

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**FACTOR SURFACTANTE EXOGENO NATURAL EN PACIENTES
PEDIATRICOS CON FALLO RESPIRATORIO HIPOXEMICO AGUDO**

**TRABAJO FINAL DE INVESTIGACIÓN APLICADA, SOMETIDO A LA
CONSIDERACIÓN DE LA COMISIÓN DEL PROGRAMA DE ESTUDIOS DE
POSGRADO EN ESPECIALIDADES PARA OPTAR AL GRADO Y TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRITICA PEDIÁTRICA.**

ANGEL ALFONSO GUZMAN CORENA



**UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA**

DEDICATORIA

A la memoria de MARIA CORENA DE GUZMAN (Q.E.P.D.)

AGRADECIMIENTO

A mis profesores VICTOR PEREZ HERRA, RAMON RIVERA BRENES,
ARISTIDES BALDODANO y SANTIAGO RAMIREZ.

TABLA DE CONTENIDO

PORTADA.....	I
DEDICATORIA.....	II
AGRADECIMIENTO.....	III
TABLA DE CONTENIDO.....	IV
LISTA DE CUADROS.....	IV
LISTA DE ABREVIATURAS.....	V
OBJETIVO.....	7
INTRODUCCION.....	8
MATERIALES Y METODOS.....	9
Definiciones.....	9
Pacientes.....	9
RESULTADOS.....	11
DISCUSION.....	13
CONCLUSIONES.....	16
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	17

LISTA DE CUADROS

Tabla 1. <i>Características de los pacientes estudiados</i>	11
Tabla 2. <i>Evolución del índice de oxigenación (IO) en los pacientes tratados</i>	12
Tabla 3. <i>Evolucion del indice de ventilacion (IV) en los pacientes tratados</i>	12

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
FRHA	Fallo respiratorio hipoxemico agudo
ARDS	Sindrome de distres respiratorio agudo
IO	Indice de oxigenación
IV	Indice de ventilación
FiO ₂	Fracción inspirada de oxigeno

OBJETIVO

Describir la evolución clínica de pacientes con fallo respiratorio hipoxémico agudo que fueron tratados con factor surfactante, como terapia de rescate.

INTRODUCCION

El fallo respiratorio agudo se presenta en forma frecuente en pacientes pediátricos gravemente enfermos. Cuando su causa es una enfermedad que compromete básicamente al parénquima pulmonar en forma uní o bilateral, sin obstrucción de la vía aérea o fatiga de los músculos respiratorios; el cuadro se denomina fallo respiratorio hipoxémico agudo (FRHA) (1). Son múltiples las condiciones que llevan a este estado y la mortalidad es cercana al 70% (2).

El tratamiento actual del FRHA incluye. Ventilación mecánica convencional (3), hipercapnia permisiva para reducir el baro y volutrauma (4). Ventilación oscilatoria de alta frecuencia (5), óxido nítrico (6), oxigenación con membrana de circulación extracorpórea (7) y el uso de factor surfactante exógeno (8).

A pesar de las múltiples causas del FRHA, el resultado final es una respuesta inflamatoria que lesiona el epitelio alveolar y endotelial, causa edema pulmonar e inactivación del factor surfactante activo funcional (9). El surfactante pulmonar es sintetizado en las células alveolares tipo II sus mayores componentes son fosfolípidos, lípidos neutros y al menos tres diferentes tipos de proteínas específicas conocidas como SP-A, SP-B y SP-C. La función del surfactante es reducir la tensión superficial alveolar y así prevenir el colapso pulmonar a presiones transpulmonares de reposo (10).

El tratamiento con factor surfactante en recién nacidos prematuros con membrana hialina, ha demostrado una mejoría de la función pulmonar, con reducción de la necesidad de soporte ventilatorio y una disminución de la mortalidad en estos pacientes (11). La terapia con surfactante en niños con FRHA parece también ser beneficiosa (8-10), los estudios surgieron que la instilación intratraqueal rápida de surfactante exógeno natural es más efectivo que la instilación lenta y de aerosoles, además esta terapia es segura y bien tolerada (8).

El objetivo del siguiente reporte es describir nuestra experiencia en un grupo de niños con FRHA y con índices de oxigenación asociados a una mortalidad cercana al 70%, que recibieron factor surfactante exógeno natural como terapia de rescate, debido al deterioro en su función pulmonar.

MATERIALES Y METODOS.

Definiciones.

Fallo respiratorio hipoxémico agudo (2): $\text{PaO}_2 < 75 \text{ mm Hg}$ $\text{FIO}_2 > 0.5$, b) infiltrados pulmonares difusos bilaterales en la radiografía de tórax, y c) exclusión de edema pulmonar de origen cardiogénico por clínica o por ecocardiografía.

Índice de oxigenación (IO) ($\text{Presión media de la vía aérea} \times \text{FIO}_2$) / PaO_2

Índice ventilatorio (IV): ($\text{frecuencia respiratoria} \times \text{presión inspiratoria pico} \times \text{PaCO}_2$) / 1000.

Pacientes.

Todos los pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos pediátricos del hospital nacional de niños Dr. Carlos Sáenz Herrera; en San José, Costa Rica, en el periodo comprendido del 1 de Enero al 30 de Junio de 1997, se consideran elegibles aquellos pacientes con FRHA y con $\text{IO} > 0.14$ los recién nacidos de pre término con enfermedad de membrana hialina que fueron admitidos a nuestra unidad y que recibieron factor surfactante fueron excluidos del estudio. El surfactante fue aplicado como terapia de rescate, de acuerdo a la disponibilidad del mismo en ocho pacientes y sus datos clínicos fueron analizados en forma retrospectiva.

Tratamiento: Una vez que se consideró al paciente elegible para el tratamiento se instilo en forma intratraqueal 4 mL (100mg) kg de Survanta® (Abbott/Ross, laboratorios, Columbus, OH). Divididos en cuatro partes iguales que se

administraron con el paciente en diferentes posiciones (decúbito lateral derecho con cabeza, arriba, decúbito lateral derecho con cabeza abajo, decúbito lateral izquierdo con cabeza abajo). La duración de la instilación fue de 15 minutos y los pacientes fueron ventilados durante este tiempo con ambu y un FIO₂ de 100% una segunda dosis de surfactante fue dada ocho horas después de la primera de acuerdo a la disponibilidad del medicamento: ningún paciente recibió más de dos dosis de Surfactante.

Evaluación clínica: Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes en forma retrospectivas y se anotó: diagnóstico específico, edad en meses, sexo, dosis de surfactante, complicaciones de la ventilación mecánica previas y posteriores al tratamiento. Además parámetros ventilatorios, gases arteriales, IO e IV previo tratamiento y luego de 30 minutos, dos, cuatro, ocho, doce, veinticuatro y cuarenta y ocho horas posterior a la aplicación del surfactante radiografías de tórax fueron realizadas cada 24 horas y cuando se consideró necesario a cada paciente.

Análisis estadístico: Los datos se analizan usando estadísticas descriptivas simples, Se comparó la media de los índices de oxigenación y ventilación previos al tratamiento con los obtenidos a los 30 minutos, 2,4,8,12,24,48 horas después de la primera dosis usando la t de Student para variables dependientes (12). Los datos se expresan como media (DS). Una p <0. 05 se consideró como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Ocho pacientes fueron tratados con el medicamento de ellos. Cuatro recibieron una segunda dosis ocho horas después de la dosis inicial. La edad media de los pacientes fue de 3.56 (DS 8.3) meses. En la tabla 1 se observa el diagnóstico de ingreso de los pacientes. El peso medio fue de 4.0 (DS 2.1) Kg. la primera dosis se administró en un tiempo medio de 73.7 (DS 79.5) horas luego de su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 1. Características de los pacientes estudiados.

Pte	Sexo	Edad	Diagnostico	Dosis	Estancia	Egreso
1	M	30	BN	1	6	V
2	F	90	BN por CMV	1	6	F
3	F	6	Neumonitis intersticial	2	23	V
4	M	6	Aspiración Meconio	1	10	V
5	M	1	Aspiración Meconio	2	5	V
6	F	2	BN	2	13	V
7	M	1	Aspiración Meconio	2	6	V
8	F	2	BN	1	21	V

Fuente: Autor

Previo la administración de surfactante, la PaO₂ media de los pacientes fue de 44 mm Hg (DS 19). Con una F_iO₂ media de 0.887 (DS 0.11) un IO medio de 0.33 (DS 0.17) y un IV medio de 49.4 (DS 21.3). En la tabla 2 se puede observar la evolución clínica de los pacientes. Hubo una mejoría significativa en el IO durante las primeras 24 horas de tratamiento. Esta mejoría fue notoria a las 2 horas (P = 0-01) cuando el IO mostro un descenso del 40%, esta mejoría se mantuvo hasta las 48 horas donde IO había mejorado en un 60% (P < 0.01). La estancia media en la UCI fue de 12 (DS 7,4) días y la estancia hospitalaria fue de 35.3 (DS 33.7) días de los pacientes permanecieron dependientes de oxígeno por 38.6 (DS 46.6) días. Un paciente falleció (12.5%).

Tabla 2. Evolución del índice de oxigenación (IO) en los pacientes tratados.

	IO (DS)	P
Previo	0.33 (0.17)	
2 Horas	0.19 (0.09)	0.01
4 Horas	0.18 (0.08)	0.01
8 Horas	0.15 (0.07)	0.05
12 Horas	0.19 (0.09)	0.02
24 Horas	0.19 (0.11)	0.008
48 Horas	0.13 (0.07)	0.002

Fuente: Autor

Tabla 3. Evolucion del indice de ventilacion (IV) en los pacientes tratados.

	IV (DS)	P
Previo	54.8 (24.6)	
2 Horas	43.2 (21.7)	0.15
4 Horas	36.9 (15.0)	0.04
8 Horas	41.5 (17.8)	0.05
12 Horas	39.4 (16.6)	0.06
24 Horas	36.5 (14.4)	0.02
48 Horas	35.4 (17.3)	0.04

Fuente: Autor

El índice ventilatorio no mostro un cambio tan drástico como el anterior, a las cuatro horas cambio en forma apenas significativa ($p= 0.04$), sin embargo es evidente una tendencia a la disminución de la ventilación mecánica durante las siguientes 48 horas al tratamiento. (Tabla 3).

DISCUSION

A pesar de ser un estudio retrospectivo, la descripción de este grupo de pacientes con FRHA, es de extraordinaria importancia ya que se incluyeron pacientes con un riesgo de mortalidad superior al 70%. Se les administro en forma de rescate factor surfactante exógeno natural y la mortalidad en el grupo estudiado solo fue de un 12.5%. Tanto La edad de los pacientes como etiología de su fallo respiratorio no es uniforme, sin embargo la respuesta observada en el índice de oxígeno fue espectacular en la primeras dos horas posteriores al tratamiento y esta se mantuvo durante las siguientes 48 horas. Todo hace suponer que estos pacientes sin importar la etiología de su fallo respiratorio hipoxémico agudo tenían una deficiencia secundaria de surfactante y que su remplazo con surfactante oxígeno era una terapia necesaria.

De este reporte no se puede derivar conclusiones sobre el beneficio o no de una segunda dosis de surfactante ya que por razones de disponibilidad, solo cuatro pacientes la recibieron y el claro que en las primeras 24 horas.

La mejoría más significativa ocurrió durante las primeras 8 horas. Lo anterior concuerda con lo reportado por willson y colaboradores (13) que no pudieron demostrar un beneficio adicional el todo el grupo de pacientes estudiados con la segunda dosis de surfactante.

La eficiencia primaria la surfactante es el factor más importante en el fallo respiratorio de los neonatos con enfermedad de membrana Hialina y en los últimos años múltiples estudios prospectivos y randomizados han demostrado la eficacia de uso del surfactante exógeno en esta patología (14). Las alteraciones secundarias del surfactante endógeno también contribuyen en la fisiopatología del síndrome de distres respiratorio del adulto (SDRA)(15). Los estudios clínicos reportando el uso de surfactante exógeno en pacientes pediátricos con fallo respiratorio hipoxémico agudo iniciaron en 1994 cuando Lewis y colaboradores (16) trataron siete niños con SDRA, los pacientes recibieron de una a cuatro dosis de surfactante bovino y tres de ellos sobrevivieron. Willison y colaboradores (13) en un estudio prospectivo no controlado de 29 pacientes con fallo respiratorio hipoxémico agudo por diferentes causas, demostró que la administración de surfactante exógeno natural mejoro en forma inmediata la oxigenación y logro reducir la mortalidad esperada de un 72.5% a solo 14%. Otros reportes clínicos han demostrado que el uso de surfactante oxígeno puede ser de beneficio para pacientes pediátricos con FRHA y que esta es una terapia segura (17).

Tres de nuestros pacientes eran recién nacidos de término con síndrome aspiración masiva de meconio. En este grupo de pacientes se ha reportado que su insuficiente respiratoria no solamente se debe a la obstrucción mecánica que causa el meconio en las vías aéreas pequeñas y a lesión química del epitelio respiratorio si no también el efecto directo de inactivación que causa este sobre el surfactante alveolar debido a los ácidos grasos libres presentes en el meconio (18) en un estudio prospectivo y randomizado realizado. Findlay y colaboradores (19) demostraron que el uso de surfactante exógeno durante las primeras 6 horas posparto en pacientes con aspiración de meconio, mejora la oxigenación, reduce la incidencia de neumotórax. La necesidad de oxígeno, la duración de ventilación mecánica y también reduce la necesidad de circulación extracorpórea (ECMO). El uso de surfactante exógeno en recién nacidos de término no solo ha demostrado ser beneficioso en pacientes con síndrome de aspiración masiva de meconio, en estudio multicentrico y prospectivo (20) Lotze y colaboradores demostraron que recién nacidos de términos con aspiración de meconio, sepsis e hipertensión pulmonar primaria idiopática recién nacido con índices de oxigenación altos el uso de surfactante exógeno natural en las fases iniciales del fallo respiratorio redujo en forma significativa la necesidad de ECMO, sin aumento significativo en las complicaciones pulmonares, cardiacas y neurológicas.

Todos nuestros pacientes recibieron el surfactante exógeno por medio de la técnica de instilación rápida intratraqueal que ha demostrado producir una rápida y sostenida mejoría en la oxigenación, con una distribución pulmonar homogénea (21). Algunos autores han recomendado que la instilación se debe realizar en su tiempo de 10 minutos con el fin de evitar caídas significativas en la oxigenación, frecuencia cardiaca y presión arterial (8).

En pacientes con síndrome de distres respiratorio agudo, se ha logrado demostrar que algunas proteínas que se encuentran en el líquido alveolar en especial los productos de degradación del fibrinógeno, fibrinógeno y albumina tienen un efecto inhibitorio sobre el surfactante (22), esta inhibición depende de la concentración relativa de proteínas, de manera que con altas concentraciones de surfactantes en el alvéolo el efecto inhibitorio de las proteínas es menor (23), además la presencia de proteínas asociadas a surfactante protege contra el efecto inhibitorio de las proteínas del edema alveolar (10).

Por ello los surfactantes exógenos naturales que contienen proteínas SP-B y SP-C parecen ser más efectivos en el tratamiento del ARDS que los sintéticos (8), lo anterior asido una de las principales críticas al estudio colaborativo sobre surfactante y síndrome de distres respiratorio (24), en cual se utilizó un surfactante sintético sin proteínas y además que se administró en nebulizaciones lo cual ha demostrado una disposición menor del 5% en los alveolos de la dosis total administrada y predominantemente en las partes del pulmón bien ventiladas (25).

Los estudios clínicos que favorecen el uso de factor surfactante exógeno en pacientes pediátricos con fallo respiratorio hipoxemico han ido aumentando, nuestro reporte al igual que otros en la literatura, demuestran que el uso de esta terapia es segura y efectiva sin embargo se requieren más estudios controlados y multicentricos para establecer en forma definitiva su eficacia y seguridad, de manera que su uso sea aceptado como otra terapia rutinaria en esos pacientes.

CONCLUSIONES

El factor surfactante exógeno natural puede ser una terapia efectiva y segura en pacientes con fallo respiratorio agudo de origen diverso en pacientes con ventilación mecánica y deterioro progresivo de su oxigenación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

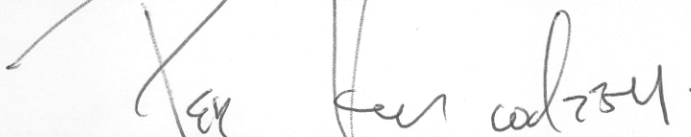
1. Zucker AR: Therapeutic strategies for acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Clin* 1988;4:813-880
2. DeBruin W, Notterman DA, Magid M, et al: Acute hypoxemic respiratory failure in infants and children. *Crit Care Med* 1992;20:1223-1234.
3. Lachman B, Gommers D, Bohn S. Mechanisms of respiratory failure and new management strategies. Tibboel D y Van der Voort E (Eds): *Intensive Care in Childhood A challenge to the future*. Springer, Berlin 1996 pag 271-283.
4. Bidani A, Tzouanakis AE, Cardenas VJ, Zwischenberger JB Permissive hypercapnia in acute respiratory failure. *JAMA* 1994;272:957-962.
5. Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figuera LO, Gutierrez J, Berens RJ, Anglin DL. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med* 1994;22:1530-1539.
6. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Siama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled Nitric Oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328:399-405.
7. Rivera R, Butt W, Shann F Predictor of Mortality in children with respiratory failure: Possible indications for ECMO. *Anaesth Intens Care* 1990,18:385-389.
8. Evans DA, Wilmott RW, Whitsett JA. Surfactant replacement therapy for adult respiratory distress syndrome in children. *Pediatric Pulmonology* 1996;21:328-336.
9. Seeger W, Gunter A, Walmrath HD, Grimminger F, Lasch HG, Alveolar surfactant and adult respiratory distress syndrome *Clin Investig* 1993;71:177-190.

10. Lewis JF, Jobe AH. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome
Am Rev Respir Dis 1993;147:218-233.
11. Jobe AH, Pulmonary surfactant therapy N Eng J Med 1993;328:861-868.
12. Swinscow T.D.V the t test In:TDV Swinscow Statistics at square one. British
Medical association London 1982:33-42.
13. Willson DF, Siao JH, Bauman LA, Zaritsky A, Craft H, Dockery K, Conrad
D, Dalton H, Lung surfactant extract in acute hypoxemic respiratory failure in
children. Crit Care Med 1996;24:1316-1322.
14. Jobe A, Ikegami M, surfactant for the treatment of respiratory distress
syndrome .Am Rev Respir Dis 1987;136:1256-1275.
15. Petty TL, Silvers GW, Paul GW, Stanford RE. Abnormalities in lung elastic
properties and surfactant function in adult respiratory distress
syndrome. Chest;1979;75:571-574.
16. Lewis J, Dhillon J, Frewen T, Exogenous surfactant therapy in pediatric
patients with ARDS Am J Resp Crit Care Med 1994;149:A 125.
17. Perez-Benavides F, Rill E, Franks C. Adult respiratory distress syndrome and
artificial surfactant replacement in the pediatric patient. Pediatric Emergency
Care 1995;11:153-155.
18. Sun B, Curstedt T, Robertson B, Surfactant Inhibition in experimental
meconium aspiration. Acta Paediatr 1993;82:182-189.
19. Firdlay RD, Taeusch HW, Waltner FJ, Surfactant replacement therapy for
meconium aspiration syndrome :Pediatrics 1996;97:48-52.
20. Lotze A, Mitchell BR, Bulas D, et al . Multicenter study of surfactant use in the
treatment of term infants with severe respiratory failure. J Pediatrics
1998;132:40-47.
21. Segerer H, Van Gelder W, Angenent FWM, Van Woerkens LJPM, Cursted
T, Obladen M, Lachmann Pulmonary distribution and efficacy of exogenous

surfactant in lung-lavage rabbits are influenced by instillation technique
.Pediatr Res 490-493.

22. Seeger W, Stohr G, Wolf HRD, Neuhof H Alteration of surfactant function due to protein leakage: special interaction with fibrin monomer J Appl Physiol 1985.
23. Ikegami M, Jobe A, Jacobs H, Lam R, Protein from airways of premature lambs that's inhibits surfactant function J Appl Physiol 1984 :57:1134-1142.
24. Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, Weg JG, Wledemann HP, Raventos AA, et al. Aerialized surfactant in adult with sepsis induced respiratory distress syndrome N Engl J Med 1996;334:1417-21.
25. Baudouin SV, Surfactant medication for acute respiratory distress syndrome .Thorax 1997;52(Suppl 3) S9-S15.

Este trabajo final de investigación fue aceptado por la comisión del programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de especialista en medicina crítica pediátrica.



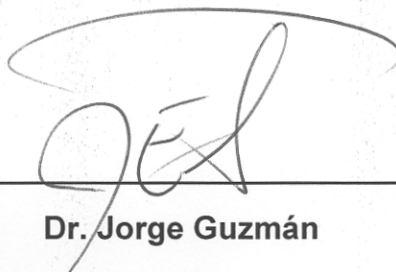
Dr. Victor Pérez Herra

Profesor Guía.



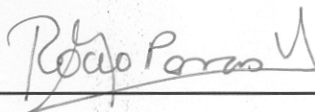
Dr. Santiago Ramírez

Lector.



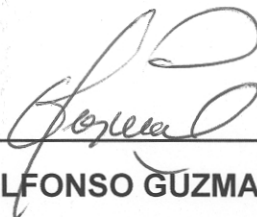
Dr. Jorge Guzmán

Lector.



Dra. Rocio Porras

Representante del Posgrado en Medicina Crítica Pediátrica.



Dr. ANGEL ALFONSO GÚZMAN CORENA

Sustentante.