

## Estrategia de desarrollo clínico para la evaluación de la eficacia y seguridad de SURFACEN®

### *Clinical development strategy for the evaluation of the efficacy and safety of SURFACEN®*

Dr.C. Elaine Díaz-Casañas <sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0145-5803>

Dr. Andrés Armando Morilla-Guzmán <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4796-1752>

Dr.C. Valentín Santiago Rodríguez-Moya <sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8836-2377>

MSc. Yinet Barrese-Pérez <sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9419-3621>

<sup>1</sup> Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA) de Mayabeque. Mayabeque, Cuba.

<sup>2</sup> Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Materno Infantil Dr. Ángel Arturo Aballí. Servicio de Neonatología. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital General Docente Martín Chang Puga de Nuevitas. Servicio de Pediatría. Camagüey, Cuba.

<sup>4</sup> Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba.

\*Autor por correspondencia (email): [elaine.diaz@infomed.sld.cu](mailto:elaine.diaz@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Fundamento:** el primer reporte de la eficacia de un surfactante pulmonar exógeno en el tratamiento de la enfermedad de membrana hialina data de 1980. A partir de ese hallazgo diferentes grupos de investigadores en todo el mundo dedican sus esfuerzos al desarrollo de surfactantes pulmonares ya sean naturales o sintéticos.

**Objetivo:** desarrollar una estrategia para la evaluación de la eficacia y seguridad de Surfacen® en el tratamiento, que permitiera su registro e introducción a la práctica habitual.

**Métodos:** para demostrar la eficacia y seguridad de Surfacen® en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos pretérmino, se realizaron ensayos clínicos y la farmacovigilancia. En otras indicaciones como el síndrome de dificultad respiratoria aguda en niños y adultos; se ejecutaron ensayos clínicos (fase II, III y IV). En todos los ensayos se siguió la metodología establecida para cada fase.

**Resultados:** el Surfacen® demostró su eficacia al mejorar la oxigenación, las variables ventilatorias, las radiográficas, la evolución clínica que contribuyó a reducir la mortalidad en recién nacidos pretérmino, con un perfil de seguridad similar al resto de surfactantes pulmonares comercializados a nivel internacional. La terapia con Surfacen® fue eficaz al reducir la mortalidad en niños (esta última no en adultos), demostró ser bien tolerada y segura al notificarse un número reducido de eventos adversos relacionados con su administración. Los días de estancia en las unidades de cuidados intensivos y días de ventilación mecánica no se modificaron con el esquema de tratamiento evaluado.

**Conclusiones:** se registró Surfacen® para las indicaciones terapéuticas estudiadas y se introdujo en la práctica clínica habitual al contribuir a reducir la mortalidad en niños.

**DeCS:** SURFACTANTES PULMONARES/administración & dosificación; SURFACTANTES PULMONARES/uso terapéutico; SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL RECIÉN NACIDO/tratamiento farmacológico; RECIÉN NACIDO PREMATURO; ENSAYO CLÍNICO.

---

## ABSTRACT

**Background:** the first report of the efficacy of an exogenous pulmonary surfactant in the treatment of the membrane hyaline illness dates back to 1980. From this finding, different groups of investigators worldwide dedicate their efforts to the development of pulmonary surfactants either natural or synthetic.

**Objective:** to develop a strategy for the evaluation of the efficacy and safety of Surfacen® in the treatment of respiratory distress syndrome that would allow its registration and introduction to normal practice.

**Methods:** to demonstrate the efficacy and safety of Surfacen® in the treatment of RDS in pre-term infants, clinical trials and the pharmaco-vigilance were conducted. In other indications such as acute RDS in children and adults; clinical trials (phase II, III and IV) were conducted. In all the trials, the methodology established for each phase was followed.

**Results:** Surfacen® demonstrated its efficacy by improving oxygenation, ventilation variables, radiographic ones, clinical evolution and contributed to reduce mortality in preterm infants, with a safety profile similar to the rest of commercially available pulmonary surfactants internationally. Surfacen® therapy proved to be effective in improving oxygenation, ventilation variables, radiographic, clinical evolution, contributed to reduce mortality in children, (the latter not in adults) and proved to be well tolerated and safe to notify a reduced number of adverse events related to its administration. The days of stay in the intensive care units and days of mechanical ventilation were not modified with the treatment scheme evaluated.

**Conclusions:** Surfacen® was registered for the therapeutic indications studied and introduced in routine clinical practice contributing to reduce mortality in children.

**DeCS:** PULMONARY SURFACTANTS/administration & dosage; PULMONARY SURFACTANTS/therapeutic use; RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME, NEWBORN/drug therapy; INFANT, PREMATURE; CLINICAL TRIAL.

---

Recibido: 30/01/2019

Aprobado: 20/04/2019

Ronda: 1

---

## INTRODUCCIÓN

El primer reporte de la eficacia de un surfactante pulmonar exógeno en el tratamiento de la enfermedad de membrana hialina (EMH), data de 1980. <sup>(1)</sup> A partir de ese hallazgo diferentes grupos de investigadores en todo el mundo dedican sus esfuerzos al desarrollo de surfactantes pulmonares ya sean naturales o sintéticos.

En Cuba un grupo multidisciplinario desarrolló el surfactante natural Surfacen<sup>®</sup>, que se obtiene a partir del lavado broncoalveolar de los pulmones de cerdos, a través de un proceso de purificación de los principios activos, del que resulta una composición de fosfolípidos (95 %), fundamentalmente dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), proteínas hidrofóbicas (SP-B y SP-C) que constituyen el 1,5 % y otros lípidos (3,5 %). Su forma farmacéutica es un liofilizado blanco, estéril, de 50 mg en cada vial. Este medicamento se evaluó en fetos inmaduros de conejos y en ovejas pretérmino, se demostró una mejoría significativa en el intercambio gaseoso pulmonar y previno las lesiones anatomopatológicas típicas del síndrome de dificultad respiratoria (SDR).

Otras evaluaciones farmacológicas realizadas con Surfacen<sup>®</sup> demostraron su efecto antiinflamatorio y antibacteriano en modelos *in vitro* e *in vivo*. <sup>(2,3)</sup> En los estudios toxicológicos se demostró que el producto no clasifica como tóxico.

En 1995, con la aprobación del registro sanitario (0800) emitido por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), se introdujo el Surfacen<sup>®</sup>, producido por el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA), en la práctica médica habitual en todas las unidades de cuidados intensivos neonatales del país en el tratamiento de la EMH. Obtenido el registro comienza el desarrollo estratégico de este medicamento para demostrar con evidencias científicas la factibilidad de extender su uso a otros grupos etarios en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Aplicar Surfacen<sup>®</sup> como terapia en el SDRA en niños y adultos estuvo sustentado por sus propiedades farmacológicas y biofísicas, las que serían esenciales para tratar de revertir o, al menos, atenuar el proceso complejo de carácter inflamatorio y oxidante que comprende la fisiopatología de esta enfermedad. <sup>(4)</sup>

El objetivo del trabajo fue desarrollar una estrategia para la evaluación de la eficacia y seguridad de Surfacen<sup>®</sup> en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria que permitiera su registro e introducción a la práctica habitual.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo y descriptivo desde el 1991 al 2017, que incluyó el diseño, planificación, ejecución y monitoreo de siete ensayos clínicos, realizados en Cuba y uno en México. Este trabajo se realizó por etapas por ser el resultado de 26 años de investigación clínica. En su primera etapa se aplicaron métodos generales teóricos, basado en la búsqueda de las mejores evidencias científicas para la elaboración de los protocolos de investigación y de administración de surfactantes pulmonares como terapia farmacológica en el tratamiento de la EMH y del SDRA en diferentes grupos etarios.

Se confeccionaron tantos protocolos de investigación como ensayos clínicos (EC) ejecutados según la fase, se tomó en consideración la objetividad en la observación, comparación recurrente y asignación aleatoria de los tratamientos, de aspectos éticos y de la estandarización de los criterios diagnósticos de la EMH y el SDRA, <sup>(5)</sup> se muestra el diseño general para cada caso (Tabla 1).

En todos los ensayos se definió la variable principal, las de control y secundarias (para medir eficacia y seguridad), que responden a las evaluaciones clínicas, gasométricas ventilatorias, radiográficas y la mortalidad, además de algunos indicadores hospitalarios. Las variables relacionadas con la seguridad se analizaron de acuerdo a las regulaciones del CECMED para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos. <sup>(6)</sup>

**Tabla 1.** Diseño general de las investigaciones clínicas con Surfacen<sup>®</sup>

Tipo de EC	Grupo de edad	Diseño del EC
Fase II, 10 UCIN de 7 provincias	Recién nacidos pretérmino (RNPT)	Un grupo de tratamiento (50 pacientes) con Surfacen <sup>®</sup> en dosis de 100 mg/kg de peso, se comparó con un grupo control histórico (49 pacientes) que recibió tratamiento convencional (oxigenación y ventilación mecánica).
Fase III, una UCIN de México	RNPT	Abierto, aleatorizado con dos grupos: Grupo SP (21 pacientes) recibió Surfacen <sup>®</sup> en dosis de 100 mg/kg de peso. Grupo SB (23 pacientes) recibió Survanta <sup>®</sup> en dosis de 100 mg/kg de peso.
Fase IV, 17 UCIN de 14 provincias	RNPT	Un grupo de tratamiento (259 pacientes) con Surfacen <sup>®</sup> en dosis de 100 mg/kg de peso.
Fase IV, 18 UCIN de 14 provincias	Primeras dos horas de vida, en RNPT	Un grupo de tratamiento (225 pacientes) con Surfacen <sup>®</sup> en dosis de 100 mg/kg de peso.
Fase II, 11 UCI de 6 provincias	Entre 18 y 75 años (ambos inclusive)	Abierto, aleatorizado con dos grupos: Grupo A (24 pacientes) tratamiento convencional combinado con Surfacen <sup>®</sup> en dosis de 100 mg cada ocho horas durante tres días. Grupo B (24 pacientes) tratamiento convencional (oxigenación y ventilación mecánica).
Fase IV, 18 UCI de 11 provincias	Mayores de 18 años	Un grupo (141 pacientes) tratamiento convencional combinado con Surfacen <sup>®</sup> en dosis de 100 mg cada ocho horas durante tres días.
Fase III, 7 UCIP, en 6 provincias	Mayores de 28 días y menores de 18 años (ambas inclusive)	Abierto, controlado y aleatorizado con dos grupos: Grupo A (20 pacientes) tratamiento convencional combinado con Surfacen <sup>®</sup> en dosis de 100 mg cada ocho horas durante tres días. Grupo B (22 pacientes) tratamiento convencional (oxigenación y ventilación mecánica).
Fase IV, 14 UCIP, en 12 provincias	Mayores de 28 días y menores de 18 años (ambas inclusive)	Un grupo con tratamiento convencional combinado con Surfacen <sup>®</sup> en dosis de 100 mg cada ocho horas durante tres días. (Ensayo en ejecución)

UCI: unidad de cuidados intensivos

UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales

UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos

## RESULTADOS

Los principales resultados de cada ensayo clínico se muestran en la (Tabla 2).

Como se puede apreciar en todos los ensayos clínicos realizados para los diferentes grupos edades, Surfacen® demostró su eficacia al mejorar la oxigenación, las variables ventilatorias, las radiográficas y la evolución clínica; contribuyó además a reducir la mortalidad en recién nacidos pretérmino y en niños con síndrome de dificultad respiratoria aguda, con un perfil de seguridad similar al del resto de surfactantes pulmonares que se comercializan a nivel internacional.

**Tabla 2.** Estudios clínicos que reportan beneficios significativos en el uso de la terapia con Surfacen® en la EMH y en el SDRA

Ensayo clínico	Principales resultados	Publicaciones
Fase II, RNPT	Mejóro la oxigenación en el 96 % y la evolución en las radiografías en el 86,7 %, de los pacientes tratados. Disminuyeron en un 30 % a un 50 % las complicaciones en comparación al grupo control. No hubo diferencias en la mortalidad, 34 % en el grupo tratado y 42,9 % en el grupo control. Dio lugar al registro sanitario.	Moreno O et al. <sup>(7)</sup> 1999. Rev Cubana Pediatr.
Fase III, RNPT	En ambos grupos los índices de oxigenación, las variables relacionadas con ventilación y la evolución clínica tuvieron un efecto positivo importante. No hubo diferencias entre los grupos en las complicaciones, (13 % en el grupo SB y 9,5 % en el SP), ni en los indicadores hospitalarios y la mortalidad (52 % en el grupo SB y 48 % en el SP).	Sánchez-Mediola M et al. <sup>(8)</sup> 2005. Gac Méd Méx.
Fase IV, RNPT	Respuesta inmediata ( $p < 0,0001$ ) del índice de Kirby $\geq 200$ mmHg, lleva a la rápida mejoría de los índices de oxigenación y permite la disminución de los parámetros ventilatorios. Disminuye la mortalidad (19,7 %) en comparación a los ensayos anteriores. De los 51 niños fallecidos, 6 (11,76 %) tuvieron como causa directa de la muerte el SDR. El comportamiento de las complicaciones es similar a los estudios previos (entre 10 % y 15 %).	Morilla A et al. <sup>(9)</sup> 2015. Rev. Cubana Farm.
Fase IV, RNPT	Con el uso temprano el 74 % de los pacientes requirió $< 7$ días de ventilación mecánica y 18,5 días de estancia en la UCIN, la mortalidad fue del 12 % y el 76 % de los pacientes no tuvo complicaciones. Demostró elevada seguridad, del total de eventos adversos reportados el 82,8 % no tuvo relación de causalidad con Surfacen®. Dio lugar a nueva indicación terapéutica (modificación del registro sanitario 2014).	Morilla A et al. <sup>(10)</sup> 2015. Arch Med Camagüey. Morilla A et al. <sup>(11)</sup> 2016. Rev Cubana Obstetr y Ginecol.
Fase II, adultos	Mejoraron las variables ventilatorias ( $p=0,0399$ ) y gasométricas ( $p=0,005$ ) en el grupo A, con respecto al grupo B. No hubo diferencias en la mortalidad (50 %), ni los indicadores hospitalarios. Demostró ser bien tolerado y seguro. El 56,25 % de los pacientes incluidos presentó algún evento adverso: 14 (29,17 %) en el grupo A y 13 (27,08 %) en el B. El 92,59 % de los eventos adversos no tuvo relación de causalidad con Surfacen®. Dio lugar a nueva indicación terapéutica (modificación del registro sanitario 2010).	Barrese Y et al. <sup>(12)</sup> 2015. Neumol Cir Torax. Barrese Y et al. <sup>(13)</sup> 2015. Arch Med Camagüey.
Fase IV, adultos	Demostró ser seguro, el 66,67 % de los eventos adversos no tuvo relación de causalidad con Surfacen®. Mejoraron las variables clínicas, ventilatorias, gasométricas y radiológicas en el 58,87 % de los pacientes. La mortalidad (55,32 %) e indicadores hospitalarios se comportaron similar al EC fase II.	
Fase III, niños	Disminuyó la mortalidad (20 % en el grupo A y 62 % en el grupo B), mejoró la oxigenación representada en las variables gasométricas ( $p=0,0008$ ), ventilatorias ( $p < 0,0001$ ), radiológicas ( $p=0,0037$ ) en los pacientes del grupo A superior a los del grupo B. Demostró ser bien tolerado y seguro, se reportaron 23 eventos adversos (19,0 %) en el grupo A y 97 (81 %) en el grupo B, ( $p=0,0146$ ); de ellos, menos del 10 % tuvo relación de causalidad posible con Surfacen®. No hubo diferencias entre los grupos en los indicadores hospitalarios. Dio lugar a nueva indicación terapéutica (modificación del registro sanitario 2014).	Rodríguez V et al. <sup>(14)</sup> 2014. Arch Med Camagüey. Rodríguez V et al. <sup>(15)</sup> 2015. Arch Med Camagüey. Rodríguez V et al. <sup>(16)</sup> 2016. Clin Respi J. Rodríguez V et al. <sup>(17)</sup> 2017. Medicc Review.

## DISCUSIÓN

La terapia con surfactantes pulmonares revolucionó los cuidados intensivos neonatales en las últimas tres décadas. Estos aspectos se probaron mediante estudios multicéntricos controlados, como es el caso del Surfacen®, de los que se evidenció que los surfactantes en pacientes con riesgo de desarrollar EMH, reducen el riesgo de neumotórax, displasia broncopulmonar e incluso la muerte neonatal. <sup>(18)</sup>

Surfacen<sup>®</sup> al igual que otros surfactantes demostró ser eficaz al mejorar: los parámetros de oxigenación, las necesidades de soporte ventilatorio y en reducir la mortalidad. En todos los casos se produce un beneficio en la sobrevivencia, lo que contribuyó al desarrollo de guías consensuadas para el tratamiento con surfactantes en los recién nacidos pretérminos. <sup>(18)</sup>

En resumen, la estrategia de desarrollo clínico de Surfacen<sup>®</sup> en lo particular en neonatología, permitió demostrar que es un tratamiento eficiente, con una excelente relación costo beneficio, al disminuir los costos de la hospitalización, si se estima su costo con relación a los años de vida sana alcanzados. A partir de los resultados en neonatología, la estrategia fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de Surfacen<sup>®</sup> en el SDRA en adultos y niños, se tuvo en cuenta además que el uso de diferentes surfactantes y dosis ha demostrado mejoría en el manejo ventilatorio y en la oxigenación, lo que puede ser determinante en la mortalidad por SDRA. Willson DF et al. <sup>(19)</sup> demostraron la acción beneficiosa del surfactante pulmonar al incrementar la sobrevivencia de los niños en su estudio. En otro trabajo de Willson DF et al. <sup>(20)</sup> se muestra una selección de ensayos clínicos realizados con surfactantes exógenos en el tratamiento del SDRA en niños y en pacientes adultos, donde se evidencia que en todos los casos mejora la oxigenación, sin embargo, con relación a la mortalidad no se modifica en el caso de los adultos, tal y como ocurrió con Surfacen<sup>®</sup>. En pacientes pediátricos, existen controversias, porque algunos estudios <sup>(19,20,21,22)</sup> logran impactar de manera favorable en la sobrevivencia mientras que otros no. Surfacen<sup>®</sup> en el esquema de tratamiento propuesto logró reducir de manera significativa la mortalidad en niños, en especial en los menores de un año.

Aún cuando los resultados son prometedores, no se ha establecido a nivel internacional un consenso en cuanto al esquema de tratamiento ni las dosis a emplear, por lo que resulta imprescindible profundizar en los estudios clínicos con surfactantes exógenos, en lo especial en niños.

El hecho de que el CECMED, después de evaluar toda la documentación generada en cada EC, otorgara el registro sanitario a Surfacen<sup>®</sup> así como las modificaciones posteriores para ampliar las indicaciones terapéuticas de este medicamento, es la garantía de la seguridad y eficacia del producto, así mismo de la calidad y rigor científico de las investigaciones clínicas que dieron lugar a los estos resultados.

Surfacen<sup>®</sup> es parte del cuadro básico de medicamentos de Cuba y se utiliza en la práctica habitual en todos los servicios de neonatología del país, lo que debe extenderse a las UCIP, a través del EC fase IV que esta en ejecución. Estos resultados han despertado el interés de la comunidad científica y gobiernos de países en vías de desarrollo por introducir, en sus sistemas y programas de salud, al producto Surfacen<sup>®</sup> y contribuir con ello al cumplimiento a los objetivos de desarrollo del milenio (ODM), de los cuales, el cuarto consiste en reducir en dos terceras partes la mortalidad de los niños menores de cinco años, dentro de la cual, la mortalidad neonatal representa un 40 %. Por tal motivo, se han establecido estrategias por parte de los organismos y agencias internacionales para disminuir las muertes ocurridas en los menores de 28 días de edad. <sup>(23)</sup>

El cumplimiento de las Buenas Practicas de Fabricación y todo el conjunto de ensayos clínicos ejecutados como parte de la estrategia de desarrollo clínico de Surfacen<sup>®</sup> evidencian que es un me-

dicamento seguro, ya que en su producción, distribución, almacenamiento y dispensación se han cumplimentado las normas y regulaciones de calidad que permiten garantizar que, de forma efectiva, el producto es capaz de brindar los efectos terapéuticos para los que ha sido indicado.

## CONCLUSIONES

Se registró Surfacen® para las indicaciones terapéuticas estudiadas y se introdujo en la práctica clínica habitual, contribuyó a reducir la mortalidad en niños.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* [Internet]. 1980 Jan [citado 27 Abr 2016];1(8159):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673680904894>
2. Blanco Hidalgo O, Beltrán Núñez A, González Rodríguez D, Sánchez Calero J, Fernández Limia O, Faure García R, et al. Some Anti- Inflammatory Properties of a Natural Pulmonary Surfactant: SURFACEN®. *ACP*. 2000;9:201-3.
3. Blanco Hidalgo O, Riverón Alemán Y, de Armas Sanabria E, Sánchez Calero J, Faure García R, Fernández Limia O. SURFACEN® inhibe el crecimiento de bacterias causantes de infecciones respiratorias. *Biotechnol Apl* [Internet]. 2005 [citado 27 Abr 2016];22:[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://elfosscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Biotechnol%20Apl/2005/22/4/BA002204OC279-281.pdf>
4. Blanco Hidalgo O, Cruz Rodríguez A, Ospina Ramírez OL, López Rodríguez E, Vázquez Martínez L, Pérez-Gil J. Interfacial behavior and structural properties of a clinical lung surfactant from porcine source. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2012 Nov [citado 27 Abr 2016];1818(11):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273612002210>
5. Ávila Albuerne Y, Barrese Pérez Y, Morilla Guzmán AA, Rodríguez Moya V, Lim Alonso N, Díaz Casañas E. Ética en diseño, conducción y monitoreo de ensayos clínicos realizados con SURFACEN® en Cuba. *Arch Med Camagüey* [Internet]. 2015 [citado 28 May 2019];19(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/3075>
6. Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Regulación No. 45-2007. Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2007 [citado 12 Ene 2016]. Disponible en: [http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg\\_45-7\\_requerimientos\\_para\\_la\\_notificacion\\_y\\_el\\_reporte\\_de\\_eventos\\_adversos\\_graves\\_e\\_inesperados\\_en\\_los\\_ensayos\\_clinicos\\_0.pdf](http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg_45-7_requerimientos_para_la_notificacion_y_el_reporte_de_eventos_adversos_graves_e_inesperados_en_los_ensayos_clinicos_0.pdf)
7. Moreno Vázquez O, Lee López M, Domínguez Dieppa F, Pascual López MA, Alonso Abad AI, Jiménez Rivero G et al. Estudio de la eficacia del Surfacen® en el distress respiratorio del recién nacido. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 1999 [citado 27 Abr 2016];71(2):[aprox. 11 p.].

Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75311999000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75311999000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

8. Sánchez Mendiola M, Martínez Natera OC, Herrera Maldonado N, Ortega Arroyo J. Estudio controlado del tratamiento de la enfermedad de membrana hialina del recién nacido pretérmino con surfactante pulmonar exógeno (porcino vs bovino). *Gac Méd Mex* [Internet]. 2005 [citado 27 Abr 2016];141(4):[aprox. 4 p.]. 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)
9. Morilla Guzmán A, Díaz Casañas, Debesa García F, Fernández Limia O. Efectividad del SURFACEN® en neonatos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria. *Rev Cubana Farm* [Internet]. Jul-Sep 2015 [citado 12 Ene 2016];49(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: [http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-Ing=es&nrm=iso](http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-Ing=es&nrm=iso)
10. Morilla Guzmán A, Díaz Casañas, Fernández Limia O, Ávila Albuerne Y, Barrese Pérez Y. Uso de surfactante porcino en recién nacidos pretérmino con bronconeumonía de inicio temprano. *Arch Med Camagüey* [Internet]. 2015 [citado 12 Ene 2016];19(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/3787>
11. Morilla Guzmán A, Díaz Casañas E, Fernández Limia O. Efecto de los glucocorticoides prenatales en neonatos pretérminos tratados con un surfactante natural porcino. *Rev Cubana Obst Ginecol* [Internet]. 2017 [citado 17 Ene 2017];42(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/112>
12. Barrese Pérez Y, Hidalgo Sánchez AO, Albuerne Ávila Y, Uranga Piña R, Díaz Casañas E, Fernández Limia O. Surfactante pulmonar exógeno en adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Neumol Cir Torax* [Internet]. Jul-Sep 2015 [citado 27 Abr 2016];74(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0028-37462015000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462015000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
13. Barrese Pérez Y, Hidalgo Sánchez AO, Albuerne Ávila Y, Uranga Piña R, Díaz Casañas E, Fernández Limia O. Seguridad del tratamiento con surfactante pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria aguda en adultos. *Arch Med Camagüey* [Internet]. 2015 [citado 27 Abr 2016];19(6):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revistaamc.sld.cu/index.php/amc/issue/view/88>
14. Rodríguez Moya VS, Prince Martínez I, Loret de Mola Bueno Y, Díaz Casañas E. Uso de surfactante exógeno en un caso pediátrico de insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica. Presentación de un caso. *Arch Med Camagüey* [Internet]. 2014 [citado 27 Abr 2016];18(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552014000100011&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552014000100011&script=sci_arttext&tlng=en)
15. Rodríguez Moya VS, Quiroz Viqueira O, Oliva de Céspedes CM, Díaz Casañas E. Surfactante exógeno como tratamiento de la atelectasia pulmonar masiva. *Arch Med Camagüey* [Internet]. 2015 [citado 27 Abr 2016];19(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552015000400009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000400009)
16. Rodríguez Moya VS, Gallo Borrero CM, Santos Arias D, Prince Martínez IA, Díaz Casañas E, López Herce CJ. Exogenous surfactant and alveolar recruitment in the treatment of the acute respiratory



distress syndrome. Clin Respir J [Internet]. 2017 Nov [citado 22 May 2019];11(6):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26881996>

17. Rodríguez Moya VS, Machado Lubián MC, Barrese Pérez Y, Ávila Albuerne Y, Uranga Piña R, Blanco Hidalgo O, et al. Cuban Exogenous Pulmonary Surfactant in Treatment of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. MEDICC Review [Internet]. 2017 [citado 22 May 2019];19(2-3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.scielo.org/article/medicc/2017.v19n2-3/24-31/>.

18. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Özek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2010 update. Neonatology [Internet]. 2010 Jun [citado 27 Abr 2016];97(4):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/Abstract/297773>

19. Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, Bauman LA, DiCarlo JV, Pon S, et al. Effect of exogenous surfactant (Calfactant<sup>o</sup>) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. JAMA [Internet]. 2005 [citado 27 Abr 2016];293(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=200218&resultclick=1>

20. Willson DF, Notter RH. The future of exogenous surfactant therapy. Resp Care [Internet]. 2011 Sep [citado 27 Abr 2016];56(9):[aprox. 19 p.]. Disponible en: <http://rc.rcjournal.com/content/56/9/1369.full.html>

21. Spragg RG, Lewis JF, Walmrath HD, Johannigman J, Bellingan G, Laterre PF, et al. Effect of Recombinant Surfactant Protein C-Based Surfactant on the Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med [Internet]. 2004 Aug [citado 27 Abr 2016];351(9):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa033181>

22. Willson DF, Thomas NJ, Tamburro R, Truemper R, Truwit J, Conaway M, et al. Pediatric Calfactant<sup>o</sup> in acute respiratory distress syndrome trial. Pediatr Crit Care Med. 2013 Sep;14(7):657-65.

23. Zahle Oestergaard M, Inoue M, Yoshida S, Retno Mahanani W, Gore FM, Cousens S, et al. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation y the Child Health Epidemiology Reference Group. Neonatal Mortality Levels for 193 Countries in 2009 with Trends since 1990: A Systematic Analysis of Progress, Projections, and Priorities. PLoS Med. 2011;8(8):23-34.