

SURFACTANTE Y ENFERMEDAD DE LA MEMBRANA HIALINA

Dr. Olimpo Moreno Vázquez
Doctor en Ciencias
Profesor Emérito de Pediatría
Universidad Médica de La Habana

INTRODUCCION

El surfactante se encuentra en el pulmón de los mamíferos y su función principal es disminuir la tensión superficial de los alvéolos, evitando la atelectasia pulmonar. En 1959, Avery y Mead, señalaron que el déficit de surfactante era la causa de la enfermedad de la membrana hialina (EMH). Después de estudios en animales en 1980 Fujiwara utilizó un surfactante de origen bovino con buenos resultados en el tratamiento de prematuros con esta enfermedad. En Cuba, por gestión de la Dirección Materno-Infantil del MINSAP, el Centro Nacional de Salud Agropecuaria (CENSA) obtuvo un surfactante natural de origen porcino (SURFACEN) en 1990. Desde entonces se ha utilizado en todo el país con muy buenos resultados, lo que ha contribuido a disminuir la mortalidad infantil.

HISTORIA

Von Neergard (1933) sospechó la existencia de una sustancia activa de superficie en el alvéolo. Gruenwald (1947) elaboró el concepto del empleo del surfactante en la EMH. Pattle (1955) descubrió un material de superficie activo en el tejido pulmonar. Avery y Mead (1959) demostraron que la etiología de la EMH era debido a la deficiencia de surfactante. Gregory GA (1971) empleó la ventilación con presión positiva continua (VPPC-CPAP) en el tratamiento de la enfermedad de la membrana hialina. Martin-Bouyer utilizó (1971) el saco de nylon (globo) en la VPPC en el tratamiento de la EMH.

En Cuba Moreno O, Muñoz S, Camejo A (1972) utilizaron el globo de nylon (VPPC) en el tratamiento de la EMH en Cuba por vez primera en el hospital "William Soler". Enhorning (1972) administró surfactante por la traquea a animales recién nacidos y evitó la EMH. King (1972) describió e hizo la correlación fisiológica del material tensioactivo. Kikkawa (1974) aisló y cultivó neumocitos tipo II. Duyos y Moreno (1975) realizaron un estudio epidemiológico de la EMH de Cuba. Fujiwara (1980) fue el primero que utilizó el surfactante en la EMH del prematuro por vía intratraqueal con buen resultado. Morley CJ, Bangham AD (1988) utilizaron por primera vez un surfactante artificial (ALEC) en prematuros.

Moreno (1990) empleó por primera vez el surfactante (Surfacén) en Cuba, con la colaboración de Domínguez F, Lee M, Muñoz S, Almanza M, Pérez Villa Amil A, Lagarde G, Barreras J, Meléndez T, Ferrer R, Alvarez I, Baglan N y otros. Moreno y Almanza (1990-91) realizaron un estudio epidemiológico de la EMH de Ciudad Habana. Obladen M escribió la historia del surfactante antes 1980 Halliday HL escribió la historia del surfactante después de 1980.

SURFACTANTE

El surfactante se encuentra en el pulmón de los mamíferos. Es incierto el momento en que comienza a producirse el surfactante en el feto. Se ha encontrado un 40% en fetos de 500g y la formación es generalmente completa cuando llega a término.

El surfactante pulmonar es una mezcla de lípidos y proteínas y sintetizado por los neumocitos tipo II, almacenado en los cuerpos lamelares y secretado en los alvéolos. Su función principal es disminuir la tensión superficial de los alvéolos y evitar la atelectasia. Factores hormonales y otras sustancias intervienen en su formación.

La síntesis de surfactante depende en parte de pH, temperatura y perfusión normales. La asfixia, la hipoxemia, la hipotensión y el enfriamiento pueden suprimir la síntesis de surfactante. El epitelio pulmonar puede también ser dañado por alta concentración del oxígeno y el barotrauma, produciéndose una reducción del surfactante. La deficiente síntesis o liberación del surfactante produce atelectasia e hipoxia. El flujo pulmonar se reduce y la injuria isquémica de las células produce efusión y material proteínaceo que inhibe la formación de surfactante.

Raramente hay anormalidades de los genes de las proteínas B y C. La proteinosis alveolar congénita por deficiencia de la proteína B es una rara enfermedad familiar que se manifiesta como un síndrome de dificultad respiratoria (SDR) severo y letal en neonatos de término o cerca de término.

La producción de surfactante es estimulada por corticoides, estradiol, drogas beta adrenérgicas, prolactin, tirotoxina, factor de crecimiento epidérmico, factor neumocítico fibroblástico y es inhibido por insulina y andrógenos. Por esta última razón es más frecuente la EMH en el neonato varón. El estudio del surfactante en el líquido amniótico (índice lecitina-esfingomielina y fosfatidilglicerol) es útil como pronóstico de la EMH.

COMPOSICION

Lípidos 85%:

Fosfatidilcolina saturada (lecitina) 52 %, fosfatidilcolina no saturada 18%, fosfatidilglicerol 8%, fosfatidiletanolamina 4 %, fosfatidilinositol 2%, esfingomielina 1%. Lípidos neutros y colesterol 5%.

Proteínas 10%

Las proteínas son: hidrofóbicas, SP-B, SP-C e hidrofílicas, SP-A, SP-D
En la madre diabética hay una disminución de la producción de fosfatidilglicerol, lo que favorece la producción de la EMH. La hiperglicemia demora la formación de surfactante.

Para conocer la maduración del pulmón fetal y la probabilidad de EMH se estudia en el líquido amniótico, el índice de lecitina-esfingomielina (L/S). Si es

>2 hay muy poca probabilidad de SDR, 1.5-2.0 un 21% y <1.5 un 80%. Cuando hay fosfatidilglicerol en el líquido amniótico hay poca probabilidad de que se produzca el SDR.

En la clínica se utilizan los surfactantes naturales y los sintéticos. Los naturales son el humano, muy poco empleado, y el bovino y el porcino, que tienen una pequeña proporción de proteína para evitar reacciones antigénicas. En vista de las dificultades y costo de los surfactantes naturales, se busca la obtención de surfactantes sintéticos, formados con lípidos y polipéptidos, que se obtienen más fácilmente y a menor costo.

Los surfactantes naturales son más eficaces que los sintéticos, pero con estos se obtienen también resultados satisfactorios y al ser más baratos permiten ampliar su uso a otras enfermedades pulmonares.

LISTA DE DE SURFACTANTES EMPLEADOS ACTUALMENTE (2006)

| Nombre propio | Nombre genérico | Fuente | Productor | País |
|---------------|-----------------------|-----------|--------------------|----------------|
| Alveofact | Bovactant | Bovino | Thomae | Alemania |
| BLES | BLES | Bovino | Bles Biochemicals | Canadá |
| Curosurf | Poractant alfa | Porcino | Chisi Farmaceutici | Italia |
| Exosurf | Colfosceril palmitate | Sintético | Glaxo Smith Kline | Estados Unidos |
| Infasurf | Calfactant | Bovino | ONY inc. | Estados Unidos |
| Newfactant | No conocido | Bovino | No conocido | Corea |
| Surfacten | Surfactant-TA | Bovino | Tokio Tanabe | Japón |
| Surfaxin | Lucinactant | Sintético | Discovery Labs | Estados Unidos |
| Survanta | Beractant | Bovino | Ross Labs | Estados Unidos |
| Surfacén | No conocido | Porcino | CENSA | Cuba |
| Natsurf | No conocido | Porcino | Syntial | Argentina |

Otros: ALEC: surfactante sintético discontinuado.

Exosurf: surfactante sintético que contiene palmitato de colfosceril, cetil alcohol y tyloxapol.

EFFECTOS FISIOLÓGICOS DEL SURFACTANTE

Disminuye la tensión alveolar de los alvéolos, estabiliza los alvéolos y los bronquios terminales, evita el edema, mejora la compliance, la capacidad residual funcional (CFR), la presión media de la vía aérea (PAM), el índice de ventilación (IV), el índice arterio-alveolar de oxígeno (a/A O₂), la resistencia y el trabajo respiratorio; disminuye la presión de la arteria pulmonar, aumenta el flujo sanguíneo de la arteria pulmonar y mejora el transporte ciliar.

El surfactante exógeno se incorpora a los neumocitos. Tiene efectos antiinflamatorios y propiedades inmunológicas: disminuye los efectos de los radicales de oxígeno, protege las células pulmonares, aglutina bacterias y antígenos, activa a los macrófagos y la fagocitosis, elimina las endotoxinas.

DEFICIENCIA DE SURFACTANTE PULMONAR

La deficiencia de surfactante puede ser primaria, que es la causa de la EMH, o secundaria cuando hay una injuria pulmonar, como ocurre en la neumonía, síndrome de aspiración meconial, pulmón asfíctico, SDR tipo adulto y otras patologías pulmonares.

SURFACTANTE EN LA EMH

Criterios de eficacia:

- Color rosado de la piel
- Aumento de la PaO₂ >75 torr en menos de 30 min
- Incremento de la a/A O₂ > 0.2
- Descenso rápido de la FiO₂
- Descenso de la PAM > 2 cm H₂O
- Mejoría del índice ventilatorio
- Mejoría de la radiología pulmonar

Efectos del empleo de surfactante en la EMH:

Disminuye la severidad y la duración de la ventilación, disminuye las alteraciones radiológicas, el bloqueo aéreo, la infección nosocomial, la hemorragia intraventricular (HIV) y el costo hospitalario.

Efectos secundarios del empleo de surfactante en la EMH:

La administración rápida puede producir cianosis, cambios bruscos de los gases sanguíneos, fluctuaciones de la tensión arterial y del flujo sanguíneo cerebral. Muy ocasionalmente la administración de surfactante exógeno en el tratamiento de la EMH puede contribuir a la aparición del ductus arterioso persistente y la hemorragia pulmonar; esta última complicación se ha reportado principalmente con el Exosurf. No se ha reportado efectos secundarios tardíos.

Respuesta al surfactante en la EMH:

- Inmediata, buena y sostenida (2/3 partes): muy buen pronóstico.
- Respuesta buena con recaída (1/6): ductus arterioso permeable, hipertensión pulmonar persistente.
- Respuesta pobre o ninguna (1/6): ductus arterioso permeable, disfunción miocárdica, shock cardiogénico, hipertensión pulmonar persistente, bloqueo aéreo, infección pulmonar, proteína en el alvéolo (pulmón asfíctico).

Causas de no respuesta al surfactante en la EMH:

- Surfactante de mala calidad, no buena dilución, dosis pequeña.
- Mala técnica de administración
- Mal manejo ventilatorio
- Prematuro no estabilizado: hipotérmico, acidótico, hipotenso.
- Depresión miocárdica, hipervolemia.
- Pulmón asfíctico: proteínas inhibitorias, hemorragia.
- Inmadurez estructural pulmonar.
- Hipoplasia pulmonar.

Administración del surfactante en la EMH:

Profiláctico

En prematuros que nacen con puntuación de Apgar bajo.

En prematuros de < 30 semanas de edad gestacional antes de la hora de vida (posible en el salón de partos) con VPPC (CPAP). Disminuye la mortalidad y la incidencia de hemorragia intraventricular.

Rescate:

Se realizan previamente hemoglobina, gasometría y radiografía de tórax y se coloca una sonda nasogástrica. Se administra el surfactante después de estabilizado el recién nacido (temperatura, tensión arterial, sin acidosis severa, ni anemia). En relación con la intubación traqueal algunos prefieren la vía nasal a la bucal. Se coloca al neonato en las posiciones: decúbito prono, lateral derecho y lateral izquierdo. Durante la administración se debe aumentar la presión inspiratoria pico (PIP) 3 cm H₂O para facilitar la entrada del líquido y disminuir o evitar algunas reacciones secundarias (hipoxemia, hipercapnia) por obstrucción de las vías aéreas. Se repite la gasometría a los 30 minutos y la radiografía de tórax a las 4 horas. Si la respuesta es buena el neonato se pone rubicundo, la PaO₂ aumenta más de 75 torr y hay una mejoría radiográfica.

Se requiere monitoreo de la presión sanguínea, gases sanguíneos, electrolitos, calcio y glucosa. Los líquidos se restringen a 50-60 ml/kg las primeras 48 horas o hasta el comienzo de la diuresis, pero en los neonatos de menos de 28 sem un mayor aporte de líquido es necesario por mayor pérdida por evaporización. Algunos requieren soporte también inotrópico, con drogas vasoactivas.

Generalmente se emplean antibióticos por la posibilidad de asociación con una infección congénita. En los neonatos en que después de una buena respuesta hay una recaída (generalmente después de 6 h) se repite la dosis hasta 4 veces. Ya se señaló que esto es posible por la persistencia del conducto arterioso, hipertensión pulmonar persistente o por haber proteínas en los alvéolos. Hasta 1/6 o más de los casos puede no haber respuesta al surfactante. Recientemente se ha señalado que en caso de falla se debe repetir el surfactante al sexto día.

ADMINISTRACION DEL SURFACTANTE EN LAS ENFERMEDADES PULMONARES

En las enfermedades pulmonares hay alteraciones del surfactante, por lo que se pueden beneficiar con la aplicación del surfactante. En el síndrome de aspiración meconial (SAM) se ha empleado, como en la EMH, directamente, o en forma de lavado bronquial con respuesta favorable moderada en algunos pacientes. Pero aún no se recomienda su uso en todos los casos con SAM.

Para el empleo en otras enfermedades pulmonares y a otras edades se requiere de altas dosis, algo difícil de satisfacer con los surfactantes naturales. Es por esto que se trata de incrementar la producción de surfactantes sintéticos, que se pueden producir en grandes cantidades y con menos costo.

CONCLUSIONES

- El surfactante se utilizó por primera vez con buenos resultados en el tratamiento del SDR del prematuro (EMH) en 1980 en Japón (Surfactant-TA) y en 1990 en Cuba (Surfacen).
- El surfactante exógeno disminuye notablemente la letalidad por EMH, dejando de ser por esto la primera causa de muerte de los neonatos prematuros.
- El surfactante natural que se emplea es de origen bovino y porcino. El surfactante humano no se ha comercializado aún.
- Los surfactantes naturales tienen una proporción muy pequeña de proteínas, para evitar reacciones antigénicas.
- Los surfactantes sintéticos tienen menor acción que los naturales, pero son útiles y tienen la ventaja que son más fáciles de producir y de menor costo.
- El corticoide prenatal potencializa la acción del surfactante contribuyendo a disminuir la morbilidad y mortalidad de la EMH.
- El surfactante se emplea generalmente a la dosis de 100 mg/Kg de fosfolípidos y se repite si es necesario hasta 4 dosis con un intervalo de 6 o 12 horas. En un 1/6 de los pacientes con EMH no hay respuesta.
- El surfactante se emplea de forma profiláctica o de rescate. La primera se realiza en los neonatos prematuros de menos de 30 semanas de edad gestacional en el salón de partos dentro de los primeros 30 minutos de vida o en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCIN) en la primera hora de vida.
- El surfactante de rescate se administra en las primeras 6 horas de vida después que el neonato está estabilizado.
- Son escasas las reacciones adversas: hemorragia pulmonar y ductus arterioso persistente. No se han reportado reacciones adversas a largo plazo.
- El empleo de surfactante es útil en otras enfermedades pulmonares del neonato, del niño y del adulto.

REFERENCIAS:

Clements JA. Surface tension of lung extracts. Proc Soc Esp Biol Med 1957; 95: 170-2

Jobe A. Fetal lung maturation and the respiratory distress syndrome. In Beard RW, Nathanielz PW (eds). Fetal physiology and medicine. Marcel Dekker, New York 1984; 317-351.

Morley CJ, Bangham AD, Miller N et al. Dry artificial surfactant and its effect on very premature babies. *Lancet* 1981; i , 64-68.

Jobe A. Metabolism of endogenous surfactant and exogenous surfactants for replacement therapy. *Semin Perinatol* 1988; 12: 231-244.

Moreno O. Informe sobre el empleo del SURFACEN en el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido. CENSA, MINSAP, 1990.

Manzanares D, Moreno O, Fernández Regalado R et al. SURFACEN a new natural surfactant for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. Abstract VI International Berlin Symposium. Charite, Berlin, 1991.

Phibbs RH, Ballard RA, Clements JA et al. Initial clinical trial of EXOSURf, a protein-free synthetic surfactant, for the prophylaxis and early treatment of hyaline membrane disease. *Pediatrics* 1991; 88: 1-9.

Barreras Aguilar J, Sosa Calcine D, Conde Martin M, Moreno O. Estudio controlado del SURFACEN en el SDR del prematuro. Folleto: Hospital Materno Infantil Provincial de Camaguey, 1991.

Raju T, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a meta-analysis. *J Pediatr* 1993; 123: 603-610.

Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med* 1993; 327: 317-322.

Moreno O, Lee López M, Domínguez Dieppa F et al. Estudio de la eficacia del SURFACEN en la oxigenación y ventilación del síndrome respiratorio del recién nacido. Informe final del ensayo clínico. CENSA, La Habana, 1994.

Manzanares D, Fernández Regalado R, Moreno O et al. Surfactant from pig lung for exogenous surfactant therapy. *Rev Salud Animal* 1994; 11: 51-55.

Robertson BH, Taeusch HW. Surfactant therapy for lung disease. *Markel Dekker Inc, New York, Basel, Hong Kong*, 1995

Manzanares Tapia D. Obtención, caracterización y propiedades tensoactivas de un surfactante pulmonar de origen porcino. Tesis Doctorado Ciencias Biológicas. CENSA, La Habana, 1995.

Cochrane CG, Revak SD, Merritt TA et al. The efficacy and safety of KL-4 surfactant in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 404-10.

Johansson J, Cursted T, Robertson B Synthetic protein analysis in artificial surfactants. *Acta Paediatr* 1996; 85: 642-6.

Halliday HL Natural vs synthetic surfactants in neonatal distress syndrome. *Drugs* 1996; 51: 226-237.

Wawer R. Surfactant Therapy (ed). Georg Thieme Verlag. Stuttgart-New York, 1998.

Manzanares D, Fernández Regalado R, Moreno O. SURFACEN: Un surfactante natural para el tratamiento del síndrome respiratorio neonatal. *Rev Cubana Pediatr* 1997; 69 (1): 3-10

Hansen T, Corbet A. Lung development. En Taeusch HW, Ballard RA. *Avery's Diseases of the Newborn*. 7 ed. WB Saunders Company. Philadelphia 1998. p 541.

Moreno O. Enfermedad de la membrana hialina. En Colectivo de Autores. *Guías de Prácticas Clínicas de Neonatología*. Editorial de Ciencias Médicas. La Habana 1999 pag 69.

Greenough A Pulmonary diseases of the newborn . In Rennie JM, Robertson NRC. *Textbook of neonatology* 3 ed. Churchill Livingstone. Edinburgh 1999, p 455.

Schuffield D, Cotran RS. En Robbins. *Patología. estructural y funcional*. Mc

Graw Hill. Interamericana. Madrid 2000. pag 497

Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2: CD000144.

Fariña D, Sola A. Medicaciones en insuficiencia respiratoria. En A Sola , Rogado M. *Cuidados Especiales del Feto y el Recién Nacido*. Científico Americana 2001, p 1138.

Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Syst Rev* 2000;2: CD000510.

Giannakopoulou C, Hatzidaki E, Korakaki E et al. Comparative randomized study: administration of natural and synthetic surfactant to premature newborns with respiratory distress syndrome. *Pediatr Int* 2002; 44: 117-121.

Walti H, Paris Llado J, Egberts J et al. Prophylactic administration of porcine-derived lung surfactant is a significant factor in reducing the odds for perintra-ventricular haemorrhage in premature infants. *Biol Neonate* 2002; 81: 182-7.

Sinn JKH, Ward MC, Henderson Smart DJ. Developmental outcome of preterm infants after surfactant therapy: systemic review or randomized controlled trials. *J Paediatr Child Health* 2002; 24:360-365.

Beresford MW, Shaw NJ. Bronchoalveolar lavage surfactant protein A, B and D concentrations in preterm infants ventilated for respiratory distress syndrome receiving natural and synthetic surfactants. *Pediatr Res* 2003; 53: 663-670.

Katwinkel J, Robinson M, Bloom BT et al. Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube. *J Perinatol* 2004; 24: 360-5.

Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J et al. for the members of the Vermont Oxford Network. Timing of initial surfactant treatment for infants 23 to 29 weeks gestation: is routine practice evidence based? *Pediatrics* 2004; 113: 1593-1602.

Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J et al. Collaborative quality improvement to promote evidence based surfactant for preterm infants: a cluster randomised trial. *BMJ* 2004; 329: 1004-7

Hintz SR, Poole WK, Wright LL et al. for the NICHD Neonatal Research Network. Changes in mortality and morbidities among infants at less than 25 weeks during the post-surfactant era. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F128-F133.

Fox GF, Sothman U. The choice of surfactant for treatment of respiratory distress syndrome in preterm infant: a review of the evidence. *Infant* 2005;1:8-12.

Kattwinkel J. Synthetic surfactants: the search goes on. *Pediatrics* 2005; 115: 1075-6.

Sanchez Mendiola M, Martinez Natera OC, Herrera Maldonado N, Ortega Arroyo J. Treatment of hyaline membrane disease in the preterm newborn with exogenous lung surfactant: a controlled study. *Gac Med Mex* 2005; 141: 267-271.

Sinha SK, Lacaze Masmonteil T, Valls I Soler A et al. A multicenter, randomized, controlled trial of lucinactant versus poractant alfa among very premature infants at high risk for respiratory syndrome. *Pediatrics* 2005; 115: 1030-1038

Donn SM. Lucinant: a novel synthetic surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14: 329-34.

Moya FR, Gadzinowski J, Bancalari E et al. A multicenter, randomized masked comparison trial of Lucinactant, Colfosceril Palmitate and Beractant for the prevention of respiratory distress syndrome among very preterm infants. *Pediatrics* 2005; 115:1028-29

Moya F, Sinha S, Gadzinowski JH et al. Long-term outcomes of the novel-peptide-containing synthetic surfactant, lucinant (Surfaxin) vs animal derived and synthetic, non protein containing synthetic surfactants in very preterm infants. *PAS* 2005; 57: LB 16.

Cursted T, Johansson T. New synthetic surfactants. *Biol Neonate* 2005; 87: 332-7

Gdovin JM, Moya F, Gadzinowski J et al. Preventing respiratory distress syndrome: a comparative pharmacoeconomic analysis of lucinactant (Surfaxin) versus pooled animal-derived surfactants. *Pediatr Res* 2005; 58: 378, 140A.

Obladen M. History of surfactant before 1980. *Biol Neonate* 2005; 87: 308-316.

Halliday HL. History of surfactant from 1980. *Biol Neonate* 2005; 87: 317-322.

Mazela J, Allen Merrit T, Gadzinowski J, Sunil Sinha. Evolution of pulmonary surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome and paediatric lung diseases. *Acta Paediatrica* 2006; 95: 1036-1048.

Halliday HL. Recent clinical trials of surfactant treatment for neonates. *Biol Neonate* 2006; 89:323- 9.