

Morbilidad neonatal y alteraciones del neurodesarrollo al año de vida, en neonatos que recibieron surfactante

LUIS ALBERTO FERNÁNDEZ-CARROCERA,^a RENÉ HUMBERTO BARRERA-REYES,^a
GABRIELA ARREOLA-RAMÍREZ,^a CARLOS MARTÍNEZ-CRUZ^a

RESUMEN

Objetivo: Se ha informado que con el uso de surfactante exógeno, han disminuido las patologías perinatales que pueden producir discapacidad, sin embargo, algunos metaanálisis no avalan estas afirmaciones. El objetivo de este estudio fue comparar la morbilidad neonatal y las alteraciones del neurodesarrollo al año de edad, en un grupo de neonatos con Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) que recibieron surfactante, con otro grupo que no lo recibió.

Material y métodos: Se evaluó una muestra de niños nacidos, entre 1996 y 1998, con SDR al nacimiento, los cuales recibieron surfactante exógeno. Como grupo control se incluyeron neonatos con SDR que nacieron entre 1991 y 1993, periodo en el que no se utilizaba en la Institución dicha sustancia. Para evaluar la función neurológica se utilizó la prueba de Amiel Tisón, las pruebas de audición se realizaron en una cámara sonoamortiguada, con un audiómetro marca MAICO MA-22, de dos canales.

Resultados: Se estudiaron 155 pacientes con administración de surfactante y 157 sin el uso de factor tensioactivo. El uso de surfactante se encontró como factor protector para enterocolitis RM (0.38, IC 95%, 0.18-0.79; $p = 0.004$), neumonía (0.33, IC 95%, 0.21-0.53; $p = 0.000001$), hemorragia intraventricular grado III/IV (0.46, IC 95%, 0.22-0.96; $p = 0.02$) y como factor de riesgo para enfisema intersticial (10.7, IC 95%, 1.36-85; $p = 0.01$). En las alteraciones del desarrollo no se encontró aumento del riesgo para las de tipo neurológico, pero sí como factor protector para las alteraciones auditivas en general y para las de tipo severas/profundas. (0.35, IC 95%, 0.15-0.79; $p = 0.005$ y 0.42, IC 95%, 0.18-0.96; $p = 0.02$, respectivamente)

Conclusiones. En neonatos tratados con surfactante se encontró disminución del riesgo para enterocolitis, neumonía, hemorragia intraventricular, grado III/IV y alteraciones auditivas; no existieron diferencias para las alteraciones neurológicas entre los grupos comparados; por otra parte, el uso de surfactante aumentó el riesgo para enfisema intersticial.

PALABRAS GUÍA: *Surfactante artificial, neurodesarrollo, recién nacido, prematuridad, síndrome de dificultad respiratoria.*

^a Subdirección de Neonatología. Instituto Nacional de Perinatología, SS.

Correspondencia:

Dr. Luis Alberto Fernández Carrocera.

Departamento de Seguimiento Pediátrico, INPer. Montes Urales 800, Colonia Lomas Virreyes, C. P. 11000, México D. F.

Recibido: 08 de agosto de 2000

Aceptado: 29 de agosto de 2000



INTRODUCCIÓN

En 1959, Avery y Mead¹ sugirieron que los pacientes recién nacidos que fallecen de Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR), tienen deficiencia de surfactante; posteriormente Liggins² en 1969, mostró una mejoría en la ventilación pulmonar de borregos prematuros que fueron expuestos en útero a esteroides. En 1980, Fujiwara y col.³ mostraron la utilidad de la aplicación de surfactante preparado de pulmón de bovino. Desde entonces estos avances han permitido demostrar, a través de múltiples estudios controlados y multicéntricos, la eficacia del surfactante exógeno para el tratamiento del SDR.⁴⁻¹⁰ También se ha informado una disminución de enfermedades altamente incapacitantes, como la hemorragia subependimaria intraventricular, enterocolitis necrosante, enfermedad pulmonar crónica, persistencia del conducto arterioso, neumotórax, etc.^{6,8-10} Sin embargo, algunos metaanálisis no avalan las afirmaciones acerca de los beneficios de la administración del surfactante.¹¹⁻¹⁵ Aún existen controversias en cuanto al papel del surfactante en la disminución de secuelas incapacitantes. En 1995, en el II simposio sobre surfactante sintético y desarrollo, se concluyó que en los neonatos con peso al nacer entre 500 a 1500 g, existe una mejor respuesta pulmonar, pero no una disminución de las secuelas, entre las que se encuentran: retinopatía, desarrollo mental y psicomotor alterados, sordera, etc. Tampoco se establecen diferencias con la administración de una, o más dosis de surfactante, ni en las dos modalidades de uso (profiláctico o de rescate).^{10, 12-24}

El objetivo del presente trabajo fue comparar la morbilidad neonatal y algunas alteraciones del neurodesarrollo al año de edad, entre un grupo de neonatos que recibió surfactante y otro al que no se le administró.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para los fines de este trabajo, se evaluó una muestra de niños recién nacidos con SDR, nacidos entre 1996 y 1998, los cuales recibieron surfactante exógeno a dosis de 67.5 mg/kg, pudiendo recibir de una a tres dosis, con un intervalo de 8 a 12 h y que tuvieron valoración neurológica y auditiva al año de edad, corregida a las 37 semanas. Como grupo de comparación se utilizó un control histórico en el que se incluyó a neonatos con SDR, que nacieron entre 1991 y 1993, periodo en el que en la Institución no se utilizaba surfactante, ya que por razones éticas, no fue

posible tomar un grupo en el mismo periodo sin aplicación de surfactante.

Los criterios de inclusión fueron: nacimiento en la institución donde se realizó el estudio; peso al nacer entre 600 y 1750 g; síndrome de dificultad respiratoria establecido clínica y radiográficamente; necesidad de ventilación mecánica con $\text{FiO}_2 > 40\%$, para mantener $\text{PaO}_2 \geq 60$ mmHg; tener estabilidad cardiopulmonar; tensión arterial normal; glicemia normal antes de la aplicación del factor tensioactivo; haber recibido un solo tipo de surfactante, menos de ocho horas de vida al inicio del tratamiento.

Los criterios de exclusión fueron: malformaciones congénitas mayores; crisis convulsivas y hemorragia pulmonar antes de iniciar el surfactante.

Por su parte, las variables de estudio fueron: edad gestacional; peso; persistencia del conducto arterioso; presencia de enterocolitis necrosante; apnea; neumotórax; enfisema intersticial; hemorragia pulmonar, después de la aplicación del surfactante; septicemia; neumonía; hemorragia intraventricular; hidrocefalia; enfermedad pulmonar crónica, y los resultados de las valoraciones neurológica y audiológica.

La valoración neurológica utilizada fue la de Amiel Tison y Grenier.²⁵ Esta es una prueba que explora el área neuromotora, comprende alteraciones del sueño, vigilia, nervios craneales, función motora, tono activo y pasivo, alteraciones de los reflejos osteotendinosos y respuestas reflejas. Se consideraron normales a los que pasaron todos los indicadores de la prueba, y alterados, a aquellos que no aprobaron uno o más de sus indicadores.

Para la valoración audiológica, se utilizó una cámara sonoamortiguada de 2 x 2 metros y un audiómetro marca Maico, modelo MA-22 USA, de dos canales, con calibración ANSI, 1975. La audiometría se obtuvo por observación conductual, en barrido de frecuencias de 125 - 8000 Hz. Se clasificaron como normales cuando la audiometría tuvo un umbral de respuesta de 20 a 40 dB; sospechosos de 41 a 60; y anormales cuando el reflejo de orientación auditivo-visual, ameritó más de 61 dB, o no se presentó.²⁶

Para el análisis de los resultados se utilizaron medidas de tendencia central, razón de momios y Chi cuadrada, con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

RESULTADOS

La muestra estuvo constituida por 155 recién nacidos que recibieron surfactante y 157 neonatos que no lo

recibieron. La edad gestacional promedio fue de 30 ± 2.2 y de 31 ± 2.0 semanas, respectivamente; el peso al nacer de 1281.3 ± 361 g y de 1269.4 ± 252 g.

De todas las variables de morbilidad estudiadas para el grupo con surfactante, se encontró como factor protector para enterocolitis: Razón de Momio (RM) de 0.38, IC 95% 0.18-0.79; $p = 0.004$); neumonía (0.33, IC 95%, 0.21-0.53; $p = 0.000001$); hemorragia intraventricular grado III/IV (0.46, IC 95%, 0.22-0.96; $p = 0.02$); y como factor de riesgo para enfisema intersticial, (10.7, IC 95%, 1.36-85; $p = 0.01$), aunque el intervalo de confianza es sumamente amplio (Tabla 1).

En las alteraciones del desarrollo no se demostró aumento del riesgo para las alteraciones neurológicas, pero sí como factor protector para las alteraciones

auditivas (0.35, IC 95%, 0.15-0.79; $p = 0.005$), específicamente para las auditivas severas/profundas. (0.42, IC 95%, 0.18-0.96; $p = 0.02$) (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Existe controversia respecto a la disminución de la morbilidad neonatal, con el uso de surfactante; algunos trabajos señalan una disminución de la hemorragia subependimaria intraventricular, grado III/IV, displasia broncopulmonar, hemorragia pulmonar, persistencia del conducto arterioso, neumotórax, enfisema intersticial y enterocolitis,^{4,6,9,10,27} pero otros no encuentran estas diferencias,^{12,13,17,18,20} e incluso, informan de aumento en alguna de ellas.^{23,27} En este estudio se observó que el uso de factor tensioactivo es un factor

Tabla 1
Morbilidad neonatal y Razón de Momios, en los grupos estudiados

Patología	Con surfactante (N = 155)	Sin surfactante (N = 157)	RM (IC 95%)	p
Enfisema intersticial	10	1	10.70 (1.36 - 85.00)	0.01
Neumotórax	2	1	2.03 (0.18 - 22.70)	0.99
Enf. pulmonar crónica	91	76	1.51 (0.97 - 2.37)	0.08
Sepsis	108	98	1.38 (0.86 - 2.21)	0.21
*PCA	43	42	1.05 (0.63 - 1.73)	0.94
Apneas	69	69	1.02 (0.65 - 1.59)	0.98
HSE/IV** todas	56	66	0.77 (0.49 - 1.23)	0.23
Enf. pulmonar crónica				
Grado III/IV	7	11	0.62 (0.23 - 1.66)	0.23
Hidrocefalia	15	24	0.59 (0.30 - 1.18)	0.09
Hemorragia pulmonar	2	4	0.50 (0.90 - 2.70)	0.22
HSE/IV** grado III/IV	12	24	0.46 (0.22 - 0.96)	0.02
Enterocolitis	12	28	0.38 (0.18 - 0.79)	0.004
Neumonía	53	95	0.33 (0.21 - 0.53)	0.000001

*PCA = Persistencia del conducto arterioso

**HSE/IV = Hemorragia subependimaria/intraventricular

Tabla 2
Frecuencia y razón de momios de las alteraciones del neurodesarrollo al año de edad

Tipo de alteraciones	Con surfactante	Sin surfactante	RM (IC 95%)	P
Neurológicas	51/93	66/137	1.30 (0.77 - 2.21)	0.39
Auditivas (todas)	9/83	31/122	0.35 (0.15 - 0.79)	0.005
Auditivas (severas/profundas)	9/83	27/122	0.42 (0.18 - 0.96)	0.02



protector para enterocolitis, neumonía y hemorragia intraventricular grado III/IV; sin embargo, se observó un aumento de riesgo para enfisema intersticial, aunque el intervalo de confianza es sumamente amplio, lo que indica la necesidad de aumentar el número de casos para esta entidad, para que el resultado sea más confiable. En las demás variables no se encontraron diferencias. Estas observaciones son difíciles de explicar solamente por la utilización de surfactante; sin lugar a dudas los avances de la tecnología de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIN) y el uso de fármacos en la madre, como esteroides y fenobarbital²⁸⁻³⁰ y en el neonato, la indometacina y el fenobarbital, entre otros,³¹ han ayudado a la disminución de la incidencia de algunos síndromes. Es un hecho que la combinación de esteroides y surfactante, ha mejorado la sobrevida y disminuido la morbilidad neonatal.²⁷

Otro aspecto fundamental y controvertido, es el efecto sobre las alteraciones del desarrollo; en ninguno de los metaanálisis^{10,23} consultados confieren un beneficio en este aspecto, ni tampoco los artículos que se generaron en el Simposio sobre surfactante artificial de 1995;¹²⁻²² aunque algunos autores²¹ informan el aumento en la frecuencia de parálisis cerebral, ceguera y sordera, en neonatos tratados con surfactante porcino o bovino, los cuales no fueron utilizados en este

estudio. En este aspecto, los resultados generados tampoco demuestran diferencias en las alteraciones neurológicas; sin embargo, sí se encontró como factor protector para alteraciones auditivas en general y también en las severas/profundas. Por lo que nuevamente queda la duda, si estas diferencias son debidas al surfactante, o a las medidas que se implementaron, en cuanto a medicamentos ototóxicos en el periodo del surfactante (dosis adecuadas y corregidas diariamente, infusión entre 30 a 45 minutos). Así como a la disminución del ruido en las UCIN, ya que se sabe que sonidos constantes de 70 a 80 dB, afectan la vía auditiva, sobre todo en prematuros quienes tienen inmadurez en la mielinización de esta vía.²⁷

Los avances que se han dado en la neonatología en los últimos 10 años, han apoyado, sin lugar a dudas, a la disminución de la mortalidad y la morbilidad en los neonatos de muy bajo peso al nacer, entre ellos, el factor surfactante; sin embargo, es la suma de los esfuerzos lo que ha permitido este avance. Lo que también queda claro es que a pesar de ellos, las secuelas neurológicas aún no han podido ser abatidas en toda su magnitud, aunque en el presente trabajo no existieron diferencias; algunos informes refieren aumento de éstas, cuando se usa el factor tensioactivo. Por lo que el esfuerzo en los años por venir debe ser encaminado a su disminución.

ABSTRACT

Introduction: It has been informed that the use of exogenous surfactant has reduced the perinatal pathologies that can produce handicap, although some metaanalysis do not support these affirmations. The objective was to compare the neonatal morbidity and neurodevelopment alterations at the first year of age in a group of neonates with respiratory distress syndrome (RDS) that received surfactant with those ones that didn't.

Material and methods: A group of children born between 1996 and 1998 with RDS at birth, who received exogenous surfactant were evaluated; neonates with RDS that were born between 1991 and 1993 were included as a group control, period in which surfactant was not used by the Institute. To evaluate neurological function Amiel Tisón test was used, the auditory tests were accomplished in a chamber, with MAICO M-22 audiometer of two channels.

Results: 155 patients with surfactant and 157 without surfactant were studied, synthetic surfactant use was a protective factor for necrotizing enterocolitis OR (0.38 CI 95% 0.18-0.79), pneumonia (0.33 CI 95% 0.21-0.53), intraventricular hemorrhage III/IV degrees (0.46 CI 95% 0.22-0.96) and a risk factor for pulmonary interstitial emphysema (10.7 CI 95% 1.36-85); an increase in the risk of the development alterations was not found for the neurological type, but surfactant we was protective factor for general auditive alterations and for the se-

vere/deep type was still found (0.35, CI 95% 0.15-0.79 and 0.42, CI 95% 0.18-0.96, respectively).

Conclusions: A decrease in the risk for necrotizing enterocolitis, pneumonia, intraventricular hemorrhage III/IV degree and auditive alterations was found, there were no differences in the neurological alterations of neonates treated with surfactant with those that didn't however the risk increased for interstitial emphysema.

KEY WORDS: *Synthetic surfactant, neurodevelopment, newborn, prematurity, respiratory distress syndrome.*

REFERENCIAS

1. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959; 96: 517-23.
2. Liggins GC. Premature delivery of fetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 1969; 5: 515-23.
3. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 1980; 1: 55-9.
4. Jobe AH. Drug therapy: Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med* 1993; 328: 861-8.
5. Horbar JD, Wright EC, Onstad L. Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy: An observational study of neonates weighing 601 to 1300 grams at birth. *Pediatrics* 1993; 92: 191-6.
6. Schwartz RM, Luby AM, Scalco JW, Kellogg RJ. Effect of surfactant on morbidity, mortality and resource use in newborn infants weighing 500 to 1500 g. *N Engl J Med* 1994; 330: 1476-80.
7. Kending JW, Ryan RM, Sinkin RA, Robert A, Maniscalco WM, Notter RH, y col. Comparison of two strategies for surfactant prophylaxis in very premature infant. A multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1998; 101: 1006-12.
8. Soll F. Prophylactic natural surfactant extracts for preventing mortality and morbidity in preterm infants (Cochrane Review) The Cochrane Library. Issues 2, 2000 Oxford: Update software.
9. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. (Cochrane Review) The Cochrane Library. Issues 2, 1999 Oxford: Update software.
10. Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. (Cochrane Review) The Cochrane Library. Issues 2, 1999 Oxford: Update software.
11. Diaz Rossello J, Estol PH, Martell M, Del Barco M, Margotto P, Grandzoto J, Bastida J, Peña J, Villanueva D. Hyaline membrane disease (HMD) therapy in Latin America: Impact of exogenous surfactant administration on newborn survival, morbidity and use of resources. *J Perinat Med* 1977; 25: 280-7.
12. Smyth J, Allen A, MacMurray B, Peliowski A, Sankaran K, Volberg F, Shukla A, Long W. Double-blind, randomized placebo-controlled Canadian multicenter trial of two doses of synthetic surfactant or air placebo in 224 infants weighing 500 to 749 grams with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1995; 126: 81-9.
13. Casiro O, Bingham W, MacMurray B, Whitfield M, Saigal S, Vincer M, Long W. One-year follow-up of 89 infants with birth weights of 500 to 749 grams and respiratory distress syndrome randomized to two rescue doses of synthetic surfactant or air placebo. *J Pediatr* 1995; 126: 53-60.
14. Corbet A, Long W, Schumacher R, Gerdes J, Cotton R. Double-blind developmental evaluation at 1-year corrected age of 597 premature infants with birth weights from 500 to 1350 grams enrolled in three placebo-controlled trials of prophylactic synthetic surfactant. *J Pediatr* 1995; 126: 5-12.
15. Walther FJ, Mullett M, Schumacher R, Sundell H, Easa D, Long W. One-year follow-up of 66 premature infants weighing 500 to 699 grams treated with a single dose of synthetic surfactant or air



- placebo at birth: Results of a double-blind trial. *J Pediatr* 1995; 126: 13-9.
16. Krabyl E, Bose CL, Corbet AJ, García-Prats J, Asbill D, Edwards K, Long W. Double-blind evaluation of development and health status to age 2 years of infants weighing 700 to 1350 grams treated prophylactically at birth with a single dose of synthetic surfactant or air placebo. *J Pediatr* 1995; 126: 33-42.
17. Gerdes J, Gerdes M, Beaumont E, Cook L, Dhanierreddy R, Kopleman A, Jarrett R, Long W. Health and neurodevelopmental at 1-year adjusted age in 508 infants weighing 700 to 1100 grams who received prophylaxis with one versus three doses of synthetic surfactant. *J Pediatr* 1995; 126: 26-32.
18. Sauve R, Long W, Vonger M, Brad H, Derleth D, Stevenson D, Pauly T, Robertson C. Outcome at 1-year adjusted age of 957 weighing more than 1250 grams with respiratory distress syndrome randomized to receive synthetic surfactant or air placebo. *J Pediatr* 1995; 126: 78-80.
19. Courtney S, Long W, McMillan D, Walter D, Thompson T, Sauve R, Conway B, Bard H. Double blind 1-year follow-up of 1540 infants with respiratory distress syndrome randomized to rescue treatment with two doses of synthetic surfactant or air in four clinical trials. *J Pediatr* 1995; 126: 543-52.
20. Gong A, Anday E, Boros S, Bucciarelli R, Burchfield D, Zucker J, Long W. One-year follow-up evaluation of 260 premature infants with respiratory distress syndrome and birth weights of 700 to 1350 grams randomized to two rescue doses of synthetic surfactant or air placebo. *J Pediatr* 1995; 126: 68-74.
21. Sell M, Cotton R, Hirata T, Guthrie R, LeBlanc M, Mammel M, Long W. One year follow-up of 273 infants with birth weights of 700 to 1100 grams after prophylactic treatment of respiratory distress syndrome with synthetic surfactant or air placebo. *J Pediatr* 1995; 126: 20-5.
22. Saigal S, Robertson C, Sankaran K, Bingham W, Casiro O, MacMurray B, Whitfield M, Long W. One-year outcome in 232 premature infants with birth of 750 to 1249 grams and respiratory distress syndrome randomized to rescue treatment with two doses of synthetic surfactant or air placebo. *J Pediatr* 1995; 126: 61-7.
23. Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. (Cochrane Review) The Cochrane Library. Issues 2, 1999. Oxford: Update software.
24. Soll RF. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome. (Cochrane Review) The Cochrane Library. Issues 2, 1999. Oxford: Update software.
25. Amiel Tison C, Grenier A. Valoración neurológica del recién nacido y lactante. Buenos Aires: Ed T. Masón; 1984.
26. Northem JL, Downs MP. Pruebas audiológicas clínicas. La audición en los niños. Ed. Salvat; España: 1981.
27. Bregman J. Developmental outcome in very low birth weight infants *Pediatric Clin North Am* 1998; 45: 673-90.
28. National Institutes of health consensus development conference statement. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 246-52.
29. Wright LL, Horbar JD, Gunkel H, Verter J, Younes N, Andrews EB, Long W. Evidence from multicenter networks on the current use and effectiveness of antenatal corticoids on low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 263-9.
30. Crowther CA, Henderson-Smart DJ. Phenobarbital prior to preterm birth for the prevention of neonatal periventricular haemorrhage (PVH) (Cochrane Review) The Cochrane Library. Issues 2, 1999 Oxford: Update software.
31. Fowlie PW. Intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in very low birth weight infants. 1999 Issue 2 The Cochrane Library.