

Surfactante en Falla Respiratoria Aguda ¿Es una alternativa?

Surfactant in Acute Respiratory Failure. Is it an alternative?

Dr. Ricardo Iramain*

RESUMEN

La apreciación de la importancia de la deficiencia del agente tensioactivo llamado surfactante en el síndrome de dificultad respiratoria en el Recién Nacido generó los primeros estudios clínicos para su administración al comienzo del decenio de 1960.- Si bien los primeros estudios no arrojaron resultados benéficos de trascendencia, persistieron los trabajos de investigación en el área encontrándose, posteriormente una gran utilidad en la neonatología. En la primera etapa fueron los prematuros los grandes beneficiados, luego dicho beneficio se extendió a los recién nacidos de término en puntuales enfermedades y actualmente existen importantes esfuerzos en investigar la posible utilidad en cuadros de falla respiratoria aguda severa, de diferentes etiologías, en pacientes pediátricos. Esta revisión, pretende analizar y comentar los distintos artículos científicos publicados como resultado de los numerosos trabajos experimentales de esta patología que todavía sigue siendo muy preocupante.

Palabras claves: síndrome de dificultad respiratoria, surfactante, recién nacidos.

SUMMARY

The recognition of the importance of a deficit of the surface tension active substance called surfactant in the respiratory difficulty syndrome in the neonate sparked the first clinical studies for its administration at the beginning of the 1960s. Although the first studies did not show clear benefits, research continued in the area, and eventually showed great usefulness in neonatology. In the first stage, premature neonates benefitted most, but afterward the benefit was extended to full term neonates with specific diseases, and currently there are important research efforts into the possibility of its usefulness in cases of acute severe respiratory failure of various causes in pediatric patients. This review analyzes and comments on the various scientific articles published as a result of the numerous experimental works on this disease, which continues to be of great concern.

Key words: respiratory difficulty syndrome, surfactant, neonates

INTRODUCCIÓN

Pocos tratamientos han tenido tanta influencia en el área de la práctica clínica, como la terapia con el agente tensioactivo exógeno, llamado surfactante. El éxito de la incorporación del tratamiento con esta droga, constituye un reflejo de cómo la investigación de las ciencias básicas y los descubrimientos obtenidos en los laboratorios pueden ser directamente trasladados al mejoramiento del cuidado del paciente críticamente enfermo. (1-2)

El primer ensayo clínico de terapia de rescate en pacientes con Síndrome de Distress Respiratorio Neonatal (SDRN) fue realizado en 1980 por Fujiwara y col. (3) Desde entonces se han comunicado más de 40 ensayos clínicos controlados aleatorizados para SDRN con resultados netamente favorables (4-6). Jobe y col. (7) realizaron un meta-análisis con los resultados de 35 trabajos clínicos. Varios de ellos han confirmado que la instilación de surfactante disminuye la morbilidad y la mortalidad en pacientes neonatales con SDRN. (8-14)

El tratamiento con surfactante implicó un descenso demostrable en la mortalidad infantil en los Estados Uni-

dos y muchos otros países, durante la última década. Sin embargo, las diferencias en la morbilidad son menores. A pesar de toda esta mejoría en la sobrevivencia neonatal, no hubo cambios en las incidencias de displasia broncopulmonar (DBP) ni de hemorragia intraventricular (HV). (15-18)

Posterior a estas confirmaciones se iniciaron entonces análisis acerca de la efectividad del tipo de surfactante: artificial vs natural, sus efectos colaterales, incidencia de los días de estadía en cuidados intensivos, etc. Varios ensayos clínicos han realizado comparaciones en el marco de trabajos multicéntricos llegándose a la conclusión de que el surfactante natural es más efectivo y presenta menos efectos colaterales. Si bien, se ha comprobado que el agente tensioactivo natural (humano o de origen animal) o el sintético mejoran las distintas variables respiratorias como la oxigenación, no todos los tipos de surfactante natural o sintético tienen la misma efectividad. En varios reportes de importancia se ha demostrado que ciertas complicaciones de este tratamiento, como el neumotórax, displasia broncopulmonar, hemo-

*) Presidente de la Sociedad Paraguaya de Terapia Intensiva Pediátrica-Neonatal y de Emergencias
Solicitud de Sobreretiros: Dr. Ricardo Iramain.. Instituto Privado del Niño. Azara 1042.

rragia intraventricular, conducto arterioso permeable y tiempo de estadía hospitalaria, también parecen recibir influencia que favorecen la acción del surfactante natural por encima del sintético. (19-24)

Tipos y Composición del Surfactante

Surfactante Natural: Es una mezcla compleja de fosfolípidos lípidos neutros y proteínas. Los fosfolípidos constituyen el componente mayor (80% del peso), siendo el más importante la fosfatidilcolina (saturada e insaturada). El componente fosfolípido del surfactante no es exclusivo, encontrándose además en muchas membranas biológicas. Los lípidos neutros forman el 10 % y las proteínas el resto. Es probable que cada uno de los componentes sea importante en la formación y absorción de la película, así como de su comportamiento en la superficie alveolar.

Surfactante Sintético: Está integrado por fosfolípidos exclusivamente, (p.ej. en Paraguay: Exosurf®. Alec®) tienen la propiedad de disminuir la tensión superficial *in vitro*, pero son menos efectivos que los surfactantes naturales *in vivo*, probablemente a causa de las diferencias en la capacidad de absorción y formación de la película. (25-26)

El contenido proteico de las preparaciones farmacológicas del surfactante es variable de acuerdo a importantes trabajos científicos (22-23). Han sido identificadas cuatro proteínas, referidas habitualmente como proteínas asociadas al surfactante (SP) A, B, C y D. (27)

Surfactante Proteína A: Es la más abundante, es una glicoproteína parecida al colágeno, con peso molecular de 20-36.000 daltons. Forma grandes oligómeros, con una similitud llamativa con el Clq, una subunidad del primer componente del complemento. Debido a su constitución hidrófila es excluida durante el proceso de extracción actualmente disponible para los surfactantes naturales. Una de las hipótesis es que la fracción A es importante en la regulación del metabolismo del surfactante, así como en la formación de la mielina tubular. La característica de su estructura, muy semejante a la del complemento, sugiere que podría tener algún papel importante en la función inmune. (9)

Surfactante Proteína D: Es otra proteína hidrófila asociada al surfactante al igual que la SP-A (27-28). Es semejante al colágeno y forma grandes oligómeros.

Las otras dos proteínas asociadas al surfactante. SP-B y SP-C son hidrófobas y se extraen con los fosfolípidos de los surfactantes «naturales». Estas son proteínas relativamente pequeñas, presentes en proporciones aproximadamente iguales (1-2 del peso del surfactante). Se supone que ambas juegan un rol importante en la absorción del surfactante. Se considera que la presencia de la proteína SP-B y SP-C sean tal vez la causa de la mayor eficiencia de los surfactantes «naturales» sobre los sintéticos (29)

¿Cuál es la acción del Surfactante sobre la Tensión Superficial?

La tensión superficial es la consecuencia del desbalance entre las fuerzas intermoleculares en oposición en la interfase entre dos sustancias. Usando como ejemplo la interfase 0 entre un gas y un líquido, las fuerzas entre las moléculas del líquido son más intensas que aquellas entre las moléculas del gas. El surfactante no solo disminuye la tensión superficial sino que permite que esta reducción sea mayor a volúmenes pulmonares bajos. De esta manera el impacto clínico que tiene es evitar el efecto de la disminución del tamaño alveolar. (30)

Injuria pulmonar aguda y surfactante

El síndrome de dificultad respiratoria aguda en sí podría ser la responsable de la constelación de las anomalías pulmonares observadas. (31-36)

Debido a la importancia del surfactante, el funcionamiento del pulmón normal puede intentar ubicar la alteración del surfactante en el centro de diversas formas de lesión pulmonar aguda. Sin embargo, a pesar de que la disfunción del surfactante en el síndrome de dificultad respiratoria infantil está claramente demostrada, han sido descritos cambios en el contenido, en la composición, el metabolismo e inactivación del mismo en el SDRA, así como también otras formas de lesión pulmonar.

Es probable que distintos tipos de lesión posean efectos muy diferentes, por ejemplo, conejos expuestos en forma prolongada a oxígeno al 85% muestran hiperplasia de las células alveolares tipo II e incremento de la secreción de surfactante. mientras que si son expuestos al 100% de oxígeno, se observa una disminución de ambos. Hasta el presente no es posible realizar una conclusión firme acerca de los efectos de la lesión pulmonar aguda sobre la cantidad de surfactante.

La alteración en la composición del surfactante ha sido un hallazgo constante en los estudios de lesión pulmonar aguda, tanto en humanos como en animales. Se ha descrito una disminución en las proteínas asociadas a surfactante en paciente con síndrome de dificultad respiratoria tipo agudo (SDRA) o en alto riesgo de padecerlo.

Un hallazgo relevante, por ejemplo, es la disminución de cantidades relativas de fosfatidilcolina y fosfatidilglicerol saturados junto con un incremento de fosfatidilinositol, esfingomielina y lipofosfatidilcolina (37-40). La correlación entre estas alteraciones en la composición y la estructura del surfactante así como la disfunción pulmonar es desconocida, pero algunos trabajos han demostrado que el surfactante aislado de animales con lesión pulmonar aguda posee una actividad de superficie anormal. Ciertas evidencias apoyan la existencia de una alteración del metabolismo del surfactante en la lesión pulmonar aguda. Estas alteraciones revierten con la recuperación pulmonar (41-42).

Una de las entidades nosológicas bien identificadas donde existe una injuria pulmonar que genera una alteración en la función del surfactante es el SDRA, el cuál es mucho más complejo y de origen multifactorial, aunque muy similar a la enfermedad de membrana hialina en muchas alteraciones de la función pulmonar y en sus características histopatológicas. Entre los factores que median la lesión de la interface alveolocapilar en el SDRA se incluyen la activación del complemento y leucocitos en el tejido pulmonar y la liberación de radicales libres de oxígeno y de mediadores de la inflamación, incluidos

la interleucina 1, proteasas y factores de necrosis tumoral. La función de estos factores es tema de análisis completo en varios ensayos recientes. (43-47)

En las primeras descripciones del SDRA, se planteó que la función anormal del agente tensioactivo era factor contribuyente a las características fisiopatológicas observadas, función que se delineó aún más en estudios científicos importantes (48-51). Existen varias alteraciones que suceden en el desarrollo del SDRA que desembocan en otras lesiones que finalmente generará insuficiencia respiratoria aguda.

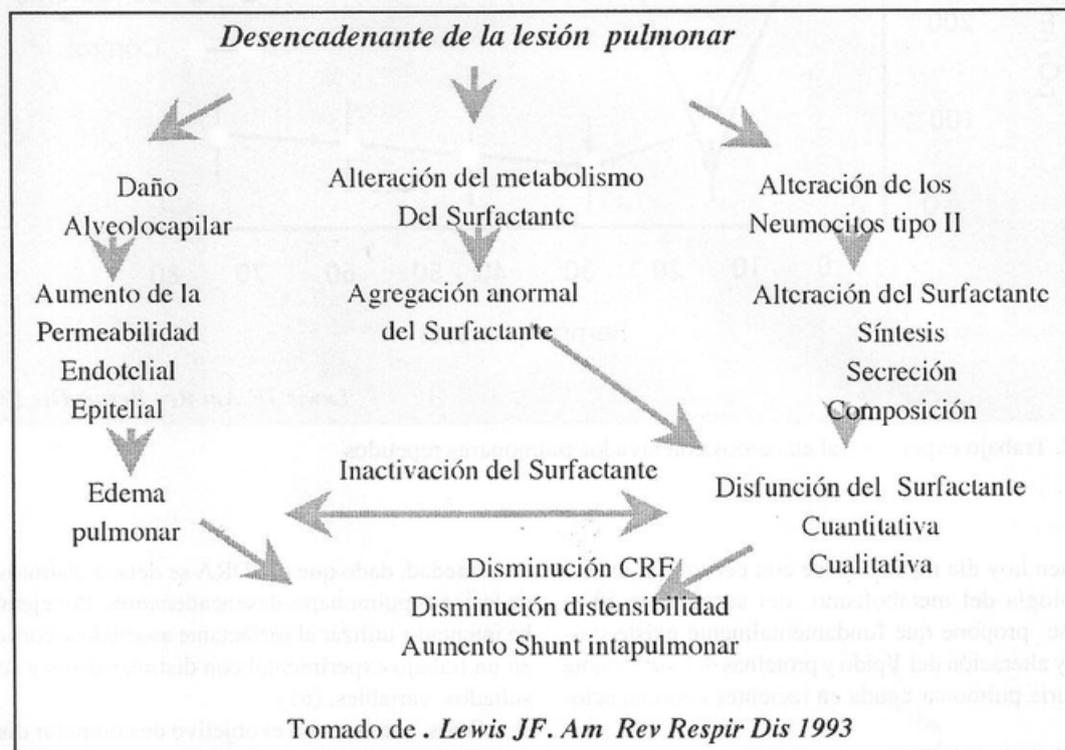


Fig. 1. Desencadenante de la lesión pulmonar

Uno de los signos más constantes en seres humanos con SDRA es el cambio de la composición de fosfolípidos y proteínas del agente tensioactivo. Gregory ha demostrado modificaciones de tal composición en muestras de lavado broncoalveolar de pacientes con SDRA o en riesgo de sufrirlo (42). En todos los casos, estos cambios de composición precedieron a los signos clínicos o fisiológicos detectables, y la gravedad de los cambios fisiológicos posteriores guardó correlación estrecha con la magnitud de la alteración en los componentes del agente tensioactivo.

El uso del surfactante en pediatría remonta desde hace varios años con la aparición de los primeros reportes de casos que han informado de una mejoría considerable de la oxigenación y extracción de CO₂; desde un caso reportado en un niño con SDRA relacionado con sepsis que recibió tratamiento con agente tensioactivo natural, hasta informes de beneficios evidentes en el shunt intra-pulmo-

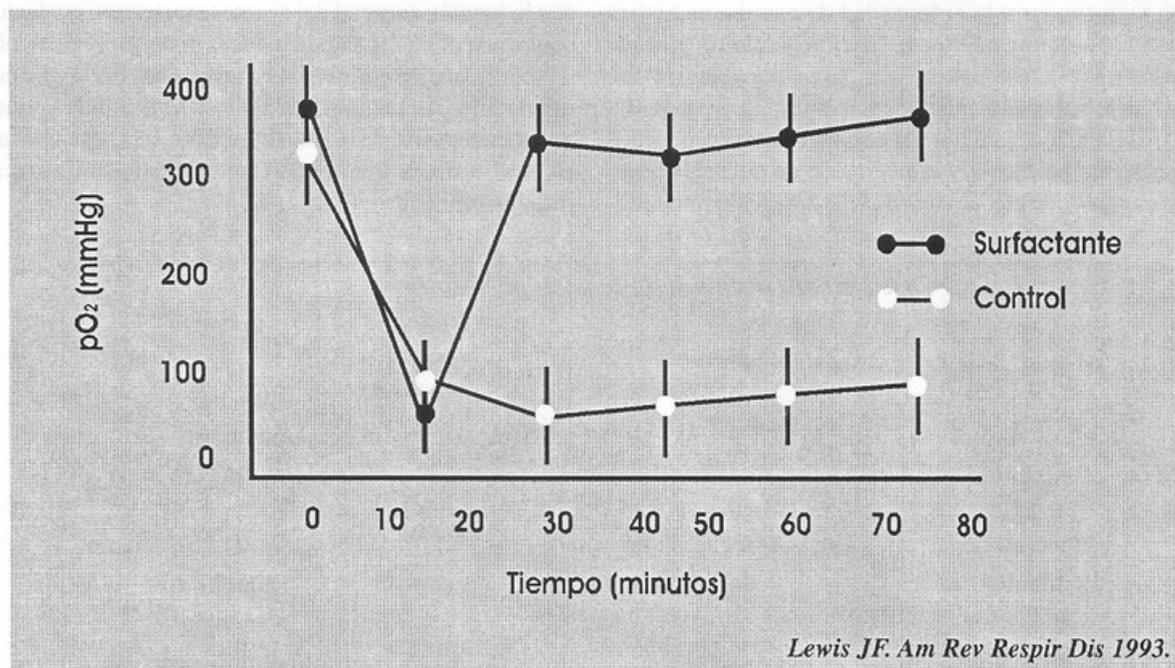
nar en estudios clínicos similares sin testigos. (52-55)

En 1991 se publicó el primer estudio prospectivo de agente tensioactivo exógeno en el SDRA, con administración de placebo a testigos (51). En dicha investigación, pacientes que sufrían SDRA relacionado con sepsis recibieron el agente en aerosol y tuvieron mejoría considerable de la fracción en cortocircuito intrapulmonar y la distensibilidad pulmonar estática, con tendencia a disminución de la mortalidad.

Sigue luego una proliferación entusiasta de estudios sobre la importancia de la deficiencia del agente tensioactivo alterado y pese al éxito considerable de su administración para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria, la experiencia clínica con agente tensioactivo exógeno en el SDRA recién empieza en la década del 90. Con la presentación de estudios piloto, reporte de casos hasta el inicio de este nuevo milenio con varios ensayos clínicos que si bien todavía no evi-

dencian un impacto con significancia estadística en la mortalidad, van demostrando la utilidad, en la injuria pulmonar aguda y van reflejando una mejoría importan-

te de la oxigenación y tendencia a mortalidad decreciente. (56-58) Fig. 2.



Lewis JF. Am Rev Respir Dis 1993.

Fig. 2. Trabajo experimental en cerdos con lavados pulmonares repetidos

Si bien hoy día no se conoce con certeza la exacta fisiopatología del metabolismo del surfactante en el SDRA, se propone que fundamentalmente existe destrucción y alteración del lípido y proteínas del surfactante en la injuria pulmonar aguda en recientes comunicaciones (59).

El Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda, es causado básicamente por la disminución del intercambio gaseoso, ocasionado por una injuria difusa a la barrera alveolo-capilar. Los alvéolos están llenos de material fluido proteínaceo, con importante infiltrado de células inflamatorias agudas.-Si bien la exacta fisiopatología de la alteración del metabolismo del surfactante en el SDRA no ha sido bien establecida, básicamente se conoce que existe una alteración y destrucción en la estructura del surfactante, causado por la injuria pulmonar. El SDRA ocurre después de lesiones indirectas (sepsis) y directas (aspiración) siendo asociados a una mortalidad de cercana del 40 %. (60)

Varios aspectos claves deben analizarse en estudios clínicos futuros y resultarían incluso más problemáticos en el SDRA que en el síndrome de dificultad respiratoria neonatal. Comprende los diversos tipos de agente tensioactivo usados y sus dosis, modo de administración y, en especial, examen de los resultados específicos de la

enfermedad, dado que el SDRA se debe a distintos tipos de lesiones pulmonares desencadenantes. Por ejemplo se ha intentado utilizar el surfactante asociado a corticoides en un trabajo experimental con distintas dosis y con resultados variables. (61)

Otros autores, con el objetivo de comparar distintas dosis y frecuencia del surfactante natural han analizado diferentes grupos de pacientes: recibiendo ocho dosis y cuatro dosis a 50 mgr/kp y 100 mgr/kp respectivamente. La FI(O₂) a las 120 hs después del tratamiento al inicio fue significativamente disminuido sólo para aquellos pacientes que recibieron hasta 4 dosis de 100 mg de fosfolípidos/kg de surfactante natural, comparado con pacientes control ($p = 0.011$). La mortalidad en el mismo grupo de pacientes fue de 18.8%, comparado con 43% en el grupo control ($p = 0.075$). (62)

En un intento de comparar la eficacia de la asociación con la nueva tecnología en la falla respiratoria aguda, algunos autores han evaluado en un trabajo experimental, la ventilación de alta frecuencia (HFOV) en un grupo, comparando la utilización de surfactante más ventilación mecánica convencional en otro grupo. (63)

Pese a que el SDRA en pacientes pediátricos no neonatales es mas parecido al SDRA en adultos que al síndrome de dificultad respiratoria neonatal (membrana

hialina), existirían sin embargo diferencias importantes a la vez que sutiles. Muchos pacientes pediátricos tienen mejor función pulmonar que los adultos cuando están saludables. Todavía de mayor importancia, es la capacidad de los pulmones de los niños para cicatrizar por la etapa de crecimiento hasta los cinco años, y en especial hasta los dos años, lo cual hace que los pacientes pediátricos difieran de los adultos.

La alteración del surfactante observada con mayor frecuencia en la lesión pulmonar aguda ha sido la inactivación por proteínas, como la albúmina, hemo-globina, complemento y otras proteínas que pueden acceder al espacio alveolar luego de la lesión de la membrana alveolocapilar, pudiéndose observar

in vitro una disminución de las propiedades de reducción de la tensión superficial (40). Las proteínas compiten con el surfactante por la interfase aire/líquido e interfieren con la formación de la membrana monocapa (35). Las muestras de BAL (lavado broncoalveolar) en pacientes con SDRA han revelado un aumento en los niveles de proteasas y alteraciones en los perfiles de densidad del surfactante (42). De esta forma, independientemente del evento inicial, el edema pulmonar provocado por el aumento de la permeabilidad resulta en inactivación del surfactante, disminución de la compliance pulmonar, incremento del shunt intrapulmonar y atelectasias características del SDRA. Fig 3.

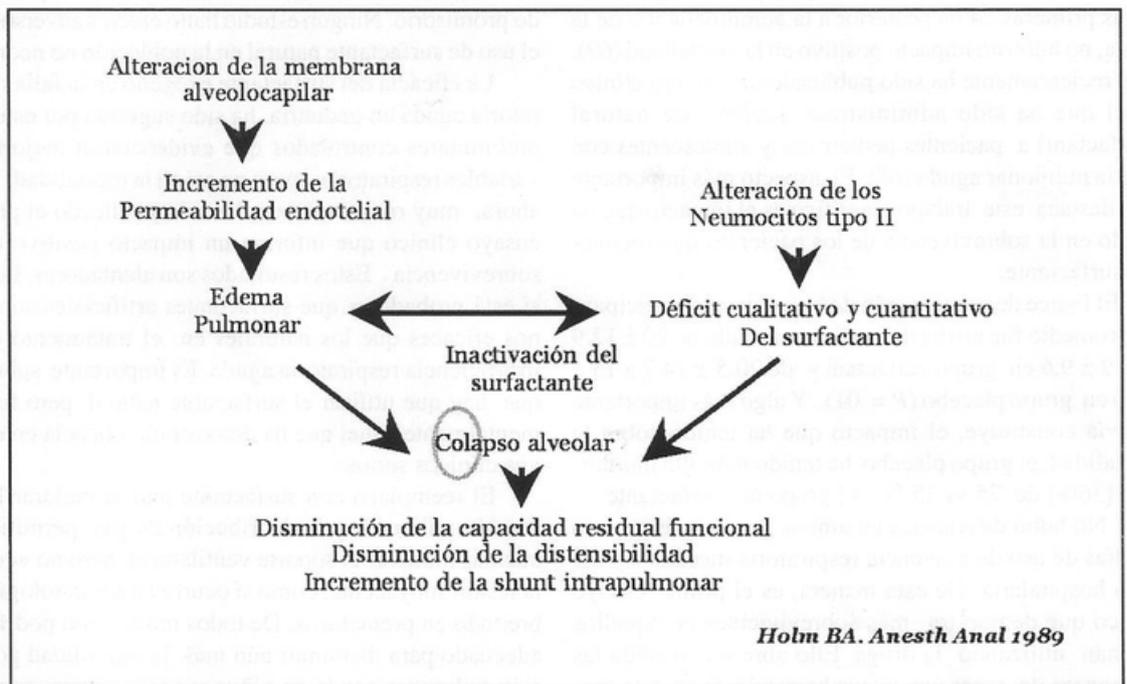


Fig. 3. Eventos Fisiopatológicos en el SDRA

Existen varios factores que pueden alterar la función del surfactante. Entre ellos se puede citar a: Radicales libres de oxígeno, citoquinas, fosfolipasas y proteasas liberadas por leucocitos activados que pueden directamente inactivarlo. Es probable que la lesión directa de la célula alveolar tipo II pueda disminuir la síntesis y secreción del surfactante, así como también reducir la recaptación y depuración de pequeños agregados del mismo, llevando a la pérdida de precursores. (43)

Se puede afirmar que existe amplia evidencia de la disfunción del surfactante en la lesión pulmonar aguda. El grado de esta disfunción puede correlacionarse realmente con la severidad de la insuficiencia respiratoria, tal como se mostró en un ensayo clínico en pacientes con trauma (45). No se ha podido dilucidar aún en qué medida la disfunción del surfactante contribuye a la morbilidad final; tal vez ello dependa del tipo y mag-

nitud de la gravedad de la lesión pulmonar. Toda lesión pulmonar no es un fenómeno estático, sino lamentablemente dinámico. Por ejemplo, la lesión de la membrana alveolo-capilar en el SDRA evoluciona de una fase exudativa a otra intensamente inflamatoria y finalmente a una proliferativa con fibrosis (41-43). La superposición del barotrauma inducido por el soporte ventilatorio agrega más lesiones y también un tanto de confusión a la patología. El papel de la disfunción del surfactante es probablemente dependiente del estado de la enfermedad.

Otros probables usos del Surfactante en Falla Respiratoria Aguda en Niños.

Existen algunos reportes que han llamado la atención sobre la disminución de los niveles de los fosfolípidos del surfactante en infecciones severas por Virus Sincitial Respiratorio en lavados bronco-alveolares, planteando de esta manera otras alternativas terapéuticas del

surfactante. (64)

Tal es así que estos conceptos han servido de base para el inicio de trabajos donde utilizaron surfactante en cuadros de bronquiolitis con mejoría en los parámetros ventilatorios. Hasta el momento no hubo ningún ensayo clínico que haya podido demostrar un impacto positivo en la disminución de la mortalidad; pero se destaca que se pudo evidenciar una disminución del 32% en el tiempo de ventilación mecánica y del 30% en la estadía en cuidados intensivos en algunos estudios. (65-66)

Los esfuerzos por continuar evaluando la utilidad del surfactante en esta temible patología continúan. En dos estudios multicéntricos, han analizado la utilización del Surfactante Proteína C recombinante en pacientes adultos con SDRA; si bien existió mejoría en la oxigenación en las primeras 24 hs posterior a la administración de la droga, no hubo un impacto positivo en la mortalidad (67). Más recientemente ha sido publicado un ensayo clínico en el que ha sido administrado surfactante natural (Calfactant) a pacientes pediátricos y adolescentes con injuria pulmonar aguda (68). El aspecto más importante que destaca este trabajo científico es el impacto que ha tenido en la sobrevivencia de los pacientes que recibieron surfactante.

El índice de oxigenación de los pacientes participantes promedio fue arriba de 7, disminuyendo de 20 ± 12.9 a 13.9 ± 9.6 en grupo calfactant y de 20.5 ± 14.7 a 15.1 ± 9.0 en grupo placebo ($P = .01$). Y algo más importante todavía constituye, el impacto que ha tenido sobre la mortalidad, el grupo placebo ha tenido más alta mortalidad [36%] de 75 vs 15 [19%] grupo del surfactante.

No hubo diferencias en ambos grupos, respecto a los días de uso de asistencia respiratoria mecánica y estadía hospitalaria. De esta manera, es el primer ensayo clínico que demuestra más sobrevivientes en aquellos que han utilizando la droga. Ello abre y consolida las esperanzas de tener una nueva herramienta en esta grave patología llamada síndrome de dificultad respiratoria tipo aguda (SDRA).

En el Paraguay, si bien no existe el Calfactant, se tiene ya un surfactante natural (Survanta) respaldada por muchos ensayos clínicos internacionales citados anteriormente, que ha demostrado su gran eficacia y utilidad en la sobrevivencia de los recién nacidos. En nuestra experiencia, hubo mejoría en la oxigenación cuando hemos utilizado en pacientes pediátricos aquejados de neumonía grave, y otras causas de injuria pulmonar aguda. Queda el desafío de poder demostrar su efecto positivo en la sobrevivencia en este grupo etario.

Es importante recordar que la presencia de las proteínas SP-B y SP-C juntas, no separadas es probablemente la causa más importante de la mayor eficiencia de los surfactantes naturales sobre los sintéticos. (4-6,12-19,20-23)

CONCLUSIÓN

Está ampliamente demostrado el importante protagonismo del Surfactante en la fisiopatología de la injuria pulmonar aguda, los resultados obtenidos en los distintos trabajos científicos son alentadores y han aportado mejoría al paciente en el rescate respiratorio pero hasta ahora, a pesar de ello, todavía no podemos precisar conclusiones en cuanto a su indicación terapéutica. El empleo del surfactante exógeno más allá del periodo neonatal se encuentra actualmente en estudio, pareciendo promisorio. Ningún estudio halló efectos adversos con el uso de surfactante natural en la población no neonatal.

La eficacia del surfactante exógeno en la falla respiratoria aguda en pediatría, ha sido sugerida por estudios preliminares controlados que evidenciaron mejoría en variables respiratorias, pero no así en la mortalidad. Pero ahora, muy recientemente, ha sido publicado el primer ensayo clínico que informa un impacto positivo en la sobrevivencia. Estos resultados son alentadores. Lo que sí está probado es que surfactantes artificiales son menos eficaces que los naturales en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda. Es importante subrayar que hay que utilizar el surfactante natural, pero fundamentalmente aquel que ha demostrado eficacia en ensayos clínicos serios.-

El reemplazo con surfactante podría mejorar la aireación pulmonar y la distribución de gas, permitiendo además moderar el soporte ventilatorio, pero no «curar» la lesión subyacente, como sí ocurre en neonatología sobre todo en prematuros. De todos modos ello podría ser adecuado para disminuir aún más la mortalidad por lesión pulmonar aguda en niños y adolescentes, complementándose muy bien con la ventilación mecánica.

Mientras se esperan más estudios clínicos multicéntricos del agente tensioactivo exógeno en grandes poblaciones que demuestren resultados favorables en la sobrevivencia de pacientes pediátricos, como recientemente lo ha hecho Douglas Wilson y su grupo de investigadores, debe considerarse a esta droga como un tratamiento complementario y de recurso interesante, en aquel niño o adolescente con injuria pulmonar aguda que con el tratamiento convencional no está mejorando y que por el contrario va teniendo un progresivo y sostenido empeoramiento de sus variables respiratorias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pattle R. Properties, function, and origin of the alveolar lining layer. *Nature*. 1955;175:1125-6.
2. Macklin C. The pulmonary alveolar mucoid and pneumocytes. *Lancet*. 1954; 1099-104.
3. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet*. 1980;1:55-9.
4. Halliday H. Natural vs Synthetic surfactants in neonatal respiratory distress syndrome. *Drugs*. 1996;51:226-37.

5. Merrit T, Hallman M, Spragg R, Heldt G, Gilliard N. Exogenous surfactant treatments for neonatal respiratory distress syndrome and their potential role in the adult respiratory distress syndrome. *Drugs*.1989;38:591-611.
6. Horbar J, Wright L, Soil R. For the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. A multicenter randomized trial comparing two surfactants for the treatments of neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr*.1993;23:757-66.
7. Jobe A. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med*.1993;328:861-8.
8. Kattwinkel J, Bloom B, Delmore D. Prophylactic administration of calf lung surfactant extract more effective than early treatment of respiratory distress syndrome in neonates of 29 through 32 week gestation. *Pediatrics*. 1993;92:90-8.
9. Greene K, Wrigth J, Steinberg K. Serial changes in surfactant associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1843-50
10. Merrit T, Hallman M, Bloom B. Prophylactic treatment of very premature infants with human surfactant. *N Engl J Med*.1986;315:785-90.
11. Hoekstra R, Jackson J, Myers T. Improved neonatal survival following multiple doses of bovine surfactant in very premature neonates at risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics*.1991;88:10-8.
12. Soil R, Hoekstra R, Fangman J. Multicenter trial of single-dose modified bovine surfactant extract(Survanta) for prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1990;85:1092-102.
13. Goertner L, Bernsau U, Pohlandt F. Early treatment of respiratory distress syndrome with bovine surfactant in very preterm infants: a multicenter controlled clinical trial. *Pediatr Pulmonol*. 1992;14:4-9.
14. Liechty E, Donovan E, Purohit D. Reduction of neonatal mortality alter multiple doses of bovine surfactant in low birth weight neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1991;88:19-28.
15. Corbet A, Bucciarelli R, Goldman S. Decreasead mortality rate among small premature infants treated at birth with a single dose of synthetic surfactant a multicenter controlled trial. *J Pediatr*.1991;118:277-84.
16. Long W, Thompson T, Sundell H. Effects of two rescue doses of a synthetic surfactant on mortality rate and survival without broncopulmonary dysplasia in 700 to 1.350 g infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1991;118:595-605.
17. The OSIRIS Collaborative Group. Early versus delayed neonatal administration of synthetic surfactant. The judgment of OSIRIS. *Lancet*.1992;340:1363-9.
18. Lee K, Khoshnood B, Wall S. Trend in mortality from respiratory distress syndrome in the United States 1970-1995. *J Pediatr*.1999;134:434-40.
19. Sehgal S, Ewing C, Richards T. Modified bovine surfactant (Survanta) versus a protein-free surfactant (Exosurf) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants: a pilot study. *Natl Med. Assoc*. 1994;84:46-52.
20. Vermont Oxford Trials Network. A multicenter randomized trial comparing synthetic surfactant modified vs bovine Surfactant in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1994;35:259-40. (Abstract)
21. Grauaug A, Kohan R, Milner G. Pulmonary function changes using Exosurf or Survanta-randomized trial. *Pediatr Res*.1995;37:333 (Abstract).
22. Hudak M, Matteson E, Baus J. Infasurf V. Exosurf for the treatment of RDS: a ten center randomized double-masked comparison trial. *Pediatr Res*.1994;35:231.
23. Egan E, Notter R, Kwong M, Shapiro D. Natural and artificial lung surfactant replacement therap in premature lambs. *J Appl Physiol*.1983;55:875-83.
24. Cummings J, Holm B, Hudak N. A controlled clinical comparison of four different surfactar preparations in surfactant deficient preterm lambs. *Am Rev Respir Dis*.1992;145:999-1004.
25. Rooney S. The surfactant system and lung phospholipid biochemistry. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131:439-60.
26. Hawgood S. Surfactant: Composition, Structure, and Metabolism. In: Crystal R, West B. editors. *The Lung*, Scientific Foundation. 2da. Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia. 1997.p.560-4
27. White R, Damm D, Miller J. Isolation and characterization of the human pulmonary surfactant apoprotein gene. *Nature*.1985;317:361-3.
28. Whitsett J, Ohning B, Ross G. Hydrophobic surfactant associated protein in whole lung surfactant and its importance for biophysical activity in lung surfactant extracts used for replacement therapy. *Pediatr Res*. 1986;20:460-7.
29. Johanson J, Cursted T. Molecular structures and interaction of pulmonary surfactant components. *Eur J Biochem*.1997;244:675-93.
30. Wright J, Clements J. Metabolism and turnover of lung surfactant. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:426-44.
31. Harris J, Jackson F, Moxley M, Longmore W. Effect of exogenous surfactant instillation experimental acute lung injury. *J Appl Physiol*. 1989;66:1846-51.
32. Richman P, Spragg R, Merritt T. Administration of porcine lung surfactant to humans w ARDS: initial experience. *Am Rev Respir Dis*.1987;135:A5.
33. Nosaka S, Sakai T, Yonekura K. Surfactant for adult with respiratory failure. *Lancet*. 1990;336:947-8.
34. Spragg R, Gilliard N, Richman P. Acute effects of a single dose of porcine surfactant on patten with acute respiratory distress syndrome. *Chest*. 1995;105:195-202.-
35. Holm B, Matalon S. Role of pulmonary surfactant in the development and treatment of adult respiratory distress syndrome. *Anesth Anal*. 989;69:805-18.
36. Petty T, Silvers G, Paul G, Stanford R. Abnormalities in lung elastic properties and surfactant function in adult respiratory distress syndrome. *Chest*.1979;75:571-4.
37. Crouch E, Persson A, Chang D, Heuser J. Molecular structure of pulmonary surfactant protein D (SP-D). *JBiolChem*.1994;269:17311-17319.
38. Poulain F, Alien L, Williams M, Hamilton R, Hawgood S. Effects of surfactant apolipoproteins on liposome structure: Implications for tubular myelin formation. *Am J Physiol*.1992;262:L730-L739.
39. Hawgood S, Shiffer K. Structures and properties of surfactant-associated proteins. *Annu Rev Physiol*.1991;53:375-94.
40. Suzuki Y, Fujita Y, Kogishi K. Reconstitution of tubular myelin from Synthetic lipids and proteins associated with pig pulmonary Surfactant. *Am Rev Respir Dis*.1989;140:75-81.
41. Kuroki Y, Mason R, Voelker D. Pulmonary surfactant apoprotein A structure and modulation of surfactant secretion by rat alveolar type II cells. *J Biol Chem*.1988;263:3388-94.

42. Gregory T, Longmore W, Moxley M. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.*1991;65:1976-81.
43. Pison U, Obertacke U, Brand M. Altered pulmonary surfactant in uncomplicated and septicemia-complicated courses of acute respiratory failure. *J Trauma.*1990;30:19-26.
44. Hallman M, Spragg R, Harrell J, Moser K, Gluck L. Evidence of lung surfactant abnormality in respiratory failure. *J Clin Invest.*1982;70:673-83.
45. Pison L, Seeger W, Buchhorn R. Surfactant abnormalities in patients with respiratory failure after multiple trauma. *Am Rev Respir Dis.*1989;140:1033-9.
46. Young S, Crapo J, Kremers S, Brumley G. Pulmonary surfactant lipid production in oxygen exposed rat lungs. *Lab Invest.*1982;46:570-6.
47. Holm B, Notter K, Siegle J, Matalon S. Pulmonary physiological and surfactant changes during injury and recovery from hyperoxia. *J App Physiol.*1985;59:1402-9.
48. Ashbaugh D, Bigelow D, Petty T, Levine B. Acute respiratory distress syndrome in adults. *Lancet.*1967;2:319-23.
49. Petty T, Reiss O, Paul G. Characteristics of pulmonary surfactant in adult respiratory distress syndrome associated with trauma and shock. *Am Rev Respir Dis.*1977;115:531-6.
50. Lewis J, Jobe A. Surfactant and the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:218-33.
51. Weg J, Reines H, Balk R: Safety and efficacy of an aerosolized surfactant in human sepsis induced ARDS. *Chest.* 1991;100:137
52. Aldamiz-Echevarría L, Rodríguez J, Arana J, Emparanza J, Izquierdo M, Landa J. Presentación de un lactante afecto de distrés respiratorio tipo adulto y tratado con surfactante pulmonar. *An Esp Pediatr.*1994;40:311-2
53. Moreno M, López-Herce J, Merello C, Alcaraz A, Carrillo A. Exogenous surfactant therapy for acute respiratory distress in infancy. *Intensive Care Med.*1996;22:87
54. LeVine A, Lotze A, Stanley S. Surfactant content in children with inflammatory lung disease. *Crit Care Med* 1996;24:1062-7.
55. Weidemann H, Baughman R, deBoisblanc B. A multi-centered trial in human sepsis induced ARDS of an aerosolized synthetic surfactant. *Am Rev Respir Dis.* 1992;45:A1-84.
56. Willson D, Jiao J, Bauman L, Zaritsky A. Calf's lung surfactant extract in acute hypoxemic respiratory failure in children. *Crit Care Med.*1996;24:1316-22.
57. Walmrath D, Gunter A, Ghofrani H. Bronchoscopic surfactant administration in patients with severe acute respiratory distress syndrome and Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.*1996;154:157-9.
58. Willson D, Bauman L, Zaritsky A. Instillation of calf's lung surfactant extract (Infasurf) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med.* 1999; 27: 188-95
59. Simon V. Exogenous Surfactant Replacement in ARDS. *NEJM.*2004;351:853-5.
60. Wyncoll D, Evans T. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet.*1999;354:497-501.
61. Chung-Ming C, Chia-Lang F, Chien-His C. Surfactant and corticosteroid effects on lung function in a rat model of acute lung injury. *Crit Care Med.*2001;29(11):2169-75.
62. Gregory T, Steinberg K, Spragg R, Gadek J, Hyers T. Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*1997;155(4):1309-15.
63. Piva T, Cox P, Chatrkaw P. Ventilación de alta frecuencia por oscilación comparado con ventilación mecánica convencional asociada a reposición de surfactante en conejos – *J Pediatr (Rio J.)*.2000;76:349-56.
64. Kerr M, Paton J. Surfactant Protein Levels in Severe Respiratory Syncytial Virus Infection *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*1999;159:1115-8.
65. Luchetti M, Ferrero F, Gallini C. Multicenter randomized, controlled study of porcine surfactant in severe respiratory syncytial virus-induced respiratory failure. *Ped Crit Care Med.*2002;3(3):261-8.
66. Shane T. Exogenous Surfactant Supplementation en Infants with Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis *Am J Respir Crit Care.* 2000;162(4):1251-6
67. Spragg R, Lewis J. Effect of Recombinant Surfactant Protein C-Based Surfactant on the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.*2004;351:884-92.
68. Willson D, Thomas N; Markovitz B; Bauman L; DiCarlo J. Effect of Exogenous Surfactant (Calfactant) in Pediatric Acute Lung Injury: A Randomized Controlled Trial for the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators. *JAMA* 2005;293:470-6.