

Hospital Ginecoobstétrico Provincial Docente "Justo Legón Padilla",
Pinar del Río

EVALUACIÓN DEL SURFACÉN EN EL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL PREMATURO

Dr. Ramón Acosta Díaz,¹ Dra. Juliana Arronte Millo² y Dra. Noemí Cabrera Domínguez³

RESUMEN

Con el objetivo de evaluar la eficacia del uso del surfactante exógeno cubano "Surfacén" en el síndrome de *distress* respiratorio del prematuro, se estudiaron 48 niños con edad gestacional menor de 34 semanas y peso inferior a 2000 g, nacidos en el Hospital Ginecoobstétrico Provincial Docente "Justo Legón Padilla" de Pinar del Río, desde enero de 1997 hasta diciembre de 1998. Los datos que se obtuvieron se depositaron en la base de datos para el procesamiento estadístico, y se les aplicó la prueba de chi cuadrado y la prueba de comparación de medias, ambas con un nivel de significación del 5 %. Se usó Surfacén en 24 niños, los que constituyeron el grupo estudio y no se usó en 24, considerados el grupo control. Se observó una mejoría en la oxigenación de la enfermedad de la membrana hialina, pero no existió diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad y las complicaciones, quizás porque los niños del estudio eran más inmaduros y de más bajo peso que los controles.

Descriptores DeCS: SURFACTANTES PULMONARES, SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA; PREMATURO; EDAD GESTACIONAL; ENFERMEDAD DE LA MEMBRANA HIALINA; RESPIRACION ARTIFICIAL; CORTICOSTEROIDES; PUNTAJE DE APGAR.

- ¹ **Especialista de I Grado en Pediatría. Asistente de la Facultad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Jefe del Servicio de Neonatología del Hospital Ginecoobstétrico Provincial Docente "Justo Legón Padilla", Pinar del Río.**
- ² **Especialista de I Grado en Neonatología. Hospital Ginecoobstétrico Provincial Docente "Justo Legón Padilla". Instructora de la Facultad de Ciencias Médicas de Pinar del Río.**
- ³ **Especialista de I Grado en Neonatología. Hospital Ginecoobstétrico Provincial Docente "Justo Legón Padilla", Pinar del Río.**

En 1925 *Johnson y Meyer*,¹ describieron hallazgos histológicos en 8 neonatos que murieron por insuficiencia respiratoria, más tarde llamada síndrome de *distress* respiratorio idiopático del prematuro. Esta entidad se asocia con un déficit de surfactante, sustancia tensioactiva segregada por los neumocitos tipo II y que se halla relacionada directamente con el origen de la enfermedad. La presencia de cantidades adecuadas de material tensioactivo para revestir los espacios aéreos es uno de los prerrequisitos para la adaptación pulmonar neonatal; este material es capaz de mantener la estabilidad alveolar con presiones bajas, de manera que no se produzca el colapso alveolar al final de la espiración.

Después de varios años de estudio fisicoquímico, fisiológico y farmacológico en animales, se ensayó en 1980 en prematuros humanos con síndrome de *distress* respiratorio (SDR) un surfactante exógeno (bovino) por *Fujiwara* y otros² en Japón con buenos resultados. Desde entonces hasta la fecha se han empleado en el mundo diversos surfactantes naturales o artificiales en miles de prematuros con el SDR, y se ha comprobado su eficacia.³

En Cuba se ha obtenido un surfactante de origen porcino por el CENSA llamado *Surfacén*, este producto ha sido caracterizado químicamente y evaluado experimentalmente mediante pruebas biofísicas, de actividad biológica y toxicológicas.

Desde 1993 se ha utilizado en nuestro Servicio de Neonatología este producto cubano como parte del protocolo nacional, y es por ello que se realizó un estudio sobre la eficacia de este medicamento, para así contribuir a la investigación nacional en este sentido.

MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal y analítico, consistente en la aplicación de un producto endotraqueal llamado *Surfacén* a los recién nacidos prematuros con diagnóstico de *distress* respiratorio grave idiopático, lo que constituyó el grupo estudio, y se comparó con un grupo el cual no recibió el medicamento denominado grupo control. El universo lo constituyeron todos los recién nacidos prematuros que cumplieran con los criterios de inclusión, admitidos en este hospital en el período comprendido desde el 1.º de enero de 1997 hasta el 31 de diciembre de 1998 (2 años). A toda la muestra se le confeccionó una planilla, donde se plasmaron todos los resultados de la historia clínica del recién nacido.

Se incluyeron a todos los niños de menos de 34 semanas de edad gestacional y menos de 2 000 g de peso que presentaran signos clínicos y radiológicos de SDR grave, o sea, que necesitaran de ventilación mecánica con FiO_2 mayor de 0,5 para una PaO_2 de 60 a 80 torr y que demostraran deficiencia de oxigenación, dada por un índice $a/A O_2$ menor de 0,2. Se excluyeron a los neonatos con malformaciones congénitas graves u otra causa de *distress* respiratorio grave.

Se utilizó una dosis inicial de 100 mg del producto (4 mL/kg) y dosis adicionales, cuando no existió una respuesta positiva de elevación de la PaO_2 con la primera instilación en la primera hora.

El producto se instiló a través de un aditamento que posee el tubo endotraqueal colocando al niño en 3 posiciones (decúbito lateral derecho, decúbito lateral izquierdo y decúbito prono).

Las variables que se utilizaron para evaluar la eficacia del *Surfacén*, fueron: 1. Mejoría del gradiente arterio-alveolar de oxígeno (a/AO_2) y 2. Disminución de la

TABLA 1. *Peso y edad gestacional de neonatos con EMH tratados o no con Surfacén*

Variables	Grupos	No.	Media	DS	Mínimo	Máximo	Test de Student
Peso	Estudio	24	1266,0	314,8	680,0	1840,0	0,0203
Control	24	1500,7	359,7	920,0	1970,0		
Edad Gestacional	Estudio	24	29,9	6,32	26,0	33,0	0,0831
Control	24	30,7	1,76	27,0	33,5		

Fuente: Encuestas. Hospital Ginecoobstétrico Provincial Docente "Justo Legón Padilla", Pinar del Río. Enero de 1997 a diciembre de 1998.

presión alveolar media (PAM) 2 cm de agua en las primeras 8 horas de tratamiento.

Todas las planillas se almacenaron como base de datos en el sistema Microsoft Excel-2000. Para el procesamiento estadístico se utilizó la prueba de chi cuadrado en su variante de tablas de contingencia y la prueba de hipótesis para la comparación de medias (prueba de la t de Student); en ambos se consideró un nivel de significación del 5 %. Existieron 2 grupos: uno de estudio (24 niños que recibieron el Surfacén), y un grupo control (24 niños que no recibieron el producto). La decisión de usar o no el producto, estuvo en relación con la disponibilidad de éste. Para los análisis estadísticos se estratificaron los pacientes por edad gestacional: (de 26 a 30,6 y de 31 a 33,6 semanas) y por pesos (< 1 500 g y de 1 500 a 1 999 g).

RESULTADOS

En la comparación de los grupos, según las variables peso y edad gestacional (tabla 1), se observa que en el grupo de estudio la media de pesos fue de 1 266,0 g; SD +/- 314,8, con valores extremos entre 680 y 1 840 g, mientras que para el control fueron superiores, o sea, de 1 500,7 g; SD +/- 359,7 con valores extremos entre 920 y 1 970,0 g, (p = 0,0203). En relación con la edad gestacional para el grupo de estudio, la media fue de 29,9 semanas; SD +/- 6,32 y

valores extremos entre 26 y 33 semanas y para los controles la edad gestacional fue de 30,7 semanas; SD +/- 1,76, con valores mínimos y máximos entre 27,0 y 33,5 (p = 0,0831).

Al analizar la relación entre el uso antenatal de corticoides maternos, puntaje de Apgar, tipo de parto y enfermedades maternas (tabla 2), vemos que se usó corticoides en 15/24 madres del grupo estudio (62,5 %), mientras que en el control se usó en 17/24 (70,8 %), para un valor de p = 0,4014. En cuanto al puntaje de Apgar a los 5 minutos, observamos que los niños del estudio estuvieron más propensos al Apgar bajo (3/24) y (9/24), a diferencia de los del control (1/24 y 2/24), donde la mayoría tuvieron conteo de Apgar normal (21/24), con un valor de p = 0,0192. En ambos grupos existió poca diferencia entre la vía del parto (14/11 para la cesárea y 10/13 para el parto eutócico), para un valor de p = 0,3861. Al relacionar las enfermedades maternas en ambos grupos vimos que en ninguna de las condiciones analizadas se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p > 0,05); en la RPM resultó igual para ambos grupos (11/13), la sepsis ovular (6/18 en el estudio y 8/14 para el control) y la toxemia grave (11/13 para el estudio y 10/14 para el control).

Al evaluar las características de la oxigenación y la ventilación considerando el gradiente a/AO₂ y la presión alveolar media (PAM) en el tiempo como los indicadores más selectivos, en ambos

grupos de la muestra (tabla 3) vemos que, a las 6 horas de instilado el producto la media del gradiente a/AO₂ se incrementó en 2 veces al valor alcanzado en los niños donde se utilizó el Surfacén (con respecto al valor inicial 0,2 a 0,39), posteriormente continúa aumentando hasta las 12 horas (0,4), y disminuye a las 24 horas (0,38), momento en que comienza a aumentar hasta las 72 horas (0,45). Sin embargo, en el grupo control se observaron muy pocas modificaciones de gradiente a/AO₂ en el tiempo, a pesar de que el valor inicial (0,31) fue superior a los del estudio (0,20).

Existen diferencias estadísticamente significativas al aplicar la prueba de la t de Student (p=0,0194). En cuanto al comportamiento del valor medio de la PAM, vemos que ocurre algo similar, pues al inicio en el estudio fue de 12,5 y se redujo

en 2 cm/agua a las 6 horas (10,5), hasta que alcanza el valor mínimo de 9,8 cm/agua a las 24 horas y alrededor de las 48 horas presenta un ligero aumento (10,3). En el control el valor del inicio fue de 11,3 cm/agua y se aprecian ligeros descensos, hasta que a las 72 horas alcanza 9,1 por encima del valor del grupo estudio.

En la tabla 4, donde se refleja el comportamiento de la morbilidad y mortalidad y su relación con el uso de Surfacén, apreciamos que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre el estudio y el control, en cuanto al bloqueo aéreo (p = 0,6826), la sepsis (p = 0,6366); la BCN (p = 0,1486), la DBP (p = 0,6366) entre otras. Situación similar observamos con la mortalidad, pues hubo 9/24 fallecidos en el estudio contra 8/24 en el control, para un valor de p = 0,3502.

TABLA 2. Características poblacionales de los neonatos con EMH tratados o no con Surfacén

VARIABLES	Estudio	Control	X ²	Valor de p
- Uso antenatal de corticoides				
Sí / No	15/9	17/7	0,704	0,4014
- Puntuación de Apgar a los 5 min				
0-3	3	1	7,909	0,0192
3 a 6	9	2		
7 a 10		12	21	
- Tipo de parto				
Cesárea/parto eutócico	14/10	11/13	0,751	0,3861
- Enfermedades maternas				
Rotura prematura de membrana	11	11	0,0	1,000
Sepsis ovular	6	8	0,403	0,5254
Toxemia grave	11	10	0,085	0,7711

Fuente: Encuestas. Hospital Ginecoobstétrico Provincial Docente "Justo Legón Padilla", Pinar del Río. Enero de 1997 a diciembre de 1998.

TABLA 3. Evolución del índice a/AO₂ y presión media alveolar (PAM) en los neonatos con EMH tratados o no con Surfacén

a) Índice a-AO ₂							
Grupos	Inicio	1 hora	6 horas	12 horas	24 horas	48 horas	72 horas
Estudio	0,2	0,33	0,39	0,4	0,38	0,39	0,45
Control	0,31	0,32	0,34	0,35	0,36	0,37	0,39
Prueba de la t de Student	0,0306	0,3241	0,5803	0,0175	0,3994	0,2036	0,0194

b) Presión alveolar media							
Grupos	Inicio	1 hora	6 horas	12 horas	24 horas	48 horas	72 horas
Estudio	12,5	11,2	10,5	10,2	9,8	10,3	8,7
Control	11,3	11	11,1	10,9	10,7	9,6	9,1
Prueba de la t de Student	0,0294	0,2575	0,0318	0,2965	0,3026	0,4526	0,1960

Fuente: Encuestas. Hospital Ginecoobstétrico Provincial Docente "Justo Legón Padilla", Pinar del Río. Enero de 1997 a diciembre de 1998.

TABLA 4. Morbilidad y mortalidad de neonatos con EMH tratados o no con Surfacén

Morbilidad neonatal	Estudio n=24	Control n=24	X ²	Valor de p
Bloqueo aéreo	3	4	0,167	0,6826
Sepsis	3	2	0,223	0,6366
Bronconeumonía	0	2	2,087	0,1486
Displasia broncopulmonar	3	2	0,223	0,6366
Hemorragia intraventricular	1	1	0,0	1,000
Hemorragia pulmonar	3	2	0,223	0,6366
Ninguna	11	10	0,085	0,7711
Mortalidad Sí/No	9/15	6/18	0,873	0,3502

Fuente: Encuestas. Hospital Ginecoobstétrico Provincial Docente "Justo Legón Padilla", Pinar del Río. Enero de 1997 a diciembre de 1998.

DISCUSIÓN

Los fenómenos que resultan de una maduración espontánea temprana en los humanos no han sido completamente caracterizados. *Beers* y otros⁴ observaron que la mayor incidencia y gravedad del SDR en el sexo masculino están relacionadas con las pequeñas cantidades de hormonas sexuales que produce el feto, resultados similares a los encontrados por *Whitelaw*.⁵ En nuestro estudio no se apreció relación

estadísticamente significativa entre el sexo y el uso del Surfacén en ambos grupos, aunque existió una mayor incidencia y mortalidad porcentual en el sexo masculino, similar a lo reportado por *Avery*.⁶ Obviamente la edad gestacional y el peso están inversamente relacionados con la incidencia del SDR, y es la EG entre las 28 y las 34 semanas y un peso entre 1 000 y 1 500 g donde es más frecuente esta enfermedad. En este sentido nuestros resultados coinciden con los autores revisados,^{7,8}

aunque al comparar el grupo de estudio con el control en cuanto a pesos y edad gestacional no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre ellos en cuanto a la EG, pero sí en cuanto al peso, condición que debemos tener presente al hacer las comparaciones con otros autores y con nosotros mismos, en relación con la eficacia del producto.

Las respuestas del pulmón fetal a los corticoides administrados antenatalmente son múltiples y el impacto a otros sistemas puede contribuir a un mejor resultado clínico; éstas dependen de la dosis y la especie entre otras variables. Nosotros no encontramos relación entre el uso antenatal de corticoides y la eficacia de la utilización del surfactante posnatal, al comparar el grupo de estudio con el control, similar a los resultados de *Papageorgian*.⁹

Es muy controversial la influencia de la vía del nacimiento en este grupo de niños. *Liggins y Howie*,⁸ plantean que la vía transpluviana aporta mejores resultados que la vía alta, dado que la influencia del estrés del parto favorece la madurez pulmonar; en nuestro estudio no existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la vía del nacimiento, muchos de estos niños nacen por cesáreas motivado por las condiciones maternas que dan origen a estos nacimientos, como es el caso de la hipertensión inducida por el embarazo y la sepsis ovular. En nuestra serie existió una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de estudio y el control, al evaluar el conteo de Apgar a los 5 minutos, condición que impide homogeneizar a ambos grupos, dada la influencia que tiene este puntaje para la evaluación de la asfixia perinatal, la cual agrava el déficit de surfactante endógeno que pueden tener estos niños.

En la actualidad se da más importancia al gradiente arterioalveolar de oxígeno

(a/AO_2), como índice de oxigenación del cortocircuito fisiológico intra y extrapulmonar. *Fujiwara* y otros¹⁰ plantean que la respuesta no es igual en todos los pacientes y consideró que era buena si se producía un incremento del índice a/AO_2 mayor de 0,2, pobre si era de 0,1 a menos de 0,2 y nula menor de 0,1. Nosotros al evaluar el índice de cortocircuito de forma evolutiva, observamos un incremento del índice a/AO_2 lo que resultó estadísticamente significativo según la prueba de la t de Student; las variaciones sucesivas pueden ser comparadas con otros estudios, como los de *Horpaopan*¹¹ y *Chida*.¹² El descenso observado a las 12 horas puede deberse al efecto de la inhibición del producto por las proteínas alveolares. La PAM es el indicador más efectivo e integral para evaluar la ventilación mecánica. *Chida y Fujiwara*¹² consideran que la respuesta terapéutica al uso de surfactante exógeno guarda estrecha relación con la reducción de la PAM; nosotros observamos similares resultados con los de los autores antes mencionados en cuanto a la oxigenación y ventilación usando el surfactante cubano (Surfacén).

Existe discrepancia en los distintos ensayos clínicos en relación con el criterio de que el surfactante aumente la incidencia de algunas complicaciones como son la hemorragia intracraneal y el *ductus* arterioso. *Milner*¹³ observó que la terapia de rescate disminuye la incidencia de neumotórax, similar a los resultados encontrados por *Bloon* y otros.¹⁴

Por otra parte *Rossello*¹⁵ considera que el uso del medicamento aumenta la incidencia de hemorragia pulmonar, enfisema intersticial y *ductus* arterioso sintomático. Sin embargo, *Bregman*¹⁶ considera que el tratamiento con surfactante reduce significativamente la mortalidad, pero no las complicaciones referidas. Nosotros no hallamos diferencias estadísticamente

significativas entre el uso del producto y la mortalidad neonatal, lo que pudiera explicarse por las diferencias entre el grupo estudio y el control, en cuanto al peso y puntaje de Apgar, puesto que a los niños a

los cuales se les instiló el Surfacén tenían medias de peso significativamente inferiores ($p = 0,0203$), además de que nacieron con un puntaje de Apgar promedio mucho más bajo ($p = 0,0192$).

SUMMARY

48 children with gestational age under 34 weeks and less than 2000g of weight that were born at "Justo Legón Padilla" Provincial Gynecobstetric Teaching Hospital, in Pinar del Río, between January, 1997, and December, 1999, were studied in order to evaluate the efficiency of the use of "Surfacén", a Cuban exogenous surfactant, in the respiratory distress syndrome of premature infants. The data were entered in the database for their statistical processing. The chi square test and the test of comparison of means, both with a level of significance of 5%, were applied. "Surfacén" was administered to 24 children (study group) and it was not used in other 24 (control group). An improvement was observed in the oxygenation of the hyaline membrane disease, but there were no statistically significant differences as regards mortality and complications, maybe due to the fact that the children of the study group were more immature and had a lower weight than the controls.

Subject headings: PULMONARY SURFACTANTS; RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME; INFANT, PREMATURE; GESTATIONAL AGE, HYALINE MEMBRANE DISEASE; ARTIFICIAL RESPIRATION; ADRENAL CORTEX HORMONES; APGAR SCORE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Johnson WC, Meyer JR. A study of Pneumonia in the stillborn a newborn. *Am J Obstet Gynecol* 1975;9:151.
2. Fujiwara T, Maeta H, Chida S. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980;1:55-9.
3. Brown DL, Pattishall EN. Other uses of surfactant. *Clin Perinatol* 1993;20(4):761-89.
4. Beer MF. TGE betal inhibits surfactan component expresion and epitelial cell maturation in cultured human fetal lung. *Am J Physiol* 1998;275:950-60.
5. Whitelaw A. Syntetic or natural surfantan treatment for respiratory distress syndrome. *J Perinatal Med* 1996;29:427-35.
6. Avery GB. Neonatología, fisiopatología y manejo del recién nacido. 3th ed Buenos Aires: Editora Médica Panamericana, 1990:436-48.
7. Fernández Ragí RM, Mederos F. Análisis de la morbilidad en la EMH. *Rev Cubana Pediatr* 1986;58(5):607-13.
8. Liggins BC, Howie RN. A control trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1996;50:515.
9. Papageorgian AN. The antenatal use of betamethasone in the prevention of respiratory distress syndrome; a control double blind study *Pediatrics* 1996;63:73.
10. Fujiwara T, Konishi M, Chida S, Maeta H. Factors affecting the response to a postnatal single dose of reconstituted bovine surfactant En: achman (ed) surfactant replacement therapy in neonates and adult respiratory distress syndrome. Berlín: Spring gearlag, 1998:91-107.

11. Horpaopan S, Sangtaveesin V. Surfactant treatment in the neonate with severe respiratory distress syndrome. *J Med Assoc Thai* 1996;79(4):222-8.
12. Chida S, Fujiwara T. Surfactant proteins and stable microbubbles in tracheal aspirates of infants with respiratory distress syndrome: relation to the degree of respiratory failure and response to exogenous surfactant. *Eur J Pediatr* 1997;156(2):131-8.
13. Milner AD. Surfactant and respiratory distress syndrome. *Turk J Pediatr* 1996;38(1):37-43.
14. Bloon BT, Kattwinkel J, Hall RT, Delmore PM, Egan EA, Trout JR. Comparison of surfactant to surfactant in the treatment and prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997;100(1):31-8.
15. Rossello JD, Hayward PE, Martell M, Barco M del, Margotto P, Grandzoto J, et al. Hyaline membrane disease (HMD) therapy in Latin America: impact of exogenous surfactant administration on newborn survival, morbidity and use of resources. *J Perinat Med* 1997;25(3):280-7.
16. Bregman J. Developmental outcome in very low birthweight infants. Current status and future trends. *Pediatr Clin North Am* 1998;45(3):673-90.

Recibido: 24 de abril del 2000. Aprobado: 31 de julio del 2000.

Dr. *Ramón Acosta Díaz*. Edificio Gran Panel No. 102, apto. D-3, Carretera de Borrego, reparto "Hermanos Cruz", Pinar del Río, Cuba.