



SURFACTANTES Y OTROS FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA PATOLOGÍA RESPIRATORIA NEONATAL

INTRODUCCIÓN:

Al nacer, los mamíferos experimentan el paso de una respiración placentaria a una pulmonar. El aire atmosférico sustituye al líquido pulmonar fetal, estableciéndose una interfase aire-líquido en los alvéolos. Esta transición es posible porque la presencia de surfactante pulmonar mantiene una mínima tensión superficial en la interfase alveolar, facilitando la respiración.

En el recién nacido prematuro, con edad gestacional inferior a 36 semanas, el pulmón es inmaduro y carece de surfactante. Por ello, no se establece una adecuada capacidad residual funcional, apareciendo frecuentemente un cuadro de dificultad respiratoria conocido como síndrome de dificultad o “distrés” respiratorio (SDR). Su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional del recién nacido. En Estados Unidos aproximadamente el 20% de los prematuros nacidos a las 30-32 semanas de gestación padecen SDR, observándose un incremento importante de esta frecuencia, hasta el 60-80%, en los neonatos de 26-28 semanas de gestación.

El SDR del recién nacido es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en prematuros. Sus formas agudas incluyen membrana hialina y taquipnea. La cronificación del distrés respiratorio conlleva a la displasia broncopulmonar.

El surfactante cumple asimismo otras funciones, tales como prevenir el edema pulmonar, la infección y las lesiones pulmonares causadas por sustancias tóxicas.

El surfactante natural

El surfactante es secretado de forma masiva en el momento del nacimiento, con el inicio de la respiración, expandiéndose rápidamente y formando una película entre el aire y el líquido alveolar. En cuanto a su composición (Tabla 1), el surfactante pulmonar es una mezcla compleja de fosfolípidos (85%), lípidos neutros (5%), apoproteínas A, B y C (5%) y otros compuestos diversos (5%). La mayoría de los lípidos en el surfactante pulmonar son fosfolípidos altamente polarizados, en particular la fosfatidilcolina. Estos actúan disminuyendo la tensión superficial entre el aire y el alvéolo, evitando así el colapso alveolar. Se han identificado tres proteínas relacionadas con el surfactante – *proteínas de surfactante* – así denominadas por que producen el efecto tensoactivo. Aunque no esté del todo clara la función de estas proteínas, las mismas pueden jugar un papel crítico en la función del surfactante facilitando su adsorción a la superficie alveolar, diseminación y reciclaje.

Fosfolípidos	85%
Dipalmitoilfosfatidilcolina	
Fosfatidiletanolamida	
Fosfatidilglicerol	
Proteínas	5%
Lípidos neutros	5%
Otros	5%

Tabla 1. Composición del surfactante

Comité de Redacción de “The Pharmaceutical Letter”:

Gloria Alba (FCH) • Joan Altimiras (FCH) • Manel Ballester (Cardiólogo) • Josep Barrio (Infectólogo) • Xavier Bonafont (FCH) • Joaquim Bonal (FCH) • Patricia Bravo (FCH) • Neus Caelles (FCC) • Daniel Cardona (FCH) • Federico Castillo (FCH) • Isabel Castro (FCH) • Anna Clopés (FCH) • Alfonso Domínguez-Gil (Catedrático Universidad de Salamanca) • Rosa Farré (FCH) • M.^a José Faus (Prof. Titular Universidad de Granada) • Benet Fité (FCC) • Jordi Foncuberta (Hematólogo) • Miquel Franco (Internista) • Pilar Gascón (FCC) • José Ibáñez (FCC) • Francesc Jané (Farmacólogo Clínico) • Rosa Jordana (FCC) • Fernando Fernández Llimós (FCC) • Milagros García (FCH) • M.^a Antonia Mangués (FCH) • Francisco Martínez (FCC) • Indro Mattei (FCC) • Lluís Mendarte (FCH) • Josep Monterde (FCH) • M.^a Estela Moreno Martínez (FCH) • Margarita Ramoneda (FCC) • M.^a Luisa Sala (FCH) • Joaquim Sanchís (Neumólogo) • Amparo Santamaría (Hematóloga) • Laura Tuneu (FCH) • Guillermo Vázquez (Internista e Intensivista)

(FCH) = Farmacéutico Clínico Hospitalario – (FCC) = Farmacéutico Clínico Comunitario

El ciclo vital metabólico del surfactante es complejo (Fig. 1). El surfactante se sintetiza en el retículo endoplasmático del neumocito tipo II, se transfiere al aparato de Golgi y luego al corpúsculo de Vater-Pacini, siendo secretado hacia la superficie alveolar. La secreción está mediada tanto por factores químicos (agentes adrenérgicos, colinérgicos, prostaglandinas) como por factores mecánicos (insuflación pulmonar). No se ha podido comprender bien el metabolismo del surfactante tras la liberación dentro del alvéolo. Está claro que hay diferentes formas físicas de surfactante en el alvéolo, desde capas densas hasta una red finamente reticulada (mielina tubular). Se desconoce la importancia fisiológica de las mismas.

El surfactante es secretado y reemplazado rápidamente durante el ciclo respiratorio. Cada hora se reemplaza hasta un 30% del pozo alveolar de surfactante. El mecanismo de depuración del surfactante parece que se produce por absorción por macrófagos o reciclaje en los neumocitos de tipo II.

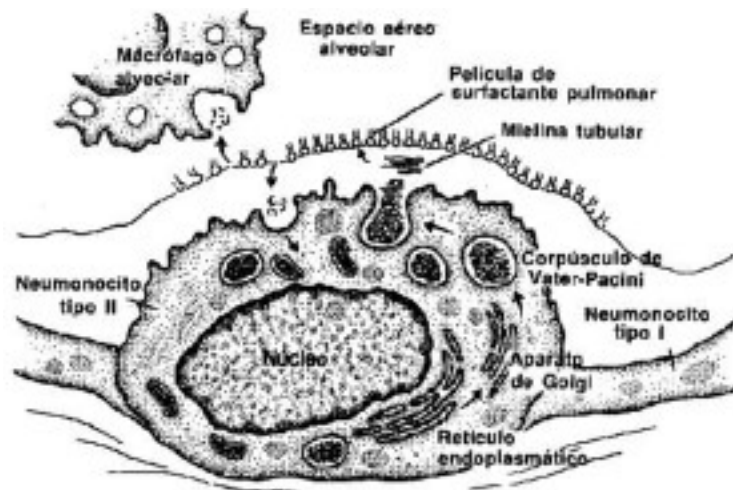


Figura 1. Diagrama esquemático que representa el ciclo metabólico del surfactante pulmonar. El surfactante se sintetiza en el retículo endoplasmático de los neumocitos tipo II. Es transferido entonces al aparato de Golgi, de allí al corpúsculo de Vater-Pacini, siendo secretado luego hacia el espacio aéreo alveolar. El surfactante pulmonar forma una capa simple en el espacio aéreo. La reabsorción puede producirse en los neumocitos tipo II o en los macrófagos alveolares.

Déficit de surfactante. Fisiopatología.

El déficit de surfactante puede estar motivado por varias causas. Las más importantes son el déficit de síntesis (por inmadurez pulmonar), inhibición de la síntesis (por hipoxia, acidosis, hipovolemia o hipotermia), ausencia de precursores, inhibición del surfactante existente intraalveolar y aclaramiento del surfactante de los alvéolos aumentado.

La interfase aire-líquido de la película de agua que cubre el alvéolo aumenta la tensión superficial induciendo el cierre del alvéolo si la cantidad de surfactante es inadecuada. La actividad pulmonar está disminuida y el esfuerzo para inflar los pulmones rígidos está aumentado. Esta función se encuentra aún más comprometida en el neonato prematuro debido a que sus costillas son más fácilmente deformables. Los esfuerzos de respiración conllevan a retracciones esternales profundas pero la entrada de aire es insuficiente si las costillas están deformadas con relación a los pulmones. El déficit de surfactante pulmonar produce colapso, originando atelectasia difusa y alteraciones en el intercambio de gases. Evolucionan hacia la producción de fibrina que origina la membrana hialina.

Inmediatamente después del nacimiento, el SDR se manifiesta por taquipnea, retracciones esternales, cianosis, ruido espiratorio, taquicardia, aleteo nasal e incremento de los requerimientos de oxígeno. Como consecuencia se produce fatiga con hipoventilación e hipercapnia. El déficit de O_2 y el incremento de CO_2 conducen a una acidosis metabólica. Durante las primeras 48 horas, suele presentarse retención de líquidos, edema y oliguria.

El 20 a 50% de los neonatos con SDR desarrolla Displasia Broncopulmonar.

Los factores que afectan la gravedad e incidencia de SDR son:

- Asfixia e hipoxia perinatal
- Prematuridad
- Estrés perinatal
- Mantenimiento del ductus arterioso fetal
- Diabetes Mellitus materna
- Acidosis

El surfactante exógeno

El surfactante exógeno se usa tanto para la prevención del SDR en prematuros de alto riesgo (generalmente con menos de 30 semanas de gestación) como para el tratamiento de niños con SDR declarado.

Según su origen, el surfactante exógeno puede ser natural, natural modificado, y sintético (tabla 2). Éste no intenta reproducir exactamente la composición del surfactante natural, sino imitar lo mejor posible sus propiedades físico-químicas. Son productos extractivos, derivados de pulmón porcino o bovino, o bien preparados sintéticos. Todos están compuestos fundamentalmente de fosfolípidos (sobre todo dipalmitoil-fosfatidil-colina).

Composición	Especialidad	Presentación	Dosis inicial
Sintético (Colfoscerilo)	Exosurf	108 mg/ 8 ml	67,5 mg/Kg (puede repetirse a las 12 h)
Natural porcino	Curosurf	120 mg/ 1,5 ml 240 mg/ 3 ml	100 – 200 mg/Kg (puede repetirse a las 12 h)
Natural bovino	Survanta	200 mg/ 8 ml	100 mg/Kg (pueden administrarse hasta 4 dosis, con intervalo mínimo entre dosis de 6 h)

Tabla 2. Preparados de surfactante comercializados en España.

Los ensayos clínicos hechos con surfactantes difieren bastante en cuanto a protocolo y condiciones de administración, no permitiendo los primeros estudios realizadas comparaciones directas de eficacia de los surfactantes, hecho atribuible a una serie de factores. El modo de administración y la naturaleza del surfactante mejoró sin embargo con los estudios más recientes. Por otro lado, los investigadores son hoy conscientes de la importancia de documentar la inmadurez de la función pulmonar de los bebés incluidos en sus estudios y que la instauración de dosis adicionales de surfactante puede ser beneficiosa en algunos casos. La profilaxis parece ser beneficiosa en los neonatos prematuros con riesgo de padecer SDR. El tiempo que transcurre entre el momento del nacimiento y el inicio de la terapia con surfactante parece ser también un factor importante en el desarrollo de los síntomas y complicaciones del SDR. Se han obtenido sin embargo buenos resultados con la administración de surfactante 12 horas tras el parto.

La administración de surfactante ha demostrado disminuir el número de prematuros que desarrollan DBP y mejorar la supervivencia.

Existen muchos ensayos clínicos publicados y otros en marcha con los distintos preparados de surfactante para acabar de definir su lugar en la prevención y tratamiento del SDR y sobretodo para conocer los efectos a largo plazo, tanto del surfactante sintético como del natural. El surfactante natural presenta el riesgo de contaminación con proteínas o microorganismos que pudieran producir alteraciones inmunológicas, infecciones u otros problemas posteriores.

En la terapia de reemplazo con surfactante, en el momento actual, y a pesar de que la experiencia mundial es importante, aún existen puntos por esclarecer:

- No está definido cual es el agente ideal, ni la dosis, ni la frecuencia óptima de utilización del surfactante. En los ensayos clínicos realizados se describen pautas de dosificación que van desde 25 hasta 200 mg/Kg.
- La respuesta a la primera dosis de surfactante normalmente es transitoria y a veces se requieren más dosis. El número de dosis también varía según los protocolos.
- El momento óptimo para iniciar el tratamiento parece que es cuando se manifiestan los primeros síntomas de SDR y se suele reservar la profilaxis para los pacientes de muy alto riesgo. En caso de profilaxis la dosis de surfactante debe administrarse lo antes posible después del nacimiento, preferiblemente los primeros 15 minutos.
- La respuesta al surfactante es variable, sobretodo en prematuros de menos de 750 g de peso.

Varios ensayos clínicos y los metaanálisis realizados han llegado a las siguientes conclusiones:

- La terapia con surfactante supone una mejoría espectacular de la oxigenación, distensibilidad pulmonar y de la capacidad residual funcional. La mortalidad se reduce en un 30-40% a los 28 días.
- La administración prenatal de corticosteroides a la madre ha demostrado efectos sinérgicos beneficiosos en los niños que reciben surfactante.
- La respuesta al surfactante aparece a los 30 minutos de su administración. La respuesta máxima se puede observar transcurridas 3-4 horas. Después de su instilación el surfactante se distribuye rápidamente por los lóbulos pulmonares, vías aéreas distales y espacios alveolares.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas durante la terapia son muy escasas, siendo la apnea la más frecuente. Durante la administración puede producirse bradicardia. También se ha descrito incremento de infecciones nosocomiales, persistencia del ductus arterioso fetal y hemorragia pulmonar. Aunque se discute que estas complicaciones aparezcan en niños que sin el surfactante no hubieran sobrevivido.

A pesar de su naturaleza proteica no se han descrito reacciones de hipersensibilidad.

Durante la administración de surfactante se requiere monitorización continua de la frecuencia cardíaca y oxigenación arterial que debe mantenerse tras la administración del fármaco.

Administración de surfactante

La administración del surfactante se realiza por instilación directa en la tráquea, a través de un catéter insertado en el tubo endotraqueal.

Tras la instilación es necesario que el niño se ventile manualmente mediante un ambú para permitir una distribución uniforme. A continuación el niño puede conectarse de nuevo al respirador.

Los viales de surfactante deben conservarse en frigorífico a una temperatura de 2-8 °C. Antes de la administración, debe dejarse el vial a temperatura ambiente o atemperar en la mano e invertirse varias veces hasta conseguir una suspensión uniforme, evitando la formación de espuma.

Terapia complementaria

El objetivo terapéutico más importante es la prevención o minimización de la gravedad del SDR. Los métodos que disponemos para ello son los siguientes:

- Cuidados maternos y neonatales durante el parto para disminuir los episodios de hipoxia.
- Retrasar la amenaza de parto prematuro (con tocolíticos) para permitir la maduración pulmonar fetal.
- Acelerar la maduración pulmonar y producción de surfactante en el feto mediante la administración de corticoides a la madre.
- Administrar surfactante exógeno al recién nacido.

La administración de glucocorticoides (dexametasona o betametasona) a la madre al menos 24 horas antes del parto ha demostrado reducir la incidencia de SDR en neonatos de edad gestacional inferior a 34 semanas, ya que los glucocorticoides parecen relacionados con un incremento de producción de surfactante pulmonar fetal mediado por inducción enzimática. Además, la síntesis de surfactante también parece verse afectada por la administración materna de hormonas tiroideas, hormona liberadora de tirotropina, estrógenos, prolactina, catecolaminas, insulina, hormona corticotropa, factor de crecimiento epidérmico, factor de fibroblastos neumocíticos, agonistas colinérgicos y prostaglandinas.

Hasta la aparición del surfactante exógeno, el tratamiento era de soporte para compensar la acidosis, estabilización hemodinámica, suplementos de oxígeno y ventilación mecánica.

Tanto la administración de corticosteroides a la madre como la administración de surfactante exógeno al neonato, así como el disponer de sistemas de ventilación asistida cada vez más sofisticados, han supuesto un gran avance y mejoría en la morbilidad y mortalidad del prematuro por patología respiratoria.

El SDR establecido requiere suplemento de oxígeno y ventilación mecánica (VM). El objetivo de la VM es mantener una PaO₂ entre 50-70 mm Hg y el pH entre 7.28-7.40. Para prevenir las complicaciones de la VM se administran sedantes (benzodiazepinas y barbitúricos) y relajantes musculares (pancuronio).

Si hay acidosis metabólica debe corregirse con bicarbonato sódico.

La gravedad del SDR se correlaciona con la presencia de factores que causan edema pulmonar. Debe controlarse la fluidoterapia para prevenir el edema pulmonar y minimizar el riesgo de apertura del ductus arterioso, lo cual incrementaría la necesidad de altas presiones de oxígeno a través de la ventilación mecánica. A veces se requiere dopamina para revertir la hipotensión presente en neonatos con SDR.

Existe controversia en la administración de diuréticos para disminuir la carga de fluidos, ya que en el curso normal del SDR se produce una diuresis espontánea e importante a las 48-72 horas de vida. Los diuréticos no disminuyen la incidencia de Displasia Broncopulmonar y pueden provocar la persistencia del ductus arterioso fetal, por lo tanto no se recomienda su uso rutinario, sólo en casos de sospecha de edema debe administrarse de forma puntual.

Monitorización del neonato con distrés respiratorio

Los parámetros que deben valorarse para evaluar la terapéutica del paciente con distrés respiratorio son:

- Presión sanguínea: con el objetivo de mantener la TA sistólica.
- Gases arteriales: mantener PO₂ entre 50 -70 mm Hg y pH entre 7,28-7,40.
- Oxigenación adecuada (> 89%).
- Parámetros de ventilación mecánica: disminuir su utilización lo antes posible, después de la administración de surfactante.
- Controles radiológicos: para observar mejoría de la imagen.
- Control de los efectos adversos del surfactante.

Displasia broncopulmonar

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad multifactorial, consecuencia de la prematuridad, alteración pulmonar, déficit nutricional, sobrecarga de fluidos, toxicidad por oxígeno y ventilación mecánica con presión positiva. Es la patología crónica respiratoria más frecuente que se presenta en lactantes tratados largos períodos de tiempo con oxígeno y ventilación asistida.

La prevención de la DBP consiste en evitar la aparición o persistencia del SDR, ya que su cronicidad evoluciona a DBP.

El tratamiento es básicamente sintomático y se basa en:

1. Ventilación mecánica para mantener el intercambio de gases adecuado.
2. Suplementos de oxígeno durante semanas o meses, después de la extubación puede administrarse por cánula nasal.
3. Fluidoterapia: mantener la hidratación y diuresis adecuadas. Puede ser necesario mantener restricción hídrica para evitar congestión y edema pulmonar y prevenir insuficiencia cardíaca.

4. Farmacoterapia:

- *diuréticos*: para control del edema pulmonar y disminuir la resistencia de las vías aéreas puede requerirse furose-mida, espironolactona o tiazidas.
- *suplementos de electrolitos*: si se alteran con los diuréticos.
- *broncodilatadores*: habitualmente se añaden cuando el niño no responde a los diuréticos solos, o como terapia cró-nica en lactantes con frecuentes agudizaciones de distrés respiratorio. Los diuréticos tienen un efecto beneficioso y aditivo con la teofilina y cafeína.
- *agonistas beta-2-adrenérgicos*: son los broncodilatadores más potentes y administrados por vía inhalada o nebuliza-da presentan pocos efectos adversos. Puede añadirse ipratropio inhalado o nebulizado, esta combinación tiene efec-tos aditivos para disminuir el tono muscular bronquial en estos neonatos.
- *metilxantinas*: teofilina y cafeína disminuyen de manera efectiva la apnea neonatal, y mejoran la DBP, tanto por su efecto broncodilatador, como por su efecto diurético. Requieren monitorización de niveles plasmáticos por su estre-cho margen terapéutico.
- *digoxina*: cuando se presenta insuficiencia ventricular derecha e hipertensión pulmonar. Requiere monitorización de niveles plasmáticos por su estrecho margen terapéutico.
- *nutrición*: es imprescindible un adecuado aporte de calorías (120-150 cal/Kg/día) con suficiente cantidad de proteí-nas para asegurar el crecimiento y desarrollo del recién nacido. Si no puede alimentarse al neonato por vía oral deberá darse la dieta por vía parenteral.
- *transfusiones sanguíneas*: a veces necesarias para reemplazar las pérdidas.
- *eritropoyetina*: para el tratamiento de la anemia del prematuro puede ser útil la administración de eritropoyetina durante un período aproximado de un mes. Su administración evita en muchas ocasiones las transfusiones sangui-neas, o por lo menos las disminuye. Mejora la sintomatología respiratoria por mejorar la oxigenación.
- *corticosteroides*: varios estudios han demostrado que el uso de dexametasona, durante cortos períodos de tiempo, puede aliviar los síntomas de la DBP, disminuyendo la necesidad de ventilación mecánica, aunque sus beneficios a largo plazo están controvertidos. En un intento de conseguir los máximos beneficios y los mínimos riesgos de la cor-ticoterapia hay autores que recomiendan su administración por vía inhalatoria.
- *estimulación y terapia física*: puede ser necesario en muchos casos.

Consejos al paciente

- Cuando un niño con DBP se va de alta del hospital, los padres deben saber valorar el patrón respiratorio del hijo en cuanto a frecuencia, ritmo, retracciones y coloración.
- Si requiere oxígeno domiciliario debe instruirse sobre el modo de administrarlo a través de una cánula nasal.
- Administración de fármacos (diuréticos, digoxina, teofilina, corticosteroides y/o sedantes): explicar a los padres o tuto-res sus efectos adversos, que hacer si aparecen, advertencias necesarias respecto a dosis, frecuencia y forma de admi-nistración, que hacer en caso de olvido o vómito de alguna dosis y la monitorización que requiere cada uno de ellos.
- Consejos sobre requerimientos nutritivos (alto poder calórico) y control del peso (ganancia de peso ideal: 20-30 g/Kg/día).

BIBLIOGRAFÍA

- Allué X. Antiinflamatoris hormonalis i no hormonalis. But Soc Cat Pediatr 1995; 55: 28-29.
- Cadime. Surfactante pulmonar - Síndrome de Distrés Respiratorio. Boletín Terapéutico Andaluz. 1993; 9 (3): 1-2.
- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2001: 2058-9.
- Clotz MA. Bronchopulmonary Dysplasia in Young LIY, Koda-Kimble AM, Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 6th Ed. 1995: 98. 1-4.
- Disturbances in newborns and infants. Respiratory Disorders in Beers M, Berkow R. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17th Ed. 1999. <http://www.merck.com/>.
- Drugdex Information System. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado. Drug consult on Surfactant Therapy of Respiratory Distress Syndrome and Hyaline Membrane Disease. Vol 107; 2001.
- Drugdex Information System. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado. Monografías: Beractant, Calfactant, Colfosceril. Vol 107; 2001.
- Drugs used in Bronchial Disorders in AMA Drug Evaluations 1995: 542-4.
- Farré R. Patología respiratoria del prematuro: síndrome de distrés respira-torio y displasia broncopulmonar en Bonal J. Farmacia Clínica. Ed Sintesis SA, Madrid 1999; 1: 147-154.
- Figueras i Aloy J. Tractament substitutiu: administració de surfactant al nadó amb dificultat respiratòria. But Soc Cat Pediatr 1995; 55: 30-3.
- Gal P, Watling SM. Respiratory Distress Syndrome in Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic approach. 3rd Ed. 1997: 615-33.
- Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, Glick C, Brown D, Lopez S et al. High-versus Low-Threshold Surfactant Retreatment For Neonatal Respiratory Distress Syndrome. Pediatrics 2000; 106(2): 282-88.
- Kraus DM, Hatzopoulos FK. Neonatal Therapy in Young LIY, Koda-Kimble AM. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs, 6th Ed 1995: 96. 7-10, 96. 21-23.
- Kuhn RJ. Respiratory Distress Syndrome in Schwinghammer TL, Dipiro JT, Talbert RL et al. Pharmacotherapy: a patient-focused approach. Instructor's guide. 1st Ed. 1997: 59-61.
- Milsap RL, Hill MR, Szefer SJ. Special pharmacokinetic considerations in children in Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ. Applied Pharmacokinetics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring. 3rd Ed. 1992: 10: 17-20.
- Morley CJ. Surfactant. Current Obstetrics and Gynecology 1996; 6: 46-51.
- Neonatal Formulary. Hammersmith Hospitals NHS Trust. 6th De. 1996: 85, 99, 149.
- Soll RF, Lucey JF. Terapéutica de reemplazo pulmonar. Pediatrics in review (Ed española) 1991;12 (9-10): 261-7.
- Soll RF. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD000144.
- Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm neonates. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD0001149.
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric Dosage Handbook. 6th Ed. 1999-2000: 140, 296, 864.
- Van Marten LJ, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Parad R, Moore M et al. Antenatal glucocorticoid treatment does not reduce chronic lung disease among surviving preterm infants. J Pediatr 2001; 138: 198-204.
- Valls A, Alvarez FJ, Gastiasoro E. Ventilación líquida en el periodo neonatal in Raspall F, Demestre X. Tópicos en Neonatología. 1^a Ed. Barcelona 1999.
- Walson PD, Pediatric Clinical Pharmacology and Therapeutics in Speight TM, Holford NHG. Avery's Drug Treatment. 4th Ed. 1997: 168.
- Ward Platt MP. Neonates in Walker R, Edwards C. Clinical Pharmacy and Therapeutics 1994: 85-86.

DICAF *Selecciones*

Bibliografía del Sistema de Información Científica DICAF (*Digest Científico para Atención Farmacéutica*)

R07A1A **SURFACTANTES PULMONARES – SURFACTANTE PULMONAR** Farm Clin 1992; 9: 582-595

Síndrome de distrés respiratorio (SDR)

El SURFACTANTE PULMONAR ENDÓGENO es una mezcla compleja de fosfolípidos, lípidos neutros y proteínas que disminuyen la tensión superficial alveolar reduciendo así el trabajo necesario para la respiración. Su déficit o ineficacia origina el SDR (taquipnea, retracción del pecho y cianosis), provocando como consecuencia una insuficiencia respiratoria grave. Se desarrolla principalmente en recién nacidos prematuros.

Actualmente se ha empezado a tratar con gran éxito mediante terapia de reemplazamiento con SURFACTANTE PULMONAR EXÓGENO (SPE). Los comercializados en España son: SURVANTA° (extracto de pulmón bovino), CUROSURF° (extracto de pulmón porcino), EXOSURF NEONATAL° (artificial, carece de proteínas).

INDICACIONES: se administra por vía endotraqueal a neonatos con SDR (terapia de rescate) o con riesgo de desarrollar SDR (terapia preventiva).

EFFECTOS ADVERSOS: parece ser muy seguro (no hay absorción sistémica). Posibles reacciones alérgicas debido a la inmunogenicidad de las proteínas.

Los SPE parecen ser muy eficaces en el tratamiento del SDR, pero son necesarios ensayos a largo plazo para determinar el tiempo óptimo de administración, la incidencia de efectos adversos y su verdadera eficacia.

N02 **ANALGÉSICOS – VALORACIÓN DEL DOLOR EN NEONATOS** Lancet 2000; 355: 6-8

¿Existen marcadores de dolor en el recién nacido?

Todo aquello que produce dolor en el adulto puede también producir dolor en el neonato, sin embargo la valoración del dolor en neonatología resulta complejo y no existe un consenso, lo que además dificulta su tratamiento y evaluación de su eficacia.

Los estímulos dolorosos en el adulto producen un reflejo de flexión característico cuya presencia en el recién nacido es muy inferior, probablemente debido a la inmadurez de la espina dorsal y de las conexiones neuronales. A través de un estudio electromiográfico se demuestra que el reflejo de flexión incrementa con la intensidad de los estímulos mecánicos dolorosos. Sin embargo, la relación entre el umbral del dolor y la edad postconcepcional varía según los estudios.

Algunos de los marcadores que se utilizan para valorar el dolor en el neonato son:

- cardio-respiratorios: incremento de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y de la frecuencia respiratoria y caída de la concentración de oxígeno transcutáneo
- sudor: incremento del sudor palmar y de la conductancia eléctrica de la piel
- hormonal: incrementan las concentraciones plasmáticas de renina, aldosterona, catecolaminas, colesterol, hormona de crecimiento y glucagón y se suprime la secreción de insulina
- comportamiento: cambios en la expresión facial, inicio y duración del llanto y reflejo de flexión.

Todos estos parámetros pueden ayudar a valorar la presencia de dolor en el neonato, sin embargo no existe un acuerdo acerca de la eficacia y riesgos de los analgésicos, sobretodo en los recién nacidos prematuros gravemente enfermos. En estos casos los beneficios que se obtienen con la utilización de morfina y fentanilo probablemente superan sus riesgos.

J05 **ANTIVIRALES, EXCLUYENDO VACUNAS** **INFECCIONES POR VIRUS RESPIRATORIO SINICIAL** Lancet 1999; 354: 527-8, 541-5

¿Incrementa el riesgo de sufrir asma en la adolescencia?

El virus respiratorio sincitial (VRS) es probablemente el virus que causa más epidemias anuales. Su inmunidad postinfección es pobre y los individuos se van reinfectando a lo largo de toda la vida. La mayoría de lactantes adquieren una infección sintomática por este virus el primer invierno de su vida, aunque sólo una minoría requiere hospitalización. La gravedad de la infección está relacionada con la edad y la prematuridad del niño, pero no con antecedentes familiares o personales de atopía. El VRS es la causa más frecuente de bronquiolitis y otras infecciones del tracto respiratorio inferior durante la lactancia, sin embargo es menos importante que otros virus, como el rinovirus, en las exacerbaciones de asma en niños mayores.

Un estudio de cohortes (1246 niños), realizado en medio ambulatorio, demuestra que las infecciones por VRS durante la lactancia no inducen asma atópico. Estudios previos realizados en medio hospitalario habían llegado a la misma conclusión.

Se estudia también cuál es la causa de la morbilidad asociada al VRS, si no se debe a una sensibilización alérgica. El deterioro respiratorio revierte con broncodilatadores y por lo tanto se sugiere que existe una alteración del tono y reactividad en aquellos niños que padecen una infección por VRS en su primera infancia, esta alteración puede ser previa o como consecuencia de la infección, faltan estudios para saber la respuesta definitiva a estas hipótesis.

Información de nuevos medicamentos



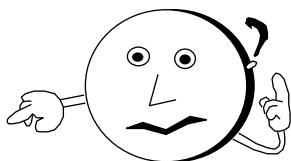
Aporta mejoras



Eventualmente
útil



No aporta nada
nuevo



LEVETIRACETAM

INTRODUCCIÓN

El Levetiracetam, es nuevo anticonvulsivante, químicamente relacionado con el piracetam (nootrópico) que se ha aprobado para el tratamiento de los pacientes con epilepsia, como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria. Se desconoce el mecanismo de acción, aunque estudios en animales indican que el efecto antiepiléptico del levetiracetam no parece estar relacionado con ninguno de los mecanismos asociados a los anticonvulsivantes clásicos como es la inhibición o excitación de la neurotransmisión.

FARMACOCINÉTICA

El Levetiracetam se absorbe rápidamente tras su administración oral en ayunas, alcanzando picos de concentración máxima a la hora. La biodisponibilidad oral es del 100% y no se ve afectada por la presencia de alimentos, aunque éstos originan una disminución de la C_{max} en un 20% y un retraso de la T_{max} de 1.5 horas. La farmacocinética es lineal en el rango de dosis de 500 – 5000 mg, observándose una baja variabilidad intra e interindividual. El Levetiracetam y su metabolismo principal se unen en menos de un 10% a las proteínas plasmáticas.

El Levetiracetam no sufre metabolización significativa en humanos, cerca de un 66% del total de fármaco administrado sufre eliminación renal bajo la forma inalterada. La semivida plasmática del Levetiracetam en adultos es de 7 horas. En ancianos, la semivida es 9.5 horas, probablemente relacionada con el deterioro de la función renal. En pacientes pediátricos se ha observado que el aclaramiento del Levetiracetam es el 40% más elevado que el de los adultos.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos observados con más frecuencia durante el tratamiento han sido astenia, somnolencia y mareos. También se han descrito otros trastornos del sistema nervioso como, convulsiones, depresión, inestabilidad emocional, hostilidad, insomnio, nerviosismo, ataxia, temblor, amnesia, y cefaleas. Los trastornos digestivos más frecuentes han sido náuseas, dispepsia, diarrea, anorexia. Se ha descrito la aparición de rash cutáneo y de trastornos visuales como diplopía.

Alguno de estos efectos adversos como la sensación de sueño, sensación de debilidad y mareos pueden ser más comunes al inicio del tratamiento (primeras cuatro semanas) o si se aumentan las dosis.

CONTRAINDICACIONES/PRECAUCIONES

El Levetiracetam está contraindicado en casos de hipersensibilidad al mismo como a cualquiera de los demás ingredientes de la formulación.

Requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal tal y como se muestra en el apartado de posología. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. No está recomendado en niños y adolescentes de menos de 16 años.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

El Levetiracetam está indicado en el tratamiento de pacientes epilépticos adultos (> 16 años), como coadyuvante de las crisis parciales.

El tratamiento deberá iniciarse con una dosis total diaria de 1000 mg al día, administrado en dos tomas (500 mg cada 12 horas). Los incrementos de dosis deberán ser graduales (1000 mg/día cada 2 semanas) hasta

Información de nuevos medicamentos

alcanzar el máximo de dosis diaria recomendada (3000 mg). La experiencia a largo plazo con dosis superiores a 3000 mg/día es mínima. Tampoco existe evidencia de que con dosis superiores a 3000 mg/día se obtengan beneficios adicionales.

Puede administrarse con o sin alimentos.

La dosis recomendada en caso de insuficiencia renal es la siguiente:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Dosis (mg)	Intervalo
> 80	500 – 1500	Cada 12 h
50 – 80	500 – 1000	Cada 12 h
30 – 50	250 – 750	Cada 12 h
< 30	250 – 500	Cada 12 h
Pacientes con ER* terminal y diálisis	500 – 1000	Cada 24 h ¹

*ER – Enfermedad Renal; ¹ – se recomienda administrar un suplemento de 250 a 500 mg tras la diálisis.

PAPEL EN TERAPÉUTICA

Se han realizado ensayos clínicos en pacientes con epilepsia refractaria que sufrían crisis con o sin generalización secundaria, pese a estar sometidos a un régimen de dosificación estable de un máximo de dos medicamentos antiepilépticos estándar. En esta población de pacientes se ha observado un beneficio clínico importante tras la administración del fármaco. El Levetiracetam administrado como medicamento coadyuvante a dosis diarias de 1000 a 3000 mg/día redujo de forma significativa la frecuencia de las crisis en pacientes con epilepsia parcial refractaria, en comparación con el placebo. En los tres estudios fundamentales, se observó una reducción de la frecuencia de las crisis de un 17 a 40% sobre los valores originales en el grupo tratado con levetiracetam, frente a 6-7% de reducción lograda con placebo. La tasa de respuesta en los grupos activos (todas las dosis) varió del 22% al 42% (en el placebo del 10% al 16%). Aunque en algunos estudios existiera una tendencia al incremento de la respuesta con el aumento de dosis, no se ha podido demostrar una correlación positiva consistente entre la respuesta al tratamiento y la dosis.

CONCLUSIÓN

El Levetiracetam es un nuevo antiepiléptico con un mecanismo de acción desconocido, que ha demostrado eficacia como coadyuvante en el tratamiento de las crisis parciales de inicio parcial con o sin generalización secundaria. Presenta un buen perfil farmacocinético que puede facilitar la terapia combinada por presentar pocas interacciones a nivel cinético. Se desconoce su perfil de seguridad a largo plazo, sin embargo teniendo en cuenta la calidad de vida en la clase de pacientes en los que está indicado y las escasas expectativas farmacológicas que hasta ahora se podían ofrecer, su utilización en estos pacientes ofrece un buen perfil riesgo/beneficio.

BIBLIOGRAFÍA

- Drugdex[®] Information System. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado (expedition data 03/1999). Drug evaluation monograph of Levetiracetam.
- Product Information: Keppra(R), levetiracetam. UCB Pharma, Smyrna, GA, 1999.
- Haria M & Balfour JA: Levetiracetam. Drugs 1997; 7 (2):159-164.

Información y suscripciones:

DICAF, S.L. – C/. Muntaner, 560, pral. 1.^a – 08022 BARCELONA
Tel. 93 211 30 93 – E-mail: dicaf@dicaf.es – WEB: <http://www.dicaf.es>

Edita: The Pharmaceutical Letter - DICAF, S.L.
c/. Muntaner, 560, pral. 1.^a - 08022 BARCELONA
ISSN: 1575-3611 – N.I.F.: B-61640439
Imprime: Gráficas Gispert, S.A. - Depósito Legal: GI-557/1999