

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante en un hospital público de tercer nivel sin maternidad. Factores asociados a mortalidad

*Respiratory distress due to surfactant deficiency in a third-level hospital with no in-patient deliveries. Factors related to mortality*

Carlos López-Candiani<sup>1</sup>, Claudia Santamaría-Arza<sup>2</sup>, Héctor Alberto Macías-Avilés<sup>1</sup>, Jannett Cruz- Galicia<sup>3</sup>

## Resumen

**Introducción.** La deficiencia de surfactante causa frecuentemente dificultad respiratoria en prematuros; se realizó este trabajo para conocer los factores asociados a la mortalidad por esta causa.

**Métodos.** Se analizaron 257 casos. Se obtuvieron datos demográficos, antecedentes, enfermedades asociadas, uso de surfactante y desenlace. Se compararon las variables independientes entre sobrevivientes y fallecidos usando  $\chi^2$ , razón de momios con intervalo de confianza al 95% o prueba t de Student. Se subdividió la serie en 1500 g de peso buscando diferencias.

**Resultados.** El 60% fueron varones. El peso promedio fue de 1666 g y el promedio de semanas de gestación fue de 31. En 9% hubo inducción de madurez pulmonar. Falleció el 30%. Se encontró diferencia estadística entre vivos y fallecidos en el promedio de peso (1812 g en vivos y 1321g en fallecidos;  $P<0.001$ ) y en edad gestacional (32 vs 29 semanas,  $P<0.001$ ). Los factores de riesgo asociados a defunción estadísticamente significativos fueron diabetes materna (RM:9.8; IC<sub>95</sub>: 1-89) y amenaza de aborto (RM: 13.2; IC<sub>95</sub>: 2.8-62). No hubo diferencia significativa entre los que se les aplicó

## Abstract

**Background:** Surfactant deficiency is a frequent cause of respiratory distress in the preterm newborn. The aim of this study is to determine the factors associated with mortality.

**Methods:** We studied 257 cases in a tertiary-care neonatal intensive care unit with no in-hospital deliveries. We compared survivors and deaths with the  $\chi^2$  test and calculated odds ratio and confidence interval at 95%. We subdivided the cases at 1500 g looking for any differences.

**Results:** Of the newborns, 60% were male. Mean birth weight was 1666 g and gestational age was 31 weeks. In only 9% was there pulmonary maturation induction with steroids. Overall mortality was 30%. Statistical differences were found between live newborns and deaths according to mean birth weight (1812 g vs 1321 g,  $p <0.001$ ) and gestational age (32 vs 29 weeks,  $p <0.001$ ). Associated risk factors were maternal diabetes (OR 9.8, 95% CI: 1-89) and abortion threat (OR 13.2; 95% CI: 2.8-62). There was no difference between those babies who received or did not receive surfactant or when it was received before or after 3, 6 or 12 h.

<sup>1</sup>Departamento de Neonatología; <sup>2</sup>Pediatra egresada; <sup>3</sup>Neonatóloga egresada, Instituto Nacional de Pediatría, México D.F., México.

Fecha de recepción: 19-08-09

Fecha de aceptación: 12-01-10

surfactante y los que no, ni entre los que se aplicó antes o después de 3,6 o 12 horas.

**Conclusiones.** La mortalidad por deficiencia de surfactante aún es alta, principalmente entre los más pequeños. En esta serie el surfactante no disminuyó la mortalidad.

**Palabras clave:** prematuridad, recién nacido, surfactante, enfermedad de membranas hialinas.

**Conclusions:** Mortality due to surfactant deficiency was high, especially among lower birth weight infants. Surfactant did not lower mortality in this group.

**Key words:** newborn, preterm, respiratory distress syndrome, hyaline membrane disease, surfactant.

## Introducción

La deficiencia de surfactante se manifiesta por dificultad respiratoria que inicia poco tiempo después del nacimiento, progresiva durante las siguientes 72 horas<sup>1</sup> y con imagen radiográfica típica de hipoven-tilación pulmonar (con 6 o 7 espacios intercostales), radiopacidad generalizada (descrita como imagen en vidrio esmerilado o despulido), broncograma aéreo y otras imágenes reticulares y granulares finas,<sup>2</sup> gasométricamente, al inicio se encuentra hipoxemia e hipercapnia y rápidamente se agrega acidosis mixta. La causa es la disminución en la cantidad y/o calidad del factor surfactante natural producido por los neumocitos II, principalmente secundaria a la inmadurez de los nacidos pretérmino.<sup>1,3,4</sup> También se le ha llamado enfermedad de membranas hialinas (EMH), síndrome de microatelectasias múltiples, síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido<sup>5</sup> y frecuentemente se refiere en la literatura simplemente como síndrome de dificultad respiratoria, aunque al llamarla así, no se permite la distinción de otras causas de dificultad respiratoria neonatal. La deficiencia de surfactante hace que se mantenga una gran tensión superficial en la interfase aire-líquido en el alvéolo, lo que lleva a una baja distensibilidad pulmonar y colapso alveolar, y se genera gran dificultad respiratoria. La hipoventilación alveolar lleva a hipoxemia e hipoxia tisular con aumento de glucólisis anaerobia y acidosis metabólica.<sup>6,7</sup> Las membranas hialinas son un hallazgo histopatológico y están formadas por epitelio dañado y exudado proteináceo alveolar eosinófilo generado por aumento de permeabilidad capilar y edema, principalmente en un pulmón con ventilación asistida.<sup>5</sup>

En Estados Unidos de Norteamérica se presenta anualmente en 24,000 pacientes.<sup>5</sup> Han sido descritos factores que aumentan tanto su incidencia como la gravedad, por ejemplo la diabetes materna,<sup>8,9</sup> el género masculino<sup>5,10</sup> y el nacimiento por cesárea sin trabajo de parto. Los factores que disminuyen su incidencia son: enfermedad hipertensiva del embarazo, ruptura prematura de membranas, adicción a narcóticos, tabaquismo y, muy importante, exposición a corticoides poco antes del nacimiento pretérmino.<sup>9,11</sup> Puede haber disminución de surfactante por falta de síntesis o por inactivación secundaria a asfixia, hipotermia, neumonía, meconio o hemorragia pulmonar.<sup>12</sup> La mortalidad ha sido históricamente alta, siendo uno de los motivos que limitan la viabilidad; a partir del uso de surfactante exógeno a principios de los 90, se reportó una disminución de la mortalidad de más del 50%.<sup>13</sup>

El presente trabajo se realizó con el objetivo de conocer los factores asociados a mortalidad en pacientes con enfermedad de membranas hialinas en los últimos 15 años, en un hospital de tercer nivel sin maternidad. Los pacientes se reciben trasladados de hospitales públicos de 2º nivel y de instituciones privadas de la zona metropolitana de la Ciudad de México y ciudades cercanas.

## Métodos

Se realizó una investigación retrospectiva, transversal, observacional y analítica correspondiente a una serie de casos. Se solicitó al archivo clínico un listado de los registros de pacientes con diagnóstico de egreso de "dificultad respiratoria del recién nacido" y específicamente con "enfermedad de la mem-

brana hialina del recién nacido" con clave CIE X P22.0,<sup>14</sup> del 1º de enero de 1993 al 31 de diciembre de 2008. La lista se complementó con la bitácora de ingresos y egresos del departamento de Neonatología y con la estadística electrónica del propio departamento. Se localizaron los expedientes clínicos y se corroboró que cumplieran con los criterios diagnósticos clínicos y radiológicos, de acuerdo a lo anotado en las notas médicas. Se consideraron compatibles con enfermedad de membranas hialinas los casos que presentaron dificultad respiratoria en las primeras horas de vida y describieron una radiografía con opacidad bilateral homogénea con broncograma aéreo sin alguna otra causa evidente de dificultad respiratoria, como neumonía, síndrome de aspiración o de fuga de aire al momento del diagnóstico. En este momento, se incluyó al paciente como caso y se obtuvieron del expediente clínico los datos demográficos, antecedentes maternos y perinatales, uso de surfactante y, en su caso, número de dosis y edad de la aplicación de la primera, enfermedades concomitantes, secuelas y motivo de egreso. Algunos valores ausentes (missing) se manejaron de la siguiente forma: en 3 casos se desconoció el peso al nacer y se anotó el correspondiente al percentil 50 para su edad gestacional. En las variables dicotómicas, las proporciones se calcularon en base a los datos disponibles, sin recodificar valores ausentes; en 6 variables hubo 1 o 2 valores perdidos y para hiperbilirrubinemia hubo 7 casos con valores perdidos; se consideró que estos valores ausentes no modificaron la tendencia en las variables. No se incluyó la variable de valoración de Apgar ya que se desconoció el dato en 32 pacientes al minuto de valoración y en 35 pacientes a los 5 minutos. Para el caso de surfactante, de 72 casos en que se aplicó, sólo en 52 se conoce la edad de aplicación de la primera dosis; el resto de casos se excluyeron del análisis por tiempo a la dosis inicial.

Se dividió la muestra en sobrevivientes y fallecidos y se realizó prueba de  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher para ver diferencias entre los grupos; para las variables expresadas en proporciones se calculó

la razón de momios (RM) y su intervalo de confianza al 95%; se consideró significativo cuando el intervalo de confianza no incluyó la unidad. Para variables continuas se calculó promedio, desviación estándar y diferencias entre las medias; primero se efectuó la prueba de Levene para evaluar homogeneidad entre las varianzas y, posteriormente, se aplicó la prueba *t* de Student correspondiente. Se calcularon valores  $\alpha$  a dos colas y se consideró significancia estadística a los valores menores a 0.05.<sup>15</sup>

Posteriormente se dividió la muestra en dos subgrupos: uno con peso < 1,500 g y el segundo con peso  $\geq$  1,500 g. Se contrastaron las variables independientes correspondientes a antecedentes maternos y perinatales. Se realizó prueba de  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher para ver diferencias en la mortalidad entre los subgrupos; se calculó la razón de momios (RM) y su intervalo de confianza al 95%.<sup>15</sup>

Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Institucional.

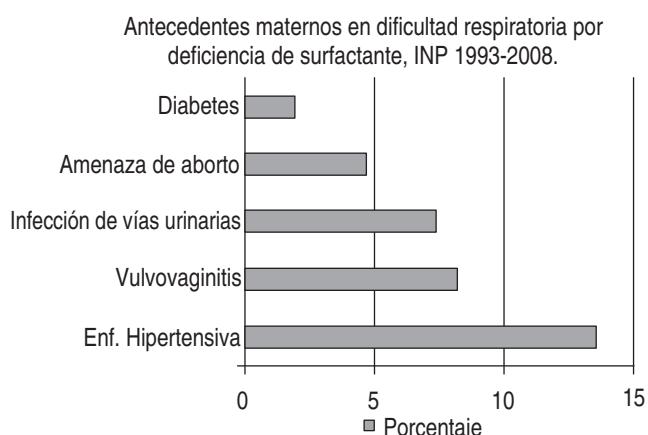
## Resultados

Se incluyeron 257 pacientes, de enero de 1993 a diciembre de 2008. La edad gestacional promedio fue de 31.4 semanas (DE 3.1) y la mediana de 32 con valores de 24 a 38. La edad al ingreso fue de 29 horas promedio (DE 61 h) con valores extremos de 0 a 648 h. El peso promedio fue de 1666 g (DE 571); la mediana de 1650 con valores entre 600 y 3760 g. El 59.5% (153 pacientes) fueron del género masculino ( $P=0.002$ ). Los antecedentes maternos más frecuentes se observan en la Figura 1. En 97 casos (37.7%) hubo sufrimiento fetal, en 5 casos (1.9%) ruptura prolongada de membranas y 145 casos (56.4%) nacieron por operación cesárea. Sólo en 23 casos (8.9%) hubo inducción de madurez pulmonar por aplicación de esteroides maternos.

El inicio de la dificultad respiratoria en 54.5% de los casos fue al nacer. Requirieron ventilación mecánica 232 pacientes (90%), con una duración promedio de 9.9 días (DE 7.4) y mediana de 6. Se

aplicó surfactante a 72 pacientes (28%) en el hospital de procedencia o en el de referencia; en 52 casos se conoció la edad de la primera aplicación; entre los que se conoce, la edad promedio de aplicación de la dosis inicial fue de 16 h con una mediana de 8 h (de 0 a 72 horas); a 22 pacientes se les aplicó antes de las 6 h y 24 pacientes recibieron la primera dosis después de las 12 h.

Las enfermedades asociadas se observan en la Figura 2. Los tratamientos asociados más frecuentemente fueron antibióticos (96.1%), transfusiones



**Figura 1.** Antecedentes maternos más frecuentes en la serie. Dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante, en INP 1993-2008.

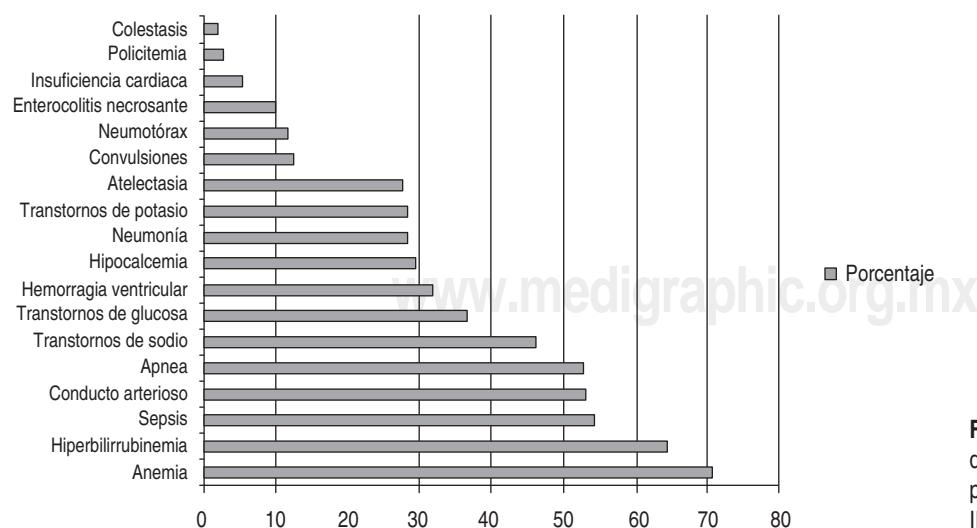
(69.6%), metilxantinas (54.5%), indometacina (49.8%) y nutrición parenteral (46.3%). El 13.2% (34 pacientes) requirieron cierre quirúrgico del conducto arterioso y el 12.1% (31 pacientes) exanguinotransfusión.

La estancia hospitalaria promedio fue de 25 días (DE 23) con una mediana de 19. Se detectaron secuelas en 101 pacientes (39.3%); hubo 63 casos (24.5%) con displasia broncopulmonar, 49 casos (19.1%) con retraso psicomotor y 2 casos (0.8%) con retinopatía. Algunos pacientes tuvieron más de un tipo de secuela. Fallecieron 77 pacientes (29.9%).

La mortalidad dentro de cada grupo de peso se observa en la Tabla 1. Las Tablas 2 y 3 muestran algunas variables en las que hubo diferencia significativa entre sobrevivientes y fallecidos. No hubo diferencia significativa en la mortalidad si el paciente fue varón. Tampoco hubo diferencia significativa si se usó esteroide prenatal. La Tabla 4 muestra la mortalidad con el uso de surfactante en diferentes momentos; ninguno de estos datos fue significativo. La Figura 3 muestra la tendencia en el porcentaje de mortalidad en la última década.

Al subdividir la serie por peso se obtuvo, para <1500 g, significancia en el antecedente de ame-

Enfermedades asociadas a dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante, INP 1993-2008.



**Figura 2.** Enfermedades asociadas condicionadas por premurez. Dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante, en INP 1993-2008.

**Tabla 1. Mortalidad por dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante según grupo de peso, INP 1993-2008**

Grupo de peso (g)	Casos	Defunciones	% de Mortalidad
500 a 749	8	6	75
750 a 999	18	13	72
1 000 a 1 249	43	21	49
1 250 a 1 499	34	14	41
1 500 a 1 749	39	11	28
1 750 a 1 999	40	5	13
2 000 a 2 249	34	3	9
2 250 a 2 499	17	0	0
2 500 a 2 749	13	2	15
2 750 a 2 999	8	1	13
3 000 y más	2	1	50

INP: Instituto Nacional de Pediatría

**Tabla 2. Diferencias entre sobrevivientes y fallecidos por dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante, INP 1993-2008**

Variable	Vivos	Fallecidos	Valor de P
Edad gestacional (semanas)*	32	29	0.000
Peso al nacer (gramos)*	1 812	1 321	0.000
Edad al inicio (horas)	2.8	6	0.004

INP: Instituto Nacional de Pediatría

**Tabla 3. Factores asociados con la mortalidad por dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante, INP 1993-2008**

Variable	Fallecidos	Vivos	RM	IC <sub>95%</sub>	P*
Diabetes	4/5 (80%)	1/5 (20%)	9.80	1 - 89	0.029**
Amenaza de aborto	10/12 (83%)	2/12 (17%)	13.30	2.8 - 62	<0.001
Nacimiento por cesárea	29/145 (20%)	116/145 (80%)	0.33	0.19 - 0.58	<0.001
Apneas	25/136 (18%)	111/136 (82%)	0.30	0.17 - 0.53	<0.001
Conducto arterioso permeable	24/137 (17%)	113/137 (83%)	0.27	0.15 - 0.47	<0.001
Neumonía	14/73 (19%)	59/73 (81%)	0.46	0.24 - 0.88	0.017
Atelectasia	7/71 (10%)	64/71 (90%)	0.18	0.08 - 0.42	<0.001
Indometacina	20/128 (16%)	108/128 (84%)	0.23	0.13 - 0.42	<0.001
Teofilina	22/140 (16%)	118/140 (84%)	0.21	0.12 - 0.38	<0.001
Ligadura conducto arterioso	2/34 (6%)	32/34 (94%)	0.12	0.03 - 0.53	<0.001
Alimentación parenteral	27/118 (23%)	91/118 (77%)	0.53	0.3 - 0.92	0.02

\*Prueba  $\chi^2$ 

\*\* Prueba exacta de Fisher

RM: Razón de momios; IC: Intervalo de confianza; INP: Instituto Nacional de Pediatría.

naza de aborto en el primer trimestre con 0% de pacientes vivos y 100% fallecidos, con  $P=0.006$  (Fisher), RM de 0.471 (IC<sub>95%</sub> 0.383 – 0.578). Para la variable surfactante después de 12 h hubo solamente una tendencia a la significancia con una  $P=0.09$ , RM 6.41 (IC<sub>95%</sub> 0.99 – 41).

Para neonatos  $\geq 1,500$  g, la variable diabetes fue significativa con 33% de sobrevivientes y 66% de fallecidos con una  $P=0.54$  (Fisher) y RM de 0.198 (IC<sub>95%</sub> 0.08 – 0.48) y la variable nacimiento por cesárea con 89.9% de sobrevivientes y 10.1% de fallecidos con un valor de  $P=0.037$  y RM de 0.378 (IC<sub>95%</sub> 0.148 – 0.966).

## Discusión

Los pacientes atendidos por síndrome de dificultad respiratoria secundaria a deficiencia de surfactante muestran una variación amplia en la edad gestacional; sólo 10.9% fueron inmaduros ( $<28$  semanas). La institución donde se realizó el estudio no tiene nacimientos; todos los pacientes son referidos por traslado interhospitalario; los neonatos más inmaduros frecuentemente son demasiado inestables para trasladarse y muchos de ellos fallecen tempranamente antes de ser transferidos a un centro

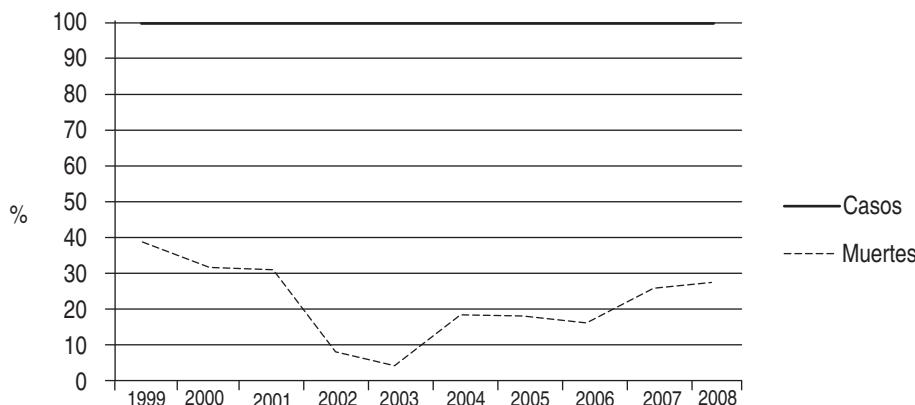
**Tabla 4. Mortalidad por dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante comparando no aplicación o aplicación de surfactante en diferentes momentos, INP 1993-2008**

Grupos de comparación	% Mortalidad	P*	Riesgo	IC <sub>95</sub>
No surfactante vs surfactante	32.4 vs 23.6	0.166	0.644	0.345 – 1.20
Surfactante < 3 vs > 3 h	25.0 vs 33.3	0.747	0.667	0.177 – 2.51
Surfactante < 6 vs > 6 h	31.8 vs 34.4	0.845	0.891	0.280 – 2.80
Surfactante < 12 vs > 12 h	28.6 vs 33.3	0.711	1.25	0.384 – 4.06
No surfactante vs > 12 h	32.4 vs 34.8	0.821	1.11	0.447 – 2.70

IC: Intervalo de confianza

INP: Instituto Nacional de Pediatría

\* Prueba:  $\chi^2$



**Figura 3.** Mortalidad relativa en la última década. Dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante, en INP 1999-2008.

de tercer nivel. En un hospital con maternidad, se esperaría una proporción mayor de neonatos inmaduros. Por otro lado, 4.7% fueron de término, lo que indica que algunos pacientes tuvieron la enfermedad por consumo de surfactante más que por inmadurez. Como ha sido reportado en la literatura, en esta muestra también predominó el género masculino con diferencia significativa.<sup>16-18</sup>

Respecto a las enfermedades maternas, se ha reportado una mayor frecuencia de deficiencia de surfactante en madres diabéticas; sin embargo, en esta muestra se observó en menos del 5%. En contraposición, se ha mencionado que la enfermedad hipertensiva del embarazo favorece la maduración pulmonar, pero en la muestra la encontramos como el antecedente más frecuente; una explicación sería que, ante una crisis hipertensiva, es necesario suspender el embarazo aun-

que no haya llegado a término, por lo que la maduración será relativa.

A pesar de que se ha demostrado la utilidad de los esteroides maternos para favorecer la madurez pulmonar fetal,<sup>19</sup> sólo fueron utilizados en 8.9% de los casos; estudios internacionales mencionan su uso en aproximadamente 80% de embarazos de más de 24 semanas.<sup>13</sup> Jonguitud y cols. han encontrado su uso en 8% de prematuros tardíos que tuvieron dificultad respiratoria.<sup>20</sup> En México, poco se ha progresado en este aspecto. Hace 15 años publicamos que sólo en 5.2% de los casos de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante se inducía madurez pulmonar<sup>16</sup> y hace 10 años se publicaba en un hospital, que atiende embarazos de alto riesgo, el 16.6% de casos de inducción de madurez pulmonar con esteroides antenatales;<sup>21</sup> sólo una publicación de un hospital en México men-

ciona 39% de casos con este antecedente.<sup>22</sup> El esquema recomendado es con betametasona: 12 mg IM cada 24 h por 2 dosis.<sup>1</sup>

La condición patológica más frecuentemente asociada fue la anemia. Adicionalmente a la anemia de la prematuridad, los pacientes con deficiencia de surfactante tienen una estancia prolongada en el hospital (en este estudio hasta 149 días) y requieren muestras sanguíneas para pruebas diagnósticas y control metabólico; un estudio previo demostró que a los prematuros se les extrae hasta el 20.5% del volumen sanguíneo por este motivo.<sup>23</sup> Las demás enfermedades asociadas que se encontraron reflejan la falta de madurez en múltiples órganos y sistemas, propias de los prematuros.

De los 180 sobrevivientes, el 56.1% presentó alguna secuela; localmente, implica un mejor resultado con respecto a un estudio anterior en el que se encontró que el 72% de los pacientes presentaba secuelas.<sup>16</sup> Se ha descrito que el tratamiento integral, en los casos de deficiencia de surfactante, ha mejorado la sobrevida con y sin secuelas;<sup>24</sup> Engle, en una revisión sobre surfactante, menciona que éste incrementa la sobrevida sin alterar la incidencia de discapacidad neurosensorial y del desarrollo.<sup>12</sup> La secuela más frecuente fue la displasia broncopulmonar (35% de sobrevivientes) como consecuencia del manejo ventilatorio, necesario en casos de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante; prácticamente igual al 37.7% del estudio previo. Se sabe que el mayor daño pulmonar resulta de la asistencia ventilatoria, sobre todo cuando hay necesidad de parámetros altos o la ventilación es prolongada. Esta interpretación se apoya con los resultados de 89 pacientes con ventilación asistida por  $\geq 10$  días. El pulmón no está dañado al nacer;<sup>25</sup> incluso, cuando hay algún secuestro pulmonar en un paciente prematuro, no se forman las clásicas membranas hialinas en el lóbulo secuestrado pero sí se forman en el pulmón comunicado por la vía aérea.<sup>26</sup>

Respecto a las secuelas neurológicas, se detectaron al egreso en 19.1% de los casos en esta serie; esto significó una reducción en la institución a

menos de la tercera parte del 62.3% encontrado en el estudio anterior. Fernández-Carrocera<sup>27</sup> informa alrededor de 50% de alteraciones neurológicas al año de seguimiento, pero su población tiene menor peso y menor edad gestacional y por lo tanto, mayor riesgo.

La mortalidad de casi 30% es muy elevada si la comparamos con la que presentan los países desarrollados.<sup>13</sup> En México se ha informado, ya en la era del surfactante, una mortalidad alrededor de 50% por Sánchez-Mendiola en 2005 en el Hospital Central Militar,<sup>18</sup> 41.5% por Pérez-Molina en 2004,<sup>17</sup> 29% por Salinas en el Instituto Nacional de Perinatología en 1999.<sup>21</sup> Morilla y cols. informan mortalidad alrededor del 10% en Cuba para 2005<sup>28</sup> y López-Anacleto en 2007 de 9.8% en el *Hospital de Especialidades Belisario Domínguez* en la Ciudad de México;<sup>22</sup> sin embargo, la población de este último es diferente dado que todos los pacientes fueron tratados con surfactante: la proporción de inducción de madurez pulmonar fue 4 veces más alta que nuestros casos y al menos 30% de los pacientes tuvieron una EMH grado I. Aunque se ha reportado mayor mortalidad en varones, en esta muestra no hubo diferencia significativa para el género.

Es fácil explicar que, en el grupo que falleció, el peso y la edad gestacional fueron menores, ya que a mayor inmadurez la enfermedad es más grave, tanto por deficiencia de surfactante como por inmadurez estructural, dado que el pulmón estará en fase sacular ó incluso canalicular<sup>29</sup> y la respuesta al surfactante exógeno será menor.<sup>25</sup> La diabetes mellitus ha sido un factor asociado a pobre evolución en pacientes con EMH; lo encontramos en la serie completa y en el subgrupo de  $\geq 1,500$  g. Las enfermedades de la Tabla 2 se explican con mayor frecuencia entre los sobrevivientes, no porque sean un factor protector para mortalidad, sino porque los sobrevivientes han tenido el tiempo suficiente (estancia media de 32 días) y exposición a diversos factores para presentarlas en su evolución; en cambio el otro grupo fallece en un promedio de 8 días por lo que no desarrollan otras enfermedades con la misma frecuencia.

La utilidad del surfactante, profiláctico y en rescate temprano, ha sido suficientemente demostrada.<sup>30-32</sup> En esta serie, se aplicó surfactante a sólo 28% de los casos; a nivel internacional se reporta su uso en más del 80% de pacientes con peso menor a 1500 g.<sup>33</sup> La mortalidad entre los que recibieron al menos una dosis de surfactante fue menor que entre los que no recibieron dosis (23.6% vs 32.4%); sin embargo, esta diferencia no alcanzó significancia estadística. Tampoco hubo diferencia significativa entre los que lo recibieron antes o después de 3, 6 o 12 horas; la mortalidad es incluso mayor entre los que recibieron surfactante después de 12 horas de vida al compararse con los que no recibieron surfactante (34.8 % vs 32.4%), sin que la diferencia sea estadísticamente significativa. Una posible explicación deriva del hecho de que por ser un hospital de referencia, se solicita el traslado de pacientes en quienes, a pesar de las terapias establecidas en segundo nivel, no muestran mejoría evidente, es decir, los más graves. El traslado interhospitalario, no siempre en las óptimas condiciones, puede desestabilizar a los neonatos pretérmino, aumentando el riesgo potencial de hipoxemia, acidosis, hipertensión arterial pulmonar e infección, colaborando en la mortalidad. Al llegar en malas condiciones, con requerimiento de ventilación asistida con parámetros altos y con imágenes radiológicas compatibles con enfermedad grave, se hace un intento por ofrecer un tratamiento muy tardío con surfactante que ahora comprobamos estadísticamente que no es de utilidad, y además implica un gran costo económico. Lo mismo sucede con prematuros tardíos o de término, quienes presentan consumo de surfactante por múltiples situaciones y se ofrece tratamiento de remplazo. A este factor se agrega el entusiasmo de los médicos en entrenamiento, de aplicar surfactante exógeno, para capacitarse en esta terapia indispensable en su futuro desempeño profesional.

En el caso particular de nuestro grupo ha sido posible disminuir la mortalidad al 54% de lo que reportamos a principios de los 90 antes de la era del surfactante;<sup>16</sup> con los datos aquí presentados,

se muestra que esta mejoría no ha sido secundaria al uso del mismo. No intentamos restar méritos a una terapia ya probada en condiciones bien controladas, sino mencionar que en la evolución y en la disminución de la mortalidad por enfermedad de membranas hialinas, han participado también los avances en ventilación asistida, tanto en equipos más modernos como en mejor entendimiento por parte del personal del uso de ellos; mejor monitorización de los recién nacidos en sus signos vitales, en su mecánica ventilatoria y en su estado de oxigenación en tiempo real a través de saturación de hemoglobina; mejores técnicas de detección temprana de conducto arterioso, hemorragia cerebral e infecciones, y tratamiento de enfermedades concomitantes (antibióticos de amplio espectro, inmunoglobulina, aminas vasoactivas, analgésicos, relajantes). Estos factores han sido señalados previamente y actúan en conjunto con el surfactante y el uso de esteroides antenatales con un resultado neto en disminución de la mortalidad.<sup>34,35</sup>

Una limitación del presente trabajo es su carácter retrospectivo, ya que sólo se cuenta con los datos anotados en el expediente clínico. Se desconoce si algunos datos se buscaron intencionalmente. Al incluir un periodo largo existe el riesgo de que hayan cambiado los protocolos de atención y se busque en forma diferente algunas patologías o secuelas. Es probable que algunas variables desconocidas para nosotros influyeran en la respuesta al surfactante. Este estudio no fue diseñado para evaluar la efectividad del surfactante aplicado tardíamente, sólo se muestran datos de asociación. Los datos aquí encontrados pueden ser de utilidad en otras unidades de cuidados intensivos neonatales que no cuenten con maternidad, dado que aquéllas que sí la tienen pueden aplicar surfactante temprano y obtener un porcentaje de éxito mayor al considerar parte de la casuística a prematuros con diferentes grados de severidad y tener las condiciones generales más controladas al no movilizar al prematuro bajo ventilación asistida.

En conclusión, la enfermedad de membranas hialinas presenta aún una alta mortalidad en nuestro medio, relacionada principalmente por menor peso y edad gestacional y algunos antecedentes maternos como diabetes y amenaza de aborto. El

uso de surfactante no ha logrado disminuirla en este hospital de referencia.

*Autor de correspondencia:* Dr. Carlos López Candiani  
*Correo electrónico:* mensaje55@hotmail.com

## Referencias

1. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 2007;35:175-186.
2. Kirks DR. Practical Pediatric Imaging: diagnostic Radiology of Infants and Children. Boston: Little, Brown & Co; 1984: pp. 416-423.
3. Sinha S, Moya F, Donn SM. Surfactant for respiratory distress syndrome: are there important clinical differences among preparations? *Curr Opin Pediatr* 2007;19:150-154.
4. Lacaze-Mosmonteil T. Exogenous surfactant therapy: newer developments. *Semin Neonatol* 2003;8:433-440.
5. Hermansen CL, Lorah KN. Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Physician* 2007;76:987-994.
6. Rodríguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respiratory Care* 2003;48:279-287.
7. López-Candiani C, Rodríguez-Weber MA. Enfermedad de membrana hialina. *Acta Pediatr Mex* 1991;12:330-335.
8. Cowett RM. The infant of diabetic mother. *Neoreviews* 2002;3:e173-e189.
9. García AMB, Zuluaga AP, Arrabal TMC, Arizcun PJ. Factores en la morbilidad respiratoria de los recién nacidos de muy bajo peso con membrana hialina. *An Pediatr (Barc)* 2007;66:375-381.
10. Ingemarrson I. Gender aspects of preterm birth. *BJOG* 2003;110(Suppl 20):34-38.
11. Whitsett JA, Rice WR, Warner BB, Wert SE, Pryhuber GS. Acute respiratory disorders. in: MacDonald MG, Seshia MK, Mullett MD, eds. Avery's Neonatology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: pp 554-577.
12. Engle WA. Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics* 2008;121:419-432.
13. St John EB, Carlo WA. Respiratory distress syndrome in VLBW infants: changes in management and outcomes observed by the NICHD neonatal research network. *Semin Perinatol* 2003;27:288-292.
14. Organización Panamericana de la Salud. CIE-10 Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. 10th ed. Washington: WHO; 1992.
15. Rosner B. Fundamentals of Biostatistics. 6th ed. Belmont, CA: Thomson Brooks/Cole; 2006.
16. López-Candiani C, Valencia-Salazar G, Rodríguez-Weber MA. Enfermedad por membranas hialinas. Epidemiología en el Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediatr Mex* 1994;15:169-174.
17. Pérez-Molina JJ, Blancas-Jacobo O, Ramírez-Valdivia JM. Enfermedad de membrana hialina: mortalidad y factores de riesgo maternos y neonatales. *Ginecol Obstet Mex* 2006;74:354-359.
18. Sánchez-Mendíola M, Martínez-Natera OC, Herrera-Maldonado N, Ortega-Arroyo J. Estudio controlado del tratamiento de la enfermedad de membrana hialina del recién nacido pretermo con surfactante pulmonar exógeno (porcino vs bovino). *Gac Med Mex* 2005;141:267-271.
19. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for woman at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Review* 2006;Issue 3:CD 004454.
20. Jonguitud-Aguilar A, Salazar-Juárez M. Los olvidados: epidemiología del paciente prematuro tardío con síndrome de dificultad respiratoria. *Perinatal Reprod Hum* 2007;21:178-184.
21. Salinas-Ramírez V, Guzmán-Reyes LA, Morales-Suárez M, Hernández-Peláez G, Yllescas-Medrano E, Zapata-Pallagi J. Uso de surfactante pulmonar exógeno en el neonato pretermo con síndrome de dificultad respiratoria, estrategia de rescate. Experiencia del Instituto Nacional de Perinatología 1997-1998. *Perinatal Reprod Hum* 1999;13:286-296.
22. López-Anacleto GC, Bautista-Soto C, Anguiano-Reséndiz M, Delgado-Díaz S, Ortíz-Ortíz R, Martínez-Juárez RC. Experiencia clínica con el empleo de surfactante en neonatos con peso menor a 1,500 g. *Rev Mex Pediatr* 2007;74:147-151.
23. López-Candiani C, Chang-Yui AL, Rodríguez-Weber MA, Valencia-Salazar G, Eguigurems-Zamora I. Factores que influyen en la extracción sanguínea a pacientes hospitalizados en una terapia intensiva neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002;59:159-165.
24. Sinn JK, Ward MC, Herderson-Smart DJ. Developmental outcome of preterm infants after surfactant therapy: systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr Child Health* 2002;38:597-600.
25. Jobe AH. Mechanism to explain surfactant responses. *Biol Neonate* 2006;89:298-302.
26. Villalvazo-Cordero L, Durán-Padilla MA. Presentación inusual de la enfermedad de membrana hialina sin daño en secuestro pulmonar extralobar. *Rev Med Hosp General Mex* 2004;67:29-31.

27. Fernández-Carrocera LA, Barrera-Reyes RH, Arreola-Ramírez G, Martínez-Cruz C. Morbilidad neonatal y alteraciones del neurodesarrollo al año de vida, en neonatos que recibieron surfactante. *Perinatol Reprod Hum* 2001;15:139-144.
28. Morilla-Guzmán AA, Tamayo-Pérez VI, Carro-Puig E, Fernández-Braojos LS. Enfermedad de la membrana hialina en Cuba. *Rev Cubana Pediatr* 2007;79:1. Available at MedicLatina (consultado: 15-12-2009).
29. Moss TJM. Respiratory consequences of preterm birth. *Clin Exp Pharm Physiol* 2006;33:280-284.
30. El Shahed AI, Dargaville P, Ohlsson A, Soll RF. Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term/near term infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002054.
31. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in pre-term infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD000510.
32. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 1999;CD001456.
33. Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J, Soll RF, Suresh G, Bracken MB, et al. Timing of initial surfactant treatment for infants 23 to 29 weeks' gestation: is routine practice evidence based? *Pediatrics* 2004;113:1593-1602.
34. Kumar P, Kiran PS. Changing trends in the management of respiratory distress syndrome (RDS). *Indian J Pediatr* 2004;71:49-54.
35. Jasso-Gutiérrez L. ¿Es un hecho incontrovertible que el surfactante exógeno disminuye la mortalidad en el síndrome de dificultad respiratoria? *Bol Med Hosp Infant Mex* 2000;57:127-131.