

Estudio controlado del tratamiento de la enfermedad de membrana hialina del recién nacido pretérmino con surfactante pulmonar exógeno (porcino vs. bovino)

Melchor Sánchez-Mendiola,^{a*} Octavio C. Martínez-Natera,^b
Nazarea Herrera-Maldonado,^c Jesús Ortega-Arroyo^c

^aDepartamento de Medicina Crítica Pediátrica, Hospital Central Militar;

^bEscuela Médico Militar, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea;

^cEscuela Militar de Graduados de Sanidad, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea, México, D. F., México

Recibido en su versión modificada: 9 de septiembre de 2004

Aceptado: 10 de diciembre de 2004

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de membrana hialina (EMH) por deficiencia de surfactante pulmonar en el neonato prematuro es una causa importante de morbilidad y mortalidad. El surfactante pulmonar exógeno ha revolucionado el tratamiento de esta entidad en países desarrollados, aunque este beneficio ha sido menor en países en vías de desarrollo. El surfactante porcino de manufactura cubana es económico, y su uso comparado con otros surfactantes es desconocido.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio prospectivo, controlado, aleatorizado, abierto, en 44 recién nacidos prematuros con EMH. Un grupo recibió surfactante bovino (SB) (Survanta), y el otro surfactante porcino (SP) de fabricación cubana (Surfacen). Se evaluó la respuesta en variables de oxigenación y ventilación, días de oxígeno suplementario, ventilación mecánica, incidencia de complicaciones, tiempo de hospitalización y mortalidad.

Resultados: 23 pacientes recibieron el surfactante bovino, y 21 el porcino. Los dos grupos fueron similares clínicamente y en sus patrones de respuesta de oxigenación y ventilación, con una tendencia a mayor incremento inicial en la oxigenación en el grupo tratado con SP. La incidencia de complicaciones fue similar en los dos grupos. Fallecieron 10 pacientes (47.6%) en el grupo SP, y 12 (52.2%) en el grupo SB ($p > 0.05$).

Conclusiones: El surfactante porcino tuvo efectos clínicos similares al bovino en las variables de oxigenación y ventilación estudiadas; no hubo diferencia significativa en complicaciones y mortalidad. El surfactante porcino es una alternativa efectiva y de menor costo que el surfactante bovino para el tratamiento de la EMH.

Palabras clave:

Enfermedad de membrana hialina, surfactante pulmonar, síndrome de insuficiencia respiratoria neonatal, prematuridad,

SUMMARY

Background: Hyaline membrane disease (HMD) due to lung surfactant deficiency in the preterm newborn is an important cause of neonatal morbidity and mortality. Exogenous lung surfactant has transformed HMD therapy in developed countries, but an equivalent benefit has not been accomplished in developing countries due to a variety of factors. Porcine surfactant developed in Cuba is an inexpensive alternative to other surfactants, and its use has not been studied in our settings.

Methods: A randomized, open, prospective and controlled trial was undertaken in 44 preterm newborns with HMD diagnosis. One group received bovine surfactant (BS) (Survanta) and the other Cuban porcine surfactant (PS) (Surfacen). The following clinical response variables were evaluated: oxygenation and ventilation indexes, days with supplementary oxygen, days with mechanical ventilation, incidence of complications, time of hospitalization, and mortality.

Results: 23 Patients received bovine surfactant and 21 the porcine type. The two groups were clinically similar, with patterns of oxygenation and ventilation response that were the same between groups, with a tendency to higher initial oxygenation increase in the PS group. The incidence of complications was similar between groups. Ten Patients (47.6%) died in the PS group, versus 12 (52.2%) in the BS group ($p > 0.05$).

Conclusions: Porcine surfactant had similar clinical effects than bovine surfactant in the oxygenation and ventilation variables, with no significant differences in complications or mortality. Porcine surfactant is an effective and lower cost alternative to bovine surfactant in the treatment of HMD.

Key words:

Pulmonary surfactants, hyaline membrane disease, newborn respiratory distress syndrome, premature infant

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Melchor Sánchez-Mendiola, Departamento de Medicina Crítica Pediátrica, Hospital Militar, Av. Avila Camacho s/n, Col. Lomas de Sotelo 11200 México, D. F. Correo electrónico: Melchor_sanchez@terra.com.mx

Introducción

Desde 1980 se ha usado la terapia con surfactante pulmonar exógeno para la enfermedad de membrana hialina (EMH) del recién nacido prematuro.¹ Posterior a ello, múltiples estudios en animales de experimentación y en seres humanos han demostrado que la oxigenación, ventilación, morbilidad y mortalidad en este padecimiento han mejorado significativamente.² Tanto en México como en otros países latinoamericanos se ha observado la misma respuesta a esta modalidad terapéutica en cuanto a ventilación y oxigenación, no así en la morbilidad.³ Los surfactantes que se han utilizado por vía traqueal han sido los de origen biológico (líquido amniótico humano y los obtenidos de pulmón bovino, porcino y de cordero) y los sintéticos. Survanta (Beractant, Laboratorios Ross, E.U.A.) es un extracto natural de pulmón bovino, siendo uno de los surfactantes más utilizados en el mundo occidental, de gran efectividad demostrada en múltiples ensayos clínicos,^{2,4} por lo que es uno de los productos más frecuentemente utilizados en nuestro medio. El Surfacen es un surfactante producido por el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria, en La Habana, Cuba, se obtiene por extracción con solvente, orgánicos del pulmón porcino, y también ha demostrado eficacia en estudios clínicos (Datos del CENSA, La Habana, Cuba).

Se ha demostrado que los surfactantes derivados de animales o surfactantes naturales son más efectivos y tienen menor número de complicaciones que el surfactante sintético.⁵ Existen múltiples estudios que comparan el surfactante sintético (Exosurf) con surfactantes naturales como el bovino (Survanta) y el porcino (Curosuf), sin embargo sólo identificamos un estudio publicado en la literatura médica que hiciera una comparación directa entre el surfactante bovino y el porcino, utilizando el surfactante porcino de fabricación europea.⁶

En otros países el uso de surfactante pulmonar exógeno ha disminuido significativamente (30% aproximadamente) la mortalidad y morbilidad del padecimiento.^{2,4} Sin embargo en nuestro país, por múltiples problemas de infraestructura, cifras similares de eficacia han sido difíciles de reproducir. Por otra parte, el precio del producto norteamericano se encuentra fuera del alcance de muchas instituciones de salud, por lo que a veces es difícil adquirirlo y tenerlo disponible para su uso de emergencia. La carencia de información publicada sobre la comparación directa entre estos los surfactantes naturales bovino y porcino, así como la disponibilidad de una opción más económica fueron los motivos de la realización del presente trabajo, el cual fue un estudio controlado y prospectivo que comparó el surfactante bovino versus el porcino de fabricación cubana.

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, abierto y aleatorizado, para valorar la eficacia de surfactante porcino en comparación con surfactante bovino en los recién nacidos prematuros que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva de Pediatría (UTIP) del Hospital Central Militar de México (HCM) con el diagnóstico de EMH. Los pacientes se dividieron al azar en dos grupos, utilizando una tabla de números aleatorios; el primer grupo recibió el surfactante porcino (SP) (Surfacen, CENSA, La

Habana, Cuba) en dosis de 100 mg/kg de peso por vía intra-traqueal, y al segundo grupo le fue administrado surfactante bovino (SB) (Survanta, Laboratorios Ross, E.U.A) por la misma vía. El medicamento fue administrado al momento del diagnóstico de EMH y se cumplían los criterios de inclusión en las primeras ocho horas de vida, es decir, se utilizó el esquema de rescate de uso del surfactante en EMH. El surfactante asignado fue administrado por alguno de los investigadores o el residente de pediatría de tercer año de guardia en la UTIP, de acuerdo al método indicado en las recomendaciones del fabricante para cada preparación de surfactante. Si se presentaba alguna complicación relacionada con el procedimiento de administración (bradicardia, cianosis, desaturación) se detenía momentáneamente el procedimiento y se iniciaban medidas apropiadas para aliviar dicha situación (ventilación, oxigenación), y una vez que el paciente se estabilizaba, se reanudaba el procedimiento. Si a las 8 a 12 horas de aplicada la primera dosis no había mejoría clínica y gasométrica, o incluso empeoramiento, se administraba una segunda dosis de igual cantidad, y si a las 24-48 horas persistía sin mejorar o se agravaba la insuficiencia respiratoria, se administraba una tercera dosis.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron los siguientes:

- Recién nacidos pretérmino de menos de 37 semanas de edad gestacional.
- Diagnóstico clínico y radiológico de EMH (datos de insuficiencia respiratoria desde las primeras horas de vida, prematuridad, imagen radiológica con infiltrado reticulogranular, broncograma aéreo y disminución del volumen pulmonar).
- Menos de ocho horas después del nacimiento para la administración del surfactante indicado.
- Necesidad de ventilación mecánica con $FiO_2 > 0.5$ para mantener una $PaO_2 > 60$ mmHg, y una presión media de las vías aéreas > 8 cm de H_2O .

Los criterios de exclusión fueron:

- Prematuros con peso menor a 750 g.
- Malformaciones congénitas incompatibles con la vida.
- Otras causas de insuficiencia respiratoria (neumonía neonatal, cardiopatía congénita, síndrome de aspiración de meconio, hemorragia pulmonar).

Los datos relevantes de cada paciente se concentraron en una hoja de recolección de datos. En dicha hoja se registraban los principales antecedentes perinatales, sexo, peso al nacer y edad gestacional, puntuación de Apgar, momento de inicio y severidad clínica de la insuficiencia respiratoria. Se colectaron además las siguientes variables ventilatorias y de oxigenación antes de la administración del surfactante, y posteriormente a los 30, 60 y 120 minutos, y a las 8, 24, 48 y 72 horas después de la administración del medicamento:

- Gasometría arterial: pH, PaO_2 , $PaCO_2$, HCO_3^- , saturación de hemoglobina, exceso de base.
- Variables de oxigenación y ventilación: FiO_2 , presión media de las vías aéreas, índice de oxigenación, $DA-aO_2$.

Se obtuvo el tiempo de ventilación mecánica, la mortalidad y sus causas, así como las complicaciones que presentaron como consecuencia de su padecimiento de base y/o el tratamiento.

Para fines del estudio se determinó el tamaño de la muestra con un alfa de 0.05, error beta de 20%, poder de 80%, y estimando que un cambio en presión parcial de oxígeno antes y después del surfactante clínicamente significativo sería de 20 mmHg, con desviación estándar aproximada de 30, lo que nos proporcionó un mínimo de 20 pacientes en cada grupo. Para el análisis estadístico se compararon las variables continuas (PaO_2 , presión media de las vías aéreas, índice de oxigenación) en cada grupo antes y después de la administración de surfactante con la prueba *t* de Student pareada bilateral, y para comparar los datos intergrupos se utilizó el análisis de varianza de mediciones repetidas. Para las comparaciones de variables categóricas (mortalidad, complicaciones) se utilizó la prueba de χ^2 . Se interpretó como estadísticamente significativo un valor de $P < 0.05$.

El protocolo de investigación se sometió a aprobación por el Comité Científico y por el Comité de Bioética del Hospital Central Militar. El trabajo se realizó atendiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki para la investigación biomédica con seres humanos.

Resultados

Se estudió un total de 44 pacientes, 21 recibieron el surfactante porcino y 23 el bovino. Las características clínicas de los pacientes se presentan en el cuadro I, no encontrándose diferencias significativas en los dos grupos con relación al peso, edad gestacional, vía del parto y puntuaciones de Apgar. Predominaron los neonatos del sexo masculino en los dos grupos, 57% en el grupo SP, y 65% en el grupo SB. El peso promedio fue de aproximadamente 1600 g en ambos grupos, y la edad gestacional de 30.6 y de 32.1 semanas en el grupo SB y el SP, respectivamente. La frecuencia de cesárea en cada grupo fue de 56% en el grupo SB, y de 47.6% en el grupo SP. No hubo diferencia en la puntuación de Apgar al minuto y a los cinco minutos en ambos grupos.

La respuesta al surfactante administrado desde el punto de vista de las variables de oxigenación y ventilación estudiadas se ilustra en las figuras 1 a 4. La presión parcial de oxígeno arterial tuvo un incremento significativo en la siguiente hora después de la aplicación del surfactante en los dos grupos, siendo este incremento mayor en el grupo con surfactante porcino en la primera hora y similar en ambos grupos en las determinaciones

subsecuentes (Figura 1). La PaCO_2 tuvo una tendencia a ser mayor en el grupo que recibió surfactante bovino; sin embargo, su evolución posterior fue muy similar en ambos grupos y no se encontró diferencia estadísticamente significativa (Figura 2). Por otra parte, la presión media de las vías aéreas presentó un decremento mayor en el grupo que recibió surfactante porcino en las primeras horas, para posteriormente seguir la misma evolución en ambos grupos (Figura 3). Como variable para evaluar la gravedad del déficit de oxigenación se utilizó el índice de oxigenación (índice de oxigenación = presión media de las vías aéreas \times $\text{FiO}_2 \times 100/\text{PaO}_2$). Este índice disminuyó en el primer día después de la administración del surfactante, similar en uno y otro grupo, con amplias variaciones en el primero y segundo día postratamiento por algunos pacientes que tuvieron una evolución progresiva hacia el deterioro, incrementando la variabilidad de los datos (Figura 4).

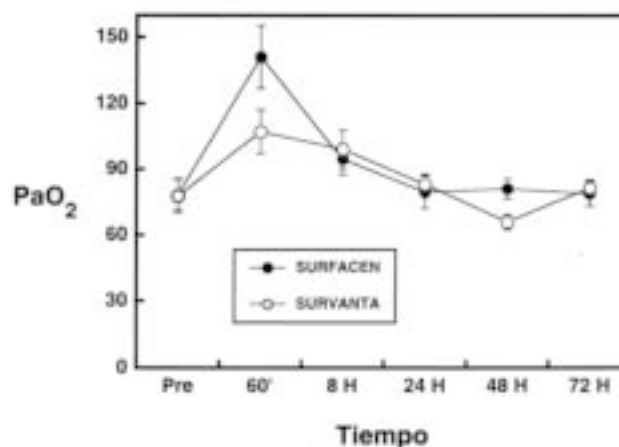


Figura 1. Patrón temporal de la presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2) después de la administración de surfactante pulmonar exógeno, en el grupo de pacientes con surfactante porcino (Surfacen) y en el grupo que recibió surfactante bovino (Survanta). Cada punto representa la media \pm EE, el grupo SP con $n=21$, el SB con $n=23$.

En relación con las complicaciones, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos, en la frecuencia de ruptura alveolar, sepsis, hemorragia intracraneana y persistencia del conducto arterioso. La evolución hospitalaria fue similar en los dos grupos, como se muestra en el cuadro II, sin diferencias significativas en el tiempo de estancia en la unidad de terapia intensiva, en el tiempo de hospitalización, el período en que estuvieron con ventilación mecánica y el oxígeno suplementario. Es importante hacer notar que menos de la mitad de los pacientes recibieron el beneficio de esteroides antes del parto, así como que se trató de una población sin control prenatal apropiado en más del 80% de los casos. En el grupo SB fallecieron 12 pacientes (52%) y en el grupo SP 10 pacientes (48 %), sin diferencias significativas entre los grupos.

Discusión

La enfermedad de membrana hialina o síndrome de insuficiencia respiratoria neonatal es una de las causas más importantes

Cuadro I. Características clínicas de los recién nacidos pretérmino con enfermedad de membrana hialina, que fueron tratados con surfactante bovino (SB) y porcino (SP)

	SB	SP	P
Número de Pacientes	23	21	NS
Sexo (Masculino/Femenino)	15/8	12/9	NS
Peso (g)	1639 \pm 571*	1609 \pm 579	NS
Edad gestacional (semanas)	30.6 \pm 3.6	32.1 \pm 3.0	NS
Parto / cesárea	10/13	11/10	NS
Apgar al minuto	6.3 \pm 1.4	6.2 \pm 1.8	NS
Apgar a los 5 minutos	7.6 \pm 0.7	7.5 \pm 1.5	NS
Dosis de surfactante	1.3	1.2	NS

*Promedio \pm DE

NS = no significativo

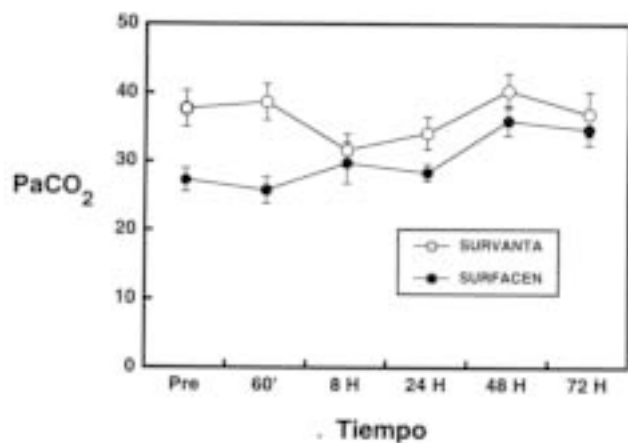


Figura 2. Evolución en el tiempo de la presión parcial de bióxido de carbono arterial (PaCO_2) después de la administración de surfactante, en el grupo de pacientes con surfactante porcino (Surfacen) y en el grupo que recibió surfactante bovino (Survanta). Cada valor representa la media \pm EE, el grupo SP con $n=21$, el SB con $n=23$.

de morbilidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales. En el Hospital Central Militar de la Ciudad de México, la incidencia de neonatos pretérmino (menos de 37 semanas de edad gestacional) ha sido de aproximadamente 6.5%,³ y la incidencia de EMH de 8.64 por cada mil nacidos vivos.³ La mortalidad de la EMH antes del uso del surfactante en nuestra institución era de 97.8%,³ cifra que ha disminuido en la época actual, pero que aún está por arriba de las estadísticas de mortalidad de los países desarrollados. El surfactante exógeno ha tenido un impacto en los países latinoamericanos de menor magnitud que en los Estados Unidos de Norteamérica. Rossello y cols., informaron una disminución del 5.7% en la mortalidad de pacientes entre 700 y 2500 g después del uso de surfactante en 19 unidades de cuidados intensivos neonatales de varios países de Latinoamérica, con cifras de mortalidad promedio de 40.9%, similares a estudios publicados en nuestro país en diversas instituciones.^{8,9} En nuestro estudio encontramos una mortalidad similar a la informada en otros hospitales de nuestro país, cercanas a 50%⁹ aun con el uso rutinario del surfactante en la EMH, estadística más elevada que los países desarrollados. Por ejemplo en los Estados Unidos de Norteamérica las muertes por EMH han disminuido de 5498 defunciones en 1979, a sólo 1460 en 1995, dichos fallecimientos han sido después de 1995 principalmente en neonatos menores de 1000 g de peso.¹⁰

Es aparente que los avances en terapéutica y monitorización en el área de la neonatología han contribuido de una manera global a la disminución de la mortalidad en las unidades de terapia intensiva neonatal en todo el mundo, y que el surfactante es sólo un elemento más en el entorno del manejo del neonato críticamente enfermo, por lo que todavía es necesario un mayor desarrollo en la infraestructura de recursos materiales y humanos que participan en el manejo del neonato grave en países en vías de desarrollo, para así estar en condiciones de mejorar los resultados clínicos en el manejo de este tipo de pacientes. El presente estudio no determina la causalidad del uso del surfactante en la disminución en mortalidad en nuestro hospital en la última década, ya que ha habido otros cambios concurren-

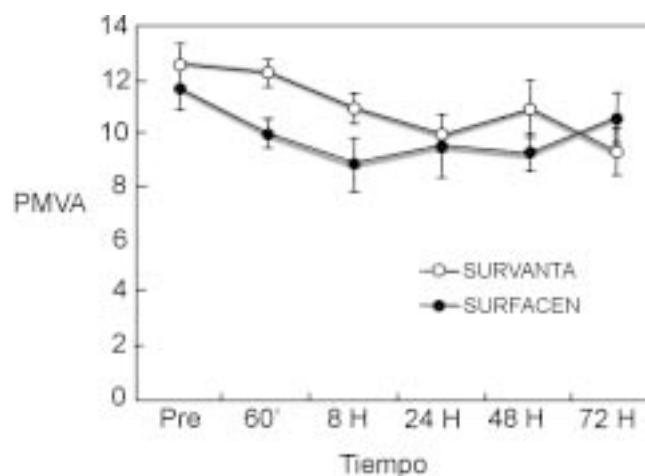


Figura 3. Cambios en la presión media de las vías aéreas (PMVA) después de la administración de surfactante, en el grupo de pacientes con surfactante porcino (Surfacen) y en el grupo que recibió surfactante bovino (Survanta). Cada punto representa la media \pm EE, el grupo SP con $n=21$, el SB con $n=23$.

tes en el personal médico, de inhaloterapia y equipo de ventiladores mecánicos, así como diferentes estrategias de manejo de la EMH desde el punto de vista ventilatorio, nutricional, hídrico, y uso de antibióticos. Sin embargo, es probable que el surfactante haya impactado en la mejoría en la evolución de estos pacientes en nuestro medio.

En ambos grupos, los índices de oxigenación y ventilación mejoraron de manera importante, similar a lo observado en otros estudios.^{7,11,12} Es importante mencionar que el efecto del surfactante porcino de manufactura cubana tuvo un efecto clínico positivo importante en todas las variables, de una manera similar al surfactante bovino, y a los resultados reportados para otros surfactantes porcinos reportados en la literatura.^{7,11} Incluso en algunos índices, como el aumento de la oxigenación inicial, hubo una tendencia a una respuesta de mayor magnitud en el grupo SP (Figura 1), lo cual sugiere que el producto biológico tiene una actividad fisiológica similar a los productos fabricados en países como E.U.A. y Francia, con efectos clínicos importantes. La mayoría de los estudios publicados comparando diferen-

Cuadro II. Morbilidad y evolución clínica de los neonatos prematuros que recibieron surfactante bovino (SB) vs. Surfactante porcino (SP)

	SB	SP	P
Neumotórax	13%	9.5%	NS
Días de estancia UTIP	13.2 \pm 12.2*	9.6 \pm 13.1	NS
Días hospitalización	23.8 \pm 22.4	17.5 \pm 15.7	NS
Días ventilación mecánica	11.0 \pm 12	8.9 \pm 11	NS
Días O ₂ > 40%	11.6 \pm 12.1	7.0 \pm 10.3	NS
Mortalidad	12 (52%)	10 (48%)	NS

*Promedio \pm DE
NS = no significativo

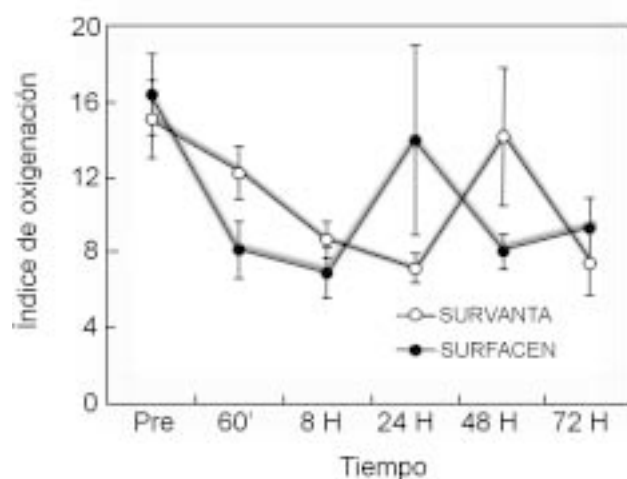


Figura 4. El índice de oxigenación después de la administración de surfactante, en el grupo de pacientes con surfactante porcino (Surfacen) y en el grupo que recibió surfactante bovino (Survanta). Cada punto representa la media \pm EE, el grupo SP con $n=21$, y el SB con $n=23$.

tes tipos de surfactantes, han estudiado el surfactante sintético (Exosurf) vs. el surfactante de origen animal (bovino Survanta, o porcino -Curosurf-),⁵ y sólo encontramos un estudio publicado que comparó directamente el surfactante porcino vs. el bovino.⁶

Nuestro estudio es uno de pocos que han estudiado la comparación directa entre diferentes tipos de surfactante natural de origen animal,¹¹ y es el primero en la literatura médica que compara el surfactante porcino de fabricación cubana con el surfactante bovino, y que además documenta la eficacia clínica de ambos en un estudio prospectivo con grupo control concurrente. En el estudio de Speer y colaboradores⁶ se reportaron resultados similares a los nuestros, administrando Survanta vs. Curosurf en 75 neonatos prematuros con EMH, encontrando una rápida mejoría en la oxigenación y ventilación en ambos grupos, e incluso mayor efecto del surfactante porcino en la oxigenación y en la reducción de requerimientos ventilatorios que el bovino en las primeras 24 horas del estudio; además hubo una tendencia a que el grupo de surfactante porcino tuviera menos complicaciones y mortalidad, sin embargo no se alcanzó significancia estadística.⁶ En este sentido sus resultados son

similares a los nuestros, aunque su mortalidad en los dos grupos, con surfactante porcino y bovino, fue de sólo 3% vs. 12.5% respectivamente, cifras mucho menores que las encontradas en nuestro estudio.

En conclusión, el surfactante porcino de manufactura cubana tuvo efectos clínicos y de laboratorio similares al surfactante bovino en las variables de oxigenación y ventilación estudiadas, sin encontrar diferencia significativa en la frecuencia de complicaciones, tiempo de hospitalización y apoyo ventilatorio, así como en mortalidad. El surfactante porcino es una alternativa efectiva y de menor costo que el surfactante bovino en el tratamiento de la EMH. La mortalidad de este padecimiento continúa siendo elevada en nuestro medio, a pesar de la utilización del surfactante exógeno.

Agradecimientos

Los autores agradecen la donación del surfactante porcino al Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA), La Habana, Cuba.

Referencias

1. Fujiwara T, Maeta H, Chida S et al. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980;1:55-59.
2. Jobe AH, Ikegami M. Surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1987;136:1256-1275.
3. Arizmendi-Dorantes JG, Camarero-Benítez CC. Síndrome de insuficiencia respiratoria neonatal. Experiencia de cinco años en el Hospital Central Militar de México (1980-1984). *Rev Sanid Milit Méx* 1987;41:151-155.
4. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med* 1993;328:861-868.
5. Soll RF. Natural surfactant extract vs. synthetic surfactant in the treatment of established respiratory distress syndrome (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford. Update Software.
6. Speer CP, Gefeller O, Groneck P et al. Randomized clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;72:F8-13.
7. Long WA, Zeng G, Henry GW. Pharmacologic adjuncts II: Exogenous surfactants. En: *Assisted Ventilation of the Neonate*. Goldsmith JP, Karotkin EH (Eds.) VM Saunders Co. 3a. Edition Philadelphia, 1996. p. 305-325.
8. Rosello JD, Hayward PE, Martell M 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;25:280-287.
9. López-Candiani C, Valencia-Salazar G, Rodríguez-Weber M. Enfermedad por membranas hialinas. Epidemiología en el Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Ped Mex* 1994;15:169-174.
10. Clements JA, Avery ME. Lung surfactant and neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:S59-S66.
11. Kattwinkel J. Surfactant: evolving issues. *Clin Perinatol* 1998;25:17-32.
12. Dekowski SA, Holtzman RB. Surfactant replacement therapy. *Pediatr Clin North Am* 1998;45:549-571.