

Surfactante pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria

(Pulmonary surfactant in the respiratory distress syndrome)

José Ramón Jiménez Jiménez,* Karol Castellanos Reyes**

RESUMEN

El surfactante pulmonar exógeno es un fármaco fundamental en el tratamiento de neonatos con el síndrome de dificultad respiratoria; es por esta razón importante conocer los diferentes tipos disponibles en el mercado, sus antecedentes y las propiedades de éstos, así como informar las dosis, los componentes farmacológicos y las indicaciones de los tipos de surfactante pulmonar que existen en el mercado.

Palabras clave: Surfactante pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria, recién nacidos.

SUMMARY

The pulmonary surfactant is now a cornerstone in the management of respiratory distress syndrome of the newborn, therefore is the knowledge of interest rates available in the market, as well as some of their properties. The purpose of this paper is to report doses, ingredients and directions of the main types of pulmonary surfactant.

Key words: Newborn, pulmonary surfactant, respiratory distress syndrome, newborn.

El surfactante o agente tensoactivo debe su nombre a las palabras «surface active agent» (agente surfactante activo) que hace énfasis en que se trata de un agente tensoactivo; actualmente se le define como un complejo componente de diferentes fosfolípidos, neutrolípidos y proteínas. Es esencial para la función normal del pulmón.¹⁻⁵

Antecedentes. En 1929 von Neergaard, en Suiza, hizo estudios en recién nacidos con atelectasias y planteó la posibilidad que se debían a las fuerzas de retracción ejercidas por la tensión superficial. Poco después, en 1940, se conocía ya que en los neonatos que fallecían sus pulmones tenían un aspecto «hepático» que Gruenwald describió como «queso suizo»: refiriéndose a los pulmones con atelectasias y sobredistensión.

En esa misma década se pensó que la administración de un líquido en el pulmón podría disminuir la «tensión superficial», de acuerdo con la idea de la doctora Avery.⁶ Por otro lado, Clements en 1960¹ planteó que las células

pulmonares tipo II producían surfactante, y en esa misma década se intentó, sin éxito, administrar algún lípido surfactante en aerosol, proponiendo la dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC).¹ Años después, en 1970, Louis Gluck reconoció que en el líquido amniótico había componentes lípidos del surfactante y que con éstos era posible conocer el grado de madurez del feto; esta observación motivó el descubrimiento de la primera proteína del surfactante.¹

Fue de esta manera que se inició la década de los años ochenta, *la era moderna del surfactante*; principiando con los estudios de Fujiwara,⁷ quien empleó un compuesto derivado del obtenido en el tejido pulmonar de ganado vacuno, el que tenía lípidos, proteínas y DPPC. Fue éste el primer surfactante aprobado para su empleo terapéutico en Japón en 1988 y para 1990 fue liberado en Norteamérica, después de numerosos estudios y ensayos clínicos para conocer la seguridad y eficacia del surfactante.⁸

COMPOSICIÓN

Los principales componentes del surfactante son los fosfolípidos (entre 5 y 90%) siendo la dipalmitoil fosfatidilcolina –DPPC– el principal componente (70 a 80%);

* Médico Pediatra Neonatólogo.

** Médico residente de Neonatología.

que por sí sola disminuye la tensión superficial, el resto de los componentes son lípidos neutros y glucolípidos (8 a 12%), proteínas y carbohidratos (2%). Se sabe que estos componentes varían durante su ciclo metabólico y que incluso, en el caso de los carbohidratos, algunos parecen no tener propiedades particulares, o que de acuerdo a las técnicas usadas para su extracción, algunos pueden no ser detectados.^{1,4-6}

En cuanto al fosfatidil glicerol (PG), aunque no se considera un lípido indispensable en el surfactante, su presencia muestra madurez completa.¹

Entre 8 a 12% de las apoproteínas del surfactante se han identificado cuatro: SP-A, SP-B, SP-C y SP-D; de éstas: SP-A y SP-D son hidrofílicas y la SP-B y SP-C son hidrofóbicas. La SP-A y SP-D juegan un papel defensivo en contra de microorganismos inhalados y la SP-A tiene además una función regulatoria para la formación de la monocalapa que reduce la tensión superficial.

Las proteínas hidrofóbicas son necesarias para la extensión de los fosfolípidos en los espacios aéreos. La SP-B promueve la adsorción de los fosfolípidos e induce la inserción de éstos en la monocalapa. La SP-C estimula la inserción de los fosfolípidos y puede aumentar la resistencia del surfactante ante la inhibición por las proteínas séricas y el líquido pulmonar; la SPB y SPC tienen un papel importante en la organización estructural y la durabilidad de la función, de tal manera que la ausencia de la SPB es letal y en cambio la ausencia de SPC se asocia con enfermedad intersticial en la etapa de la lactancia.^{1,4-6}

METABOLISMO

El surfactante producido en el alvéolo por los neumocitos tipo II del alvéolo, es ensamblado y almacenado en los cuerpos lamelares y de éstos son transportados por exocitosis a la capa líquida del alvéolo donde forma parte de la estructura llamada mielina tubular, que es la principal fuente de la monocalapa que permite a los grupos acil-grasos hidrofóbicos de los fosfolípidos extenderse hacia el aire, en tanto que las cabezas polares hidrofílicas se dirigen hacia el agua. Esta monocalapa de surfactante disminuye la tensión superficial en la interface aire-líquido, reemplazando el agua en la superficie.

Los fosfolípidos desde la monocalapa pueden, por monocitosis, reentrar al neumocito tipo II y formar cuerpos multivesiculares que son reciclados por su rápida incorporación a los cuerpos lamelares o degradados en los lisosomas.⁶

TIPOS DE SURFACTANTE

De manera general, los surfactantes se pueden dividir en naturales y sintéticos.¹⁰

Naturales. Éstos son obtenidos de los pulmones de bovinos o cerdos. En el comercio se conocen como Be-ractant (Survanta) y Surfactant TA (Surfacten); contienen lípidos del pulmón de bovinos, junto con DPPC, tripalmitoilglicerol y ácido palmítico. El Calfactant (Infasurf), SF-RII (Alveofact) y BLES, son obtenidos por el lavado del pulmón de bovinos y extraídos con cloroformo-metanol.

También el Poractant (Curosurf) se obtiene de pulmón de cerdo por extracción con cloroformo-metanol y es purificado por cromatografía de gel líquido; por lo que contiene 99% de lípidos polares (fosfolípidos) y 1% de proteínas hidrofóbicas de bajo peso molecular (SP-B y SP-C).

Todos los surfactantes naturales contienen SP-B y SP-C, pero los extractos de pulmón molidos (Survanta y Curosurf) tienen menos de 10% de la SP-B encontrada en los extractos de lavado de pulmón. Ninguno de los preparados comerciales contiene SP-A.^{4,10}

Sintéticos. Los que son producto de síntesis tienen una mezcla de fosfolípidos tenso-activos. El Colfosceril palmitato (Exosurf) contiene 85% de DPPC, 9% de hexadecanol y 6% de tiloxapol. En cambio el ALEC (Pneumactant) tiene una mezcla de 7:3 de DPPC y fosfatidilglicerol. El principal agente tenso-activo en los surfactantes artificiales es DPPC. Los otros componentes facilitan la absorción de superficie.^{4,10} Los nuevos sintéticos se han enfocado en la desventaja que implicaba no contener proteínas, es así como surge el surfaxin.⁸ En el cuadro 1 aparecen los principales componentes de los surfactantes naturales y sintéticos, su composición y su nombre genérico. Es pertinente mencionar que durante más de 20 años el exosurf fue el agente tenso-activo más usado y el componente artificial de pulmón expandido (ALEC) fue retirado del mercado hace más de 5 años.⁶

En el caso de los productos preparados de fuentes naturales, éstos son extraídos de tejidos o mediante lavado de las vísceras de distintos animales, todos éstos tienen alrededor de 80% de dipalmitoilfosfatidilcolina y proteínas como SPB y SPC, sin embargo no tienen SPD. Las características de los compuestos actualmente utilizados se esquematizan en el cuadro 2.

Los productos que contienen proteína C recombinante, se extraen de sistemas procarióticos; poseen además péptidos sintéticos como sinapeltide o péptido KL4 cuyos dominios anfipáticos son similares a la apoproteína B, lo que mejora la función del compuesto por su semejanza con el surfactante humano.^{6,8}

INDICACIONES

El tratamiento de reemplazo con surfactante se ha dividido en: tratamiento profiláctico y tratamiento de rescate, que a continuación se describen.

Cuadro 1. Tipos y componentes de surfactante pulmonar.

Tipo	Nombre genérico	Componentes
No proteicos (sintéticos)		
Adsurf	Pumactant (alec)	DPPC pg
Exosurf	Colfosceril palmitato	DPPC
Proteicos (naturales)		
HI 10		Tejido pulmonar porcino
Curosurf	Poractan alfa	Tejido pulmonar porcino
Alveofact	Sr-fi-1	Lavado pulmonar bovino
Bles	Surfactante de extracto lípido bovino	Lavado pulmonar bovino
Infasurf	Calfactant clse	Lavado pulmonar bovino
Newfacten	Surfactant ta	Pulmón bovino
Surfacten	Beractant	Pulmón bovino homogéneo
Survanta		Tejido pulmonar bovino
Sintéticos que contienen péptidos recombinantes		
Venticute	Surfactante spcr	DPPC, popg, pa, spcr
Surfaxin	Lucinactant	Dppc, popg, péptido kl4

ALEC (componente artificial del pulmón expandido). DPPC Dipalmitoil fosfatidilcolina. PG Fosfatidilglicerol. SPCr Proteína C recombinante humana. POPG Fosfatidilglicerol Palmitoyloleoyl. PA Ácido palmítico

Cuadro 2. Componentes de algunos tipos de surfactante. Nótese que exosurf no contiene apoproteínas.

Componentes	Curosurf	Survanta	Alveofact	Exosurf
Fosfolípidos	99%	84%	88%	84%
Triglicéridos	No	6%	8%	No
Apoproteína B	0.2 a 0.3%	< 0.1%	1%	No
Apoproteína C	Presente	Presente	1%	No
Aditivos	Ninguno	-DPPC Ácido palmítico Tripalmitina	Ninguno	100% sintético

Profiláctico. Se define como tal aquél en el que se administra el surfactante exógeno antes de la aparición del síndrome de dificultad respiratoria (SDR), especialmente en los neonatos de alto riesgo, por lo que se puede decir que el propósito primario de la administración del surfactante es evitar la aparición del SDR. Generalmente el lapso para su administración es en los primeros 15 a 30 minutos de vida, es decir, después de las maniobras de reanimación del neonato.^{8,11-14}

Rescate. En cambio, la administración para rescate más frecuentemente usada, se administra en las primeras 12 horas de vida extrauterina, cuando los signos y síntomas del SDR son ya evidentes. Algunos autores dividen este régimen en rescate temprano: cuando se administra en las primeras dos horas de vida y de rescate tardío si es después de este lapso.^{8,11-14}

Las indicaciones de la administración del surfactante en los recién nacidos con dificultad respiratoria, son las siguientes:²²

- Peso al nacer menor de 1,200 g o con evidencia clínica de inmadurez pulmonar.
- Neonatos prematuros en ventilación mecánica con más de 40% de FiO₂.
- Neonatos prematuros con ventilación mecánica con presión de vía aérea mayor de 7 cm de H₂O.

Otros criterios para la administración de los surfactantes se han enfocado en la edad gestacional y peso al nacer, y por ende en la viabilidad de los productos o criterios de reanimación neonatal. De acuerdo con la evidencia, se sabe que los bebés de 30 o menos semanas de gestación, pueden verse beneficiados por ambos esquemas de manejo, aunque con el tratamiento profiláctico la severidad del SDR suele ser menor.^{8,11-14}

El tratamiento temprano vs de rescate disminuye el riesgo del neumotórax, enfisema intersticial y muerte;

con relación al tratamiento tardío y el tratamiento profiláctico se ha asociado con un riesgo menor de hemorragia intraventricular, por lo que la recomendación actual es por la profilaxis vs rescate, debido a los beneficios que conlleva.⁸

EFFECTOS AGUDOS PULMONARES Y CARDIACOS DE LA TERAPIA CON SURFACTANTE

Efectos pulmonares inmediatos

En modelos animales de EMH se informa que la administración de surfactante exógeno muestra mejoría en la función pulmonar¹⁵ y en la expansión alveolar.¹⁶ Los estudios en neonatos también han mostrado que la administración de surfactante exógeno da lugar a una rápida mejoría en la oxigenación y a la consecuente disminución del soporte ventilatorio.¹⁷

Los cambios observados se acompañan de aumento en la capacidad residual funcional (CRF) seguido de un incremento más lento y variable en la distensibilidad pulmonar.¹⁷ Se ha descrito que también hay una disminución en los cortocircuitos ventilación-perfusión pulmonares.¹⁸

Efectos inmediatos en la circulación pulmonar

En el mismo sentido, se reporta una disminución en la presión de la arteria pulmonar y aumento del flujo en esta arteria,¹⁹ que se acompaña de un aumento en la velocidad de flujo ductal desde el circuito sistémico hacia el pulmonar.²⁰ Se desconoce si estos cambios en la circulación están relacionados con la ventilación, el estado gasométrico o por el surfactante.²¹

Dosis y vías de administración

Hasta el momento la única vía segura y eficaz para el tratamiento con surfactante es la endotraqueal, ya que con compuestos de aerosoles aún no hay evidencia de investigaciones sólidamente diseñadas a este respecto. La instilación por broncoscopia parece ser la mejor, pero su administración implica mayor complejidad;⁹ la dosis y los intervalos para la administración de los surfactantes se resumen en el *cuadro 3*.

En 2004 se aprobó el uso de surfaxin en el SDR, dos años más tarde se aprobó otro preparado sintético con proteína C recombinante llamado venticute, sugerido a dosis de 50 mg/kg, pero este último sólo está disponible en Alemania y aún es necesario conocer sus bondades en ensayos clínicos que comprueben su eficacia y las ventajas con respecto a los otros surfactantes.^{24,25}

Elección del surfactante

Hasta hace unos años los surfactantes naturales eran la mejor opción para el tratamiento del SDR, aun cuando se considera que tanto naturales como sintéticos son benéficos en el tratamiento del SDR, en cualquiera de las dos modalidades: profiláctica o de rescate.⁸ Con el paso del tiempo, en estudios de seguimiento se observó que el tratamiento con surfactantes en animales se asociaba con menos frecuencia de ventilación y de oxígeno inspirado en el curso del SDR, así como una menor frecuencia de neumotórax.⁸

En cuanto a la mortalidad con los surfactantes naturales con respecto a los sintéticos mostraban una menor frecuencia de muertes (poractant 14% vs pumactant 34%) pero al comparar las muertes respecto a niños tratados con exosurf la diferencia no era significativa.⁸

Cuadro 3. Dosis, concentración e intervalos de dosificación de los surfactantes pulmonares más utilizados.

Surfactante	Dosis	Concentración	Intervalo/latencia
Curosurf	2.5 mL/kg segunda 1.25 mL/kg	1 mL/80 mg (54 mg de fosfatidilcolina, de los cuales 30.5 mg ES DPPC y 1 mg de proteínas incluyendo 0.3 mg de SPB)	12 horas
Exosurf	5 mL/kg 67 mg/kg	1 mL/25 mg (de los cuales 13.5 son colfosceril palmitato, 1.5 mg de cetyl alcohol (agente expansor) y 1 mg de tyloxapol (que separa el DPPC y el cetyl alcohol))	6-8 horas/Latencia de acción de alrededor de una hora
Infasurf	3 mL/kg	1 mL/35 mg (35 mg de fosfatidilcolina y 16 mg de fosfatidilcolina insaturada, 0.65 mg de proteínas incluyendo 0.26 de SPB)	12 horas
Survanta	4 mL/kg (ó 100 mg/kg)	1 mL/25 mg (11 a 15.5 de DPPC 0.5 a 1.75 de triglicéridos, 1.4 a 3.5 de ácidos grasos y menos de 1 mg/mL de proteínas)	6 h/Latencia de acción de algunos minutos.
Lucinactant	175 mg/kg 5.8 mL/kg	1 mL/30 mg	Máximo 4 dosis

Como los surfactantes sintéticos de primera generación no tenían proteínas, se adjudicó desventaja con relación a los naturales, excepto en lo que atañe a la frecuencia de displasia broncopulmonar, ya que no hay evidencia que soporte el menor número de DBP con algún tipo de surfactante.⁸

Por su parte Calfactant se ha asociado con un mayor riesgo de hemorragia intraventricular no severa y comparado contra Beractant, se ha visto que el «destete» de oxígeno, lo que se ha asociado a un mayor contenido de SPB en el Calfactant (propiedad que comparte con Poractant alfa).⁸

Actualmente hay disponibles en el mercado dos tipos de surfactante sintético, que contienen proteínas similares a los dominios de las apoproteínas, situación que teóricamente le agrega mayor eficacia funcional y sin las propiedades inmunogénicas de las proteínas de los surfactantes de origen animal; es por esta razón que nuevos surfactantes ofrecen ventajas ante tales problemas y son una buena alternativa en el manejo de SDR.^{4,8}

Estudios comparativos recientes²⁶ señalan las diferencias entre surfaxin y los sintéticos de primera generación, como colfosceril (exosurf) y beractant (survanta), lucinactant o surfaxin, en los que la evidencia es una disminución en la incidencia de SDR a las 24 horas de vida y menor mortalidad a los 14 días de vida.²⁶

En el estudio de STAR²⁶ la mayoría de los neonatos tratados con surfaxin han mostrado estar libres de BPD a los 28 días de vida (comparando los manejados con actant alfa 37.8 vs 33.1%).

Lo mismo ocurrió con la mortalidad, siendo de 11.8 vs 16.1% para poractant.

Aunque con el reajuste se concluyó que en el intervalo de 95 a 99% no hubo diferencias entre ambos surfactantes y las condiciones neurológicas fueron las mismas con menor retardo en funciones motoras para surfaxin.⁸

Por esto surfaxin parece ser una buena alternativa en el tratamiento de SDR, comparado con los surfactantes de origen animal, de acuerdo al seguimiento por 1 año.⁸

Efectos adversos de la terapia con surfactante

Durante la administración pueden ocurrir ciertos efectos transitorios en la oxigenación, al obstruir la vía aérea en forma aguda, pero no son clínicamente significativos y se corrigen rápido y fácilmente.

Se ha descrito que el riesgo de hemorragia pulmonar puede ser probablemente por una disminución significativa en la presión sistémica, o bien por efectos citotóxicos directos. Con los surfactantes naturales puede haber el riesgo de generar una respuesta inmune en contra de proteínas extrañas o bien por la transmisión de agentes biológicos, como priones o virus.²² Esto se minimiza con

la tecnología usada en la elaboración de estos productos, aunque siempre debe tenerse en mente las respuestas idiosincrásicas.

Se informa también que puede ocurrir bradicardia transitoria, vasoconstricción, hipoxemia, hipercapnia, apnea y obstrucción del tubo endotraqueal por la administración.²²

MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA

Son varios los niveles de evidencia y de acuerdo con éstos se pueden considerar los siguientes criterios para juzgar la terapia con surfactantes.⁸

Nivel de evidencia I. Es aquél en el que con los estudios disponibles aún no es posible decir que un medicamento es *definitivamente recomendado*:

1. Que el tratamiento con surfactante, profiláctico o de rescate, disminuye la incidencia y la severidad del SDR, síndromes de fuga aérea y mortalidad.
2. Que el uso profiláctico en menores de 30 semanas y con poca exposición a esteroides prenatales, disminuye la mortalidad, la frecuencia y la severidad de SDR, fuga aérea y DBP.
3. Que el tratamiento de rescate temprano en menores de 30 sdg y sin la administración de esteroides prenatales, disminuye la frecuencia de resultados respiratorios adversos cuando se compara con el observado en un rescate tardío.
4. Que los surfactantes naturales y sintéticos disminuyen la morbilidad en los neonatos pretérmino.
5. Que los esteroides prenatales disminuyen la severidad de SDR, la mortalidad, el uso de surfactante y el HIV en menores de 34 sdg y disminuyen la incidencia de SDR en los neonatos de 28 a 34 sdg.

Nivel de evidencia IIa. Es aquél en el que por la cantidad de estudios disponibles se puede considerar como *aceptable, útil y buena evidencia*.

1. Los nuevos surfactantes sintéticos, por su componente proteínico, son una buena estrategia de tratamiento y de utilidad en los desórdenes por déficit del surfactante.
2. La incidencia de DBP en menores de 30 sdg, quienes han recibido o no surfactante, no muestra diferencias al comparar los casos con los controles, y sin embargo la incidencia es menor en los mayores de 30 sdg.
3. El reemplazo con surfactante no ha mostrado efecto sobre la incidencia de alteraciones neurológicas y en el desarrollo, y en los resultados médicos o educacionales de neonatos pretérmino.

4. Los esteroides prenatales y el surfactante, independientemente o con ambos, muestran que la mortalidad disminuye, la severidad de SDR es menor y la fuga aérea en neonatos pretérmino disminuye.
5. El uso de esteroides en la etapa prenatal probablemente podría disminuir la necesidad de tratamiento profiláctico y del rescate temprano en los neonatos entre 27 y 28 semanas de gestación, aunque aún no ha sido probado en ensayos clínicos controlados.

Nivel de evidencia IIb. En este nivel se considera un concepto como *aceptable y útil, con poca evidencia*:

1. El tratamiento con surfactante disminuye la necesidad de ECMO sin aumentar la morbilidad en los neonatos con SAM sepsis y neumonía y podría reducir la morbilidad en los neonatos con hemorragia pulmonar.
2. CPAP, con o sin surfactante, puede disminuir la necesidad de usar surfactante adicional y la frecuencia de DBP, sin aumentar la morbilidad, aunque esto aún no ha sido probado en ensayos clínicos controlados.

Referencias

1. Villanueva GD, Fernández MP, Hernáiz AM. *Desarrollo del sistema pulmonar y surfactante*. En: Insuficiencia respiratoria neonatal, PAC neonatología I libro 3 Intersistemas; 2003: 143-4.
2. Jasso GL, Vargas OA, Villegas SR. Síndrome de dificultad respiratoria. En: Arellano PM, editores. *Cuidados intensivos en pediatría*. 3a edición. México: Interamericana McGraw-Hill; 1994: 206-19.
3. Salinas RV, Zapata PJ. Surfactante pulmonar. En: Rodríguez WM, Udaeta ME editores. *Neonatología clínica*. México: McGraw-Hill 2004: 265-74.
4. Sinha S, Moya F, Donn S. Surfactant for respiratory distress syndrome: are there important clinical differences among preparation? *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 150-4.
5. Craig LM, Sean BA. An update on the use of surfactant in neonates. *Current Pediatrics* 2004; 14: 284-9.
6. Lyra PP, Diniz EM. The importance of surfactant on the development of neonatal pulmonary diseases. *Clinics (Sao Paulo)* 2007; 62(2): 181-90.
7. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; 1(8159): 55-9.
8. Engle WA. American Academy of Pediatrics committee on fetus and newborn. Surfactant replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics* 2008; 121(2): 419-32.
9. Jobe AH. Pharmacology review: Why surfactant works for respiratory distress syndrome. *Neo Reviews* 2006; 7: e95-e106.
10. Kattwinkel J. Surfactant. Evolving issues. *Clin Perinatol* 1998; 25: 17-32.
11. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD 000511.
12. Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD 001079.
13. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD 000510.
14. Gortner L, Wauer RR, Hammer H, Stock GJ, Heitmann F, Reiter HL et al. Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks gestational age: A multicenter controlled clinical trial. *Pediatrics* 1998; 102(5): 1153-60.
15. Tooley WH, Clements JA, Muramatsu K, Brown CL, Schlueter MA. Lung function in prematurely delivered rabbits treated with a synthetic surfactant. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(3): 651-6.
16. Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: an international randomized clinical trial. Collaborative European Multicenter Study Group. *Pediatrics* 1988; 82(5): 683-91.
17. Bhutani VK, Abbasi S, Long WA, Gerdes JS. Pulmonary mechanics and energetics in preterm infants who had respiratory distress syndrome treated with synthetic surfactant. *J Pediatr* 1992; 120(2 Pt 2): S18-24.
18. Billman D, Nicks J, Schumacher R. Exosurf rescue surfactant improves high ventilation-perfusion mismatch in respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18(5): 279-83.
19. Hamdan AH, Shaw NJ. Changes in pulmonary artery pressure during the acute phase of respiratory distress syndrome treated with three different types of surfactant. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25(3): 191-5.
20. Kääpä P, Seppänen M, Kero P, Saraste M. Pulmonary hemodynamics after synthetic surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993; 123(1): 115-9.
21. Skinner J. The effects of surfactant on haemodynamics in hyaline membrane disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997; 76(2): F67-9.
22. Bihar Pedicon 2006 Bihar: Conference Abstract on Pediatric Oncall. Available from: <http://www.pediatriconcall.com>
23. Sinha SK, Lacaze-Masmonteil T, Valls I, Soler A, Wiswell TE, Gadzinowski J, Hajdu J et al. A multicenter, randomized, controlled trial of lucinactant versus poractant alfa among very premature infants at high risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2005; 115(4): 1030-8.
24. Blanco HO. Propiedades antiinflamatorias del surfactante pulmonar y su aplicación en la clínica. *Biotechnología Aplicada* 2004; 21: 70-76.
25. Young TE, Mangum B. Surfactantes en Neo Fax Ver 9.0.8/2006.11.9 Skyscape palm software.
26. Moya F, Sinha S, Gadzinowski J, D'Agostino R, Segal R, Guardia C et al. One-year follow-up of very preterm infants who received lucinactant for prevention of respiratory distress syndrome: results from 2 multicenter randomized, controlled trials. *Pediatrics* 2007; 119(6): e1361-70.

Correspondencia:

Dr. José Ramón Jiménez Jiménez
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Dr. Márquez Núm. 146
Col. Doctores, Deleg.
Cuauhtémoc 06720,
Tel. 5228 9917 ext. 1213 y 1218
Correo electrónico: jrestumed@hotmail.com