

Camino curosurf

Poractant Alfa

CUROSURF®



Clave SSA: 5335.01 y 5335.00

CUROSURF

Surfactante



Incidencia

¿Cómo se aplica?

¿Qué es SDR?

Parámetros

Ciclo
Parámetros



1.	SDR Definición.....	02
2.	SDR Fisiopatología.....	03
3.	Composición del Surfactante.....	03
4.	Modalidades de aplicación del surfactante.....	05
	4.1 INSURE.....	05
	4.2 LISA.....	06
5.	Manejo ventilatorio del SDR.....	07
	5.1 CPAP	08
	5.2 VENTILACIÓN MECÁNICA.....	10
6.	Tratamiento.....	12
7.	Terapia con surfactante.....	13
8.	Referencias	15

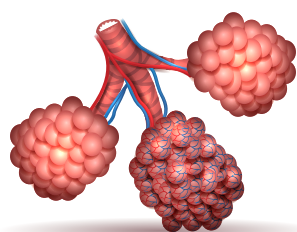


¿Qué es el Síndrome de Dificultad Respiratoria?

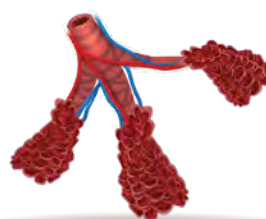
El **Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR)** es un padecimiento que representa inmadurez en el desarrollo anatómico y funcional pulmonar^{1,2} que comprende:

1. Deficiencia del Surfactante, el cual impide el colapso alveolar y mantiene una capacidad residual funcional adecuada que permite el intercambio gaseoso (Figura 1).
2. Desarrollo progresivo de atelectasias.
3. Inadecuado intercambio gaseoso.

Figura 1.
Expansión alveolar en RN Sanos y con SDR



Alvéolos sanos con Surfactante y expansión normal

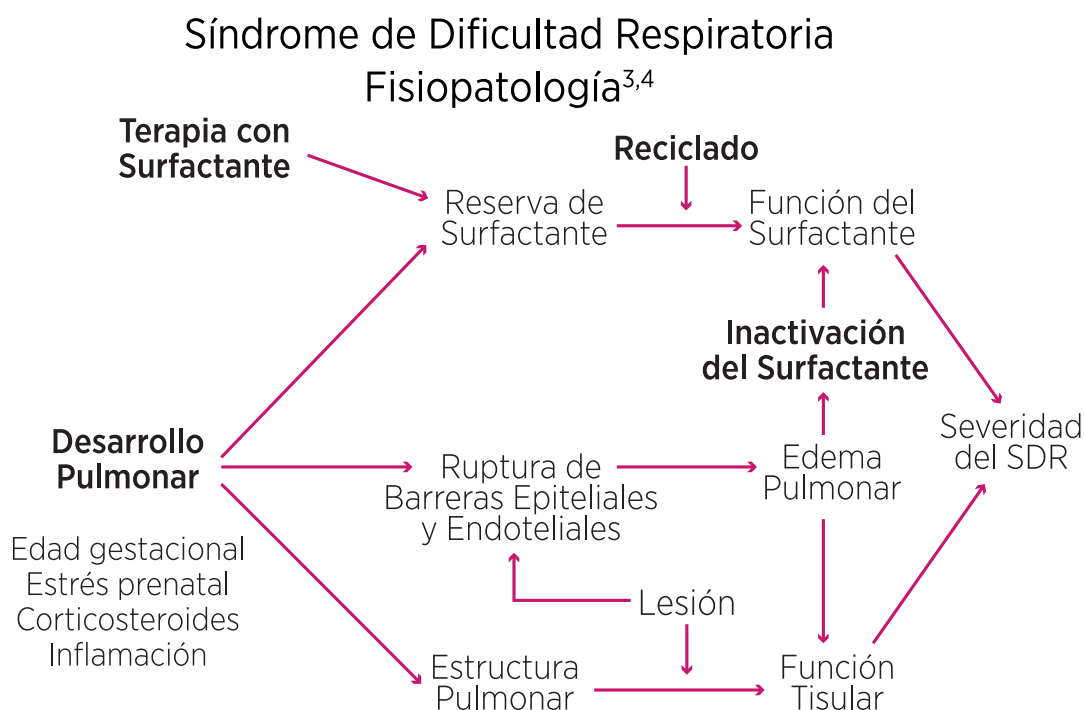


Alvéolos con SDR y déficit de Surfactante colapsados

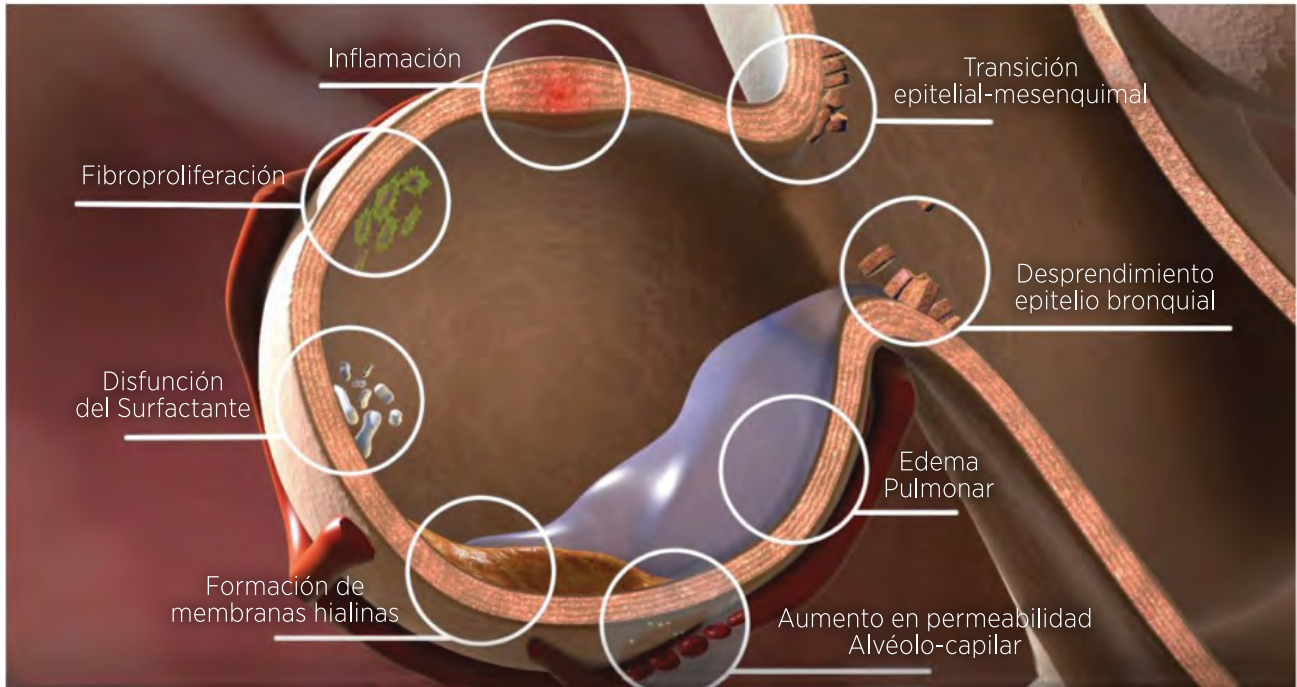


El SDR se debe a deficiencia de surfactante pulmonar^{1,2}.

Fisiopatología



SDR Fisiopatología



Composición del Surfactante

El Surfactante es un macroagregado altamente organizado, compuesto por 90 a 92% por fosfolípidos y por 8 a 10% de proteínas^{3,5}. (Figura 3)

Los fosfolípidos más abundantes son la fosfatidilcolina (PC > 60%) y la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC > 40%)⁶.

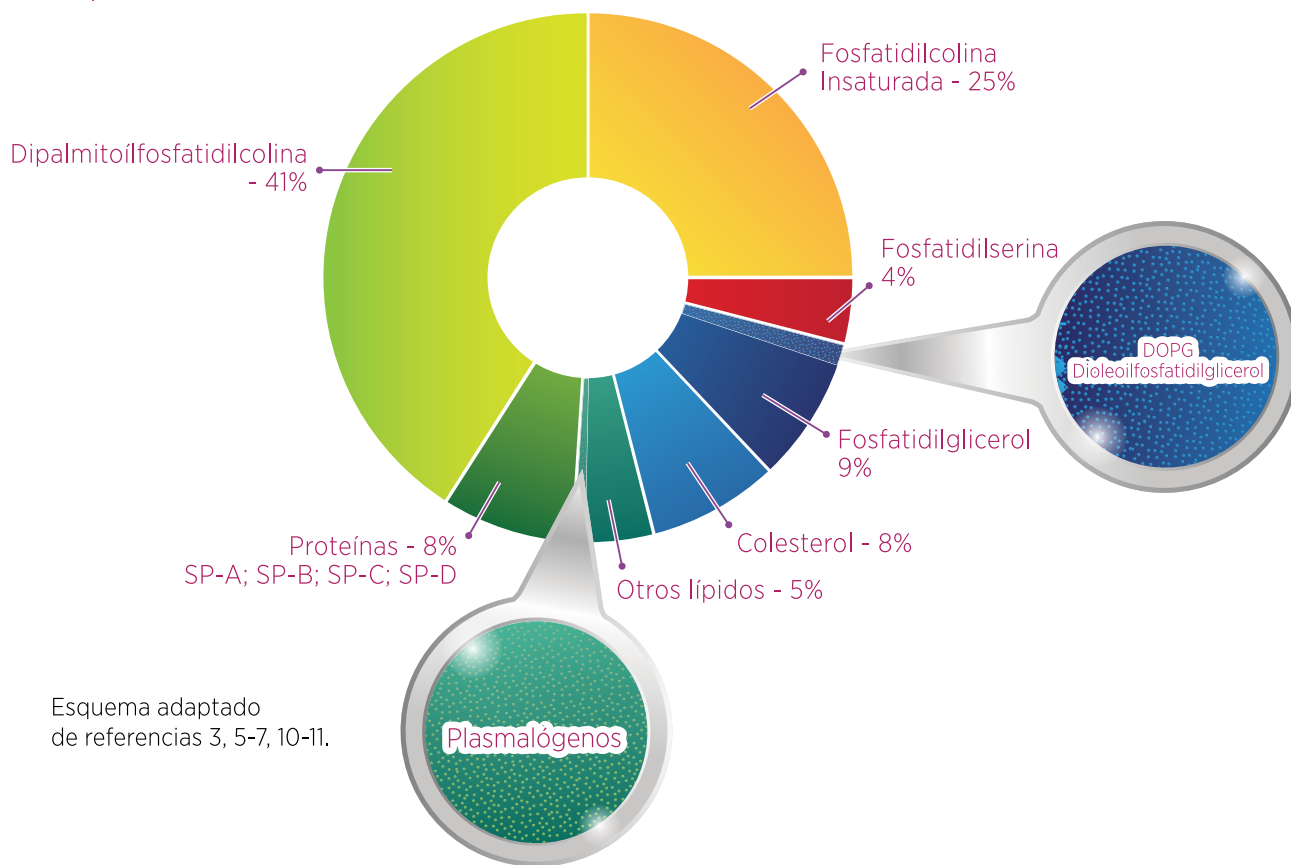
Otros fosfolípidos que se encuentran en bajas concentraciones son muy importantes para garantizar el funcionamiento del surfactante, entre ellos se encuentran:

- **Dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG)**, es un fosfolípido aniónico sin efecto sobre la tensión superficial pero con un papel primordial en la regulación y reducción del catabolismo del surfactante⁷.

Composición del Surfactante

- **Plasmalógenos** ácidos grasos de cadena larga insaturados, hidrofóbicos que reducen la viscosidad del surfactante en forma importante (hasta 6 veces) y contribuyen a disminuir la tensión superficial e interactúan con la Proteína B del Surfactante (SP-B), regulando las propiedades de absorción y extensión de los fosfolípidos en la monocapa-multicapa que recubre el alvéolo^{8,9}.

Figura 4.
Composición del Surfactante



Los componentes de Curosurf se resumen en el siguiente cuadro¹²⁻¹⁵.

	Origen	Fosfolípidos		Plasmalógenos mol%	Proteínas	Volumen mL/Kg	
		Composición %	Concentración mg/mL			Dosis 100mg/Kg	Dosis 200mg/Kg
Curosurf	Pulmón porcino picado	99	80	3.8%	SP-B (mg/mL) 2-3.7 SP-C (μg proteína / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ fosfolípido) 5-11.6	1.25	2.5

Curosurf contiene una gran concentración de fosfolípidos que protegen al Surfactante del catabolismo inducido por la Fosfolipasa A2 secretora, así como SP-B y SP-C necesarias para estabilizar la monocapa de surfactante y permitir su distribución en la interfase aire-líquido alveolar¹⁵

Modalidades de aplicación de surfactante

4.1 TÉCNICA INSURE

Falla en CPAP y Rescate con INSURE¹⁶.

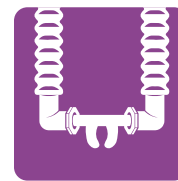
- Considerar técnica **INSURE** (INTubación-SURfactante-Extubación) en Recién Nacidos (RN) sin respuesta al CPAP. (Estudios observacionales recientes muestran que una $\text{FiO}_2 > 30\%$ con CPAP de 6 a 8 cm H_2O a las 2 horas de vida, es un valor predictivo para fracaso de CPAP)¹⁶.



INtubación



SURfactante



Extubación rápida

La estrategia INSURE en rescate temprano se asocia a mejor pronóstico que la terapia selectiva tardía¹⁷.

Rescate temprano selectivo con INSURE



Modificado de referencias 18-23

Modalidades de aplicación de surfactante

4.2 LISA

Siglas en español



Administración
Surfactante
Mínimamente
Invasiva

LISA es un conjunto de técnicas que comprenden la administración de surfactante a través de un catéter endotraqueal delgado en R. N. con respiración espontánea que reciben CPAP²².

LISA es la técnica de elección para administrar Surfactante en RN con respiración espontánea.

Se han descrito dos técnicas hasta el momento:

- Técnica LISA: emplea un catéter delgado en tráquea, colocado con fórceps de Magill mediante laringoscopia directa e incluye el empleo de esteroides prenatales, CPAP y administración temprana de Cafeína^{22,24}.
- Técnica MIST: usa un catéter semi-rígido vascular de adulto, eliminando el uso de fórceps de Magill^{24,25}.



LISA es la técnica de elección para administrar Surfactante en RN con respiración espontánea¹⁸.

El CPAP continuo durante la administración de surfactante con esta técnica, permite el reclutamiento alveolar y produce un aumento inmediato en la capacidad residual funcional y en la oxigenación, además de que puede favorecer una distribución del surfactante homogénea y mejorar la distensibilidad pulmonar^{25,27}.

La combinación de CPAP + LISA/MIST elimina la necesidad de presión ventilatoria adicional para la distribución del surfactante, así como el uso innecesario de Ventilación Mecánica²⁵⁻²⁸.

Modalidades de aplicación de surfactante

Rescate temprano selectivo con LISA¹⁸⁻²³



Modificado de referencias 18-23.

Manejo ventilatorio del SDR.

5.1 CPAP¹⁸

- Iniciar CPAP desde el nacimiento en todos los RN con riesgo de desarrollar SDR (<30 semanas de gestación que no requieran intubación para su estabilización)
- El CPAP debe administrarse a través de puntas binasales o mascarilla y con presión inicial de 6 a 8 cm H₂O. Una vez iniciado el CPAP, se modificará de acuerdo a la oxigenación, perfusión y las condiciones clínicas de cada paciente
- El empleo de CPAP y rescate temprano selectivo con surfactante son el tratamiento óptimo en RN con SDR

Manejo ventilatorio del SDR



El soporte respiratorio NO invasivo brinda el tratamiento sintomático ó actúa como un “Puente” que permite que el Recién Nacido mantenga sus alvéolos expandidos hasta que la enfermedad subyacente sea tratada adecuadamente²².

CPAP Puente de vida¹⁸⁻²³

Evolución inicial del Recién Nacido Pretérmino

Nacimiento

30 minutos



Modificado de referencias 18-23.



Entre las maniobras para evitar el fracaso del CPAP, debe considerarse la administración de cafeína y el rescate temprano selectivo con Surfactante^{19,21,22}.

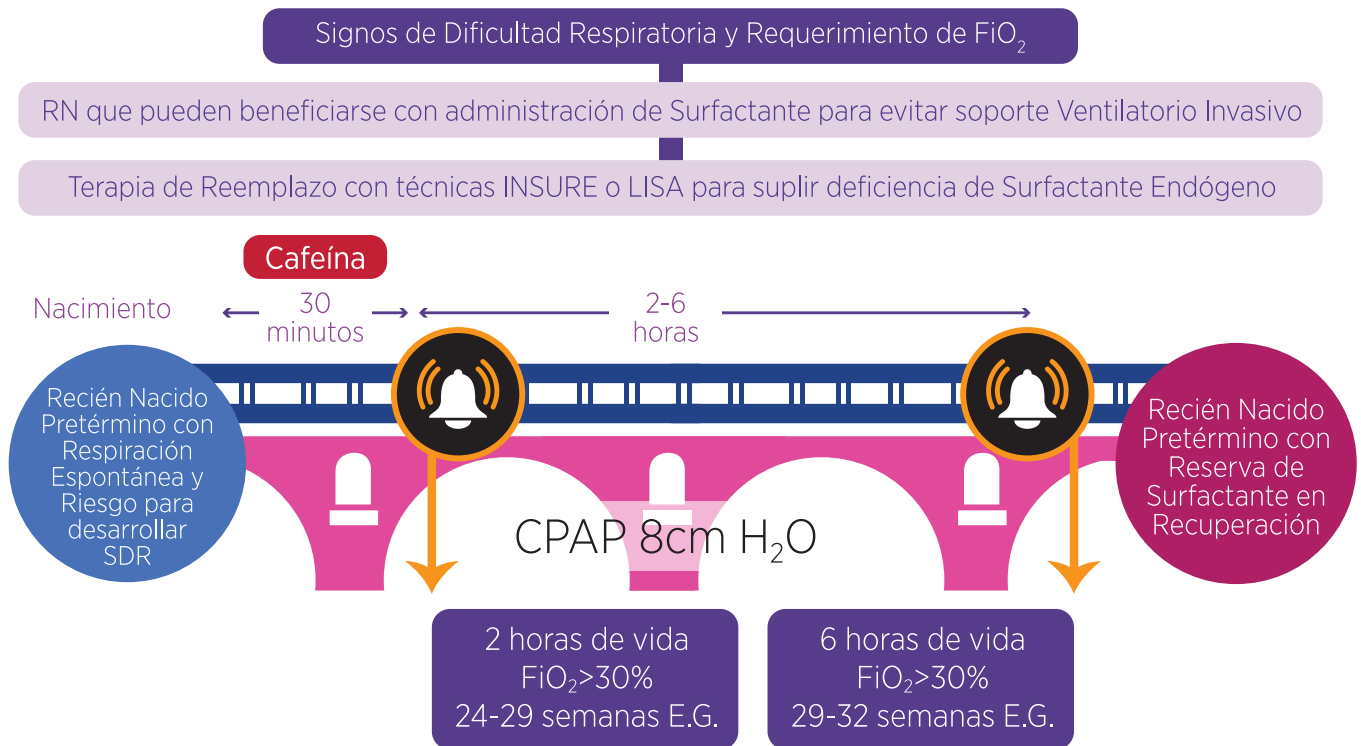


Manejo ventilatorio del SDR

Falla en CPAP

Se define como la necesidad de intubación e inicio de ventilación mecánica en las primeras 72 horas de vida¹⁸⁻²³.

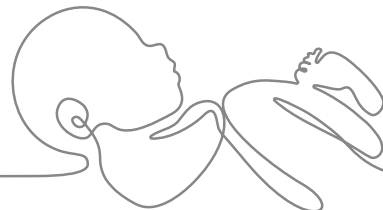
Pacientes en Riesgo para Falla de CPAP



Esquema adaptado de referencias 18-23.



El retraso en la aplicación de Surfactante produce mayor atelectotrauma debido al colapso alveolar y aumento en la severidad del padecimiento con mayor duración de la ventilación mecánica²⁹.



Manejo ventilatorio del SDR

Se han sugerido los siguientes criterios para administración de Surfactante, tomados en base a valores predictivos de Curvas Receptor-Operador (ROC por sus siglas en inglés)^{19,21,23}.



5.2. VENTILACIÓN MECÁNICA

Estrategias para ventilación mecánica¹⁸.

- Después de la estabilización, emplear ventilación mecánica (VM) en RN con SDR donde otros métodos de soporte ventilatorio han fallado. La duración de la VM debe reducirse al mínimo
- Emplear ventilación con volumen corriente garantizado para acortar la duración de VM y disminuir la incidencia de DBP y HPIV

Las metas de gases sanguíneos para el manejo ventilatorio son^{30,31}:



Manejo ventilatorio

Los parámetros ventilatorios sugeridos para prevenir displasia broncopulmonar y favorecer el reclutamiento alveolar y obtener una respuesta óptima al manejo con surfactante son^{18,31-33}:

1. CPAP Temprano (6-8cm H₂O)
2. Surfactante Temprano (30 a 120 minutos de vida)
3. Cafeína
- 3.1 Vitamina A intramuscular
4. Ciclado 30-60x'
5. Presión Positiva al Final de la Espiración (PEEP) 5 – 8 cm H₂O
- 6 Presión Positiva Intermitente 10-25 cm H₂O
- 6.1 Presión Soporte para alcanzar $\frac{3}{4}$ Volumen corriente
7. Tiempo inspiratorio 0.3-0.35"
8. Volumen corriente 4-6mL/Kg
9. Extubación temprana y CPAP nasal

Otras medidas con respecto a gases sanguíneos y facilitar la extubación sugeridas son¹⁸:

Evitar hipocapnia e hipercapnia severas, que se asocian con mayor riesgo de lesión cerebral. Durante el retiro de la VM puede tolerarse hipercapnia en tanto se mantenga el pH > 7.22



Emplear cafeína para facilitar destete ventilatorio. Su administración temprana debe considerarse en RN con riesgo de requerir VM (<1,250g manejados con soporte ventilatorio no invasivo)¹⁸.

Tratamiento

Las Guías del Consenso Europeo para Manejo del SDR 2019¹⁸ señalan lo siguiente:



El propósito del manejo del SDR es realizar intervenciones que aumenten al máximo la sobrevida y disminuyan los posibles efectos adversos, que incluyen el riesgo de desarrollar Displasia Broncopulmonar (DBP)¹⁸.

Atención Prenatal¹⁸

La administración de corticosteroides prenatales a madres con amenaza de parto prematuro aumenta la sobrevida en los recién nacidos pretérmino y disminuye el riesgo de desarrollar SDR, enterocolitis necrosante y hemorragia peri-intraventricular (HPIV). El Sulfato de Magnesio ($MgSO_4$), administrado a madres con amenaza de parto prematuro inmediato disminuye en un 30% la incidencia de parálisis cerebral.

- Administrar esteroides prenatales a todas las mujeres con riesgo de parto prematuro con embarazo potencialmente viable < de 34 semanas de gestación.
- Puede administrarse un curso adicional de esteroides prenatales si el previo se administró 1 a 2 semanas antes y el embarazo es menor de 32 a 34 semanas de gestación y la paciente presenta trabajo de parto prematuro y/o indicación obstétrica de interrupción del embarazo.
- El tratamiento con esteroides, consiste en 12mg de Betametasona intramuscular cada 24 horas por dos ocasiones o dexametasona cuatro dosis de 6mg con intervalo de 12 horas aplicadas por vía intramuscular¹¹.
- Administrar $MgSO_4$ a todas las mujeres con embarazo menor de 32 semanas y amenaza de parto prematuro inmediato¹⁸.

Sala de labor¹⁸.

- Deben intubarse únicamente los recién nacidos (RN) sin respuesta a la ventilación con presión positiva intermitente con máscara



El surfactante debe administrarse en todos los RN que requieran intubación para su estabilización¹⁸

Terapia con surfactante

Terapia con surfactante¹⁸.

La terapia con surfactante es parte primordial en el manejo de los neonatos con SDR

- Se debe administrar surfactante natural a todos los RN con SDR
- La aplicación de surfactante como rescate temprano selectivo debe ser el estándar
- Se sugiere Rescate Temprano en En todo RN Pretérmino con: CPAP > 6cm H₂O y FiO₂ > 30%
- En rescate temprano en SDR de moderado a severo, el tratamiento inicial con poractant alfa 200mg/Kg es mejor que 100mg/Kg de poractant alfa o beractant
- La aplicación de Surfactante en la modalidad de rescate temprano, consiste en aplicarlo entre los 30 y 120 minutos de vida³⁴.



Terapia con surfactante

El alargamiento en la vida media de la Fosfatidilcolina permite:

- Menor redosificación³⁶
- Disminución más rápida en parámetros ventilatorios y requerimiento de oxígeno³⁵
- Menor incidencia de Displasia Broncopulmonar³⁷
- Disminución en tasa de mortalidad^{36,37}



Debe administrarse una segunda dosis de surfactante (e incluso una tercera), si existe evidencia de SDR y el RN continúa con requerimiento elevado de FiO_2 y ventilación mecánica.¹⁸

Criterios para repetir la dosis de surfactante (12 horas después de la dosis inicial)³⁸

- El R.N. continúa intubado.
- Presión media en vía aérea >6 y $\text{FiO}_2 >30\%$ para mantener PaO_2 entre 50 y 60 mm Hg o SaO_2 entre 88 y 95 %.
- Radiografía de tórax compatible con SDR.



Dosis en intervalos <12 horas recomendadas por algunos laboratorios no están basados en estudios de farmacocinética en humanos³⁹.

CUROSURF® puede emplearse donde exista inactivación secundaria del surfactante^{16,18}:

- Aspiración de meconio
- SDR complicado con neumonía congénita
- Para mejorar la oxigenación después de un episodio de hemorragia pulmonar

1. Whitsett JA, Rice WR, Pryhuber GS, Wert SE. **Acute Respiratory Disorders**. En: MacDonald MG, Seshia MMK eds. Avery's Neonatology. Pathophysiology & management of the newborn. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2016. pp 922 - 62.
2. Gardner SL, Enzman Hines M, Michael NYP. **Respiratory Diseases** En: Gardner SL, Carterb BS, Enzman Hines M, Hernández J. Merenstein & Gardner's Handbook of Neonatal Intensive Care. 8th ed. St. Louis: Elsevier, Inc. 2016. pp 565- 643.
3. Jobe AH. **Why Surfactant Works for respiratory distress syndrome**. NeoReviews 2006; 7: e95 - 105.
4. Jobe AH. **Surfactant: the basis for clinical treatment strategies**. En: Polin RA, ed. THE NEWBORN LUNG: Neonatology Questions and Controversies. China: Saunders, 2008: 73 - 98.
5. Parmigiani S, Solari E, Bevilacqua G. **Current concepts on the pulmonary surfactant in infants**. J Matern Fetal Neonatal Med 2005; 18: 369 - 80.
6. Lopez-Rodriguez E, Gay-Jordi G, Mucci A, Lachmann N, Serrano-Mollar A. **Lung surfactant metabolism: early in life, early in disease and target in cell therapy**. Cell Tissue Res 2017; 367: 721-35.
7. McKeage K, Lyseng-Williamson KA. **Poractant alfa in respiratory distress syndrome in preterm infants: a profile of its use**. Drug Ther Perspect 2017; 33:455 - 62.
8. Ramanathan R, Bhatia JJ, Sekar K, Ernst FR. **Mortality in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with poractant alfa, calfactant or beractant: a retrospective study**. J Perinatol 2013; 33: 119 - 25.
9. Tölle A, Meier W, Greune G, Rüdiger M, Hoffmann KP, Rüstow B. **Plasmalogens reduce the viscosity of a Surfactant-like phospholipid monolayer**. Chem Phys Lipids 1999; 100: 81 - 7.
10. Burri PH. **Structural Aspects of Postnatal Lung Development - Alveolar Formation and Growth**. Biol Neonate 2006; 89: 313 - 22.
11. Corzo-Pineda JAD, Ramírez-García LA, Jurado-Hernández VH. **Síndrome de dificultad respiratoria neonatal (enfermedad de membrana hialina, deficiencia de factor surfactante)**. En: Furuya-Meguro MEY, Hernández-Alvidrez A, editores. Enfermedades respiratorias pediátricas. México: El Manual Moderno. 2002. pp 629 - 639.
12. Rüdiger M, Tölle A, Meier W, Rüstow B. **Naturally derived commercial surfactants differ in composition of surfactant lipids and in surface viscosity**. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2005; 288: L379 - L83.
13. Ghodrati M. **Lung surfactants**. Am J Health-Sys Pharm 2006; 63: 1504 - 12.
14. Blanco O, Pérez-Gil J. **Biochemical and pharmacological differences between preparations of exogenous natural surfactant used to treat Respiratory Distress Syndrome: Role of the different components in an efficient pulmonary Surfactant**. Eur J Pharmacol 2007; 568: 1 - 15.
15. Tridente A, De Martino L, De Luca D. **Porcine vs bovine surfactant therapy for preterm neonates with RDS: systematic review with biological plausibility and pragmatic meta-analysis of respiratory outcomes**. Respiratory Research 2019; 20: 28.
16. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. **European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update**. Neonatology 2017; 111: 107 - 25.
17. Stevens TP, Blennow M, Soll RF. **Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome (Review)**. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD003063. DOI: 10.1002/14651858.CD003063.pub2.
18. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, et al. **European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update**. Neonatology 2019; 115: 432 - 50. DOI:10.1159/000499361.
19. Dargaville PA. **Continuous Positive Airway Pressure Failure in Preterm Infants: Incidence, Predictors and Consequences**. Neonatology 2013;104:8-14.
20. Isayama T. **Association of noninvasive ventilation strategies with mortality and bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: a systematic review and meta-analysis**. JAMA Pediatr 2015;169:731-9.
21. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, De Paoli AG, Kamlin OF, Orsini F, et al. **Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants**. Pediatrics 2016; 138: e20153895.
22. Kribs A, Humblert H. **Adjunctive therapies to enhance success of non-invasive modes of respiratory support - Approaches to delivery room use of surfactant and caffeine?**. Semin Fetal Neonatal Med 2016; 21: 212-8.
23. Dargaville PA, Ali SKM, Jackson HD, Williams C, De Paoli AG. **Impact of Minimally Invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants at 29-32Weeks Gestation**. Neonatology 2018; 113: 7 -14.
24. Blennow M, Bohlin K. **Surfactant and Noninvasive Ventilation**. Neonatology 2015;107:330-6.
25. Van der Burg PS, de Jongh FH, Miedema M, Frerichs I, van Kaam AH. **Effect of Minimally Invasive Surfactant Therapy on Lung Volume and Ventilation in Preterm Infants**. J Pediatr 2016;170: 67-72.
26. Gopel et al. **Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial**. The Lancet 2011; 378:1627-34.
27. Aguar M, Vento M, Dargaville PA. **Minimally Invasive Surfactant Therapy: An Update**. Neoreviews 2014; 15: e275 - 85.
28. Kanmaz et al. **Surfactant Administration via Thin Catheter During Spontaneous Breathing:Randomized Controlled Trial**. Pediatrics 2013; 131:e502 - 9.
29. Minocchieri S, Berry CA, Pillow JJ, on behalf of the CureNeb Study Team. **Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial**. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2018; 0:F1-F7. fetalneonatal-2018 315051;DOI: 10.1136/archdischild-2018-315051.
30. Rabi Y, Kowal D. **Blood gases: Technical Aspects and interpretation**. En: Goldsmith JP. Assisted Ventilation of the Neonate: an evidence-based approach to newborn respiratory care. 6th. Ed. Elsevier Philadelphia 2017: 80 - 96.
31. Ambalavanan N, Carlo W. **Ventilatory Strategies in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia**. Semin Perinatol 2006; 30:192 - 9.
32. Yoder BA. **Mechanical Ventilation: Disease-Specific Strategies Chapter 23**. En: Goldsmith JP. Assisted Ventilation of the Neonate: an evidence-based approach to newborn respiratory care. 6th. Ed. Elsevier Philadelphia 2017: 229 - 42.
33. Keszler M. **Mechanical ventilation strategies**. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2017; 22:267-274
34. Suresh GK, Soll RE, Mandy GT. **Pharmacologic therapies I:Surfactant Therapy**. En Goldsmith JP,Assisted Ventilation of te Neonate: an evidence-based approach to newborn respiratory care. 6th. Ed. Elsevier PHILADELPHIA 2017: PP338-48.
35. Cogo PE, Facco M, Simonato M. **Dosing of Porcine Surfactant: Effect on Kinetics and Gas Exchange in Respiratory Distress Syndrome**. Pediatrics. 2009 Nov;124: e950-7.
36. Singh N, Hawley KL, Viswanathan K. **Efficacy of porcine versus bovine surfactants for preterm newborns with respiratory distress syndrome: systematic review and Metaanalysis**. Pediatrics 2011; 128: e1588-95.
37. Singh N, Halliday HL, Stevens TP, Suresh G, Soll R, Rojas-Reyes MX. **Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome**.
38. Moya FR. **Multicenter Randomized Masked, Comparison trial of Lucinactant, Calfoseryl PALmitate and Beractant for the prevention of Respiratory Distress Syndrom Among Very Preterm Infants**. pediatrics 2005;115:1018-29
39. Polin RA. **Surfactant Replacement Therapy for preterm and term neonates with Respiratory Distress**. Pediatrics 2014; 133: 156 - 63.
40. IPP Curosurf

Nombre del medicamento: Curosurf®
Nombre Genérico: Fosfolípidos de pulmón porcino

FORMA FARMACÉUTICA, VIA DE ADMINISTRACIÓN Y
FORMULACIÓN³⁹

Suspensión para administración endotraqueal



Fosfolípidos de pulmón porcino.....80.0mg
Cloruro de Sodio..... 9.0mg
Agua inyectable cbp..... 1.0 mL

- Menor redosificación³⁰
- Disminución más rápida en parámetros ventilatorios y requerimiento de oxígeno²⁹
- Menor incidencia de Displasia Broncopulmonar³¹
- Disminución en tasa de mortalidad^{30,31}

Material exclusivo para el Profesional de la Salud

CUROSURF®
Fosfolípidos de Pulmón Porcino
Reg. No. 539M2004 SSA IV
Aviso No. 193501202C0665

Poractant Alfa

CUROSURF®

Clave SSA: 5335.01 y 5335.00

