

Enfermedad de Membrana Hialina (E.M.H.)

Dr. Juan Pablo Cortés Carrasco
Neonatología Sótero Del Río .

E.M.H. : características

- Patología respiratoria más frecuente en el recién nacido prematuro.
- Afecta **casi** exclusivamente a recién nacidos de menos de 35 semanas de edad gestacional (EG).
- Causa : **déficit de surfactante** (sustancia tensoactiva producida por los neumocitos tipo II que recubre los alvéolos).

E.M.H. : características

- **Sexo** : afecta por igual ambos sexos ,en cualquier E.G.
- **Raza** : mayor incidencia en blancos v/s negros.
- **Gemelos** : con mayor frecuencia 2º
- **Incidencia** : aumenta inversamente respecto a la edad de gestación de manera que afecta al 60% de los menores de 28 sem. ,15 al 25% a las 30 – 32 sem. y a menos del 5% de los mayores de 34 sem.de EG

**E.M.H. : incidencia influenciada por corticoides
prenatales .**

- **< 30 sem.:** s/ corticoides : 60 %
c/ corticoides : 35 %

- **30 a 34 sem:** s/cort. : 25 %
c/cort. : 10 %

- **> 34 sem** : < 5 %

E.M.H. : incidencia

- Factores que agravan :
 - Diabetes materna
 - Cesáreas/trabajo parto
 - Eritroblastosis/hidrops
 - Hipoxia intrauterina

- Factores que ayudan :
 - RPO prolongada
 - HTA materna
 - RCIU
 - Tocolíticos

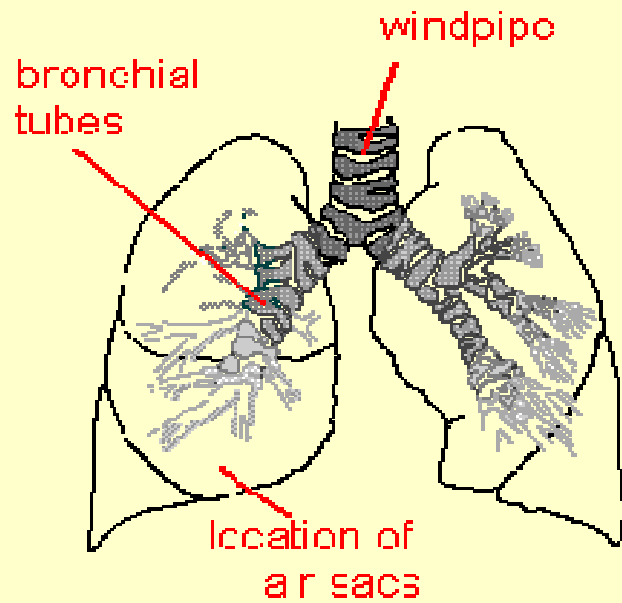
E.M.H. o S.D.R. ???

- Membranas hialinas también se ven en condiciones como :
 - Aspirado meconial
 - Displásicos
 - Neumonias
- Informes anatomopatológicos de prematuros fallecidos antes de 4 hrs. ,revela ausencia de Membrana hialina .

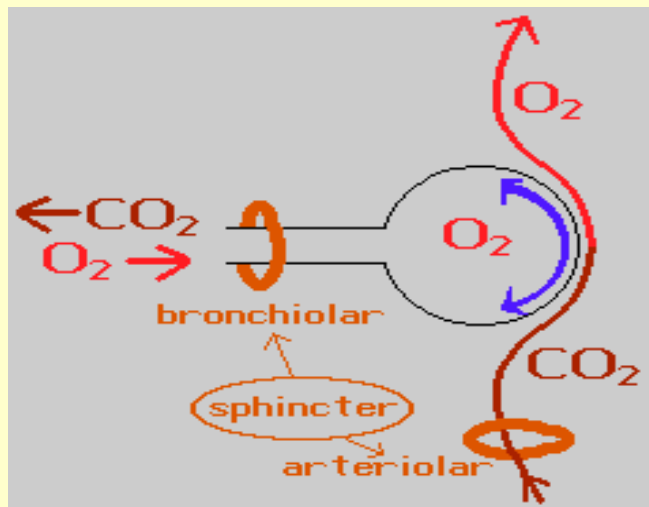
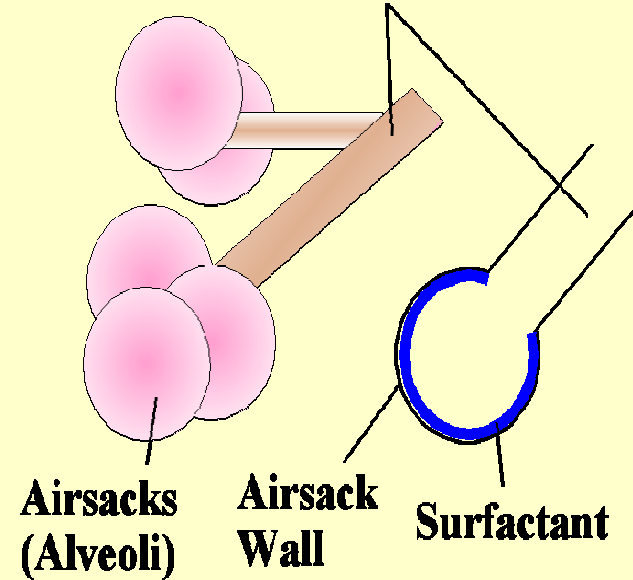
Surfactante : función

- Disminuye tensión superficial de la pared alveolar durante la espiración .
- Evita el colapso alveolar .
- Permite mantener un volumen residual efectivo .
- Facilita la reexpansión del mismo en la siguiente inspiración .
- Mantiene y/o mejora la “**Compliance**” **pulmonar** .

Surfactante :



Small Airway (Bronchiole)



Alveolo pulmonar : microscopía normal

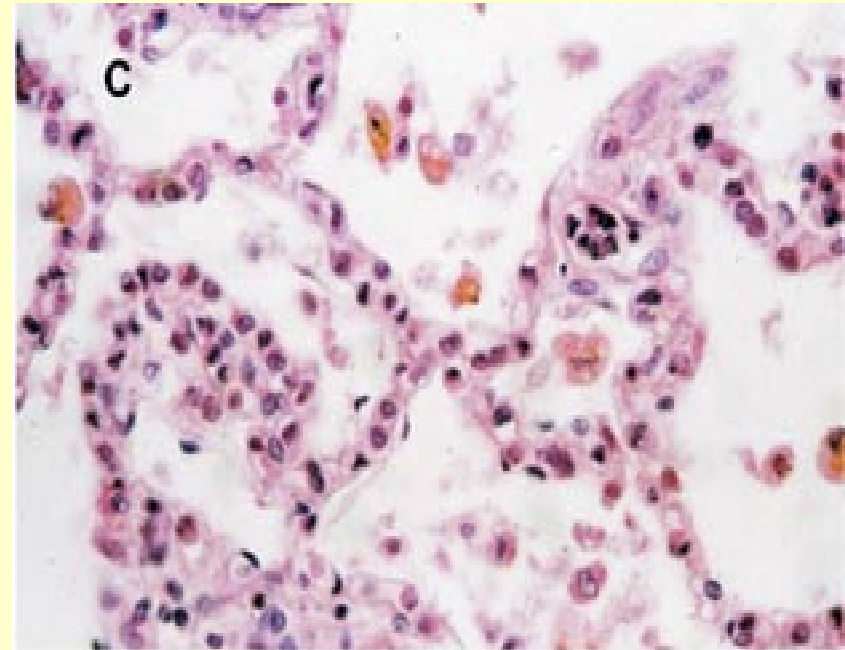
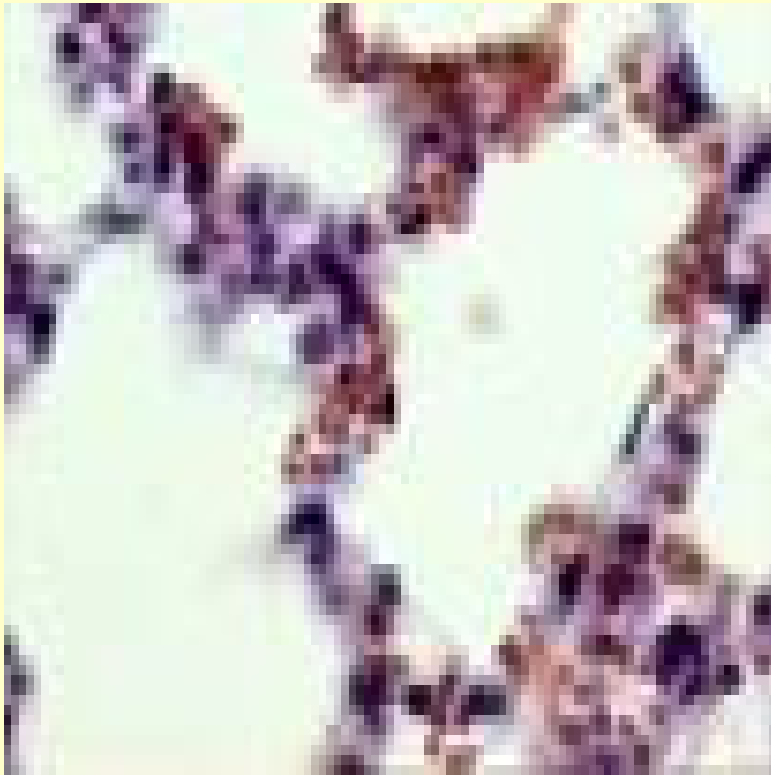


Figura 4 - A) Hemorragia pulmonar difusa; B) Hemorragia recente e antiga: macrófagos com hemossiderina; C) Capilarite: neutrófilos ao longo dos septos alveolares

Pulmón Sano : macroscopía



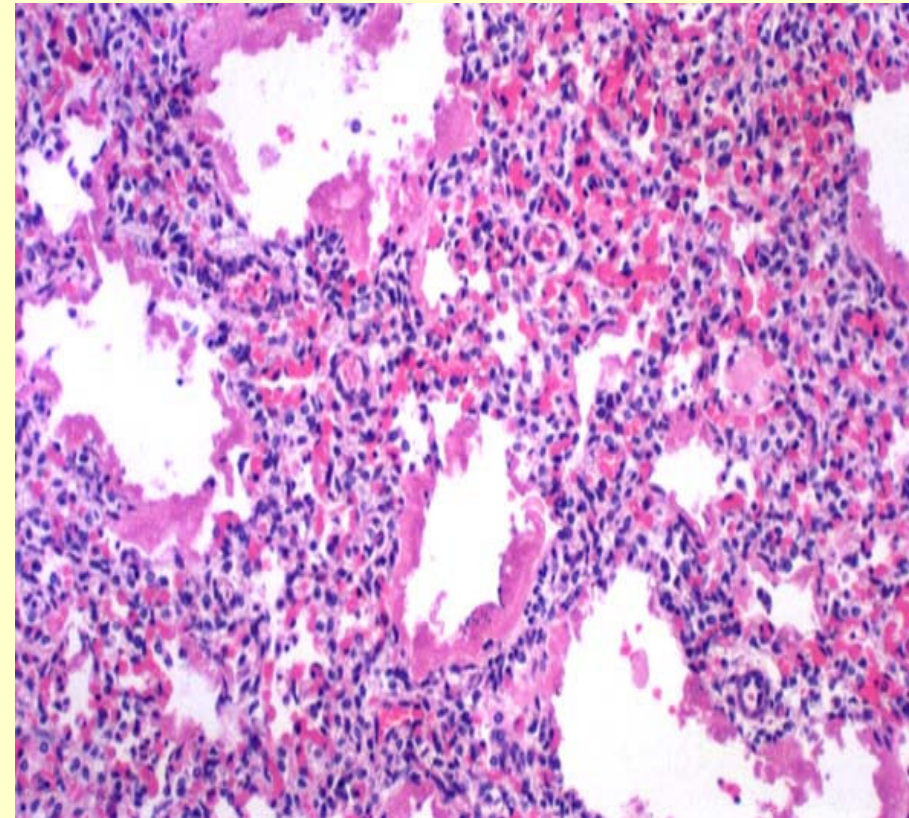
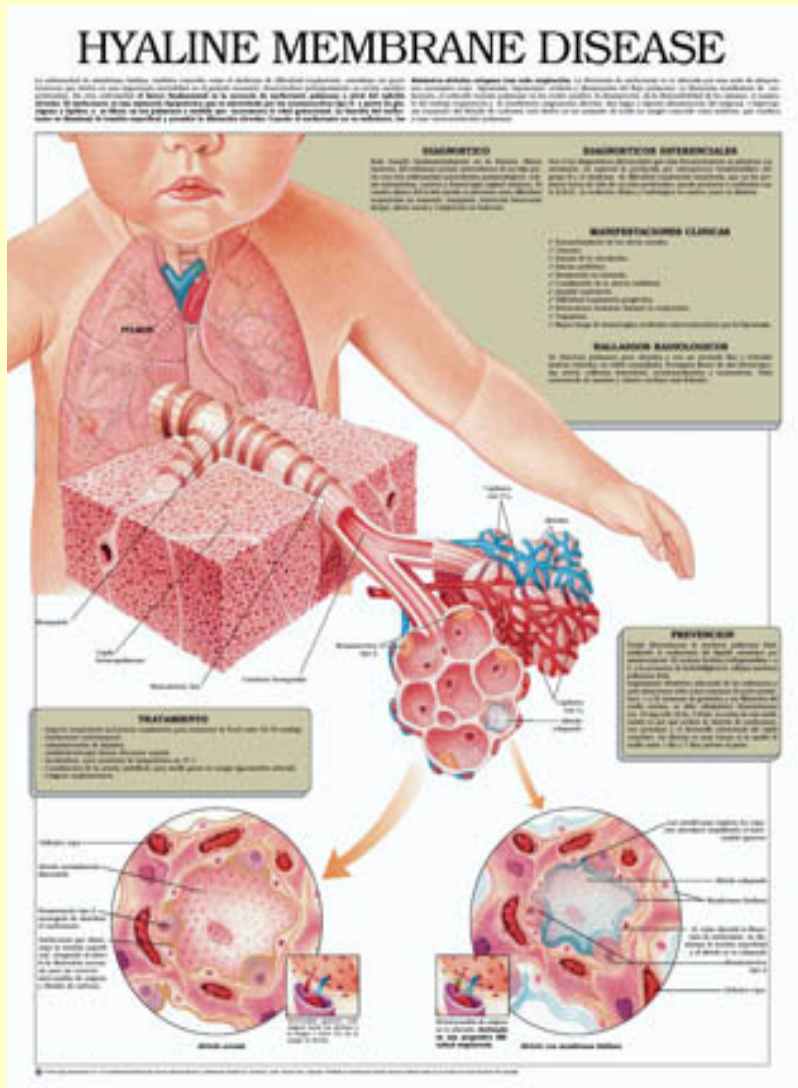
Surfactante: ausencia, déficit o deterioro

- Colapso alveolar.
- Disminución de volumen residual.
- Inadecuada reexpansión alveolar.
- Atelectasias .
- Lesión de pared alveolar .
- **Producción de membrana hialina .**
- Deterioro de unidad alveolo-capilar .
- Imposibilidad de intercambio gaseoso .

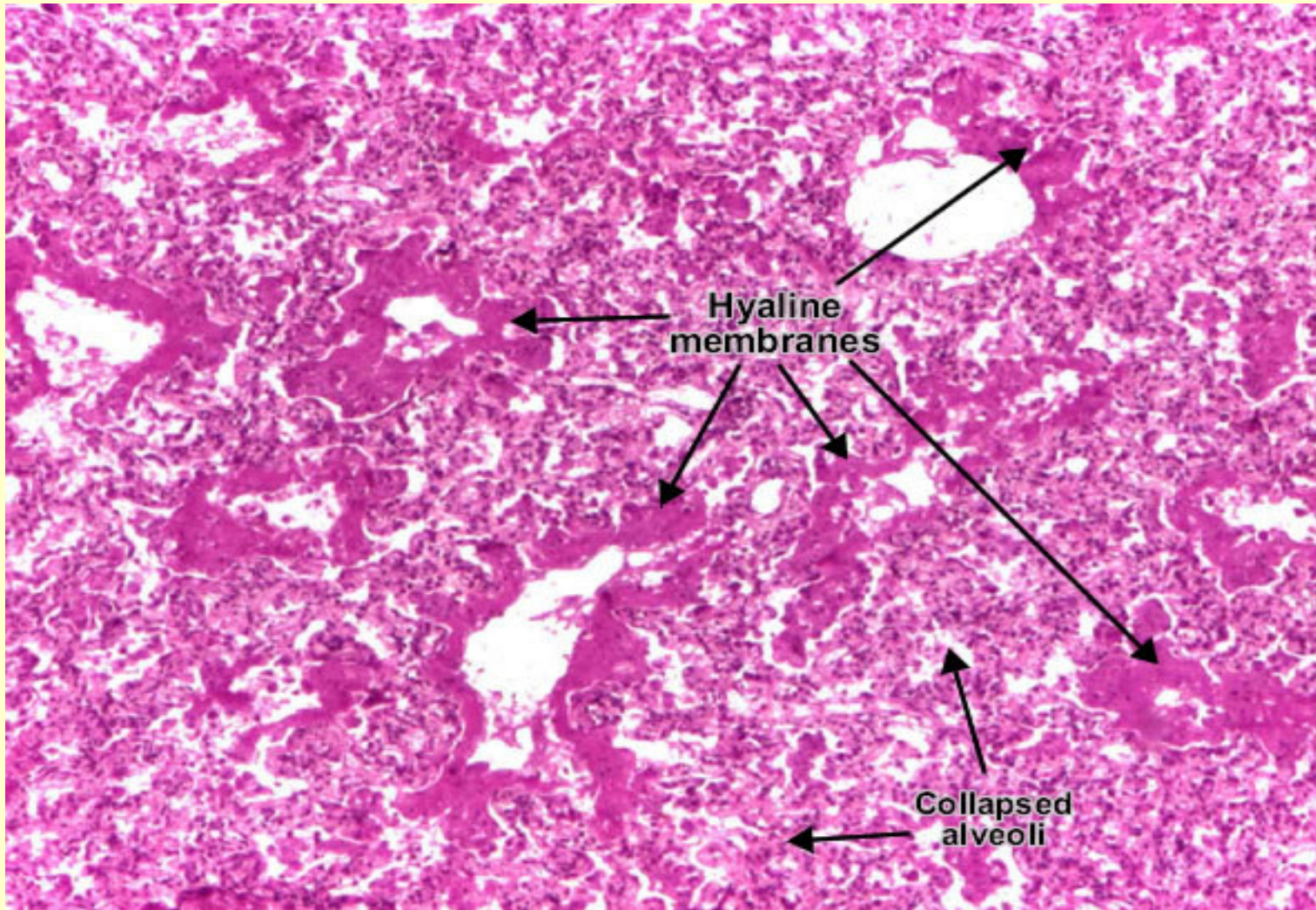
E.M.H. : Anatomía Patológica

- Déficit de surfactante :
 - Daño del alveolo
 - Descamación celular
 - Necrosis con exudado
 - Depósito de proteínas
 - Coloración hialina con hematoxilina-eosina .

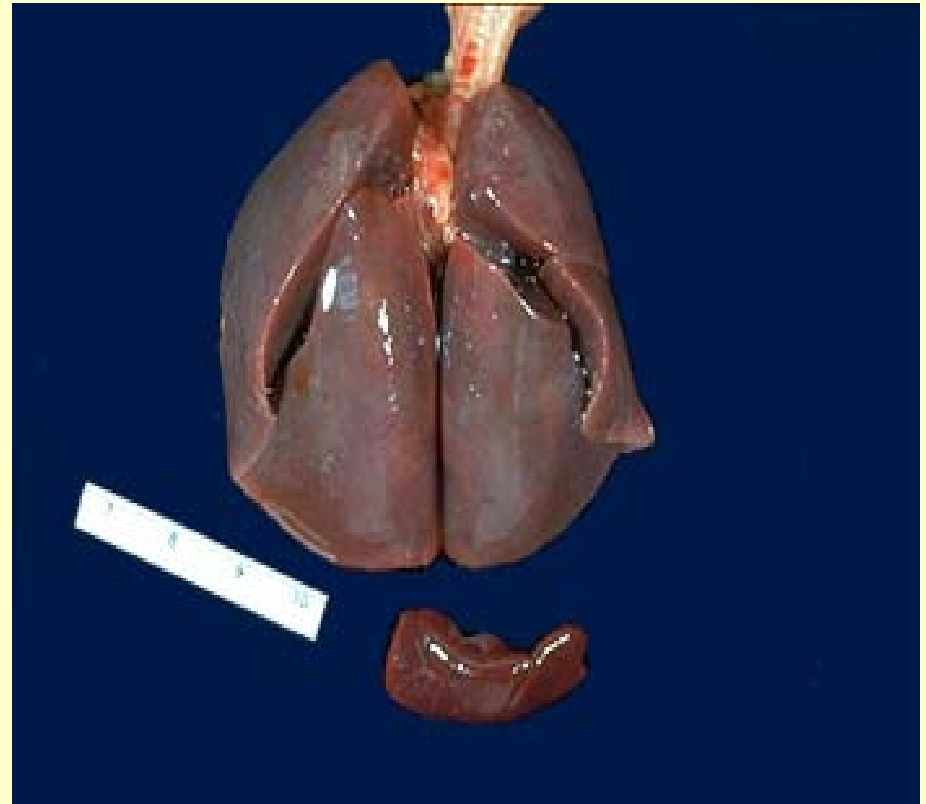
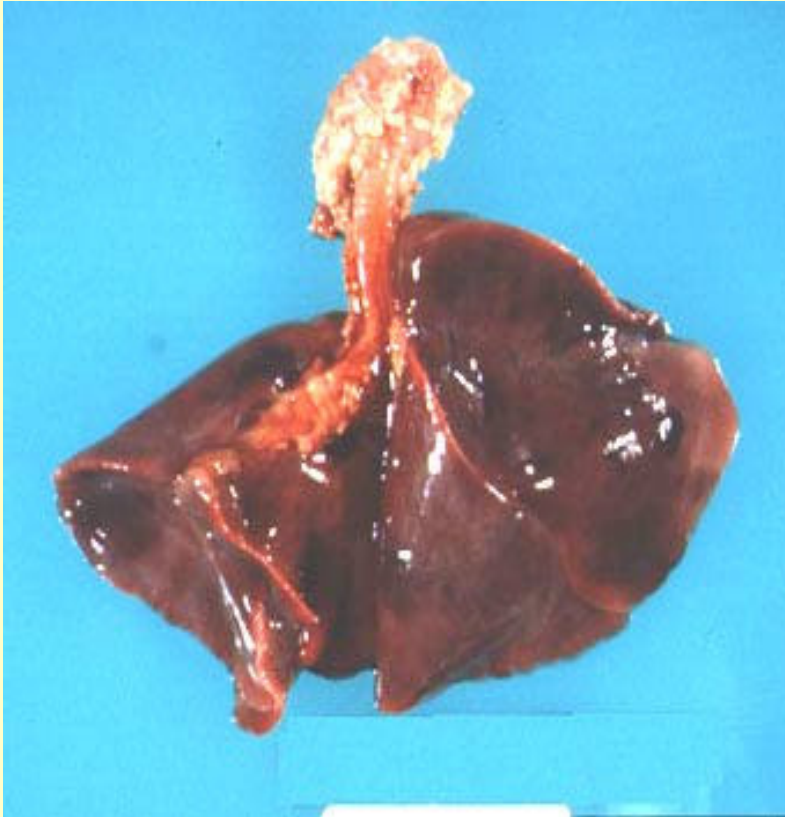
E.M.H. : Anatomía Patológica



E.M.H. : Anatomía Patológica



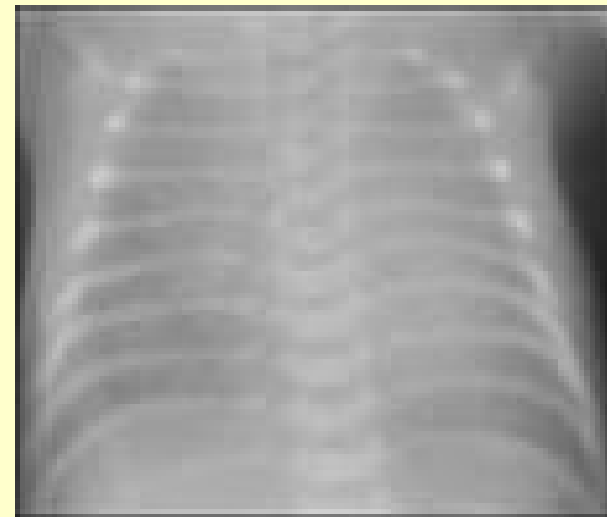
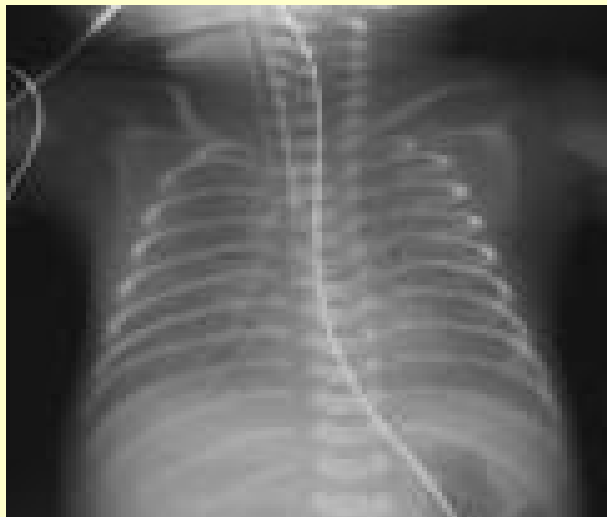
E.M.H. : macroscopía



E.M.H. : grados radiológicos

- * **Grado I o forma ligera:** Imagen reticulogranular muy fina, broncograma aéreo moderado que no sobrepasa la imagen cardiotímica y transparencia pulmonar conservada.
- * **Grado II o forma mediana:** Imagen reticulogranular extendida a través de todo el campo pulmonar y broncograma aéreo muy visible que sobrepasa los límites de la silueta cardíaca.
- * **Grado III o forma grave:** Los nódulos confluyen y el broncograma es muy visible. Aún se distinguen los límites de la silueta cardíaca.
- * **Grado IV o forma muy grave:** Opacidad torácica total. La distinción entre la silueta cardiotímica, diafragma y parénquima pulmonar está perdida.

E.M.H. : Rx



Surfactante :

- A partir de los pneumocitos tipo II .
- Comienza producción a partir de la semana 24 .
- En general, está presente en suficiente cantidad en los pulmones a partir de la semana 36 de EG .

Surfactante :

- Ensamblado y almacenado en los cuerpos lamelares del Neumocito II. Luego son transportados por exocitosis a la capa líquida del alvéolo.
- Forma la estructura llamada mielina tubular, principal fuente de la **monocapa**, que permite que los grupos acil-grasos hidrofóbicos de los fosfolípidos se extiendan hacia el aire mientras que las cabezas polares hidrofílicas lo hagan hacia el agua.
- Esta monocapa de surfactante disminuye la tensión superficial en la interfaz aire-líquido .

Surfactante :química

- **Composición :**

- Fosfolípidos** en un 80%

- (**fosfatidilcolina**, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol y fosfatidiletanolamina).

- Proteínas** en un 10% (proteínas del surfactante, SPs, conocidas como SP-A, SP-B, SP-C, SP-D y otras proteínas).

- Lípidos** en otro 10% (fundamentalmente colesterol).

“La fosfatidilcolina es la principal sustancia tensoactiva”.
Ausencia o deficiencia de alguna de las SPs lleva asociado cuadros de SDR de gran severidad.

Surfactante : química

- Las apoproteínas de surfactante son cuatro: **SP-A, SP-B, SP-C y SP-D.**
- **SP-A y SP-D** son hidrofílicas .
- **SP-B y SP-C** son hidrofóbicas.
- **SP-A** tiene una función regulatoria en la formación de la monocapa que reduce la tensión de superficie.
- **SP-B** promueve la adsorción de los fosfolípidos e induce la inserción de ellos dentro de la monocapa.
- **SP-C** estimula la inserción de los fosfolípidos .
- **SP-D** juegan un rol en la defensa contra patógenos inhalados

Evolución del Surfactante : era presurfactante

- **Manejo inicial** : mejoramiento de sistema ventilatorio ,con ingreso de concepto de peep y CPAP. (redujo mortalidad de 18/1000 en los 60 a 7/1000 en los 80).
- **Presurfactante** : preparados en aerosol de dipalmitoil-fosfatidil-colina (DPPC) ,sin resultados .Luego colocación de fosfatidil glicerol y lecitina en traquea con mejor resultado pero de menor cuantía que con preparados de extractos de surfactantes de animales .
Mejoramiento de técnicas ,logran obtener surfactantes a partir de tejido pulmonar animal y lavado broncoalveolar

Evolución del Surfactante :

- En 1980, Fujiwara et al. [32] : reportan primeros éxitos con el uso de surfactante de extracto de pulmón bovino homogeneizado .
- Schneider, Hallman and co-workers [33] : utilizan suspensión obtenida de líquido amniótico de RN a término en cesáreas electivas .
- Shennan and co-workers [36] : ensayos con extracto de pulmón de ternero .
- Comienza investigación de surfactante sintético

Evolución del Surfactante :

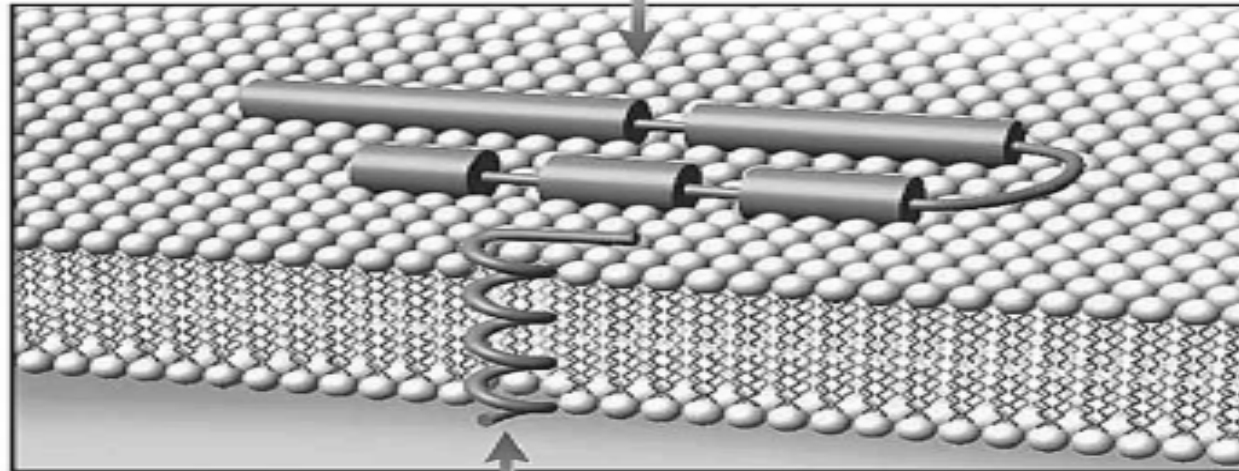
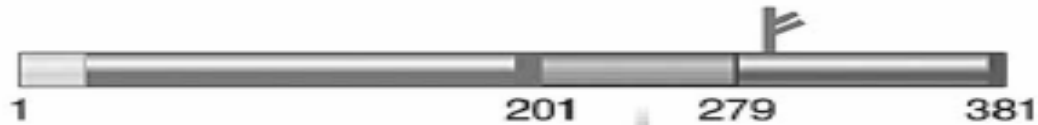
- Se descubren la presencia de apoproteínas :
 - SP-A** : aislado de LA humano y combinado con fosfolípidos s/éxito .
 - SP-B** : participa en la regulación intra y extracelular de surfactante .Su ausencia = SDR severo .(model of Clark et al. (48)).
 - SP-C** : similar función pero de menor magnitud.

Proteinas : B y C

1040

J. Mazela et al.

surfactant protein B precursor protein



Surfactant protein C precursor protein

Figure 2. Proteolytic processing and modelled membrane insertion of surfactant proteins B and C. Copyright © 2002 Massachusetts Medical Society. All rights reserved [50].

Tipos de surfactantes :

- **Humano:** Extraído de líquido amniótico de cesáreas programadas, es el más eficaz y el que sirve de patrón de referencia. Dada su escasa disponibilidad, su uso es muy limitado.
- **Natural modificado:** De origen animal (bovino o porcino), se le añade dipalmitoil-fosfatidil-colina y fosfatidil-glicerol. Tiene proteínas de origen animal (SP-B y C pero no SP-A), y hay varios preparados disponibles actualmente en el mercado.
- **Sintéticos:** Son mezclas de fosfolípidos con agentes dispersantes y antiagregantes, para facilitar la dispersión por el espacio alveolar: Están exentos de proteínas.

Tipos de surfactantes :

Table I. Surfactant preparations used clinically.

Brand name	Generic name	Source/constituents	Company
<i>Protein containing</i>			
Alveofact	SF-RI 1	Bovine-lung lavage	Boehringer Ingelheim (Germany)
BLES	Bovine lipid extract surfactant	Bovine-lung lavage	BLES Biochem (Canada)
Curosurf	Poractant alfa	Porcine-lung tissue	Chiesi Pharmaceuticals (Italy)
HL-10	–	Porcine-lung tissue	Dey, LP (USA)
Human amniotic fluid surfactant	NA	Human amniotic fluid at term	Leo Pharmaceutical (Denmark)
Infasurf	Calfactant CLSE	Bovine-lung (calf) lavage	University of California, San Diego, USA, University of Helsinki, Finland
Newfacten	–	Bovine-lung	Forest Pharmaceuticals (USA)
Surfacten	Surfactant-TA	Bovine-lung homogenate	Yuhan (Korea)
Surfaxin	Lucinactant	Synthetic (DPPC, POPG, PA, KL ₄ peptide)	Mitsubishi Pharma (Japan, Korea) Discovery Laboratories (USA)
Survanta	Beractant	Bovine-lung tissue	Abbott Laboratories (USA)
Venticute	rSP-C surfactant	Synthetic (DPPC, POPG, PA, rSP-C)	Altana Pharmaceuticals (Germany)
<i>Non-protein containing</i>			
Adsurf	Pumactant (ALEC: artificial lung-expanding compound)	Synthetic (DPPC, PG)	Britannia Pharmaceuticals (UK)
Exosurf	Colfosceril palmitate	Synthetic (DPPC, hexadecanol, tyloxepol)	GlaxoSmithKline (UK)

DPPC: dipalmitoylphosphatidylcholine; POPG: palmitoyloleoylphosphatidyl glycerol; PA: palmitic acid; rSP-C: recombinant human SP-C; PG: phosphatidylglycerol.

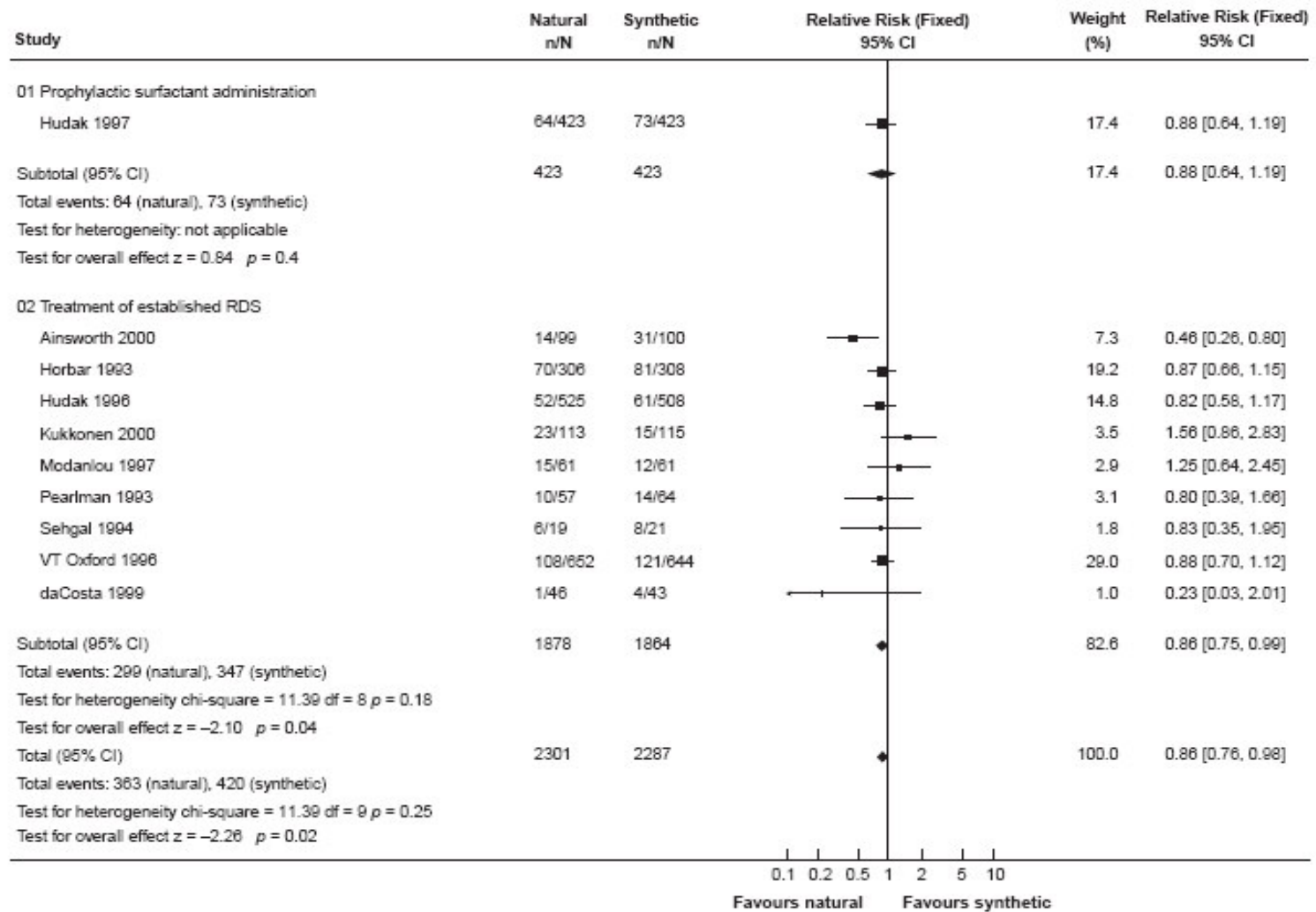


Figure 1. Meta-analysis data from Soll and Blanco demonstrate no decrease in the risk of mortality associated with the prophylactic use of Infasurf in preventative trials (relative risk (RR) 0.88, 95% confidence interval (CI) 0.64, 1.19; risk difference -0.02 , 95% CI -0.07 , 0.03) and a marginal reduction in the risk of mortality from treatment trials (typical RR 0.87, 95% CI 0.75, 0.99; typical risk difference -0.02 , 95% CI -0.05 , 0.00). Copyright © Cochrane Library, reproduced with permission [38].

Sintéticos (KL4) v/s naturales

- Problemas inmunogénicos .
- Mediadores pro-inflamatorios .
- Transmisión agentes infecciosos .
- Algunos autores publicaron hallazgo de anticuerpos contra SP-B en prematuros tratados con surfactante animal .

(no demostrado en el uso de Survanta).

Se investiga la producción de anticuerpos con surfactante con KL 4 por via s.c.sin resultados .

(K = Lisina / L = Leucina)

Surfaxin : Lucinactant

- Disminuyó PMVA e I02 ,además de incrementar tensión de O2 arterial/alveolar.
- Sin evidencia de inmunosensibilidad testeado a los 28 días .
- Estudio comparativo con Curosurf : sin significancia en general excepto menor mortalidad a los 28 días .
- **Moya and colleagues** [86] con Exosurf : superior y comparable con Survanta en los resultados de las primeras 24 hrs.

Superior en resultados en relación a mortalidad a los 14 días de vida .

Superior a Exosurf resultados a los 28 días o 36 semanas de edad corregida

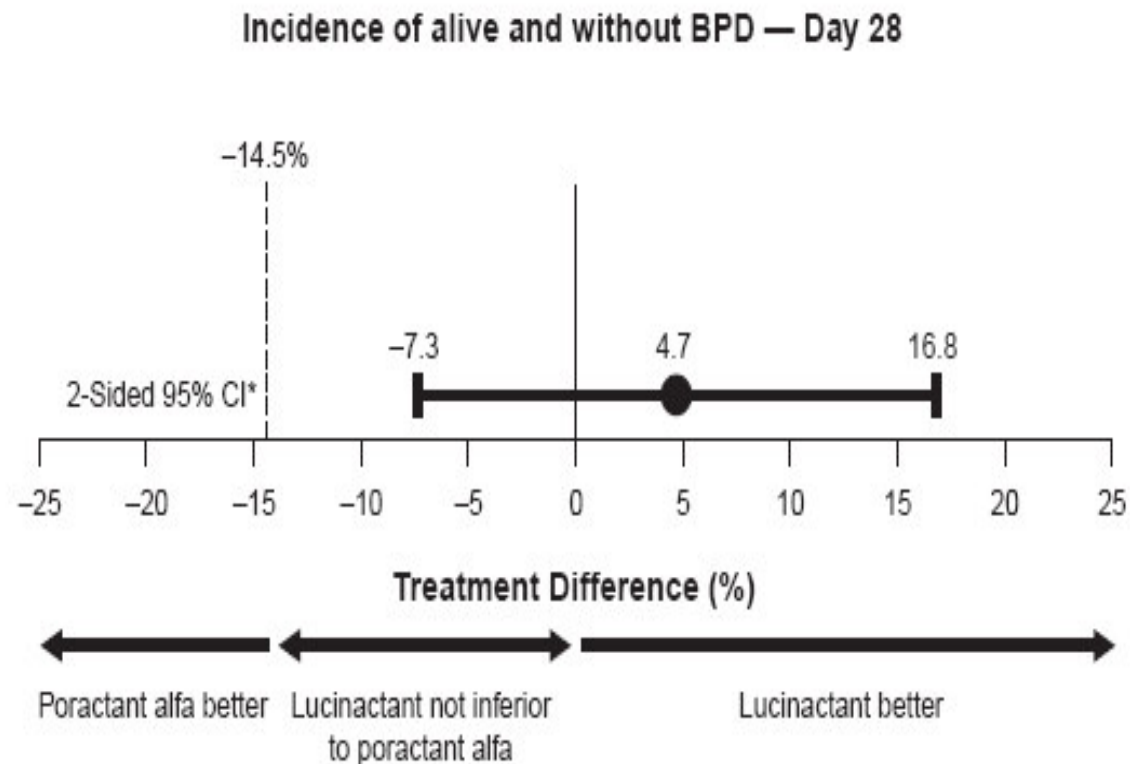


Figure 3. Treatment differences, with 95% confidence intervals (CIs), for the incidences of being alive and without BPD at 28 d for lucinactant versus poractant alfa. The pre-specified boundary of the non-inferiority margin was -14.5% . The absolute difference observed was 4.7% . The lower margin of the 95% CI for the treatment difference between lucinactant and poractant alfa, tested with a two-sided α of 0.05, was -7.3% ; the lower limit of the 99% CI was -11.0 (not shown). Both values were above the pre-specified non-inferiority margin of -14.5% . Reproduced with permission [85].

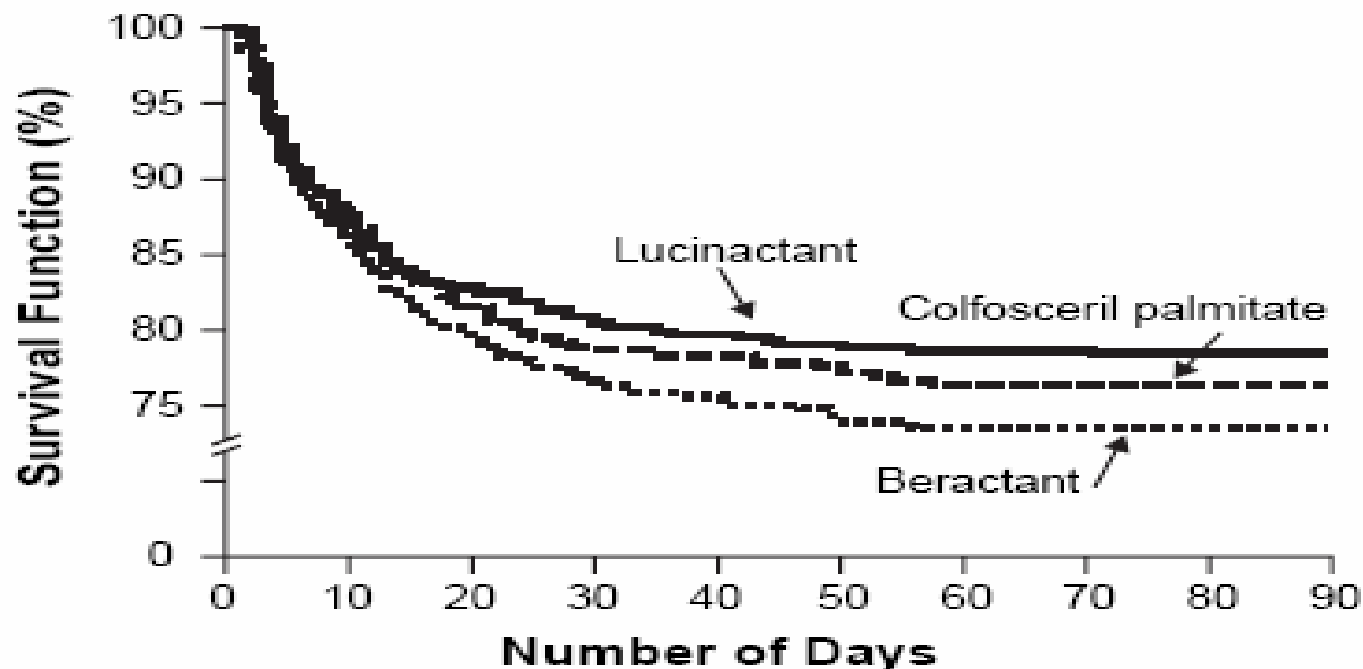


Figure 5. All-cause mortality rates for the duration of the follow-up period. Kaplan-Meier survival plots through a follow-up period extending to 36 wk postmenstrual age (PMA) for infants treated with lucinactant, colfosceril palmitate and beractant are shown. The all-cause mortality rates at 36 wk PMA were 111 of 527 infants (21.1%) for lucinactant, 121 of 509 infants (23.8%) for colfosceril palmitate and 68 of 258 infants (26.4%) for beractant (odds ratio (OR) according to pre-specified logistic regression: 0.80; 95% confidence interval (CI): 0.58–1.11; $p=0.182$, for lucinactant versus colfosceril; OR: 0.67; 95% CI: 0.45–1.00; $p=0.051$, for lucinactant versus beractant). Reproduced with permission [86].

Empleo de surfactante :

- **Surfactante profiláctico:** administrado en la sala de partos pudiendo ser desde antes del inicio de la ventilación hasta los primeros 20 minutos de vida en recién nacidos con alto riesgo de desarrollar enfermedad de membrana hialina, es decir, aquellos menores de 30 semanas de gestación .
- **Surfactante precoz :**administrado dentro de las dos horas de nacer a recién nacidos intubados por dificultad respiratoria disminuye la incidencia del neumotórax, enfisema intersticial, enfermedad pulmonar crónica y la mortalidad neonatal sin mayores riesgos comparado con el uso profiláctico .
- **Surfactante de rescate :** en aquellos recién nacidos con enfermedad de membrana hialina establecida que cumplan con los criterios de uso de surfactante, que como regla general tienen un requerimiento de oxígeno que supera el 40 % asociado a otros hallazgos clínicos y radiológicos consistentes con el diagnóstico de enfermedad de membrana hialina .

Empleo de surfactante :

- **Ultimos metaanálisis muestran que el empleo profiláctico en menores de 30 semanas de EG reducen la mortalidad, tanto precoz como tardía ,incidencia de SDR ,neumotórax, y enfisema intersticial.**
- **No hay diferencias en cuanto a la presencia de DAP, enterocolitis necrotizante, retinopatía de la prematuridad, hemorragia intraventricular severa .**
- **La revisión Cochrane de 2001 indica que, por cada 100 niños tratados profilácticamente, se evitan dos neumotórax y cinco muertes .**
- **Por otro lado, el empleo profiláctico del surfactante en todos los menores de 32 semanas de EG, supondría tratar a dos veces más niños que si se empleara el surfactante como tratamiento de rescate.**

Surfactante y ventilación :

- Disminución de la compliance pulmonar y de la capacidad residual funcional.**
- El surfactante mejora la oxigenación rápidamente debido a que mejora la capacidad residual funcional y se reclutan zonas atelectásicas.**
- Mejora el volumen pulmonar y hace que aumente la superficie disponible para el intercambio gaseoso.**
- Por el contrario, los cambios en la compliance ocurren más gradualmente.**
- Importante saber interpretar estos cambios para poder iniciar de forma precoz el descenso de los parámetros programados en el respirador y evitar en la medida de lo posible el daño secundario que éste produce.**

Surfactante y ventilación :

- **No invasivo:** los recién nacidos con una enfermedad de membrana hialina se pueden beneficiar del uso precoz de CPAP nasal. En prematuros, administración precoz de CPAP nasal redujo la incidencia de falla de la terapia (ventilación asistida o muerte) y la mortalidad en el grupo de más de 1500 grs. de peso al nacer . No hay evidencias de que el uso profilactico de CPAP nasal sea beneficioso en el prematuro de muy bajo peso de nacimiento .
- La extubación precoz tras administración de surfactante (ya sea profiláctico o de rescate) a CPAP, además de disminuir los días de ventilación mecánica con su consiguiente daño, parecen disminuir los días de oxigenoterapia y la DPB (necesidad de oxígeno a las 36 semanas de EG).
- **FiO₂ superior al 50-60%, apneas y/o pH inferior a 7,25 con PaCO₂ elevada(> 60 mmHg) se considerará fracaso de la extubación .**

Surfactante y ventilación :

- **Ventilación mecánica convencional: existen numerosas modalidades de asistencia respiratoria tanto convencional (SIMV, A/C, VG, PS, etc.) como de alta frecuencia. Sin embargo, hasta el momento, ningún estudio ha demostrado, con potencia estadística suficiente, que una modalidad sea claramente superior a otra .**

(se tiende al manejo con presión inspiratoria máxima(PIM) y tiempos inspiratorios bajos, presión al final de la espiración (PEEP) entre 3 y 6 cm de H₂O y frecuencias respiratorias altas para tratar de “sincronizar” el respirador a la frecuencia espontánea del niño y mantener un adecuado volumen minuto.)

Surfactante más ventilación :

- **Ventilación de alta frecuencia :**

-Electiva: se ha descrito disminución de la incidencia de enfermedad pulmonar crónica en neonatos ventilados electivamente en ventilación de alta frecuencia, aleatorizados en el momento de requerir ventilación mecánica, pero con un aumento significativo de las incidencias de hemorragia intraventricular grados 3 y 4 y de leucomalacia periventricular, por lo que no se recomienda su uso en forma electiva .

-De rescate: no existe evidencia de que la ventilación de alta frecuencia utilizada como terapia de rescate sea beneficiosa en prematuros con respecto a la incidencia de enfermedad pulmonar crónica .(La mayoría de las unidades españolas, se emplea la ventilación de alta frecuencia como terapia de rescate cuando la ventilación convencional falla o se complica con escape aéreo.)

Complicaciones por surfactante :

- Mecánicas : por obstrucción de TET ,con hipoxia transitoria y bradicardia .
- Daño pulmonar por barotrauma y volutrauma .
- Escapes aereos : enfisema intersticial, neumotorax .
- Cambios hemodinámicos intra y extrapulmonares con sus respectivos shunts ,por disminución de resistencia vascular pulmonar .

FIN