



Artículo Original

Evaluación clínica de dos surfactantes en prematuros con enfermedad de membrana hialina: experiencia de 8 años

Clinical evaluation of the use of two surfactants in premature with respiratory distress disease: 8 years experience

Lacarrubba Talia, JM

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Departamento de Neonatología de la Cátedra y Servicio de Pediatría, Centro Materno Infantil. Hospital de Clínicas. FCM-UNA.

** Tesis presentada en la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, para optar al grado de profesor asistente de la Cátedra de Pediatría.*

RESUMEN

Introducción: el uso de surfactante exógeno en prematuros con dificultad respiratoria severa es una práctica generalizada y ampliamente reconocida por mejorar la oxigenación, disminuir las complicaciones relacionadas con el escape aéreo y la mortalidad.

Objetivo: evaluar el impacto de dos diferentes surfactantes, uno sintético y otro natural, en la oxigenación durante las primeras 48 horas en prematuros con enfermedad de membrana hialina severa en ventilación mecánica.

Material y método: estudio observacional analítico de cohorte retrospectivo. Se estudiaron 111 RN menores de 34 semanas con diagnóstico de enfermedad de membrana hialina tratados con surfactante en la unidad de cuidados intensivos neonatales desde el año 2001 hasta el 2008. Se compararon los índices de oxigenación del grupo que recibió SE sintético con el que recibió SE natural. Se utilizó la prueba t de student con un nivel de significancia de 0,05.

Resultados: 40 neonatos recibieron surfactante sintético y 58 natural, la edad gestacional media fue 32 y 30 semanas respectivamente, con pesos al nacer entre 1550 y 1300 gm. Ambos grupos tuvieron igual grado de insuficiencia respiratoria antes de recibir la primera dosis de surfactante. La respuesta fue favorable en ambos grupos, pero el grupo tratado con surfactante natural tuvo una mejoría más rápida en la oxigenación ($p < 0,01$), menor necesidad de repetición de dosis ($p < 0,01$), menos tiempo de ventilación mecánica y menor mortalidad sin llegar estos a tener significancia estadística.

Conclusión: el surfactante natural presenta un efecto más rápido que el sintético en la mejoría de la oxigenación en recién nacidos prematuros con dificultad respiratoria.

Palabras clave: surfactante pulmonar, prematuro, enfermedad de la membrana hialina

** Autor correspondiente:* Dr. José María Lacarrubba. Unidad de Neonatología, Cátedra y Servicio de Pediatría. Facultad de Ciencias Médicas. Centro Materno Infantil. Av. Mcal. López y Alegria. San Lorenzo Paraguay. Correo electrónico: laca57@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: the use of surfactant in preterm infants with respiratory distress is widespread and widely known to improve oxygenation, reduce complications related to air leak and mortality.

Objective: to evaluate the impact of two different surfactants, one synthetic and the other natural, on oxygenation during the first 48 hours in infants with severe distress ON mechanical ventilation.

Patients and methods: retrospective observational cohort study. We studied 111 neonates less than 34 weeks with a diagnosis of severe distress treated with surfactant in the NICU from 2001 to 2008. We compared the rates of oxygenation of the group receiving synthetic surfactant versus those receiving natural surfactant. The Student t test with a significance level of 0,05 was used.

Results: 40 infants received synthetic surfactant and 58 received natural surfactants. Mean gestational age was 32 and 30 weeks respectively, the birth weight was: 1550 and 1300 g. Both groups had the same degree of respiratory failure before receiving the first doses of surfactant. The response was favorable in both groups, but the natural surfactant treated group had a faster improvement in oxygenation, ($p<0.01$) less need for repeat dose ($p<0.01$), and a tendency to less time on mechanical ventilation and lower mortality, although not statistically significant.

Conclusion: natural surfactant has a faster effect than synthetic surfactant in improving oxygenation in preterm infants with respiratory distress.

Keywords: pulmonary surfactant, premature infant, hyaline membrane disease

INTRODUCCIÓN

La mortalidad infantil está compuesta en unos dos tercios por muertes producidas dentro del período neonatal, y a su vez la mayoría de éstas, se producen en la primera semana, debidas a insuficiencia respiratoria en recién nacidos (RN) prematuros (1,2). Según una publicación de la Dra. Mendieta en Paraguay el 53% de la mortalidad infantil, ocurre antes de los 28 días y en un 77% es causada por dificultad respiratoria, de la cual el 50% es enfermedad de membrana hialina (EMH) (3). La fisiopatología de esta enfermedad fue aclarada gracias a los estudios de la Dra. Avery en 1959 (4), está caracterizada por el déficit por inmadurez de la sustancia pulmonar "surfactante", con propiedad de disminuir la tensión superficial en la interface aire líquido de los alvéolos. El tratamiento de los prematuros con EMH fue inicialmente de sostén vital hasta que el paciente mejoraba o fallecía; luego surgió la idea de sustituir el déficit de surfactante endógeno con un producto externo, pero fue recién en 1980 que el Dr. Fujiwara publicó la primera experiencia exitosa en humanos con un surfactante de origen bovino (5). Desde entonces varios estudios aleatorios, controlados con uso de sustancias tensoactivas obtenidas de diferentes formas fueron ensayadas con éxito, demostrando su utilidad para disminuir la mortalidad y la incidencia de neumotórax (6-12). En 1990 un agente tensoactivo sintético fue aprobado para el tratamiento de la EMH en los Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA) y al año siguiente otro, esta vez de origen bovino (13). Posterior a la generalización del uso de surfactantes en los países desarrollados se produjo un nítido descenso en la mortalidad, especialmente para los RN de muy bajo peso (MBP) (14). En países subdesarrollados con alta tasa de mortalidad neonatal hay pocos estudios, algunos muestran descenso de la mortalidad para los RNMBP con EMH y otros no (15-17). Nos preguntamos si los beneficios de las investigaciones realizadas con gran esmero y rigor científico, son aplicables en la clínica diaria, en estos pacientes tan complejos e inmaduros.

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital de Clínicas iniciamos ventilación mecánica (VM) en prematuros el año 1991 y presentamos nuestra primera experiencia con 25 RN con EMH ventilados mecánicamente dos años más tarde como monografía para la incorporación a la Sociedad Paraguaya de Pediatría; en esa serie hubo 12% de neumotórax y 36% de mortalidad. En la misma Unidad venimos usando surfactante exógeno desde 1995, los datos de los dos primeros años los presentamos en el 1er Seminario Paraguayo de Neonatología: 43 RN tratados con surfactante exógeno sintético, estos neonatos tuvieron peores resultados: 30% de neumotórax y 67% de mortalidad (datos no publicados del autor).

Hoy día no sería ético realizar un estudio con grupo control sin surfactante, pero consideramos interesante exponer nuestra casuística con el uso de esta droga en los prematuros con la misma patología en los últimos ocho años, tiempo en que hemos usado dos tipos de surfactante, uno sintético y otro natural. Según la literatura comparando las propiedades físicas y los resultados en estudios animales los surfactantes de diverso origen, los naturales tienen ligeras ventajas sobre los sintéticos (18). Esta ventaja se atribuye a la presencia de proteínas del surfactante B y C en los productos de origen natural (19). Varios estudios controlados aleatorios en humanos compararon ambos extractos de agente surfactante, demostrando que ambos son efectivos tanto para la prevención como para el tratamiento de rescate de la EMH en RN de pretérmino. Al tratamiento con los surfactantes de origen natural se hallan asociadas mejorías más rápidas en los parámetros de la VM, menos neumotórax y menos muertes (20-25).

Los objetivos de este trabajo fueron 1) describir el impacto del uso de dos diferentes surfactantes exógenos, uno sintético y otro natural, en la oxigenación de RNP con EMH en sus primeras 48 horas posteriores al tratamiento. 2) determinar las horas de vida al recibir la primera dosis de tratamiento, la repetición de las dosis y la duración de la ventilación mecánica. 3) observar las siguientes co-morbilidades: hemorragia pulmonar, ductus arterioso persistente, hemorragia endocraneana y neumotórax. 4) evaluar la mortalidad neonatal en ambos grupos y 5) analizar las diferencias en los tres puntos anteriores año a año.

La relevancia de publicar los datos de nuestra experiencia es dar a conocer en forma cuantificada los resultados clínicos y fisiológicos obtenidos en los prematuros con dificultad respiratoria, ya que estas drogas son muy costosas, de manejo altamente especializado y deben ser aplicadas en pacientes muy graves e inmaduros. Estos datos pueden orientar a la hora de tomar decisiones de política sanitaria y administración hospitalaria.

MATERIAL Y METODO

Diseño y población: Estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva de 111 pacientes recién nacidos de 34 semanas o menos de edad gestacional, que nacieron desde abril del año 2001 hasta diciembre del año 2008 en el Centro Materno Infantil de Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de Asunción (CMI FCM – UNA). Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico clínico y radiológico de EMH, necesidad de VM y haber recibido surfactante exógeno endotraqueal antes de las 24 horas de vida. Fueron excluidos aquellos nacidos en otros hospitales, los menores de 750 gm, los neonatos portadores de otras causas de insuficiencia respiratoria como cardiopatía congénita, síndrome de aspiración de meconio o neumonía congénita, los RN con malformación congénita mayor o síndrome genético, sepsis precoz o infección connatal específica como sífilis, toxoplasmosis, citomegalovirus o rubéola. Tampoco ingresaron al estudio los pacientes cuya historia clínica estaba incompleta, extraviada o si el paciente fue trasladado a otro servicio antes de cumplir las 72 horas de tratamiento. En ambos grupos se usó la modalidad de rescate, una vez diagnosticada la EMH, con el paciente ya en VM y con los siguientes criterios mínimos de gravedad: $FiO_2 \geq 0,40$, relación a/A $\leq 0,22$ y/o Presión Media en vías Aéreas (PMA) ≥ 7 cmH₂O, pudiendo repetir las dosis hasta 3 veces si el paciente persistía en VM y con los anteriores índices.

El primer grupo recibió surfactante pulmonar exógeno sintético, Exosurf Neonatal®, presentado en forma de polvo liofilizado estéril; una vez reconstituido cada ml de la suspensión con 13,5mg de dipalmitilfosfatidilcolina (DPPC), 1,5mg de hexadecanol y 1mg de tiloxapol, libre de proteínas; la dosis usada fue 5 ml/ kg endotraqueal; aplicado en pequeñas fracciones a través de un orificio lateral del adaptador del tubo endotraqueal. El intervalo para eventuales nuevas dosis fue de doce horas. El segundo grupo recibió Survanta® (Beractant), extracto modificado de surfactante pulmonar bovino, modificado con la adición de DPPC, tripalmitina y ácido palmítico en preparado final con 88 y 90% de fosfolípidos, 3% de triglicéridos, 6% de ácidos grasos libres y 1% de proteína; de tipo SP-B Y SP-C aunque no SP-A.

Survanta es una suspensión en solución fisiológica esterilizada, está disponible en frascos ampollas de 8 ml, se almacena entre 2 a 8°C y protegido de la luz; la dosis usada fue 4 ml/ kg vía endotraqueal en 4 alícuotas, por medio de una sonda de orificio terminal y longitud mayor que el tubo endotraqueal de modo de aplicar entre este y la carina. Para cada alícuota se desconectaba el circuito paciente del respirador y se ventilaba luego con bolsa; las siguientes dosis se repitieron cada 6 horas (26).

Variabes: predictora: aplicación de surfactante (sintético o natural), de desenlace: índices de gravedad de la insuficiencia respiratoria, relación a/A O₂ e índice de oxigenación; horas de vida al recibir la primera dosis de surfactante, repetición de dosis, duración de VM; co-morbilidades como hemorragia pulmonar, ductus arterioso persistente, hemorragia endocraneana y neumotórax; mortalidad neonatal y variaciones anuales. Relación arterio alveolar de oxígeno (a/A O₂): usamos este índice porque expresa mejor el grado de funcionalidad pulmonar, los valores que fueron considerados normales de a/AO₂ fueron los mayores de 0,75, mientras que por el contrario los valores por debajo de 0,22 fueron considerados de severa insuficiencia respiratoria (27). Índice de oxigenación (IO): fue posible medirlo solamente en los pacientes que estaban ventilados mecánicamente, incluye otro factor a los ya citados, la presión media en vías aéreas (MAP). Cuanto mas alto el valor del IO mas grave fue considerada la insuficiencia respiratoria, así se consideró severo un IO mayor de 15 (27). Los datos fueron asentados en un formulario especialmente preparado para el efecto y posteriormente trasladados a una planilla electrónica u hoja de cálculo de Microsoft Excel 2003.

Tamaño de la muestra: el estudio buscó encontrar diferencias en los índices que reflejen el grado de insuficiencia respiratoria de los RNPT con EMH, las variables relacionadas a la oxigenación y ventilación fueron continuas, por lo tanto para estimar el tamaño de la muestra nos basamos en un efecto esperado de un cambio en 20 % en la relación a/AO₂ y un desvío estándar de 13. Para un alfa bilateral de 0,05 y un beta de 0,20, el número mínimo de pacientes con los criterios de inclusión fue de 20 pacientes para cada grupo de surfactante.

Gestión y análisis de los datos: los datos fueron transferidos a una planilla electrónica (SPSS 11.0) para la base de datos. Para determinar si existían diferencias en la oxigenación de RNPT con EMH en las primeras horas de vida entre las dos cohortes estudiadas se utilizó la prueba t de student con un nivel de significancia de 0,05. Los datos demográficos y clínicos fueron expresados en frecuencia absoluta y relativa en variables dicotómicas; y las variables continuas como media y desvío estándar. Para determinar si existía diferencia entre las cohortes con respecto a la mortalidad y morbilidad se utilizó la prueba de chi² con un nivel de significancia de 0,05. Se empleó el método de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad de sobrevivida en los dos grupos. Se comparó la sobrevivida entre grupos usando la prueba Log-rank a un nivel de significancia de 0,05.

Asuntos éticos: Se respetaron los principios básicos de la ética en investigación: se trabajó con códigos para respetar la confidencialidad, los datos fueron secundarios por lo que aunque no hubo un beneficio directo para los pacientes estudiados, los conocimientos adquiridos beneficiaran a otros pacientes, teniendo en cuenta que se mejoraran los conocimientos.

RESULTADOS

Fueron hallados en el periodo de estudio 44 (40%) RN con EMH que recibieron surfactante exógeno sintético y 67 (60%) que recibieron surfactante exógeno natural. Se excluyeron 13 RN, 4 del primer grupo y 9 del segundo y las causas de exclusión fueron: 4 RN con sepsis connatal, 3 RN con menos de 750 gramos al nacer, 1 RN con lues congénita y 1 RN con trisomía 18.

La población analizada se redujo así a 98 RN, 40 (41%) en el grupo de surfactante sintético y 58 (59%) en el grupo de surfactante natural. Las características clínicas neonatales y los antecedentes maternos investigados en ambos grupos de RN se observan en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas de prematuros tratados con surfactante natural y sintético. Centro Materno Infantil. FCM-UNA. Año 2001 a 2008

Variables	Grupo Surfactante Sintético n=40	Grupo Surfactante Natural n=58	Valor p
Peso al nacer en gramos	1550 (750 a 2700)	1300 (760 a 2315)	0,056
Edad gestacional en semanas	32 (26 a 34)	30 (24 a 34)	0,012
Sexo femenino (%)	30	50	0,049
Parto por cesárea (%)	53	65	0,3
Partos múltiples (%)	10	14	0,55
Controles prenatales (%)	83	77	0,46
Uso corticoides prenatal (%)	20	40	0,19
Retardo crecimiento intrauterino (%)	20	25	0,63
Hipertensión, preeclampsia (%)	10	14	0,6
Asfixia perinatal (%)	58	56	0,8
Intubación antes 4 hs vida (%)	70	82	0,13
Radiografías Grado 4 de EMH (%)	28	39	0,05

La mediana de edad gestacional (32 y 30, $p=0,012$) semanas fue significativamente menor en el grupo que recibió surfactante natural, por el contrario el sexo femenino (30 y 50, $p=0,049$) fue significativamente mayor en el grupo con surfactante natural, las otras características clínicas no diferían significativamente en ambos grupos. El antecedente de asfixia perinatal fue semejante y el porcentaje de pacientes intubados antes de las cuatro horas de vida fue levemente mayor en el grupo con surfactante natural, aunque no significativo, en cuanto a la clasificación radiológica de la severidad de la EMH fue mayor el porcentaje de neonatos con EMH grado IV en este último grupo ($p=0,05$).

Impacto del uso de dos diferentes surfactantes: para el estudio de esta variable de desenlace se excluyeron los pacientes que no llegaron a 48 horas de ventilación mecánica post surfactante, ya sea porque mejoraron y fueron extubados o porque habían fallecido antes de cumplir las 48 horas de la aplicación del surfactante. En el grupo surfactante sintético fueron 8 RN (3 extubaciones y 5 óbitos) y en el grupo surfactante natural fueron 15 RN (12 extubaciones y 3 óbitos). Luego analizamos los índices de oxigenación en 32 y 43 RN respectivamente de cada grupo. El grado de compromiso respiratorio pre-tratamiento (antes de recibir la terapia específica con cualquiera de los dos surfactantes) era similar, expresado por la relación a/AO₂ y el IO, cuya diferencia en ambos grupos no fue estadísticamente significativa, como se indica en la tabla 2.

Tabla 2. Compromiso respiratorio pre-tratamiento surfactante en prematuros. Centro Materno Infantil. FCM-UNA. Año 2001 a 2008

	Surfactante Sintético (n = 32)	Surfactante Natural (n = 43)	Valor p
	Media (DE)	Media (DE)	
Relación a/AO ₂	0,14 (0,13)	0,15 (0,09)	0,54
Índice de Oxigenación	17,42 (12,39)	14,58 (16,42)	0,42

La evolución de la relación a/AO₂ en las primeras 48 horas post-tratamiento mostró una rápida y marcada mejoría en el grupo que recibió surfactante natural comparado al grupo con surfactante sintético, como puede observarse en la tabla 3. La media de la relación a/AO₂ subió a más del doble desde las primeras horas post tratamiento y se mantuvo así durante las siguientes 48 horas ($p<0,01$).

Tabla 3. Evolución de la relación alveolo-arterial de oxígeno en prematuros tratados con surfactante natural y sintético. Centro Materno Infantil. FCM-UNA. Año 2001 a 2008

Tiempo de aplicación	Surfactante Sintético (n = 32)	Surfactante Natural (n = 43)	Valor p
	Media (DE)	Media (DE)	
previo a la aplicación	0,14 (0,13)	0,15 (0,09)	0,54
1 a 6 hs	0,14 (0,10)	0,34 (0,22)	<0,01
7 a 12 hs	0,20 (0,13)	0,39 (0,27)	<0,01
13 a 18 hs	0,22 (0,15)	0,43 (0,27)	<0,01
19 a 24 hs	0,18 (0,08)	0,49 (0,27)	<0,01
25 a 30 hs	0,21 (0,13)	0,45 (0,21)	<0,01
31 a 36 hs	0,25 (0,17)	0,44 (0,21)	<0,01
37 a 42 hs	0,29 (0,18)	0,46 (0,20)	<0,01
43 a 48 hs	0,31 (0,20)	0,50 (0,29)	<0,01

Ambos grupos de pacientes mostraron una marcada mejoría del índice de oxigenación en el transcurso de las primeras 48 horas post tratamiento, pero el grupo que recibió surfactante natural presentó una disminución más rápida y marcada del I.O., como puede observarse en la tabla 4. Los valores medios bajaron en este grupo a la mitad de los iniciales y se mantuvo esa tendencia durante las siguientes 48 horas, $p < 0,01$.

Tabla 4. Evolución del índice de oxigenación en prematuros tratados con surfactante natural y sintético. Centro Materno Infantil. FCM-UNA. Año 2001 a 2008

Tiempo de aplicación	Surfactante Sintético (n=32)	Surfactante Natural (n=43)	Valor p
	Media (DE)	Media (DE)	
previo aplicación	17,42 (12,39)	14,58 (16,42)	0,42
1 a 6 hs	18,06 (11,83)	7,58 (7,64)	<0,01
7 a 12 hs	11,57 (7,87)	6,12 (4,91)	<0,01
13 a 18 hs	11,00 (7,77)	4,44 (2,54)	<0,01
19 a 24 hs	9,87 (5,02)	4,08 (2,95)	<0,01
25 a 30 hs	9,39 (5,76)	3,83 (2,18)	<0,01
31 a 36 hs	9,71 (8,15)	4,04 (2,89)	<0,01
37 a 42 hs	7,73 (7,57)	3,85 (3,66)	<0,01
43 a 48 hs	6,82 (5,65)	3,88 (3,32)	<0,01

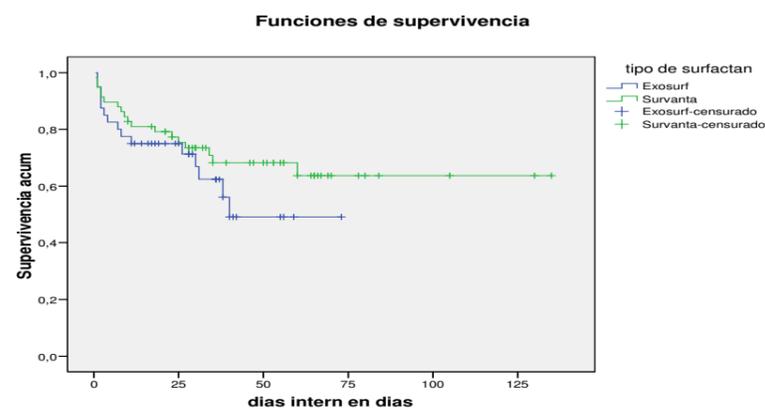
En cuanto al tiempo transcurrido entre el nacimiento del neonato y la primera dosis de surfactante: en ambos grupos fue de tres horas, con un rango de 1 a 23 horas y una $p=0,9$. La necesidad de la aplicación de una segunda dosis de surfactante fue del 77% entre los pacientes del grupo con surfactante sintético, mientras que solo del 42% en el grupo con surfactante natural ($p < 0,001$). La duración de la ventilación mecánica analizada solo en aquellos pacientes que llegaron vivos al alta, fue para el grupo con surfactante sintético de 96 horas (rango de 36 a 388) ($n = 25$) y para el grupo con surfactante natural fue de 84 horas (rango de 24 a 912) ($n = 39$), estos datos no fueron estadísticamente diferentes ($p=0,55$). Presentaron hemorragia pulmonar 4 RN del grupo sintético (10%) y 9 RN del grupo natural (16%), $p=0,42$. En cuanto al ductus arterioso persistente no pudimos determinar cuántos estudios ecográficos se realizaron en cada grupo, sólo fueron registrados aquellos casos en que se diagnosticó ductus con repercusión hemodinámica, que fue un sólo caso (2,5%) del grupo sintético y 7 (12%) del grupo natural, $p=0,13$. Hemorragia endocraneana: de 42 pacientes con estudios de ecoencefalografía, solo el 43% de la población, 15 RN en el grupo sintético (38%), y 27 RN en el grupo natural (47%). Tuvieron ecografías anormales el 47% de los RN evaluados del grupo sintético y el 63% de los RN del grupo natural, con diferentes grados de hemorragia intraventricular según la clasificación de Papile (28), como puede apreciarse en la tabla 5, los datos no difieren en forma significativa.

Tabla 5. Hemorragia intraventricular en prematuros tratados con surfactante natural y sintético. Centro Materno Infantil. FCM-UNA. Año 2001 a 2008

	Surfactante sintético		Surfactante natural	
RN con eco encéfalo realizada	15/40	(38%)	27/58	(47%)
RN con ecografía normal	8/15	(53%)	10/27	(37%)
RN con algún tipo de HIV	7/15	(47%)	17/27	(63%)
HIV grado 1	2/15	(13%)	3/27	(11%)
HIV grado 2	2/15	(13%)	3/27	(11%)
HIV grado 3	1/15	(7%)	4/27	(15%)
HIV grado 4	2/15	(13%)	7/27	(26%)

Neumotórax: observamos esta complicación en 2 RN (5%) del grupo sintético y en 3 RN (5%) del grupo natural (p=0,96). La mortalidad neonatal global de esta población fue de 26,5%. En el grupo sintético fue 27,5% (11/40 RN) y 25,9% en el grupo natural (15/58 RN). La mortalidad final al alta de toda la población fue de 33,7% (33/98), para el grupo sintético fue 37,5% (15/40) y para el grupo natural fue 31% (18/58), p=0,5. En la curva de supervivencia (Gráfico 1) hallamos mejor resultado en el grupo con surfactante natural, mas de 60% a los 75 días, contra 50% en el grupo con surfactante sintético a igual número de días de internación, pero no se llegó a alcanzar una significancia estadística.

Gráfico 1



Diferencias a través de los años del estudio: para observar las diferencias en los últimos tres objetivos a través de los años que duró el estudio hemos dividido los hallazgos por año, no hemos hallado tendencias persistentes en ninguna de las variables durante los ocho años del estudio.

DISCUSION

Si bien se han publicado en otros países estudios controlados aleatorios, tanto en la modalidad profiláctica como así también en tratamientos de rescate que demuestran la utilidad para disminuir la mortalidad y la incidencia de neumotórax (29-32), nosotros hemos usado solo la modalidad de tratamiento en la EMH ya diagnosticada por signos clínicos y radiológicos, por una razón de costos y racionalización de recursos.

Los dos grupos fueron semejantes en sus características clínicas salvo en edad gestacional y sexo, en las cuales sí hubo diferencias significativas, así el grupo que recibió el surfactante natural tuvo menor edad

gestacional (dos semanas menos), factor de peor pronóstico. Por otro lado el grupo con surfactante sintético tuvo un mayor porcentaje de neonatos de sexo masculino, también un factor pronóstico desfavorable. Creemos que estas diferencias son debidas a la tendencia a tratar a neonatos de menor edad gestacional en los últimos años, tiempo en que se usó solo surfactante natural. El momento de la aplicación fue precoz, antes de las 4 horas como se recomienda (33), resultando la media solo de 3 horas de vida en ambos tipos de surfactante. La necesidad de una segunda aplicación fue mas frecuente en el grupo con surfactante sintético. Consideramos de importancia el análisis comparativo del grado de insuficiencia respiratoria, en el que ambos grupos tuvo similar grado de insuficiencia respiratoria antes de iniciarse el surfactante, por lo tanto asumimos que el grado de enfermedad pulmonar era semejante. Este estudio estuvo enfocado a objetivar las diferencias clínicas del impacto de los dos diferentes surfactantes utilizados, en primer lugar sobre la oxigenación durante las primeras 48 horas posteriores a la aplicación. Al igual que los estudios que comparan los efectos pulmonares agudos de la utilización terapéutica de surfactante sintético y natural, se demuestra en este estudio que ambos surfactantes son eficaces, pero se advierte una mejoría más rápida de los índices de función respiratoria en los pacientes que reciben el surfactante natural coincidente con la literatura (14,23,24,34,35).

Asimismo en este estudio podemos observar claramente que la relación a/AO₂ y el I.O. desde las primeras 6 horas son mejores en el grupo que usa el surfactante natural, esto se traduce en una recuperación más rápida de la oxigenación, que se mantiene durante las primeras 48 horas de ventilación mecánica y permite disminuir los parámetros usados en la ventilación mecánica. El descenso rápido y marcado del índice de oxigenación revela una consecuencia lógica de un cuidado atento y cercano de los médicos de guardia, que descienden la FiO₂ y la PMA para mantener la paO₂ en valores acordes a las normas de prevención de la retinopatía del prematuro (36). La razón de esta respuesta más rápida en la oxigenación con el producto natural podría deberse a la presencia de proteínas en su composición, lo cual facilitaría la adsorción del mismo en la interfaz aire - agua de los alvéolos y generar así una más rápida actividad (37). Esta mayor velocidad de mejoría con el surfactante natural se refleja en una semejante reducción en la duración de la ventilación mecánica, cuya duración mediana es ligeramente menor en el grupo que recibe surfactante natural (mediana de 96 horas versus 84 horas), pero sin llegar a tener una significancia estadística.

Entre los efectos adversos posterior a la administración de surfactante exógeno fue reportado en los años iniciales de su utilización un aumento de la incidencia y gravedad de la hemorragia pulmonar (38-40), esta asociación fue probablemente relacionada a la aplicación "de rescate" tardía de surfactante; en las últimas revisiones no se halla más esta asociación (30) y en nuestro estudio encontramos una alta incidencia en ambos grupos, 10 y 16%, mayor que la citada en la literatura, tanto antes como después de la era surfactante 1,3 y 3% (41), mientras que otros autores ubican esta tasa entre 6 y 7% (42,43). La persistencia del conducto arterioso con repercusión hemodinámica fue hallada 5 veces más en el grupo con surfactante natural, puede deberse a que no contamos con estudios ecográficos precoces en la totalidad de los pacientes, situación que ha mejorado en los últimos años en que logramos estudios ecocardiográficos desde los primeros días de vida en la mayoría de los prematuros graves. Creemos que se trata simplemente de un sesgo por tener el segundo grupo más estudios realizados. En general, meta-análisis publicados, apoyan que no hay efecto del tipo de surfactante con relación a la persistencia de conducto arterioso (25). En cuanto a las hemorragias endocraneanas observamos el doble de las HIV Grado 4 en el grupo surfactante natural (26% contra 13%), pero este grupo es también el que fue mas estudiado (47% versus 38%) y además recordemos que la población que recibió surfactante natural se trata de un grupo de menor edad gestacional, lo cual probablemente explique esta diferencia. En el meta-análisis, citado anteriormente, no se ha podido establecer una relación entre HIV grave y el tipo de surfactante usado (25). Neumotórax como complicación aguda se observó solo en 2 RN del grupo sintético y en 3 RN del grupo natural, (5% en cada grupo) cifra muy por debajo de la presentada por nosotros en el Primer Seminario Paraguayo de Neonatología en el año 1998 que fue de 30%, sin embargo en los meta-análisis, el surfactante natural ha sido significativamente relacionado con un menor riesgo relativo de neumotórax (RR 0,63) tanto en su uso profiláctico como terapéutico (25).

La sobrevida al periodo neonatal fue casi igual en ambos grupos (72,5% y 69%), la mortalidad al alta fue levemente menor en el grupo con surfactante natural que en el grupo sintético (31% versus 37,5%). Esto puede objetivarse gráficamente en la curva de sobrevida de Kaplan-Meier expuesta en el gráfico 1.

El meta-análisis del Dr. Soll (25) apoya una disminución marginal en el riesgo de mortalidad con el uso del surfactante natural. Consideramos que el tratamiento de la población de estudio de este trabajo, como ser, pacientes tan inmaduros y graves es muy compleja y múltiple, por lo que otros factores tales como la continua y eficiente atención de médicos y enfermeras de guardia, cosa que no es fácil de cuantificar, sumada a las infecciones nosocomiales y la demora para realizar estudios ecográficos, influyen en la mortalidad opacando el efecto benéfico del surfactante.

Recomendamos usar surfactantes de origen natural y tener presente la rápida mejoría en la función respiratoria a modo de disminuir los parámetros de los respiradores, esta precocidad en la respuesta obliga a los neonatologos tratantes a una dinámica de trabajo constante, alerta a los cambios, para reducir las horas de VM y así las secuelas de la terapia respiratoria invasiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jiménez HJ. La Mortalidad Neonatal. *Pediatría Py* 2004; 31 (2).
2. Lawn JE, Wilczynska-Ketende K, Cousens SN. Estimating the causes of 4 million neonatal deaths in the year 2000. *Int J Epidemiol.* 2006; 35 (3):706.
3. Mendieta, E; Bataglia, V; Mir R; Céspedes E; Martínez C; Caballero C. Morbimortalidad Neonatal en tres centros hospitalarios de referencia: análisis de los indicadores del sistema informático perinatal. *Pediatría Py* 2004; 31 (2): 83-7.
4. Avery M E; Mead J. Surface Properties in Relation to Atelectasis and Hyaline Membrane Disease. *AMA J Dis Child.* 1959; 97:517-523.
5. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 1980;1:55-59.
6. Hallman M, Merritt TA, Jarvenpaa A-L, et al. Exogenous human surfactant for treatment of severe respiratory distress syndrome: a randomized prospective clinical trial. *J Pediatr* 1985;106:963-969.
7. Enhorning G, Shennan A, Possmayer F, Dunn M, Chen CP, Milligan J. Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by tracheal instillation of surfactant: a randomized clinical trial. *Pediatrics* 1985;76:145-153.
8. Shapiro DL, Notter RH, Morin FC III, et al. 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;76:593-599.
9. Hoekstra RE, Jackson JC, Myers TF, et al. Improved neonatal survival following multiple doses of bovine surfactant in very premature neonates at risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1991;88:10-18.
10. Liechty EA, Donovan E, Purohit D, 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.
11. Corbet A, Bucciarelli R, Goldman S, Mammel M, Wold D, Long W. Decreased mortality rate among small premature infants treated at birth with a single dose of synthetic surfactant: a multicenter controlled trial. *J Pediatr* 1991;118:227-284.
12. Long W, Thompson T, Sundell H, Schumacher R, Volberg F, Guthrie R. Effects of two rescue doses of a synthetic surfactant on mortality rate and survival without bronchopulmonary dysplasia in 700- to 1350-gram infants with respiratory distress syndrome: the American Exosurf Neonatal Study Group I. *J Pediatr* 1991;118:595-605.

13. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med* 1993;328:861-868.
14. Horbar JD, Wright EC, Onstad L, et al. Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy: An observational study of neonates weighing 601 to 1300 grams at birth. *Pediatrics*. 1993; 92(2):191-196.
15. Tapia J L, Oto L, Ramirez F, Rodrigo et al. Terapia con surfactante exógeno en recién nacidos con enfermedad de membrana hialina. *Rev. chil. pediatr.*, jun. 1994, vol.65, no.3, p.137-142.
16. Flores-Nava G, López M, Barrera E, Escobedo E, Thompson O, Joachin H. Ensayo clínico con un surfactante artificial para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria neonatal. *Perinatol Reprod Hum* 1995;9:149-155.
17. Davis VA, Rothberg AD, Ballot DE. The introduction of surfactant replacement therapy into South Africa. *S Afr Med J* 1995; 85:637-40.
18. Halliday HL. Controversies: synthetic or natural surfactant: the case for natural surfactant. *J Perinatol Med* 1996; 24 (5); 417-26.
19. Hall SB, Venkitaraman AR, Whitsett JA, Holm BA, Notter RH Importance of hydrophobic apoproteins as constituents of clinical exogenous surfactants *Am Rev Respir Dis*. 1992 Jan; 145(1):24-30.
20. Hudak ML, Farrell EE, Rosenberg AA, et al. A multicenter randomized masked comparison trial of natural versus synthetic surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1996;128:396-406 .
21. Hudak ML, Martin DJ, Egan EA et al. A multicenter randomized masked comparison trial of synthetic surfactant versus calf lung surfactant extract in the prevention of neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997;100:39-50.
22. Horbar JD, Wright LL, Soll RF, et al. A multicenter randomized trial comparing two surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993;123:757-66.
23. The Vermont Oxford Neonatal Network. A multicenter randomized trial comparing synthetic surfactant with modified bovine surfactant extract in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1996;97:1-6.
24. Modanlou H, Beharry K, et al. Comparative efficacy of Exosurf and Survanta surfactants on early clinical course of respiratory distress syndrome and complications of prematurity. *J Perinatol* 1997;17:455-60.
25. Soll RF, Blanco F. Extracto natural de agente tensioactivo versus agente tensioactivo sintético para el síndrome de dificultad respiratoria neonatal (Cochrane Review). In: *La Biblioteca Cochrane Plus*, Issue 2, 2008. Oxford.
26. Young T, Mangum B *NEOFAX: Manual de Drogas Neonatológicas*. 18ª Ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2005.
27. Goldsmith J, Karotkin E. *Ventilación Asistida Neonatal*. Ed. Esp. Bogota: Editora Guadalupe; 2005.
28. Papile LA, Burstein J, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birthweights less than 1500 gm. *J Pediatr*. 1978; 92:529-534.
29. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1997, Issue 4. Art. No.: CD000511.
30. Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 1998; (2): CD001079.

31. Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD007836.
32. Soll R. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 1998, Issue 3. Art. No.: CD001149.
33. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001456.
34. Pearlman SA, Leef KH, Stefano JL, et al. A randomized trial comparing Exosurf versus Survanta in the treatment of neonatal RDS. *Pediatr Res* 1993;33:340A.
35. Sehgal SS, Ewing CK, Richards T and Tausch HW. Modified bovine surfactant (Survanta) versus a protein free surfactant (Exosurf) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants: a pilot study. *J Natl Med Assoc* 1994;86:46-52.
36. Bouzas L, Bauer G, Novali L, Dilger A, Galina L, Sola A. Retinopathy of prematurity in the XXI century in a developing country: an emergency that should be resolved. *An Pediatr (Barc)*. 2007 Jun;66(6):551-8.
37. Yu SH, Possmayer F Role of bovine pulmonary surfactant-associated proteins in the surface-active property of phospholipid mixtures. *Biochim Biophys Acta* 1990 Oct 1;1046(3):233-41.
38. Garland J, Buck R, Weinberg M. Pulmonary Hemorrhage Risk in Infants With a Clinically Diagnosed Patent Ductus Arteriosus: A Retrospective Cohort Study. *Pediatrics* 1994; 94: 719-723.
39. Pappin A, Shenker N, Hack M, Redline RW. Extensive intraalveolar pulmonary hemorrhage in infants dying after surfactant therapy. *J Pediatr*. 1994;124:621-6.
40. Raju TN, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: A metaanalysis. *J Pediatr*. 1993;123:603-10.
41. Braun KR, Davidson KM, Henry M, Nielsen HC: Severe Pulmonary Hemorrhage in the Premature Newborn Infant: Analysis of Presurfactant and Surfactant Eras. *Biol Neonate* 1999;75:18-30.
42. Tomaszewska M; Eileen S; Nori M; Harriet F; Sheila B; Maureen H. Pulmonary Hemorrhage: Clinical Course and Outcomes Among Very Low-Birth-Weight Infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153(7):715-721.
43. Garland J, Buck R, Weinberg M. Pulmonary Hemorrhage Risk in Infants With a Clinically Diagnosed Patent Ductus Arteriosus: A Retrospective Cohort Study. *Pediatrics* 1994; 94: 719-723.

