

Convención Internacional de Salud, Cuba Salud 2018

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

Díaz Casañas Elaine,¹
Morilla Guzmán Andrés,²
Rodríguez Moya Valentín,³
Hidalgo Sánchez Olga,⁴
Barrese Pérez Yinet⁵,

Colectivo de Investigadores Clínicos y coordinadores provinciales de ensayos clínicos

¹Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA), Mayabeque, Cuba **E-mail:** elaine.diaz@infomed.sld.cu

²Hospital Materno Infantil Dr. Ángel Arturo Aballí, La Habana, Cuba.

³Hospital General "Martín Chang Puga" Nuevitas, Camagüey, Cuba

⁴Departamento de Urgencias Médicas y Trasplantes del MINSAP, La Habana, Cuba

⁵Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, La Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción: establecida la producción de Surfacen® se llevó a cabo una estrategia para su desarrollo clínico.

Objetivo: desarrollar una estrategia para la evaluación de la eficacia y seguridad de Surfacen® en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) que permitiera su registro e introducción a la práctica habitual.

Métodos: para demostrar la eficacia y seguridad de Surfacen® en el tratamiento del SDR en recién nacidos pretérmino, se realizaron ensayos clínicos y la farmacovigilancia. En otras indicaciones como el SDR 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: Surfacen® demostró su eficacia al mejorar la oxigenación, las variables ventilatorias, las radiográficas, la evolución clínica y contribuyó a reducir la mortalidad en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso, con un perfil de seguridad similar al del resto de surfactantes pulmonares comercializados internacionalmente.

La terapia con Surfacen® demostró ser eficaz al mejorar la oxigenación, las variables ventilatorias, las radiográficas, la evolución clínica, contribuyó a reducir la mortalidad en niños, (esta última no en adultos) y 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 e introdujo en la práctica clínica habitual contribuyendo a reducir la mortalidad en niños.

Palabras claves: síndrome de dificultad respiratoria, ensayos clínicos, Surfacen®

I. 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.(1) 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[®], 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 dipalmitoil-fosfatidilcolina (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[®] demostraron su efecto antiinflamatorio y antibacteriano en modelos *in vitro* e *in vivo*.(2,3) 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[®], 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[®] 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.(4)

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

II. MATERIAL Y MÉTODO

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, tomando 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.(5) En la tabla 1 se muestra el diseño general para cada caso.

Convención Internacional de Salud, Cuba Salud 2018

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. (6)

Tabla 1. Diseño general de las investigaciones clínicas con Surfacen®

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® 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® en dosis de 100 mg/kg de peso. Grupo SB (23 pacientes) recibió Survanta® en dosis de 100 mg/kg de peso.
Fase IV, 17 UCIN de 14 provincias	RNPT	Un grupo de tratamiento (259 pacientes) con Surfacen® 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® 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® 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® 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® 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® 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

III. RESULTADOS Y 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.(18)

Surfacen® 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 benefi-

cio en la sobrevivencia, lo que contribuyó al desarrollo de guías consensuadas para el tratamiento con surfactantes en los recién nacidos pretérminos.(18)

Los principales resultados de cada ensayo clínico se muestran en la tabla 2.

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 et al.(7) 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 et al.(8) 2005. Gac Méd Méx
Fase IV, RNPT	Respuesta inmediata ($p<0,0001$) del índice de Kirby ≥ 200 mm Hg, 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 et al.(9) 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 et al.(10) 2015. AMC Morilla et al. (11) 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 et al.(12) 2015. Neumol Cir Torax Barrese et al.(13) 2015. AMC
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 et al.(14) 2014. AMC Rodríguez et al.(15) 2015. AMC Rodríguez et al.(16) 2016 Clin Respi J Rodríguez et al.(17) 2017 Me-dicc Review

Convención Internacional de Salud, Cuba Salud 2018

En resumen, la estrategia de desarrollo clínico de Surfacen[®] particularmente 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[®] en el SDRA en adultos y niños, teniendo 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 et al.(19) demostraron la acción beneficiosa del surfactante pulmonar al incrementar la sobrevida de los niños en su estudio. En otro trabajo de Willson et al.(20) 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[®]. En pacientes pediátricos, existen controversias, porque algunos estudios logran impactar favorablemente en la sobrevivencia mientras que otros no. Surfacen[®] en el esquema de tratamiento propuesto logró reducir significativamente la mortalidad en niños, especialmente en los menores de un año.

Aun cuando los resultados son prometedores, no se ha establecido internacionalmente 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, particularmente en niños.

El hecho de que el CECMED, después de evaluar toda la documentación generada en cada EC, otorgara el registro sanitario a Surfacen[®] 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[®] 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[®] 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 5 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.(21)

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[®] evidencian que es medicamento seguro, ya que en su producción, distribución, almacenamiento y dispensación se han cumplimentado las normas y regulaciones de calidad que permiten garantizar que, efectivamente, el producto es capaz de brindar los efectos terapéuticos para los que ha sido indicado.

IV. CONCLUSIONES

Se registró Surfacen[®] para las indicaciones terapéuticas estudiadas e introdujo en la práctica clínica habitual contribuyendo a reducir la mortalidad en niños.

V. 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):55–9. 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 Surfactan: 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. *Biotecnología Aplicada*[Internet]. 2005[citado 27 Abr 2016]; 22: 279-81. Disponible en: <http://elfoscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%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): 2756-66. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273612002210>
5. Ávila-Albuérne Y, Barrese-Pérez Y, Morilla-Guzmán A, Rodríguez-Moya V, Lim- Alonso N, Díaz-Casañas. Ética en diseño, conducción y monitoreo de ensayos clínicos realizados con SURFACEN® en Cuba. *AMC*[Internet]. 2015[citado 12 Ene 2016]; 19 (2): 138-47. 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. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Regulación No. 45-2007. Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos. 2007 [fecha de acceso de agosto de 2014] Disponible en: http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg_45-7_requerimientos_para_la_notificacion_y_el_reporte_de_eventos_adversos_graves_e_inesperados_e_n_los_ensayos_clinicos_0.pdf
7. Moreno Vásquez 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): 60-71. Disponible en: 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):267-71. Disponible en: 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]. 2015 Jul-Sept[citado 12 Ene 2016] 49(3):502-511 Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152015000300010&lng=es&nrm=iso
10. Morilla-Guzmán A, Díaz-Casañas, Fernández-Limia O, Ávila-Albuérne Y, Barrese-Pérez Y. Uso de surfactante porcino en recién nacidos pretérmino con bronconeumonía de inicio temprano.

Convención Internacional de Salud, Cuba Salud 2018

- AMC[Internet]. 2015[citado 12 Ene 2016]; 19(4):349-56. 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. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* [revista en Internet]. 2017 [citado 2017 Ene 27]; 42(4):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/112>
 12. Barrese Pérez Y, Hidalgo Sanchez AO, Albuerne Ávila Y, Uranga Piña R, Díaz Casañas E, Fernandez Limia O. Surfactante pulmonar exógeno en adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Neumol Cir Torax*. [Internet]. 2015 Jul/Sep[citado 27 Abr 2016]; 74(3):172-8. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462015000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 13. Barrese Pérez Y, Hidalgo Sanchez AO, Albuerne Ávila Y, Uranga Piña R, Díaz Casañas E, Fernandez Limia O. Seguridad del tratamiento con surfactante pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria aguda en adultos. *AMC*[Internet]. 2015[citado 27 Abr 2016]; 19(6): 551-58. 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. *AMC*[Internet]. 2014[citado 27 Abr 2016];18(1):100-9. Disponible 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. *AMC*[Internet]. 2015[citado 27 Abr 2016];19(4):374-80. Disponible en: 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 Cid J. Exogenous surfactant and alveolar recruitment in the treatment of the acute respiratory distress syndrome. *Clin Respir J*. 2016. doi: 10.1111/crj.12462.
 17. Rodríguez-Moya VS, Machado-Lubián MC, Barrese-Pérez Y, Ávila-Albuerne Y, Uranga-Piña R, Blanco-Hidalgo O, Díaz-Casañas E. Cuban Exogenous Pulmonary Surfactant in Treatment of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *MEDICC Review*. 2017; 19(2-3).
 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*. 2010 Jun[citado 27 Abr 2016]; 97(4): 402-17. 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[®]) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*[Internet]. 2005[citado 27 Abr 2016]; 293 (4): 470-6. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=200218&resultclick=1>
 20. Willson DF, Nottter RH. The future of exogenous surfactant therapy. *Resp Care*[Internet]. 2011Sep[citado 27 br 201]; 56(9): 1369-88. Disponible en: <http://rc.rcjournal.com/content/56/9/1369.full.html>
 21. 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 Refer-

ence 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.