); aumentó la hemorragia a grado III en 12 (22.2%); fue de grado II en 8 (15%) y en 3 (5.5%) fue grado I, habiendo cierto aumento en la frecuencia de hemorragia después de la administración de surfactante.

En 11 niños se hizo ecocardiograma y de ellos en 6 casos fue normal; en 4 se hizo el diagnóstico de *foramen oval* permeable y en uno se reportó la persistencia del conducto arterioso. Por otra parte, antes de la aplicación del surfactante en 15 (29.8%) se hizo el diagnóstico de enfermedad por membrana hialina grado I; en 15

(28%) la enfermedad por membrana hialina fue grado III en 12 (22%) fue de grado II y 11 (20.2%) de los casos correspondieron a un grado IV.

En 38 (70%) de los casos el surfactante se administró una sola vez; en 16 (30%) la administración fue por dos veces; de éstos, en 8 (15%) se administró como dosis profiláctica y en 46 (85%) fue administrada como dosis de rescate. Entre una y otra aplicación transcurrieron al menos 2 horas y predominando la administración entre 6 a 8 horas de nacer en niño.

El índice de oxigenación, previo a la administración del surfactante, fue con un valor máximo de 37.4 y mínimo de 0, con un promedio de 8.9; después de la administración del surfactante se obtuvo un valor máximo de 30 y mínimo de 0, con promedio de 7.7. En el gradiente alveolo-arterial de O_2 antes de la administración de surfactante fue de 2.9, con un mínimo de 0 y un promedio de 0.25; después del surfactante el valor máximo fue de 4.2 y el mínimo de 0: con un promedio de 0.49.

La tasa de mortalidad registrada en estos niños, menores de 1,500 g en el lapso de estudio fue 9.8%: es de

cir, que por cada 100 nacimientos de menores de 1,500 g fallecen 10 niños. En cuanto a las enfermedades maternas, que en alguna forma dieron lugar al nacimiento prematuro de los niños en 18 (33.3%) contribuyó la enfermedad hipertensiva del embarazo (*Cuadro 2*): identificada como preeclampsia o eclampsia, aunque predominó la cervicovaginitis con 28 (52%).

DISCUSIÓN

La frecuencia de dificultad respiratoria observada en los niños de este estudio, según su peso al nacer, es semejante a la reportada en esta ciudad en el Instituto Nacional de Perinatología: los autores, una mayor frecuencia en niños de 750 g y 1,250 g,⁹ mientras que en esta investigación se encontró que predominaba en los niños de 655 a 795 g y entre los de 1,078 a 1,238 g. Sin embargo, parece razonable la observación hecha por algunos autores de que la incidencia de problemas que dan lugar a dificultad respiratoria es inversamente proporcional a la edad de gestación.⁹

El antecedente de ruptura prematura de membranas en 22% de los niños puede ser un dato importante, ya que la neumonía asociada a corioamnionitis es la causa primaria de muerte en neonatos con peso extremadamente bajo en < 1,000 gramos,¹³ por otro lado, parece que la presencia de corioamnionitis histológica se ha asociado a una disminución en la incidencia del SDR pero aumenta el riesgo de DBP.

También, de manera paradójica, la infección o inflamación en la etapa prenatal puede ejercer un efecto benéfico sobre la madurez pulmonar: modulando el efecto de endotoxinas y citocinas proinflamatorias en la síntesis de surfactante y los mecanismos relacionados con la exposición del feto, y la inflamación y potencial desarrollo de DBP.¹⁴ Por otra parte, la administración prenatal de esteroides de varios estudios sugieren que su empleo es

favorable para neonatos prematuros pues pueden tener un efecto sinérgico con el tratamiento del niño con surfactante en la etapa posnatal.¹⁵ Al menos el empleo de corticoides en las madres en más de 8,000 neonatos con peso bajo al nacimiento disminuyó a la mitad la incidencia de SDR.¹⁴

La frecuencia de neumonía en 52% de los niños parece ir en contra de la información de que el factor surfactante natural disminuye la proliferación bacteriana en conejos nacidos prematuramente.¹⁵ No menos importante es el hecho de que la administración de surfactante parece aumentar la frecuencia de hemorragia pulmonar, que en estudio fue de 29%.¹⁶ Por lo contrario, se menciona que el uso de preparaciones de surfactante natural¹⁷ reduce la frecuencia de DBP, que en este estudio fue de 28%. En lo concerniente a la hemorragia intraventricular no se observó que hubiese incremento significativo en su incidencia, con el uso del surfactante exógeno, ya que hay múltiples factores que inciden en el riesgo de este accidente vascular.¹⁶

En el efecto del número de dosis de surfactante, por estudios de metaanálisis se sabe que administrada en dosis múltiples disminuye el riesgo de neumotórax y la mortalidad neonatal,¹⁷ lo que implica menor necesidad de apoyo respiratorio y de frecuencia de enterocolitis necrosante (ENC).¹⁸ Todo esto habla a favor de la administración de dosis profilácticas que promueven la distribución de este compuesto de manera más uniforme disminuyendo el daño pulmonar agudo y reduciendo el riesgo de neumotórax y enfisema intersticial, la mortalidad neonatal y el riesgo de hemorragia intraventricular.¹⁹

Como conclusión, en la última década la administración de corticoides en la etapa perinatal, el empleo de surfactante en los niños con el SDR y los avances en los cuidados perinatales, han contribuido a mejorar los índices de sobrevivencia en los niños nacidos en el hospital.

Cuadro 2. Frecuencia de enfermedades en las madres y complicaciones asociadas al embarazo.

Patología materna	n	%
Asma/hepatitis	1	1.8
DM/preeclampsia	2	3.8
DMGestacional	1	1.8
Eclampsia	3	5.5
Embarazo gemelar	1	1.8
Preeclampsia	12	22.2
Cervicovaginitis	28	52
Sin patología	6	11.1
Total	54	100

Referencias

1. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasias and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959; 97: 517-23.
2. Avery ME. Surfactant deficiency in hyaline membrane disease: the story of discovery. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1074-5.
3. Jobe AH. The respiratory system. In: Fanaroff AA, Martin RJ. *Neonatal perinatal medicine*. 5° ed. Philadelphia: Mosby Yearbook, 1992: 354-9.
4. Jobe AH. Why surfactant works for respiratory stress syndrome. *Neonatal Reviews* 2005; 7: 125-8.
5. Lacaze MT. Expanded use of surfactante therapy in newborn. *Clin Perinatol* 2007; 34: 79-89.
6. Jobe AH. Biology of surfactant. *Clin Perinatol* 2001; 28: 655-69.

7. Kallapur MS. The surfactants. *Am J Perinatol* 2000; 17: 335-43.
8. Blanco O. Propiedades antiinflamatorias del surfactante pulmonar y su aplicación en la clínica. *Biotec Aplicada* 2004; 21: 70-6.
9. Cordero GG. Tendencias actuales en el manejo del síndrome de dificultad respiratoria en el Instituto Nacional de Perinatología. *Rev Perinatol* 2006; 21: 2-7.
10. Burckhart AE, Towers CV, Rumney PJ, Lewis DF. Neonatal outcome when delivery follows a borderline immature lecithin to sphingomyelin ratio. *J Perinatol* 2000; 20: 57-60.
11. Foix-L'Hélias L, Baud O, Leclen R, Kaminski M, Lacaze-Masmonet T. Benefit of antenatal glucocorticoids according to the cause of very premature birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F46-8.
12. Crowley P. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(1): 322-35.
13. Malloy MH, Freeman DH. Respiratory distress syndrome mortality in the United States, 1987 to 1995. *J Perinatol* 2000; 20: 414-20.
14. Jobe AH. Mechanisms to explain surfactant responses. *Biol Neonate* 2006; 89: 298-302.
15. MacDonald CL, Sean BA. An update on the use of surfactant in neonates. *Curr Pediatr* 2004; 14: 284-9.
16. Suresh GK, Soil RF. Lung surfactants for neonatal respiratory distress syndrome animal-derived or synthetic agents? *Pediatr Drugs* 2002; 4: 485-492.
17. Clements JA, Avery ME. Lung surfactant and neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1998.
18. trials. *J Perinatol* 2005; 25: S40-4.
19. Soll RF, Morley C. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* CD000510. 2001.

Correspondencia:

Dra. Guadalupe Cecilia López Anacleto
Avenida Tláhuac Núm. 4866,
Col. San Lorenzo Tezonco,
Delegación Iztapalapa,
Teléfono: 5850-0028.