

## Profilaxis y tratamiento del síndrome de distrés respiratorio con diferentes surfactantes

V.M. Navas Serrano<sup>a</sup>, M.A. Cuevas García<sup>a</sup>, J.A. Vila Álvarez<sup>a</sup>, V. Martínez Fernández<sup>a</sup>, F. Morcillo Sopena<sup>b</sup> y A. Valls i Soler<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría. Hospital de La Moncloa. Madrid. <sup>b</sup>Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Servicio de Pediatría. Hospital La Fe. Valencia. <sup>c</sup>Unidad Neonatal. Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces. Bilbao.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56: 40-44)

### Antecedentes

El tratamiento etiológico del síndrome de distrés respiratorio (SDR) por inmadurez pulmonar con surfactante exógeno es una estrategia de demostrada eficacia. Sin embargo, la eficacia relativa de los diversos preparados tensioactivos, de origen natural o sintético, puede no ser similar.

### Objetivo

Evaluar si existe evidencia de que algún preparado o preparados tensioactivos puede considerarse más eficaz en el tratamiento y profilaxis del SDR.

### Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica pormenorizada en las diversas bases de datos existentes, para identificar todos los estudios comparativos entre los diversos preparados tensioactivos.

### Resultados

Existen datos que corroboran que los surfactantes de origen natural producen una más rápida mejoría de la oxigenación, en comparación a los de origen sintético. También se ha observado una menor tasa de complicaciones y de mortalidad con el empleo de surfactantes naturales. De los dos surfactantes naturales comercializados en España, el de origen porcino (poractant alfa) parece presentar ventajas sobre el de origen bovino (beractant), como es una mayor rapidez de actuación, expresada en una relación PaO<sub>2</sub>/PAO<sub>2</sub> más favorable, en las primeras 24 h de tratamiento. Existe también una tendencia a que los enfermos tratados con surfactante porcino tengan una menor tasa de mortalidad global (3 %) frente a los tratados con surfactante bovino (12,5%).

### Conclusión

No existe razón científica alguna que apoye el uso de los surfactantes sintéticos comercializados en la actualidad. El surfactante natural de origen porcino podría considerarse de primera elección, si bien sería conveniente disponer de estudios adicionales que confirmaran este hecho.

### Palabras clave:

*Surfactante exógeno. Síndrome de distrés respiratorio (SDR). Poractant alfa.*

### PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME WITH DIFFERENT SURFACTANTS

#### Background

Etiological treatment of respiratory distress syndrome due to lung immaturity with exogenous surfactant is of proven efficacy. However, it is not clear whether all the exogenous surfactants available, both natural and synthetic, are of equal efficacy.

#### Objective

To evaluate whether there is any evidence to support the efficacy of one exogenous surfactant over that of the others in the prophylaxis and treatment of respiratory distress syndrome.

#### Methods

To identify all the comparative studies of tensoactive compounds, an intensive bibliographic search was performed in several databases.

**Correspondencia:** Dr. A. Valls i Soler.  
Unidad Neonatal. Hospital de Cruces.  
Pl. de Cruces, s/n. 48903 Baracaldo. Bilbao.  
Correo electrónico: enadolf@retemail.es

Recibido en mayo de 2001.  
Aceptado para su publicación en julio de 2001.

## Results

Data was found to corroborate that natural surfactants improve oxygenation more rapidly than synthetic surfactants. Natural surfactants also have lower complication and mortality rates. Of the two natural surfactants available in Spain, the porcine-derived surfactant (poractant-alfa) seems to present some advantages over the bovine-derived surfactant (beractant), such as faster action, expressed as a more favourable PaO<sub>2</sub>/PAO<sub>2</sub> ratio during the first 24 hours of treatment. There is also a trend indicating that newborns treated with porcine surfactant have a lower overall mortality rate (3%) compared with those treated with bovine surfactant (12.5%).

## Conclusion

No scientific evidence supports the current use of commercialised synthetic surfactants. The porcine-derived surfactant can be considered as the preparation of choice, although additional studies confirming this finding would be useful.

## Key words:

*Exogenous surfactant. Respiratory distress syndrome. Poractant-alpha.*

## INTRODUCCIÓN

En la década de los años cincuenta, Pattle<sup>1</sup> describió la composición del surfactante pulmonar y cómo su ausencia era un rasgo patognomónico del síndrome de distrés respiratorio (SDR). Los primeros trabajos de la efectividad del tratamiento sustitutivo con surfactante en el SDR fueron publicados por Fujiwara et al<sup>2</sup> en 1980. Desde hace más de 10 años el tratamiento con surfactante pulmonar en recién nacidos con SDR constituye una práctica habitual en las unidades de cuidados intensivos neonatales, estrategia avalada por numerosos ensayos clínicos y metaanálisis. Sin embargo, la eficacia relativa de los diversos preparados de origen natural y sintético ha sido menos estudiada.

Recientemente se ha publicado un estudio comparativo<sup>3</sup> sobre la eficacia de dos preparados surfactantes en el tratamiento del SDR, uno de origen natural (poractant) y otro de origen sintético (pumactant). Las conclusiones del artículo parecen concluyentes, dado que el comité director del ensayo clínico interrumpió el estudio al conocerse que la tasa de mortalidad era significativamente mayor en el grupo de recién nacidos tratados con Pu-

mactant. Por todo ello, parece adecuado hacer una revisión de los diferentes estudios comparativos entre surfactantes, publicados hasta la fecha, con objeto de intentar identificar aquel que haya mostrado mayor eficacia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline, Embase, Biosys y Current Content desde 1980 hasta 2000, encontrándose un total de 13 artículos válidos que hacen referencia a estudios comparativos en humanos, entre diversos surfactantes. Sólo se han considerado válidos aquellos que por su diseño pueden considerarse ensayos clínicos prospectivos. Se ha procedido a la revisión exhaustiva de éstos.

## RESULTADOS

Los diversos preparados tensioactivos disponibles, y que se han empleado en la profilaxis y tratamiento del SDR, pueden clasificarse como naturales, si son extraídos de pulmones de mamíferos, fundamentalmente de vacas y cerdos (mediante diversas técnicas de lavados broncoalveolares, triturado y centrifugado, entre otras) y los sintéticos (formulados a base de ciertos fosfolípidos y otros lípidos complejos en proporciones similares a las contenidas en los surfactantes naturales). Los preparados naturales contienen proteínas específicas (SPB y SPC), mientras que los sintéticos no las contienen. Otros preparados sintéticos en desarrollo, con análogos proteicos o recombinantes carecen aún de evaluaciones clínicas sistemáticas, por lo que no se han incluido en este estudio.

De diversos artículos que centran sus objetivos en comparar la eficacia relativa de los diversos preparados surfactantes, se han incluido aquí, sólo los que por su diseño pueden considerarse ensayos clínicos prospectivos. En ellos se evalúan los efectos inmediatos sobre el intercambio gaseoso (básicamente la oxigenación), y las tasas de efectos adversos y de complicaciones a medio y largo plazo (rotura aérea, persistencia del conducto arterioso, hemorragia intraventricular, etc.). Se han considerado tanto los estudios en los que la administración de surfactante se realizó en una estrategia tanto profiláctica como terapéutica ante una enfermedad ya constituida.

Se comenta en primer lugar el estudio comparativo aleatorizado de Da Costa et al<sup>4</sup> que incluye 89 niños (tabla 1), asignándoles un surfactante natural (beractant,

TABLA 1. Evolución del índice de oxigenación tras la administración de surfactante

Tiempo (h)	0	2	6	12	24	72
Exosurf® (media ± EE)	22,9 (2,2)	16 (1,2)	11,7 (1,2)	8,2 (0,9)	10,1 (1,1)	8,7 (1,5)
Survanta® (media ± EE)	23,9 (2,5)	9,6* (1,2)	4,5** (0,6)	4,6 (0,6)	7 (1,3)	6,6 (1,3)

\*p < 0,05 comparado con el otro grupo.

\*\*p < 0,01 comparado con el otro grupo.

EE: error estándar.

Tomada de Da Costa et al<sup>4</sup>.

Survanta®) o uno sintético (Exosurf®). Se comparan los requerimientos de soporte respiratorio tras 24 h de su administración, el índice de oxigenación (IO), así como la incidencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la mortalidad. Aunque no se encontraron diferencias en el IO, la respuesta fue mayor y más rápida en el grupo tratado con beractant, siendo la relación PaO<sub>2</sub>/PAO<sub>2</sub> a las 24 h más favorable para este grupo (0,21 Exosurf® frente a 0,37 Survanta®, p < 0,05). No se encontraron diferencias en las tasas de mortalidad o EPOC. Semejantes resultados fueron obtenidos previamente, en un estudio retrospectivo<sup>5</sup> con un tamaño muestral de 77 niños. El surfactante natural (beractant) presentó mayor rapidez de acción que el sintético, si bien no se encontraron tampoco diferencias en las tasas de mortalidad, EPOC o hemorragia intraventricular.

Contrariamente a estos resultados, Kresch y Clive<sup>6</sup> publicaron en 1998 un metaanálisis basado en 13 estudios publicados entre 1976 y 1996, donde se contempla tanto el uso profiláctico como el empleo terapéutico una vez diagnosticada la enfermedad. Estos autores sólo consideran objeto de estudio aquellos niños de peso comprendido entre los 500 y 2.000 g, y excluyeron cuatro estudios por incluir niños de más de 2.000 g. Estos autores concluyen que los surfactantes sintéticos no son eficaces a la hora de la prevención del SDR. Los surfactantes naturales disminuyeron el riesgo de aparición de neumotórax y EPOC. Similares resultados fueron obtenidos por Hudak et al<sup>7</sup>. Estos autores evalúan la eficacia de dos surfactantes (uno de origen natural, Infasurf® y otro de origen sintético, Exosurf®) en un estudio multicéntrico de 1.126 recién nacidos. El grupo de niños tratados con surfactante natural precisaron un menor soporte ventilatorio y las tasas de neumotórax y enfisema intersticial fueron más bajas.

Halliday<sup>8,9</sup> afirma, a tenor de los resultados de dos metaanálisis, que los surfactantes de origen animal muestran mayor rapidez de acción, lo que conlleva una reducción precoz de los requerimientos de soporte ventilatorio. Existen también datos que evidencian una menor incidencia de retinopatía de la prematuridad en niños tratados con surfactantes naturales, frente a niños tratados

con surfactantes sintéticos<sup>8</sup>. Este mismo autor recoge 7 estudios<sup>9,10</sup> donde se demuestra que la tasa de mortalidad es menor en niños a los que se administró un surfactante natural, con una *odds ratio* (OR) de 0,80 y con intervalo de confianza (IC) al 95% de 0,66-0,97. Sin embargo, no queda definido con precisión el índice de gravedad de estos niños en alguno de estos estudios considerados, aunque suponemos que la gravedad de los pacientes sería semejante en ambos grupos de tratamiento.

Recientemente se ha publicado un estudio comparativo<sup>3</sup> entre un surfactante natural (poractant) y otro sintético (pumactant), donde se muestra que la tasa de mortalidad fue mayor en niños tratados con el surfactante sintético. El estudio incluye 212 recién nacidos de edades gestacionales entre 25 y 29 semanas. Aleatoriamente, 105 niños fueron tratados con poractant alfa y 107 a pumactant. La tasa de mortalidad fue claramente favorable a poractant (14,1 frente a 31%; p = 0,006; OR (IC 95%) de 0,37 [0,18-0,76]). Los autores decidieron interrumpir el ensayo ante la evidencia de que los niños tratados con surfactante sintético tenían más probabilidades de fallecer.

Por otra parte, también existen algunos estudios que tratan de aclarar cuál de los surfactantes de origen animal presenta mayores ventajas en su utilización clínica. En este sentido, el estudio piloto de Speer et al<sup>11</sup> (tabla 2) evalúa la eficacia de los dos surfactantes naturales de uso más extendido (poractant alfa y beractant). El estudio incluye 75 recién nacidos de pesos comprendidos entre 700 y 1.500 g, que recibieron aleatoriamente uno de los dos preparados. Aunque ambos grupos presentaron una mejora de la oxigenación y un menor soporte ventilatorio, los tratados con poractant tuvieron un índice PaO<sub>2</sub>/PAO<sub>2</sub> más elevado, requirieron menores presiones inspiratorias pico y medias en las primeras 24 h (p < 0,05). Además, las tasas de neumotórax (6% frente a 12,5%) y de HIV de grados 3-4 (3% frente a 12,5%) fueron menores en el grupo tratado con poractant. La mortalidad en el grupo que recibió poractant fue del 3% frente al 12,5% del grupo tratado con beractant, aunque esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.

Otro trabajo realizado por Marco Rived et al<sup>12</sup> analiza la eficacia y morbimortalidad relativa de tres tipos de sur-

**TABLA 2. Resultados a los 28 días tras el tratamiento de una serie de 73 niños evaluables (33 tratados con Curosurf® y 40 con Survanta®)**

	Número Curosurf® (%)	Número Survanta® (%)	OR	IC del 95% de la OR	p
Enfisema pulmonar	1 (3)	4 (10)	0,30	0,03-3,42	0,33
Neumotórax	2 (6,1)	5 (12,5)	0,49	0,08-2,88	0,43
Hemorragia intraventricular	7 (21,2)	14 (35)	0,44	0,14-1,36	0,15
Displasia broncopulmonar	4 (12,5)	4 (11,4)	1,03	0,21-5,21	0,97
Mortalidad	1 (3)	5 (12,5)	0,23	0,02-2,54	0,23

Se presenta una *odds ratio* (OR) ajustada y con un intervalo de confianza del 95%. Aunque se observa una tendencia favorable en cuanto a la aparición de complicaciones y de mortalidad, no se ha establecido una diferencia estadísticamente significativa para estas variables. Tomada de Speer et al<sup>11</sup>.

factante: uno sintético (Exosurf®) y dos naturales (Survanta® y Curosurf®). Las tasas de mortalidad de este estudio fueron del 14,5, 21 y 13%, respectivamente.

Finalmente, si se combinan los datos de los estudios de Speer et al<sup>11</sup> con los Marco Rived et al<sup>12</sup>, se obtiene una población total de 115 casos, 56 tratados con Curosurf® y 59 tratados con Survanta®. En los tratados con surfactante porcino se registran 4 muertes frente a las 9 del grupo que recibió surfactante bovino.

## DISCUSIÓN

Analizando los resultados en los diferentes estudios comparativos publicados, se puede observar que los surfactantes naturales son más eficaces que los sintéticos, tanto en parámetros de oxigenación como en necesidades de soporte ventilatorio, tal y como demuestran los estudios de Da Costa et al<sup>4</sup> y de Malathi<sup>5</sup>. A estas ventajas habría que añadir los beneficios adicionales observados en otros estudios, como la menor incidencia de neumotórax, enfisema y EPOC en niños tratados con surfactantes naturales<sup>6,7</sup>. Además, según Kresch y Clive<sup>6</sup>, los surfactantes sintéticos no son eficaces en la profilaxis del SDR.

Estos hallazgos posiblemente puedan explicarse por la diferente composición de los principios activos. Los surfactantes de origen animal contienen proteínas, como la SP-B y SP-C, que son responsables de facilitar su adsorción o dispersión en la superficie alveolar y, con ello, conferirles mayor rapidez de acción, frente a los de origen sintético, que carecen de estas proteínas. Quizá si a los preparados sintéticos se les añadieran este tipo de proteínas específicas, estas diferencias pudieran anularse. El hecho de que los surfactantes naturales disminuyan las tasas de neumotórax, enfisema y EPOC, conduce, posiblemente, a la menor tasa de mortalidad global, tal y como recogen Halliday<sup>8-10</sup> y Ainsworth et al<sup>3</sup>.

El propio Halliday<sup>10</sup> estima que el uso de surfactantes naturales produce una reducción en la probabilidad de muerte del 20%. Analizando con detalle su metaanálisis, que incluye un total de 3.576 recién nacidos tratados, la OR (IC 95%) para la variable mortalidad es de 0,80 (0,66-0,97), a favor de los naturales. Es decir, que con el tratamiento con surfactantes naturales se conseguiría un superviviente adicional por cada 42 niños tratados. Ainsworth et al<sup>3</sup> ratifican estos datos, al hallar una tasa significativamente menor de mortalidad en los tratados con Curosurf® (14,1%) que con Survanta® (31%). Así, los niños tratados con el primer producto tenían un riesgo de fallecer unas tres veces menor frente a los que reciben el segundo. A tenor de estos resultados, los investigadores no consideraron ético continuar el ensayo clínico, solicitando al comité ético interrumpir el estudio, circunstancia poco habitual en ensayos clínicos en fase III, salvo en casos excepcionales cuando los datos preliminares evidencian un claro perjuicio para alguno de los grupos tratados con un determinado fármaco.

Todos los estudios revisados aportan evidencia a favor del uso de los surfactantes naturales, en detrimento de los sintéticos. Dentro de los naturales también se han señalado algunas diferencias. En el estudio llevado a cabo por Speer et al<sup>11</sup>, el tratamiento con poractant produjo una mejoría más rápida de la oxigenación y un menor soporte ventilatorio, así como menores tasas de neumotórax, de hemorragia intraventricular y de mortalidad en el grupo en tratamiento con Curosurf. Si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, los autores realizaron unos comentarios muy interesantes. Así, para demostrar una reducción significativa de las tasas de mortalidad y/o EPOC de entre el 15-25%, con una probabilidad del 5%, se requeriría una muestra de 708 recién nacidos. Sin embargo, si tomamos en cuenta sólo la variable mortalidad, se requerirían 204. En resumen, en el grupo en tratamiento con poractant se registrarían, teóricamente, 3 niños muertos frente a 13 en el grupo de beractant. Esto supone 10 niños muertos menos en el grupo de tratamiento con poractant, el 23% menos. El riesgo de muerte expresado como OR (IC 95%) sería 4,82 (1,33-17,5), es decir, que la probabilidad de fallecer es casi 5 veces más alta en los niños tratados con beractant. Sin embargo, hay que ser cautos a la hora de interpretar este cálculo teórico, ya que la causa de la muerte a buen seguro no sólo guardaría relación con la variable "surfactante", sino con otras variables difíciles de ponderar, como la presencia de sepsis, presencia de malformaciones, aparición de enfermedad pulmonar añadida, etc.

En el hipotético caso de combinar los resultados de Speer et al<sup>11</sup> con los del grupo de Marco Rived et al<sup>12</sup> se obtendría una tasa de mortalidad global con beractant dos veces mayor que con poractant. Este dato teórico no debe conducirnos a extraer conclusiones precipitadas, ya que ambos trabajos no son metodológicamente equiparables. El trabajo español presenta algunos inconvenientes a la hora de extraer conclusiones definitivas, como el escaso número de la muestra, y una serie de variables que no son del todo coincidentes en los 3 grupos, como la procedencia de los ingresos, las horas de vida al comienzo del tratamiento y los métodos de administración.

La diferencia entre los preparados de origen bovino y porcino puede residir en las diferencias de concentración existente en cada uno de ellos. Así, el preparado porcino tiene una concentración de 80 mg/ml de producto activo, mientras que el de origen vacuno es 3 veces más diluido (25 mg/ml). Esto se traduce en que al dar la dosis precisa, puedan surgir problemas al administrar este último, dado el mayor volumen a instilar<sup>11</sup>. Speer et al<sup>11</sup> sugieren que estas diferencias podrían también deberse a la diferente composición de los preparados, lo que potencialmente les otorgaría diferentes características biofísicas. Ambos preparados se extraen por trituración de los pulmones de los animales y un posterior lavado y extracción con solventes orgánicos. Mediante estos procedi-

mientos se eliminan los componentes hidrófilos del surfactante, incluidas la SP-A y SP-D, permaneciendo sólo los componentes hidrófobos, de los cuales el 1% corresponden a SP-B y SP-C. En el caso del poractant existe otro proceso adicional de purificación empleando una técnica de cromatografía en gel líquido, que elimina el triacilglicerol, colesterol y sus ésteres. En cambio, en el caso del beractant, al purificado se le añaden dipalmitoilfosfatidilcolina, triacilglicerol y ésteres de colesterol. No queda claro qué importancia puede tener esta diferente composición en las propiedades fisiológicas observadas *in vivo*. Según Nohara et al<sup>13</sup>, la compresibilidad *in vitro* de la película de surfactante bovino está disminuida respecto a la del porcino, al añadir al primero lípidos sintéticos. Sin embargo, es difícil objetivar si este hecho aislado pudiera tener trascendencia para explicar el comportamiento de desigual en su aplicación clínica.

A la hora de comparar estos dos surfactantes naturales, a veces se hace referencia a aspectos de coste-beneficio. Sin entrar en análisis minuciosos, puede comprobarse que el gasto farmacéutico por paciente es ligeramente inferior, por término medio, con surfactante porcino. Esta diferencia puede ser algo más favorable si se emplea 200 mg/kg como dosis inicial, ya que en muchos casos esta dosis puede ser suficiente y no se precisan dosis adicionales. En el estudio de Speer et al<sup>11</sup>, se menciona este hecho. En su serie, el 49% de los tratados con poractant recibieron una única dosis, el 33% precisaron dos y el 18% necesitó 3 dosis. En el grupo tratado con beractant las cifras fueron del 38, 22 y 20% tres dosis y el otro 20% una cuarta dosis.

En conclusión, los preparados surfactantes de origen natural son, según los resultados de los diferentes estudios analizados, más rápidos en su actuación terapéutica que los sintéticos. Son también más eficaces y su utilización está asociada a menor incidencia de lesiones secundarias a la aparición del SDR, como neumotórax y EPOC. Un estudio muestra además una menor tasa de retinopatía de la prematuridad, en niños tratados con surfactantes naturales. Los surfactantes sintéticos no parecen ser eficaces en la profilaxis del SDR. Por todo ello no parece justificado seguir empleando los actuales preparados tensioactivos de origen sintético, siempre que se disponga de los naturales. De los surfactantes naturales comercializados en España, el de origen porcino quizá pueda considerarse de primera elección, teniendo en cuenta que actúa más rápidamente y que evitaría un mayor número de muertes si se comparara con el surfac-

tante bovino. No obstante, sería necesario realizar un ensayo clínico prospectivo, doble ciego, para poder certificar estas diferencias, si bien el tamaño muestral debería ser de 204 pacientes. De confirmarse que en nuestro medio, el surfactante porcino tiene una mejor relación coste-beneficio, como parece, se justificaría su uso como primera elección.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pattle RE. Properties, function and origin of the alveolar lining lays. *Nature (Lond)* 1955; 176: 1125-1126.
2. Fujiwara T, Chida S, Watabe Y, Maeta H, Morita T, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; 1: 64-68.
3. Ainsworth SB, Beresford M, Milligan DW, Shaw NJ, Matthews JN, Fenton AC et al. Pumactant and poractant alfa for treatment of respiratory distress syndrome in neonates born at 25-29 weeks' gestation: A randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 1387-1392.
4. Da Costa DE, Pai MGK, Al Khusaiby SM. Comparative trial of artificial and natural surfactants in the treatment of respiratory distress syndrome of prematurity: experiences in a developing country. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 312-317.
5. Malathi I. Differences in immediate and short-term outcome of premature neonates treated with two types of exogenous surfactant preparation. *Ann Acad Med Singapore* 1995; 24: 781-784.
6. Kresch MJ, Clive JM. Meta-analyses of surfactant replacement therapy of infants with birth weights less than 2000 grams. *J Perinatol* 1998; 18: 276-283.
7. Hudak ML, Farrell EE, Rosenberg AA, Jung AL, Auten RL, Durand DJ et al. A multicenter randomized, masked comparison trial of natural versus synthetic surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1996; 128: 396-406.
8. Halliday HL. Natural vs synthetic surfactants in neonatal respiratory distress syndrome. *Drugs* 1996; 51: 226-237.
9. Halliday HL. Synthetic or natural surfactants. *Acta Paediatr* 1997; 86: 233-237.
10. Halliday HL. Overview of clinical trials comparing natural and synthetic surfactants. *Biol Neonate* 1995; 67 (Suppl 1): 32-47.
11. Speer CP, Gefeller O, Groneck P, Laufkötter E, Roll C, Hanssler L et al. Randomized clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1995; 72: F8-F13.
12. Marco Rived A, Marco Tello A, Martínez Martínez JM, Beltrán Cruixells JJ, Rebaje Moise V, Rite Montañes S et al. Tratamiento del SDRI con diferentes tipos de surfactante exógeno, estudio comparativo. *An Esp Pediatr* 1995; 73: 146.
13. Nohara K, Berggren P, Curstedt T, Grossman G, Nilsson R, Robertson B. Correlations between physical and physiological properties of various preparations of lung surfactant. *Eur J Respir Dis* 1986; 69: 321-335.