



Neocare

Temas esenciales en Neonatología

Surfactante: evidencia científica y criterios de uso para la disminución de la mortalidad

Dra. Alejandra Sánchez Cruz

Pediatra neonatóloga. Maestra y Doctora en Ciencias Médicas.

Adscrita al Servicio de Terapia Intermedia Neonatal en UMAE, Hospital de Ginec Obstetricia No.4, IMSS "Luis Castelazo Ayala".

1. Causas y diagnóstico del síndrome de dificultad respiratoria

2. Origen y tipos de surfactantes

3. Primeras investigaciones en animales

4. Evidencia científica en recién nacidos prematuros

5. Selección de dosis, momento y método de administración





Dra. Alejandra Sánchez Cruz

Título: Neocare

Número de reserva de derechos al uso exclusivo: 04-2024-121217303600-102

Surfactante: evidencia científica y criterios de uso para la disminución de la mortalidad

Autora: Dra. Alejandra Sánchez Cruz. Pediatra neonatóloga. Maestra y doctora en Ciencias Médicas. Adscrita al Servicio de Terapia Intermedia Neonatal en UMAE, Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4, IMSS "Luis Castelazo Ayala".

Editora en jefe: Dra. Cristina Gómez Gutiérrez

Revisión médica: Dr. David José Dávila Ortiz de Montellano, SNI nivel 1

Diseño editorial: LDG. Stephanie Valeria Badillo Medina

Coordinación editorial: Lic. María Teresa Dávila

2025® Lettr@ G Editorial SA de CV. Retorno 9 núm. 47, colonia Avante, alcaldía Coyoacán, Ciudad de México, CP 04460.

Los contenidos y opiniones expresadas por los autores son personales y no necesariamente reflejan la postura de Lettr@ G, ni la de Chiesi México, ni la de los editores de la publicación. Queda prohibida la reproducción total o parcial del contenido de la presente edición, incluyendo cualquier medio electrónico o magnético.

Neocare se terminó de imprimir en Grupo Impresor Daalsagrafik SA de CV. Pampas núm. 67, col. Moderna, alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, CP 03510, en abril de 2025, con un tiraje de 1,200 ejemplares.



Surfactante: criterios de uso y evidencia científica de la disminución de la mortalidad

Dra. Alejandra Sánchez Cruz.

Pediatra neonatóloga. Maestra y doctora en Ciencias Médicas. Adscrita al Servicio de Terapia Intermedia Neonatal en UMAE, Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4, IMSS "Luis Castelazo Ayala".

Introducción

El surfactante pulmonar fue descubierto en la década de 1950, y desde los años ochenta ha sido estudiado para prevenir y tratar el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) en recién nacidos prematuros (RNP), convirtiéndose en la terapia estándar para este padecimiento. Además, está considerado como uno de los medicamentos más efectivos y seguros en el sistema de salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹

La composición bioquímica del surfactante pulmonar es similar en diversas especies de mamíferos, lo que permite su uso como sustituto en el pulmón humano. Está compuesto por lípidos en un 90% y de proteínas en un 10%. Su estructura típica de monocapa resulta fundamental para el intercambio de gases en la interfaz aire-líquido de la superficie interna del pulmón. Gracias a sus propiedades hidrofóbicas e hidrofílicas, disminuye la tensión superficial, manteniendo los alvéolos abiertos durante las fases de expansión y contracción del ciclo respiratorio.¹ Al nacer, los RNP cuentan con una reserva estimada de apenas 4 a 5 mg/kg; en cambio, los recién nacidos a término (RNT) poseen un reservorio de aproximadamente 100 mg de surfactante/kg.¹



Causas y diagnóstico del síndrome de dificultad respiratoria

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) se presenta debido a la deficiencia del surfactante alveolar junto con la inmadurez estructural del pulmón y es principal, pero no exclusivamente, una enfermedad de los RNP.² La deficiencia de surfactante aumenta la tensión superficial dentro de las vías respiratorias pequeñas y los alvéolos, lo que reduce la distensibilidad del pulmón inmaduro. El delicado equilibrio de presiones en la interfaz aire-líquido es esencial para evitar que el alvéolo colapse o se llene con líquido. Conforme se incrementa la tensión superficial a nivel alveolar, aumenta la cantidad de presión requerida para mantener la forma alveolar. Con una producción reducida de surfactante se produce atelectasia en todo el pulmón, lo que provoca una reducción del intercambio de gases. La atelectasia generalizada y repetida termina por dañar el epitelio respiratorio y provocar una respuesta inflamatoria mediada por citocinas. A medida que se desarrolla edema pulmonar como resultado de la respuesta inflamatoria, cantidades crecientes de líquido rico en proteínas provenientes del espacio vascular se filtran hacia los alvéolos, lo que inactiva aún más el surfactante.³

Además, muchos RNP con SDR requieren ventilación mecánica, lo que puede tener efectos nocivos en el pulmón. La sobredistensión de los alvéolos durante la ventilación con presión positiva provoca más daño e inflamación. Por añadidura, el estrés oxidativo generado tanto por las altas tensiones de oxígeno de la ventilación mecánica como por los procesos inflamatorios dentro del pulmón, promueve la conversión del surfactante en una forma inactiva a través del daño oxidante de proteínas y la peroxidación lipídica. El SDR puede causar hipoxemia mediante hiperventilación alveolar, anomalías en la difusión, desajuste entre ventilación y perfusión, derivación intrapulmonar o una combinación de estos mecanismos. Esta hipoxemia e hipoperfusión tisular conducen finalmente a un aumento en el metabolismo anaeróbico a nivel celular con la acidemia láctica resultante.³

A lo largo del tiempo, el patrón clásico del SDR ha cambiado, debido sobre todo a que los tratamientos han evolucionado (terapia temprana de surfactante y presión positiva continua en vía aérea [CPAP]); por lo tanto, resulta complicado establecer una cifra aproximada de cuántos RNP presentan SDR genuino.²

En general, el diagnóstico se realiza con base en los datos clínicos de insuficiencia respiratoria. La presencia de un pulmón con vías áreas relativamente bien perfundidas, pero mal ventiladas resulta en una alteración de la ventilación/perfusión (V/P) con hipoxemia e hipercarbia, acompañada de acidosis respiratoria y metabólica. En la radiografía de tórax se observa radiopacidad acentuada (menos aparente cuando el paciente se encuentra con apoyo ventilatorio), y en ocasiones también existe infiltrado fino granular que ocasiona las imágenes características de vidrio esmerilado (que es el resultado de la visualización de bronquiolos terminales). Es de vital importancia contar con herramientas actualizadas en el diagnóstico y tratamiento de este padecimiento, que aún sigue siendo muy frecuente. Los últimos grandes ensayos clínicos demuestran que al 50% de los pacientes entre 26 y 29 semanas de gestación (SDG) a los que se les administra CPAP precoz pueden ser manejados sin intubación o surfactante.²

Gracias al uso frecuente de surfactante pulmonar exógeno como tratamiento para el SDR, se ha registrado una reducción significativa en mortalidad, neumotórax, enfisema pulmonar intersticial (EPI) y en el resultado combinado de la displasia broncopulmonar (DBP) o la muerte en los RNP.⁴ Sin embargo, todavía hay



controversias sobre la estrategia del tratamiento con surfactante, especialmente con respecto al momento óptimo de su administración. Los estudios realizados a principios de la década de 1990, cuando el uso de corticosteroides prenatales era inferior al 50%, mostraban que el tensioactivo profiláctico administrado dentro de los 15 minutos posteriores al nacimiento en un pulmón lleno de líquido permitía una mejor distribución del tensioactivo y se asociaba con mejores resultados que la terapia de rescate. Pero con el uso creciente de corticosteroides prenatales y el uso rutinario de CPAP durante la estabilización en la sala de partos, la terapia profiláctica con surfactante se asocia con un mayor riesgo de muerte o DBP (riesgo relativo [RR] 1.13, intervalo de confianza [IC] 95%: 1.02-1.25).⁵

En una población con un alto uso de esteroides prenatales y el uso rutinario de CPAP nasal (CPAPn) en la sala de partos, ya no se recomienda la terapia profiláctica con surfactante. En 1999, Verder et al. demostraron que el tratamiento de rescate temprano resultó en una necesidad significativamente menor de intubación y/o muerte antes de los siete días de edad o antes del alta hospitalaria.⁵ Una década después, un ensayo colombiano demostró una necesidad significativamente menor de intubación y menos fugas de aire con el tratamiento de rescate temprano.⁶ La reducción de la necesidad de ventilación mecánica es un resultado importante cuando los recursos médicos son limitados y pueden dar lugar a menos DBP tanto en las áreas desarrolladas como en las de bajos recursos.⁵

Tipos y fuentes de surfactantes

En la actualidad, los surfactantes disponibles en el mercado son únicamente de origen animal, y en lo que difieren es en la composición y concentración de fosfolípidos y proteínas. Son obtenidos mediante el lavado de pulmones bovinos (como clafactant, bovactant o surfactante de extracto lipídico bovino) o a través de la trituración de tejido pulmonar porcino o bovino, seguido de centrifugación (como poractant alfa y beractant).⁷

El poractant alfa utiliza cromatografía líquida para extraer solamente lípidos polares y contiene las concentraciones totales más altas de fosfolípidos y SP-B. Esto significa que el volumen necesario para administrar la misma cantidad de fosfolípidos por vía intratraqueal es menor, lo que permite la administración de una dosis de hasta 200 mg/kg, incluso en los recién nacidos más pequeños.⁸

Primeras investigaciones sobre el surfactante en animales

En 1972, Enhörning et al.⁹ instilaron surfactante en la tráquea de fetos prematuros de conejo. En la monitorización, las gráficas de presión-volumen mostraron un patrón de pulmón maduro en los animales tratados, así como una histéresis amplia. En cambio, en los pulmones de los fetos no tratados ingresó significativamente menos aire y las gráficas de presión-volumen presentaron un patrón de pulmón prematuro con histéresis mínima. Puesto que el examen histológico de los pulmones reveló una expansión de aire moderada o prominente del parénquima en los animales tratados, los investigadores se plantearon la hipótesis de si la instilación traqueal de surfactante podría adoptarse como medida profiláctica contra el SDR relacionado con la deficiencia de esta sustancia en el líquido pulmonar de los RNP.⁹



Las mejoras en las relaciones presión-volumen del pulmón de conejos prematuros fueron muy sensibles a las dosis.^{10,11} Estudios iniciales encontraron efectos óptimos del surfactante exógeno utilizando dosis de entre 6 y 15 mg/kg para tratar conejos prematuros.¹² Otro estudio temprano que mostró avances modestos en monos prematuros fue probablemente resultado de dosis bajas de surfactante,¹³ ya que las ovejas prematuras a las que se les administró 170 mg de surfactante ovino/kg y los babuinos prematuros tratados con 100 mg de surfactante/kg, mejoraron mucho más en comparación con los animales de control no tratados.^{14,15} La histéresis y la estabilidad en la deflación aumentaron conforme se incrementó la cantidad de surfactante hasta una dosis de aproximadamente 40 mg/kg. Ni el volumen ni la concentración de la suspensión influyeron en las curvas de presión-volumen posteriores; las dosis más altas no mejoraron ni disminuyeron la expansión o estabilidad del pulmón, lo que indica que la estructura pulmonar estaba limitada a una mejora adicional.¹⁰

Un dato interesante, obtenido de los estudios preliminares a su aplicación en humanos, es que la dosis de surfactante necesaria para prevenir el SDR en corderos recién nacidos inmaduros es de alrededor de 50 mg/kg; es decir, unas 10 veces mayor que la cantidad necesaria para recubrir el interior de los pulmones con una monocapa de moléculas de fosfolípidos,¹ lo que se extrapoló para el diseño de estudios en RNP humanos.

La dosis de surfactante utilizada en estudios animales y clínicos ha sido establecida de forma empírica. Aunque probablemente aumente con lentitud durante las primeras horas y días de vida, el *pool* inicial de surfactante es fundamental en los primeros minutos de vida para permitir la formación de una capacidad residual funcional estable y prevenir el daño mediado por la respiración característico del pulmón deficiente en surfactante.¹⁶ Además, se ha demostrado que la gravedad del SDR se incrementa conforme disminuye el tamaño del depósito de surfactante y aumentan las tensiones superficiales mínimas de los lavados alveolares.¹⁷

La dosis óptima dependía del criterio de valoración seleccionado. Con base en la consistencia de las respuestas de los corderos prematuros a una dosis de 50 mg de surfactante/kg, las curvas de presión-volumen con pulmones de conejo y la experiencia clínica inicial en Japón, se han utilizado clínicamente dosis de 25 a 200 mg de surfactante/kg, tanto en dosis iniciales como de mantenimiento. Se observó que los corderos más inmaduros respondían a la dosis inicial de surfactante, pero las dosis de “mantenimiento” no evitaban el deterioro respiratorio. Estos estudios indican que la respuesta depende de la edad gestacional y que los tratamientos repetidos pueden ser útiles.¹²

Evidencia científica sobre el uso del surfactante en recién nacidos prematuros

Estudios pioneros sobre el surfactante en neonatos

En 1980, Fujiwara et al. trataron a 10 recién nacidos con una media de 30 SDG y 1,500 g con una suspensión de 10 ml que contenía aproximadamente 100 mg de surfactante natural modificado (extracto lipídico de pulmón de res suplementado con dipalmitoilfosfatidilcolina y fosfatidilglicerol)/kg. A los pocos minutos de la instilación del surfactante, con una edad media de 12 horas y a pesar de la instilación de aproximadamente 7 ml de solución salina/kg en las vías respiratorias, la presión parcial de oxígeno (PaO₂) aumentó



de 45 ± 7 a 212 ± 46 mmHg. La fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) pudo ser reducida a $38 \pm 5\%$ en las tres horas posteriores al tratamiento y la presión inspiratoria máxima (PIM) se redujo a 22 ± 2 cm H_2O en las seis horas. En la mayoría de los casos, las radiografías de tórax mostraron una eliminación casi completa y uniforme del SDR a las seis horas. La respuesta fisiológica inicial caracterizada por una mejoría aguda en la oxigenación fue consistente con las mejores respuestas observadas en animales.^{12,18}

Otro estudio similar documentó mejorías semejantes en la oxigenación y una reducción modesta en las variables de soporte ventilatorio en recién nacidos con una vida media de 12 horas. El surfactante utilizado fue de origen animal modificado de lavado alveolar de ternera. La falta de respuesta en dos de los recién nacidos y la tendencia a la disminución de la mejoría en el intercambio de gases con el tiempo se relacionaron con la instauración tardía del tratamiento, que se inició horas después de que comenzaron los datos del SDR. Resultados similares se informaron con un surfactante preparado a partir de pulmón de cerdo.¹² Posteriormente, Fujiwara et al. realizaron otros estudios en los que utilizaron un surfactante natural modificado, encontrando cambios agudos comparables en las presiones medias de las vías respiratorias en grupos de recién nacidos (de entre 1,250 y 2,100 g de peso) tratados entre las seis y las ocho horas de edad con 51 o 108 mg de surfactante/kg. La respuesta a la instilación de surfactante ocurrió solamente en los pacientes que recibieron dosis altas. En otro ensayo, los recién nacidos que fueron tratados a una edad media de 3 horas presentaron una mejoría inicial en el intercambio de gases que superó a la de aquellos tratados a una edad media de 8.5 horas.¹²

Comparación de tipos de surfactantes y su efectividad

Gitlin et al.¹⁹ y Raju et al.²⁰ realizaron ensayos controlados aleatorizados en los que utilizaron 100 mg de surfactante/kg para tratar RNP con SDR de entre 5 y 7 horas de edad. La necesidad de oxígeno suplementario y soporte ventilatorio disminuyó en los grupos tratados con el surfactante. Asimismo, Enhörning et al.²¹ administraron a 72 RNP de <30 SDG una dosis de 100 mg de surfactante/kg suspendida en 4 ml de solución salina en la sala de partos lo antes posible después del nacimiento, logrando disminuciones significativamente altas en la cantidad de ventilación y oxigenación requerida por los lactantes en comparación con los del grupo control hasta las 72 horas. Las diferencias se detectaron inmediatamente después del tratamiento y los infantes no empeoraron clínicamente después de este, por lo que no hubo necesidad de volver a aplicar el surfactante.¹²

Noack incluyó en su estudio a 10 RNP de entre 795 y 1,680 g con SDR grave que fueron tratados con dosis de 200 mg/kg de la fracción de fosfolípidos aislada de surfactante bovino o porcino a una edad media de 10.5 horas. Dentro de las dos horas posteriores al reemplazo del surfactante, la relación PaO_2 aumentó de 0.1 a 0.35. Se dio una mejoría concomitante en la aireación pulmonar observable en las radiografías de tórax y una reducción significativa en la derivación de derecha a izquierda.²²

Ensayos clínicos multicéntricos y su impacto en la supervivencia

En 1995, un ensayo multicéntrico aleatorizado de distintas unidades de cuidados intensivos neonatales europeas evaluó la eficacia de reemplazo con una nueva preparación de surfactante (Curosurf) administrada a 146 RNP con SDR grave. A los infantes se les administró una sola dosis de surfactante (200



mg/kg) a una edad media de 9 horas (con un rango de 2-15 horas). El FiO_2 promedio antes del tratamiento fue el mismo (0.80), tanto para el grupo tratado como para el grupo de control. A los 5 minutos, el grupo tratado mostró una mejoría importante en la oxigenación, cursando con un aumento de casi tres veces de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Seis horas después, esta relación mostró una mejoría del 98% en los pacientes tratados en comparación con los controles ($p<0.001$) y las diferencias estadísticamente significativas a favor de los RNP tratados persistieron hasta 48 horas después de la administración del surfactante, cuando el grupo control sobreviviente comenzaba su recuperación. El tratamiento con surfactante disminuyó la mortalidad neonatal (28 días) del 51 al 31% ($p<0.05$), hubo una menor incidencia de enfisema intersticial pulmonar (EIP) (23 vs. 39%; $p<0.05$) y de neumotórax (18 vs. 35%; $p<0.05$). La presencia de displasia broncopulmonar (DBP) en el grupo tratado fue del 26% frente al 55% ($p<0.001$). El tratamiento con este surfactante mejoró eficazmente la función pulmonar y el pronóstico a corto plazo en pacientes con SDR grave.²³

Los efectos de dos preparaciones de surfactante natural (Curosurf y Survanta) en el intercambio de gases, requerimientos ventilatorios y resultados a los 28 días fueron comparados en un estudio que incluyó 75 RNP (peso al nacimiento: 700 a 1,500 g) con SDR que requerían ventilación mecánica con una $\text{FiO}_2 \geq 0.4$ dentro de las primeras 24 horas de vida. Un grupo recibió Curosurf (200 mg/kg) y el otro Survanta (100 mg/kg). Los pacientes que permanecieron dependientes de la ventilación mecánica con una $\text{FiO}_2 \geq 0.3$ recibieron hasta 2 dosis adicionales de Curosurf (cada una de 100 mg/kg) después de 12 y 24 horas o hasta 3 con Survanta (cada una de 100 mg/kg) entre las 6 y las 48 horas posteriores a la dosis inicial.²⁴

En ambos grupos se registró una rápida mejoría en la oxigenación y una reducción en los requerimientos ventilatorios. Sin embargo, el grupo tratado con Curosurf presentó una PaO_2 más alta y requirió una presión inspiratoria máxima y una presión media de las vías respiratorias más bajas en varios puntos temporales dentro de las 24 horas posteriores a la aleatorización ($p<0.05$ - 0.001). También hubo una oxigenación más rápida que en el grupo de Survanta y redujo los requerimientos ventilatorios hasta 24 horas después del inicio del tratamiento. Por otra parte, las incidencias de neumotórax fueron del 6% en el grupo de Curosurf y del 12.5% en el de Survanta; la hemorragia intraventricular (HIV) de grado 3 y 4 fueron del 3 y del 12.5%, respectivamente, mientras que la mortalidad fue del 3 y del 12.5%, respectivamente, aunque no alcanzaron una diferencia significativa (ver **Figura 1**).²⁴ Estos resultados se asociaron con una tendencia hacia una menor incidencia de complicaciones pulmonares y no pulmonares graves.

La reposición de surfactante tiene un efecto terapéutico inmediato en el SDR neonatal, incluso en etapas avanzadas de la enfermedad. En un paciente con deficiencia de surfactante, el epitelio bronquiolar y alveolar tiende a romperse poco después del inicio de la ventilación, lo que aumenta drásticamente la permeabilidad del pulmón a las macromoléculas y a la inundación de espacios aéreos con edema proteínico. Existe un elemento de taponamiento físico de las vías aéreas periféricas causado por la acumulación de epitelio necrótico y proteínas coaguladas. La respuesta exitosa al surfactante depende de que este llegue a las vías aéreas de conducción terminal, en donde debería facilitar el reclutamiento de alvéolos al reducir la tensión superficial de las interfaces periféricas aire-líquido y estabilizar los espacios aéreos al reducir la tensión superficial a valores bajos durante la espiración.¹

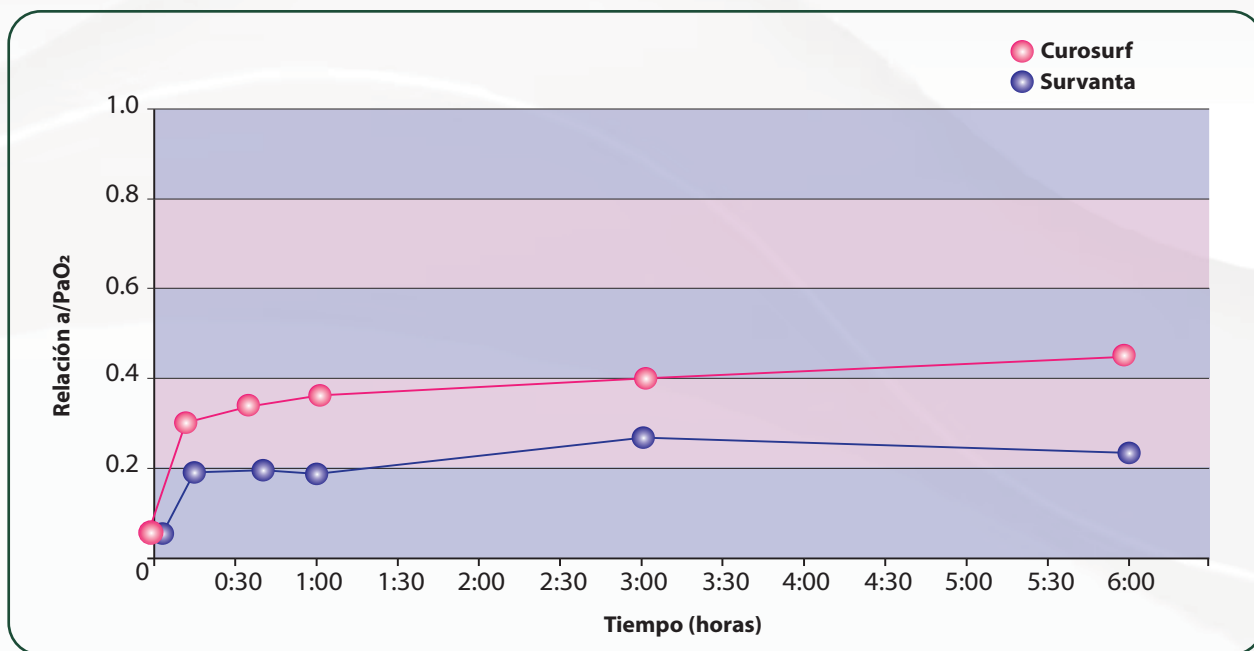


Figura 1. Mediciones de oxigenación en RNP con SDR tratados con dosis múltiples de Curosurf o Survanta en diferentes momentos. Los valores se presentan como mediana y percentiles entre 25 y 75. Factor de conversión: 10 cm H₂O=0.98 kPa. Fuente: tomado y modificado de Speer et al., 1995.²⁴

Dosificaciones y momentos de administración

Un estudio retrospectivo que comparó a más de 14,000 RNP tratados con poractant alfa, beractant o calfactant informó una mortalidad general mucho menor para el grupo de infantes con 500 a 749 g de peso al nacer cuando fueron tratados con poractant alfa, pero esta diferencia no se encontró en otro análisis retrospectivo de una cohorte más madura con >50% de RN >31 SDG, lo que habla de que el tamaño de la primera dosis de surfactante puede ser más importante para la respuesta clínica que la fuente de surfactante.⁷ Los pacientes tratados con beractant respondieron con mayor frecuencia a una dosis alta de 100 mg/kg que a una más baja de 50 mg/kg;²⁵ en cuanto al poractant alfa, una dosis alta de 200 mg/kg, en comparación con una dosis más baja de 100 mg/kg, condujo a una mejor supervivencia y a una disminución del riesgo de complicaciones como el conducto arterioso persistente (CAP) y la HIV.²⁶ Además, una primera dosis más alta también reduce la necesidad de dosis repetidas.

Estudios más antiguos, antes de la implementación de esteroides prenatales y con otras estrategias de ventilación, sugirieron que múltiples dosis de surfactante tenían efectos aditivos en la reducción de complicaciones como el neumotórax. Aunque las pautas recientes no recomiendan repetir dosis de manera rutinaria, sí aconsejan que se administre una segunda (y hasta una tercera) a los RNP con dificultad respiratoria en curso o en progreso,²⁷ o cuando exista evidencia continua de SDR (necesidad de ventilación mecánica continua o dependencia/incremento de oxígeno).²⁸ Algún tratamiento con surfactante durante la CPAP, como INSURE (*INTubation-SURfactant-Extubation*) o LISA (*Less Invasive Surfactant Administration*), puede reducir la necesidad de repetir la dosis.²⁷

En un metaanálisis de 14 ensayos que incluyó 1,483 neonatos, Tridente et al. encontraron una asociación entre la dosis de 200 mg/kg de poractant alfa con una frecuencia menor de retratamiento, una tasa inferior de fugas de aire, hemorragia pulmonar y displasia broncopulmonar (DBP) y menos mortalidad en comparación con los surfactantes bovinos en las dosis respectivas más bajas recomendadas,²⁹ registrando el impacto más pronunciado del retratamiento y la DBP en los grupos de edad gestacional más baja y más alta. Por otra parte, el metaanálisis de Singh et al.²⁶ proporcionó evidencia comparable. Estos resultados podrían sugerir que una dosis o concentración mayor de fosfolípidos en el poractant alfa puede ser importante para una eficacia óptima; sin embargo, no hay grupos de comparación de dosis equivalentes para responder de manera confiable a esta hipótesis, y existe la falla general de los metaanálisis en las diferencias de indicación y patrón de uso en diferentes centros que pueden debilitar la validez de los resultados. Por lo tanto, aún no está claro si las diferencias observadas se deben a la composición química distinta, a la resistencia, a la inactivación o a la fuente del surfactante.

El efecto más importante del surfactante exógeno es la reducción de la tensión superficial alveolar, lo cual mejora el volumen y la mecánica pulmonares, así como el intercambio de gases, aunque se han identificado factores que alteran los resultados, entre ellos el momento en que se administra el tratamiento.^{30,31} También se ha observado que el tamaño del depósito influye en el efecto del surfactante en los pulmones, la presión positiva al final de la espiración permite mejorar la distribución pulmonar y aumentar los efectos reductores de la tensión superficial del surfactante.²⁸

Se ha sugerido que esta diferencia a favor del tratamiento temprano puede explicarse por una distribución óptima del surfactante en un pulmón aún lleno de líquido y la falta de lesión pulmonar inducida por el respirador, acompañada de entrada de líquido y proteínas en el espacio alveolar. Es importante mencionar que los efectos negativos del tratamiento tardío con surfactante se han observado principalmente en ensayos que utilizan ventilación mecánica invasiva como estrategia inicial para el soporte respiratorio después del nacimiento. Muchos centros han adoptado la ventilación no invasiva como el modo primario posparto, y los estudios han demostrado que retrasar el tratamiento con surfactante en estas circunstancias no tiene efecto negativo en su eficacia, en comparación con el soporte respiratorio invasivo primario combinado con un tratamiento temprano (profiláctico) con surfactante.^{1,30}

En cuanto al efecto de las diferentes dosis, se han comparado 50 mg de beractant (concentración de fosfolípidos 50 mg/ml)/kg y 200 mg de poractant alfa (80 mg/ml)/kg. Los recién nacidos que recibieron 50 mg/kg de beractant en comparación con 100 mg/kg tuvieron una respuesta menos favorecedora e, incluso, necesitaron una segunda dosis de surfactante. Otros estudios compararon dosis de 100 mg de beractant /kg con dosis de 100 y 200 mg de poractant /kg, pero, debido a que la concentración de surfactante determina la cantidad que puede depositarse como bolo, las dosis superiores a 100 mg/kg solo pudieron ser estudiadas con el poractant alfa más concentrado. El análisis *post hoc* de los estudios que compararon beractant y poractant alfa demostró que las dosis altas (200 mg/kg) de poractant alfa condujeron a una mayor supervivencia y una disminución de la HIV, en comparación con dosis de 100 mg/kg. Además, la necesidad de readministración fue menos frecuente, probablemente debido a la vida media más larga del dipalmitilfosfatidilcolina (DPPC) cuando se administra en dosis alta (200 mg/kg).²⁸



Además, en una revisión sistemática y metaanálisis de cinco ensayos controlados aleatorizados que incluyeron a 529 RNP en los que se comparó poractant alfa vs. beractant para el tratamiento de rescate, los pacientes tratados con poractant alfa a 100 mg/kg (dosis baja) o 200 mg/kg (dosis alta) mostraron reducciones estadísticamente significativas en mortalidad, necesidad de redosificación, requerimiento de oxígeno, duración del tratamiento con oxígeno y duración de la ventilación mecánica.³²

Debe tomarse en cuenta que cuando se administra el surfactante con técnica mínimamente invasiva, una cantidad importante de material (hasta el 11%) se pierde en la sonda. La dependencia de la dosis en la respuesta clínica de esta técnica de administración fue confirmada en un estudio por Dargaville et al., en el que todos los lactantes que recibieron poractant alfa a una dosis de 200 mg/kg no requirieron ventilación asistida en las primeras 72 horas de vida.²⁸

La evidencia ha demostrado que el surfactante de rescate temprano (<2 horas después del nacimiento) frente al surfactante de rescate tardío (>2 horas después del nacimiento) se asocia con una reducción de la DBP y/o la muerte. Por lo tanto, la Academia Americana de Pediatría y las directrices europeas sobre la administración de surfactante recomiendan la estabilización de los RNP con CPAP y, si es necesario, la administración de surfactante como terapia de rescate temprana, preferiblemente dentro de las 2-3 horas después del nacimiento. El subgrupo de recién nacidos que no responda a la terapia con CPAP, deberá ser intubado en un momento posterior, por lo que se perderán las ventajas del surfactante temprano y podrán sufrir una mayor incidencia de DBP y HIV.

Diversos estudios han investigado la posibilidad de predecir el fracaso de la CPAP. Los predictores incluyen sexo masculino y bajo peso al nacer, pero lo más importante fue una FiO_2 por arriba de 0.30-0.35 en las primeras dos horas de vida.²⁸ Por lo tanto, la Academia Americana de Pediatría y las directrices europeas sobre la administración de surfactante recomiendan la estabilización de los RNP con CPAP y, si es necesario, la administración de surfactante como terapia de rescate temprana, preferiblemente dentro de las 2-3 horas después del nacimiento. El subgrupo de recién nacidos que no responda a la terapia con CPAP, deberá ser intubado en un momento posterior, por lo que se perderán las ventajas del surfactante temprano y podrán sufrir una mayor incidencia de DBP y HIV.

Selección de la dosis, momento y método de administración

Importancia de la dosificación temprana

Resulta fundamental identificar de forma temprana a los RNP que necesitan surfactante, para evitar las desventajas que conlleva una administración tardía. También es importante seleccionar el método mínimamente invasivo más adecuado. El surfactante profiláctico con LISA puede tener ventajas por sobre la CPAP con administración de rescate de surfactante en lactantes muy prematuros, de <26 SDG, quienes a menudo necesitan surfactante; sin embargo, para comprobar esto se necesita una mayor investigación con ensayos clínicos a gran escala.



Actualmente existe una gran variedad de indicaciones y métodos menos invasivos para el tratamiento con surfactante. Se necesita identificar a los grupos de pacientes que se benefician más o menos de cada técnica, el tipo y la dosis de surfactante correctos, la indicación para repetir la administración (intubación o rehacer una técnica menos invasiva), la utilización de catéteres especiales para la administración menos invasiva de surfactante y la premedicación para aprovechar al máximo este recurso.²⁸

Desafíos en la dosificación

Como se ha mencionado, el surfactante es el tratamiento de referencia para el SDR en neonatos en quienes el tratamiento con CPAP falla; sin embargo, encontrar el fármaco indicado, en la dosis correcta para administrarlo en el momento adecuado al paciente seleccionado con un trastorno particular se ha convertido en un desafío clave en la investigación farmacéutica. No existen estudios formales que determinen las dosis correctas para ningún surfactante disponible, por lo que son sugeridas con base en los estudios que miden el grupo endógeno de surfactante.³³

Algunos de los investigadores que han estudiado las dosificaciones de surfactante son Foligno y De Luca.³³ Ellos realizaron una revisión sobre las imprecisiones de la dosificación de surfactante encontrando que el 42% de los estudios eran inexactos en la elección y/o el informe de la dosis de surfactante. Parecería que administrar surfactante a RNP resulta seguro y eficaz independientemente de la dosis, pero en al menos dos estudios observacionales europeos se demostró que aproximadamente la mitad de los neonatos con SDR reciben un tratamiento insuficiente o excesivo en comparación con la dosis autorizada recomendada (es decir, recibieron una dosis al menos un 10% inferior o superior a la dosis autorizada y/o recomendada por la Agencia Europea de Medicamentos [EMA]).³³

Además, existen relativamente pocos estudios que hayan investigado el efecto de la dosis en resultados respiratorios.³⁴ Halliday et al. compararon dosis de 200 vs. 100 mg de poractant alfa/kg como tratamiento inicial de SDR en RNP con una tasa muy baja de esteroides prenatales, sin encontrar diferencias en la muerte y la dependencia del oxígeno.³⁵ En su ensayo comparativo aleatorizado y enmascarado de 2004 con 293 RNP de ≤ 32 SDG, Ramanathan et al. informaron que la administración de 200 mg de poractant alfa/kg como dosis inicial para el tratamiento de SDR se asoció con una reducción en la mortalidad (3 vs. 11%; $p=0.046$) y en la necesidad de dosis adicionales en comparación con la dosis de 100 mg/kg de poractant alfa o de beractant.³⁶ De forma similar, Cogo et al. informaron en 2009 una mejor oxigenación en los pacientes que recibieron 200 mg/kg vs. 100 mg/kg de poractant alfa. También se relacionó con una menor incidencia de DBP, DBP más muerte, neumotórax, hemorragia pulmonar y la necesidad de retratamiento en comparación con la dosis de 100 mg/kg.³⁷

En algunos estudios que utilizaron LISA, la información sobre los esquemas de dosificación y administración de surfactante es limitada, y aún no está claro si la dosis utilizada pudo haber afectado la falla relativamente común de la CPAP postextubación, lo que llevó a la necesidad de reintubación o redosificación. La tasa de reintubación con los métodos LISA parece ser significativa, aunque bastante variable, y se ha sugerido que este hallazgo está asociado con la cantidad de surfactante administrado.³⁴ En el estudio de Lanciotti et al. sobre una cohorte de RNP de <32 SDG ($n=658$), se muestra que 200 vs. 100 mg/kg de



poractant alfa como primera dosis para el tratamiento del SDR se asoció con menos retratamiento, menor duración de la ventilación mecánica y de la oxigenoterapia, así como una disminución de la tasa de letalidad respiratoria y una reducción de la DBP.³⁴

Si una dosis más alta de surfactante exógeno es retenida por los pulmones de los prematuros, resultaría en menos retratamiento. Una dosis de 200 mg/kg alarga la vida media de la fosfatidilcolina 32 +/- 19 horas vs. 100 mg/kg (vida media 15±15 horas).³⁷ Por lo tanto, una política de dosis más alta de surfactante podría reducir el fracaso de la CPAP posterior a la extubación, especialmente en aquellos RNP que no pueden sintetizar adecuadamente el surfactante endógeno durante los primeros días de vida. Esto parece especialmente importante en asociación con el uso de técnicas LISA donde “algo” de surfactante podría perderse en los pulmones debido al reflujo de las vías respiratorias. La dosis de 200 mg/kg se asocia con una mejora en el intercambio de gases inmediatamente después de la administración en comparación con la dosis de 100 mg/kg.³⁴

Administración y ajuste de las dosis

De acuerdo con datos farmacocinéticos y clínicos, la dosis recomendada de poractant alfa (surfactante más común en Europa) es de 200 mg/kg.³⁸ Jourdain planteó la hipótesis de que no se suele seguir la dosis correcta, ya que algunos médicos pueden verse tentados a administrar una dosis redondeada, tal como evidenció en su estudio de cohorte retrospectiva (2011-2013), que analizó 455 RNP <37 SDG con SDR y surfactante administrado en el primer día de vida de acuerdo con las pautas europeas de 2010. Se calculó la diferencia entre la dosis realmente administrada y 200 mg/kg. Los percentiles 25 y 75 de la distribución fueron -27 y 22 mg/kg, respectivamente, los que representan aproximadamente el 10% de la dosis ideal de surfactante.³⁸

Se definió a los neonatos como subtratados, bien tratados y sobretratados si respectivamente tenían <25, entre el percentil 25 y 75 y >75. Se estudió también el efecto de la edad gestacional y el peso al nacer sobre la dosis administrada, estos resultados se ajustaron por sexo, esteroides prenatales, cesárea, hospitalización y puntaje de Apgar. La dosis media de surfactante realmente administrada fue de 188±79 mg/kg (rango de 67 a 400 mg/kg), desprendiéndose de esto que 227 (49.8%), 115 (25.4%) y 113 (24.8%) RNP fueron tratados de forma correcta, subtratados o sobretratados, respectivamente. Existe una tendencia a sobretratar a los neonatos extremadamente prematuros y de muy bajo peso al nacer, así como una tendencia a subtratar a los mayores de 28 SDG o ≥1,000 g de peso. La dosis a menudo se redondea al contenido del vial y solamente un 50% de los pacientes reciben la dosis correcta (**Figura 2**).³⁸

A menudo, se redondea la dosis al contenido del vial, y solamente un 50% de los pacientes reciben la dosis correcta.

Como se mencionó previamente, los surfactantes de origen animal difieren en su concentración de fosfolípidos y proteínas surfactantes, lo que puede afectar su eficacia. Existe evidencia de la superioridad de los porcinos (poractant alfa) frente a los bovinos (beractant, bovactant) con respecto a los resultados clínicos, incluida la mortalidad, la necesidad de readministración, los requerimientos de oxígeno y la duración de esta terapia, así



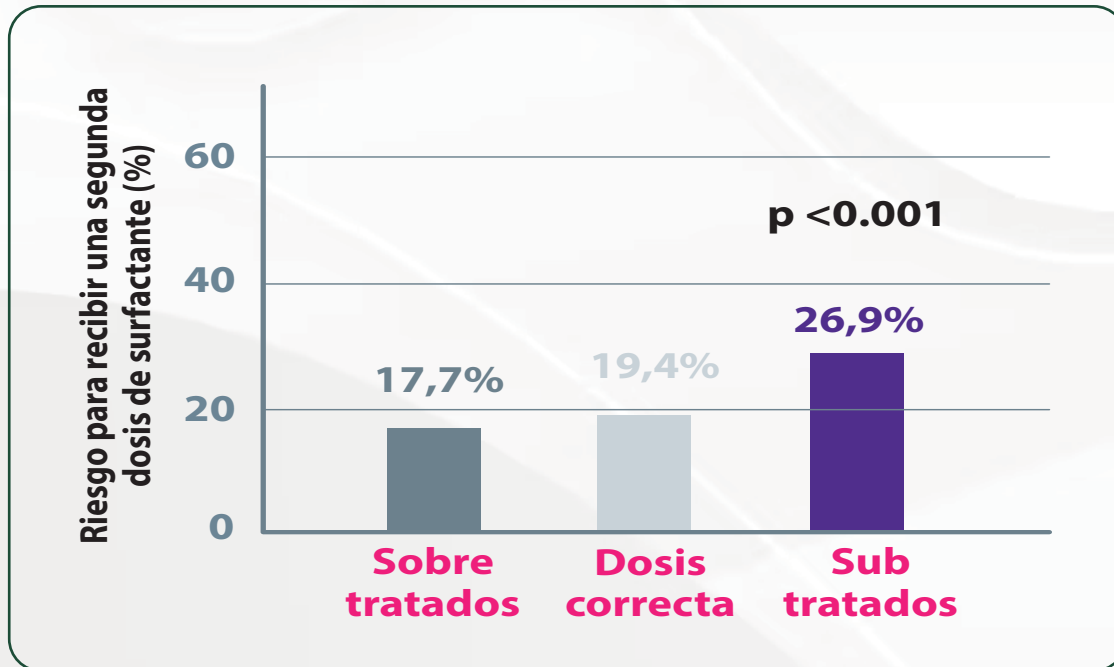


Figura 2. Riesgo en porcentaje que tienen los recién nacidos prematuros de necesitar una segunda dosis de surfactante de acuerdo con la dosis administrada. Fuente: elaborado con información de Jourdain, 2016.³⁸

como la duración de la ventilación mecánica. Se ha informado de una ventaja de supervivencia para la dosis alta (200 mg/kg) de poractant alfa para tratar el SDR en comparación con la dosis baja (100 mg/kg) de poractant alfa, el beractant (100 mg/kg) y el bovactant (50 mg/kg). Además, se ha demostrado que la dosis de 100 mg/kg es un predictor independiente de la readministración de surfactante. Por tanto, desde 2016, las guías de consenso europeas sobre el manejo del SDR recomiendan la administración temprana de poractant alfa en una dosis inicial de 200 mg/kg para reducir la tasa de fracaso de la CPAP.

En un estudio, el fracaso de la CPAP como manejo respiratorio inicial ocurrió en el 43% de aquellos RNP con <29 SDG y se asoció con resultados adversos que incluyeron muerte y otras morbilidades importantes. El fracaso de la CPAP generalmente ocurre debido a un SDR persistente y se predice por la necesidad de una FiO_2 de 0.3 en las primeras horas de vida. A pesar de los datos clínicos y farmacocinéticos que respaldan la dosis de 200 mg/kg de poractant alfa, los estudios del mundo real han llamado la atención sobre el hecho de que no siempre se administra la dosis correcta.

Boix et al.³⁹ realizaron un estudio retrospectivo que incluyó 206 RNP admitidos en unidades de cuidados intensivos neonatales españolas con SDR, evaluando la dosis inicial de surfactante utilizada, encontrando que la dosis inicial media de poractant alfa fue de 173.9 mg/kg (mediana: 186.2; RIC: 149.1-200 mg/kg); en tanto que las dosis más bajas fueron aplicadas a los RNP del grupo de >32 SDG ($p < 0.001$). El 47.5% recibió una dosis inicial de surfactante de 200 mg/kg (180-220 mg/kg), el 47% recibió dosis <180 mg/kg y el 5.4% recibió dosis >220 mg/kg. Un porcentaje significativamente mayor de RN en el grupo de >32 SDG fueron tratados con <180 mg/kg en comparación con los grupos de 29 a 32 SDG y de 23 a 28 SDG ($p = 0.006$). La

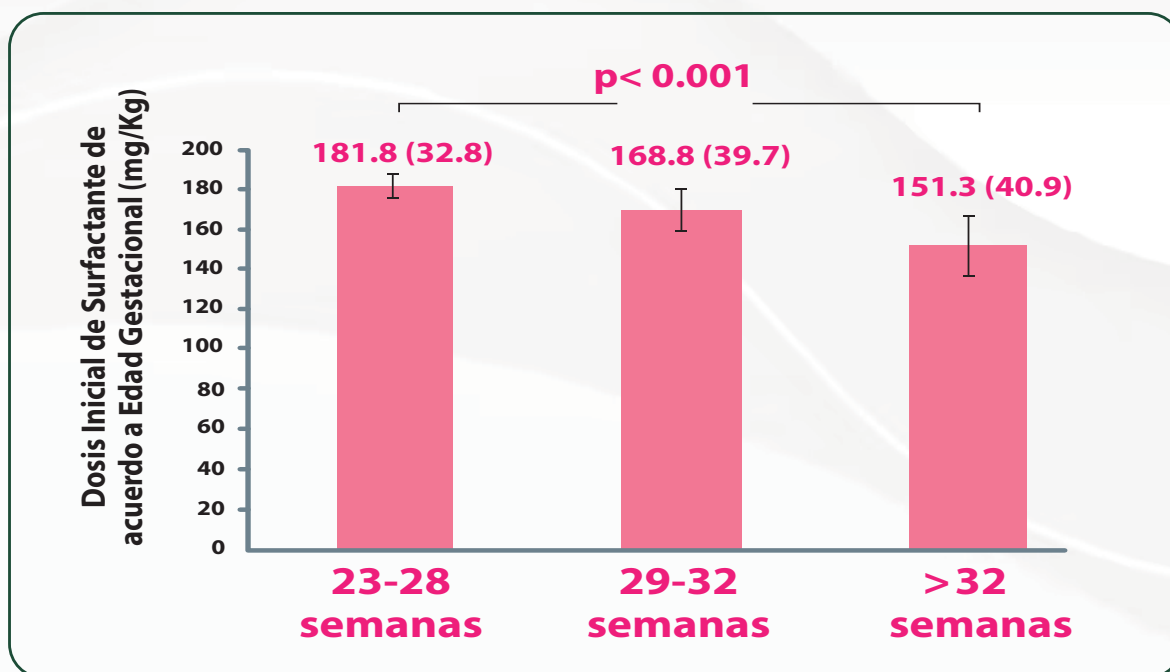


Figura 3. Comparación de las dosis iniciales de surfactante de acuerdo con la edad gestacional. Fuente: Boix et al., 2019.³⁹

necesidad de aumentar el soporte respiratorio después de la terapia con surfactante se produjo en el 18.4% de los pacientes. Se necesitó una nueva dosificación en 57 pacientes debido a los altos requerimientos persistentes de oxígeno en el 86.2% de los casos. El tiempo medio transcurrido entre la dosis inicial y la primera redosificación fue de 16.3 horas (RIC: 10.5-27), y la dosis media total de retratamiento con surfactante fue de 121.2 mg/kg. Se registró la necesidad de intubación dentro de las primeras 72 horas posteriores a la administración de surfactante en 27 casos (13.1%).³⁹

Un total de 168 pacientes (81.6%) fueron tratados con citrato de cafeína, 134 de ellos (79.8%) para la profilaxis de la apnea y 33 (19.6%) para el tratamiento de la apnea. Los RNP de menor edad gestacional recibieron dosis iniciales de surfactante más altas que los de edad gestacional más avanzada, pero en todos los casos, las dosis fueron inferiores a las prescritas. El 47.5% de los RN recibieron dosis de surfactante <180 mg/kg y se consideraron subtratados. El 38.1% de los recién nacidos extremadamente prematuros recibieron un tratamiento insuficiente (<180 mg/kg) en comparación con el 67.9% de los RNP moderados a tardíos. Además, el sobretratamiento (>220 mg/kg) fue más frecuente en los extremadamente prematuros que en los prematuros tardíos (37.6 vs. 0%) (**Figura 3**). Esto implica un llamado de atención sobre la urgente necesidad de concientizar a los médicos sobre los errores en la administración del surfactante.³⁹

En otra revisión retrospectiva sobre el uso de surfactante entre 2011 y 2014, Boix et al.⁴⁰ encontraron que se administró surfactante a 119 RNP con una mediana de 30 SDG (rango: 25 - 36 SDG) y 1,300 g (605 - 2,900 g) de peso al nacer. Del total, 112 pacientes (94.1%) recibieron una dosis de surfactante y 7 (5.9%) una segunda. La media de dosis administrada fue 145.85 mg/kg (rango: 55-266 mg/kg). Solo 28 RNP

(23.5%) recibieron una dosis de 200 mg/kg, alejándose mucho de lo recomendado en la bibliografía, en tanto que 61 lactantes (51.2%) recibieron una dosis inferior a 150 mg/kg. Se corroboró que se administró correctamente la dosis prescrita, el problema fue que esta era muy variable y, generalmente, ajustada a la baja. La prioridad de los médicos era aprovechar el vial al máximo a costa de quedarse por debajo de los 200 mg/kg recomendados.

Al realizar una encuesta interna en el servicio para determinar la causa de la diferencia entre la dosis intencionada (200 mg/kg) y la dosis real administrada (media: 145.85 mg/kg), el argumento de los médicos fue economicista, alegando que debido al coste del surfactante y la presentación del producto en viales más pequeños o más grandes, en la práctica se realiza un redondeo a la baja. Casi ningún médico conocía el precio real del surfactante y le atribuían un coste mucho mayor al real. De cualquier modo, a pesar de estar protocolizado y tener la intención de administrar la dosis recomendada, apenas el 23.5% de los pacientes recibió una dosis de entre 180 y 220 mg/kg.⁴⁰

Se ha sugerido que el redondeo de dosis debido a la optimización de los viales para reducir los costos es una posible razón para la dosificación inadecuada del surfactante.⁴³ Un análisis retrospectivo de 2015 con 987 RNP con edad gestacional media de 29 semanas y un peso al nacer de 1,190 g, encontró que el 47% de los pacientes recibió una dosis inferior a 180 mg/kg.⁴¹ En una encuesta europea sobre terapia de reemplazo de surfactante en 338 RNP con una edad media de 27 SDG y peso de 860 g al nacer, la primera dosis media de poractant alfa fue de 168 mg/kg.⁴²

Criterios y guías clínicas para el manejo del síndrome de dificultad respiratoria

A pesar de la mejoría en la atención perinatal, el SDR continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos muy prematuros, ya que entre el 18 y el 35% desarrollan DBP.⁴³ La terapia con surfactante exógeno continúa siendo una piedra angular en el tratamiento, aunque los criterios óptimos para la administración de este fármaco no han sido esclarecidos del todo. En 2014, la American Academy of Pediatrics (AAP) estableció que el surfactante debe administrarse después de la estabilización inicial a los RNP de menos de 30 SDG que necesitan ventilación mecánica debido a un SDR grave;⁴⁴ sin embargo, esta afirmación permite enfoques heterogéneos que dificultan las comparaciones. Por otro lado, los consensos europeos de 2019 y 2022 recomiendan la administración de surfactante cuando el recién nacido que respira espontáneamente tenga el apoyo de una CPAPn de 6 cm H₂O y requiera una fracción de oxígeno inspirado (FiO₂) superior a 0.3 (30%) para mantenerse dentro del rango de saturación normal y cuando la intubación sea necesaria para la estabilización al nacer.² Para los RNP que respiran espontáneamente, la estabilización con CPAP y LISA han mostrado una reducción de la DBP a las 36 SDG.⁴⁵ La administración temprana de surfactante selectivo ha mostrado una disminución de la lesión pulmonar en los RNP que reciben asistencia respiratoria por SDR.⁴⁶

Los hallazgos radiológicos clásicos en el SDR incluyen disminución de la expansión pulmonar, opacidades pulmonares reticulogranulares simétricas y generalizadas, y broncogramas aéreos. Sin embargo, la mejoría en la medicina perinatal, incluidos los esteroides prenatales y el reclutamiento pulmonar temprano con CPAP, dificulta la clasificación del SDR en la radiografía de tórax. Este síndrome puede tener presentaciones variables que llegan a malinterpretarse o superponerse con otras condiciones.⁴⁷



Aunque se dispone de guías de consenso internacional, existen importantes variaciones en la atención respiratoria entre las unidades neonatales, y los criterios más aceptables para la terapia con surfactante en RNP aún se basan en la necesidad de intubación en la sala de partos, FiO_2 , hallazgos del trabajo respiratorio y la radiografía de tórax. En el **Cuadro 1** se exponen los principales criterios de las guías europeas de 2022.^{2,46}

Cuadro 1. Principales criterios de las guías europeas presentadas por Sweet et al.² para el tratamiento de recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria.

1. Si un RNP de <30 SDG requiere intubación para estabilización, se le debe administrar surfactante (A2).
2. A los recién nacidos con SDR que necesiten tratamiento se les debe administrar una preparación de surfactante de origen animal (A1).
- 3. LISA es el método preferido de administración de surfactante para recién nacidos que respiran espontáneamente con CPAP (A1).**
4. Se puede utilizar surfactante con mascarilla laríngea para RNP >1,000 g de peso (B2).
- 5. Una dosis inicial de 200 mg/kg de poractant alfa es mejor que 100 mg/kg de poractant alfa o 100 mg/kg de beractant para terapia de rescate (A1).**
6. Se debe administrar surfactante de rescate en las primeras etapas de la enfermedad (A1).
- 7. El protocolo sugerido sería tratar a los recién nacidos con SDR que empeoran cuando la FiO_2 >0.30 con una presión de CPAP ≥ 6 cm H_2O o si el ultrasonido pulmonar sugiere la necesidad de surfactante (B2).**
8. Se debe administrar una segunda y, ocasionalmente, una tercera dosis de surfactante si hay evidencia continua de SDR, como un requerimiento alto y persistente de oxígeno, y se han descartado otros problemas (A1).

RNP: recién nacido prematuro; SDG: semanas de gestación; SDR: síndrome de dificultad respiratoria; LISA: *Less Invasive Surfactant Administration*, CPAP: presión positiva continua en vía aérea; FiO_2 : fracción inspirada de oxígeno. Fuente: Sweet et al., 2023.²

Por otra parte, Las guías mexicanas de SDR en el RPN del año 2021 sugieren que los criterios para administrar surfactante en los RNP con SDR deben incluir una o más de las condiciones que se muestran en el **Cuadro 2**.⁴⁸

Es importante tomar en cuenta que el requerimiento de FiO_2 debe interpretarse en combinación con la evaluación clínica del trabajo respiratorio.⁴⁸

En general, las recomendaciones actuales reflejan el dilema aún presente para los neonatólogos, es decir, el SDR y su gravedad solo pueden determinarse clínicamente mediante el juicio de la disnea progresiva y el requerimiento de FiO_2 . De acuerdo con esto, los signos de aumento del trabajo respiratorio, apnea o acidosis respiratoria junto con una mayor necesidad de oxígeno a pesar de la CPAP/PEEP optimizada se utilizan como indicadores de insuficiencia respiratoria.⁴⁹



Cuadro 2. Criterios de las guías mexicanas para administrar surfactante en los recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria.

- 1. Necesidad de aumento en los parámetros de CPAPn ($\text{FiO}_2 \geq 30\%$ y presión ≥ 6 cm de H_2O).**
- 2. Necesidad de intubación endotraqueal para lograr la estabilización.**
- 3. Incremento de los signos de dificultad respiratoria.**
- 4. Necesidad de intubación poco después del nacimiento.**
- 5. Factores de riesgo para SDR y aumento rápido en los requerimientos de FiO_2 .**

CPAPn: presión positiva continua en vía aérea nasal; FiO_2 : fracción inspirada de oxígeno. Fuente: Diagnóstico y tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido prematuro. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. México, 2021.⁴⁸

Por otro lado, aun cuando el reemplazo de surfactante ha mejorado mucho el pronóstico a corto y largo plazo del SDR moderado a severo, especialmente cuando se administra en las primeras tres horas de vida,^{46,49} sus criterios de administración aún están en debate, ya que no todos los RNP con SDR necesitan surfactante.

Se sabe que, de acuerdo con las directrices europeas, el surfactante debe administrarse cuando el requerimiento de oxígeno aumenta por encima del 30%.² En lugar de ser un verdadero índice de deficiencia de surfactante, el umbral de requerimiento de oxígeno es un indicador que también depende del soporte respiratorio entregado al recién nacido (por ejemplo, el nivel de presión positiva al final de la espiración [PEEP]) y en el objetivo de saturación estas interdependencias pueden retrasar el tratamiento con surfactante o conducir a un reemplazo innecesario. El ultrasonido pulmonar (UP) se ha convertido recientemente en una herramienta de cabecera no invasiva y reproducible para estimar la aireación del parénquima mediante una puntuación semicuantitativa.^{50,51} Varios grupos han demostrado que una puntuación del UP, llamada puntuación ecográfica pulmonar (Pt-EP), es un marcador confiable para predecir el fracaso del soporte no invasivo en RN con SDR.⁵²⁻⁵⁵ Como consecuencia natural, los investigadores estudian los umbrales del UP para el reemplazo de surfactante como una alternativa o en asociación con los marcadores de oxigenación.^{50,51}

En cuanto a la dosis recomendada por las guías mexicanas y europeas se recomienda que la primera dosis de surfactante para el tratamiento de SDR en el RNP se prescriba de la siguiente forma:^{2,48}

- a) Primera opción: Poractant alfa 200 mg/kg (2.5 ml/kg)**
- b) Segunda opción: Poractant alfa 100 mg/kg (1.25 ml/kg) o beractant 100 mg/kg (4ml/kg).**



Conclusiones

En las últimas décadas, los avances en neonatología han logrado a un aumento significativo en la supervivencia de los RNP. Dentro los mayores avances se encuentra la terapia de reemplazo de surfactante en SDR. Esta es la principal causa de insuficiencia respiratoria en los prematuros y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatal. Es una terapia bien investigada y utilizada en neonatología, ha progresado y se ha perfeccionado en las últimas décadas, especialmente con el aumento de la atención a los prematuros nacidos antes de las 26 SDG y el enfoque clínico reciente en evitar la ventilación mecánica. La evidencia clínica está evolucionando en nuevos tipos de surfactante, dosis de surfactante, comedicación administrada antes, con o después del reemplazo de surfactante y nuevos avances técnicos con respecto al modo de administración.²⁸

La evolución del umbral de viabilidad ha requerido una reevaluación continua de la aplicación de tratamientos bien estudiados y basados en la evidencia para el SDR. Las tasas de supervivencia de los recién nacidos extremadamente prematuros continúan mejorando, sin embargo, las tasas de morbilidad respiratoria y DBP siguen siendo inaceptablemente altas, especialmente entre estos neonatos más inmaduros y de mayor riesgo (<28 SDG y, en particular, <25 SDG). Por lo tanto, elegir las mejores opciones de atención es uno de los desafíos centrales a cumplir.



Fuentes consultadas

1. Hentschel R, Bohlin K, van Kaam A et al. Surfactant replacement therapy: from biological basis to current clinical practice. *Pediatr Res.* 2020;88(2):176-183. Doi: 10.1038/s41390-020-0750-8.
2. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G et al. European Consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 update. *Neonatology.* 2023;120(1):3-23. Doi: 10.1159/000528914.
3. Yadav S, Lee B. Neonatal respiratory distress syndrome. StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; julio 31, 2021.
4. Chun J, Sung SI, Ho YH et al. Prophylactic versus early rescue surfactant treatment in preterm infants born at less than 30 weeks gestation or with birth weight less than or equal 1,250 grams. *J Korean Med Sci.* 2017;32(8):1288-1294. Doi: 10.3346/jkms.2017.32.8.1288.
5. Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F et al. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Pediatr Res.* 2017;81(1-2):240-248. Doi: 10.1038/pr.2016.203.
6. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX et al. Colombian Neonatal Research Network. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2009;123(1):137-142. Doi: 10.1542/peds.2007-3501.
7. 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(2):119-125. Doi: 10.1038/jp.2011.125.
8. Tintaya Díaz Y. Eficacia y seguridad del surfactante porcino en comparación con el surfactante bovino en el tratamiento de la membrana hialina en el Hospital Manuel Núñez Butón de Puno 2023-2024. Proyecto de investigación. Universidad Nacional del Altiplano, Facultad de Medicina Humana. Perú, 2023, p. 34.
9. Enhörning G, Robertson B. Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics.* 1972;50(1):58-66. Doi: 10.1542/peds.50.1.58.
10. Metcalfe IL, Burgoyne R, Enhörning G. Surfactant supplementation in the preterm rabbit: effects of applied volume on compliance and survival. *Pediatr Res.* 1982;16(10):834-839. Doi: 10.1203/00006450-198210000-00007.
11. Metcalfe IL, Pototschnik R, Burgoyne R, Enhörning G. Lung expansion and survival in rabbit neonates treated with surfactant extract. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1982;53(4):838-843. Doi: doi: 10.1152/jap.1982.53.4.838.
12. Jobe A, Ikegami M. Surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136(5):1256-1275. Doi: doi: 10.1164/ajrccm/136.5.1256.
13. Enhörning G, Hill D, Sherwood G et al. Improved ventilation of prematurely delivered primates following tracheal deposition of surfactant. *Am J Obstet Gynecol.* 1978;132(5):529-536. Doi: 10.1016/0002-9378(78)90748-2.
14. Adams FH, Towers B, Osher AB et al. Effects of tracheal instillation of natural surfactant in premature lambs. I. Clinical and autopsy findings. *Pediatr Res.* 1978;12(8):841-848. Doi: 10.1203/00006450-197808000-00008.
15. Vidyasagar D, Maeta H, Raju TN et al. Bovine surfactant (surfactant TA) therapy in immature baboons with hyaline membrane disease. *Pediatrics.* 1985;75(6):1132-1142. Doi: 10.1542/peds.75.6.1132.
16. Jacobs H, Jobe A, Ikegami M, Jones S. Accumulation of alveolar surfactant following delivery and ventilation of premature lambs. *Exp Lung Res.* 1985;8(2-3):125-140. Doi: 10.3109/01902148509057517.
17. Jobe AH, Ikegami M, Jacobs HC, Jones SJ. Surfactant pool sizes and severity of respiratory distress syndrome in prematurely delivered lambs. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127(6):751-755. Doi: 10.1164/arrd.1983.127.6.751.
18. Fujiwara T, Maeta H, Chida S et al. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet.* 1980;1(8159):55-59. Doi: 10.1016/s0140-6736(80)90489-4.
19. Gitlin JD, Soll RF, Barad RB et al. Randomized controlled trial of exogenous surfactant for the treatment of hyaline membrane disease. *Pediatrics.* 1987;79(1):31-37. Doi: 10.1542/peds.79.1.31.
20. Raju TN, Vidyasagar D, Bhat R et al. Double-blind controlled trial of single-dose treatment with bovine surfactant in severe hyaline membrane disease. *Lancet.* 1987;1(8534):651-656. Doi: 10.1016/s0140-6736(87)90414-4.
21. Enhörning G, Shennan A, Possmayer R et al. Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by tracheal instillation of surfactant: a randomized clinical trial. *Pediatrics.* 1985;76(2):145-153.
22. Noack G, Berggren P, Curstedt T et al. Severe neonatal respiratory distress syndrome treated with the isolated phospholipid fraction of natural surfactant. *Acta Paediatr Scand.* 1987;76(5):697-705. Doi: 10.1111/j.1651-2227.1987.tb10552.x.
23. Collaborative European Multicenter Study Group. Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: an international randomized clinical trial. *Pediatrics.* 1988;82(5):683-691. Doi: 10.1542/peds.82.5.683.



24. Speer CP, Geeller O, Groneck P et al. Randomised clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995;72(1):F8-F13. Doi: 10.1136/fn.72.1.f8.
25. Gortner L, Pohlandt F, Bartmann P et al. High-dose versus low-dose bovine surfactant treatment in very premature infants. *Acta Paediatr.* 1994;83(2):135-141. Doi: 10.1111/j.1651-2227.1994.tb13036.x.
26. Singh N, Halliday HL, Stevens TP et al. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(12):CD010249. Doi: 10.1002/14651858.CD010249.pub2.
27. Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-Salamon M et al. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. *J Perinatol.* 2007;27(7):422-427. Doi: 10.1038/sj.jp.7211754.
28. Niemark HJ, Hütten MC, Kramer BW. Surfactant for respiratory distress syndrome: new ideas on a familiar drug with innovative applications. *Neonatology.* 2017;111(4):408-414. Doi: 10.1159/000458466.
29. 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. *Respir Res.* 2019;20(1):28. Doi: 10.1186/s12931-019-0979-0.
30. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000510. Doi: 10.1002/14651858.CD000510.
31. Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;1998(2):CD001149. Doi: 10.1002/14651858.CD001149.
32. Singh N, Hawley KL, Viswanathan K. Efficacy of porcine versus bovine surfactants for preterm newborns with respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2011;128(6):e1588-1595. Doi: 10.1542/peds.2011-1395.
33. Foligno S, De Luca D. Carelessness about surfactant dose—a cultural problem, a legal issue, or an open research question? *JAMA Pediatr.* 2019;173(3):211-212. Doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.4296.
34. Lanciotti L, Correani A, Pasqualini M et al. Respiratory distress syndrome in preterm infants of less than 32 weeks: what difference does giving 100 or 200 mg/kg of exogenous surfactant make? *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(9):2067-2073. Doi: 10.1002/ppul.25979.
35. Halliday HL, Tarnow-Mordi WO, Corcoran JD, Patterson CC. Multicentre randomised trial comparing high and low dose surfactant regimens for the treatment of respiratory distress syndrome (the Curosurf 4 trial). *Arch Dis Child.* 1993;69(3SpecNo):276-280. Doi: 10.1136/adc.69.3_spec_no.276.
36. Ramanathan R, Rasmunssen MR, Gerstmann DR et al. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Am J Perinatol.* 2004;21(3):109-119. Doi: 10.1055/s-2004-823779.
37. Cogo PE, Faccio M, Simonato M et al. Dosing of porcine surfactant: effect on kinetics and gas exchange in respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2009;124(5):e950-957. Doi: 10.1542/peds.2009-0126.
38. Jourdain G, Zacaria F, Ammar F, De Luca D. Appropriateness of surfactant dosing for preterm babies with respiratory distress syndrome: retrospective cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101(2):F182-F183. Doi: 10.1136/archdischild-2015-310195.
39. Boix H, Rite S, Arruza L et al. Underdosing of surfactant for preterm babies with respiratory distress syndrome in clinical practice: a retrospective cohort study. *Am J Perinatol.* 2019;36(9):943-948. Doi: 10.1055/s-0038-1675645.
40. Boix H, Fernández C, Castillo F. Dosificación de surfactante: del dicho al hecho. *An Pediatr (Barc).* 2016;85(1):55-57. Doi: 10.1016/j.anpedi.2016.02.001.
41. Borszewska-Kornacka MK, Kostuch M, Korbal P, Krajewski P, Polish RDS Study Group. Strategies of using surfactant: results of the first Polish national survey of daily practice. *Dev Period Med.* 2015;19(3Pt1):271-276.
42. Van Kaam AH, De Jaegere AP, Borensztajn D, Rimensberger PC. Surfactant replacement therapy in preterm infants: a European survey. *Neonatology.* 2011;100(1):71-77. Doi: 10.1159/000322004.
43. Leroy S, CAumette E, Waddington C et al. A time-based analysis of inflammation in infants at risk of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2018;192:60-65. Doi: 10.1016/j.jpeds.2017.09.011.
44. Polin RA, Carlo WA, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics.* 2014;133(1):156-163. Doi: 10.1542/peds.2013-3443.
45. Langhammer K, Roth B, Kribs A et al. Treatment and outcome data of very low birth weight infants treated with less invasive surfactant administration in comparison to intubation and mechanical ventilation in the clinical setting of a cross-sectional observational multicenter study. *Eur J Pediatr.* 2018;177(8):1207-1217. Doi: 10.1007/s00431-018-3179-x.
46. Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;CD001456. Doi: 10.1002/14651858.CD001456.



47. Bancalari EH, Jobe AH. The respiratory course of extremely preterm infants: a dilemma for diagnosis and terminology. *J Pediatr.* 2012;161(4):585-588. Doi: 10.1016/j.jpeds.2012.05.054.
48. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido prematuro. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. México, CENETEC; 2021. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-137-21/ER.pdf>, consultado el 11 de marzo de 2025.
49. Wright CJ, Glaser K, Speer CP et al. Noninvasive ventilation and exogenous surfactant in times of ever decreasing gestational age: how do we make the most of these tools? *J Pediatr.* 2022;247:138-146. Doi: 10.1016/j.jpeds.2022.04.011.
50. Capasso L, Pacella D, Migliaro F et al. Can lung ultrasound score accurately predict the need for surfactant replacement in preterm neonates? A systematic review and meta-analysis protocol. *PLoS ONE.* 2021;16(7):e0255332. Doi: 10.1371/journal.pone.0255332.
51. De Martino L, Yousef N, Ben-Ammar R et al. Lung ultrasound score predicts surfactant need in extremely preterm neonates. *Pediatrics.* 2018;142(3):e20180463. Doi: 10.1542/peds.2018-0463.
52. Raimondi F, Yousef N, Rodriguez Fanjul J et al. A multicenter lung ultrasound study on transient tachypnea of the neonate. *Neonatology.* 2019;115(3):263-268. Doi: 10.1159/000495911.
53. Raimondi F, Migliaro F, Sodano A et al. Use of neonatal chest ultrasound to predict noninvasive ventilation failure. *Pediatrics.* 2014;134(4):e1089-1094. Doi: 10.1542/peds.2013-3924.
54. Raimondi F, Migliaro F, Sodano A et al. Can neonatal lung ultrasound monitor fluid clearance and predict the need of respiratory support? *Crit Care.* 2012;16(6):R220. Doi: 10.1186/cc11865.
55. Raimondi F, Yousef N, Migliaro F et al. Point-of-care lung ultrasound in neonatology: classification into descriptive and functional applications. *Pediatr Res.* 2021;90(3):524-531. Doi: 10.1038/s41390-018-0114-9.



