

## **Seguridad del tratamiento con Surfacen® en recién nacidos pretérminos con síndrome de dificultad respiratoria**

Safety of the treatment with Surfacen® in preterm newborns with syndrome of respiratory difficulty

Andrés Armando Morilla Guzmán<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4796-1752>

Elaine Díaz Casañas<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0145-5803>

Yisel Ávila Albuérne<sup>3</sup>

Yinet Barrese Pérez<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9419-3621>

Octavio Fernández Limia<sup>2</sup>

Rolando Uranga Piña<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Materno Infantil “Dr. Ángel Arturo Aballí”. Arroyo Naranjo. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA). La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [andres.morilla@infomed.sld.cu](mailto:andres.morilla@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

**Introducción:** Varias han sido las publicaciones sobre Surfacen®, pero ninguna ha comparado la seguridad del producto entre su uso temprano y tardío.

**Objetivo:** Comprobar las características de los eventos adversos en ambas formas de administración del producto.

**Métodos:** Se realizó un estudio analítico observacional, no controlado, multicentro, nacional, desde 2007 al 2013. La muestra fue de 484 recién nacidos en los que se comprobaron los eventos adversos ocurridos por Surfacen® administrado de manera temprana y tardía. Las variables estudiadas fueron de caracterización general y de caracterización de los eventos adversos.

**Resultados:** El grupo al que se le administró el surfactante de manera tardía tuvo mayor incidencia de eventos adversos que los tratados de manera temprana (277 vs 268). El porcentaje de pacientes con estos eventos fue mayor en los tratados de manera tardía

(63,7 vs 41,3 %). El rescate tardío tuvo 2,5 veces más riesgo de presentar la hemorragia peri- e intraventricular (10,4 vs 4,0 %), mayor riesgo de presentar las diferentes formas de bloqueo aéreo, tres veces más riesgo de displasia broncopulmonar (8,8 vs 2,6 %) y 6 veces más riesgo de presentar desaturación de oxígeno, que el rescate temprano.

**Conclusiones:** El tratamiento con Surfacen®, tanto en su forma de rescate temprano como tardío presenta los mismos eventos adversos que otros surfactantes utilizados y el tratamiento de rescate temprano tiene menos riesgo de presentar eventos adversos como son la hemorragia intraventricular, el bloqueo aéreo, displasia broncopulmonar y desaturación de oxígeno, por lo que su administración es segura.

**Palabras clave:** recién nacido; surfactante; eventos adversos.

## ABSTRACT

**Introduction:** There have been several publications on SURFACEN®, but none has compared the safety of this product in the early and late uses of it.

**Objective:** To check the characteristics of adverse events in both ways of administering the product.

**Methods:** It was carried out an analytic, observational, non- controlled, national multicentric study from 2007 to 2013. The sample consisted of 484 newborns in whom were checked the adverse events occurred in the early and late ways by administered SURFACEN®. The studied variables were of general characterization and of characterization of the adverse events.

**Results:** The group to which the surfactant was administered in a late way had more incidences of adverse events than the ones treated earlier (277 vs 268). The percentage of patients with these events was higher in the ones treated in a late way (63.7 vs 41.3 %). The late rescue had 2.5 times more risk of presenting peri- and intra-ventricular hemorrhage (10.4 vs 4.0 %), higher risk of presenting the different forms of air block, three times more risk of bronchopulmonary dysplasia (8.8 vs 2.6 %), and six times more risk of presenting oxygen desaturation.

**Conclusions:** As much in the way of early rescue as in the late one, the treatment with SURFACEN® presents the same adverse events that other used surfactants; and the early rescue's treatment has less risk of presenting adverse events or intraventricular hemorrhage, air block, bronchopulmonary dysplasia and oxygen desaturation, that is why its administration is safe.

**Keywords:** newborn; surfactant; adverse events.

Recibido: 02/11/2018

Aprobado: 23/12/2018

## INTRODUCCIÓN

El primer antecedente relacionado con la vigilancia de los medicamentos, fue en junio de 1848, en Inglaterra, donde ocurrió una muerte debida a la administración de cloroformo, a raíz de lo cual se estableció un reporte de las muertes asociadas a los anestésicos.<sup>(1)</sup>

Pero los dos eventos principales que marcaron la necesidad de que los sistemas sanitarios contaran con métodos para detectar y evitar reacciones adversas a los medicamentos, fueron las más de 100 muertes ocasionadas en la década del treinta en Estados Unidos por el uso de jarabe de sulfonamidas que contenía como disolvente dietilenglicol y la epidemia de focomelia asociada a la talidomida en 1961.<sup>(2)</sup>

Uno de los productos mejor evaluados y sobre el cual se han publicado más investigaciones en la etapa neonatal es el surfactante exógeno,<sup>(3)</sup> el cual constituye, con la asistencia respiratoria mecánica, los pilares del tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) del recién nacido pretérmino, con el que se ha logrado, junto a otras intervenciones, disminuir las complicaciones y la mortalidad por esta causa.<sup>(4)</sup>

*Sung*,<sup>(5)</sup> como citó 10 años después, refiere que fue *Fujiwara*, quien después de varias investigaciones sobre la sustancia tensoactiva, marcó el inicio de la era surfactante con la publicación de la administración de esta sustancia a recién nacidos prematuros en el año 1980.

En Cuba, se logró producir un surfactante exógeno natural de origen porcino en el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA), denominado Surfacen®, con el cual, después de concluir los estudios de caracterización bioquímica, evaluación químico-física, pruebas de efectividad biológica y pruebas toxicológicas, se realizó un estudio clínico piloto con resultados satisfactorios,<sup>(6)</sup> por lo que se decidió realizar un ensayo clínico fase III cuyos resultados demostraron la eficacia del producto.<sup>(7)</sup>

Dos estudios realizados en otros países con este producto mostraron también resultados satisfactorios, uno de ellos en Chile <sup>(8)</sup> y otro en México con un diseño metodológico más favorecido, aleatorizado y controlado con Survanta.<sup>(9)</sup>

Varias han sido las publicaciones sobre Surfacen®, pero ninguna ha comparado la seguridad del producto entre su uso temprano y tardío, por lo que se decidió realizar esta investigación para determinar las características de los eventos adversos (EA) en ambas formas de administración del producto.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico, longitudinal, observacional, no controlado, multicentro nacional, durante dos periodos. En el primer periodo en el que se involucraron 17 hospitales de diferentes provincias del país, desde el año 2007 al 2009 y en el que se utilizó el surfactante como rescate tardío y un segundo periodo desde el año 2009 al 2013 en el que se involucraron 18 centros asistenciales en el que se utilizó este producto como rescate temprano.

En total se evaluaron 1 840 pacientes que constituyeron el universo de estudio. Se incluyeron en el estudio a todos los recién nacidos con diagnóstico presuntivo de síndrome de distres respiratorio (SDR) por criterios clínicos o radiológicos, que tuvieran menos de 37 semanas, ventilados mecánicamente a través de tubo endotraqueal y que requirieran una fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) mayor de 0,4. La muestra, formada por todos los incluidos, quedó constituida por 484 recién nacidos; a 259 se les administró el producto como rescate tardío y a 225 como rescate temprano. En todos se comprobaron los EA ocurridos por la administración de Surfacen®.

Se excluyeron a los recién nacidos con malformaciones congénitas graves incompatibles con la vida, asfíxia perinatal, síndrome de aspiración meconial, bloqueo aéreo antes de la administración del surfactante, poliglobulia, hemorragia pulmonar, retraso del crecimiento intrauterino e isoimmunizaciones con criterio de exsanguinotransfusión. Tuvieron criterio de salida del estudio aquellos que fueron trasladados a otra institución.

Las variables estudiadas fueron de caracterización general que incluyeron la edad gestacional, peso, sexo, evaluación de Apgar, tipo de parto y uso de esteroides prenatales y como variables de caracterización de los EA se evaluó el tipo, la frecuencia, severidad y relación causal.

El monitoreo, manejo y análisis estadístico de los datos se realizó en el Centro Nacional para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF) y en el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). Para el procesamiento estadístico se recogió la información en cuadernos de recogida de datos de cada sitio clínico de investigación, con los que se conformó la base de datos. Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas, las medias, chi-cuadrada ( $\chi^2$ ) y el riesgo relativo (RR), para todo lo cual se utilizó el sistema automatizado de cómputo SAS para Windows, versión 9.1.3.

En cada caso incluido se solicitó el consentimiento informado a la madre o al padre en el momento del nacimiento y fue aprobado por los comités de ética de cada sitio clínico.

## RESULTADOS

En la tabla 1 se observa que el grupo al que se les administró el surfactante de manera tardía tuvo mayor incidencia de EA que los tratados de manera temprana (277 vs 268), los cuales ocurrieron más de uno en algunos pacientes y que el porcentaje de pacientes con estos eventos fue mayor en los tratados de manera tardía (63,7 vs 41,3 %).

**Tabla 1** - Distribución de las características generales y perinatales de los pacientes estudiados según momento de administrar el surfactante

Características generales y perinatales	Rescate tardío n= 259	Rescate temprano n= 225	<i>p</i>
Edad gestacional (semanas) (media)	32	30	-
Peso al nacer (g) (media)	1 682	1 520	-
Edad de administración (h) (media)	6,83	1,34	-
Cantidad de eventos adversos (n)	277	268	-
Pacientes con eventos adversos n (%)	165 (63,7)	93 (41,3)	
Evaluación de Apgar (media)			
Apgar 1 min	7 ± 2	7 ± 2	-
Apgar 5 min.	8 ± 1	7 ± 1	-
Sexo n (%)			
Masculino	152 (58,7)	130 (57,8)	0,839
Femenino	107 (41,3)	95 (42,2)	
Tipo de parto n (%)			
Eutócico	94 (36,3)	69 (30,6)	0,190
Cesárea	165 (63,9)	156 (69,4)	
Uso de esteroides n (%)			
Sí	154 (59,4)	124 (55,1)	0,334
No	105 (40,6)	101 (44,9)	

En la tabla 2 se observó que el rescate tardío tuvo menor riesgo de presentar cianosis como evento adverso (6,5 vs 17,3 %) y a su vez unas 2,5 veces más riesgo de presentar HPIV (10,4 vs 4,0 %), mayor riesgo de presentar las diferentes formas de bloqueo aéreo y 6 veces más riesgo de presentar desaturación de oxígeno, al administrar el surfactante exógeno.

**Tabla 2** - Distribución de los principales eventos adversos según momento de administración de surfactante

Eventos adversos	Rescate tardío n= 259		Rescate temprano n= 225		p	RR	IC (95%)
	No.	%	No.	%			
CAP	28	10,8	24	10,6	0,996	1,01	0,607-1,683
HPIV grado III y IV	27	10,4	9	4,0	0,008	2,51	1,229-5,147
Neumotórax	25	9,6	4	1,7	0,000	4,92	1,837-13,205
Neumomediastino	13	5,0	1	0,4	0,004	7,82	1,461-41,867
Enfisema intersticial	13	5,0	3	1,3	0,029	3,35	1,048-10,716
Hemorragia pulmonar	7	2,7	7	3,1	0,782	0,86	0,320-2,354
Desaturación de oxígeno	19	7,3	2	0,8	0,000	6,78	1,839-24,990
Cianosis	17	6,5	39	17,3	0,000	0,38	0,225-0,656
ECN	9	3,4	5	2,2	0,437	1,50	0,533-4,226

CAP: conducto arterioso permeable; HPIV: hemorragia peri- e intraventricular; ECN: enterocolitis necrosante.

En la tabla 3 según la severidad de los EA, se halló en el grupo tratado como rescate tardío, una mayor incidencia de eventos ligeros (18,8 vs 28,7 %) y una incidencia mayor de eventos moderados (43,3 vs 34,7 %). Según causalidad predominaron en este grupo los EA muy probables (63,6 vs 6,34 %), los probables (22,7 vs 3,36 %) y los posibles (13,7 vs 5, 22 %).

**Tabla 3** - Características de los eventos adversos según momento de administración de Surfacen®

Eventos adversos	Rescate tardío n = 259		Rescate temprano n= 225		p
	No.	%	No.	%	
Según severidad					
Ligero	52	18,8	77	28,7	0,0153
Moderado	120	43,3	93	34,7	
Severo	105	37,9	98	36,6	
Según causalidad					
Definitiva	0	0,0	3	1,12	0,0000
Muy Probable	176	63,6	17	6,34	
Probable	63	22,7	9	3,36	
Posible	38	13,7	14	5,22	
No relacionado	0	0,0	222	82,8	
Desconocido	0	0,0	3	1,12	

## DISCUSIÓN

En la tabla 1 se aprecia que la edad gestacional y el peso al nacer fueron similares en ambos grupos, pero discretamente menor en los que se trataron de manera temprana, lo cual puede ser una desventaja para este grupo, pues se conoce que la evolución de esta entidad es inversamente proporcional a la edad gestacional.<sup>(10)</sup> En otros estudios realizados en Cuba con esta sustancia tensoactiva,<sup>(7,10)</sup> se observa una muestra con peso al nacer y edad gestacional similar.

La edad promedio de administración de surfactante en el grupo tratado como rescate tardío ocurrió después de las 2 h de vida y en el grupo tratado como rescate temprano antes de las 2 h de vida, como se define en la literatura.<sup>(11)</sup>

La frecuencia de eventos adversos fue mayor en los tratados como rescate tardío y afectó a mayor número de pacientes, resultados similares a los que publica *Polin*.<sup>(4)</sup>

*Moreno*<sup>(7)</sup> refiere que no halló ninguna reacción en los pacientes tratados con Surfacen® y *Morales Vignón*<sup>(12)</sup> registra mayor número de pacientes con eventos adversos que los comunicados en este estudio.

No hubo diferencias en ambos grupos en cuanto a la evaluación de Apgar, teniendo en cuenta además que entre los criterios de exclusión estuvo la asfixia perinatal, otros estudios con este producto, como los de *Acosta*<sup>(10)</sup> y *Moreno*,<sup>(7)</sup> no excluyeron a los recién nacidos con esta condición, pero se conoce que la evaluación de Apgar bajo, puede ser una causa de fallo en la respuesta al surfactante exógeno.<sup>(13)</sup>

No se hallaron diferencias en cuanto al sexo en ambos grupos estudiados y predominó el sexo masculino, al igual que el nacimiento por cesáreas como se describe en otros estudios que proponen a ambas variables como factores predisponentes del distrés respiratorio del pretérmino.<sup>(7, 14,15)</sup>

No hubo diferencias en el uso de esteroides entre ambos grupos y aunque predominó su utilización en ambos grupos, fue baja si se compara con otras investigaciones,<sup>(10,16)</sup> lo que es esperado por tratarse de pacientes con dificultad respiratoria por déficit de surfactante, pues se conoce el efecto protector de los esteroides en la incidencia de esta entidad.<sup>(17)</sup>

En la tabla 2 se pudo observar que el evento adverso más frecuente fue el conducto arterioso permeable de manera similar en ambos grupos evaluados, *Moreno*,<sup>(7)</sup> haya una incidencia mayor incluso en el grupo no tratado y *Brix*<sup>(18)</sup> notifica resultados superiores. Este evento adverso, cuando es hemodinámicamente significativo, se asocia a empeoramiento respiratorio y dependencia del equipo de ventilación mecánica, ECN, HPIV y hemorragia pulmonar.<sup>(19)</sup>

El rescate tardío tuvo mayor riesgo de HPIV, *Moreno*,<sup>(7)</sup> encuentra resultados mayores, incluso en el grupo control que no utilizó surfactante. Los resultados de la administración temprana fueron en este trabajo similares a los encontrados por *Acosta*, no así los de la administración tardía,<sup>(10)</sup> lo que puede estar relacionado con el manejo integral de los recién nacidos. En los estudios con otros surfactantes exógenos, *Wallace*<sup>(20)</sup> muestra resultados menores a los aquí hallados, mientras que otros como *Villasís*,<sup>(21)</sup> publica índices más elevados.

En ambos grupos estudiados hubo menor incidencia de neumotórax que en los estudios de *Moreno*,<sup>(7)</sup> y de *Acosta*.<sup>(10)</sup> Lo anterior pudiera deberse a la utilización de nuevos protocolos de actuación en el manejo ventilatorio. Con la administración tardía se observó mayor riesgo de presentar bloqueo aéreo, lo que ha sido demostrado también con otros surfactantes,<sup>(5,13)</sup> por lo que los autores de esta investigación consideran que la administración temprana de Surfacen® contribuye a disminuir esta complicación como se ha demostrado en una revisión sistemática reciente.<sup>(22)</sup>

La hemorragia pulmonar se comportó de manera similar en ambos grupos y fue menor a lo notificado por *Moreno*,<sup>(7)</sup> *Acosta*.<sup>(10)</sup> y *Sung*.<sup>(5)</sup> Algunos autores plantean que paradójicamente, el surfactante exógeno puede utilizarse como tratamiento de la hemorragia pulmonar, sin embargo, esto no fue demostrado en un metanálisis realizado.<sup>(23)</sup> El mecanismo fisiopatológico de la aparición de hemorragia pulmonar en el transcurso de la



administración de surfactante exógeno se desconoce<sup>(24)</sup> y está considerado como uno de los eventos adversos de la administración de este producto, *Kribs*<sup>(25)</sup> encuentra una incidencia de hemorragia pulmonar en 4,8 % de los recién nacidos a los que se les aplicó este producto de manera no invasiva y en 5,8 % a los que se les administró de manera convencional, superiores ambos resultados a los de este estudio, *Bahadue*,<sup>(22)</sup> al igual que en esta publicación, no descubre diferencias entre la administración de surfactante de manera temprana y la tardía relacionado con la presencia de hemorragia pulmonar.

Esta descrita la desaturación relacionada con la obstrucción transitoria del tubo endotraqueal durante su instilación, las investigaciones que han comparado diferentes métodos para la administración de surfactante como catéter insertado dentro del tubo endotraqueal, entrada lateral del tubo endotraqueal y la administración directa a través del tubo endotraqueal en bolo, no han encontrado diferencias entre ellos en cuanto a este EA.<sup>(11,13)</sup> No existen otros estudios con Surfacen® que describan este efecto adverso para compararlo. *Olivier*<sup>(26)</sup> encuentra mayor incidencia de desaturación durante la administración de surfactante que lo mostrado en este estudio.

La cianosis se presentó entre los eventos adversos más frecuentes en el tratamiento con rescate temprano, pero según la causalidad, no estuvo relacionada con la administración del producto como se describe en la literatura,<sup>(11,27)</sup> y se consideró que este EA pudiera estar relacionado con otras causas, *Polín*<sup>4</sup> menciona que durante la administración de surfactante se puede presentar obstrucción transitoria de la vía aérea, desaturación de oxígeno y bradicardia, que pudieran ser causas de cianosis pero que también forman parte de los signos clínicos del SDR del pretérmino.

En la tabla 3 se observó que hubo un predominio de los EA moderados y severos con la administración tardía y los ligeros predominaron en el tratamiento de rescate temprano y según causalidad predominaron los no relacionados en el grupo que se trató de manera temprana. No existen otros estudios que muestren estas variables con el uso de este surfactante exógeno en recién nacidos para poder compararlos, pero teniendo en cuenta los resultados presentados, los autores consideran que el Surfacen® es seguro, pues la incidencia de los eventos adversos hallados es similar a los descritos por otros autores y

En algunos casos menor.<sup>(25,28)</sup>

Al finalizar esta investigación pudimos concluir que el tratamiento con Surfacen®, tanto en su forma de rescate temprano como tardío presenta los mismos eventos adversos que otros surfactantes utilizados y que el tratamiento de rescate temprano tiene menos riesgo de

presentar eventos adversos como hemorragia intraventricular, bloqueo aéreo, displasia broncopulmonar y desaturación de oxígeno, por lo que su administración es segura.

Los autores recomiendan, siempre que sea posible, utilizar el Surfacen® de manera temprana en el síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante.

### Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de los investigadores de los diferentes sitios clínicos que participaron en la investigación:

Dra. Yagmaris Yaudis, Dra. Maricel Armas, Dr. Asdrúbal Martínez, Dra. Idania Peña, Dra. Rafaela Espinosa, Dra. María C. Estévez, Dr. Fidel E. Torres, Dra. María A. Sotolongo, Dra. Ingrid Estévez, Dr. Heriberto Murray, Dr. Fernando Fernández, Dra. Midalis Martínez, Dra. Arline Regalado, Dra. Esther Cano, Dra. Nancy Toledo, Dra. Teresita Fong Jui, Dra. María J. Villalta, Dra. Ivón Sánchez, Dra. Odalis Céspedes, Dra. María C. Roca, Dra. Yamile Barrios, Dra. Caridad López, Dra. Yanet García Fernández.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hevia Pumarié RB, Hernández Mullings ÁO, Pereda Rodríguez D, Barbán Loes D, Ortega Larrea G, Yáñez Vega R, et al. Principales resultados del sistema de vigilancia poscomercialización de medicamentos en Cuba. Periodo 2009-2010. Anuario Científico CECMED, 2012; Año 10. Acceso: 15/03/2013. Disponible en: <http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/Anuario%202012.pdf>
2. Furones Mourelles JA. Reacciones adversas, farmacovigilancia e interacciones medicamentosas. En: Vergel Rivera G, Tase Martínez MJ, Groning Roque E, editores. Farmacología. Proceso de atención en enfermería. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. p. 52-88
3. Deshpande S, Suryawanshi P, Ahya K, Maheshwari R, Gupta S. Surfactant therapy for early onset pneumonia in late preterm and term neonates needing mechanical ventilation. J Clin Diagnostic Res. 2017;11(8). Acceso: 20/03/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5620870/pdf/jcdr-11-SC09.pdf>

4. Polin RA, Carlo WA; Committee on fetus and newborn. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. 2014;133(1). Acceso: 14/03/2016. Disponible en: [www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2013-3443](http://www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2013-3443)
5. Sung Mi K, Young Jin P, Sung-Hoon C, Yong-Sung C, Chang Hoon K, Chong Woo B. Early prophylactic versus late selective use of surfactant for respiratory distress syndrome in very preterm infants: A collaborative study of 53 Multi-Center Trials in Korea. *J Korean Med Sci*. 2014;29. Acceso: 03/07/2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4129206/>
6. Manzanares D, Fernández R, Moreno O, Torres O, Colomé H. Surfacen: Un surfactante natural para el tratamiento del síndrome del distress respiratorio neonatal. *Rev Cubana Pediatr*. 1997;69(1):3-10. Acceso: 15/01/2013. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75311997000100001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75311997000100001)
7. Moreno O, Lee M, Domínguez F, Pascual MA, Alonso A, Jiménez G. et al. Estudio de la eficacia del Surfacen en el distress respiratorio del recién nacido. *Rev Cubana Pediatr*. 1999;71(2). Acceso: 15/08/2011. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol71\\_2\\_99/ped02299.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol71_2_99/ped02299.htm)
8. Rybert F, Lee M, Correa F, Navarrete G [informe]. Informe final de la investigación en fase IV del ensayo clínico del producto Surfacen en Chile. Chile: Unidad de neonatología del Hospital Barros Luco- Trudeauaux, Ministerio de Salud de Chile; 1996.
9. Sánchez M, Martínez O, Herrera N, Ortega J. Estudio controlado del tratamiento de la enfermedad de membrana hialina del recién nacido pretérmino con surfactante pulmonar exógeno (porcino vs. bovino). *Gac Méd Méx*. 2005;141(4). Acceso: 15/09/2008. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0016-38132005000400003&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0016-38132005000400003&script=sci_arttext&tlng=pt)
10. Acosta R, Arronte J, Cabrera N. Evaluación del Surfacen en el síndrome de dificultad respiratoria del prematuro. *Rev Cubana Pediatr*. 2000;72(4). Acceso: 15/08/2011. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol72\\_4\\_00/ped\\_09400.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol72_4_00/ped_09400.htm)
11. Lopez E, Gascoin G, Flamant C, Merhi M, Tour-neux P, Baud O. Exogenous surfactant therapy in 2013: what is next? who, when and how should we treat newborn infants in the future? *BMC Pediatrics*. 2013;13. Access: 2013/12/22. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/13/165>
12. Morales Vignón YM, Alfonso García Y, Soler Cano D, Romero Rodríguez O, Ortiz Labañino O. Efectividad y seguridad del uso temprano del Surfacen® en recién nacidos

- pretérminos con síndrome de distrés respiratorio. Rev Informac Cient. 2014;83(1). Acceso. 01/07/2015. Disponible en: <http://www.gtm.sld.cu/sitios/ojs243/index.php/ric/article/view/413>.
13. Suresh GK, Soll RF. Pharmacologic Adjuncts II: Exogenous Surfactants. En: Goldsmith J, Karotkin E, editors. Assisted ventilation of the neonate. New York: Saunders-Elsevier Inc; 2011. p. 371- 88.
14. Morilla Guzmán AA, Díaz Casañas E, Debesa García F, Fernández Limia O. Efectividad del SURFACEN ® en neonatos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria. Rev Cubana Farm. 2015;49(3). Acceso. 03/07/2016. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol49\\_3\\_15/far10315.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol49_3_15/far10315.htm)
15. López Alfaro CA, Alfonso Dávila A, Durán Menéndez R, Villegas Cruz D. Uso de Surfacen en recién nacidos con dificultad respiratoria. Rev Cubana Pediatr. 2015;87(3). Acceso:17/08/2018. Disponible en :[http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol87\\_3\\_15/ped05315.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol87_3_15/ped05315.htm)
16. López Suárez O, García Magán C, Saborido Fiaño R, Pérez Muñuzuri A, Baña Souto A, Couce Pico ML. Corticoides antenatales y prevención del distrés respiratorio del recién nacido prematuro: utilidad de la terapia de rescate. An Pediatr (Barc). 2014;81(2). Acceso. 08/08/2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.06.028>
17. Hallman M. The Story of Antenatal Steroid Therapy before Preterm Birth. Neonatology. 2015;107. Access: 2016/07/03. Available at: <https://www.karger.com/Article/FullText/381130>
18. Brix N, Sellmerl A, Søndergaard Jensen M, Vad Pedersen L, Brink Henriksen T. Predictors for an unsuccessful Intubation-surfactant-Extubation procedure: a cohort study. BMC Pediatrics. 2014;14. Access: 2016/07/03. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/14/155>
19. Gálvez Criado R, Rodríguez Blanco S, Oulego Erroz I, Jiménez González A, Alonso Quintela P. Paracetamol: tratamiento útil de elección para el ductus arterioso persistente en prematuros de muy bajo peso. Carta científica An Pediatr (Barc). 2017;88(6). Acceso: 03/07/2018. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/pdf/S1695403317303028/S200/>
20. Wallace ME, Mendola P, KIM SS, Epps N, Chen Z, Smarr M, et al. Racial/ethnic differences in preterm perinatal outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2017;216(3). Access: 2018/07/03. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5572800/pdf/nihms897361.pdf>

21. Villasís M, Rendón M, Heladia G, Escamilla J, Salinas A, Martínez G, et al. Revisión sistemática y meta-análisis sobre la efectividad del surfactante bovino como tratamiento de prematuros con síndrome de dificultad respiratoria. *Bol Méd Hosp Infant Mex.* 2010;67(6). Acceso: 10/10/2011. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/bmhim/hi-2010/hi106b.pdf>
22. Bahadue F L, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library*, Issue 2, Art. No. CD001456. doi: 10.1002/14651858.CD001456.pub4 *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2, 2013. Access: 2018/04/03. Available at: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=Early%20and%20versus%20and%20delayed%20and%20selective%20and%20surfactant%20and%20treatment&lang=es>
23. Jasani B, Kabra N, Nanavati R. Surfactant Replacement Therapy Beyond Respiratory Distress Syndrome in Neonates. *Indian Pediatr.* 2016;53. Access: 2018/08/11. Available at: <http://www.indianpediatrics.net/mar2016/229.pdf>
24. Abou Zahr R, Ashfaq A, Marron-Corwin M. Neonatal Pulmonary Hemorrhage. *Neoreviews.* 2012;13. Access: 2018/08/11. Available at: <http://neoreviews.aappublications.org/content/13/5/e302>
25. Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, et al. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2015;169(8). Access: 2018/08/14. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2319107>
26. Olivier F, Nadeau S, Bélanger S, Julien A-S, Massé E, Ali N, et al. Efficacy of minimally invasive surfactant therapy in moderate and late preterm infants: A multicentre randomized control trial. *Paediatrics Child Health.* 2017;22(3). Access: 2018/08/11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5804903/pdf/pxx033.pdf>
27. Sola Visner A. Cianosis. En: Sola Visner A, editor. *Cuidados Neonatales. Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo.* Buenos Aires: Edimed; 2011. p. 825-30.
28. Dargaville PA, Ali SKM, Jackson HD, Williams C, De Paoli AG. Impact of minimally invasive surfactant therapy in preterm infants at 29–32 weeks gestation. *Neonatology.* 2018;113. Access: 2018/08/11. Available at: <https://www.karger.com/Article/FullText/480066>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses real, potencial o potencialmente percibido que pueda resultar en un sesgo en la publicación de este trabajo.

### **Declaración de la responsabilidad autoral**

*Andrés Armando Morilla Guzmán:* diseño de la investigación, recolección de los datos, análisis de los resultados y redacción del artículo en su versión final.

*Elaine Díaz Casañas:* diseño de la investigación, análisis de los resultados y redacción del artículo. Aprobación de la versión final del artículo.

*Yisel Ávila Albuerne:* diseño de la investigación, recolección de los datos y análisis de los resultados. Aprobación de la versión final del artículo.

*Yinet Barrese Pérez:* diseño de la investigación, recolección de los datos y análisis de los resultados. Aprobación de la versión final del artículo.

*Octavio Fernández Limia:* diseño de la investigación, análisis de los resultados y revisión crítica del artículo. Aprobación de la versión final del artículo.

*Rolando Uranga Piña:* diseño de la investigación, procesamiento estadístico de los datos y análisis de los resultados. Aprobación de la versión final del artículo.