



Seguridad del tratamiento con surfactante pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria aguda en niños

Safety of pulmonary surfactant therapy in acute respiratory distress syndrome in children

Valentín Santiago Rodríguez-Moya¹ , Yinet Barrese Pérez² , Rolando Uranga Piña²
Lianet Díaz Pérez³ , Leonor Verdecia Sánchez⁴ , Elaine Díaz-Casañas^{3*}

¹Hospital General Docente "Martín Chan Puga", Departamento de Pediatría. Camagüey, Cuba.

²Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba.

³Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria. Mayabeque, Cuba.

⁴Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez". La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: elaine@censa.edu.cu

Cómo citar este artículo

Rodríguez-Moya VS, Barrese Pérez Y, Uranga Piña R, Díaz Pérez L, Verdecia Sánchez L, Díaz-Casañas E. Seguridad del tratamiento con surfactante pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria aguda en niños. Rev haban cienc méd [Internet]. 2022 [citado]; 21(1):e4362. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4362>

Recibido: 3 de Agosto del año 2021

Aprobado: 1ro. de Octubre del año 2021

RESUMEN

Introducción: Los surfactantes pulmonares junto a otras medidas terapéuticas constituyen un tratamiento de elección en diversas afecciones respiratorias.

Objetivo: Demostrar la seguridad del tratamiento con Surfacen® en el síndrome de dificultad respiratoria aguda en niños.

Materiales y Métodos: Ensayo clínico fase III multicéntrico, abierto, controlado y aleatorizado con dos grupos de tratamiento. El Grupo A recibió tratamiento convencional de oxigenación y ventilación mecánica combinado con Surfacen® en dosis de 100 mg cada ocho horas durante tres días. El Grupo B recibió tratamiento convencional. Se incluyeron niños entre los 28 días de nacido hasta 18 años de edad, de cualquier sexo, con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria aguda. Se identificó y cuantificó la aparición de eventos adversos, intensidad, actitud seguida ante su aparición, resultado, relación de causalidad y mortalidad al día 28.

Resultados: Se incluyeron 42 niños: 20 en el grupo A y 22 en el grupo B. En el grupo A se reportaron 23 eventos adversos en nueve pacientes y en el grupo B, 97 eventos adversos en 18 pacientes. La hipertensión arterial fue el evento adverso más frecuente. En el grupo A, 73,9 % de los eventos adversos se manifestaron con intensidad severa, 86,9 % se mantuvo sin cambios frente al medicamento, 73,9 % tuvo causalidad remota respecto al surfactante. La mortalidad al día 28 fue de 41,5 %; en el grupo A, 20 % y en el grupo B, 62 %.

Conclusiones: Surfacen® fue bien tolerado y seguro al notificarse un número reducido de eventos adversos relacionados con su administración.

Palabras claves:

Síndrome de dificultad respiratoria aguda, niños, surfactante pulmonar, eventos adversos.

ABSTRACT

Introduction: Pulmonary surfactants, together with other therapeutic measures, constitute a treatment of choice for various respiratory conditions.

Objective: To demonstrate the safety of the treatment with Surfacen® in acute respiratory distress syndrome in children.

Material and Methods: A multicenter, open, controlled, randomized Phase III clinical trial with two treatment groups. Group A received conventional oxygen therapy and mechanical ventilation combined with Surfacen® at a dosage of 100 mg every eight hours for three days. Group B received conventional treatment. Children 28 days of life to 18 years of age, of either sex, with the diagnosis of acute respiratory distress syndrome were included. The occurrence of adverse events, intensity, attitude followed after the appearance, outcome, and relationship between causality and mortality at day 28 were identified and quantified.

Results: A total of 42 children were included: twenty children in group A and twenty-two ones in group B. In group A, 23 adverse events were reported in nine patients, while 97 adverse events were reported in 18 patients from group B. Hypertension was the most frequent adverse event. In group A, 73,9 % of adverse events of severe intensity were reported, 86,9 % remained unchanged after the administration of the drug, and 73,9 % had a remote causality with respect to the surfactant. Mortality at day 28 was 41,5 %; 20 % in group A, and 62 % in group B.

Conclusions: Surfacen® was safe and well tolerated since a small number of adverse events related to its administration were reported.

Keywords:

Acute respiratory distress syndrome, children, lung surfactant, adverse events.



INTRODUCCIÓN

Hace medio siglo, disciplinas como la farmacovigilancia y la tecnovigilancia surgieron en el mundo ante la necesidad de garantizar la seguridad de los medicamentos, las vacunas y los dispositivos médicos disponibles en el mercado global. Estas disciplinas entran en acción desde las fases de investigación y desarrollo de los productos para la salud, hasta que se comercializan. Su finalidad es preservar y proteger la salud del paciente junto con la seguridad de los productos.⁽¹⁾ Los sistemas sanitarios establecieron métodos para detectar y evitar reacciones adversas a los medicamentos y los ensayos clínicos constituyen la metodología que utiliza la farmacología clínica para evaluar la eficacia y seguridad de un tratamiento o intervención en seres humanos.

En los últimos años, el uso de surfactantes pulmonares exógenos se ha convertido, junto a otras medidas terapéuticas, en un tratamiento de elección en diversas afecciones respiratorias, donde se destaca la enfermedad de membrana hialina (EMH), el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), neumonía, asma bronquial, asfixia del neonato, por lo tanto, se encuentran entre los medicamentos más evaluados. En particular, el SDRA es un problema potencialmente mortal, se caracteriza por daño pulmonar inflamatorio difuso que abarca el endotelio capilar, el epitelio alveolar y el intersticio; el incremento de la permeabilidad, el exudado inflamatorio y la fibrosis desorganizada conducen a una hipoxemia severa y progresiva.⁽²⁾

El surfactante pulmonar más utilizado en Cuba es Surfacen®; existen evidencias científicas que demuestran la eficacia^(3,4,5) y seguridad^(6,7,8) de este medicamento en el tratamiento de diferentes afecciones respiratorias en neonatos y adultos; en niños con SDRA la administración de Surfacen®, mejoró la oxigenación y aumentó la supervivencia; sin embargo, no hay reportes de la seguridad del tratamiento en este grupo etario.

El **objetivo** de esta investigación es demostrar la seguridad del tratamiento con Surfacen® en el SDRA en niños.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de la investigación

Se realizó un Ensayo clínico fase III, multicéntrico (unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) de los hospitales “Juan Manuel Márquez”, en La Habana, “Eduardo Agramonte Piña”, de Camagüey, “José Luis Miranda”, en Villa Clara, “Octavio de la Concepción y la Pedraja”, de Holguín, “Mártires de las Tunas”, en las Tunas, Infantil Norte e Infantil Sur, de Santiago de Cuba, abierto, controlado y aleatorizado con dos grupos de tratamiento (A y B). El protocolo de ensayo clínico está disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000163-Sp>. La inclusión de pacientes se ejecutó durante 33 meses (noviembre 2010 - agosto 2013).

Intervención

En el Grupo A, se incluyeron los niños a los que se les practicó tratamiento convencional de oxigenación y ventilación mecánica combinado con Surfacen® en dosis de 100 mg cada ocho horas durante tres días. En el Grupo B, los niños recibieron tratamiento convencional. Se realizó la evaluación de estas variables al momento de la inclusión y posterior a cada administración de surfactante en el grupo A y en el grupo B con igual frecuencia.

Criterios de selección de los sujetos

Pacientes entre 28 días de nacido y 18 años de edad, ambos inclusive, cuyos padres o tutores dieron su consentimiento por escrito de participación en el estudio; de cualquier sexo, residentes en Cuba, que cumplieran con los criterios diagnósticos SDRA,⁽²⁾ atendidos en las UCIP de las instituciones participantes. Se excluyeron los que tenían enfermedades oncohematológicas y cardiopatías congénitas.

Finalmente se incluyeron 42 pacientes: 20 en el grupo A y 22 en el grupo B.

VARIABLES DE ESTUDIO

Aparición de eventos adversos (EA), (desde el momento que se incluyó el paciente en el estudio hasta su egreso de la UCIP), tipo de EA, intensidad del EA (leve, moderado, severo), actitud seguida ante la aparición del EA (sin cambios, modificación de la dosis, interrupción temporal, interrupción definitiva), resultado del EA (recuperado, mejorado, persistente, secuelas), relación de causalidad (remota, posible, probable, muy probable), mortalidad al día 28. Estas se analizaron según los requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos.⁽⁹⁾

Recopilación, manejo y procesamiento estadístico de los datos

Los datos se registraron en los expedientes clínicos de los pacientes incluidos e igual número de cuadernos de recogida de datos.

Para el procesamiento de los datos se utilizó el sistema automatizado de cómputo SAS para Windows, versión 9.1.3. Se aplicaron análisis descriptivos, tablas de frecuencia por grupos y comparación de grupos, a través del test Chi cuadrado de bondad de ajuste de Pearson para igualdad de dos proporciones.

Principios éticos

El diseño y conducción de la investigación se realizó según establecen las directrices sobre las Buenas Prácticas Clínicas en Cuba y los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.^(10,11,12)

RESULTADOS

Los EA con mayor frecuencia de aparición por grupo de tratamiento se muestran en la **Tabla 1**. En cada una de las 19 evaluaciones realizadas a los pacientes se verificó la ocurrencia o persistencia de EA. Se reportaron 120 EA en 27 pacientes (64,3 %), nueve del grupo A y 18 del grupo B, con influencia significativa ($p=0,004$; $Z=2,662$ prueba Z comparación entre dos porcentajes); pertenecer al grupo B implicó la ocurrencia de más EA (81,0 %; 97 de 120), mientras que los pacientes del grupo A presentaron 23 (19,0 %). En este caso, el test Chi cuadrado, de bondad para igualdad de dos proporciones complementarias, resultó significativo ($p<0,0001$).

Evento adverso	Grupo A		Grupo B		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Hipertensión arterial	7	30,4	13	13,4	20	16,7
Neumotórax	2	8,7	11	11,3	13	10,8
Hipervolemia	2	8,7	2	2,1	4	3,3
Fiebre	1	4,35	10	10,3	11	9,2
Broncoespasmo	1	4,35	9	9,3	10	8,3
Edema pulmonar hemorrágico	-	-	9	9,3	9	7,5
Parada cardiorespiratoria	1	4,35	8	8,2	9	7,5
Desaturación	1	4,35	7	7,2	8	6,7
Hipertensión pulmonar	1	4,35	6	6,2	7	5,8
Hipopotasemia	1	4,35	4	4,1	5	4,2
Arritmias	1	4,35	3	3	4	3,3
Trastornos de coagulación	1	4,35	2	2,1	3	2,5
Acidosis respiratoria	-	-	2	2,1	2	1,7
Recurrencia del SDRA	-	-	2	2,1	2	1,7

La clasificación de los EA según intensidad, actitud frente al medicamento, causalidad y resultado posterior al tratamiento administrado para contrarrestarlos se muestra en la **Tabla 2**. Como se puede apreciar, la mayoría de los EA se manifestaron con intensidad severa, pero solo tres de ellos, 13,1 %, conllevó a la interrupción definitiva del tratamiento en el grupo A. Es importante señalar que estos EA no se relacionaron con la administración de Surfacen®.

Características de los eventos adversos		Grupo de tratamiento				Total General			
		A		B		No.		%	
		No.	%	No.	%				
Intensidad del EA $p=0,2072$ $\chi=3,1485$	Leve	1	4,4	9	9,3	10	8,3		
	Moderado	5	21,7	9	9,3	14	11,7		
	Severo	17	73,9	79	81,4	96	80		
	Total	23	100	97	100	120	100		
Actitud frente al medicamento $p=0,0003$ $\chi=12,9766$	Sin cambios	20	86,9	97	100	117	97,5		
	IT definitiva	3	13,1	0	0	3	2,5		
	Total	23	100	97	100	120	100		
Causalidad $p<0,0001$ $\chi=26,6362$ Test χ^2 exacto	Improbable	17	73,9	97	100	114	95		
	Posible	4	17,4	0	0	4	3,3		
	Probable	1	4,3	0	0	1	0,8		
	Muy probable	1	4,3	0	0	1	0,8		
	Total	23	100	97	100	120	100		
Resultado $p=0,0016$ faltaron 19 datos al respecto $\chi=15,3171$	Recuperado	2	10,5	14	17,1	16	15,8		
	Mejorado	9	47,4	9	11	18	17,8		
	Persiste	8	42,1	47	57,3	55	54,5		
	Secuelas	0	0	12	14,6	12	11,9		
	Total	19	100	82	100	101	100		

χ Chi cuadrado de Pearson

En relación con el resultado posterior al tratamiento administrado para contrarrestarlos EA, en el grupo B fue significativa la persistencia de EA y secuelas, mientras que en los pacientes del grupo A ninguno dejó secuelas. Los EA severos que se presentaron en los pacientes del grupo B se debieron a las enfermedades de base y dejaron secuelas en 12 pacientes. La proporción de ocurrencia de EA en los pacientes fallecidos fue de 83,3 % y en los pacientes vivos de 52,2 %, lo que muestra una diferencia significativa ($p=0,0378$).

La mortalidad al día 28 de la inclusión en el estudio fue de 41,5 %; de los pacientes incluidos, en el grupo A, 20 % y en el grupo B, 62 %. Al realizar los análisis de las causas de muerte y su posible asociación con EA graves que guarden relación de causalidad con el medicamento, se pudo constatar que en ningún caso se encontró correspondencia con la muerte. En todos los pacientes el estado clínico y la enfermedad concomitante fueron los que condujeron al fallecimiento.

DISCUSIÓN

La hipertensión arterial fue el EA más frecuente en ambos grupos de tratamiento. En el grupo B casi el doble de pacientes presentó este EA, lo que se explica porque es uno de los trastornos hemodinámicos que concomitan con el SDRA, con la caída del gasto cardiaco y el aumento de la resistencia vascular periférica como su expresión más fidedigna.

En sentido general, los surfactantes pulmonares son bien tolerados y seguros con muy pocos EA debido a que su acción es local en el pulmón sin diseminación por vía hemática. Esta investigación muestra resultados similares a la realizada por otros autores.^(13,14)

Los autores consideran que la aplicación de Surfacen® durante 25 años en neonatología como práctica clínica habitual confirma la seguridad de este medicamento. Se advierten efectos adversos como la apertura del conducto arterioso y la hiperoxia; el primero, no traduce ninguna dificultad en los niños y el segundo, representa una necesidad en el SDRA por lo que su uso constituye una opción terapéutica asequible y confiable en las UCIP.

Teniendo en cuenta que de los reportes de EA, en el grupo A solo seis se relacionan con la instilación del medicamento, por lo que el resto de los EA, independientemente del grupo de tratamiento, fueron resultado de la sintomatología propia de las enfermedades de base que padecían y asociadas al manejo ventilatorio.

Los seis EA relacionados con Surfacen® se reportaron en dos pacientes, con tres EA en cada uno; estos fueron: desaturación, arritmias y parada cardiorrespiratoria en el paciente EA-05 e hipopotasemia, broncoespasmo y alcalosis metabólica en el paciente JLM-04. La desaturación, arritmias y broncoespasmo son EA transitorios descritos como relacionados con la administración de surfactantes exógenos, debido a la obstrucción aguda de la vía aérea (no significativos y de fácil corrección) con los consecuentes episodios de hipoxia momentánea que estos producen; resultados que muestran similitud con lo descrito por otros autores,^(15,16) por lo cual se recomienda, previo al tratamiento con surfactantes, estabilizar al paciente desde el punto de vista hemodinámico y metabólico, así como reajustar los parámetros ventilatorios; de no ser así, se suspende la administración del surfactante para iniciar medidas encaminadas a la estabilidad del paciente y luego, se continúa con el procedimiento una vez alcanzada dicha estabilización.⁽¹⁴⁾

La alcalosis metabólica, la hipopotasemia y la parada cardiorrespiratoria no se consideran relacionadas con la administración de surfactantes, más bien se reporta como propio de la fisiopatología del SDRA y del síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO),^(2,17,18) por lo que los autores consideran que la relación de causalidad establecida con la instilación del surfactante es debido a la inexperiencia de los especialistas pediátricos en la administración de surfactantes pulmonares y en la práctica de evaluación de la causalidad de los EA detectados durante ensayos clínicos.

En una revisión del tema realizada por Willson, *et al.*,⁽¹⁹⁾ se expresaba que tanto en niños (incluidos los lactantes) como en adultos, el uso de surfactantes no mostró ningún EA significativo a largo plazo, solo apareció hipoxia transitoria y cierta inestabilidad hemodinámica al momento de la instilación del medicamento. No se reportaron reacciones alérgicas ni infecciones asociadas a la administración de los surfactantes, lo que coincide con lo descrito en esta investigación.

En 2009, Kesecioglu *et al.*,⁽²⁰⁾ en un ensayo multicéntrico con el surfactante HL10, evidenciaron resultados desfavorables con tendencia hacia una mayor mortalidad, complicaciones y EA (51,9 % hipoxia y 34,1 % hipotensión), razón por la que se detuvo esta investigación por la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales; resultados que no coinciden con este trabajo. Willson y Thomas,⁽²¹⁾ como expertos, comunican mediante una carta al editor en *la American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, que la posible causa del fracaso debe estar relacionada con las características bioquímicas y propiedades biofísicas del surfactante utilizado, porque ya se ha demostrado en varios ensayos clínicos, que la administración de surfactantes mejora la oxigenación y en algunos casos, sobre todo en niños, disminuye también la mortalidad.

Varios autores^(22,23,24) plantean que la letalidad del SDRA se debe al daño hipoxémico mantenido que ocasiona el deterioro irreversible en la unidad celular respiratoria, la necesidad de un equipo de respiración y del uso de la ventilación protectora con el objetivo de prolongar la vida en estos pacientes obedece al menos por categoría conceptual al fallo de dos órganos como mínimo y los clasifica dentro de la categoría de SDMO, en el grupo B más de las tres cuartas partes fallecen por esta causa, lo que concuerda con las investigaciones señaladas con anterioridad. En un metanálisis realizado por Zhang, *et al.*,⁽¹³⁾ no encontraron

que la administración de surfactantes exógenos redujera la mortalidad en adultos con SDRA. En el ensayo clínico fase II,⁽⁸⁾ realizado con Surfacen® en adultos con el mismo esquema de tratamiento que se utilizó en este trabajo, se evidenció que el hecho de que un paciente falleciera o no, no guardaba relación con la respuesta que estos manifestaban ante el tratamiento; tal es así que 59,09 % de los pacientes fallecidos había respondido al tratamiento en el momento que se presentó el evento; de ellos, 36,36 % del grupo A, lo que puede explicarse por el hecho de que los surfactantes exógenos actúan en beneficio de la oxigenación⁽²⁵⁾ y no sobre las enfermedades desencadenantes del SDRA; razón por la cual algunos pacientes pueden superar el SDRA y fallecer como consecuencia de diversos factores intrínsecos de la condición clínica de cada paciente, lo que es característico de esta afección, donde la mayoría de las muertes es a causa del SDMO.⁽²⁶⁾

El hecho de que el surfactante exógeno esté sometido a la oxidación reduce su actividad biofísica, lo que puede haber contribuido a los resultados clínicos negativos en algunos ensayos clínicos. Las proteínas del surfactante endógeno A y D tienen actividad antioxidante y su aumento u otros antioxidantes endógenos, como son la superóxido dismutasa, la vitamina E y la melatonina, entre otros, pueden moderar la descomposición por oxidación del surfactante exógeno.⁽²⁷⁾

Este estudio tiene la **limitación** de haber incluido un número reducido de pacientes aun cuando el período de inclusión fue prolongado (33 meses), lo que se debió a la baja incidencia del SDRA en niños; lo que no impidió que los resultados fueran significativos y confiables. Tal es así, que la agencia reguladora cubana, el Centro para el Control de los Medicamentos, Dispositivos y Equipos Médicos (CECMED), evaluó los mismos y emitió el dictamen de aprobación como nueva indicación terapéutica del producto en estudio.

CONCLUSIONES

Surfacen® fue bien tolerado y seguro al notificarse un número reducido de eventos adversos relacionados con su administración.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castro Pastrana L. Farmacovigilancia, tecnovigilancia y hemovigilancia: tareas obligatorias durante la pandemia. Entorno Especial 2020 UDLAP [Internet]. México: Universidad de las Américas Puebla; 2020 [Citado 2021/04/25]. Disponible en: <https://issuu.com/webudlap/docs/farmacovigilancia-tecnovigilancia-hemovigilancia-e>
2. Rodríguez Moya VS, Barrese PY, Iglesias AN, Díaz Casañas E. Síndrome de dificultad respiratoria aguda en niños. Medisur [Internet]. 2018 [Citado 2021/03/21];17(1):126-35. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3601>
3. López AC, Alfonso DA, Durán MR, Villegas DC. Uso de Surfacen en recién nacidos con dificultad respiratoria. Rev Cubana Pediatr. 2015;87(3):295-307.
4. Barrese Pérez Y, Hidalgo Sánchez AO, Ávila Albuerno 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]. 2015 [Citado 2021/07/09];74(3):172-8. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462015000300002&lng=es
5. Rodríguez Moya VS, Machado Lubián MC, Barrese Pérez Y, Ávila Albuerno Y, Uranga Piña R, Blanco Hidalgo O, et al. Cuban Exogenous Pulmonary Surfactant in Treatment of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. MEDICC. 2017;19(2-3):24-31. Disponible en: <https://doi.org/10.37757/MR2017.V19.N2-3.5>
6. Barrese Pérez Y, Hidalgo Sánchez Á, Ávila Albuerno 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 Méd Camagüey [Internet]. 2015 [Citado 2021/07/09];19(6):[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/3798>
7. Morilla Guzmán A, Díaz Casañas E, Ávila Albuerno Y, Barrese Pérez Y, Fernández Limia O, Uranga Piña R. Seguridad del tratamiento con Surfacen® en recién nacidos pretérminos con síndrome de dificultad respiratoria. Rev Cubana Pediatr. [Internet] 2019 [Citado 2021/07/09];91(2):[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/700>
8. Barrese Pérez Y, Lim Alonso N, Díaz Casañas E, Uranga Piña R, Ávila Albuerno Y. Evaluación de la seguridad del uso poscomercial del surfactante cubano, SURFACEN®, en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto. Neumol Cir Torax [Internet]. 2019 [Citado 2021/07/09];78(3):296-303. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462019000300296&lng=es
9. 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 2021/07/09]. Disponible en: http://www.cecmecd.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
10. Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. La Habana: ECIMED; 2000. Disponible en: http://www.cecmecd.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Dir_BPC.pdf
11. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. París: Asociación Médica Mundial; 2020 [Citado 2021/07/09]. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
12. Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. Declaración Universal sobre Bioética y Derechos humanos [Internet]. París: Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura; 2020 [Citado 2021/07/09]. Disponible en: <https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Documents/599/146180S.pdf>

13. Zhang LN, Sun JP, Xue XY, Wang JX. Exogenous pulmonary surfactant for acute respiratory distress syndrome in adults: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* [Internet]. 2013;5(1):237-42. Disponible en: <http://doi.org/10.3892/etm.2012.746>
14. Shah S. Exogenous surfactant: intubated present, nebulized future?. *World J Pediatr* [Internet]. 2011 [Citado 2021/03/18];7(1):11-5. Disponible en: http://wjpc.com/article.asp?article_id=428
15. 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 2021/04/18/];293(4):470-6. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=200218&resultclick=1>
16. Raghavendran K, Willson D, Notter RH. Surfactant Therapy of ALI and ARDS. *Critical Care Clin* [Internet]. 2011 [Citado 2021/04/20];27(3):525-59. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3153076/>
17. Cheifetz IM. Pediatric ARDS. *Respiratory Care* [Internet]. 2017 [Citado 2021/03/24];62(6):718-31. Disponible en: <https://doi.org/10.4187/respcare.05591>
18. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* [Internet]. 2018 [Citado 21/3/2021];319(7):698-710. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21907>
19. Wilson DF, Chess PR, Notter RH. Surfactant for pediatric acute lung injury. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2008 [Citado 2021/04/21];55(3):545-75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4275446/>
20. Kesecioglu J, Beale R, Stewart TE, Findlay GP, Rouby JJ, Holzapfel L, *et al.* Exogenous natural surfactant for treatment of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Critical Care Med* [Internet]. 2009 [Citado 22/4/2021];180:989-94. Disponible en: <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200812-1955OC>
21. Willson DF, Thomas NJ. Surfactant composition and biophysical properties are important in clinical studies. *Am J Resp Critical Care Med* [Internet]. 2010 [Citado 24/4/2021];181(7):762. Disponible en: <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm.181.7.762a>
22. Silva BF, Oliveira RC, Freitas CT, Pereira da Silva AN, Farias SA, Balthar BA, *et al.* Exogenous surfactant prevents hyperoxia-induced lung injury in adult mice. *Intensive Care Med Exp* [Internet]. 2019;7(19):1-12 Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0233-6>
23. Williams GW, Berg NK, Reskallah A, Yuan X, Eltzschig HK. Acute Respiratory Distress Syndrome Contemporary Management and Novel Approaches during COVID-19. *Clin Focus Review*. 2021;134(2):270-82.
24. Fernando SM, Ferreyro BL, Urner M, Munshi L, Fan E. Diagnosis and management of acute respiratory distress syndrome. *Canadian Medical Association J* [Internet]. 2021;193(21):E761-E768. Disponible en: <https://doi.org/10.1503/cmaj.202661>
25. Eugene H, Shah V. Guidelines for surfactant replacement therapy in neonates. *Paediatr Child Health* [Internet]. 2021 [Citado 21/4/2021];26(1):35-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/pch/pxaa116>
26. Hernandis CR. Tratamiento del paciente crítico con síndrome de distrés respiratorio agudo. *Revista Sanitaria de Investigación*. 2021;2(2):42-6.
27. Marsigliaa L, D'Angelo G, Granese R, Falsaperlac R, Reiterd R, Corselloe G, *et al.* Role of oxidative stress in neonatal respiratory distress syndrome. *Free Radical Biology and Medicine* [Internet]. 2019;142:132-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.029>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Valentín Santiago Rodríguez-Moya: Investigación, administración del proyecto, redacción, revisión y edición.

Yinet Barrese Pérez: Conceptualización, curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Rolando Uranga Piña: Curación de datos, análisis formal, redacción, revisión y edición.

Lianet Díaz Pérez: Redacción del borrador original, revisión y edición.

Leonor Verdecia Sánchez: Investigación, redacción, revisión y edición.

Elaine Díaz-Casañas: Conceptualización, administración del proyecto, redacción del borrador original, revisión y edición.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final.