



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**EXPERIENCIA EN PREMATUROS CON SINDROME DE
DIFICULTAD RESPIRATORIA GRAVE TRATADOS CON
AGENTE TENSOACTIVO EXOGENO NATURAL EN LA
MODALIDAD DE RESCATE TARDIO EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRIA 1993 - 2003.**

**TRABAJO DE TESIS
QUE PRESENTA EL
DR. MELITON MORALES CASTRO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA**

TUTOR DE TESIS: DR. ENRIQUE UDAETA MORA



INP

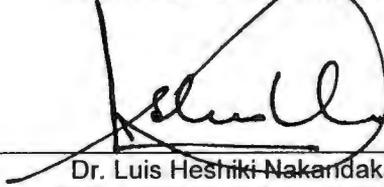
MEXICO, D. F.

2004

**EXPERIENCIA EN PREMATUROS CON SINDROME DE
DIFICULTAD RESPIRATORIA GRAVE TRATADOS CON
AGENTE TENSOACTIVO EXOGENO NATURAL EN LA
MODALIDAD DE RESCATE TARDIO EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRIA 1993 - 2003.**



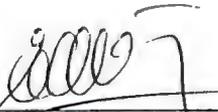
Dr. Pedro A. Sánchez Márquez.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.



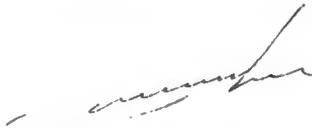
Dr. Luis Heshiki Nakandakari.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO.



Dr. Enrique Udaeta Mora.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO.



Dr. Enrique Udaeta Mora.
TUTOR.



Dr. Carlos López Candiani.
COTUTOR.

A DIOS:

Gracias señor por iluminar mi camino
Y permitirme diferenciar las cosas.
Por que si bien es cierto que no todo
es real como parece, si existe.

A MIS PADRES:

Gracias por todo su apoyo
incondicional que hasta
ahora me han brindado, a
éste su hijo. Estén seguros
que han estado formando a
un ser humano.

A MI ESPOSA:

Gracias amor mío por desempeñar también tu papel de mujer, esposa y madre. Por todos los buenos y malos momentos que has vivido a mi lado. Juntos nos mantendremos siempre.

A MI HIJA:

Gracias corazón por aceptarme como soy y por tolerarme todas mis irregularidades como padre. Ten presente que eres lo que más quiero en este mundo.

A MIS MAESTROS:

Gracias por transmitirme todos
sus conocimientos y experiencias.
Mil gracias por enseñarme a aprender
aprender. Desempeñan dignamente su papel.

A MIS COMPAÑEROS:

Por doto su apoyo y aliento
incondicional que han
depositado en mi, mil
gracias.

EXPERIENCIA EN PREMATUROS CON SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA GRAVE TRATADOS CON AGENTE TENSOACTIVO EXOGENO NATURAL EN LA MODALIDAD DE RESCATE TARDIO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA 1993 – 2003.

Udaeta Mora Enrique*, Morales Castro Melitón**, López Candiani Carlos***, Candelas Ramírez Bertha***, Ceballos Vela Cristina***.

Resumen.

Introducción. Existe un grupo de recién nacidos que presentan síndrome de dificultad respiratoria grave con necesidad de presión inspiratoria alta a los que por diversas razones no se le administró agente tensoactivo exógeno en forma profiláctica o en modalidad de rescate temprano y no responden a la ventilación mecánica convencional por lo que requieren de aplicación de agente tensoactivo exógeno en modalidad de rescate tardío.

El objetivo de este estudio fue analizar la epidemiología y los resultados obtenidos en los recién nacidos prematuros que requirieron la aplicación de agente tensoactivo exógeno natural en la modalidad de rescate tardío.

Material y métodos. Se revisaron los expedientes clínicos de 292 pacientes con diagnóstico de SDR y 41 neonatos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional (SEG) con SDR grave ventilados que recibieron agente tensoactivo exógeno natural en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) INP de 1993 a 2003.

Resultados. 60.9 % correspondieron al sexo masculino y 39.1% al femenino; la edad gestacional promedio fue 32.1 SEG con DE +- 1.6 y el peso al nacer de 1625g con DE +-295g, el 78% fueron con peso adecuado para la edad gestacional. Un 19.5% recibió esteroide prenatal y 46% presentó asfixia perinatal. El 66% fue obtenido por cesárea. Hipertensión materna y la infección de vías urinarias fueron las patologías maternas más frecuentes 32% y 17% respectivamente. La presión media de la vía aérea (PMVA) máxima promedio fue de 9.6 con DE +- 2.2; 46% recibió una dosis de agente tensoactivo exógeno natural, 49% dos dosis y 5% tres dosis. 17 horas de vida fue la edad promedio en que recibieron la primera dosis. Las principales complicaciones observadas fueron la ictericia, sepsis, insuficiencia cardíaca, hemorragia intraventricular y persistencia del conducto arterioso. La secuela más constante fue retraso psicomotor 44%; la mortalidad fue del 22%.

Se concluye que el uso de agente tensoactivo exógeno natural es un recurso terapéutico útil en el manejo de neonatos con EMH y las complicaciones son similares a las reportadas en la literatura.

Palabras clave. Recién nacido, prematurez, síndrome de dificultad respiratoria, agente tensoactivo exógeno natural.

Summary.

Introduction. There is a group of newborns with SDR and a need of high inspiratory pressures in mechanical ventilation and in whom the surfactant administration either prophylaxis or early rescue was not possible for different reasons and it was administrated after more than 17 hours of life ("late rescue modality"). The objective of this study was analyze the epidemiology and results of the newborns in whom the surfant in late rescue modality was used.

Material and methods. The clinical files of 41 premature infants under 34 weeks of gestacional age (GE) from 292 newborns with diagnosis of RDS in the neonatal intensive care (NICU) form Intituto Nacional de Pediatría (INP) during 1993 at 2003 were revised.

Results. 60.9% were male; the gestacional age was 32.1, + - 1.6 SD and weight at birth 1625g +- 295g SD. 78% Was appropriate to gestational age. Receiving prenatal steroid 19.5% and 46% presented perinatal asphyxia. 66% Were obtained by caesarean sectum. Maternal hypertension and urinary infection were the maternal pathologies more frequent (32% and 17% respectively). The medium airway pressure (MAP) maxim average was 9.6 SD + - 2.2; 46% received one dose natural surfactant exogenous, 49% two doses and 5% three doses at an average of 17 hours life. The principal complications were jaundice, sepsis, intraventricular hemorrhages and persistence ductus arteriosus. The most constant sequel was delay psychomotor development 44%; the overall mortality was 22%.

We concludes that natural surfactant exogenous use is an useful therapeutic resource in the infants with RDS in late rescue modality and the complications are similar to those reported in the literature.

Words key. Infants, premature, RDS, natural surfactant.

*Jefe del departamento de neonatología, **Residente de 2do año de neonatología, ***Adscrito al servicio de neonatología.

Introducción.

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) conocido como enfermedad de membranas hialinas (EMH) es un trastorno pulmonar agudo caracteriza por microatelectasias generalizadas, que afecta a recién nacidos prematuros. La incidencia y severidad del SDR están inversamente relacionadas con la edad gestacional. La causa de SDR es una deficiencia relativa del agente tensoactivo que incrementa los cortos circuitos intrapulmonares, disminuye la distensibilidad y capacidad residual pulmonar con espacio muerto aumentado alterando el intercambio gaseoso y la mecánica pulmonar ocasionando hipoxemia, hipercarbía y acidosis láctica. El SDR es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en el neonato pretérmino (1, 2).

Un gran grupo de investigadores aclaró la composición del agente tensoactivo de mamíferos, así como la importancia que tiene la dipalmitoilfosfatilcolina (DPPC) y sus apoproteínas, principalmente, SP-B y SP-C (3, 4, 5) Las proteínas u otros lípidos del agente tensoactivo facilitan su absorción, mejoran las curvas de presión y volumen de pulmones con deficiencia de agente tensoactivo; incluso en la deficiencia genética de SP-B (3, 6, 7).

Se dispone de dos tipos de agente tensoactivo para terapéutica exógena: 1) agente tensoactivo animal y 2) agente tensoactivo sintético. El agente tensoactivo natural se obtiene de pulmones bovinos o porcinos. Todos los agentes tensoactivos naturales contienen SP-B y SP-C. Existen agentes tensoactivos sintéticos resultado de la biotecnología actual, quizás el más utilizado sea el

colfosceril. Hay agentes tensoactivos sintéticos con proteínas similares a SP-B pero hay pocos estudios de estos (6, 8).

La terapéutica con agente tensoactivo exógeno origina una mejoría rápida de la oxigenación y una disminución de los parámetros ventilatorios. Estos cambios rápidos se acompañan de un incremento en la capacidad residual funcional y van seguidos de un incremento más lento y variable de la adaptabilidad pulmonar y también origina una mejoría radiológica (6). Además actualmente se están empleando en otras entidades diferentes a SDR, como lavado pulmonar en el síndrome de aspiración de meconio, SDR con infección por estreptococo grupo b, etc, que al parecer están teniendo resultados muy prometedores (8, 9, 10, 11, 12).

La creación de la terapéutica con el agente tensoactivo exógeno fue un adelanto importante e histórico en el cuidado intensivo neonatal. En 1959 Mary Ellen Avery y Jere Mead (13) publican un aspecto fundamental para la comprensión del SDR demostrando la enfermedad de la membrana hialina se producía debido a un déficit de agente tensoactivo (13, 14, 15, 16).

El potencial clínico del tratamiento con agente tensoactivo para mejorar el síndrome de insuficiencia respiratoria fue demostrado por Fujiwara y cols en 1980 (17). La evidencia de más de 30 estudios controlados con distribución al azar llevados a cabo en neonatos en los años ochentas demostraron que la administración del agente tensoactivo exógeno puede reducir enormemente el riesgo de mortalidad y morbilidad de recién nacidos que se encuentran en alto riesgo de desarrollar SDR. El riesgo de muerte se reduce hasta en un 40% y de neumotórax 50% (18).

Posteriormente han surgido múltiples estudios con características muy amplias y diseños complejos como el reportado en 1992 en Lancet por el grupo corporativo OSIRIS (18). Los hallazgos de todos los estudios clínicos, agrupados según los aspectos que se ocuparon de los mismos, se han analizado en múltiples revisiones sistemáticas en la medicina basada en evidencias y librería Cochrane Database of Systematic Reviews (19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29).

Las valoraciones del metaanálisis indican que hay 30 a 65 % de reducción relativa del riesgo de neumotórax y hasta 40% de decremento relativo del riesgo de mortalidad. (19, 20, 21, 22, 24, 30, 31) Estos estudios demostraron una disminución en la mortalidad y morbilidad en estos recién nacidos después de introducirse el tratamiento con agente tensoactivo.(32, 33, 34)

No existen hasta el momento pruebas que establezcan la superioridad de uno o más productos tensoactivos naturales sobre otros. En los estudios con distribución al azar se compararon la eficacia y los efectos adversos de diferentes productos tensoactivos naturales (6, 35). Se han valorado el número de dosis del agente tensoactivo en estudios clínicos en la estrategia terapéutica o de rescate (36). Se piensa que son útiles múltiples dosis de agente tensoactivo. Se han comparado múltiples contra una sola dosis de extracto de agente tensoactivo natural para el tratamiento de SDR ya establecido. El metaanálisis apoya múltiples dosis de éste; además hubo tendencia a una disminución de la mortalidad. No se publicaron en estos estudios complicaciones relacionadas con el tratamiento de múltiples dosis (20).

En hospitales de referencia donde generalmente ingresan los recién nacidos horas después de haber nacido, la estrategia de profilaxis del agente tensoactivo exógeno es imposible; por lo que la estrategia en la modalidad de rescate es una buena alternativa en todos aquellos recién nacidos prematuros con diagnóstico de EMH grave.

Con el propósito de conocer, describir y analizar los resultados obtenidos en los prematuros que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) del Instituto Nacional de Pediatría (el cual corresponde a un hospital de referencia donde generalmente ingresan los recién nacidos horas después de nacer) con el diagnóstico de enfermedad de membrana hialina ventilados y tratados con agente tensoactivo exógeno natural durante 1993 a 2003, se realizó este estudio.

Material y métodos.

Estudio retrospectivo descriptivo y transversal el cual abarcó un periodo de 10 años, de enero 1993 a diciembre 2003. Se revisaron los expedientes de recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional (SEG) con el diagnóstico de EMH grave que requirieron ventilación mecánica y se les haya aplicado agente tensoactivo exógeno natural en la modalidad de rescate tardío ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Instituto Nacional de Pediatría (INP). Los criterios de inclusión fueron ser recién nacido de pretérmino menor o igual a 34 SEG, recién nacido con signos clínicos gasométricos y radiológicos de enfermedad de membranas hialinas grave, recién nacido con ventilación mecánica convencional, peso entre 500 y 2000g. Se excluyeron aquellos recién nacidos con malformaciones congénitas graves, síndrome de aspiración de meconio, asfixia perinatal con pH <7.00 en primera hora de vida o Apgar < 3 a los 5 min, estado de choque o postparo inmediato y neumonía neonatal.

Se obtuvieron los datos de identificación, antecedentes, complicaciones, agente tensoactivo, manifestaciones clínicas, evolución, patologías asociadas, secuelas, defunción y días de estancia hospitalaria.

La edad gestacional se calculó por la fecha de última menstruación cuando fue confiable; en caso contrario se calculó por Capurro o cálculo por longitud de la columna torácica (37). Se registraron las principales complicaciones bajo los siguientes criterios diagnósticos: clínicos en todos los casos, con apoyo radiológico para EMH, atelectasia, neumonía, neumotórax y enterocolitis

necrosante (ECN); ultrasonido transfontanelar para hemorragia intraventricular (HIV) y ecocardiograma persistencia de conducto arterioso (PCA). La PCA según Ellison y Cols (38), displasia pulmonar de acuerdo a los criterios de Bancalari y Cols (39); la HIV de acuerdo a la clasificación de Papile y Cols (40), la ECN según los criterios de Bell modificados (41), anemia y policitemia de acuerdo a tablas de normalidad para la ciudad de México (42), hiperbilirrubinemia de acuerdo a tablas para prematuros (43); la septicemia de acuerdo con Remington y Klein (44). Se considera como modalidad de rescate tardío a la administración de agente tensoactivo exógeno después de las 12 horas de vida extrauterina. Las secuelas se evaluaron en el seguimiento por la consulta externa con apoyo del servicio como: neumología, oftalmología, foniatría, audiología, cardiología, salud mental y clínica de neurodesarrollo del INP.

En el análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central como la mediana y la media aritmética con desviación estandar (DE); para variables numéricas continuas con distribución Gaussiana. El análisis de datos se efectuó con ayuda del programa estadístico SPSS 8.0.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y el Grupo Académico del INP.

Resultados.

Durante el periodo de estudio hubo un total de 424 expedientes de recién nacidos con el diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria de los cuales 292 correspondieron específicamente a enfermedad de membranas hialinas clínica y radiológicamente; 41 casos cumplieron con los criterios de inclusión de este trabajo, recibiendo agente tensoactivo exógeno natural y representaron el total de nuestra muestra.

De los 41 neonatos prematuros que se incluyeron en el estudio predominó el sexo masculino 25 casos (60.9%) y 16 casos (39.1%) femenino; el peso promedio fue de 1625g DE +- 295g, 78% fueron de peso adecuado para la edad gestacional y con una media de 32,1 SEG con DE +- 1.6 SEG. Sólo el 19,5% recibió esteroides prenatales maternos y hasta un 46% presentaron asfixia perinatal con un Apgar promedio de 5 y 7 en el primer y quinto minuto, respectivamente. El 100% requirió intubación endotraqueal y ventilación mecánica intermitente. Fueron obtenidos por vía cesárea el 66% y por vía vaginal el 34%. Otros datos obtenidos fueron: la edad materna promedio 24 años DE +- 5 años, 36 casos correspondieron a embarazo único y 5 a embarazo gemelar. Diabetes materna sólo se presentó en 5% de los casos, y la hipertensión materna en el 32% del total de los casos. En otras enfermedades maternas la más frecuente fue la infección de vías urinarias encontrada en un 17% de los casos y el tiempo promedio de ruptura de amnios fue de 7.8h DE +- 13 (Cuadro1).

El 60% de los casos inició su sintomatología de SDR en la primera hora de vida; el 51% presentó radiológicamente un grado III y el 49% fueron grado IV. El

100% terminó recibiendo ventilación mecánica con un tiempo promedio de 12,4 días DE +- 11,2 días. La presión inspiratoria pico máxima promedio que recibieron estos neonatos fue de 28 cm H₂O DE +- 4 cm H₂O (Gráfica 1); la media de los ciclados máximos fue de 60 por min. DE +- 11 (Gráfica 2); así también la PEEP promedio máxima fue de 4cm H₂O DE +- 1cm H₂O (Gráfica 3) y la presión media de la vía aérea máxima promedio fue de 9.6 DE +- 2,2 (Gráfica 4). El 46% recibió una dosis de agente tensoactivo exógeno natural, 49% dos dosis y el 5% tres dosis. La edad promedio en que recibieron la primer dosis del agente tensoactivo fue de 17h DE +- 7h, la segunda dosis 28h DE +- 5h y la tercer dosis a las 33h DE +- 3h ninguno de los pacientes recibió más de tres dosis.

En relación a las patologías asociadas fueron en orden decreciente: la ictericia que se presento en el 100% de los casos, sepsis en el 63% al igual que la insuficiencia cardiaca; seguida de la hemorragia intraventricular en un 60%; la PCA se presento en un 58%; la enterocolitis necrosante se encontró en un 56%, la atelectasia en un 34% se presentó; la neumonía, displasia pulmonar y neumotórax se presentaron en un 32% de los casos cada uno. La insuficiencia renal, el desequilibrio hidroelectrolítico, policitemia, anemia se presentaron en menor porcentaje (24%, 24%, 19% y 17% respectivamente). (Cuadro 2)

En relación a la PCA se presento en un 58% y la terapéutica más empleada fue la farmacológica en un 80% del total de los casos, en un 12% se utilizó tratamiento mixto y en un 8% fue necesario tratamiento quirúrgico. La HIV se presento en el 60% de los casos. El 56% de estos casos de HIV correspondieron al grado I, el 36% al grado II, y el 8% al grado III.

Se presentaron 23 casos de enterocolitis necrosante predominaron IA en un 65%, IIA 30% y IIIB un 5%. (Cuadro 3)

El tiempo promedio de estancia hospitalaria fue de 21.7 días DE \pm 12.7. La secuela más constante fue el retraso psicomotor presentandose en un 44% del total de los casos. Fallecieron 9 pacientes, 22% del total de los casos siendo las causas de muerte choque (3/9), neumotórax (2/9), sepsis (1/9), HIV (1/9) y EMH (1/9).

Discusión.

A pesar del gran avance que se ha tenido en el manejo respiratorio del recién nacido prematuro con peso bajo y peso extremadamente bajo al nacer con síndrome de dificultad respiratoria con la introducción de la ventilación mecánica convencional y de alta frecuencia, el uso de esteroides prenatales, la aplicación de óxido nítrico y la administración de agente tensoactivo exógeno; aún se reporta una morbilidad y mortalidad importante. El SDR es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en el neonato pretérmino; principalmente en los países en vías de desarrollo.

Desde los primeros reportes de Fujiwara y cols., (17) numerosos estudios clínicos y revisiones sistemáticas han demostrado la eficacia del uso de surfactante exógeno en prematuros con enfermedad de membranas hialinas, en la mejoría de la distensibilidad pulmonar y de la oxigenación, en la disminución de los requerimientos de oxígeno inspirado, en la reducción de la incidencia de fuga aérea y en el aumento de sobrevida de este grupo de pacientes a corto, mediano y largo plazo. (45, 46) Además debemos comentar que si bien, con el uso de agente tensoactivo exógeno natural, disminuye la tasa de mortalidad y o displasia broncopulmonar, la tasa de esta última no ha mejorado con la aplicación del agente tensoactivo en la estrategia de rescate e incluso las tasas de PCA clínicamente significativo y de HIV de cualquier grado tampoco han disminuido. (45, 46, 47) De igual forma como se encontró en nuestro estudio.

En el estudio clínico OSIRIS (18) se utilizó agente tensoactivo sintético encontrando que un programa terapéutico con dos dosis equivalía a un programa

de tratamiento que permitía hasta cuatro dosis de agente tensoactivo; en nuestro estudio se aplicó en el 46% una dosis de agente tensoactivo exógeno natural y el 49% requirió de una segunda dosis por su estado clínico, radiológico y dependencia a ventilador como es reportado en otros estudios (48, 49). Las indicaciones para la administración tardía (> 12h) del agente tensoactivo en neonatos con SDR establecido permanecen aún en investigación. Las recomendaciones actuales varían dependiendo si los recién nacidos se encuentran intubados, con CPAP o casco cefálico; tomando en cuenta la proporción arterio alveolar de oxígeno (a/APO₂) (50). Al parecer es apropiado utilizar los signos clínicos persistentes del SDR o empeoramiento de los mismos como criterios para nuevo tratamiento con agente tensoactivo. La única complicación grave del tratamiento con agente tensoactivo es la presencia ocasional de hemorragia pulmonar (3%) que se da entre los de menor peso y edad gestacional y aumenta su probabilidad con dosis subsecuentes. Los inconvenientes teóricos de este tratamiento, que no se han descrito clínicamente (quizás por que no se han buscado intencionadamente) se señalan las posibles consecuencias inmunológicas o infecciones de la exposición de preparado de origen animal (47); sin embargo en nuestro estudio no se reportó algún caso de hemorragia pulmonar.

Los prematuros en quienes por una u otra razón no se utilizó el agente tensoactivo profiláctico se puede utilizar como tratamiento de rescate del SDR ya establecido. Los autores piensan que en prematuros que no reciben agente tensoactivo profiláctico, la primera dosis debe proporcionarse tan pronto sea

posible en caso de que presenten SDR bastante grave. Además de que debe darse prioridad a la administración del agente tensoactivo sobre otros procedimientos de ingreso; incluso en su caso, ahora la aplicación de agente tensoactivo en la sala de partos se debe considerar como parte de la reanimación neonatal (25).

En los años 90s se han introducido nuevas técnicas para aumentar viabilidad de los recién nacidos prematuros con peso bajo y peso extremadamente bajo al nacer. Así también el uso de agente tensoactivo, los esteroides prenatales y estrategias ventilatorias así como el monitoreo han resultado positivas a favor del aumento de la supervivencia en estos niños; sin embargo en los hospitales de tercer nivel donde no nacen los niños, sino que son referidos; como el nuestro, la mortalidad y morbilidad es alta.

La necesidad de ventilación mecánica en los prematuros con enfermedad de membranas hialinas grave es requerida frecuentemente ya que con ella se logra, en la mayoría de los casos, una expansión pulmonar venciendo las atelectasias y logrando así una capacidad residual funcional adecuada para facilitar un intercambio gaseoso apropiado reduciendo el trabajo respiratorio y mejoría en los gases arteriales. Generalmente los parámetros utilizados en este tipo de pacientes son frecuencia de 30 a 60 respiraciones por minuto, presión inspiratoria pico de 18 a 30 cm H₂O, presión positiva al final de la espiración de 4 cm H₂O y FIO₂ elevadas. Estos parámetros dependen de la edad del neonato y de la gravedad de la enfermedad (43, 45, 46). En nuestro estudio se utilizaron parámetros ventilatorios altos la PMVA promedio fue de 9.6+- 2.2 los cuales pudieran

corresponder a que, por una parte, fueron neonatos con un SDR ya establecido, grave y su llegada al hospital horas después de haber nacido y por otra parte, la edad postnatal promedio en que recibieron la primera dosis del agente tensoactivo exógeno natural fue a las 17 horas \pm 7 horas. Que como se reporta en la literatura, mientras más temprano se aplique el agente tensoactivo exógeno parece ofrecer mejores resultados (18, 51, 52, 53).

Se puede concluir que la mortalidad encontrada en este trabajo es menor en comparación a la encontrada en trabajo anterior (54) (54.4% contra 22%) y que probablemente se deba no sólo a la administración de agente tensoactivo exógeno natural en la modalidad de rescate sino al manejo multidisciplinario, estrategias de ventilación mecánica, técnicas de cuidado y monitoreo del recién nacido críticamente enfermo que se llevan a cabo hoy día. El uso de agente tensoactivo exógeno natural es un recurso terapéutico útil en el manejo de neonatos con EMH, la necesidad de ventilación mecánica convencional con PMVA alta es frecuente y que las complicaciones son similares a las reportadas en trabajo previo (54).

Se espera que el presente trabajo ofrezca una visión más adecuada de la EMH y el uso de agente tensoactivo exógeno natural en la estrategia de rescate en nuestra región, y conocer específicamente la epidemiología de la EMH tratada con agente tensoactivo exógeno natural en nuestra institución. Estamos seguros que se requieren de ensayos clínicos controlados para conocer su seguridad y eficacia del agente surfactante en la modalidad de rescate tardío y así poder tener un criterio más completo para su uso en hospitales de nuestra comunidad.

Cuadros y gráficas.

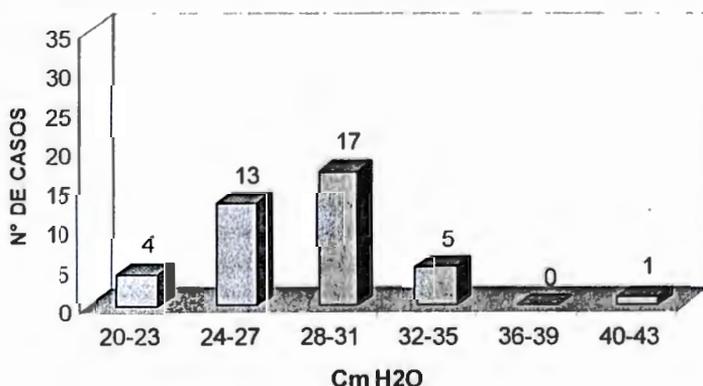
Cuadro 1. Características clínicas de prematuros con EMH tratados con agente tensoactivo exógeno natural en el INP 1993 - 2003.

		Total de caso	DE
		Promedio	
Peso (g)*		1625	295
Crecimiento intrauterino	Eutrófico	32	
	Hipotrófico	9	
Semanas de edad gestacional (SEG)**		32.1	1.6
Apgar	1 minuto	5	
	5 minutos	7	
Vía de nacimiento	Cesárea	27	
	Vaginal	14	
Edad materna (años)		24	
Tipo de embarazo	Único	36	
	Gemelar	5	
Enfermedad materna	Hipertensión	13	
	Infección de vías urinarias	6	
	Diabetes	1	
Ruptura de membranas (horas)		7.8	13

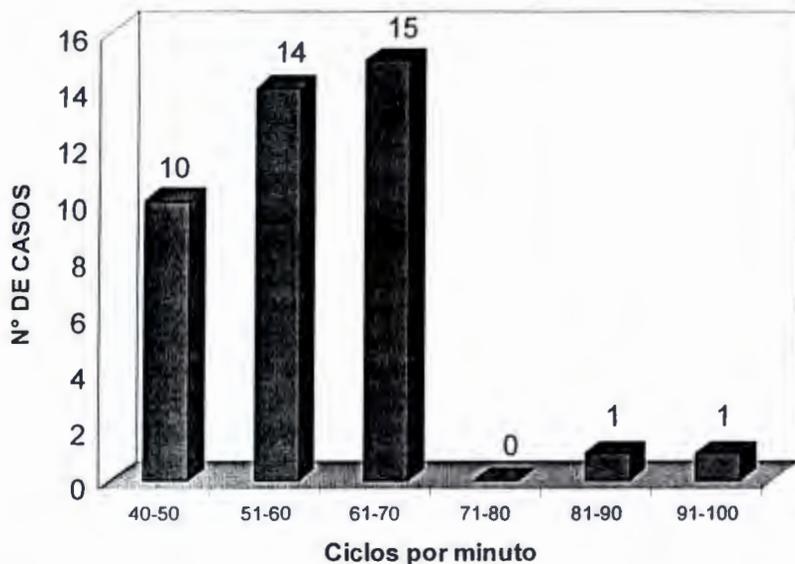
*Peso en gramos.

** Semanas de edad gestacional

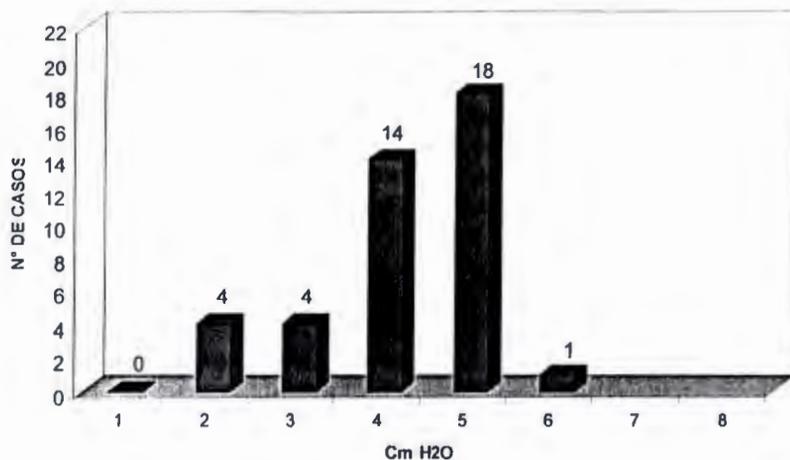
Gráfica 1. Presión inspiratoria máxima utilizada en prematuros con EMH tratados con agente tensoactivo exógeno natural en el INP 1993-2003.



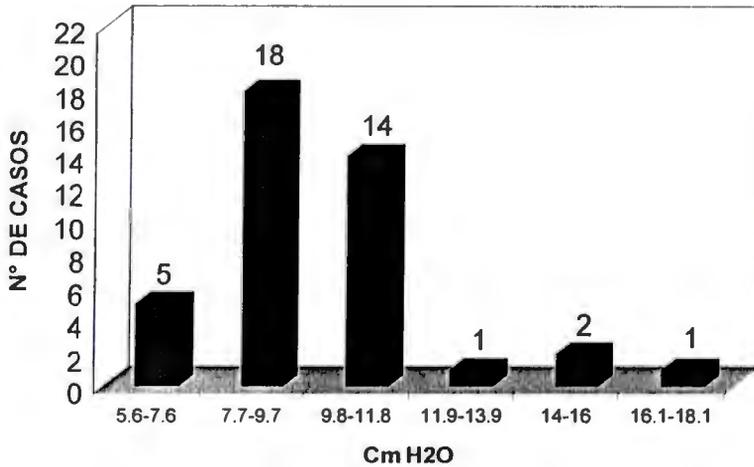
Gráfica 2. Frecuencia máxima utilizada en prematuros con EMH tratados con agente tensoactivo exógeno natural en el INP 1993-2003.



Gráfica 3. Presión espiratoria al final de la espiración máxima utilizada en prematuros con EMH tratados con agente tensoactivo exógeno natural en el INP 1993-2003.



Gráfica 4. Presión media de la vida aérea utilizada en prematuros con EMH tratados con agente tensoactivo exógeno natural en el INP 1993-2003.



Cuadro 2. Morbilidad asociada de prematuros con EMH tratados con agente tensoactivo exógeno natural en el INP 1993-2003.

Enfermedad	Número de casos	%
Ictericia	41	100
Sepsis	26	63
Insuficiencia cardiaca	26	63
Hemorragia intraventricular	25	60
PCA*	24	58
ECN**	23	56
Atelectasia	14	34
Neumonía	13	32
Displasia pulmonar	13	32
Neumotórax	13	32
Insuficiencia renal	10	24
Desequilibrio hidroelectrolítico	10	24
Policitemia	8	19
Anemia	7	17
Retraso psicomotor	18	44

*Persistencia del conducto arterioso.

**Enterocolitis necrosante.

Cuadro 3. PCA, HIV y ECN en prematuros con EMH tratados con agente tensoactivo exógeno natural en el INP 1993-2003.

Patología	Número de casos
PCA*	24
Tratamiento con indometacina	19
Tratamiento mixto (médico y quirúrgico)	3
Tratamiento quirúrgico	2
HIV**	25
Grado I	14
Grado II	9
Grado III	2
Grado IV	0
ECN***	23
I A	15
I B	0
II A	7
II B	0
III A	0
III B	1

*Persistencia del conducto arterioso.

**Hemorragia intraventricular.

***Enterocolitis necrozante.

Bibliografía:

1. López CC, Rodríguez WMA, Udaeta ME. Enfermedad de membrana hialina. Rodríguez WMA, Udaeta ME (eds): *Neonatología Clínica*. México D. F.: Mc Graw Hill, 2003: 241-48.
2. Udaeta ME. Surfactante exógeno: nueva perspectiva para el pretérmino. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 1994; 51: 735-43.
3. Jove AH, Ikegami M. Biología del agente tensoactivo [review]. *Clin Perinatol* 2001; 3:627-663.
4. Creuwels LA, VanGolde LM, Haagsman HP: The Pulmonary surfactant system: Biochemical and clinical aspects [review]. *Lung* 1997; 197:1-39.
5. Grise M. Pulmonary surfactant in health and human lung diseases: state of the art. *Eur Respir J* 1999; 13:1455-14476.
6. Halliday HL. Prophylactic surfactant for preterm infant. In Cockburn F: *Advances in Perinatal Medicine*. Lancaster, Parthenon Press 1997; 360-370.
7. Suresh GK, Soll RF. Current surfactant use in premature infants. *Clin Perinatol* 2001; 3:641-663.
8. Wiswell TE. Aplicaciones de la terapéutica con agente tensoactivo. *Clin Perinatol* 2001; 3: 665-680.
9. The Comité on Fetus and Newborn. Surfactant replacement therapy for respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1999; 103 (3): 684-685.
10. Herting E, Gefeller O, Land M, Van Sorderen L, et al. Surfactant treatment of neonates with respiratory failure and grup B streptococcal infection. *Pediatrics* 2000; 106(5): 957-964.
11. Tibby SM, Hatherrill M, Wright SM. Exogenous surfactant supplementation in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 163 (4) : 1251-1256.
12. Lam B, et al Surfactant lavage for meconium aspiration syndrome: A pilot study. *Pediatrics* 1999; 103: 1014-1018.
13. Avery ME, Mead J. Surface propertics in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959; 97: 517-523.
14. Avery ME. Surfactant deficiency in hyaline membrane disease: The story of discovery. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1074-1075.

15. Philip AGS. Historical perspectives. The under pinnings of neonatal perinatal medicine: Surfactant deficiency to surfactant use. *Neo Reviews*. 2002; 3(12): e 239.
16. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med* 1993; 328: 861-868.
17. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morit T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrana disease. *Lancet* 1980; 1: 55-59.
18. The OSIRIS Collaborative Group. Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant the judgment of OSIRIS. *Lancet* 1992; 340: 1363-1369.
19. Soll RF, Andruscavage L. The principles and practice of evidence- based neonatology. *Pediatrics* 1999; 103 (1): 215-224.
20. Soll RF. Multiple versus single dose natural surfactant extracto for severe neonatal respiratory distress syndrome. [review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [computer file] CD 000141, 2001.
21. Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants [review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [computer file] CD001079, 2001.
22. Soll RF. Surfactant treatment of the very preterm infant [review]. *Biol Neonate* 74 (supl 1): 35-42, 1998.
23. Soll RF, Morley CS. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants [review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*[computer file] CD001079, 2001.
24. Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants[review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [computer file] CD001149, 2001.
25. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress Syndrome [review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [computer file] CD001456, 2001.
26. Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant in preterm infants [review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1998.
27. Soll RF. Prophylactic administration of natural surfactant extract [review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [computer file] 1997.
- 28.- Blanco F, Soll RF. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for

neonatal respiratory distress syndrome [review]. Cochrane Database of Systematic Reviews [computer file] 000144, 2001.

29. Stevens TP, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation versus selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with at risk for RDS [review]. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2002.

30. Soll Rf. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants [review]. Cochrane Database of Systematic Reviews [computer file] CD000511, 2001.

31. Doyle LW, Gultom E, Chuang SL, et al. Changing mortality and causes of death in infants 23-27 weeks gestational age. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 255-259.

32. Hamuas A, Wise PH, Yang RK, et al. The influence of the winder use of surfactant therapy on neonatal mortality among blacks and whites. *N Engl J Med* 1996; 334: 1635-1640.

33. Lee K, Khoshnood B, Wall Sn, et al. Trend in mortality from respiratory distress syndrome in the united states, 1970-1995. *J pediatr* 134: 434-440, 1999.

34. Schwartz RM, Luby AM, Scalon JW, et al. Effect of surfactant on morbidity, mortality and resource use in newborn infants weighing 500 to 1500 gr *N Engl J Med* 1994; 330: 1476-1480.

35. Bloom BT, Kattwinkel J, Hall RT, et al. Comparison of infasurf (calf lung surfactant extract) to survanta (Beractant) in the treatment and prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997; 100: 31-38.

36. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy [review]. *N Engl J Med* 1993; 328: 861-868.

37. Colina BR, Valencia SG, Takenaga MR. Longitud de la columna torácica y volumen torácico radiológicos en recién nacidos como índices de crecimiento fetal. Tesis de postgrado Hospital del Niño. DIF 1997.

38. Ellison RC, Peckham GJ, Lang P, et al. Evaluation of the preterm infants for patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1983; 71: 364-72.

39. Bancalari E, Claude N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology, y definition. *Semin Neonatol* 2003; 8:63-71.

40. Papile L, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage : a study of infants with birth weights less than 1500g. *J Pediatr* 1998; 92:529-34.
41. Lee JS, Polin AR. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Seminrs Neonatology* 2003; 8: 433-440.
42. Jurado GE, Alvarez CJ, Benssusen S, Salgado FC, Parra JS. Consideraciones sobre los valores "normales" de la hemoglobina y el hematocrito durante la etapa posnatal del prematur. *Bol Med Hosp. Inf Mex* 1968; 25: 37-49.
43. Gomella TL, Cunningham MO. Neonatología. Hiperbilirrubinemia indirecta. 4ª. Ed. Madrid. Panamericana 2002 p. 273-277.
44. Remington JS, Klein JO(eds). Bacterial sepsis and meningitis. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 5th ed. Philadelphia: SAUNDERS 2001, p. 943-998
45. Masmonteil LT. Exogenous surfactant therapy: newer developments. *Seminars in Neonatology* 2003; 8: 433-440.
46. Suresh GK, Soll RF. Current surfactant use in premature infants. *Clin Perinatol* 2001; 28: 671-94.
47. Yall, Soler A, Fernandez RB and Spanish Surfactant Collaborative group. Arandomized comparison of surfactant dosing vía adual-lumen endotracheal tube in Respiratory Distress Syndrome. *Pediatrics* 1998, Abril 101.
48. Kattwinkel, Bloom BT, Celmore P, Glick C, Brown D, López S et al. High-versus Low-threshold surfactant retreatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2000; 106(2): 282-288.
49. Dunn MS, Shennan AT, Zayack D, et al. Bovine surfactant replacement therapy: A comparison of 2 retreatment strategies in premature infants with RDS. *Pediatr Res* 1991; 29: 212 A.
50. Hall Rf. Indications for surfactant therapy- The aAPO2 coming of age. *Pediatrics*. 1999; 103(2): e25.
51. European Exosurf Study Group: Early or selective surfactant (colfosceril palmitate, exosurf for intubated babies at 26 to 29 weeks gestation:A European double-blind trial with sequential analysis. *Online Jurnal of Current Clinical Trials* 1992; 28: 3886.
52. Gorther L, Wauer RR, Hammer H, Stock GS, Heitmann F, Reiter HL, et al.

Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks' gestational age: a multicenter controlled clinical trial. *Pediatrics* 1998; 102 (5): 1153-60.

53. Konishi M, Fujiwara T, Chida, et al: A prospective, randomized trial of early versus late administration of single dose of surfactant- TA. *Early Hum Dev* 1992; 29: 275-282.

54. López CC, Valencia SG, Rodríguez WM. Enfermedad de membranas hialinas. Epidemiología en el Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediatr Méx* 1994; 15 (4): 169-174.