

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

# Surfactante exógeno en el tratamiento de la enfermedad de membrana hialina

Dr. José Luis Tapia Illanes  
 Profesor Adjunto Pediatría  
 Departamento de Pediatría

Dr. Javier Cifuentes Recondo  
 Residente de Neonatología  
 Departamento de Pediatría

El surfactante pulmonar es una mezcla de fosfolípidos específicos y apoproteínas (Tabla 1) producido y almacenado en los neumocitos tipo II del pulmón de mamífero. Su presencia es fundamental para la función pulmonar normal. Sus propiedades biofísicas le permiten disminuir la tensión superficial a menos de 1 dina por cm en condiciones de compresión dinámica, lo que aumenta la distensibilidad pulmonar, estabiliza los alvéolos y disminuye la fuerza inductora de edema pulmonar.

En el embarazo normal, el surfactante es producido en cantidad suficiente desde las 35 a 36 semanas de edad gestacional. En el embarazo patológico, o con el uso de diferentes fármacos, esta maduración puede verse acelerada o retardada.

La ausencia o déficit de surfactante, condición propia del recién nacido prematuro, determina la denominada enfermedad de membrana hialina (EMH), que corresponde a un cuadro de dificultad respiratoria grave, la cual es una de las principales causas de morbimortalidad perinatal.

La terapia con surfactante exógeno en la EMH ha suscitado gran interés, luego de la primera experiencia de empleo exitoso en recién nacidos comunicada por Fujiwara *et al.* en 1980. En la Tabla 2 se resume una revisión histórica con los hechos más destacados que antecedieron al uso de surfactante exógeno en humanos. Las experiencias infructuosas de los años '60 obedecieron al uso de surfactantes que incluían sólo fosfolípidos. Actualmente se sabe que otros componentes, tales como las apoproteínas, son indispensables para determinar las propiedades biofísicas óptimas que intervienen en la superficie alveolar, permitiendo su adecuada difusión.

TABLA 1 COMPOSICION DEL SURFACTANTE		
COMPONENTE	% PESO TOTAL	% FRACCION
Fosfolípidos	85	
Dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC)		60
Fosfatidilcolina no saturada		20
Fosfatidilglicerol		8
Fosfatidilinositol		2
Fosfatidiletanolamina		5
Esfingomielina		2
Otros		3
Lípidos neutros y colesterol	5	
Proteínas	10	
Proteínas séricas contaminantes		80
Proteína lipofóbica SP A		10
Proteínas lipofílicas (SPB, SPC)		10
TOTAL	100	

## TIPOS DE SURFACTANTE EXOGENO

Los surfactantes disponibles en la actualidad para uso clínico se pueden clasificar en dos grupos:

### Surfactantes naturales

Son aquellos obtenidos por técnicas de filtración o centrifugación de tejido, fluido pulmonar o líquido amniótico, con posterior extracción de los lípidos, los cuales, además, pueden modificarse por la adición o remoción de componentes. Entre éstos existen de origen bovino (CLSE, Infasurf, Surfactant TA y Survanta), de origen porcino (Curosurf) y de origen humano (surfactante de líquido amniótico humano).

### Surfactantes artificiales

Sintetizados completamente *in vitro*, algunos de sus componentes pueden no estar presentes en el surfactante natural. Ejemplo de éstos son el ALEC (DPPC y fosfatidilglicerol suspendidos en solución salina) y el Exosurf (DPPC, hexadecanol, tyloxapol).

En Chile se encuentran comercialmente disponibles en la actualidad los surfactantes Exosurf® y Survanta®.

## ENSAYOS CLINICOS

En 1980, Fujiwara *et al.* presentaron los resultados de la primera serie clínica, no controlada, en la que 10 pacientes con EMH fueron tratados con surfactante, demostrándose una rápida mejoría en la oxigenación y una disminución en los requerimientos de apoyo ventilatorio, acompañados de una clara mejoría radiológica. Estos alentadores resultados dieron inicio a un gran número de estudios prospectivos aleatorios con diferentes tipos de surfactantes, con distintos criterios de ingreso y de administración, que han corroborado los resultados iniciales.

Algunos estudios clínicos realizados han sido orientados al uso profiláctico, es decir, administrándose a recién nacidos con alto riesgo de desarrollar EMH, generalmente con peso al nacer menor de 1.300 gramos, e idealmente antes de la primera respiración, con el propósito de prevenir el desarrollo de la membrana hialina o de modificar su gravedad. Con esta estrategia se permitiría una mejor distribución del surfactante administrado, al mezclarse éste con el líquido pulmonar. Sin embargo, tiene el inconveniente de tratar innecesariamente aproximadamente a un tercio de los recién nacidos.

La otra estrategia utilizada ha sido la de tratamiento, o de rescate, de aquellos recién nacidos que presentan EMH y que requieren apoyo ventilatorio, con el propósito de disminuir la gravedad de la enfermedad y sus secuelas. En esta modalidad de tratamiento se han planteado dudas acerca de la distribución del surfactante administrado, que no sería tan homogénea como con la anterior. Además, existe preocupación por la posibilidad de que antes de administrar el medicamento ya exista algún grado de daño, por el uso de presión positiva en la vía aérea y por el riesgo de inhibición del surfactante, dada la acumulación de proteínas en los alvéolos al momento de su administración.

TABLA 2

### HISTORIA DEL SURFACTANTE

- Grunenwald (1947) Introduce el concepto de tensión superficial
- Pattle (1955) y Clements (1957) descubren el surfactante
- Avery y Mead (1959) asocian el déficit de surfactante con EMH \*
- Robillard (1964) y Chu (1967) intentan terapia con DPPC \*\*
- Enhorning y Adams (1978) utilizan con éxito surfactante en conejos y ovejas
- Fujiwara (1980) utiliza por primera vez con éxito surfactante exógeno en recién nacidos humanos

\* EMH: Enfermedad de membrana hialina

\*\* DPPC: Dipalmitoil fosfatidilcolina

Los resultados de los estudios publicados (Tablas 3 y 4) muestran que el uso de surfactante natural o artificial, ya sea en forma profiláctica o de rescate, atenúa significativamente la gravedad de la EMH, mejorando los parámetros de oxigenación y disminuyendo los requerimientos de apoyo ventilatorio. Además, se observa una disminución significativa de la mortalidad neonatal (40% aproximadamente) y un aumento del número de sobrevivientes sin displasia broncopulmonar (DBP), enfermedad pulmonar crónica que queda como secuela de las terapias ventilatoria y con oxígeno en el recién nacido. Si bien todavía no está claramente establecido, los resultados comunicados sugieren que son necesarias al menos dos dosis de surfactante para obtener una mayor duración de las modificaciones logradas en la oxigenación y en el apoyo ventilatorio.

Los estudios muestran que el uso de surfactante se asocia, además, a una menor incidencia de neumotórax y enfisema intersticial, sin afectar la incidencia de otras patologías propias de la prematurez, como la hemorragia intracraneana y el ductus arterioso. En algunas series se ha observado una mayor incidencia de apneas y de hemorragia pulmonar en pacientes tratados con surfactante.

En la Unidad de Neonatología del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica hemos empleado surfactante desde diciembre de 1990, en el contexto del Proyecto Multicéntrico Internacional (Proyecto OSIRIS). Hemos observado una disminución significativa en la mortalidad asociada a EMH, en comparación a un grupo de control histórico en las tres Unidades nacionales participantes en el estudio: Hospitales San Juan de Dios, José Joaquín Aguirre y Clínico de la Universidad Católica.

## INTERROGANTES NO RESUELTAS DEL EMPLEO DE SURFACTANTE EXÓGENO

A pesar de los promisorios resultados obtenidos con el uso de surfactante, existen en la actualidad algunas interrogantes, entre las que destacan las siguientes:

### ¿Cuándo emplear surfactante?

El empleo profiláctico significa tratar innecesariamente a un número considerable de pacientes, con un fármaco de alto costo y de riesgos aún no establecidos. En este momento parece más aconsejable el empleo precoz en recién nacidos de alto riesgo de desarrollar EMH y que estén conectados a ventilación mecánica.

### ¿Qué surfactante usar?

No existen en la actualidad antecedentes como para recomendar un tipo de surfactante sobre otro (natural o artificial). Sin embargo, los estudios publicados hasta ahora muestran que los cambios en la oxigenación son mayores con el uso de surfactante natural, aun cuando los posibles beneficios de esta respuesta más rápida no son claros. Por otra parte, existe aprensión con el uso de surfactantes naturales, tanto por los posibles riesgos de sensibilización a proteínas extrañas, como por el riesgo de transmisión de infecciones, ninguno de los dos demostrado hasta el momento. En cuanto al uso de surfactante artificial, la respuesta clínica no es tan dramática, pero no tendría los riesgos potenciales del surfactante natural, y tiene la ventaja de un almacenamiento más seguro y prolongado. En Estados Unidos de Norteamérica se está realizando un estudio colaborativo comparativo, cuyos resultados están pendientes.

**TABLA 3**  
**USO PROFILACTICO DE SURFACTANTE**

<b>Surfactante Natural</b>							
<b>AUTORES</b>	<b>AÑO</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>TIPO ESTUDIO</b>	<b>TRATADOS/ PLACEBO</b>	<b>EFFECTO RESPIRATORIO</b>	<b>INCIDENCIA EMH</b>	<b>MORTALIDAD</b>
Enhoring	1985	< 30 s	Aleatorio	39 / 33	> O <sub>2</sub> , < VM	↓	↓
Kwong	1985	24-28 s	Aleatorio	14 / 13	> O <sub>2</sub> , < VM	↓	=
Shapiro	1985	25-29 s	Aleatorio	16 / 16	< VM	↓	=
Kendig	1988	25-29 s	Aleatorio	34 / 31	< O <sub>2</sub> , < VM	=	=
Soll	1990	24-30 s	Aleatorio	79 / 81	< O <sub>2</sub> , < VM	↓	=
Hoekstra	1991	600-1250 g	Aleatorio	210/220	< O <sub>2</sub> , < VM	↓	↓
Dunn*	1991	< 30 s	Aleatorio	62/60/60	< O <sub>2</sub> , < VM	-	=
<b>Surfactante Artificial</b>							
Morley	1981	< 34 s	Controlado	22 / 33	< VM	=	↓
Halliday	1984	< 34 s	Aleatorio	49 / 51	< VM	=	=
Ten Center Study Group**	1987	25-29 s	Aleatorio	159/149	< O <sub>2</sub>	↓	↓
Corbet	1991	700-1100 g	Aleatorio	224/222	< O <sub>2</sub> , < VM	=	↓
Phibbs	1991	700-1350 g	Aleatorio	36 / 38	< O <sub>2</sub> , < VM	-	=

\* Comparó el uso profiláctico y el uso de rescate con un grupo control

\*\* Se administró más de una dosis

s: semanas de gestación; VM: necesidad de ventilación mecánica; O<sub>2</sub>: requerimientos de oxígeno

#### ¿Qué dosis y cuántas dosis administrar?

Son interrogantes aún no bien aclaradas, al igual que el intervalo entre las dosis. Información reciente sugiere que es conveniente emplear dos a tres dosis si el recién nacido persiste intubado. Es

posible que esto varíe según el surfactante empleado y de acuerdo a cada caso particular.

#### ¿Cuáles son los posibles efectos colaterales?

La hemorragia pulmonar aparece como una posible complicación

grave en algunas de las series publicadas, aunque de baja incidencia (1% a 2%). En nuestro estudio no se demostró un aumento de su incidencia con el uso de surfactante. La posibilidad de una asociación entre el empleo de surfactante y ductus arterioso persistente con repercusiones hemodinámicas no aparece como un problema

clínico relevante, según los resultados de la mayoría de los estudios.

#### ¿Disminuye el uso de surfactante la incidencia de DBP?

Estudios recientes demuestran que con el uso de surfactante hay una reducción significativa de DBP en niños con síndrome de

**TABLA 4**  
**USO DE SURFACTANTE DE RESCATE**

Surfactante Natural						
AUTORES	AÑO	PACIENTES	TIPO ESTUDIO	TRATADOS/ PLACEBO	EFFECTO RESPIRATORIO	MORTALIDAD
Raju	1987	751-1750 g	Aleatorio	17 / 13	< O <sub>2</sub> , < VM	↓
Gitlin	1987	100-1500 g	Aleatorio	18 / 23	< O <sub>2</sub> , < VM	=
Collaborative European Multicenter Study Group	1988	700-2000 g	Aleatorio	77 / 69	< O <sub>2</sub> , < VM	↓
Horbar	1989	750-1750 g	Aleatorio	78 / 81	< O <sub>2</sub> , < VM	=
Dunn *	1990	30 - 36 s	Aleatorio	27/24/24	< O <sub>2</sub> , < VM	=
Fujiwara	1990	750-1749 g	Aleatorio	54 / 46	< O <sub>2</sub> , < VM	=
Liechty	1991	600-1750 g	Aleatorio	402/396	< O <sub>2</sub> , < VM	↓
Surfactante Artificial						
Long	1991	700-1350 g	Aleatorio	206/213	< O <sub>2</sub> , < VM	↓
Long	1991	> 1250 g	Aleatorio	615/622	< O <sub>2</sub> , < VM	↓
Tapia (U.C.)	1991	1500 g	Controlado	55 / 55	= O <sub>2</sub> , = VM	↓
Phibbs	1991	> 650 g	Aleatorio	53 / 51	< O <sub>2</sub> , < VM	↓

\* Comparó el uso de una dosis y de más de una dosis con un grupo control  
s: semanas de gestación; VM: necesidad de ventilación mecánica; O<sub>2</sub>: requerimientos de oxígeno

membrana hialina. Sin embargo, al aumentar la sobrevida, especialmente de niños de muy bajo peso, se observa un aumento absoluto en el número de casos de DBP.

#### PERSPECTIVAS

Actualmente se encuentran en ejecución o en etapa de análisis numerosos estudios sobre el empleo de surfactante exógeno. Estos ayudarán a responder algunas de las interrogantes planteadas. La conclusión más importante de lo publicado hasta ahora es que el uso de surfactante exógeno ha demostrado ser una terapia que disminuye significativamente la mortalidad por EMH.

En los próximos años se vislumbra como altamente probable la síntesis de un surfactante con las características del natural, producido artificialmente mediante ingeniería genética.

Otra perspectiva de interés es el uso de surfactante en otras patologías respiratorias, tanto del recién nacido, como del niño y del adulto. Existen algunas experiencias aisladas de su empleo en el síndrome aspirativo de meconio, propio del recién nacido asfixiado, y en el *distress* respiratorio del adulto. Aunque en estas patologías la etiología no es un déficit de surfactante pulmonar (como en la EMH), éste se puede comprometer en forma secundaria.

Al concluir, debe señalarse que después de una década de estudios clínicos, el uso de surfactante exógeno es una realidad, hoy en día, en la práctica clínica diaria.

#### REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Avery EM, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959; 97:517-523.
2. Robillard E, Allerie Y, Degenais-Perusse P et al. Microaerosol administration of synthetic dipalmitoyl lecithin in the respiratory distress syndrome: A preliminary report. *Can Med Assoc J* 1964; 90:55-57.
3. Enhirring G, Hill D, Sherwood G et al. Improved ventilation of prematurely delivered primates following tracheal deposition of surfactant. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132:529-536.
4. Fujiwara T, Chida S, Watabe Y et al. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; 1:55-59.
5. Notter R, Shapiro D. Lung surfactants for replacement therapy: biochemical, biophysical and clinical aspects. *Clin Perinatol* 1987; 14:433-479.
6. Robertson B. Neonatal respiratory distress syndrome and surfactant therapy; a brief review. *Eur Respir J* 1989; Suppl; 3:73s-76s.
7. Berry D. Neonatology in the 1990's: surfactant replacement therapy becomes a reality. *Clinical Pediatrics* 1991; 3:167-172.
8. Morley C. Surfactant treatment for premature babies - A review of clinical trials. *Arch Dis Child* 1991; 66:445-450.
9. Yee W, Scarpelli E. Surfactant replacement therapy. *Ped Pulmonol* 1991; 11:65-80.
10. Soll R, Hoekstra R, Fangman J et al. Collaborative surfactant prevention study group. Multicenter trial of single-dose modified bovine surfactant extract (Survanta) for prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1990; 85:1092-1102.
11. Dunn M, Sheenan A, Zayack A et al. Bovine surfactant replacement therapy in neonates of less than 30 weeks' gestation: A randomized trial of prophylaxis versus treatment. *Pediatrics* 1991; 87:377-386.
12. Liechty F, 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.
13. Long W, Thompson T, Sundell H et al. 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. *J Pediatr* 1991; 118:595-605.
14. Tapia J, Oto A, Ramírez R et al. Surfactante artificial y morbilidad asociada a EMH. XIV Jornadas Chilenas de Pediatría. Libro Resúmenes 1991; 54.
15. Speer C, Robertson B, Curstedt T et al. Randomized European multicenter trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: single versus multiple doses of Curosurf. *Pediatrics* 1992; 89:13-20.