Universidad de Alcalá

Universidad de Alcalá

EVALUACIÓN DE LA TERAPIA CON SURFACTANTE PARA EL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA EN NEONATOS PREMATUROS: REVISIÓN SISTEMÁTICA.

Máster Universitario en Investigación en Ciencias Sociosanitarias

Presentado por:

D. SERGIO ROJAS MACEIRA

Dirigido por:

Dra. PURIFICACIÓN GONZÁLEZ VILLANUEVA (Universidad Alcalá de Henares)

Alcalá de Henares, a 25 de JUNIO de 2019.

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ, PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

ÍNDICE.

- Resumen/Abstract…… pág. 5
- Introducción…… pág. 6
- Objetivos…… pág. 10
- Metodología…… pág. 10
    - Pregunta PICO…… pág. 10
    - Metodología de búsqueda…… pág. 10
    - Criterios de inclusión…… pág. 11
    - Criterios de exclusión…… pág. 12
- Resultados…… pág. 14
- Discusión…… pág. 20
- Conclusiones…… pág. 22
- Bibliografía…… pág. 23

RESUMEN.

Contexto: El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es una de las patologías con mayor morbilidad y mortalidad en los recién nacidos prematuros. La ausencia de una cantidad de surfactante suficiente para permitir una expansión correcta de los alveolos, provoca atelectasias y una disminución de la oxigenación en un recién nacido inmaduro que va a requerir de unos cuidados específicos. La terapia con surfactante lleva siendo el tratamiento indiscutible para esta patología desde hace más de dos décadas. **Objetivo:** Evaluar la eficacia de la administración de surfactante en recién nacidos prematuros y su relación con las complicaciones del SDR en la Unidad de Cuidados Intensivos. **Metodología**: Se lleva a cabo una revisión sistemática en bases de datos como Pubmed, Cochrane y EMBASE donde re realiza una selección de ensayos clínicos aleatorizados, publicados en los últimos 5 años. **Resultados:** Los cuatro ensayos clínicos seleccionados no mostraron grandes cambios significativos entre el grupo de control y el grupo de intervención en los días de ventilación (0,4 días de diferencia), de CPAP (7,3 días de diferencia), de tiempo en días en la unidad de cuidados intensivos (3 días de diferencia) y datos sobre mortalidad. **Conclusiones:** Los resultados similares en ambos grupos no variaban de forma significativa entre el grupo de control y el grupo de intervención con surfactante, poniendo en duda una de las terapias que ha sido indiscutible en el tratamiento de esta patología desde hace más de dos décadas.

ABSTRACT.

Context: Respiratory distress syndrome (RDS) is one of the pathologies with the highest morbidity and mortality in preterm infants. The absence of a sufficient amount of surfactant to allow a correct expansion of the alveoli, causes atelectasis and a decrease in oxygenation in an immature newborn that will require specific care. **Objective:** To evaluate the efficacy of surfactant administration in preterm infants and its relationship with the complications of RDS in the Intensive Care Unit. **Methodology:** A systematic review is carried out in databases such as Pubmed, Cochrane and EMBASE where re makes a selection of randomized clinical trials, published in the last 5 years. **Results:** The four selected clinical trials did not show significant significant changes between the control group and the intervention group on days of ventilation (0,4 days apart), CPAP (7,3 days apart), time in days in the intensive care unit (3 days apart) and data on mortality. **Conclusions:** Similar results in both groups did not vary significantly between the control group and the intervention group with surfactant, calling into question one of the therapies that has been indisputable in the treatment of this pathology for more than two decades.

INTRODUCCIÓN.

Hablamos de recién nacido prematuro para referirnos a todos aquellos que nacen antes de la semana 37 de gestación, siendo ésta cómo un proceso fisiológico fijado en 280 días (más menos 15 días). Estos tipos de partos son uno de los mayores problemas a los que se tiene que enfrentar la Medicina Perinatal a diario, puesto que la mayor parte de las muertes neonatales ocurren en los prematuros. Dentro de estos, podemos habar de recién nacidos **"muy pretérminos"**, si su edad gestacional es inferior a 32 semanas, o recién nacidos **"pretérminos extremos**", cuando es inferior a 28 semanas. A pesar de que las comorbilidades asociadas a los pretérminos van a ser similares, se darán en mayor probabilidad y gravedad en aquellos "pretérminos extremos".(1)

Las patologías que prevalecen en los recién nacidos prematuros son aquellas que derivan de esa inmadurez-hipoxia, dando lugar a que la primera causa de morbi-mortalidad del pretérmino sea relacionada con el sistema. respiratorio, y es la denominada patología de síndrome de dificultad (o distrés) respiratorio

El síndrome de dificultad respiratoria tipo I, también llamado enfermedad de la membrana hialina, es el proceso patológico más común en las Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, presentándose casi exclusivamente en los recién nacidos prematuros, aproximadamente en el 10% de estos; siendo, también, la patología con mayor morbilidad y mortalidad en estos casos.

Basándonos en el informe realizado por "Born too son. Pretem prevention analysis group" que fue publicado en 2013, se estableció que "*Cada año nacen en el mundo 15 millones de niños antes de las 37 semanas, mueren 1,1 millones por prematuridad y muchos supervivientes son discapacitados. El conocimiento de sus inductores y los beneficios potenciales de las intervenciones preventivas de la prematuridad son escasos. Nosotros examinamos las tendencias y la potencial reducción de la prematuridad en los países de alto nivel de desarrollo, si son aplicadas las medidas propuestas basadas en la evidencia".*(2, pág. 23-24)

A través de este informe, la Sociedad Española de Neonatología realizó un estudio en 2017 con el objetivo de conocer la realidad de la población prematura en nuestro país, creando así una base de datos sobre mortalidad y morbilidad. De todos los datos epidemiológicos obtenidos desde 2015, de los 44 hospitales españoles que se utilizaron para el estudio, obtuvieron una tasa de prematuridad del 8,3%, que suponía 13.820 recién nacidos pretérmino de 34 de los 44 hospitales de estudio. De todos ellos, 26 fallecieron (0,18%), el 58´6% necesitó ingreso hospitalario en la Unidad de Neonatología, precisando cuidados intensivos neonatales el 15,2%. En el 50% de los casos se estableció un diagnóstico al alta, siendo uno de los más

frecuentes el Síndrome de Dificultad Respiratoria (28,7%), lo que supuso que, de los procedimientos más frecuentes, la ventilación mecánica (19,1%) y la oxigenoterapia (7,9%) fueran de los principales.(2)

Uno de los objetivos de este estudio fue establecer la posible reducción de los llamados "prematuros iatrogénicos", es decir, recién nacidos de madres con patologías materno-fetales en las que no existen una evidencia científica que justifique la finalización del embarazo: hipertensión arterial, diabetes gestacional… debido a que la menor capacidad pulmonar en los recién nacidos pretérmino resulta una mayor necesidad de reanimación e ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

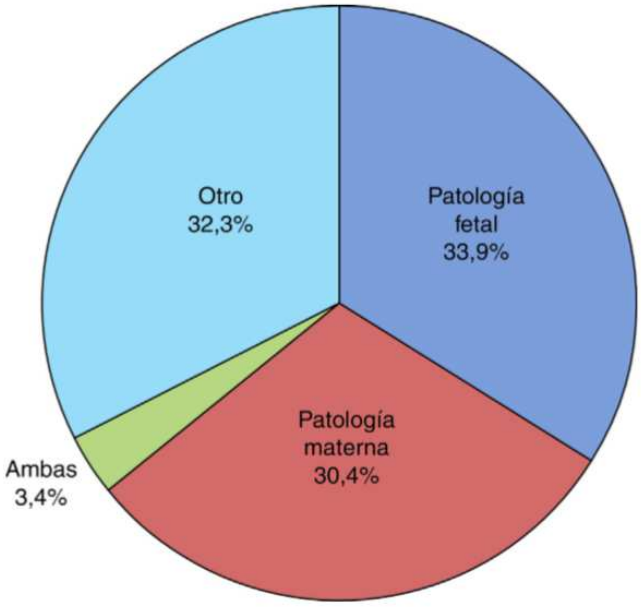

Ilustración 1. Recién Nacido Prematuro. SR, Rodriguez.

Por tanto, con este trabajo queremos evaluar uno de los principales cuidados que se llevan a cabo en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales para disminuir el diagnóstico y las complicaciones del Síndrome de Dificultad Respiratoria: la administración de surfactante exógeno.

Los 300/400 millones de alveolos existentes en una persona son capaces de alcanzar una superficie de 75 metros cuadrados, superficie en disposición para el intercambio gaseoso. La pared de estos alveolos se forma por neumocitos tipo I y tipo II. Estos últimas son las que desarrollan una sustancia fosfolípida, el surfactante (a partir de la semana 30 de gestación), factor tensoactivo (dipalmitoil-fosfatidilcolina), reduciendo así la tensión superficial (cantidad

de energía necesaria para aumentar su superficie por unidad de área) y favoreciendo la expansión del alveolo. (3)

Estos fosfolípidos poseen una fracción hidrofílica, capaz de disolverse en el velo líquido que recubre la pared alveolar, y otra hidrofóbica orientada hacia el aire del alveolo, de tal manera que se rechazan, anulando así ese efecto normal de atracción de las moléculas líquidas presentes en la membrana del alveolo. La tensión superficial existente dentro del alveolo se debe a su resistencia tisular, a esa necesidad de colapsarse e impedir la entrada de aire, sumado a esa atracción de las moléculas líquidas de las que hablábamos. El surfactante lo que impide es este colapso durante la espiración y favorece que la presión positiva necesaria para que el aire entre dentro de los alveolos durante la siguiente inspiración sea menor. Pongamos el ejemplo de una bolsa de plástico mojado; necesitamos una gran energía para separar los lados de la bolsa, debido a la adherencia de las moléculas líquidas. Sin embargo, si introducimos detergente en esa bolsa, nos costará mucho menos separarla. Así funciona un alveolo, rodeado de una película líquida, dónde encontramos el surfactante, con esa superficie lipídica creada y orientada hacia el aire que entra en el alveolo, disminuyendo esa tensión superficial. (3)

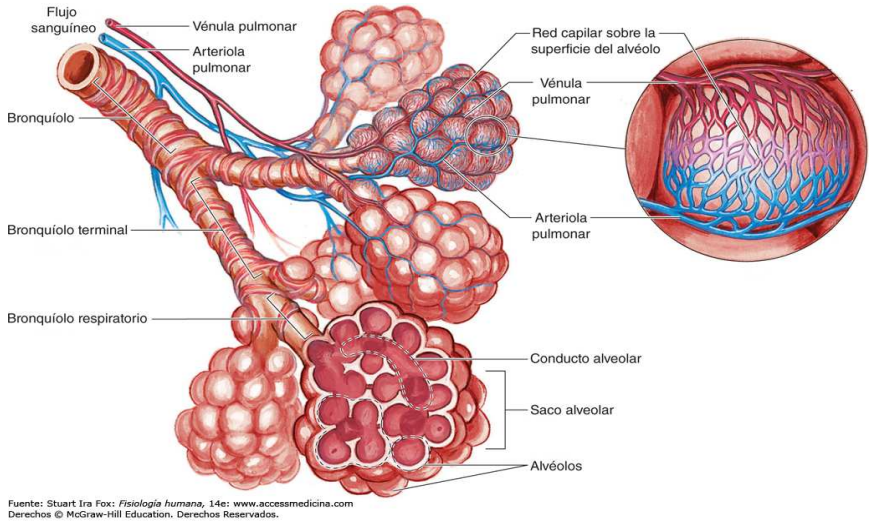

Ilustración 2. Fuente: Alberts, B., Johnson, A., et al. (2004). Biología molecular de la célula.

ANTECEDENTES.

En 1925, Johnson y Meyer, fueron los primeros en describir la existencia de hallazgos histológicos en 8 neonatos que habían fallecido por una insuficiencia respiratoria; aunque no fue hasta 1929 cuando Von Neergaard anunció que existía una sustancia responsable de la tensión superficial del alveolo. Es en este momento cuando se empieza hablar de enfermedad de dificultad respiratoria en el recién nacido, aunque no fue hasta 1959 cuando Avery y Mead señalaron que esta enfermedad y el surfactante estaban relacionados. (4)

Es desde este momento cuando empieza a describirse una patología que se convertirá en la más mortal dentro de los recién nacidos prematuros, siendo la patología, a día de hoy, más común en las Unidades de Cuidados Intensivo. Se observa en el 20% de ellos y en exclusiva; siendo la incidencia mayor en los menores de 28 semanas (70 de cada 100) y con un peso inferior a 1500 gramos.

Esta patología se debe, como ya hemos mencionado, a un déficit de surfactante a nivel del epitelio alveolar, por lo tanto, esa tensión superficial existente en los alveolos, tiende a colapsar el alveolo durante la espiración y a resistirse a la entrada del aire durante la inspiración. Esto genera la presencia de atelectasias secuenciadas en el tiempo que provoca situaciones de hipoxia en un recién nacido prematuro que es incapaz, con su musculatura aún inmadura, de superar las resistencias existentes en el sistema respiratorio si el surfactante no cumple su función de forma correcta.

Este líquido tapiza los espacios aéreos manteniendo una estabilidad pulmonar a presiones bajas durante la espiración, evitando así el colapso alveolar. En los recién nacidos prematuros este líquido se produce en cantidades insuficientes para cubrir estas necesidades.

OBJETIVOS.

El objetivo de la Revisión Sistemática es evaluar la eficacia de la administración de surfactante en recién nacidos prematuros y su relación con las complicaciones del Síndrome de Dificultad Respiratoria en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

METODOLOGÍA

Pregunta PICO.

Las preguntas que he establecido a la hora del desarrollo del trabajo son las siguientes:

- La terapia con surfactante para el síndrome de dificultad respiratoria versus ninguna terapia con surfactante en bebés nacidos prematuros de (25 + 0 a 36 + 6 semanas de gestación), ¿reduce el tiempo en la unidad neonatal y otras morbilidades prematuras?

- La terapia con surfactante en dosis altas para el síndrome de dificultad respiratoria versus la terapia con surfactante en dosis baja (el mismo tipo de surfactante) en bebés nacidos prematuros (25 + 0 a 36 + 6 semanas de gestación), ¿reduce el tiempo en la unidad neonatal y otras morbilidades prematuras?

Metodología de búsqueda.

Se realiza una revisión sistemática en bases de datos como EMBASE, PubMed y Cochrane. Para ello se utilizaron palabras clave en inglés como "surfactant", "newborn", "prematurity", "randomized controlled trial" o "Respiratory distress syndrome" combinadas entre sí con distintos booleanos para poder encontrar todos los artículos posibles que hablaran sobre el tema a tratar.

- Se realiza una búsqueda en **EMBASE** los siguientes términos: ((lung surfactant [MeSH Terms]) OR (surfactant) OR (pulmonary surfactant) OR (lung surfactant)) AND ((newborn [MeSH Terms]) OR (neonat*) OR (prematurity [MeSH Terms]) OR (prematur*) OR (preterm) OR (infant [MeSH Terms]) OR (infan*)) AND ((randomized controlled trial [MeSH Terms]) OR (randomi$ed controlled trial) OR (controlled clinical trial [MeSH Terms]) OR (multicentre study [MeSH Terms]) OR (randomization [MeSH Terms]) OR (randomization) OR (randomized controlled trial (topic) [MeSH Terms]) OR (rct) OR (cohort analysis [MeSH Terms]) OR (observational study [MeSH Terms]) OR (retrospective study [MeSH Terms]) OR (prospective study [MeSH Terms]) OR (clinical trial [MeSH Terms]) OR (controlled trial [MeSH Terms])).

- Se busca en **PubMed** los siguientes términos: (((((((pulmonary surfactant [MeSH Terms]) OR lung surfactant*) OR pulmonary surfactant*)) OR surfactant*)) AND (((((randomized controlled trial [MeSH Terms]) OR randomized controlled trial) OR epidemiologic studies [MeSH Terms]) OR case-control) OR cohort)) AND (((((infant, newborn [MeSH Terms]) OR neonat*) OR newborn) OR infan*) OR prematur*).

- Se busca en **Cochrane** los siguientes términos: (pulmonary surfactant [MeSH descriptor] OR pulmonary surfactant* OR lung surfactant*) AND (infant, premature [MeSH descriptor] OR infan* OR prematur* OR preterm).

- **Tipos de estudio a incluir:** Ensayos clínicos controlados aleatorizados publicados en los últimos 5 años, en cualquier idioma.

- **Dominio de estudio:** Tratamiento con surfactante para evaluar la eficacia de la administración de este en recién nacidos prematuros y su relación con las complicaciones del Síndrome de Dificultad Respiratoria en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

- **Intervención.**

    - **Inclusión:**

        - Administración intra-traqueal de surfactante versus tratamiento de control (placebo o ningún tratamiento).

        - Todas las formas de surfactante son elegibles para su inclusión.

        - Todos los programas de dosificación de surfactante son elegibles, y los participantes pueden recibir formas adicionales de atención que incluyen ventilación mecánica, CPAP, HFNC y esteroides prenatales.

        - Administración intra-traqueal de surfactante de dosis alta (extremo superior del rango recomendado o más) versus surfactante de dosis baja (extremo inferior del rango recomendado o menos) del mismo tipo.

        - Todas las formas de surfactante son elegibles para su inclusión, y la clasificación de las dosis (alta o baja) dependerá del tipo de surfactante individual.

- **Exclusión:**
    - Excluiremos los estudios en los que el surfactante no se administre por vía intratraqueal, como la nebulización o la aerolización.
    - Recién nacidos con comorbilidades asociadas: cardiopatías congénitas, neumonías…
    - Recién nacidos con antecedentes maternos de alcoholismo o drogadicción.

- **Comparador.**
    - Recién nacidos prematuros (25 + 0 a 36 + 6 semanas de gestación) que no reciben ningún tipo de surfactante
    - Recién nacidos prematuros (25 + 0 a 36 + 6 semanas de gestación) que reciben una dosis baja de terapia con surfactante.

- **Resultados principales.**
    - Diferencia entre la estancia en la unidad neonatal del grupo de intervención versus del grupo de control.
    - Diferencia entre las complicaciones diagnosticadas en la Unidad de Cuidados Intensivos (Displasia broncopulmonar).
    - Diferencias en tiempos de ventilación mecánica o CPAP.
    - Diferencia en la mortalidad entre los grupos de control e intervención.

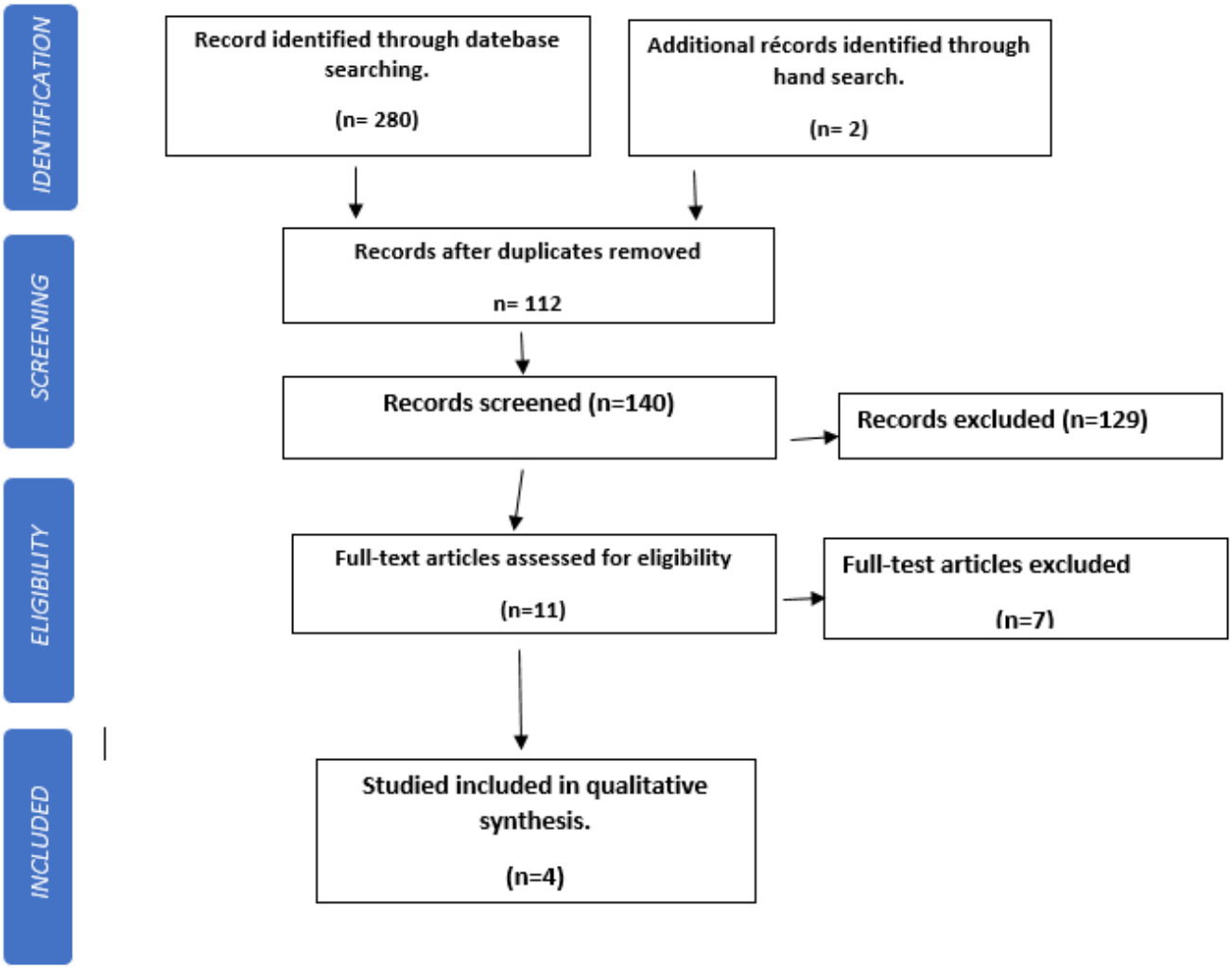

Ilustración 3. Flowchart del proceso de selección acorde con PRISMA. (Elaboración propia)

RESULTADOS.

1 ESTUDIO: El objetivo de este estudio era comprobar la eficacia del uso de surfactante tardío en recién nacidos de edad gestacional extremadamente baja y con ventilación mecánica, utilizando como comprobador la mejora de la supervivencia sin padecer displasia broncopulmonar, una de las complicaciones del distrés respiratorio en prematuros. Para ello, 511 bebés de 25 centros distintos de EE.UU. que se encontraban hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos neonatales y con diagnóstico de distrés respiratorio participaron en un ensayo clínico enmascarado y aleatorizado. Se excluyeron aquellos recién nacidos que presentaban anomalías congénitas o no estuvieran disponibles para un seguimiento a largo plazo del desarrollo neurológico y pulmonar.

A los recién nacidos del grupo de intervención (252 niños) se les administraron hasta 5 dosis de un tipo de surfactante denominado "calfactant", un surfactante natural extraído del fluido de lavado de pulmón bovino, pudiéndose repetir cada dosis cada 24 a 72 horas. Los recién nacidos de control (259 niños) recibieron un procedimiento simulado, es decir, no se les administró ninguna dosis de surfactante.

El resultado a estudio que se utilizó fue la supervivencia de los recién nacidos sin displasia broncopulmonar a las 36 semanas, entendiendo este diagnóstico en aquellos recién nacidos que a las 36 semanas hubieran necesitado de asistencia respiratoria a cualquier nivel de oxígeno. Por otro lado, los recién nacidos dados de alta sin ningún apoyo respiratorio se consideraron que no tenían displasia broncopulmonar.

Los resultados del estudio es que la supervivencia de los recién nacidos con dificultad respiratoria que podían derivar en una displasia broncopulmonar no fue distinta entre los grupos tratados y los grupos de control a las 36 semanas (Resultado primario a estudio); no hubo complicaciones en la enfermedad pulmonar, indicado por más días con ventilación mecánica (38,1 frente a 37,3) o días con oxígeno suplementario (69,9 frente a 69,2).

El estudio concluye afirmando que en este ensayo clínico aleatorizado y enmascarado no ha habido diferencias entre el uso de surfactante y el no uso de este a las 36 semanas en los recién nacidos con dificultad respiratoria y su supervivencia sin padecer displasia broncopulmonar.(5)

2 ESTUDIO: El siguiente estudio es un ensayo clínico aleatorizado realizado en humanos que intentó comprobar el uso del surfactante sintético SP-B en bebés prematuros con síndrome de dificultad respiratoria. Para ello, se eligió a 40 bebés de 27 +0 a 33 + 6 semanas de gestación, con hallazgos clínicos y radiológicos que les hacían tener el diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria y que necesitaban el uso de CPAP para mantener una saturación en un rango entre 90% y 95%. Todos fueron tratados con una única dosis de surfactante dentro de las 48 horas posteriores al nacimiento. Los criterios de exclusión que se utilizaron fueron bebés que ya habían recibido más de una dosis de surfactante previamente, pertenecían a otro estudio, si existían antecedentes de drogadicción o alcoholismo maternos, poseían malformaciones o padecían neumonía. De los 40 bebés seleccionados, 20 recibieron una dosis de 100 mg/kg de surfactante, mientras que el grupo de control recibió 200 mg/kg. Para comprobar la eficacia de los resultados tras la administración se midieron datos como la absorción sistémica (hace referencia a la concentración en sangre de surfactante, que se medía a las 3 horas y a las 24 horas), la inmunogenicidad (haciendo referencia a la presencia, a las 4-12 semanas de anticuerpos IgG en sangre), cambios en la FiO_2 después de la dosificación o la necesidad de una nueva dosis de surfactante en relación a la clínica y sintomatología asociada a la prematuridad complicada.

El tratamiento con cualquier dosis de surfactante, tanto de 100 mg/kg o 200 mg/kg del grupo de control mostró una mejoría rápida a nivel respiratorio. Del total, 10 bebés fueron extubados a CPAP inmediatamente tras la administración del surfactante, sin necesidad de ventilación posterior a este momento. La mediana de la ventilación mecánica fue de 0,7 días en el grupo de 100 mg/kg y de 0,3 días en el grupo de 200 mg/kg. Otros 4 bebés participantes sólo necesitaron ventilación durante un tiempo menor a 30 minutos, siendo la duración media de la CPAP de 14,4 días en el grupo de 100 mg/kg y 6,7 en el grupo de 200 mg/kg. Del total, 4 bebés desarrollaron displasia broncopulmonar, perteneciendo el 50% a cada uno de los grupos de intervención.

Por ello podemos concluir que ambas dosis (100 mg/kg y 200 mg/kg de surfactante) fueron bien toleradas, sin tener eventos adversos muy discordantes. Sin embargo, los autores advierten de que no se puede afirmar con exactitud, dado la limitación de la muestra (n=40 bebés, ya que eran recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria estables con el uso de la CPAP, algo extraño en recién nacidos prematuros) que dosis es preferiblemente en caso de dificultad respiratoria. Por ello, concluyen mostrando la necesidad de continuar los estudios con muestras más grandes. (6)

3 ESTUDIO: El siguiente estudio muestra los beneficios del uso de surfactante en distintos parámetros (perfusión periférica, índice de perfusión en serie, monóxido de carbono transcutáneo, estrés oxidativo e inflamatorio u otras posibles respuestas al tratamiento) El estudio (un ensayo clínico aleatorio y controlado) consistió en una muestra total de 30 recién nacidos prematuros (nacidos entre las semanas 26 y 36 de gestación), diagnosticados de síndrome de distrés respiratorio, tratados con surfactante(15 con alfa poractante y 15 con beractante) e ingresados en una unidad de cuidados intensivos neonatales. El grupo control estuvo compuesto por 18 bebés prematuros (sin el diagnóstico de síndrome de distrés respiratorio y sin necesidad de recibir oxígeno o tratamiento de CPAP). Los parámetros que se analizaron para el ensayo fueron relacionados con la oxigenación y parámetros hemodinámicos, analizados durante las primeras 6 horas del tratamiento. Valores de perfusión en serie (Evaluación de la fuerza pulsátil en un lugar concreto, un valor bajo nos indicaría vasoconstricción periférica o hipovolemia grave(7)) o el monóxido de carbono transcutáneo se midieron antes del parto, en el momento inmediato, a los 5 minutos, a los 30, a los 60 y a los 360 minutos tras la administración de la dosis de surfactante. También se tomaron medidas de la presión arterial media, e índice de oxigenación, el pH y niveles de lactato, registrándose de forma simultánea.

En el estudio se excluyeron cardiopatías congénitas, ductus arteriosos, neumonías congénitas, malformaciones pulmonares o sepsis.

A los pacientes tratados con surfactante se les administraron 200 mg/kg (alfa poractante) y 100 mg/kg (beractante). La indicación de administración de surfactante era un $SpO_2 < 0,22$, una $FiO_2 > 0,4$ y un índice de oxigenación > 7.

Todos los recién nacidos incluidos en el ensayo acabaron el estudio. Tanto al grupo de control como al grupo de intervención se evaluaron, atendiendo a los parámetros anteriormente citados, en distintos tiempos después del parto. Los resultados obtenidos por el estudio concluyeron una mejoría en las funciones pulmonares del grupo de intervención. Los bebés diagnosticados con síndrome de distrés respiratorio poseían niveles bajos de perfusión periférica y monóxido de carbono transcutáneo. Tras la administración de dosis de surfactante, estos niveles aumentaron hasta alcanzar, a los 30 minutos, niveles normales. Así, se concluye que, con dosis de surfactante, la función respiratoria mejora, aumentando de forma significativa niveles de PO_2 y disminuyendo la FiO_2.

Es así como, los recién nacidos prematuros con síndrome de distrés respiratorio, que poseían una función respiratoria deteriorada (analizada por los valores descritos anteriormente), tras la

administración de surfactante, esta función respiratoria se vio mejorada, alcanzado niveles iguales o superiores a los recién nacidos sanos del grupo de control. (8)

4 ESTUDIO: El siguiente estudio fue un ensayo clínico aleatorizado, enmascarado y controlado, llevado a cabo en 100 recién nacidos prematuros de 25 a 28 semanas de gestación con diagnóstico de síndrome de distrés respiratorio. Los criterios de inclusión serán, además, requerir CPAP o algún tipo de ventilación con presión positiva, con menos de 6 horas de edad y con consentimiento parental firmado. Serán criterios de exclusión anomalías congénitas, neumonía congénita, hipoplasia pulmonar o acidosis persistente. En el estudio, 50 recién nacidos pertenecerán al grupo de intervención, en el que se le administra a los recién nacidos una dosis de 200 mg/kg de surfactante "Curosurf" en los primeros minutos después del nacimiento, repitiendo la dosis a las 2h si fuera necesario. Esta intervención se combinará con el resto de intervenciones propias en el manejo del recién nacido prematuro con distrés respiratorio, añadiendo intervenciones como el uso de la CPAP. En el grupo de control, los restantes 50 recién nacidos, serán intubados y serán tratados únicamente con el uso de la CPAP. Después de las intervenciones, los resultados que se analizarán serán el desarrollo de displasia broncopulmonar, la necesidad de requerimiento de asistencia ventilatoria, los valores de sPO_2 y FiO_2. Además de esto, también se midieron otros resultados, como la duración de la intubación, la duración de la CPAP, la duración de la asistencia respiratoria, la duración de la oxigenoterapia, la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos, el diagnóstico de displasia broncopulmonar y la muerte.

Los resultados del estudio no mostraron una mejoría notoria en los aspectos a medir en el grupo al que se le administró surfactante. Existieron después del ensayo 4 diagnósticos de displasia broncopulmonar (n = 4), siendo 2 en el grupo de intervención y 2 en el grupo de control. Los tiempos de necesidades a nivel de la función respiratoria tampoco se vieron reducidos de forma importante; siendo el tiempo de ventilación de 0,9 días en el grupo de intervención y 0,5 días en el grupo de control, y teniendo una mediana de uso de CPAP de 12 días en el grupo de intervención y 19 días en el grupo de control (9)

AUTOR, AÑO.	MUESTRA	INTERVENCIÓN	COMPARADOR	RESUTADOS
Sweet DG, 2016	N = 40 N_1= 20 N_2= 20	1- Administración de 100 mg/kg de surfactante. 2- Administración de 200 mg/kg de surfactante.	-Absorción sistemática. -Inmunogenidad. -Nuevas dosis de surfactante. -Función respiratoria. -Mortalidad. -Tiempo en UCI.	Mejoría respiratoria en ambos grupos. Ventilación: -0,7 días en el grupo de 100 mg/kg. -0,3 días en el grupo de 200 mg/kg. CPAP: -14 días grupo 100 mg/kg. -6,7 días grupo 200 mg/kg.
Ballard RA, 2016	N = 511 N_1= 252 N_2= 259	1-Hasta 5 dosis de surfactante combinadas con CPAP. 2-Procedimiento simulado con CPAP.	-Displasia broncopulmonar. -Nuevas dosis de surfactante. -Función respiratoria. -Mortalidad. -Tiempo en UCI.	-No cambios notorios entre ambos grupos. Ventilación: -38,1 días grupo control. -37,3 días grupo interv. CPAP: -69,2 días grupo interv. -69,9 días grupo control

Terek D, 2015	**N = 48** **N_1= 30** **N_2= 18**	**1-(SDR) Surfactante 200 mg/kg + CPAP.** **1- (No SDR) CPAP.**	**-Perfusión periférica.** **-Índice perfusión en serie.** **-Monóxido de carbono transcutáneo.** **-Estrés oxidativo.** **-Función respiratoria.**	**El grupo de intervención, que partía de bajos niveles de lo expuesto anteriormente, con la intervención que consistía en Surfactante + CPAP consiguió igualar los niveles con respecto al grupo de control (No SDR)**
Dargaville RA, 2016	**N = 100** **N_1= 50** **N_2= 50**	**1-Surfactante 200 mg/kg + CPAP.** **1-Uso de CPAP.**	**-Displasia broncopulmonar.** **-Nuevas dosis de surfactante.** **-Función respiratoria.** **-Mortalidad.** **-Tiempo en UCI.**	**-Displasia broncopulmonar n=4, siendo 2 en cada grupo.** **<u>Ventilación:</u>** **-0,5 días grupo control.** **-0,9 días grupo interv.** **<u>CPAP:</u>** **-12 días grupo interv.** **-19 días grupo control**

Evaluación del Riesgo de Sesgo.

El número medio de dominios de bajo riesgo fue 5/7, siendo, en todos 5/7. En general, estas puntuaciones son bastante buenas, debido a que el cegamiento del personal era complicado al ser técnicas invasivas.

Autores, año.	***Secuencia aleatoria.***	***Ocultación de la secuencia.***	***Cegamiento participantes y personal***	***Cegamiento objetivos.***	***Datos incompletos***	***Selección informes.***	***Otros riesgos.***
Sweet DG, 2016	BRS	BRS	ARS	ARS	BRS	BRS	BRS
Ballard RA, 2016	BRS	BRS	ARS	BRS	BRS	ARS	BRS
Terek D, 2015	BRS	BRS	ARS	ARS	BRS	BRS	BRS
Dargavil le RA, 2016	BRS	RSD	ARS	BRS	BRS	BRS	BRS

Abreviaciones: BRS, bajo riesgo de sesgo; ARS, alto riesgo de sesgo; RSD, riesgo de sesgo desconocido.

DISCUSIÓN.

Si observamos tanto las guías de la Asociación Americana de Pediatría (10) como la Asociación Española de Pediatría (11), definen el síndrome de distrés respiratorio como la primera indicación para la administración de surfactante exógeno desde hace 20 años, ya que reduce los tiempos de ventilación mecánica. Indican que este surfactante debe ser administrado directamente en la vía pulmonar, por lo que hay distintas formas de hacerlo: vía invasiva (a través de un tubo endotraqueal), vía no invasiva (sin intubación, mientras el paciente respira de forma espontánea), nebulización y administración orofaríngea (mascarilla laríngea).

Los autores de las Asociaciones de Pediatría Americanos y españoles, en relación a la dosis, establecen que va a variar dependiendo de si el surfactante es natural o sintético, algo que se tuvo en cuenta para el desarrollo de este trabajo. Cuando hablamos de surfactantes naturales, las dosis van desde 100 mg/kg (Beractant) a 200 mg/kg (Poractant). Por otro lado, cuando hablamos de surfactantes sintéticos hablamos de 175 mg/kg.

Tabla 1 Dosificación de los diferentes tipos de surfactantes

Tipo	Surfactante	Dosis indicada	Volumen
Naturales	Beractant (Survanta®)	100 mg/kg	4 cc/kg
	Calfactant (Infasurf®)	105 mg/kg	3 cc/kg
	Poractant (Curosurf®)	200 mg/kg	2,5 cc/kg
Sintético	Lucinactant (Surfaxin®)	175 mg/kg	5,8 cc/kg

Ilustración 4. Fuente: Asociación Española de Pediatría.

Afirman que, en esta patología, su uso ha sido indiscutible en los últimos años, debido a que reduce los tiempos de ventilación mecánica, mortalidad o patologías asociadas a la enfermedad del síndrome de dificultad respiratoria. Sin embargo, los ensayos encontrados y que componen esta revisión, a pesar de la limitación de poseer muestras pequeñas, no reflejan esa realidad. Tres de los cuatro ensayos, que el uso de surfactante a mayor dosis o comparado con únicamente un tratamiento conservador con el uso de la CPAP no refleja grandes mejorías en reducción de tiempos de ventilación, CPAP o permanencia en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. El ensayo que compara 30 recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria con 18 recién nacidos sanos, si refleja una mejoría hasta niveles normales, pero no es indicativo que el surfactante sea la causa de ello.

A lo largo del trabajo llevamos a cabo una búsqueda sistemática con el fin de encontrar ensayos clínicos aleatorizados que compararan el uso de surfactante con su no uso o dosis altas en comparación con dosis bajas con el fin de evaluar la eficacia de esta terapia que ha sido indiscutible en el tratamiento del distrés respiratorio desde hace más de dos décadas. Encontramos 4 estudios que concordaban con nuestros criterios de inclusión, incluyendo un estudio con hasta 511 niños a estudiar.

En ellos se comparaban dosis altas versus dosis bajas (estudio 1), o tratamiento con surfactante versus tratamiento únicamente con CPAP. (Estudio 2, con una muestra de 511 niños, estudio 3 y 4).

Tras la realización de las intervenciones en ambos grupos, los investigadores, trascurridos unos días, llevaban a cabo valoraciones de distintas medidas: tiempo que los niños permanecían en las unidades de cuidados intensivos, tiempo en el que los recién nacidos se mantenían con CPAP o con ventilación mecánica, aparición de comorbilidades asociadas, como la displasia broncopulmonar u otras patologías, o la mortalidad en las unidades de los niños a estudio.

Los resultados que obtuvimos en todos los ensayos clínicos no mostraban grandes diferencias entre el grupo de control y el grupo de intervención. En el estudio de Sweet DG, hubo mejoría

en ambos grupos a nivel respiratorio, teniendo una diferencia de 0,4 días en los tiempos de ventilación y 7,3 días en los tiempos de CPAP. En el estudio de Ballard RA, los resultados fueron muy similares, obteniendo mejorías en ambos, y sólo diferenciándose en 0,08 días en los tiempos de ventilación y 0,7 días en los tiempos de CPAP. En el estudio de Dargaville RA, surgieron dos casos de displasia broncopulmonar en cada grupo (n=4), siendo de 0,4 días los tiempos de ventilación y de 7 días en los tiempos de CPAP.

CONCLUSIONES.

- El surfactante ha sido, desde hace 20 años, el tratamiento indiscutible en el cuidado del recién nacido prematuro con síndrome de dificultad respiratoria.
- La siguiente revisión muestra que los recién nacidos tratados con surfactante y los no tratados con surfactante no difieren en tiempos de ventilación (0,4 días de diferencia), de CPAP (7,3 días de diferencia), de tiempo en días en la unidad de cuidados intensivos (3 días de diferencia) y datos sobre mortalidad como se lleva años defendiendo.
- La revisión pone en cuestión que el surfactante sea un tratamiento indiscutible como las guías clínicas americana y española de pediatría muestran en sus protocolos de cuidado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez SR. El recién nacido prematuro. :10.

2. García-Reymundo M, Demestre X, Calvo MJ, Ginovart G, Jiménez A, Hurtado JA. Prematuro tardío en España: experiencia del Grupo SEN34-36. Anales de Pediatría. 1 de mayo de 2018;88(5):246-52.

3. JE, Hall. Fisiología Médica [Internet]. [citado 8 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/31.pdf

4. González S, Keshishian R, Díaz-Rossello JL. Administración de surfactante sin intubación endotraqueal: Reporte de primeros pacientes en Uruguay. Archivos de Pediatría del Uruguay. diciembre de 2014;85(4):235-41.

5. Ballard RA, Keller RL, Black DM, Ballard PL, Merrill JD, Eichenwald EC, et al. Randomized Trial of Late Surfactant Treatment in Ventilated Preterm Infants Receiving inhaled Nitric Oxide. J Pediatr. enero de 2016; 168:23-29.e4.

6. Sweet DG, Turner MA, Straňák Z, Plavka R, Clarke P, Stenson BJ, et al. A first-in-human clinical study of a new SP-B and SP-C enriched synthetic surfactant (CHF5633) in preterm babies with respiratory distress syndrome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. noviembre de 2017;102(6):F497-503.

7. De La Peña Sanabria I, Ochoa Martelo M, Baquero Latorre H, Acosta-Reyes J. Índice de perfusión periférica en la UCI neonatal: una respuesta a la monitorización no invasiva del recién nacido crítico. Perinatología y Reproducción Humana. 1 de junio de 2017;31(2):85-90.

8. Terek D, Gonulal D, Koroglu OA, Yalaz M, Akisu M, Kultursay N. Effects of Two Different Exogenous Surfactant Preparations on Serial Peripheral Perfusion Index and Tissue Carbon Monoxide Measurements in Preterm Infants with Severe Respiratory Distress Syndrome. Pediatrics & Neonatology. 1 de agosto de 2015;56(4):248-55.

9. Dargaville PA, Kamlin COF, De Paoli AG, Carlin JB, Orsini F, Soll RF, et al. The OPTIMIST-A trial: evaluation of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25–28 weeks gestation. BMC Pediatrics. 27 de agosto de 2014;14(1):213.

10. Pediatrics AA of. Surfactant for ARDS. AAP Grand Rounds. 1 de abril de 2005;13(4):42-3.

11. Castillo Salinas F, Elorza Fernández D, Gutiérrez Laso A, Moreno Hernando J, Bustos Lozano G, Gresa Muñoz M, et al. Recomendaciones para la asistencia respiratoria en el recién nacido (iii). Surfactante y óxido nítrico. An Pediatr (Barc). 1 de noviembre de 2015;83(5):354.e1-354.e6.