

Desarrollo científico del surfactante pulmonar

(**Scientific development of pulmonary surfactant**)

José Ramón Jiménez Jiménez,* Karol Castellanos Reyes**

RESUMEN

El surfactante pulmonar exógeno es actualmente pieza fundamental en el manejo del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, por tal motivo es de interés el conocimiento de los tipos disponibles en el mercado, así como algunos de sus antecedentes y propiedades. El propósito de este artículo es informar dosis, componentes e indicaciones de los principales tipos de surfactante pulmonar.

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

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 hace referencia a la propiedad de agente tensoactivo que en idioma inglés (*surface active agent*) define un complejo multicomponente de diferentes fosfolípidos, neutrolípidos y proteínas específicas, esencial para función pulmonar normal.¹⁻⁵ Si bien el desarrollo y empleo de este producto en los niños recién nacidos (RN) se ha extendido en años recientes, los primeros estudios los inició Von Neergard, en Suiza en 1929,¹⁻³ al hacer estudios acerca de las atelectasias en RN recién nacidos, este autor especuló acerca de cómo se originaban por las fuerzas de retracción ejercida por la tensión superficial.

Años después, en 1940, se le adjudicó el fallecimiento de los neonatos en los que los pulmones tenían el aspecto «hepático» y Gruenwald describió el aspecto en «queso suizo» por atelectasias con sobredistensión.¹ En esa misma década fue que se sugirió la introducción de un líquido al pulmón que disminuyera la «tensión superficial» descrita por la doctora Avery.⁶ Clements en 1960 pensó

que las células del pulmón producían surfactante que luego se identificaron como células pulmonares tipo II y en esa misma década se intentó (sin éxito) la administración de un lípido que tuviera propiedades de surfactante, que pudiera administrarse en aerosol, ensayando el empleo de dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC).¹

En el año de 1970 Louis Gluck descubrió que en el líquido amniótico los lípidos con acción surfactante podían servir como indicadores de la madurez fetal, y sus estudios contribuyeron a la búsqueda y descubrimiento de la primera proteína del surfactante,¹ iniciando la era moderna de los surfactantes en la década de los 80, cuando Fujiwara⁷ empleó un compuesto derivado del tejido pulmonar de las vacas, que contenía lípidos, proteínas y DPPC; fue éste el primer surfactante aprobado para su uso en humanos, inicialmente en Japón (1988) y en Norteamérica en 1990. Desde entonces se han hecho numerosos estudios y ensayos clínicos que han permitido usar cada vez con mayor eficacia el surfactante.⁸

COMPOSICIÓN DEL SURFACTANTE

Su principal componente son fosfolípidos que constituyen de 85 al 90% de los componentes, principalmente la di-

* Médico Pediatra Neonatólogo.

** Médico residente en Neonatología.

palmitoil fosfatidilcolina –DPPC– que participa con 70 a 80% del total y que por sí solo disminuye la tensión superficial; el resto de los componentes son lípidos neutros y glucolípidos, participando entre 8 a 12% de las proteínas y 2% los carbohidratos; se sabe que de acuerdo a las distintas formas que este complejo de sustancias químicas, los porcentajes pueden variar durante su ciclo metabólico y que incluso los carbohidratos no parecen tener propiedades específicas, o bien que de acuerdo a las técnicas usadas en su extracción pueden no ser detectados.^{1,4-6} La presencia en el surfactante de fosfatidilglicerol (PG), aunque no es un componente lípido indispensable en éste, su presencia indica madurez completa.¹

De las apoproteínas del surfactante, entre 8 a 12% de ellas son cuatro identificadas como SP-A, SP-B, SP-C y SP-D. De éstas la SP-A y SP-D son hidrofílicas y la SP-B y SP-C son hidrofóbicas. En tanto que SP-A y SP-D juegan un rol defensivo contra los patógenos inhalados y la SP-A además tendría una función regulatoria en la formación de la monocapa que reduce la tensión de superficie.

Las proteínas hidrofóbicas son necesarias para favorecer 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 monocapa y la SP-C estimula la inserción de los fosfolípidos e incrementa la resistencia del surfactante a la inhibición por las proteínas séricas y del líquido pulmonar; la SPB y SPC tienen un papel importante en la organización estructural y durabilidad de la función y la ausencia de la SPB es letal, en cambio la ausencia de SPC se asocia con enfermedad intersticial en la etapa de la lactancia temprana.^{1,4-6}

METABOLISMO

Los neumocitos tipo II del alvéolo son los que producen el surfactante, éste es ensamblado para luego ser almacenado en los cuerpos lamelares, después es transportado por exocitosis a la capa líquida del alvéolo, donde forma parte importante de la estructura llamada «mielina tubular», que es el principal componente de la monocapa que permite a los grupos acil-grasos hidrofóbicos de los fosfolípidos dirigirse hacia el aire alveolar, mientras que en el otro extremo de la estructura química las cabezas polares (hidrofílicas) lo hacen hacia el agua. Esta monocapa del surfactante disminuye la tensión superficial en la interfaz aire-líquido reemplazando el agua en la superficie.

Los fosfolípidos, desde la monocapa, pueden reentrar, por endocitosis, a los neumocitos tipo II y formar cuerpos multivesiculares, que son reciclados por la incorporación rápida a los cuerpos lamelares o degradados en los lisosomas.⁶

TIPOS DE SURFACTANTES

Se dividen según su origen en dos grupos: naturales y sintéticos.¹⁰

S. naturales. Son obtenidos de tejidos pulmonares de bovinos o cerdos. Los comercialmente conocidos como Beractant (survanta) y surfactant TA (Surfacten) tienen lípidos extraídos de pulmón de bovino junto con DPPC, tripalmitoilglicerol y ácido palmítico; en tanto que los que se comercializan como Calfactant (Infasurf), SF-RII (Alveofact) y BLES, provienen del «lavado» de pulmones de bovino que luego son extraídos con cloroformo-metanol.

El que se conoce como Poractant (curosurf) proviene del pulmón de cerdos y es extraído con cloroformo-metanol y purificado mediante cromatografía de gel líquido.

Este producto contiene 99% de lípidos polares (fosfolípidos) y 1% de proteínas hidrofóbicas de bajo peso molecular (SP-B y SP-C).

Todos los surfactantes de origen natural contienen SP-B y SP-C, pero los extractos de pulmón molidos (survanta y curosurf) tienen menos de 10% de la SP-B que se encuentra en los extractos de lavado de pulmón. Ninguno de estos productos contiene SP-A.^{4,10}

S. sintéticos. Estos surfactantes contienen una mezcla de fosfolípidos tenso-activos. El colfosceril palmitato (exosurf) tiene 85% de DPPC, 9% de hexadecanol y 6% de tiloxapol. Por otro lado, ALEC (pneumactant) contiene una mezcla de 7:3 de DPPC y fosfatidilglicerol. Es conveniente señalar que el principal agente tenso-activo de los surfactantes artificiales es el DPPC; los otros componentes intervienen facilitando la adsorción de superficie.^{4,10} Los nuevos productos sintéticos se han enfocado en cubrir la desventaja que implicaba para los surfactantes el hecho de no tener proteínas; es así como surge en el comercio el conocido como surfaxin.⁸ En el cuadro 1 se explicitan los componentes principales de los surfactantes naturales y sintéticos, y su nombre genérico; es pertinente hacer notar que aunque en los últimos 20 años el exosurf fue el producto tensoactivo más usado y el componente artificial de pulmón expandido (ALEC) se retira del mercado hace poco más de 5 años.⁶

Los productos preparados por extracción o lavado de tejidos de animales, todos contienen alrededor de 80% de dipalmitoilfosfatidilcolina y proteínas, como SPB y SPC, sin embargo no tienen SPD, como se puede ver en el cuadro 2.

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

Cuadro 1. Tipos y componentes de los productos comerciales de surfactante pulmonar.

| Tipo | Nombre genérico | Componentes |
|---|---------------------------------------|-------------------------|
| No proteicos (sintéticos) | | |
| Adsurf | Pumactant (Alec) | DPPC PG |
| Exosurf | Colfosceril palmitato | DPPC |
| No proteicos (sintéticos) | | |
| Adsurf | Pumactant (Alec) | DPPC PG |
| Exosurf | Colfosceril palmitato | DPPC |
| Proteicos (Naturales) H110 | | 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 |
| | Calfactant clse | Lavado pulmonar bovino |
| | Surfactant ta | Pulmón bovino |
| | Beractant | Pulmón bovino homogéneo |
| Infasurf | | Tejido pulmonar bovino |
| Newfacten | | " |
| Surfacten | | |
| Survanta | | |
| Sintéticos que contienen péptidos recombinantes | | |
| Venticute | Surfactante spcr | DPPC, POPG, PA, SPCr |
| Surfaxin | Lucinactant | DPPC, POPG, Péptido KL4 |

Alec (componente artificial de 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 tiene apoproteínas.

| Componentes | Curosurf | Survanta | Alveofact | Exosurf |
|---------------|------------|---|-----------|----------------|
| Fosfolípidos | 99% | 84% | 88% | 84% |
| Triglicéridos | Ausente | 6% | 8% | Ausente |
| Apoproteína B | 0.2 a 0.3% | < 0.1% | 1% | Ausente |
| Apoproteína C | Presente | Presente | 1% | Ausente |
| Aditivos | Ninguno | Dppc Ácido palmítico Tripalmitina | Ninguno | 100% Sintético |

INDICACIONES

El tratamiento de reemplazo con surfactante se acostumbra dividirlo, según que su propósito sea profiláctico y de rescate.

T. profiláctico. Se define como tal cuando el surfactante exógeno se administra antes de la aparición del síndrome de dificultad respiratoria (SDR): generalmente en recién nacidos de alto riesgo; por esta razón se puede decir que el objetivo primario del T. profiláctico es evitar la aparición del SDR. Generalmente se aplica en los primeros 15 a 30 minutos de vida, es decir después de las maniobras de reanimación del neonato.^{8,11-14}

T. de rescate. Por su parte, el tratamiento calificado como rescate es el más frecuente y se hace dentro de las 12 primeras horas de vida, cuando se establecen los sig-

nos y síntomas del SDR en el recién nacido. Algunos autores lo dividen en rescate temprano, cuando se lleva a cabo en las primeras dos horas de vida y rescate tardío si se hace después de dos horas.^{8,11-14}

Las indicaciones a considerar 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 FiO₂ de 40%
- Neonatos prematuros con ventilación mecánica con presión de vía aérea mayor de 7 cm de H₂O

Otros criterios para la aplicación del rescate son: la edad de gestación, el peso al nacer y por ende la viabili-

dad de los niños; sin embargo, por la evidencia disponible se sabe que los productos de 30 semanas de gestación, o menos, pueden beneficiarse por estos esquemas de tratamiento, aunque con el T. profiláctico es notorio que la severidad del SDR aminoría.^{8,11-14}

El tratamiento temprano vs rescate reduce significativamente el riesgo de neumotórax, de enfisema intersticial y la mortalidad, cuando se compara con el tratamiento tardío,⁸ y el tratamiento profiláctico se ha asociado a un menor riesgo de hemorragia intraventricular,⁸ de tal manera que la recomendación actual indica que es mejor la profilaxis vs rescate, debido a los beneficios y riesgos de ambas estrategias.⁸

EFFECTOS AGUDOS, PULMONARES Y CARDIACOS DE LA TERAPIA CON SURFACTANTE

Efectos pulmonares inmediatos. En modelos de experimentación en animales para reproducir la EMH han mostrado que la administración de surfactante exógeno mejora la función pulmonar¹⁵ y la expansión alveolar.¹⁶ También estudios en neonatos humanos han mostrado que la administración del surfactante exógeno lleva a una rápida mejoría en la oxigenación y disminuye en el grado de soporte ventilatorio.¹⁷

Estos cambios se acompañan de un aumento en la capacidad residual funcional (CRF) y son seguidos de un incremento lento y variable de la distensibilidad pulmonar¹⁷ y se ha descrito una disminución en los cortocircuitos de ventilación-perfusión pulmonar.¹⁸

Efectos inmediatos en la circulación pulmonar. Se informa también de una disminución en la presión de la arteria pulmonar y el aumento del flujo en la arteria pul-

monar,¹⁹ con aumento en la velocidad del flujo ductal desde el circuito sistémico al pulmonar.²⁰ Se desconoce si estos cambios en la circulación pulmonar están relacionados con el manejo ventilatorio, el estado de los gases o el surfactante, por sí solos.²¹

Dosis y vías de administración. Acorde con la evidencia reportada, la única vía directa, segura y eficaz para administrar el surfactante, es la vía endotraqueal; los aerosoles aún no muestran evidencia alguna en humanos; la instilación por broncoscopia es la mejor vía, pero su administración requiere mayor complejidad.⁹ En lo que atañe a la dosis e intervalo de administración de los surfactantes más usados se resume en el cuadro 3.

En 2004 se aprobó el surfaxin para su uso en SDR y dos años más tarde se aprobó venticute, otro preparado sintético con proteína C recombinante, a dosis de 50 mg/kg, pero este último sólo está disponible en Alemania y por el tiempo que tarda la aprobación aún son necesarios varios ensayos clínicos para conocer su eficacia y ver las ventajas que ofrece con respecto a los otros ya autorizados.^{24,25}

ELECCIÓN DEL SURFACTANTE

Hasta hace unos años los surfactantes naturales constituían la mejor opción en el tratamiento del SDR, pero fuesen tanto de origen natural como los elaborados de manera sintética, se consideraban benéficos, en cualquier modalidad: profiláctica o de rescate, en el tratamiento del SDR.⁸

Con el paso del tiempo los estudios de seguimiento que se hicieron permitió apreciar que los surfactantes de origen animal precisaban de menos frecuencia ventilatoria y de oxígeno, en el curso del SDR, además de haber

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

| Surfactante | Dosis | Concentración | Intervalo/latencia |
|-------------|------------------------|--|--|
| Curosurf | 2.5 mL/kg | I mL/80 mg (54 mg de fosfatidilcolina) de los cuales | 12 horas |
| | Segunda 1.25 mL/kg | 30.5 mg ES DPPC y 1 mg de proteínas incluyendo 0.3 mg de SPB | |
| Exosurf | 5 mL/kg 67 mg/kg | I 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 | I 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 (O 100 mg/kg) | I 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, máximo 4 dosis |
| Lucinactant | 175 mg/kg 5.8 mL/kg | I mL/30 mg | |

una menor frecuencia de neumotórax; sin embargo, al comparar el resultado obtenido con exosurf no hubo diferencias significativas.⁸

Debido a que los surfactantes sintéticos de primera generación no contenían proteínas, se les adjudicó la desventaja con respecto a los surfactantes de origen natural, excepto en cuanto a la frecuencia de displasia broncopulmonar, pues no hay hasta ahora evidencia de menor frecuencia de DBP con cualquier surfactante.⁸

El producto calfactant se ha asociado con un mayor riesgo de hemorragia intraventricular no severa y comparándolo con el llamado beractant, se ha visto que el des-tete de oxígeno es más rápido, lo que parece estar asociado al mayor contenido de SPB en el calfactant, propiedad que comparte con poractant alfa.⁸

Actualmente hay en el mercado dos tipos de surfactantes sintéticos que contienen proteínas estructuralmente similares a los dominios de las apoproteínas, situación que parece proporcionar eficacia funcional, sin las propiedades inmunogénicas de las proteínas de los surfactantes animales, es por eso que los nuevos surfactantes parecen ser una buena alternativa en el manejo de SDR.^{4,8}

Estudios comparativos recientes²⁶ han estudiado las diferencias entre el surfaxin y los productos sintéticos de primera generación, como colfosceril (exosurf) y beractant (survanta), lucinactant o surfaxin, lo que evidenció una disminución significativa de la incidencia de SDR a las 24 h de vida y de mortalidad a los 14 días de vida.²⁶ Por otro lado, en el estudio de STAR²⁶ la mayoría de los neonatos tratados con surfaxin han demostrado estar libres de BPD a los 28 días de edad (comparado con poractant alfa 37.8 vs 33.1%).

Lo mismo ocurrió en mortalidad, siendo de 11.8 vs 16.1% para poractant, aunque al reajustar 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 eso este producto parece ser una buena alternativa en el tratamiento de SDR, comparado con los surfactantes de origen animal, de acuerdo al seguimiento de los niños durante un año.⁸

EFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA CON SURFACTANTE

Efectos transitorios en la oxigenación pueden ocurrir durante la administración de los surfactantes, al obstruir la vía aérea en forma aguda, afortunadamente la obstrucción no resulta clínicamente significativa y es fácil corregir el problema que causa.

Por otra parte, se describe el riesgo de hemorragia pulmonar, probablemente secundario a una disminución

de la presión sistémica que hemodinámicamente es significativa o bien por efectos citotóxicos directos.

Con los surfactantes naturales puede existir el riesgo de generar una respuesta inmune a las proteínas extrañas o bien la transmisión de agentes infecciosos, como priones o virus.²² Esto puede minimizarse con las técnicas de producción, aunque siempre se debe tener presente respuestas idiosincrásicas.

También se menciona que puede ocurrir bradicardia transitoria, vasoconstricción, hipoxemia, hipercapnia, apnea y obstrucción del tubo endotraqueal por la administración del surfactante.²²

MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA

Existen varios niveles de evidencia, de acuerdo con ellos actualmente podemos considerar los siguientes puntos con respecto a la terapia con surfactante:⁸

Nivel de evidencia I

Es aquél en el que con los estudios disponibles al momento podemos determinar como *definitivamente recomendado porque:*

1. El tratamiento profiláctico con surfactante (o de rescate) disminuye la frecuencia y severidad de SDR, los síndromes de fuga aérea y la mortalidad
2. El uso profiláctico en menores de 30 semanas con poca exposición a esteroides prenatales, disminuye la mortalidad, la frecuencia y severidad de SDR, fuga aérea y DBP
3. El tratamiento de rescate temprano en menores de 30 sdg y la falta de esteroides prenatales disminuye la frecuencia de resultados respiratorios adversos comparada con el rescate tardío
4. Surfactantes naturales y sintéticos disminuyen la morbilidad y mortalidad en neonatos pretérmino
5. Los esteroides prenatales disminuyen la severidad del SDR, la mortalidad, el uso de surfactante y el HIV en menores de 34 sdg y disminuyen la frecuencia de SDR en neonatos de 28 a 34 sdg

Nivel de evidencia IIa

Es aquél en el que por el número de estudios disponibles se puede considerar como *Aceptable y útil con buena evidencia:*

1. Los nuevos surfactantes sintéticos, por su componente proteico, son un producto de elección en el tratamiento de desórdenes por déficit de surfactante.

2. La frecuencia de DBP en menores de 30 sdg que han recibido surfactante, no ha cambiado si se compara con la frecuencia en grupos control, sin embargo la frecuencia es menor en los nacidos con más de 30 sdg.
3. El reemplazo con surfactante no ha mostrado afectar la frecuencia de alteraciones neurológicas, el desarrollo de los niños y los resultados médicos o educacionales en los neonatos pretérmino.
4. Los esteroides prenatales y el surfactante, independientemente o adicionalmente, contribuyen a disminuir la mortalidad, la severidad de SDR y la fuga aérea en neonatos pretérmino.
5. El uso de esteroides prenatales podría disminuir la necesidad de tratamiento profiláctico y de rescate temprano, en neonatos de entre 27 y 28 sdg, aunque 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 incrementar la morbilidad en los neonatos con SAM, sepsis y neumonía y podría disminuir la morbilidad en neonatos con hemorragia pulmonar.
2. CPAP con o sin surfactante puede disminuir la necesidad de surfactante adicional y la incidencia de DBP sin incrementar la morbilidad, aunque aún no se ha probado en ensayos clínicos controlados y extensos.

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 preparations? *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 (São 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 Perinatal* 1998; 25: 17-32.
11. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infant. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000511.
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, Schwamacher 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. Accesible en: <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. *Biotecnología 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
Dr. Márquez Núm. 146
Col. Doctores,
Delegación Cuauhtémoc, 06720
Teléfono 5228 9917 ext. 1213 y 1218
Correo electrónico: jrestumed@hotmail.com