

Otras indicaciones del surfactante

E. Proença Fernandes^a, C. Carvalho^a, A. Silva^a, P. Ferreira^a, A. Alegria^b, L. Lopes^b y M.A. Areias^b

Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales y Pediátricos. ^aHospital Maria Pia.

^bMaternidade Júlio Dinis. Porto. Portugal.

(An Esp Pediatr 2002; 56: 45-48)

Objetivo

La introducción del surfactante en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio del recién nacido prematuro fue uno de los mayores avances en cuidados intensivos neonatales. En los últimos años, el reconocimiento de la inactivación del surfactante en la patogenia de otras enfermedades pulmonares del recién nacido ha justificado nuevas aplicaciones terapéuticas. Los autores pretendieron evaluar el efecto del tratamiento con surfactante natural exógeno en procesos con consumo de surfactante.

Métodos

Se efectuó un análisis retrospectivo de 15 recién nacidos con cuadros de síndrome de aspiración meconial (9), neumonía congénita (5) y síndrome de distrés respiratorio del adulto (1), a los cuales se les administró surfactante natural exógeno. Se compararon los índices de oxigenación antes y después del tratamiento y la evolución clínica y radiológica.

Resultados

Se verificó una mejoría de la oxigenación después de la administración de surfactante en los 12 recién nacidos que sobrevivieron, acompañada de una mejoría de las alteraciones radiológicas. Murieron 3 pacientes con síndrome de aspiración meconial grave.

Conclusiones

Los resultados de este estudio sugieren el beneficio de la utilización de surfactante exógeno en el tratamiento de enfermedades pulmonares graves del recién nacido, que cursan con déficit secundario de surfactante.

Palabras clave:

Surfactante. Síndrome de aspiración meconial. Neumonía congénita. Síndrome de distrés respiratorio del adulto.

OTHER USES OF SURFACTANT

Objective

The introduction of surfactant replacement therapy in the management of respiratory distress syndrome in the premature infant was a remarkable advance in neonatal

intensive care. In the last few years, recognition of the role played by surfactant inactivation in the pathogenesis of other respiratory diseases of the newborn has justified new therapeutic applications. The aim of this study was to evaluate the efficacy of treatment with natural exogenous surfactant in situations with secondary surfactant deficiency.

Methods

We performed a retrospective analysis of the evolution of 15 newborn infants treated with natural exogenous surfactant. Nine infants had meconium aspiration syndrome, five had congenital pneumonia and one had adult respiratory distress syndrome. Oxygenation indexes before and after surfactant treatment as well as clinical and radiographic evolution were compared.

Results

The 12 surviving infants showed improvement in oxygenation and radiographic alterations after surfactant administration. Three patients with meconium aspiration syndrome died.

Conclusions

These results support the therapeutic use of exogenous surfactant in severe respiratory diseases of the newborn causing secondary surfactant deficiency.

Key words:

Surfactant. Meconium aspiration syndrome. Congenital pneumonia. Adult respiratory distress syndrome.

INTRODUCCIÓN

El papel del surfactante en la disminución de la tensión de la superficie alveolar fue descrito por primera vez aproximadamente hace 40 años¹⁻³. La utilización de surfactante exógeno en el síndrome de distrés respiratorio del recién nacido prematuro (SDR neonatal) fue un éxito farmacológico, consecuencia de su capacidad de estabilización alveolar. Estudios recientes en que se utilizó surfactante exógeno en el tratamiento de situaciones de déficit o disfunción de surfactante, como el síndrome de

Correspondencia: Dra. E. Proença Fernandes.
Servicio de Neonatología. Maternidade Júlio Dinis.
Largo da Maternidade. 4050 Porto. Portugal.
Correo electrónico: elisap@mail.pt

Recibido en agosto de 2001.

Aceptado para su publicación en octubre de 2001.

TABLA 1. Parámetros ventilatorios y gasométricos presurfactante

FiO ₂	PIP	MAP	Sat O ₂	PaO ₂	pH
96,67 (8,16)	28,67 (5,47)	11,40 (2,72)	74,15 (12,76)	55,04 (15,6)	7,21 (0,05)

Los resultados están expresados en media (DE).
FiO₂: fracción inspiratoria de O₂; PIP: presión pico inspiratoria; MAP: presión media de las vías respiratorias.

TABLA 2. Evolución de la oxigenación presurfactante y postsurfactante

	Presurfactante	Tras primera dosis	Tras última dosis
A-aDO ₂	592,10 (63,92)	472,87 (136,59)	314,27 (144,82)
a/APO ₂	0,08 (0,02)	0,12 (0,06)	0,18 (0,07)
IO	25,18 (7,83)	18,11 (11,32)	9,47 (10,27)

Los resultados están expresados en media (DE).
A-aDO₂: gradiente alveoloarterial; a/APO₂: *ratio* de la tensión arterioalveolar; IO: índice de oxigenación.

aspiración meconial (SAM), la neumonía congénita y el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) demostraron mejoría en la oxigenación, reducción de la necesidad de ventilación asistida, así como disminución del tiempo de hospitalización¹⁻¹⁰. La estabilización de las vías respiratorias, la mejoría del transporte mucociliar, la actividad antiinflamatoria y los efectos antibacterianos son otras características del surfactante, que podrán justificar su uso en el tratamiento de estas enfermedades^{1,2,11}.

En este estudio los autores pretendieron evaluar los efectos del surfactante natural exógeno en los recién nacidos ventilados con el diagnóstico de SAM, neumonía congénita y SDRA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se procedió al análisis retrospectivo de las historias clínicas de 15 recién nacidos, ocho procedentes de la Maternidad Júlio Dinis y siete del Hospital Maria Pia, sometidos a ventilación mecánica por SAM, neumonía congénita o SDRA, a los cuales, como recurso terapéutico, se les administró surfactante. El período evaluado fue el comprendido entre enero de 1997 y abril de 1999 y se utilizó el surfactante natural exógeno porcino (Curosurf®) y bovino (Survanta®), administrado en bolo y por lavado, respectivamente.

Se analizaron el sexo, la edad gestacional, el tipo de parto, el peso al nacimiento, el test de Apgar, transporte interhospitalario y Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (NTISS) y se evaluaron los siguientes parámetros: gradiente alveoloarterial (A-aDO₂), *ratio* de la tensión arterioalveolar (a/APO₂) e índice de oxigenación (IO) presurfactante y postsurfactante, la dosis y la evolución, con determinación de las respectivas medias y desviaciones estándar. El diagnóstico de hipertensión pulmo-

nar persistente (HTPP) fue deducido de la diferencia de la PaO₂ preductal y posductal, del A-aDO₂, IO y ecografía cardíaca. El pequeño tamaño de la muestra no permitió la aplicación de métodos válidos de comparación estadística.

RESULTADOS

De los 15 recién nacidos (12 varones y 3 mujeres), 10 nacieron a término y 5 prematuros (3 de 35 semanas y 2 de 36), con pesos al nacimiento entre 2.330 y 4.140 g. El test de Apgar varió entre 1-9 y 5-10 al minuto y a los 5 min, respectivamente. Diez de los recién nacidos fueron trasladados de otros hospitales, habiendo sido admitidos entre las horas 1 y la 16 de vida. El NTISS varió entre 15 y 36.

En el momento de la admisión 9 recién nacidos presentaron SAM, 5 neumonías congénitas y 1 caso de SDRA postasfíxia y la mayoría estaban gravemente enfermos, con necesidad de concentración elevada de O₂ inspirado y presiones altas de ventilación (tabla 1). Todos los pacientes fueron ventilados en IPPV y necesitaron de relajación. En ninguno se utilizó ventilación oscilatoria de alta frecuencia ni óxido nítrico inhalado (éste no está disponible en estas unidades).

Se utilizó surfactante porcino en 9 casos y bovino en los 6 restantes. La dosis inicial osciló entre 100 y 200 mg/kg (mediana, 100 mg/kg) y fue administrada entre las 2 y 38 h de vida (mediana, 10 h). Las administraciones más precoces se realizaron en casos de SAM graves. Cada paciente recibió de 1 a 5 dosis (1 dosis, 1 paciente; 2 dosis, 7; 3 dosis, 5; 4 dosis, 1; 5 dosis, 1), en un total de 200 a 700 mg/kg (mediana, 200 mg/kg).

Inicialmente los 15 recién nacidos presentaron una media del A-aDO₂ de 592,1 que disminuyó a 472,87 después de la primera administración de surfactante y a 314,27 después de la última. El a/APO₂ también mejoró con el tratamiento, pasando de valores medios de 0,08 a 0,12 y posteriormente a 0,18, teniendo el IO el mismo patrón, con media inicial de 25,18 y de 18,11 y 9,47, respectivamente, después de la primera y última dosis (tabla 2).

La figura 1 muestra la evolución del a/APO₂ presurfactante y postsurfactante de los 15 casos, asistiéndose en los 12 recién nacidos que sobrevivieron a una mejoría de la oxigenación con la dosis inicial de surfactante, consolidada con la continuidad del tratamiento. Esta evolución clínica se acompañó de la correspondiente mejoría del patrón radiológico pulmonar.

Diez pacientes (8 casos de SAM y 2 casos de neumonía congénita) cumplían criterios de HTPP, imposible de tratar en los tres que murieron (casos 3, 4 y 9) (fig. 1), habiendo recibido éstos 3, 1 y 4 dosis de surfactante, respectivamente.

Como complicaciones durante el tratamiento surgieron neumotórax en 1 caso e hipotensión arterial fácilmente tratada en otro caso. Dos de los recién nacidos (uno con

SAM y uno con SDRA) presentaban hipotiroidismo congénito.

La duración mediana de ventilación mecánica fue de 110 h.

DISCUSIÓN

Desde 1959, cuando Avery y Mead sugirieron que la dificultad respiratoria de los recién nacidos prematuros se debía al déficit de surfactante, se han realizado numerosos estudios en esta área, habiendo evidencias que apoyan la teoría de que el surfactante tiene un papel pluri-potencial, importante en el normal funcionamiento de los pulmones^{2,3}. Así, el déficit o la inactivación de surfactante que puede estar presente en varios cuadros de insuficiencia respiratoria como SAM, neumonía congénita, SDRA, hipoplasia pulmonar, entre otros, actualmente se consideran potenciales indicaciones para su uso¹⁻¹⁹.

Aunque la hemorragia pulmonar sea descrita como una complicación posible del tratamiento con surfactante, secundaria a la mejoría de la compliancia pulmonar, que condiciona un aumento de la derivación izquierda-derecha, también fue recientemente propuesta como indicación para su uso. La justificación reside en el hecho de que la sangre alveolar puede inactivar el surfactante^{2,4,12}.

En este trabajo, los 15 pacientes presentaron en el momento de su admisión en la UCI una necesidad media de concentraciones de O₂ inspirado de 97% e índices de oxigenación que tradujeron enfermedad grave, verificándose mejoría en los 12 que sobrevivieron, después de la administración de surfactante. Dos horas después de la primera dosis, 5 recién nacidos tuvieron una respuesta

francamente favorable, con un aumento del a/APO₂ por lo menos del doble, siete tuvieron respuestas más modestas y tres no respondieron. Estos últimos presentaron SAM muy grave, con hipoxia marcada y desarrollaron cuadros de HTPP irreversible.

Al contrario del SDR neonatal, resultante de un déficit primario de surfactante endógeno, en las enfermedades pulmonares en recién nacido a término, la principal alteración parece ser la inactivación de las proteínas del surfactante por inhibidores presentes en el líquido del edema pulmonar^{2,4,7}. El surfactante natural exógeno contiene apoproteínas SP-B y SP-C y por esa razón resulta más eficaz que el sintético (sin apoproteínas)⁵. Ninguna preparación comercializada actualmente contiene SP-A. Esta apoproteína posee un importante papel en la secreción y reabsorción del surfactante, en la estabilización de la mielina tubular y en la defensa de las vías respiratorias; así, aunque no parece necesaria en las preparaciones usadas para el tratamiento del SDR neonatal, tendrá en cualquier caso un papel relevante en las enfermedades que incluyen destrucción o inactivación del surfactante, como neumonía, SDRA o SAM². Además del tipo de enfermedad, su gravedad y la presencia en los alveolos de inhibidores de surfactante, otros factores que pueden influir en la respuesta al tratamiento son la precocidad de su administración, la forma de utilización (directamente en la tráquea preferible al aerosol), la dosis, el volumen y el número de dosis administradas. Así, es lícito especular que los 3 pacientes sin éxito terapéutico podrían haberse beneficiado de una administración más precoz y de mayores dosis de surfactante. El SAM, siendo una enferme-

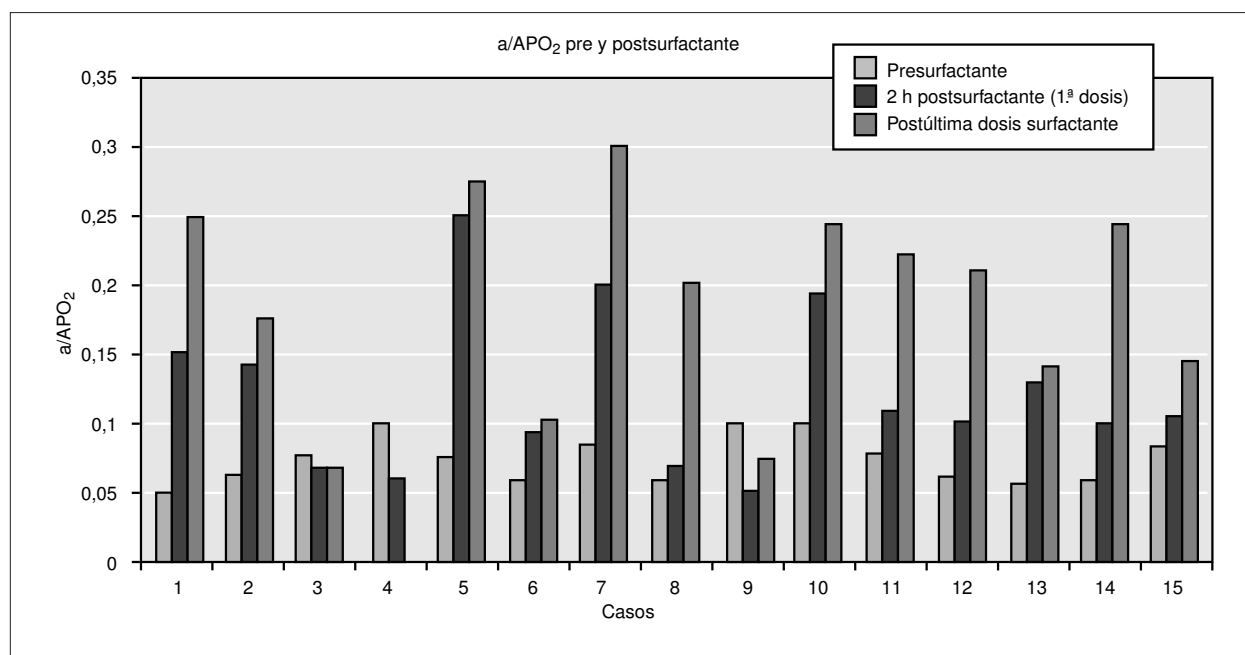


Figura 1. Evolución a/APO₂ presurfactante y postsurfactante. Casos: 1-9, síndrome de aspiración meconial; 10-14, neumonía congénita; 15, síndrome de distrés respiratorio del adulto.

dad obstructiva de las vías respiratorias con HTPP como alteración primaria, no sería en teoría un candidato ideal para el tratamiento con surfactante. De todos modos, el meconio contiene una variedad de sustancias que inactivan el surfactante y, por otro lado el SAM se asocia con frecuencia a episodios de asfixia que condicionan una lesión tipo SDRA^{1,2,8,9}. En la actualidad, se están desarrollando estudios multicéntricos para saber si el surfactante exógeno es beneficioso en otros procesos diferentes al SDR neonatal, pero el SAM es la única situación en la que existe evidencia científica documentada de beneficio en su empleo¹⁶⁻¹⁹.

La agresividad inicial de la ventilación fue una constante en los 15 casos estudiados. En 12 pacientes se verificó una mejoría de los parámetros analizados tras la primera administración de surfactante, reforzada con las administraciones posteriores y permitiendo una reducción de la ventilación asistida. Así, aunque se trata de una evaluación retrospectiva de una pequeña muestra, de la que no es posible obtener resultados definitivos, este estudio sugiere que el uso de surfactante exógeno puede ser considerado una alternativa o un tratamiento adyuvante a técnicas más sofisticadas como la ventilación de alta frecuencia, el óxido nítrico o la oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO). Son importantes estudios multicéntricos aleatorizados y controlados que verifiquen sus nuevas aplicaciones terapéuticas y que puedan definir también las dosis y los tiempos ideales de administración. Actualmente se encuentran en estudio nuevas preparaciones de surfactante, procurando ajustar diferentes composiciones a los diferentes usos².

Agradecimientos

Deseamos mostrar nuestro agradecimiento al ingeniero Miguel Proença por la revisión estadística de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Les Brown D, Pattishall EN. Other uses of surfactant. *Clin Perinatol* 1993; 20: 761-789.
2. Kattwinkel J. Surfactant- evolving issues. *Clin Perinatol* 1998; 25: 17-32.
3. Silberg IE, Gronn M. Surfactant treatment of acute pulmonary failure. Other indications than neonatal distress syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1997; 117: 1456-1458.
4. Sun B. Use of surfactant pulmonary disorders in full-term infant. *Curr Opin Pediatr* 1996; 8: 113-117.
5. Rodriguez RJ, Martin RJ. Exogenous surfactant therapy in newborns. *Respir Care Clin North Am* 1999; 5: 595-616.
6. Auten RL, Notter RH, Kendig JW, Davis JM, Shapiro DL. Surfactant treatment of full-term newborns with respiratory failure. *Pediatrics* 1991; 87: 101-107.
7. López-Herce J, Lucas N, Carrillo A, Bustinza A, Moral R. Surfactant treatment for acute respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 80: 248-252.
8. Halliday HL, Speer C, Robertson B. Treatment of severe meconium aspiration syndrome with porcine surfactant. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 1047-1051.
9. Findlay RD, Taeusch W, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 1996; 97: 48-52.
10. Gomella TL. *Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases and drugs*, 4th ed. Connecticut: Appleton & Lange, 1999.
11. Dekowski SA, Holtzman RB. Surfactant replacement therapy. An update on applications. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45: 549-572.
12. Pandit PB, Dunn MS, Colucci EA. Surfactant therapy in neonates with respiratory deterioration due to pulmonary hemorrhage. *Pediatrics* 1995; 95: 32-36.
13. Bae CW, Takahashi A, Chida S, Sasaki M. Morphology and function of pulmonary surfactant inhibited by meconium. *Pediatr Res* 1998; 44: 187-191.
14. Gadzinowski J. Contemporary treatment options for meconium aspiration syndrome. *Croat Med J* 1998; 39: 158-164.
15. Lam BC, Yeung CY. Surfactant lavage for meconium aspiration syndrome; a pilot study. *Pediatrics* 1999; 103: 1014-1018.
16. Moller JC, Kohl M, Reiss II, Dietrich W, Nitsche EM, Gopel W et al. Saline lavage with substitution of bovine surfactant in term neonates with meconium aspiration syndrome transferred for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a pilot study. *Crit Care* 1999; 3: 19-22.
17. Lam BC. Surfactant lavage for the management of severe meconium aspiration syndrome. *Biol Neonate* 1999; 76 (Supp 1): 10-14.
18. Soll RF, Dargaville P. Surfactant for meconium aspiration in full term infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD002054.
19. Ogawa Y, Shimizu M. Current strategy for management of meconium aspiration syndrome. *Acta Paediatr Taiwan* 2000; 41: 241-245.