

**Extracto de surfactante derivado de animales para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria****Nadine Seger, Roger Soll**

Esta revisión debería citarse como: Nadine Seger, Roger Soll. Extracto de surfactante derivado de animales para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (Revisión Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2009 Issue 2 Art no. CD007836. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

**Resumen****Antecedentes**

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es causado por la deficiencia o disfunción del surfactante pulmonar. Se ha formulado una amplia variedad de productos de surfactante que se han estudiado en ensayos clínicos. Estos productos incluyen surfactantes sintéticos y extractos de surfactante derivado de animales. Los ensayos de la sustitución con surfactante se dirigieron a la prevención del desarrollo de dificultad respiratoria en los recién nacidos prematuros o el tratamiento de la dificultad respiratoria establecida en recién nacidos prematuros.

**Objetivos**

Evaluar el efecto de la administración de extracto de surfactante derivado de animales en la mortalidad, la enfermedad pulmonar y otras morbilidades asociadas con la prematuridad en los recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria establecido. El análisis de subgrupos se planificó según el producto específico de surfactante, el grado de prematuridad y la gravedad de la enfermedad.

**Estrategia de búsqueda**

Se realizaron búsquedas en la Base de Datos de Oxford de Ensayos Clínicos Perinatales (Oxford Database of Perinatal Trials), MEDLINE, EMBASE y CINAHL desde 1975 a diciembre de 2008. También se buscó en revisiones anteriores, que incluyeron referencias cruzadas, resúmenes, actas de congresos y simposios, informantes expertos y búsqueda manual en revistas en inglés.

**Criterios de selección**

Ensayos controlados aleatorios o cuasialeatorios que compararon el efecto de la administración de tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales a recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria establecido para prevenir complicaciones de la prematuridad y la mortalidad.

**Obtención y análisis de los datos**

Los revisores extrajeron datos relacionados con medidas de resultado clínicas de los informes de ensayos clínicos. El análisis de los datos se realizó de acuerdo con las normas del Grupo Cochrane de Neonatología (Cochrane Neonatal Review Group).

**Resultados principales**

Trece ensayos controlados aleatorios se incluyeron en el análisis. Los estudios mostraron una mejoría inicial en el estado respiratorio (mejoría de la oxigenación y reducción de la necesidad de asistencia respiratoria). El metanálisis apoya una reducción significativa del riesgo de escape de aire (riesgo relativo típico 0,47, IC del 95%: 0,39 a 0,58; diferencia de riesgos típica -0,16, IC del 95%: -0,21 a -0,12), neumotórax (riesgo relativo típico 0,42, IC del 95%: 0,34 a 0,52; diferencia de riesgos típica -0,17, IC del 95%: -0,21 a -0,13) y una disminución significativa del riesgo de enfisema pulmonar intersticial (riesgo relativo típico 0,45, IC del 95%: 0,37 a 0,55; diferencia de riesgos típica -0,20, IC del 95%: -0,25 a -0,15). Se observó una disminución significativa en el riesgo de mortalidad neonatal (riesgo relativo 0,68, IC del 95%: 0,57 a 0,82; diferencia de riesgos típica -0,09, IC del 95%: -0,13 a -0,05), una disminución significativa del riesgo de mortalidad antes del alta hospitalaria (riesgo relativo típico 0,63, IC del 95%: 0,44 a 0,90; diferencia de riesgos típica -0,10, IC del 95%: -0,18 a -0,03) y una disminución significativa del riesgo de displasia broncopulmonar (DBP) o muerte a los 28 días de vida (riesgo relativo típico 0,83, IC del 95%: 0,77 a 0,90; diferencia de riesgos típica -0,11, IC del 95%: -0,16 a -0,06). No se informan diferencias en el riesgo de conducto arterioso persistente, enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular, DBP o retinopatía de la prematuridad.

**Conclusiones de los autores**

Los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria establecido que reciben tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales tienen un riesgo reducido de neumotórax, un riesgo reducido de enfisema intersticial pulmonar, un riesgo reducido de mortalidad y un riesgo reducido de displasia broncopulmonar o muerte.

**Resumen en términos sencillos****Tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales para el síndrome de dificultad respiratoria**

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) se produce por una deficiencia o disfunción de los productos químicos que recubren el pulmón, el llamado surfactante pulmonar. Se ha formulado una amplia variedad de productos de surfactante que se han estudiado en ensayos clínicos. Estos productos incluyen surfactantes sintéticos y extractos de surfactante derivado de animales. Los extractos de surfactante derivados de animales se obtienen a partir de animales o seres humanos. Los ensayos de la sustitución con surfactante se dirigieron a la prevención del desarrollo de dificultad respiratoria en los recién nacidos prematuros o el tratamiento de la dificultad respiratoria establecida en recién nacidos prematuros. Los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria establecido que reciben tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales tienen un riesgo reducido de ruptura pulmonar (neumotórax), un riesgo reducido de lesión pulmonar (enfisema intersticial pulmonar), un riesgo reducido de muerte y un riesgo reducido de lesión pulmonar crónica (displasia broncopulmonar) o muerte.

## Antecedentes

### Descripción de la condición

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es causado por la deficiencia o disfunción del surfactante pulmonar. El surfactante cubre la superficie alveolar y previene la atelectasia al final de la espiración. El surfactante pulmonar está compuesto predominantemente por dipalmitoilfosfatidilcolina con una cantidad inferior de otros fosfolípidos, entre ellos, fosfatidilglicerol (PG), fosfatidiletanolamina y fosfatidilinositol. El surfactante pulmonar también contiene lípidos neutrales y cuatro proteínas de surfactante diferentes (SP-A, SP-B, SP-C y SP-D). Las proteínas de surfactante parecen desempeñar una función en la secreción y el reciclaje del surfactante, y coopera con las otras proteínas del surfactante y con los fosfolípidos (Schurch 1992; Possmayer 1990), las defensas innatas del pulmón del huésped (Wright 1997). Las funciones fisiológicas del surfactante incluyen la capacidad de disminuir la tensión superficial y de absorber rápidamente, propagar y reformar la monocapa en condiciones dinámicas asociadas con el ciclo respiratorio. (Jobe 1993).

### Descripción de la intervención

Los investigadores de la década de 1960 intentaron administrar dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) en aerosol a los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria establecido. Estos investigadores no pudieron demostrar un efecto beneficioso de la sustitución con surfactante (Robillard 1964; Chu 1967). Los resultados deficientes, en parte, se debieron a una comprensión incompleta de los componentes del surfactante pulmonar. Enhorning y colaboradores realizaron el primer modelo animal con éxito del tratamiento de sustitución con surfactante (Enhorning 1972). Enhorning administró un extracto de surfactante derivado de animales crudos que se obtuvo del lavado de los pulmones de conejos maduros directamente en la traquea de conejos inmaduros. Se observó una mejoría en el funcionamiento pulmonar y la expansión alveolar. El éxito en los modelos animales resultó en ensayos clínicos en recién nacidos. La primera experiencia exitosa con el tratamiento de sustitución con surfactante involucró a recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria establecido. Fujiwara 1980 estudió una serie de diez recién nacidos prematuros con SDR grave que requirieron asistencia respiratoria. Los recién nacidos mejoraron drásticamente después del tratamiento con el surfactante TA, un extracto de surfactante bovino modificado. Desde la experiencia inicial de Fujiwara y colegas, se realizaron muchos ensayos aleatorios del surfactante en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria establecido.

### De qué manera podría funcionar la intervención

Se ha formulado una amplia variedad de productos de surfactante que se han estudiado en ensayos clínicos. Estos productos incluyen surfactantes sintéticos y extractos de surfactante derivado de animales. Los extractos de surfactante derivado de animales provienen de fuentes biológicas incluidas las vacas, los cerdos y los seres humanos. Se obtienen mediante la extracción orgánica de líquido de lavado o muestra de tejido pulmonar. Como se formula actualmente, los extractos de surfactante derivado de animales contienen proteínas de surfactante SP-B y SP-C. La SP-A y SP-D son sumamente hidrofílicas y no se encuentran en las preparaciones de surfactantes naturales comerciales. La SP-B y la SP-C son marcadamente hidrofóbicas y se piensa que son fundamentales para promover la adsorción y propagación de las monocapas de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC, del inglés, dipalmitoylphosphatidyl-choline) (Hawgood 1985; Witsett 1995). Los surfactantes derivados de animales difieren en cuanto a la cantidad de proteína de surfactante que se retiene en la producción.

Los extractos de surfactante derivado de animales puede clasificarse como extractos de surfactante modificado y no modificado; el extracto de surfactante derivado de animales modificado se complementa con fosfolípidos u otro material activo de la superficie mientras que el extracto de surfactante derivado de animales no modificado contiene sólo los componentes que quedan después del proceso de extracción. Los ensayos de la sustitución con surfactante se dirigieron a la prevención del desarrollo de dificultad respiratoria en los recién nacidos prematuros o el tratamiento de la dificultad respiratoria establecida en recién nacidos prematuros.

### Por qué es importante realizar esta revisión

Varias revisiones sistemáticas han abordado el uso de preparaciones de surfactante derivado de animales o preparaciones de surfactante sintético en la prevención o el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (Soll 1997a; Soll 1998a; Soll 1998b). Las revisiones sistemáticas también han abordado los beneficios del tratamiento preventivo o temprano y los beneficios de diferentes productos específicos de surfactante (Yost 1999; Soll 2001a; Soll 2001b; Pfister 2007; Stevens 2007). El análisis incluirá ensayos controlados aleatorios de extractos de surfactante derivado de animales en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria establecido. Aunque los productos de surfactante derivado de animales son ampliamente utilizados en la actualidad, esta revisión permitirá estimaciones más precisas de los efectos en la población general y las subpoblaciones en función de la edad gestacional o la gravedad de la enfermedad.

## Objetivos

Evaluar el efecto de la administración de extracto de surfactante derivado de animales en comparación con placebo o ningún tratamiento en el riesgo de mortalidad, enfermedad pulmonar crónica y otras morbilidades asociadas con la prematuridad en recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria establecido.

El análisis de subgrupos se planificó según el producto específico de surfactante, el grado de prematuridad y la gravedad de la enfermedad.

## Métodos

### Criterios para la valoración de los estudios para esta revisión

#### Tipos de estudios

En esta revisión sólo se consideraron los ensayos clínicos controlados aleatorios o cuasialeatorios.

#### Tipos de participantes

Recién nacidos prematuros (menos de 37 semanas de gestación) con pruebas clínicas o radiológicas de síndrome de dificultad respiratoria que requieren asistencia respiratoria.

### **Tipos de intervenciones**

Todos los estudios incluidos utilizaron productos de surfactante derivado de mamíferos (extracto de líquido amniótico humano, extracto de surfactante de pulmones de terneros, extracto de surfactante bovino modificado, extracto de surfactante porcino).

Los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria establecido fueron asignados al azar para recibir extracto de surfactante derivado de animales versus tratamiento control (administración endotraqueal de solución fisiológica o aire como placebo, o ningún tratamiento).

### **Tipos de medida de resultado**

#### **Medidas de resultado primarias**

1. Mortalidad neonatal (mortalidad < 28 días de vida) por cualquier causa
2. Mortalidad antes del alta hospitalaria.(por cualquier causa)
3. Displasia broncopulmonar (necesidad de oxígeno a los 28 a 30 días de vida)
4. Displasia broncopulmonar o muerte antes de los 28 días de vida
5. Enfermedad pulmonar crónica (uso de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad posmenstrual)
6. Enfermedad pulmonar crónica (uso de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad posmenstrual) o muerte antes de las 36 semanas de edad posmenstrual

#### **Medidas de resultado secundarias**

1. Cualquier síndrome de escape de aire (incluido el enfisema pulmonar intersticial, el neumotórax y el neumomediastino)
2. Cualquier neumotórax
3. Enfisema intersticial pulmonar
4. Cualquier hemorragia pulmonar
5. Conducto arterioso persistente (CAP, tratado con inhibidor de la ciclooxigenasa o cirugía)
6. Cualquier sepsis bacteriana comprobada por cultivo
7. Cualquier sepsis fúngica comprobada por cultivo
8. Enterocolitis necrotizante (definida como estadio II de Bell o mayor)
9. Leucomalacia periventricular
10. Retinopatía de la prematuridad (todos los estadios y gravedad [estadio 3 o mayor])
11. Hemorragia intraventricular (cualquier grado y gravedad [grados 3 y 4])
12. Parálisis cerebral
13. La medida de resultado del desarrollo nervioso a los dos años de edad corregida aproximadamente (rango aceptable 18 meses a 28 meses), incluyen: la parálisis cerebral, el retraso mental (Bayley Scales of Infant Development Mental Developmental Index < 70) (Escala de Bayley del índice de desarrollo mental del desarrollo infantil), ceguera legal (agudeza visual < 20/200) y déficit de la capacidad auditiva (prueba audiométrica < 60 dB o con ayuda). La medida de resultado compuesta "trastorno del desarrollo nervioso" se definirá como la presencia de cualquiera de los déficit ya mencionados.

Se consideró realizar un análisis *post hoc* de cualquier efecto adverso inesperado informado en los estudios.

#### **Métodos de búsqueda para la identificación de los estudios**

Ver: Estrategia de búsqueda del Grupo Colaborador de Revisión (Collaborative Review Group). Se utilizó el método de búsqueda estándar del Grupo Cochrane de Neonatología (Cochrane Neonatal Review Group):

1. Manuscritos publicados: La búsqueda incluyó PubMed (1966 hasta diciembre 2008), CINAHL, EMBASE y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL) (en The Cochrane Library, número 4, 2008). Se incluyeron todos los idiomas. Términos de búsqueda: {surfactant OR pulmonary surfactant}, limitados a los seres humanos y limitados aún más al grupo etario de los recién nacidos (infant, newborn) y el tipo de publicación (ensayo clínico). A partir de los estudios identificados, se seleccionaron los ensayos controlados aleatorios y cuasialeatorios que cumplieron con los criterios de inclusión. Para identificar secuelas del desarrollo nervioso a largo plazo, se realizó un búsqueda con las palabras clave: (outcome OR sequelae OR follow-up OR mental retardation OR cerebral palsy OR hearing OR visual OR motor OR mental OR psychological) AND (surfactant OR pulmonary surfactant) not limited to any age group or language. También se realizaron búsquedas en la lista de referencias de cada

publicación obtenida, para identificar artículos pertinentes adicionales.

2. **Resúmenes publicados:** Se realizaron búsquedas manuales en los resúmenes de la Society for Pediatric Research (EE.UU.) (publicados en *Pediatric Research*) para los años 1985 al 2008, con las siguientes palabras clave: {surfactant OR pulmonary surfactant} AND {respiratory distress syndrome}. En los libros de resúmenes que no incluían palabras clave, la búsqueda se limitó a las secciones pertinentes como enfermedades respiratorias y neonatología.

### **Obtención y análisis de los datos**

Para cada estudio incluido, se obtuvo información sobre el método de asignación al azar, el cegamiento, la intervención farmacológica, la estratificación, y sobre si el ensayo fue multicéntrico o de centro único. Se observó la información con respecto a los participantes incluidos los criterios de la edad gestacional, los criterios del peso al nacer, y otros criterios de inclusión o exclusión. Se analizó la información sobre la medida de resultado clínica incluyendo el neumotórax, el enfisema intersticial pulmonar, el conducto arterioso persistente, la enterocolitis necrosante, la hemorragia intraventricular (cualquier hemorragia intraventricular y hemorragia intraventricular grave), la displasia broncopulmonar, la retinopatía de la prematuridad, la mortalidad neonatal, la mortalidad antes del alta hospitalaria y la displasia broncopulmonar o la muerte. Todas estas medidas de resultado se analizaron para toda la población de recién nacidos incluidos. Se buscaron datos sobre el seguimiento del desarrollo nervioso a los 18 a 28 meses. Este resultado fue evaluado en los supervivientes solamente.

Se emplearon los métodos estándar de las guías del Grupo Cochrane de Neonatología.

#### *Proceso de selección:*

Se incluyeron todos los ensayos controlados aleatorios y cuasialeatorios que cumplieran con los criterios de selección descritos en la sección anterior. Ambos revisores examinaron los resultados de la búsqueda y seleccionaron de forma individual los estudios para la inclusión. Los autores de la revisión resolvieron cualquier desacuerdo mediante discusión.

#### *Criterios para evaluar la calidad metodológica de los estudios:*

Se emplearon los métodos estándar del Grupo Cochrane de Neonatología. Se evaluó la calidad metodológica de los estudios con los siguientes criterios clave: ocultación de la asignación (cegamiento de la asignación al azar), cegamiento de la intervención, cumplimiento del seguimiento y cegamiento de la medida de resultado/evaluación. Para cada criterio la evaluación será si, no, no se puede decir. Ambos autores de la revisión, por separado, evaluaron cada estudio. Cualquier desacuerdo fue resuelto mediante discusión.

#### *Extracción de los datos y registro:*

Ambos revisores por separado, extrajeron, evaluaron y codificaron todos los datos de cada estudio, con un formulario diseñado específicamente para esta revisión. Se reemplazó el error estándar de la media por la desviación estándar correspondiente. Cualquier desacuerdo fue resuelto mediante discusión. Para cada estudio, los datos finales fueron introducidos en RevMan por un revisor (RS) y después verificados por un segundo revisor (NS).

Se realizaron análisis estadísticos con el programa Review Manager. Los datos categóricos se analizaron con el riesgo relativo (RR), la diferencia de riesgos (DR) y el número necesario a tratar (NNT). Los datos continuos se analizaron con la diferencia de medias ponderada (DMP). En todas las estimaciones se informó un intervalo de confianza (IC) del 95%. Se estimaron los efectos del tratamiento de los ensayos individuales y se evaluó la heterogeneidad entre los ensayos al inspeccionar los diagramas de bosque (forest plot) y se cuantificó la repercusión de la heterogeneidad mediante la estadística I cuadrado. Si había heterogeneidad estadística, se exploraban las posibles causas de ésta, (por ejemplo, diferencias de la calidad del estudio, los participantes, los regímenes de intervención, las medidas de resultados) con el uso de análisis de subgrupos *post hoc*. Para el metanálisis se utilizó un modelo de efectos fijos.

### **Análisis de subgrupos:**

1. Producto de surfactante: extracto bovino, extracto bovino modificado, extracto porcino, extracto de líquido amniótico humano
2. Edad gestacional (recién nacidos con < 30 semanas de gestación al nacer)
3. Peso al nacer (< 1 000 g, ≥ 1 000 g)
4. Enfermedad respiratoria moderada a grave (enfermedad moderada a grave definida como la necesidad de asistencia respiratoria y oxígeno suplementario mayor que 0,60 para mantener una oxigenación adecuada)

## **Resultados**

### **Descripción de los estudios**

Ver: [Características de los estudios incluidos](#); [Características de los estudios excluidos](#).

Los estudios incluidos en esta revisión incluyen estudios de extracto de surfactante de líquido amniótico humano (Hallman 1985; Lang 1990), extracto de surfactante bovino (Gortner 1990), extracto de surfactante bovino modificado (Gitlin 1987; Raju 1987; Soll 1988; Horbar 1989; Gortner 1990; Horbar 1990; Liechty 1991; Fujiwara 1990; Chen 1990) y extracto de surfactante porcino (Svenningsen 1987; European 1988).

Los detalles de cada estudio se proporcionan en la tabla "Características de los estudios incluidos" y las referencias, y se mencionan a continuación:

### **Extracto de surfactante bovino:**



**Gortner 1990:** En un ensayo controlado aleatorio multicéntrico, Gortner y colegas (Gortner 1990; Gortner 1992 German) estudiaron diferentes dosis de un extracto de pulmón bovino (SF-RI1, Alveofact). Se incluyeron los recién nacidos entre 25 a 30 semanas de gestación. Aunque se describe en el texto como "ensayo de prevención", en realidad, los recién nacidos eran elegibles sólo si estaban intubados y recibían asistencia respiratoria a la hora de vida. Treinta y cuatro recién nacidos [EG 28,0 +/- 1,5 DE semanas, peso al nacer [PN], 1,048 +/- 299 g] recibieron 50 mg/kg de PN de surfactante, mientras que 35 recién nacidos (EG 27,6 +/- 1,5 semanas, PN 969 +/- 269 g) actuaron como los controles. El nuevo tratamiento con surfactante (hasta tres dosis idénticas) 12 a 24 horas después de la dosis anterior se administraba si la FiO2 era mayor que 0,5. Las medidas de resultado primarias fueron los efectos de la administración de surfactante en el intercambio de gases y la supervivencia sin DBP. Además, Gortner y cols. investigaron la incidencia de displasia broncopulmonar, neumotórax, EIP, hemorragia intracraneal, CAP y la necesidad de su ligadura quirúrgica, ECN, neumonía y mortalidad.

#### **Extracto de surfactante bovino modificado:**

Extracto de surfactante bovino modificado: surfactante TA

**Gitlin 1987:** Gitlin y colegas (1987) realizaron un ensayo controlado aleatorio, prospectivo, no cegado de extracto de surfactante bovino (surfactante TA) en los recién nacidos prematuros que requieren asistencia respiratoria para el tratamiento de la enfermedad de la membrana hialina severa. Cuarenta y un recién nacidos de bajo peso al nacer (entre 1 000 y 1 500 gramos) con enfermedad de la membrana hialina severa (con asistencia respiratoria y oxígeno suplementario > 40%) fueron asignados al azar a una dosis única de tratamiento de surfactante o al control con solución fisiológica y recibieron tratamiento dentro de las ocho horas del nacimiento.

Ware y colegas (1990) presentaron los resultados de la evaluación de la salud y el desarrollo al año y los dos años de edad en 32 supervivientes de 41 recién nacidos incluidos en un ensayo clínico aleatorio de tratamiento de surfactante bovino Gitlin 1987.

**Raju 1987:** Raju y colegas (1987) realizaron un ensayo controlado doble ciego de los efectos de una dosis única de extracto de surfactante bovino modificado (surfactante TA) en 30 recién nacidos prematuros (peso al nacer 751 a 1 750 gramos) con enfermedad de la membrana hialina severa. Diecisiete recién nacidos recibieron 100 mg/kg de fosfolípido surfactante en solución salina expuesta a ultrasonidos instilada a través de la tráquea a las 5,0 horas (DE 0,7) de vida y 13 recién nacidos recibieron solución fisiológica por la misma vía a las 4,3 horas (1,1) de vida.

**Soll 1988:** Soll y colegas (1988) realizaron un estudio piloto pequeño de extracto de de surfactante bovino modificado (surfactante TA) en cinco centros europeos. Se incluyeron 31 recién nacidos con un peso de 750 a 1 750 gramos con síndrome de dificultad respiratoria que requieren asistencia respiratoria y oxígeno suplementario > 40%.

**Chen 1990:** Chen y colegas (1990) realizaron un ensayo controlado, aleatorio y prospectivo para evaluar la eficacia y la seguridad del extracto de surfactante bovino (surfactante TA) en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (SDR). Se estudió a 18 recién nacidos prematuros con SDR. El grupo I incluyó nueve recién nacidos prematuros con un peso al nacer medio de 1 455 +/- 265,9 gramos y una edad gestacional media de 31,4 +/- 1,3 semanas. El grupo II incluyó nueve recién nacidos prematuros con un peso al nacer medio de 1 411 +/- 379,0 g y una edad gestacional media de 30,6 +/- 1,7 semanas. Se disolvió 120 mg/kg de peso corporal de surfactante bovino reconstituido (surfactante TA, Tokyo Tanabe Co., Japón) en 4 ml de solución fisiológica que se administró en los pulmones a través de una sonda endotraqueal al grupo I en cinco dosis divididas (la edad media en ese momento fue de 5,7 +/- 4,5 horas). Los pacientes del grupo II recibieron aire como placebo (4 ml por kilogramo).

**Fujiwara 1990** realizó un ensayo controlado aleatorio multicéntrico de un extracto de surfactante bovino modificado (surfactante TA) en 21 centros de Japón. Los recién nacidos con un peso de 750 a 1 750 gramos se incluían si tenían SDR y requerían asistencia respiratoria y oxígeno suplementario > 40%. Se incluyeron sólo los recién nacidos con deficiencia de surfactante y sin pruebas de hemorragia intracraneal de grado II o más mediante ecografía. Cincuenta y cuatro pacientes recibieron una dosis única de extracto de surfactante bovino modificado (surfactante TA, 100 mg de fosfolípido/kg) y 46 pacientes recibieron aire como placebo dentro de las ocho horas de vida. La gravedad de SDR se clasificó en función de los hallazgos radiográficos y el índice ventilatorio (IV). Además, se recopilaron datos de medidas de resultado secundarias sobre la repercusión del uso de surfactante TA en otras complicaciones habituales de la prematuridad, como displasia broncopulmonar, EIP, neumotórax, hemorragia intracraneal, conducto arterioso persistente y mortalidad.

#### **Extracto de surfactante bovino modificado: Survanta**

Se informaron dos ensayos idénticos de dosis única de extracto de surfactante bovino modificado (Survanta) en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria establecido (Horbar 1989; Horbar 1990).

**Horbar 1989:** Horbar y colegas (1989) realizaron un ensayo aleatorio, controlado con placebo multicéntrico para evaluar la eficacia y la seguridad del surfactante en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria. La población estudiada constaba de 159 recién nacidos prematuros (78 recibieron tratamiento y 81 controles) con un peso de 750 a 1 750 gramos que recibían asistencia respiratoria con  $\geq$  40% de oxígeno. Un investigador que no formaba parte de la atención clínica de los participantes administró una dosis única de extracto de surfactante bovino modificado (Survanta, 100 mg de fosfolípido/kg [4 ml por kilogramo]) o aire como placebo (4 ml/kg) en la tráquea de los recién nacidos elegibles dentro de las ocho horas de vida. El estudio evaluó el efecto de una dosis única de surfactante en la necesidad de oxígeno suplementario y el estado clínico a la semana de vida. Además, el estudio informó la aparición de displasia broncopulmonar, CAP, neumotórax, ECN y hemorragia periventricular-intraventricular.

**Horbar 1990** Horbar y colegas (Horbar 1990) realizó un ensayo controlado aleatorio prospectivo multicéntrico similar para determinar la eficacia y seguridad de la preparación de surfactante bovino modificado, Survanta (Laboratorios Abbott, Chicago, EE.UU.), en recién nacidos de 750 a 1 750 gramos con síndrome de dificultad respiratoria que recibían asistencia respiratoria con  $\geq$  40% de oxígeno. Se asignó al azar a 106 recién nacidos elegibles de los ocho centros participantes entre marzo de 1986 y junio de 1987 para que recibieran surfactante bovino modificado (Survanta, 100 mg de fosfolípido/kg, 4 ml/kg) o aire (4 ml/kg) administrados en la tráquea dentro de las ocho horas de vida (duración media del tratamiento 6,2 horas; rango 3,2 a 9,1 horas). El estudio fue interrumpido antes del reclutamiento a pedido de la Food and Drug Administration

de Estados Unidos cuando se observaron diferencias significativas en la incidencia de hemorragia periventricular-intraventricular (HPI), en los recién nacidos que recibieron el surfactante y los controles.

**Liechty 1991:** Liechty y colegas (1991) informaron un ensayo multicéntrico de gran tamaño que usó dosis múltiples de extracto de surfactante bovino modificado (Survanta) en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria establecido. Los recién nacidos de 600 a 1 750 gramos se incluían si tenían síndrome de dificultad respiratoria y requerían asistencia respiratoria y oxígeno suplementario de 40% o más. Se asignó al azar a 798 recién nacidos (403 del grupo de tratamiento y 395 del grupo control) a dosis múltiples de Survanta o tratamiento simulado con aire antes de las ocho horas de vida. La medida de resultado primaria fue la incidencia de muerte secundaria a la dificultad respiratoria y la incidencia de muerte y displasia broncopulmonar. Las medidas de resultado secundarias incluían: función respiratoria y necesidad de asistencia respiratoria, escapes de aire pulmonar, hemorragia periventricular/intraventricular, CAP, ECN, EIP, hemorragia pulmonar, sepsis y tasa de infección.

Un estudio de seguimiento del Grupo de Estudio de Multidosis de Survanta (Survanta Multidose Study Group) en 1994 informó datos sobre el estado clínico de más de 900 recién nacidos supervivientes que se incluyeron en cuatro ensayos clínicos controlados, doble ciego y recibieron múltiples dosis del surfactante bovino para la prevención y el tratamiento del SDR. El estado de salud y el desarrollo se evaluó a 6, 12 y 24 meses de edad ajustada.

#### **Extracto de surfactante porcino:**

**Svenningsen 1987:** Svenningsen y colegas (1987) estudiaron si los procedimientos ventilatorios asociados con la sustitución con surfactante influirían en la oxigenación en los recién nacidos con síndrome grave de dificultad respiratoria. Ocho pacientes (700 a 1 400 gramos), con necesidad de asistencia respiratoria mecánica y fracción de oxígeno inspirado mayor que 0,6 se incluyeron en el ensayo; cuatro fueron asignados al azar para recibir surfactante, y los otros actuaron como controles. El surfactante porcino (2 ml/kg; concentración de fosfolípido, 100 mg/ml) se instiló a través de un tubo nasoendotraqueal al final de la espiración y se dispersó en los pulmones durante un período estandarizado de "suspiro" mediado por la asistencia respiratoria mecánica: dos ciclos respiratorios prolongados (10 segundos cada uno) con un cociente de inspiración/espiración de 4:1, seguidos de asistencia respiratoria de 6 minutos con una frecuencia de 60 respiraciones/minuto y un cociente de inspiración/espiración de 4:1. Los recién nacidos del grupo control no recibieron el surfactante pero se sometieron a los mismos procedimientos de asistencia respiratoria. Se informaron pocas medidas de resultado clínicas.

**European 1988.** El Collaborative European Multicenter Study Group (Grupo de estudio multicéntrico europeo) (**European 1988**) realizó un ensayo multicéntrico aleatorio de extracto de surfactante porcino (Curosurf) con la colaboración de ocho unidades de cuidados intensivos neonatales europeas. Se estudiaron los recién nacidos con un peso al nacer de 700 a 2 000 gramos si tenían SDR y requerían asistencia respiratoria y oxígeno suplementario > 60%. Se asignó al azar a 146 recién nacidos (x surfactante, control y) para recibir una única dosis grande de extracto de surfactante porcino (200 mg/kg de Curosurf) o el tratamiento simulado. La media de edad para recibir el tratamiento fue de nueve horas (rango dos a 15 horas). La FiO<sub>2</sub> promedio antes del tratamiento fue la misma (0,80) para los pacientes que recibían el tratamiento con surfactante y los del control.

Robertson y colegas (1992) evaluaron el crecimiento posnatal, el estado respiratorio y el resultado del desarrollo nervioso de los recién nacidos supervivientes incluidos en un ensayo multicéntrico europeo del tratamiento de sustitución con surfactante porcino para el síndrome grave de dificultad respiratoria **European 1988**. Los recién nacidos se evaluaron al año y dos años de edad corregida.

#### **Extracto de surfactante de líquido amniótico humano:**

**Hallman 1985:** Hallman y colegas (1985) realizaron un ensayo clínico aleatorio, prospectivo que comparó la administración endotraqueal del extracto de surfactante de líquido amniótico humano con el tratamiento ventilatorio convencional con asistencia respiratoria mecánica obligatoria intermitente sola para el tratamiento del síndrome grave de dificultad respiratoria en los recién nacidos prematuros de menos de 30 semanas de gestación. Cincuenta y tres recién nacidos con un peso < 1 500 g con SDR grave y necesidad de asistencia respiratoria y oxígeno suplementario > 60% se incluyeron en dos centros. Se administró surfactante a 22 recién nacidos (edad gestacional media 27,0 semanas, peso al nacer medio 987 gramos) y 23 recién nacidos (edad gestacional media 27,2 semanas, peso al nacer medio 1055 g) recibieron sólo asistencia respiratoria obligatoria intermitente. Los recién nacidos podían recibir tratamientos repetidos si aún requerían oxígeno suplementario o asistencia respiratoria.

Vaucher (1988) evaluó el crecimiento posnatal, el resultado del desarrollo nervioso y la aparición de enfermedad respiratoria a los 12 a 24 meses en 46 recién nacidos incluidos en este ensayo. En un segundo estudio publicado en 1993, Vaucher y cols. compararon el resultado del desarrollo nervioso de recién nacidos extremadamente prematuros que recibieron un surfactante profiláctico, el surfactante de rescate después del diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria o placebo.

**Lang 1990** estudió el extracto de surfactante de líquido amniótico humano en una población similar a los recién nacidos estudiados en **Hallman 1985**. En los recién nacidos con síndrome grave de dificultad respiratoria con 24 a 32 semanas de gestación al nacer y un peso menor o igual que 1 500 gramos, Lang y colegas (1990) asignaron al azar a los recién nacidos para recibir surfactante derivado de líquido amniótico humano (N = 28) o al tratamiento de control (N = 31) dentro de las 12 horas de vida. Se administró una segunda dosis de surfactante a los pacientes del grupo de tratamiento si cumplían con los requisitos de asistencia respiratoria, lo que indica una recaída o ausencia de respuesta a la dosis inicial.

Se realizaron varias series de casos clínicos de tratamiento con surfactante en recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria. Estas series no se enumeran en la sección de estudios excluidos. Los estudios en los que resultó más difícil determinar cómo se realizó la asignación del tratamiento o que tenían otros motivos de la exclusión se mencionan en la tabla "Características de los estudios excluidos".

#### **Riesgo de sesgo en los estudios incluidos**

Se incluyen en el análisis los ensayos controlados aleatorios que evaluaron el efecto del tratamiento con extracto natural de surfactante del síndrome de dificultad respiratoria establecido en comparación con el tratamiento control. Los 12 estudios son de elevada calidad

metodológica. Los aspectos metodológicos específicos se discuten a continuación:

**Asignación al azar:** Todos los estudios incluidos asignaron el tratamiento mediante asignación al azar. En todos los estudios, se proporcionaron sobres cerrados con la asignación al azar del tratamiento a los centros participantes.

**Cegamiento del tratamiento:** Aproximadamente la mitad de los estudios intentaron cegar a los médicos a la asignación del tratamiento, para ello, los investigadores de los esquemas de dosis que no participaban en la atención o la evaluación continua del recién nacido administraron el tratamiento. Estos estudios incluyen [Fujiwara 1990](#); [Raju 1987](#); [Soll 1988](#); [Horbar 1989](#); [Horbar 1990](#).

**Cegamiento de la evaluación del resultado:** Los investigadores que no participaban en la asignación o la administración del tratamiento evaluaron los resultados del estudio.

**Exclusiones posteriores a la asignación aleatoria:** Se apreciaron exclusiones mínimas después de la aleatorización. [Hallman 1985](#) excluyó ocho de los 53 recién nacidos incluidos inicialmente debido a sepsis o enfermedad cardíaca similar a SDR. Otros estudios permitieron la exclusión de los recién nacidos con sepsis comprobada determinada antes del tratamiento.

## Efectos de las intervenciones

### EXTRACTO DE SURFACTANTE DERIVADO DE ANIMALES VERSUS CONTROL EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA EN LOS RECIÉN NACIDOS (Comparación 1):

Varios ensayos controlados aleatorios han demostrado que el tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales en recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria establecido mejora la oxigenación (cociente de oxígeno arterial/alveolar mejorado, disminución de la concentración de oxígeno inspirada) y la asistencia respiratoria (disminución de la presión en las vías respiratorias medias, mejoría del índice de eficiencia de la asistencia respiratoria) durante las primeras 48 a 72 horas de vida. Estos resultados a corto plazo no se evalúan en el siguiente análisis.

#### El tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales del SDR establecido tiene el siguiente impacto clínico:

**Escape de aire (Resultado 1.1):** Los estudios de extracto de surfactante bovino ([Gortner 1990](#)), extracto de surfactante bovino modificado ([Horbar 1989](#); [Horbar 1990](#); [Liechty 1991](#)), extracto de surfactante porcino ([European 1988](#)) y extracto de surfactante de líquido amniótico humano ([Hallman 1985](#); [Lang 1990](#)) informaron el efecto de extracto de surfactante derivado de animales en el riesgo de escape de aire. En general, existe una disminución muy significativa en el riesgo de escape de aire asociada con el tratamiento de extracto de surfactante derivado de animales (riesgo relativo típico 0,47, IC del 95%: 0,39 a 0,58; diferencia de riesgos típica -0,16, IC del 95%: -0,21 a -0,12). El número necesario a tratar para prevenir un caso de escape de aire fue 6 (IC del 95%: 5 a 8). No se observó heterogeneidad en la evaluación de estos estudios (estadística de I cuadrado = 0%).

En los subgrupos basados en el tipo de extracto de surfactante derivado de animales, no se observaron disminuciones significativas en el riesgo de escape de aire en los estudios que evaluaron el extracto de surfactante bovino modificado (riesgo relativo típico 0,44, IC del 95%: 0,34 a 0,58; diferencia de riesgo típica -0,16, IC del 95%: -0,20 a -0,11), extracto de surfactante porcino (riesgo relativo 0,60, IC del 95%: 0,36 a 0,99; diferencia de riesgos -0,16, IC del 95%: -0,31 a -0,01) y extracto de surfactante de líquido amniótico humano (riesgo relativo típico 0,45, IC del 95%: 0,26 a 0,78; diferencia de riesgos típica -0,28, IC del 95%: -0,44 a -0,11).

**Neumotórax (Resultado 1.2):** Los estudios de extracto de surfactante bovino ([Gortner 1990](#)), extracto de surfactante bovino modificado ([Chen 1990](#); [Fujiwara 1990](#); [Gitlin 1987](#); [Horbar 1989](#); [Horbar 1990](#); [Liechty 1991](#); [Raju 1987](#); [Soll 1988](#)), extracto de surfactante porcino ([European 1988](#), [Svenningsen 1987](#)) y extracto de surfactante de líquido amniótico humano ([Hallman 1985](#)) informaron el efecto del tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales en el riesgo de neumotórax. En general, existe una disminución muy significativa en el riesgo de neumotórax asociada con el tratamiento de extracto de surfactante derivado de animales (riesgo relativo típico 0,42, IC del 95%: 0,34 a 0,52; diferencia de riesgos típica -0,17, IC del 95%: -0,21 a -0,13). El número necesario a tratar para prevenir un caso de neumotórax es 6 (IC del 95%: 5 a 8).

En los análisis de subgrupos basados en el tipo de producto, se observó una reducción sumamente significativa en el riesgo de neumotórax con el tratamiento con extractos de surfactante bovino modificado (cociente de riesgos típico 0,40, IC del 95%: 0,32 a 0,51; diferencia de riesgos típica -0,18, IC del 95%: -0,22 a -0,14) y los estudios del extracto de surfactante porcino (riesgo relativo típico 0,58, IC del 95%: 0,34 a 1,00; diferencia de riesgos típica -0,14, IC del 95%: -0,28 a -0,01).

**Enfisema intersticial pulmonar (Resultado 1.3):** Los estudios que usaron extracto de surfactante bovino ([Gortner 1990](#)), extracto de surfactante bovino modificado ([Chen 1990](#); [Fujiwara 1990](#); [Gitlin 1987](#); [Liechty 1991](#); [Raju 1987](#)), extracto de surfactante porcino ([European 1988](#)), y extracto de surfactante de líquido amniótico humano ([Hallman 1985](#)) informaron el enfisema intersticial pulmonar. En general, hubo una reducción sumamente significativa del riesgo de enfisema intersticial pulmonar (riesgo relativo típico 0,45, IC del 95%: 0,37 a 0,55; diferencia de riesgos típica -0,20, IC del 95%: -0,25 a -0,15). El número necesario a tratar para prevenir un caso de enfisema intersticial pulmonar es 5 (IC del 95%: 4 a 7). Se observó poca heterogeneidad (I cuadrado = 5%).

En el análisis de subgrupos, los estudios que usaron extracto de surfactante bovino modificado (cociente de riesgos típico 0,43; IC del 95%: 0,35 a 0,54) y el estudio que usó extracto de surfactante porcino (riesgo relativo 0,60; IC del 95%: 0,36 a 0,99) mostró una reducción del riesgo de enfisema intersticial pulmonar.

**Hemorragia pulmonar (Resultado 1.4):** Pocos estudios informaron en el efecto del tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales en la hemorragia pulmonar. Sólo los estudios que usaron el tratamiento con extracto de surfactante bovino modificado informaron esta medida de resultado ([Fujiwara 1990](#); [Liechty 1991](#)). En este subgrupo de estudios, no hubo pruebas del efecto en la hemorragia pulmonar (riesgo relativo típico 1,29, IC del 95%: 0,77 a 2,15; diferencia de riesgos típica 0,02, IC del 95%: -0,02 a 0,05).



**Conducto arterioso persistente (Resultado 1.5):** Los estudios del extracto de surfactante bovino (Gortner 1990), extracto de surfactante bovino modificado (Chen 1990; Fujiwara 1990; Gitlin 1987; Horbar 1989; Horbar 1990; Liechty 1991; Raju 1987; Soll 1988), extracto de surfactante porcino (European 1988; Svenningsen 1987), y extracto de surfactante de líquido amniótico humano (Hallman 1985; Lang 1990) informaron el efecto del tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales en el conducto arterioso persistente. En el análisis general de todos los estudios, no se mostró ningún efecto (riesgo relativo típico 0,98, IC del 95%: 0,89 a 1,08; diferencia de riesgos típica -0,01, IC del 95%: -0,06 a 0,04).

Ninguno de los subgrupos basados en el tipo de surfactante mostró un impacto en el riesgo de conducto arterioso persistente. Se observó cierta heterogeneidad entre los estudios (estadística de I cuadrado = 27%).

**Enterocolitis necrosante (Resultado 1.6):** Los estudios de extracto de surfactante bovino (Gortner 1990), extracto de surfactante bovino modificado (Fujiwara 1990; Gitlin 1987; Horbar 1989; Horbar 1990; Liechty 1991; Raju 1987), y extracto de surfactante de líquido amniótico humano (Hallman 1985) informaron el riesgo de enterocolitis necrosante. En general, no se mostró ningún efecto en el riesgo de enterocolitis necrosante (riesgo relativo típico 1,13, IC del 95%: 0,70 a 1,82; diferencia de riesgos típica 0,01, IC del 95%: -0,02 a 0,03).

Ninguno de los estudios individuales del extracto de surfactante bovino, extracto de surfactante bovino modificado, o extracto de líquido amniótico humano mostró un impacto en la enterocolitis necrosante).

**Sepsis (Resultado 1.7):** Un número menor de estudios informó acerca de la sepsis en recién nacidos tratados con extracto de surfactante derivado de animales. Un estudio de extracto de surfactante bovino (Gortner 1990), dos estudios de extracto de surfactante bovino modificado (Fujiwara 1990; Liechty 1991), y un estudio de extracto de surfactante de líquido amniótico humano (Hallman 1985) informaron acerca de la sepsis en estos recién nacidos. En general, no se mostró ningún impacto en el riesgo de sepsis (riesgo relativo típico 1,14, IC del 95%: 0,87 a 1,48; diferencia de riesgos típica 0,02, IC del 95%: -0,02 a 0,07). Ninguno de los estudios individuales ni los análisis de subgrupos mostraron un impacto en el riesgo de sepsis.

**Hemorragia periventricular/intraventricular (Resultado 1.8):** Los estudios de extracto de surfactante bovino (Gortner 1990), extracto de surfactante bovino modificado (Fujiwara 1990; Gitlin 1987; Horbar 1989; Horbar 1990; Liechty 1991; Raju 1987; Soll 1988), extracto de surfactante porcino (European 1988), y extracto de surfactante de líquido amniótico humano (Hallman 1985) informaron el efecto del tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales en la hemorragia periventricular/intraventricular. En general, no se observó ningún efecto significativo en el riesgo de hemorragia periventricular/intraventricular (riesgo relativo típico 0,97, IC del 95%: 0,87 a 1,07; diferencia de riesgos típica -0,02, IC del 95%: -0,07 a 0,03). Se observó un grado importante de heterogeneidad en estos estudios (I cuadrado = 65%). Algunos ensayos individuales mostraron una disminución de los casos de hemorragia periventricular/intraventricular (Fujiwara 1990) mientras que otros mostraron un aumento del riesgo (Horbar 1990). Sin embargo, ni en el análisis general ni el análisis por tipo de surfactante se observaron diferencias significativas.

**Hemorragia periventricular/intraventricular grave (Resultado 1.9):** Los estudios de extracto de surfactante bovino (Gortner 1990), extracto de surfactante bovino modificado (Fujiwara 1990; Gitlin 1987; Horbar 1989; Horbar 1990; Liechty 1991; Raju 1987), extracto de surfactante porcino (European 1988), y extracto de surfactante de líquido amniótico humano (Hallman 1985; Lang 1990) informaron el efecto del tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales en la hemorragia periventricular/intraventricular grave. En general, no se observó ningún efecto significativo en el riesgo de hemorragia periventricular/intraventricular grave (riesgo relativo típico 0,93, IC del 95%: 0,79 a 1,10; diferencia de riesgos típica -0,02, IC del 95%: -0,06 a 0,02). Aunque ciertos estudios individuales informaron un aumento del riesgo de hemorragia periventricular/intraventricular grave (Horbar 1990), el análisis general y los análisis de subgrupos no mostraron un aumento significativo del riesgo de hemorragia periventricular/intraventricular grave.

**Displasia broncopulmonar (Resultado 1.10)** La displasia broncopulmonar fue definido como la necesidad de oxígeno suplementario a los 28 a 30 días de vida. Los estudios de extracto de surfactante bovino (Gortner 1990), extracto de surfactante bovino modificado (Chen 1990; Fujiwara 1990; Gitlin 1987; Horbar 1989; Horbar 1990; Liechty 1991; Raju 1987; Soll 1988), extracto de surfactante porcino (European 1988), y extracto de surfactante de líquido amniótico humano (Hallman 1985; Lang 1990) informaron el riesgo de displasia broncopulmonar. En el análisis general, no se observó un impacto significativo del tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales (riesgo relativo típico 0,95, IC del 95%: 0,84 a 1,08; diferencia de riesgos típica -0,02, IC del 95%: -0,06 a 0,03). El único ensayo de extracto de surfactante bovino (Gortner 1990) informó una disminución del riesgo de DBP (riesgo relativo 0,21, IC del 95%: 0,05 a 0,87).

**Enfermedad pulmonar crónica:** Ningún estudio informó sobre la enfermedad pulmonar crónica (definida como la necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad posmenstrual)

**Mortalidad neonatal (Resultado 1.11):** Los ensayos de surfactante bovino modificado (Chen 1990; Fujiwara 1990; Gitlin 1987; Horbar 1989; Horbar 1990; Liechty 1991; Raju 1987; Soll 1988), extracto de surfactante porcino (European 1988), y extracto de surfactante de líquido amniótico humano (Hallman 1985) informaron sobre la mortalidad neonatal. En general, el metanálisis muestra que los extractos de surfactante derivado de animales disminuyeron el riesgo de mortalidad neonatal (riesgo relativo típico 0,68, IC del 95%: 0,57 a 0,82; diferencia de riesgos típica -0,09, IC del 95%: -0,13 a -0,05). El número necesario a tratar para prevenir un caso de muerte neonatal es 11 (IC del 95%: 8 a 20). No se encontró heterogeneidad entre estos ensayos.

El ensayo individual de extracto surfactante porcino (European 1988) también mostró una disminución significativa del riesgo de la mortalidad, (riesgo relativo 0,61; IC del 95%: 0,41 a 0,92). En el subgrupo de los ensayos que usaron extracto de surfactante bovino modificado, se observó una disminución significativa del riesgo de mortalidad neonatal (riesgo relativo típico 0,70, IC del 95%: 0,57 a 0,86; diferencia de riesgos típica -0,08, IC del 95%: -0,12 a -0,03).

**Mortalidad antes del alta hospitalaria (Resultado 1.12):** Los ensayos de extracto de surfactante bovino (Gortner 1990), extracto de surfactante bovino modificado (Chen 1990; Gitlin 1987; Horbar 1989; Raju 1987), y los ensayos de extracto de surfactante de líquido amniótico humano (Hallman 1985; Lang 1990) informaron la mortalidad antes del alta hospitalaria. En general, se observó una disminución significativa del riesgo de mortalidad antes del alta hospitalaria (riesgo relativo típico 0,63, IC del 95%: 0,44 a 0,90; diferencia de riesgos típica -0,10, IC del



95%: -0,18 a -0,03). El número necesario a tratar para prevenir una muerte antes del alta hospitalaria es 10 (IC del 95%: 6 a 33).

Ninguno de los ensayos individuales ni los análisis de subgrupos mostraron una disminución significativa del riesgo de la mortalidad antes del alta hospitalaria.

**Mortalidad informada (Resultado 1.13):** Los ensayos de extracto de surfactante bovino (Gortner 1990), extracto de surfactante bovino modificado (Chen 1990; Fujiwara 1990; Gitlin 1987; Horbar 1989; Horbar 1990; Liechty 1991; Raju 1987; Soll 1988), extracto de surfactante porcino (European 1988; Svenningsen 1987), y extracto de surfactante de líquido amniótico humano (Hallman 1985; Lang 1990) informaron la mortalidad en algún momento durante el estudio o al momento del alta hospitalaria. En general, se observó una disminución significativa del riesgo de mortalidad (riesgo relativo típico 0,68, IC del 95%: 0,57 a 0,80; diferencia de riesgos típica -0,10, IC del 95%: -0,14 a -0,06). El número necesario a tratar para prevenir una muerte es 10 (IC del 95%: 7 a 17).

En el análisis de subgrupos de extracto de surfactante bovino modificado y extracto de surfactante porcino, se observó una disminución de la mortalidad general. Para el extracto de surfactante bovino modificado, el riesgo relativo típico fue 0,70 (IC del 95%: 0,57 a 0,86); para los ensayos de extracto de surfactante porcino, el riesgo relativo típico fue 0,66 (IC del 95%: 0,45 a 0,97).

**Displasia broncopulmonar o muerte (Resultado 1.14):** Los ensayos de extracto de surfactante bovino (Gortner 1990), extracto de surfactante bovino modificado (Chen 1990; Fujiwara 1990; Gitlin 1987; Horbar 1989; Horbar 1990; Liechty 1991; Raju 1987; Soll 1988), extracto de surfactante porcino (European 1988), y extracto de surfactante de líquido amniótico humano (Hallman 1985; Lang 1990) informaron el resultado combinado de displasia broncopulmonar o muerte. En general, se observó una disminución significativa del riesgo de la displasia broncopulmonar o muerte con el tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales (riesgo relativo típico 0,83, IC del 95%: 0,77 a 0,90; diferencia de riesgos típica -0,11, IC del 95%: -0,16 a -0,06). El número necesario a tratar para prevenir que un recién nacido muera o tenga displasia broncopulmonar es 9 (IC del 95%: 6 a 17). Se observó un cierto grado de heterogeneidad moderada en estos estudios (I cuadrado aproximadamente 50%).

El ensayo individual del extracto de surfactante bovino (Gortner 1990) mostró una disminución del riesgo de la displasia broncopulmonar o muerte (riesgo relativo 0,39; IC del 95%: 0,20 a 0,76). El único ensayo que evaluó el extracto de surfactante bovino (European 1988) también mostró una disminución del riesgo de la displasia broncopulmonar o muerte (riesgo relativo típico 0,61; IC del 95%: 0,46 a 0,82). Los ensayos individuales de Fujiwara (Fujiwara 1990) y Liechty (Liechty 1991) mostraron una disminución del riesgo de la displasia broncopulmonar o muerte con el extracto de surfactante bovino modificado. En el análisis de subgrupos de todos los ensayos con extracto de surfactante bovino, se observó una disminución del riesgo de displasia broncopulmonar o muerte (riesgo relativo típico 0,89, IC del 95%: 0,82 a 0,97; diferencia de riesgos típica -0,07, IC del 95%: -0,12 a -0,02).

**Retinopatía de la prematuridad (Resultado 1.15):** Los estudios del extracto de surfactante bovino modificado (Fujiwara 1990; Gitlin 1987; Raju 1987) y los estudios del extracto de surfactante de líquido amniótico humano (Hallman 1985) informaron sobre la retinopatía de la prematuridad. Ninguno de los ensayos individuales ni el metanálisis mostraron un impacto en la retinopatía de la prematuridad. La estimación general de los ensayos es aún amplia y compatible con un empeoramiento significativo o una mejoría significativa de la retinopatía de la prematuridad (riesgo relativo típico 0,77, IC del 95%: 0,41 a 1,44; diferencia de riesgos típica -0,04, IC del 95%: -0,14 a 0,05).

**Retinopatía de la prematuridad grave (estadio 3 o más) (Resultado 1.16):** Pocos estudios informaron sobre la retinopatía de la prematuridad grave. En un estudio del extracto de surfactante bovino modificado, Raju y colaboradores (Raju 1987) informaron un aumento no significativo en la probabilidad de retinopatía de la prematuridad (riesgo relativo 1,53; IC del 95% 0,15 a 15,09). En un estudio de extracto de surfactante de líquido amniótico humano, Lang y colaboradores (Lang 1990) informaron un riesgo mayor no significativo de retinopatía de la prematuridad (riesgo relativo 1,11; IC del 95%: 0,07 a 16,88). El metanálisis que incluyó estos dos estudios muestra un impacto no significativo del extracto de surfactante derivado de animales en la retinopatía de la prematuridad grave (riesgo relativo típico 1,34, IC del 95%: 0,23 a 7,67; diferencia de riesgos típica 0,02, IC del 95%: -0,08 a 0,11).

**Parálisis cerebral (Resultado 1.17):** Sólo uno estudio de seguimiento informó la incidencia de parálisis cerebral. El European Collaborative Study (European 1988) informó el seguimiento al año y a los dos años (Robertson 1992). En este estudio, no se observan diferencias en el riesgo de parálisis cerebral (riesgo relativo 0,88, IC del 95%: 0,34 a 2,27; diferencia de riesgos 0,03, IC del 95%: -0,21 a 0,16).

**Deterioro de la visión en los supervivientes (Resultado 1.18):** Ningún estudio informó acerca del deterioro de la visión según lo definido en el protocolo de la revisión (agudeza visual < 2/200). Dos estudios informaron acerca del deterioro de la visión (no definido) (European 1988; Gitlin 1987). Un estudio del extracto de surfactante bovino modificado (Gitlin 1987) mostró una reducción no significativa del deterioro de la visión en los supervivientes (riesgo relativo 0,38; IC del 95%: 0,02 a 8,59). El único estudio de extracto de surfactante porcino (European 1988) no mostró un impacto en el deterioro de la visión. No se aportaron datos sobre los recién nacidos en ninguno de los grupos (riesgo relativo no estimable; diferencia de riesgos 0,00; IC del 95%: -0,04 a 0,04). El metanálisis no sugiere ningún efecto del surfactante derivado de animales en el deterioro de la visión en los supervivientes (riesgo relativo típico 0,38; IC del 95%: 0,02 a 8,59; diferencia de riesgos típica -0,02; IC del 95%: -0,08 a 0,05).

**Discapacidad del desarrollo grave en los supervivientes (Resultado 1.19):** Ningún estudio aportó datos sobre la discapacidad del desarrollo nervioso grave en los supervivientes según lo definido en el protocolo de la revisión. El estudio europeo (European 1988) informó acerca de la discapacidad del desarrollo nervioso grave según definida como tipos graves de parálisis cerebral, ceguera, sordera con necesidad de audífonos o un cociente del desarrollo de Griffiths < 70. No se encontraron pruebas de un efecto de la discapacidad del desarrollo nervioso grave. Dado el tamaño pequeño de la muestra, la estimación es sumamente imprecisa (riesgo relativo 3,30, IC del 95%: 0,41 a 26,78; diferencia de riesgos 0,08, IC del 95%: -0,04 a 0,19).

## TRATAMIENTO CON EXTRACTO DE SURFACTANTE DERIVADO DE ANIMALES DEL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA (RECIÉN NACIDOS < 1 000 g) (Comparación 2):

Pocos estudios informaron sobre un subconjunto de recién nacidos < 1 000 gramos.

**Displasia broncopulmonar (Resultado 2.1):** Sólo el estudio Liechty (Liechty 1991) que usó un extracto de surfactante bovino informó acerca de la displasia broncopulmonar en recién nacidos < 1 000 gramos. No se observó un impacto estadísticamente significativo en el riesgo de displasia broncopulmonar (riesgo relativo 1,1, IC del 95%: 0,92 a 1,33; diferencia de riesgos 0,06, IC del 95%: -0,04 a 0,15).

**Mortalidad neonatal (Resultado 2.2):** Sólo un estudio aportó datos sobre la mortalidad neonatal en los recién nacidos < 1 000 gramos (Liechty 1991). En este estudio de un extracto de surfactante bovino modificado, se observó una disminución de la mortalidad < 1 000 gramos (riesgo relativo 0,75, IC del 95%: 0,57 a 0,98; diferencia de riesgos 0,10, IC del 95%: -0,19 a -0,01).

**Mortalidad informada (Resultado 2.3):** Los tres estudios informaron sobre la mortalidad en un subconjunto de recién nacidos < 1000 gramos; dos estudios de extracto de surfactante bovino modificado (Liechty 1991; Raju 1987) y un estudio pequeño de extracto de surfactante porcino (Svenningsen 1987). El estudio del extracto de surfactante bovino modificado de Liechty (Liechty 1991) mostró una disminución significativa en el riesgo de la mortalidad, (riesgo relativo 0,75, IC del 95%: 0,57 a 0,98; diferencia de riesgos 0,10, IC del 95%: -0,19 a -0,01). El estudio de Raju 1987 mostró una tendencia hacia reducción de la mortalidad, que no fue estadísticamente significativa. En el metanálisis de estos dos estudios, no hubo diferencias significativas en el riesgo de mortalidad (riesgo relativo típico 0,73, IC del 95%: 0,56 a 0,95; diferencia de riesgos típica -0,11, IC del 95%: -0,20 a -0,02). El único estudio de extracto de surfactante porcino de Svenningsen (Svenningsen 1987) no mostró una diferencia en la mortalidad en los pocos pacientes estudiados. En general, el metanálisis de este subgrupo apoya la reducción del riesgo de mortalidad en los recién nacidos < 1 000 gramos (riesgo relativo típico 0,75, IC del 95%: 0,58 a 0,97; diferencia de riesgos típica -0,10, IC del 95%: -0,19 a -0,01).

**Displasia broncopulmonar o muerte (Resultado 2.4):** Sólo este estudio de surfactante bovino modificado publicado por Liechty y colegas (Liechty 1991) informó sobre el resultado combinado de displasia broncopulmonar o muerte en los recién nacidos < 1 000 gramos. Existe una tendencia hacia un riesgo reducido de DBP o muerte en esta población, aunque no alcanzó significación estadística (riesgo relativo 0,95, IC del 95%: 0,89 a 1,02; diferencia de riesgos 0,04, IC del 95%: -0,11 a 0,02).

### TRATAMIENTO CON EXTRACTO DE SURFACTANTE DERIVADO DE ANIMALES DEL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA (RECIÉN NACIDOS < 1 000 gramos) (Comparación 3):

Un número pequeño de estudios aportó datos clínicos de resultado limitados a los recién nacidos  $\geq$  1 000 gramos.

**Neumotórax (Resultado 3.1):** Dos estudios informan el riesgo de neumotórax en los recién nacidos  $\geq$  1 000 gramos. En el estudio de Fujiwara (Fujiwara 1990), un recién nacido que recibió surfactante bovino modificado tuvo un riesgo significativamente reducido de neumotórax (riesgo relativo 0,16, IC del 95%: 0,04 a 0,66; diferencia de riesgos 0,35, IC del 95%: -0,57 a -0,13). En el estudio pequeño de extracto de surfactante porcino modificado de Svenningsen (Svenningsen 1987), no se pudieron demostrar diferencias en la tasa de neumotórax. En el análisis combinado de estos dos estudios, existe una disminución significativa en el riesgo de neumotórax asociada con el tratamiento de surfactante derivado de animales en los recién nacidos  $\geq$  1 000 gramos (riesgo relativo típico 0,16, IC del 95% 0,04 a 0,66; diferencia de riesgos típica -0,33, IC del 95%: -0,55 a -0,12).

**Enfisema intersticial pulmonar (Resultado 3.2):** Sólo el estudio de extracto de surfactante modificado de Fujiwara y colegas (Fujiwara 1990) informó sobre el riesgo de enfisema intersticial pulmonar en los recién nacidos  $\geq$  1 000 gramos. Hubo una tendencia hacia menos casos de enfisema intersticial pulmonar en los recién nacidos  $\geq$  1 000 gramos que recibieron extracto de surfactante bovino modificado (riesgo relativo 0,07, IC del 95%: 0,00 a 1,26; diferencia de riesgos -0,21, IC del 95%: -0,38 a -0,04).

**Hemorragia pulmonar (Resultado 3.3):** Sólo el estudio de Fujiwara y colegas (Fujiwara 1990) informó el riesgo de hemorragia pulmonar en los recién nacidos con un peso  $\geq$  1 000 gramos al nacer. En este número pequeño de pacientes, no se observaron diferencias en el riesgo de hemorragia pulmonar (riesgo relativo 5,65, IC del 95%: 0,31 a 104,25; diferencia de riesgos 0,10, IC del 95%: -0,02 a 0,22).

**Conducto arterioso persistente (Resultado 3.4):** Dos estudios informaron el riesgo de conducto arterioso persistente asociado con el tratamiento de surfactante derivado de animales. En un estudio del extracto de surfactante bovino modificado, Fujiwara y colegas (Fujiwara 1990) no mostraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de conducto arterioso persistente (riesgo relativo 1,16%, IC del 95%: 0,60 a 2,23). diferencia de riesgos 0,06, IC del 95%: -0,20 a 0,32). En un estudio pequeño del extracto de surfactante porcino, Svenningsen y colegas (Svenningsen 1987) no mostraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de conducto arterioso persistente (riesgo relativo 2,25, IC del 95%: 0,13 a 38,09; diferencia de riesgos 0,33, IC del 95%: -0,30 a 0,97). En un metanálisis que incluyó estos dos estudios pequeños, no se observaron diferencias en el riesgo de conducto arterioso persistente (riesgo relativo típico 1,21, IC del 95%: 0,64 a 2,31; diferencia de riesgos típica 0,08, IC del 95%: -0,17 a 0,33).

**Enterocolitis necrosante (Resultado 3.5):** Sólo Fujiwara y colegas (Fujiwara 1990) informaron el riesgo de enterocolitis necrosante en esta población. No se identificó ningún caso de enterocolitis necrosante en ninguno de los grupos (diferencia de riesgos 0,00; IC del 95%: -0,07 a 0,07).

**Sepsis (Resultado 3.6):** Sólo el estudio de Fujiwara informó el resultado sepsis en los recién nacidos con un peso  $\geq$  1000 gramos al nacer. No se identificaron casos de recién nacidos sépticos. No se encontraron diferencias en el riesgo de sepsis (diferencias de riesgos 0,00; IC del 95%: -0,07 a 0,07).

**Hemorragia periventricular intraventricular (Resultado 3.7):** Fujiwara y colegas (Fujiwara 1990) informó el riesgo de hemorragia periventricular intraventricular en los recién nacidos con un peso  $\geq$  1 000 gramos al nacer. No se observaron diferencias significativas en el riesgo de hemorragia periventricular intraventricular (riesgo relativo 0,71, IC del 95%: 0,32 a 1,56; diferencia de riesgos 0,11, IC del 95%: -0,36 a 0,14).

**Hemorragia periventricular intraventricular grave (Resultado 3.8):** Fujiwara también informó el riesgo de hemorragia periventricular

intraventricular grave (definido con hemorragia intraventricular de grado 3 o 4) en los recién nacidos  $\geq 1\ 000$  gramos. En su estudio de extracto de surfactante bovino modificado, Fujiwara no identificó diferencias en el riesgo de hemorragia periventricular intraventricular grave (riesgo relativo 1,07, IC del 95%: 0,26 a 4,31; diferencia de riesgos 0,01, IC del 95%: -0,17 a 0,19).

**Displasia broncopulmonar (Resultado 3.9):** Dos estudios de extracto de surfactante bovino modificado informaron el riesgo de displasia broncopulmonar (Fujiwara 1990; Liechty 1991). Ningún estudio mostró individualmente una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de displasia broncopulmonar. El análisis combinado de los dos estudios no muestra una disminución estadísticamente significativa del riesgo de displasia broncopulmonar asociada con el tratamiento de extracto de surfactante derivado de animales en esta gran población de recién nacidos (riesgo relativo típico 0,88, IC del 95%: 0,69 a 1,13; diferencia de riesgos típica -0,04, IC del 95%: -0,13 a 0,04).

**Mortalidad neonatal (Resultado 3.10):** Dos estudios de extracto de surfactante bovino modificado informaron la mortalidad neonatal (Fujiwara 1990, Liechty 1991). El estudio de Liechty y colegas (Liechty 1991) mostró una disminución estadísticamente significativa del riesgo de mortalidad neonatal (riesgo relativo 0,44, IC del 95%: 0,24 a 0,81; diferencia de riesgos 0,09, IC del 95%: -0,15 a -0,02). En el metanálisis de estos dos estudios, se observa una disminución significativa de la mortalidad neonatal (riesgo relativo típico 0,54, IC del 95%: 0,30 a 0,95; diferencia de riesgos típica -0,06, IC del 95%: -0,12 a -0,01).

**Mortalidad informada (Resultado 3.11):** Cuatro estudios informaron la mortalidad en los recién nacidos que recibieron tratamiento con extracto de surfactante derivado de los animales con un peso mayor que 1000 gramos. En los tres estudios de extracto de surfactante bovino modificado, sólo el estudio de Liechty y colegas (Liechty 1991) mostró una disminución de la mortalidad informada. Los análisis de subgrupos que incluyen los tres estudios muestran una disminución significativa del riesgo de mortalidad general (riesgo relativo típico 0,51, IC del 95%: 0,29 a 0,88; diferencia de riesgos típica -0,07, IC del 95%: -0,13 a -0,02). El estudio pequeño de Svenningsen y colegas (Svenningsen 1987), que usó un extracto de surfactante porcino, no informó diferencias en la mortalidad. El análisis general que incluye todos los estudios apoya una reducción del riesgo de mortalidad en estos recién nacidos que recibieron extracto de surfactante derivado de animales (riesgo relativo típico 0,54, IC del 95%: 0,32 a 0,90; diferencia de riesgos típica -0,07, IC del 95%: -0,13 a -0,01).

**Displasia broncopulmonar o muerte (Resultado 3.12):** Dos estudios de extracto de surfactante bovino modificado informaron acerca del resultado combinado de displasia broncopulmonar o muerte en los recién nacidos con un peso  $\geq 1\ 000$  gramos. (Fujiwara 1990; Liechty 1991). Sólo el estudio de Liechty mostró una reducción significativa en el riesgo combinado de DBP o muerte. En el análisis combinado de estos dos estudios, se observa una reducción significativa de DBP o muerte en estos recién nacidos (riesgo relativo típico 0,73, IC del 95%: 0,60 a 0,88; diferencia de riesgos típica -0,15, IC del 95%: -0,24 a -0,06).

**Retinopatía de la prematuridad (Resultado 3.13):** Sólo el estudio de Fujiwara (Fujiwara 1990) informó el riesgo de retinopatía del prematuro en estos recién nacidos. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo observado (riesgo relativo 0,53, IC del 95%: 0,10 a 2,94; diferencia de riesgos 0,06, IC del 95%: -0,22 a 0,10).

## Discusión

Se identificaron trece ensayos controlados aleatorios que compararon el tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales (ESDA) del síndrome de dificultad respiratoria con el tratamiento control. Se probaron varios productos de surfactante derivado de animales. Debido a que los investigadores suministraron tratamiento a recién nacidos con signos y síntomas clínicos de síndrome de dificultad respiratoria, se incluyó un rango de edades gestacionales y pesos al nacer. La edad al momento de inclusión y los esquemas de dosis también variaron entre los estudios. Los estudios más amplios informaron una mejoría en el ciclo respiratorio inmediato. En los estudios de ESDA, hay informes de mejoría en la oxigenación y la necesidad de asistencia respiratoria en las 48 a 72 horas después del tratamiento.

El metanálisis sugiere que el tratamiento con extracto derivado de animales del síndrome de dificultad respiratoria establecido resulta en una disminución significativa en el riesgo de neumotórax, enfisema intersticial pulmonar, mortalidad y el resultado combinado de muerte o displasia broncopulmonar. El metanálisis indica que de cada 100 recién nacidos que recibieron extracto de surfactante derivado de animales para el tratamiento de síndrome de dificultad respiratoria establecido, habrá seis casos menos de neumotórax, cinco casos menos de enfisema intersticial pulmonar, diez casos menos de muerte y nueve casos menos de muerte o displasia broncopulmonar.

Se observó heterogeneidad estadística en los análisis del efecto del tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales en la hemorragia periventricular o intraventricular (HPI) y displasia broncopulmonar. Los estudios individuales indicaron que posiblemente se presente un aumento del riesgo de hemorragia intraventricular asociada con el tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales (Horbar 1990). Sin embargo, este resultado no es respaldado en el metanálisis. Es difícil especular acerca de la fuente de heterogeneidad con respecto al efecto en la HPI. No parece estar relacionado con la preparación de surfactante modificado específica usada. Quizás los aspectos de la administración y las prácticas de retiro de asistencia respiratoria hayan resultado en la inestabilidad cardiovascular que contribuyeron a un aumento de la tasa de HPI en ciertos estudios. La fuente de heterogeneidad en el análisis de DBP es difícil de determinar. Las diferencias en las diversas preparaciones del surfactante teóricamente serían la fuente de esta heterogeneidad.

A diferencia de los ensayos de surfactante sintético profiláctico (Soll 1998a), no se mostró un aumento del riesgo de conducto arterioso persistente y ningún aumento en el riesgo de la hemorragia pulmonar. En los animales tratados con productos de surfactante, se observó derivación temprana y más severa a través del conducto arterioso persistente. Se considera que la hemorragia pulmonar se presenta como una consecuencia de la derivación a través del conducto. Aunque no se informaron en los ensayos controlados aleatorios del tratamiento de surfactante sintético del síndrome de dificultad respiratoria establecido, la hemorragia pulmonar se evaluó retrospectivamente en los análisis de Raju (1993). El riesgo de hemorragia pulmonar parece producirse con los productos de surfactante sintético y los extractos de surfactante derivado de animales. En la práctica clínica, la hemorragia pulmonar puede prevenirse mediante el tratamiento intensivo del conducto arterioso persistente y la administración de la asistencia respiratoria adecuada. No se informaron otros efectos secundarios del tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales.

Los ensayos incluidos en esta revisión compararon el tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales del síndrome de dificultad

respiratoria establecido con ningún tratamiento con surfactante. Después de la demostración de la eficacia del surfactante en la prevención y el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria, se realizaron ensayos que compararon las políticas de la administración del surfactante profiláctico en los recién nacidos en el riesgo de SDR con tratamiento selectivo de los recién nacidos con SDR. Estos ensayos usaron preparaciones del extracto de surfactante derivado de animales. En estos estudios, se observó que el extracto de surfactante derivado de animales era superior al tratamiento selectivo tardío de los recién nacidos con SDR establecido (Soll 1997a).

Los estudios también evaluaron las diferencias entre el surfactante sintético y el extracto de surfactante derivado de animales. Estos ensayos sólo se realizaron en el contexto del tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria establecido. En estos estudios, el uso de extracto de surfactante derivado de animales parece ser superior en la reducción del riesgo de neumotórax y el aumento de la supervivencia (Soll 1997b).

## Conclusiones de los autores

### Implicaciones para la práctica

El tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales de los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria establecido ha demostrado mejorar el resultado clínico. Los recién nacidos con SDR establecido que recibieron tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales tienen un riesgo reducido de neumotórax, un riesgo reducido de enfisema intersticial pulmonar, un riesgo reducido de hemorragia intraventricular, un riesgo reducido de displasia broncopulmonar, un riesgo reducido de mortalidad neonatal, un riesgo reducido de mortalidad antes del alta hospitalaria y al año de vida. El tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales del síndrome de dificultad respiratoria establecido puede resultar en un aumento de la hemorragia intraventricular. Sin embargo, esta complicación no eclipsa el impacto positivo en el resultado (incluidas las reducciones de la mortalidad neonatal y la mortalidad tardía).

### Implicaciones para la investigación

El tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales del síndrome de dificultad respiratoria establecido ha demostrado mejorar el resultado clínico. Ya no se justifican ensayos controlados con placebo adicionales del extracto de surfactante derivado de animales. Se han evaluado los ensayos que compararon la estrategia de tratamiento profiláctico con el tratamiento de la enfermedad establecida que usaron extracto de surfactante derivado de animales (ver la revisión: Surfactante profiláctico versus tratamiento con surfactante). Se realizaron ensayos que compararon el surfactante sintético actualmente disponible con el extracto de surfactante derivado de animales. El análisis general de estos ensayos indica que el extracto de surfactante derivado de animales puede ser preferible al surfactante sintético debido al riesgo reducido de neumotórax asociado con el tratamiento con surfactante derivado de animales (ver la revisión: Extracto de surfactante derivado de animales versus surfactante sintético). Nuevas formulaciones de surfactantes sintéticos, como lucinactant, son prometedoras y justifican evaluaciones adicionales. (Pfister 2007).

## Agradecimientos

Se agradece a Susan Hayward su ayuda en la preparación del manuscrito.

## Datos y análisis

### Comparación 1. Tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales del SDR (todos los recién nacidos)

Título del subgrupo o resultado	Nro. de estudios	Nro. de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
1 Efecto en el escape de aire	7	1380	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.47 [0.39, 0.58]
1.1 Extracto de surfactante bovino	1	69	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.66 [0.29, 1.49]
1.2 Extracto de surfactante bovino	3	1061	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.44 [0.34, 0.58]
1.3 Extracto de surfactante porcino	1	146	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.60 [0.36, 0.99]
1.4 Extracto de surfactante de líquido amniótico humano	2	104	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.45 [0.26, 0.78]
2 Efecto sobre el neumotórax	12	1549	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.42 [0.34, 0.52]



2.1 Extracto de surfactante bovino	1	69	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.77 [0.19, 3.20]
2.2 Extracto de surfactante bovino	8	1281	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.40 [0.32, 0.51]
2.3 Extracto de surfactante porcino	2	154	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.58 [0.34, 1.00]
2.4 Extracto de surfactante de líquido amniótico humano	1	45	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.15 [0.02, 1.12]
3 Efecto sobre el enfisema intersticial pulmonar	8	1247	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.45 [0.37, 0.55]
3.1 Extracto de surfactante bovino	1	69	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.69 [0.21, 2.22]
3.2 Extracto de surfactante bovino	5	987	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.43 [0.35, 0.54]
3.3 Extracto de surfactante porcino	1	146	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.60 [0.36, 0.99]
3.4 Extracto de surfactante de líquido amniótico humano	1	45	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.09 [0.01, 1.62]
4 Efecto sobre la hemorragia pulmonar	2	898	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	1.29 [0.77, 2.15]
4.1 Extracto de surfactante bovino	0	0	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable
4.2 Extracto de surfactante bovino	2	898	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	1.29 [0.77, 2.15]
4.3 Extracto de surfactante porcino	0	0	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable
4.4 Extracto de surfactante de líquido amniótico humano	0	0	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable
5 Efecto sobre el conducto arterioso persistente	13	1605	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.98 [0.89, 1.08]
5.1 Extracto de surfactante bovino	1	69	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.66 [0.33, 1.32]
5.2 Extracto de surfactante bovino	8	1278	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.95 [0.85, 1.06]
5.3 Extracto de surfactante porcino	2	154	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	1.27 [0.94, 1.73]
5.4 Extracto de surfactante de líquido amniótico humano	2	104	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	1.10 [0.92, 1.32]
6 Efecto sobre la enterocolitis necrosante	8	1346	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	1.13 [0.70, 1.82]
6.1 Extracto de surfactante bovino	1	69	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	1.03 [0.07, 15.80]
6.2 Extracto de surfactante bovino	6	1232	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	1.22 [0.74, 2.02]

6.3 Extracto de surfactante porcino	0	0	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable
6.4 Extracto de surfactante de líquido amniótico humano	1	45	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.35 [0.04, 3.10]
7 Efecto sobre la sepsis	4	1012	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	1.14 [0.87, 1.48]
7.1 Extracto de surfactante bovino	1	69	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	1.18 [0.48, 2.89]
7.2 Extracto de surfactante bovino	2	898	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	1.18 [0.89, 1.56]
7.3 Extracto de surfactante porcino	0	0	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable
7.4 Extracto de surfactante de líquido amniótico humano	1	45	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.15 [0.01, 2.73]
8 Efecto sobre la hemorragia periventricular / intraventricular	10	1473	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.97 [0.87, 1.07]
8.1 Extracto de surfactante bovino	1	69	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	1.12 [0.58, 2.19]
8.2 Extracto de surfactante bovino	7	1213	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.99 [0.89, 1.11]
8.3 Extracto de surfactante porcino	1	146	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.85 [0.62, 1.17]
8.4 Extracto de surfactante de líquido amniótico humano	1	45	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.70 [0.40, 1.20]
9 Efecto sobre la hemorragia periventricular / intraventricular severa	10	1501	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.93 [0.79, 1.10]
9.1 Extracto de surfactante bovino	1	69	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.62 [0.16, 2.39]
9.2 Extracto de surfactante bovino	6	1182	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.92 [0.77, 1.11]
9.3 Extracto de surfactante porcino	1	146	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	1.12 [0.63, 1.98]
9.4 Extracto de surfactante de líquido amniótico humano	2	104	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.91 [0.53, 1.57]
10 Efecto de la displasia broncopulmonar	12	1568	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.95 [0.84, 1.08]
10.1 Extracto de surfactante bovino	1	69	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.21 [0.05, 0.87]
10.2 Extracto de surfactante bovino	8	1249	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	1.01 [0.89, 1.16]
10.3 Extracto de surfactante porcino	1	146	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.62 [0.31, 1.24]
10.4 Extracto de surfactante de líquido amniótico humano	2	104	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.68 [0.29, 1.64]

11 Efecto sobre la mortalidad neonatal	10	1469	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.68 [0.57, 0.82]
11.1 Extracto de surfactante bovino	0	0	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable
11.2 Extracto de surfactante bovino	8	1278	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.70 [0.57, 0.86]
11.3 Extracto de surfactante porcino	1	146	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.61 [0.41, 0.92]
11.4 Extracto de surfactante de líquido amniótico humano	1	45	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.52 [0.15, 1.84]
12 Efecto sobre la mortalidad anterior al alta hospitalaria	7	421	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.63 [0.44, 0.90]
12.1 Extracto de surfactante bovino	1	69	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.56 [0.23, 1.35]
12.2 Extracto de surfactante bovino	4	248	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.69 [0.41, 1.15]
12.3 Extracto de surfactante porcino	0	0	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable
12.4 Extracto de surfactante de líquido amniótico humano	2	104	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.59 [0.34, 1.06]
13 Efecto sobre la mortalidad informada	13	1605	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.68 [0.57, 0.80]
13.1 Extracto de surfactante bovino	1	69	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.56 [0.23, 1.35]
13.2 Extracto de surfactante bovino	8	1278	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.70 [0.57, 0.86]
13.3 Extracto de surfactante porcino	2	154	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.66 [0.45, 0.97]
13.4 Extracto de surfactante de líquido amniótico humano	2	104	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.59 [0.34, 1.06]
14 Efecto sobre la displasia broncopulmonar o muerte	12	1596	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.83 [0.77, 0.90]
14.1 Extracto de surfactante bovino	1	69	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.39 [0.20, 0.76]
14.2 Extracto de surfactante bovino	8	1277	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.89 [0.82, 0.97]
14.3 Extracto de surfactante porcino	1	146	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.61 [0.46, 0.82]
14.4 Extracto de surfactante de líquido amniótico humano	2	104	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.68 [0.45, 1.02]
15 Efecto sobre la retinopatía de la prematuridad	4	216	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.77 [0.41, 1.44]
15.1 Extracto de surfactante bovino	0	0	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable

15.2 Extracto de surfactante bovino	3	171	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.85 [0.45, 1.62]
15.3 Extracto de surfactante porcino	0	0	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable
15.4 Extracto de surfactante de líquido amniótico humano	1	45	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.21 [0.01, 4.12]
16 Efecto sobre la retinopatía de la prematuridad severa	2	89	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	1.34 [0.23, 7.67]
16.1 Extracto de surfactante bovino	0	0	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable
16.2 Extracto de surfactante bovino	1	30	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	1.53 [0.15, 15.09]
16.3 Extracto de surfactante porcino	0	0	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable
16.4 Extracto de surfactante de líquido amniótico humano	1	59	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	1.11 [0.07, 16.88]
17 Efecto sobre la parálisis cerebral	1	73	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.88 [0.34, 2.27]
17.1 Extracto de surfactante bovino	0	0	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable
17.2 Extracto de surfactante bovino	0	0	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable
17.3 Extracto de surfactante porcino	1	73	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.88 [0.34, 2.27]
17.4 Extracto de surfactante de líquido amniótico humano	0	0	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable
18 Efecto en el deterioro de la visión en los sobrevivientes	2	119	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.38 [0.02, 8.59]
18.1 Extracto de surfactante bovino	0	0	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable
18.2 Extracto de surfactante bovino	1	30	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.38 [0.02, 8.59]
18.3 Extracto de surfactante porcino	1	89	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable
18.4 Extracto de surfactante de líquido amniótico humano	0	0	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable
19 Efecto sobre la discapacidad grave del desarrollo nervioso en supervivientes	1	73	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	3.30 [0.41, 26.78]
19.1 Extracto de surfactante bovino	0	0	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable
19.2 Extracto de surfactante bovino	0	0	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable



19.3 Extracto de surfactante porcino	1	73	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	3.30 [0.41, 26.78]
19.4 Extracto de surfactante de líquido amniótico humano	0	0	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable

### Comparación 2. Tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales del SDR (recién nacidos < 1000 g)

Título del subgrupo o resultado	Nro. de estudios	Nro. de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
1 Efecto de la displasia broncopulmonar	1	403	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	1.11 [0.92, 1.33]
1.1 Extracto de surfactante bovino	1	403	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	1.11 [0.92, 1.33]
2 Efecto sobre la mortalidad neonatal	1	403	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.75 [0.57, 0.98]
2.1 Extracto de surfactante bovino	1	403	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.75 [0.57, 0.98]
3 Efecto sobre la mortalidad informada	3	417	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.75 [0.58, 0.97]
3.1 Extracto de surfactante bovino	2	414	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.73 [0.56, 0.95]
3.2 Extracto de surfactante porcino	1	3	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	4.5 [0.32, 63.94]
4 Efecto sobre la displasia broncopulmonar o muerte	1	403	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.95 [0.89, 1.02]
4.1 Extracto de surfactante bovino	1	403	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.95 [0.89, 1.02]

### Comparación 3. Tratamiento con extracto de surfactante derivado de animales del SDR (recién nacidos ≥ 1000 g)

Título del subgrupo o resultado	Nro. de estudios	Nro. de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
1 Efecto sobre el neumotórax	2	57	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.16 [0.04, 0.66]
1.1 Extracto de surfactante bovino	1	54	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.16 [0.04, 0.66]
1.2 Extracto de surfactante porcino	1	3	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable
2 Efecto sobre el enfisema intersticial pulmonar	1	54	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.07 [0.00, 1.26]
3 Efecto sobre la hemorragia pulmonar	1	54	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	5.65 [0.31, 104.25]
3.1 Extracto de surfactante bovino	1	54	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	5.65 [0.31, 104.25]
4 Efecto sobre el conducto arterioso persistente	2	59	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	1.21 [0.64, 2.31]

4.1 Extracto de surfactante bovino	1	54	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	1.16 [0.60, 2.23]
4.2 Extracto de surfactante porcino	1	5	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	2.25 [0.13, 38.09]
5 Efecto sobre la enterocolitis necrosante	1	54	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable
5.1 Extracto de surfactante bovino	1	54	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable
6 Efecto sobre la sepsis	1	54	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable
6.1 Extracto de surfactante bovino	1	54	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	No estimable
7 Efecto sobre la hemorragia periventricular / intraventricular	1	54	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.71 [0.32, 1.56]
7.1 Extracto de surfactante bovino	1	54	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.71 [0.32, 1.56]
8 Efecto sobre la hemorragia periventricular / intraventricular severa	1	54	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	1.07 [0.26, 4.31]
8.1 Extracto de surfactante bovino	1	54	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	1.07 [0.26, 4.31]
9 Efecto sobre la displasia broncopulmonar	2	448	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.88 [0.69, 1.13]
9.1 Extracto de surfactante bovino	2	448	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.88 [0.69, 1.13]
10 Efecto sobre la mortalidad neonatal	2	448	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.54 [0.30, 0.95]
10.1 Extracto de surfactante bovino	2	448	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.54 [0.30, 0.95]
11 Efecto sobre la mortalidad informada	4	472	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.54 [0.32, 0.90]
11.1 Extracto de surfactante bovino	3	467	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.51 [0.29, 0.88]
11.2 Extracto de surfactante porcino	1	5	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	1.33 [0.27, 6.61]
12 Efecto sobre la displasia broncopulmonar o muerte	2	448	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.73 [0.60, 0.88]
12.1 Extracto de surfactante bovino	2	448	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.73 [0.60, 0.88]
13 Efecto sobre la retinopatía de la prematuridad	1	54	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.53 [0.10, 2.94]
13.1 Extracto de surfactante bovino	1	54	Cociente de riesgos (M-H, efectos fijos, IC del 95%)	0.53 [0.10, 2.94]

---

## Antecedentes

Primera publicación de la revisión: Número 2, 2009

Fecha	Evento	Descripción
16 mayo 2008	Se realizaron correcciones	La revisión se adaptó al nuevo formato.

### Contribuciones de los autores

N. Seger y R. Soll realizaron búsquedas en la literatura, extrajeron los datos y redactaron el texto.

### Declaraciones de interés

El Dr. R. Soll fue consultor y orador invitado de varias compañías farmacéuticas que fabrican preparaciones de surfactante (Abbott Laboratories, Ross Laboratories, Chiesi Pharmaceuticals, Dey Laboratories, Burroughs Wellcome).

N. Seger no informa ningún conflicto de intereses.

### Fuentes de financiación

#### Recursos internos

- No sources of support supplied

#### Recursos externos

- [Information not provided], Not specified.

### Información de contacto

Authors: Nadine Seger<sup>1</sup>, Roger Soll<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of Vermont College of Medicine, Department of Pediatrics, McClure 7, Fletcher Allen Health Care, 111 Colchester Avenue, Burlington, USA

<sup>2</sup>University of Vermont, Division of Neonatal-Perinatal Medicine, Fletcher Allen Health Care, Smith 552A, 111 Colchester Avenue, Burlington, USA

Contact: Nadine Seger<sup>1</sup> [nadineseger@yahoo.com](mailto:nadineseger@yahoo.com). Editorial group: Cochrane Neonatal Group (HM-NEONATAL)

### Referencias

(\* indica la publicación principal del estudio)

#### Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

##### Chen 1990 {published data only}

Chen JY. Exogenous surfactant for treatment of respiratory distress syndrome in premature infants. *Journal of the Formosan Medical Association* 1990; **89**: 110-4.

##### European 1988 {published data only}

Collaborative European Multicenter Study Group. Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: an international randomized clinical trial. *Pediatrics* 1988; **82**: 683-91.

Robertson B, Curstedt T, Tubman R, Strayer D, Berggren P, Kok J, Koppe J, van Sonderen L, Halliday H, McClure G, et al: A 2-year follow-up of babies enrolled in a European multicentre trial of porcine surfactant replacement for severe neonatal respiratory distress syndrome. Collaborative European Multicenter Study Group. *European Journal of Pediatrics* 1992; **151**(5): 372-6.

##### Fujiwara 1990 {published data only}

Fujiwara T, Konishi M, Chida S, Okuyama K, Ogawa Y, Takeuchi Y, Nishida H, Kito H, Fujimura M, Nakamura H, Hashimoto T, et al. Surfactant replacement therapy with a single postventilatory dose of a reconstituted bovine surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome: final analysis of a multicenter, double-blind, randomized trial and comparison with similar trials. *Pediatrics* 1990; **86**: 753-64.

**Gitlin 1987 {published data only}**

Gitlin JD, Soll RF, Parad RB, Horbar JD, Feldman HA, Lucey JF, Taeusch HW. Randomized controlled trial of exogenous surfactant for the treatment of hyaline membrane disease. *Pediatrics* 1987; **79**: 31-7.

Ware J, Taeusch HW, Soll RF, McCormick MC. Health and developmental outcomes of a surfactant controlled trial: follow-up at 2 years. *Pediatrics* 1990; **85**(6): 1103-7.

**Gortner 1990 {published data only}**

Gortner L, Bernsau U, Hellwege HH, Hieronimi G, Jorch G, Reiter HL. A multicenter randomized controlled clinical trial of bovine surfactant for prevention of respiratory distress syndrome. *Lung* 1990; **168**(Suppl): 864-9.

Gortner L, Bartmann P, Pohlandt F, Bernsau U, Porz F, Hellwege HH, Seitz RC, Hieronimi G, Bremer C, Jorch G, et al. Early treatment of respiratory distress syndrome with bovine surfactant in very preterm infants: A multicenter controlled clinical trial. *Pediatric Pulmonology* 1992; **14**(1): 4-9.

**Hallman 1985 {published data only}**

Hallman M, Merritt TA, Jarvenpaa AL, Boynton B, Mannino F, Gluck L, Moore T, Edwards D. Exogenous human surfactant for treatment of severe respiratory distress syndrome: a randomized prospective clinical trial. *Journal of Pediatrics* 1985; **106**: 963-9.

Vaucher YE, Merritt TA, Hallman M, Jarvenpaa AL, Telsey AM, Jones . Neurodevelopmental and respiratory outcome in early childhood after human surfactant treatment. *American Journal of Diseases of Children* 1988; **142**: 927-30.

**Horbar 1989 {published data only}**

Horbar JD, Soll RF, Sutherland JM, Kotagal U, Philip AG, Kessler DL, Little GA, Edwards WH, Vidyasagar D, Raju TN, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of surfactant therapy for respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine* 1989; **320**: 959-65.

**Horbar 1990 {published data only}**

Horbar JD, Soll RF, Schachinger H, Kewitz G, Versmold HT, Lindner W, Duc G, Mieth D, Linderkamp O, Zilow EP, et al. A European multicenter randomized controlled trial of single dose surfactant therapy for idiopathic respiratory distress syndrome. *European Journal of Pediatrics* 1990; **149**: 416-23.

**Lang 1990 {published data only}**

Lang MJ, Hall RT, Reddy NS, Kurth CG, Merritt TA. A controlled trial of human surfactant replacement therapy for severe respiratory distress syndrome in very low birthweight infants. *Journal of Pediatrics* 1990; **116**: 295-300.

**Liechty 1991 {published data only}**

Liechty EA, Donovan E, Purohit D, Gilhooly J, Feldman B, Noguchi A, Denson SE, Sehgal SS, Gross I, Stevens D, et al. Reduction of neonatal mortality after multiple doses of bovine surfactant in low birth weight neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1991; **88**: 19-28.

Survanta Multidose Study Group. Two-year follow-up of infants treated for neonatal respiratory distress syndrome with bovine surfactant. *J Pediatr* 1994 1994; **124**: 962-967.

**Raju 1987 {published data only}**

Raju TN, Vidyasagar D, Bhat R, Sobel D, McCulloch KM, Anderson M, Maeta H, Levy PS, Furner S. Double-blind controlled trial of single-dose treatment with bovine surfactant in severe hyaline membrane disease. *Lancet* 1987; **1**: 651-6.

**Soll 1988 {published data only}**

Soll RF, et al. European study of single dose surfactant TA (STA) for treatment of respiratory distress syndrome (RDS). *Pediatr Res* 1988; **23**: 525A.

**Svenningsen 1987 {published data only}**

Svenningsen N, Robertson B, Andreason B, Berggren P, Jonson B, Lindroth M. Endotracheal administration of surfactant in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine* 1987; **15**(10): 918.

**Referencias de los estudios excluidos de esta revisión**

**Buky 1990 {published data only}**

Buky B, Devai G, Varady E, Rozsavolgyi A, Kovach I, Kovacs A, Jancso G, Waldinger K, Gorgenyi A, Zsolnai B, et al. Treatment of severe hyaline membrane disease with surfactant (Curosurf). A collaborative clinical study. *Acta Paediatrica Hungarica* 1990; **30**: 351-65.

**Dolfin 1994 {published data only}**

Dolfin T, Zamir C, Regev R, Ben Ari J, Wolach B. Effect of surfactant replacement therapy on the outcome of premature infants with respiratory distress syndrome. *Israel Journal of Medical Sciences* 1994; **30**: 267-70.

**Gortner 1992 German {published data only}**

Gortner L, Bartmann P, Bernsau U, Hellwege HH, Hieronimi G, Jorch G, Reiter HL, Versmold H. The effect of bovine surfactant in premature infants with respiratory distress syndrome: Results of an open, multicenter study. *Zeitschrift fur Geburtshilfe und Perinatologie* 1992; **196**: 159-64.

**Sanghvi 1998 {published data only}**

Sanghvi KP, Merchant RH. Single dose surfactant rescue therapy in neonatal respiratory distress syndrome. *Indian Pediatrics* 1998; **35**: 533-6.

**Speer 1988 {published data only}**

Speer CP, Harms K, Muller U, Schroter W, Curstedt T, Robertson B. Treatment of severe respiratory distress syndrome in the premature infant



with natural surfactant. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 1988; **136**: 65-70.

**Walti 1990 {published data only}**

Walti H, Relier JP, Huon C, Monset-Couchard M, Scemama M, De Gamarra E, Moriette G, Curstedt T, Robertson B. Treatment of severe hyaline membrane disease with a single-dose of natural exogenous surfactant of porcine origin. A randomized trial: immediate effects and outcome at 28 days of life. *Archives Francaises de Pediatrie* 1990; **47**(5): 329-34.

### Referencias adicionales

**Chu 1967**

Chu J, Clements JA, Cotten E, Klaus MH, Sweet AY, Tooley WH. Neonatal pulmonary ischemia. *Pediatrics* 1967; **40 Suppl**: 709-82.

**Enhoring 1972**

Enhoring G, Robertson B. Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics* 1972; **50**: 58-66.

**Fujiwara 1980**

Fujiwara T, Maeta H, Chida S, et al. Artificial surfactant in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; **1**: 55-9.

**Hawgood 1985**

Hawgood S, Benson BJ, Hamilton Jr RL. Effects of surfactant-associated proteins and calcium ions on the structure and surface activity of lung surfactant lipids. *Biochemistry* 1985; **24**: 184-90.

**Jobe 1993**

Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *New England Journal of Medicine* 1993; **328**: 861-8.

**Pfister 2007**

Pfister RH, Soll RF, Wiswell T. Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. [DOI: [10.1002/14651858.CD006069.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006069.pub3)]

**Possmayer 1990**

Possmayer F. The role of surfactant-associated proteins. *American Review of Respiratory Disease* 1990; **142**: 749-52.

**Robillard 1964**

Robillard E, Alarie Y, Dagenais-Perusse P, Baril E, Guilbeault A. Micro-aerosol administration of synthetic dipalmitoyl lecithin in the respiratory distress syndrome: A preliminary report. *Canadian Medical Association Journal* 1964; **90**: 55-7.

**Schurch 1992**

Schurch S, Possmayer F, Cheng S, Cockshutt AM. Pulmonary SP-A enhances adsorption and appears to induce surface sorting of lipid extract surfactant. *American Journal of Physiology* 1992; **263**: L210-8.

**Soll 1997a**

Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1997, Issue 4. [DOI: [10.1002/14651858.CD000511](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000511)]

**Soll 1998a**

Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 2. [DOI: [10.1002/14651858.CD001079](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001079)]

**Soll 1998b**

Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 3. [DOI: [10.1002/14651858.CD001149](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001149)]

**Soll 2001a**

Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. [DOI: [10.1002/14651858.CD000144](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000144)]

**Soll 2001b**

Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. [DOI: [10.1002/14651858.CD000510](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000510)]

**Stevens 2007**

Stevens TP, Blennow M, Myers EH, Soll R. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. [DOI: [10.1002/14651858.CD003063.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003063.pub3)]

**Witsett 1995**

Whitsett JA, Nogee LM, Weaver TE, Horowitz AD. Human surfactant protein B: structure, function, regulation, and genetic disease. *Physiological Reviews* 1995; **75**: 749-57.

**Wright 1997**

Wright JR. Immunomodulatory functions of surfactant. *Physiological Reviews* 1997; **77**: 931-62.

**Yost 1999**

Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of*

## Tablas

## Características de los estudios

## Características de los estudios incluidos [ordenados por ID del estudio]

## Chen 1990

---

Methods	<p>Randomized</p> <p>Single center</p> <p>Blinding of randomization: Not described</p> <p>Blinding of intervention: Not described</p> <p>Complete Follow-up: Short-term: Yes; Long-term: No</p> <p>Blinding of outcome measurement: Not described</p> <p>Stratification: No</p>
Participants	<p>Participants: Premature neonates</p> <p>Birthweight between 900 and 1950 g</p> <p>Clinical and radiological findings consistent with RDS</p> <p>Surfactant deficiency based on Pattle's micro-bubble stability test or shake test</p> <p>Mechanical ventilation</p>
Interventions	<p>Intervention: beractant [Surfactant TA (120mg/kg)] versus air placebo</p> <p>Single dose</p> <p>Infants Randomized:</p> <p>Surfactant TA = 9; Control = 9</p>
Outcomes	<p>PRIMARY OUTCOMES:</p> <p>Oxygenation</p> <p>Need for ventilatory support</p> <p>SECONDARY OUTCOMES:</p> <p>Bronchopulmonary dysplasia</p> <p>Pulmonary interstitial emphysema</p> <p>Pneumothorax</p> <p>Patent ductus arteriosus</p> <p>Mortality</p>

Notes

## European 1988

Methods	<p>Randomized</p> <p>Multicenter</p> <p>Blinding of randomization: Yes (sealed envelopes)</p> <p>Blinding of intervention: No</p> <p>Complete Follow-up: Short-term: Yes; Long-term: Yes (reported by Collaborative European Multicenter Study Group 1992: Neurological assessment and examination at 1 and 2 years corrected age; formal developmental assessment using the Griffiths Scale was performed as possible)</p> <p>Blinding of outcome measurement: Not reported</p> <p>Stratification: Based on birthweight</p>
Participants	<p>Participants: Neonates</p> <p>Birthweight between 700 and 2000 gm</p> <p>Clinical and radiological findings consistent with RDS</p> <p>Requiring assisted ventilation</p> <p>FiO<sub>2</sub> ≥ 0.6</p> <p>No complicating disease</p> <p>No prolonged rupture of membranes</p> <p>No intraventricular hemorrhage of grade III to IV at randomization</p> <p>No birth asphyxia as indicated by early onset seizures</p> <p>No major congenital anomalies (including chromosomal aberrations, cardiovascular malformations, Potter syndrome, myelomeningocele)</p> <p>No streptococcal infection (gastric aspirates tested)</p> <p>Treated with surfactant/placebo between 2 and 15 hours of life</p>
Interventions	<p>Intervention: poractant (Curosurf) 200 mg/kg</p> <p>Single dose</p> <p>No placebo was administered</p> <p>Infants Randomized: Curosurf = 77; Control = 69</p>
Outcomes	<p>PRIMARY OUTCOMES:</p> <p>Oxygenation</p> <p>Duration of artificial ventilation</p> <p>Neonatal mortality</p> <p>SECONDARY OUTCOMES:</p> <p>Pulmonary function in terms of oxygenation, ventilation and compliance</p> <p>Intracerebral hemorrhage</p> <p>Patent ductus arteriosus</p> <p>Pulmonary interstitial emphysema</p> <p>Pneumothorax</p> <p>Bronchopulmonary dysplasia</p>

## Notes

## Fujiwara 1990

Methods	<p>Randomized</p> <p>Multicenter</p> <p>Blinding of randomization: Yes (opaque, sealed envelopes)</p> <p>Blinding of intervention: Yes (drug administration team)</p> <p>Complete Follow-up: Short-term: Yes; Long-term: No</p> <p>Blinding of outcome measurement: Yes</p> <p>Stratification: Based on birthweight</p>
Participants	<p>Participants: premature neonates</p> <p>Birthweight between 750 and 1749 g</p> <p>Clinical and radiological findings consistent with RDS</p> <p>Surfactant deficiency based on micro-bubble rating test</p> <p>Assisted ventilation</p> <p>Mean airway pressure &gt; 7 cm H<sub>2</sub>O after initial stabilization</p> <p>FiO<sub>2</sub> &gt; 0.4 after initial stabilization</p> <p>Admission within 6 hours of birth with arterial line within 8 hours of birth</p> <p>No IVH &gt; Grade II on initial CUS</p> <p>No PIE &gt; Grade II or pneumothorax on initial CXR</p> <p>No congenital infection</p> <p>No congenital heart disease</p> <p>No multiple malformation or status deemed incompatible with life</p>
Interventions	<p>Infants randomized:</p> <p>Surfactant TA = 54</p> <p>Control = 46</p> <p>Interventions: Intratracheal surfactant TA (100 mg phospholipid/kg) or air placebo (4 ml/kg)</p> <p>No repeat doses were given</p>
Outcomes	<p>PRIMARY OUTCOME:</p> <p>Severity of RDS based on ventilatory index (VI) and radiographic findings</p> <p>SECONDARY OUTCOMES:</p> <p>Bronchopulmonary dysplasia</p> <p>Pulmonary interstitial emphysema</p> <p>Pneumothorax</p> <p>Intracranial hemorrhage</p> <p>Patent ductus arteriosus</p>

Mortality

Notes

---

**Gitlin 1987**

---

Methods	<p>Randomized</p> <p>Multicenter</p> <p>Blinding of randomization: Yes (sealed envelopes)</p> <p>Blinding of intervention: No</p> <p>Complete Follow-up: Short-term: Yes; Long-term: Yes (reported by Ware 1990: Examination, history review and cognitive/motor assessment using Bayley Scales of Development at 11-13 and 23-25 months corrected age)</p> <p>Stratification: No</p>
Participants	<p>Neonates</p> <p>Birthweight between 1000-1500 g (appropriate for gestational age)</p> <p>Clinical and radiological findings consistent with RDS</p> <p>Assisted ventilation</p> <p>FiO<sub>2</sub> &gt; 0.4 to maintain arterial PaO<sub>2</sub> &gt; 50 mm Hg</p> <p>Treated by 8 hours of life</p>
Interventions	<p>Intervention: Surfactant TA (100mg/kg) versus sterile saline</p> <p>Single dose</p> <p>Infants Randomized: Surfactant TA = 18; Control = 23</p>
Outcomes	<p>PRIMARY OUTCOMES:</p> <p>Oxygenation</p> <p>Mean airway pressure required</p> <p>SECONDARY OUTCOMES:</p> <p>Days FiO<sub>2</sub> &gt; 0.4</p> <p>Days in oxygen</p> <p>Days to extubation</p> <p>Bronchopulmonary dysplasia</p> <p>Mortality</p> <p>Pulmonary interstitial emphysema</p> <p>Pneumothorax</p> <p>Intracranial hemorrhage</p> <p>Hydrocephalus</p> <p>Patent ductus arteriosus</p> <p>Necrotizing enterocolitis</p> <p>Retinopathy of prematurity</p>



## Notes

---

**Gortner 1990**


---

Methods Randomized

Multicenter

Blinding of randomization: Yes (random permuted blocks)

Blinding of intervention: Yes (dosing investigator)

Complete Follow-up: Short-term: Yes; Long-term: No

Blinding of outcome measurement: Yes

Stratification: Based on gestational age

Participants Neonates

Gestational age 25 to 30 weeks

assisted ventilation

age  $\leq$  1 hour of life

No congenital bacterial sepsis or pneumonia

No oligohydramnios for more than 3 weeks

No major congenital malformations

Interventions SF-RI (bovine lung extract) (50mg/kg) vs. saline

Multiple doses: Retreatment with identical doses if  $FiO_2 > 0.5$  or PIP  $> 22$  cm  $H_2O$  for infants 25-26 weeks, 25 cm  $H_2O$  for infants 27-28 weeks and 28 cm  $H_2O$  for infants 29-30 weeks GA

Infants Randomized: Bovine surfactant = 34; Control = 35

Outcomes PRIMARY OUTCOMES:

Oxygenation

Ventilatory support

SECONDARY OUTCOMES:

Bronchopulmonary dysplasia

Pulmonary interstitial emphysema

Pneumothorax/ air leak syndrome

Intracranial hemorrhage

Patent ductus arteriosus

Necrotizing enterocolitis

Nosocomial infections

Notes **Participants**

---

**Hallman 1985**

---

Methods	<p>Randomized</p> <p>Bicenter</p> <p>Blinding of randomization: Yes (sealed envelopes)</p> <p>Blinding of intervention: No</p> <p>Complete Follow-up: Short-term: Yes; Long-term: Yes (reported by Vaucher 1988: Assessments at 6-8, 12, 18 and 24 months corrected age, as well as at 36 and 48 months chronological age. Examinations were performed using the Amiel-Tison at 12 months, the Knoblauch-Gesell Developmental Screening Inventory, the Bayley Scales of Infant Development, or Griffith's scale at 12-36 months, and the Stanford-Binet test at 36-48 months)</p> <p>Blinding of outcome measurement: No</p> <p>Stratification: No</p>
Participants	<p>Neonates</p> <p>Birthweight <math>\leq</math> 1500 g</p> <p>Clinical and radiological findings consistent with severe RDS</p> <p><math>FiO_2 \geq 0.6</math> to sustain <math>PaO_2 \geq 50</math> torr</p> <p>Intermittent mandatory ventilation with PIP 18-25 cm H<sub>2</sub>O, PEEP 2-4 cm H<sub>2</sub>O, and ventilatory rates 30 to 40 cpm, with resulting mean airway pressure of 8-10 cm H<sub>2</sub>O within 6 hours of life</p> <p>Phospholipid analysis consistent with lung immaturity (retrospective)</p> <p>Absence of bacteria on gram stain of tracheal aspirate</p> <p>age <math>\leq</math> ten hours of life</p>
Interventions	<p>Human Amniotic Fluid Surfactant Extract (60 mg/kg, 60mg minimum dose)</p> <p>Multiple dose: retreatment was possible if <math>FiO_2</math> was 0.5 to 0.8 in order to maintain <math>PaO_2 &gt; 50</math> torr</p> <p>No placebo was administered</p> <p>Infants Randomized: Human Surfactant = 22; Control = 23</p>
Outcomes	<p>PRIMARY OUTCOME:</p> <p>Pulmonary function</p> <p>SECONDARY OUTCOMES:</p> <p>Mortality</p> <p>Bronchopulmonary dysplasia</p> <p>Pulmonary interstitial emphysema</p> <p>Pneumothorax</p> <p>Intraventricular hemorrhage</p> <p>Patent ductus arteriosus</p> <p>Sepsis</p> <p>Retinopathy of prematurity</p> <p>Necrotizing enterocolitis</p>

Notes

---

---

**Horbar 1989**


---

Methods	<p>Randomized</p> <p>Multicenter</p> <p>Blinding of randomization: Yes (opaque, sealed envelopes)</p> <p>Blinding of intervention: Yes (Drug administration team)</p> <p>Complete Follow-up: Short-term: Yes; Long-term: Yes (reported by Survanta Multidose Study Group 1994: Data on clinical status were for surviving infants at hospital discharge and at 6, 12, and 24 months of adjusted age.)</p> <p>Blinding of outcome measurement: unclear (weaning of vent done by care team)</p> <p>Stratification: Based on birthweight</p>
Participants	<p>Neonates</p> <p>Birthweight between 750 and 1750 gm</p> <p>Birth at participating center</p> <p>Diagnosis of RDS between three and six hours of life based on clinical and radiographic findings</p> <p>Assisted ventilation</p> <p>FiO<sub>2</sub> ≥ 0.4 with arterial oxygen tension ≤ 10.6 kPa (80 mm Hg)</p> <p>Patent postductal arterial catheter</p> <p>Normal blood pressure</p> <p>Blood glucose level ≥ 2.2 mmol per liter (40 mg per deciliter)</p> <p>Absence of seizure at study entry</p> <p>No major congenital malformations</p> <p>No pulmonary air leak on initial chest x-ray</p> <p>No congenital infection</p>
Interventions	<p>Intratracheal administration of modified bovine surfactant extract (Survanta 4 ml/kg) or 4 ml/kg of air placebo.</p> <p>Infants Randomized: Survanta = 78; Control = 81</p>
Outcomes	<p>PRIMARY OUTCOMES:</p> <p>Ventilatory/oxygen requirement</p> <p>Mortality</p> <p>SECONDARY OUTCOMES:</p> <p>Bronchopulmonary dysplasia</p> <p>Pulmonary air leaks</p> <p>Periventricular/ intraventricular hemorrhage</p> <p>Patent ductus arteriosus</p> <p>Necrotizing enterocolitis</p>

Notes

---

**Horbar 1990**


---

<b>Methods</b>	<p>Randomized</p> <p>Multicenter</p> <p>Blinding of randomization: Yes (opaque, sealed envelopes)</p> <p>Blinding of intervention: Yes (dosing investigator)</p> <p>Complete Follow-up: Short-term: Yes; Long-term: No</p> <p>Blinding of outcome measurement: Yes</p> <p>Stratification: based on birthweight</p>
<b>Participants</b>	<p>Neonates</p> <p>Birthweight between 750 and 1750 gm</p> <p>Diagnosis of RDS between three and six hours of life based on clinical and radiographic findings</p> <p>Assisted ventilation</p> <p>FiO<sub>2</sub> ≥0.4</p> <p>Arterial catheter</p> <p>Normal blood pressure</p> <p>Blood glucose level ≥ 40 mg per deciliter</p> <p>Absence of seizure at study entry</p> <p>No major congenital malformations</p> <p>No pulmonary air leak on initial chest x-ray</p> <p>No maternal use of IV narcotics during pregnancy</p>
<b>Interventions</b>	<p>Intratracheal administration of modified bovine surfactant extract (Survanta 4 ml/kg) or 4 ml/kg of air placebo</p> <p>Infants Randomized: Survanta = 53; Control = 53</p>
<b>Outcomes</b>	<p>PRIMARY OUTCOMES:</p> <p>Ventilatory/oxygen requirement</p> <p>Mortality</p> <p>SECONDARY OUTCOME:</p> <p>Bronchopulmonary dysplasia</p> <p>Pulmonary air leaks</p> <p>Periventricular/ intraventricular hemorrhage</p> <p>Patent Ductus Arteriosus</p> <p>Necrotizing enterocolitis</p>

Notes

**Lang 1990**

---

Methods	Randomized  Bicenter  Blinding of randomization: Yes (sealed opaque envelopes)  Blinding of intervention: No  Complete Follow-up: Short-term: Yes; Long-term: No  Blinding of outcome measurement: Not reported  Stratification: No
Participants	Premature neonates  Gestational age 24 to 32 weeks  Birthweight $\leq 1500$ g  Severe RDS based on clinical and radiographic criteria  Intubation and mechanical ventilation  PIP $> 18$ cm H <sub>2</sub> O and FiO <sub>2</sub> $> 0.8$ needed to produce arterial oxygen pressure $> 15$ torr  No suspected pneumonia or sepsis  No major congenital malformations  No hydrops fetalis  No preexisting pulmonary leak  Age $\leq 12$ hours of life
Interventions	Human Amniotic Fluid Surfactant Extract 70 mg/kg (70 mg minimum dose)  Multiple doses: Retreatment dose given if FiO <sub>2</sub> $> 0.8$ , PIP increased $> 5$ cm H <sub>2</sub> O or MAP increased $> 2$ cm H <sub>2</sub> O in order to maintain PaO <sub>2</sub> $> 5$ torr.  No placebo was administered  Infants randomized: Human Surfactant = 29; Controls = 31
Outcomes	PRIMARY OUTCOME:  Mortality  SECONDARY OUTCOMES:  Bronchopulmonary dysplasia  Intraventricular hemorrhage  Patent ductus arteriosus  Retinopathy of prematurity  Pulmonary air leak  Pulmonary function
Notes	

---



Methods	<p>Randomized</p> <p>Multicenter</p> <p>Blinding of randomization: not reported</p> <p>Blinding of intervention: Yes (treatment administration team)</p> <p>Complete Follow-up: Short-term: yes; Long-term: No (pending)</p> <p>Blinding of outcome measurement: Yes</p> <p>Stratification: based on birthweight</p>
Participants	<p>Neonates</p> <p>Birthweight between 600 and 1750 g</p> <p>RDS</p> <p>Assisted ventilation</p> <p><math>FiO_2 \geq 0.4</math>, producing <math>PaO_2 \leq 10.6</math> kPa (80 mm Hg) between 1 and 6 hours of life</p> <p>Patent postductal arterial catheter</p> <p>Normotensive</p> <p>Normoglycemic</p> <p>Absence of seizure at study entry</p> <p>No major congenital malformations</p> <p>No pulmonary air leak on initial chest x-ray</p>
Interventions	<p>Intratracheal administration of modified bovine surfactant extract (Survanta 100 mg phospholipid/kg).</p> <p>Multiple dose: Repeat doses as clinically indicated -up to four doses total within the first 48 hrs of life</p> <p>No placebo was administered</p> <p>Infants Randomized: Survanta = 402; Control = 396</p>
Outcomes	<p>PRIMARY OUTCOMES:</p> <p>Ventilatory/oxygen requirement</p> <p>Mortality</p> <p>SECONDARY OUTCOMES:</p> <p>Bronchopulmonary dysplasia</p> <p>Pulmonary air leaks</p> <p>Periventricular/ intraventricular hemorrhage</p> <p>Patent ductus arteriosus</p> <p>Necrotizing enterocolitis</p>

Notes PRIMARY OUTCOMES:  
Ventilatory/oxygen requirement  
Mortality  
SECONDARY OUTCOMES:  
Bronchopulmonary dysplasia  
Pulmonary air leaks  
Periventricular/ intraventricular hemorrhage  
Patent ductus arteriosus  
Necrotizing enterocolitis

---

### Raju 1987

---

Methods Randomized

Single Center

Blinding of randomization: randomized stratification scheme

Blinding of intervention: Yes (Drug administration team)

Complete Follow-up: Short-term: Yes; Long-term: No

Blinding of outcome measurement: Yes

Stratification: based on gender and birthweight

Participants Neonates

Birthweight between 751-1750 g

Clinical and radiological findings consistent with severe RDS

Assisted ventilation

Minimum FiO<sub>2</sub> of 0.5 and 8 cm H<sub>2</sub>O mean airway pressure

Poor oxygenation with alveolar PO<sub>2</sub> ratio of 0.24

Age less than 6 hours

No major malformations

No karyotype abnormalities

Age less than 6 hours

No major malformations

No karyotype abnormalities

Interventions Intratracheal administration of modified bovine surfactant extract (surfactant TA 100 mg/kg in 3.3 ml of saline) or physiological saline (1 ml/kg with maximum dose of 1 ml)

Infants Randomized: Surfactant TA = 17; Control = 13

Outcomes PRIMARY OUTCOMES:

Mortality

Ventilatory course

SECONDARY OUTCOMES:

Bronchopulmonary dysplasia

Pulmonary interstitial emphysema

Pneumothorax

Intracranial hemorrhage

Patent ductus arteriosus

Apnea of prematurity

Necrotizing enterocolitis

Retinopathy of prematurity

Seizures

Age at discharge

Notes

---

**Soil 1988**

---

Methods Randomized

Multicenter

Blinding of randomization: Yes (opaque, sealed envelopes)

Blinding of intervention: Yes

Complete Follow-up: Short-term: Yes; Long-term: No

Blinding of outcome measurement: Yes

Stratification: based on birthweight

Participants Neonates

Birthweight between 750 and 1750 g

Diagnosis of RDS between three and six hours of life based on clinical and radiographic findings

Assisted ventilation

FiO<sub>2</sub> ≥ 0.4

Arterial catheter

Normal blood pressure

Blood glucose level ≥ 40 mg per deciliter

Absence of seizure at study entry

No major congenital malformations

No pulmonary air leak on initial chest x-ray

No maternal use of IV narcotics during pregnancy

Interventions Intratracheal administration of modified bovine surfactant extract (Surfactant TA 100 mg/kg) or 4 ml/kg of air placebo

Infants Randomized (N 31): Surfactant TA = 17; Control = 14

Outcomes PRIMARY OUTCOMES:

Ventilatory/oxygen requirement

Mortality

SECONDARY OUTCOMES:

Bronchopulmonary dysplasia

Pulmonary air leaks

Periventricular/ intraventricular hemorrhage

Patent ductus arteriosus

Necrotizing enterocolitis

Notes

---

### Svenningsen 1987

---

Methods Randomized

Single Center

Blinding of randomization: Not described

Blinding of intervention: Yes (intervention blinded to pediatric radiologist)

Complete Follow-up: Short-term: Yes; Long-term: No

Blinding of outcome measurement: No

Stratification: No

Participants Very low birthweight neonates

Gestational age between 26 and 29 weeks

Assisted ventilation

FiO<sub>2</sub> > 0.6 for 3 hours or more, with IMV 60 breaths/min, I/E ratio 1:1, PEEP 2 cm H<sub>2</sub>O, PIP and FiO<sub>2</sub> adjusted to keep PaCO<sub>2</sub> at 25 to 50 torr and PaO<sub>2</sub> at 45 to 75 torr

Interventions porcine surfactant extract (Curosurf 200 mg/kg) vs. air

Infants Randomized: Surfactant = 4; Control = 4

Outcomes PRIMARY OUTCOME:

Oxygenation

SECONDARY OUTCOMES:

Mortality

Pneumothorax

Intracranial hemorrhage

Patent ductus arteriosus

## Notes

**Características de los estudios excluidos [ordenados por ID del estudio]**

Study	Reason for exclusion
Buky 1990	Buky and colleagues reported on the clinical efficacy of a poractant in 10 preterm newborn infants (birth weight 850-1850 g) artificially ventilated for severe hyaline membrane disease. Infants received a single dose of endotracheal poractant (200 mg/kg). The investigators reported rapid improvement of oxygenation. It is unclear whether these infants were randomly assigned to surfactant and if these infants were part of a larger multicenter randomized controlled trial.
Dolfin 1994	Dolfin and colleagues reported on the outcome of 31 preterm infants with moderate to severe neonatal respiratory distress syndrome (RDS) treated with surfactant compared to that of 74 preterm infants with RDS treated conventionally by positive pressure ventilation and supportive care. Infants were not randomly assigned to treatment groups. They reported a significant decrease in mortality resulting from surfactant treatment (36.6% in the untreated group vs. 12.9% in the surfactant-treated group). The incidence of pneumothorax was also lower in the surfactant treated group (42% vs. 13%).
Gortner 1992 German	Gortner and colleagues investigated the effects of a bovine surfactant (SF-RI 1, Alveofact) in a series of very low birth weight infants with established respiratory distress syndrome (RDS; definition: $FiO_2 \geq 0.6$ or peak inspiratory pressure greater than 22-28 cm H <sub>2</sub> O). Bovine surfactant (50 mg/kg) was administered intratracheally as a bolus, if the acute response was unsatisfactory ( $FiO_2$ greater than 0.5), further administrations of surfactant up to a maximum cumulative dose of 200 mg/kg were permitted. No formal control group was enrolled. One hundred and sixty-four VLBW infants (gestational age 28.0 +/- 2 wks; b.w. 1054 +/- 251 g; mean +/- SD) with a mean $FiO_2$ of 0.84 +/- 0.15 were enrolled in the study. Maximum improvement in oxygen requirements was observed 1/2 h post administration ( $FiO_2$ 0.53 +/- 0.22); incidence of complications during the neonatal period: pulmonary interstitial emphysema 26%, pneumothorax 10%, patent ductus arteriosus 37%, intracranial hemorrhage 47%. The overall survival rate was 61%, survival rate without bronchopulmonary dysplasia (BPD) was 47%.
Sanghvi 1998	Case series utilizing a variety of surfactant preparations in mechanically ventilated inborn infants with RDS.
Speer 1988	Speer and colleagues treated 14 preterm infants with severe respiratory distress syndrome (birthweight 1170 +/- 369 g) with a single dose of poractant (Curosurf, 200 mg/kg). Outcome data were compared with matched controls (birthweight 1200 +/- 288 g, n = 20) (not assigned by randomization). Treated infants showed improved oxygenation and gas exchange within minutes after surfactant application. Pneumothorax occurred in 7 of the 20 control infants (35%) but in none of the treated patients. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus (PDA) occurred more often in the surfactant group (50% vs. 30%). The incidence of PDA requiring treatment was the same in both groups. Occurrence of intracranial haemorrhage, bronchopulmonary dysplasia and retinopathy of prematurity was identical in both groups. Mortality was 25% in controls and 7% in treated babies.
Walti 1990	Walti and colleagues report on 30 preterm infants weighing 700 to 2000 g with severe HMD [mechanical ventilation and oxygen requirement ( $FiO_2$ ) greater than 60%] randomly allocated to porcine surfactant treatment (poractant) or control at 2 to 15 hours postnatal age. Eight of the 30 patients included in this group participated in a multicenter European trial and are reported in Collaborative European Multicenter Study Group 1988 (included in this review). The fifteen infants with mean gestational age (GA) of 29.5 weeks included in the treatment group, were treated at 8.6 hours of life with a single dose of 200 mg/kg poractant given intratracheally while 15 infants of mean GA 30 weeks formed the control group. Treated infants showed an immediate, dramatic and sustained improvement of oxygenation as reflected by increased $PaO_2/FiO_2$ and arterial to alveolar $PO_2$ ratios within 1 hour. Despite this early improvement obtained with poractant, the survival rate at 28 days of life and the incidence of associated HMD complications were not significantly modified.

**Figuras****Analysis 1.1****Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 1 Effect on Air Leak.****Analysis 1.1****Analysis 1.1.1**



**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 1 Effect on Air Leak, Subgroup 1 Bovine surfactant extract.**

**Analysis 1.1.1**

**Analysis 1.1.2**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 1 Effect on Air Leak, Subgroup 2 Modified bovine surfactant extract.**

**Analysis 1.1.2**

**Analysis 1.1.3**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 1 Effect on Air Leak, Subgroup 3 Porcine surfactant extract.**

**Analysis 1.1.3**

**Analysis 1.1.4**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 1 Effect on Air Leak, Subgroup 4 Human amniotic fluid surfactant extract.**

**Analysis 1.1.4**

**Analysis 1.2**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 2 Effect on Pneumothorax.**

**Analysis 1.2**

**Analysis 1.2.1**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 2 Effect on Pneumothorax, Subgroup 1 Bovine surfactant extract.**

**Analysis 1.2.1**

**Analysis 1.2.2**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 2 Effect on Pneumothorax, Subgroup 2 Modified bovine surfactant extract.**

**Analysis 1.2.2**

**Analysis 1.2.3**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 2 Effect on Pneumothorax, Subgroup 3 Porcine surfactant extract.**

**Analysis 1.2.3**

**Analysis 1.2.4**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 2 Effect on Pneumothorax, Subgroup 4 Human amniotic fluid surfactant extract.**

**Analysis 1.2.4**

**Analysis 1.3**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 3 Effect on Pulmonary Interstitial**

## **Emphysema.**

### **Analysis 1.3**

#### **Analysis 1.3.1**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 3 Effect on Pulmonary Interstitial Emphysema, Subgroup 1 Bovine surfactant extract.**

### **Analysis 1.3.1**

#### **Analysis 1.3.2**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 3 Effect on Pulmonary Interstitial Emphysema, Subgroup 2 Modified bovine surfactant extract.**

### **Analysis 1.3.2**

#### **Analysis 1.3.3**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 3 Effect on Pulmonary Interstitial Emphysema, Subgroup 3 Porcine surfactant extract.**

### **Analysis 1.3.3**

#### **Analysis 1.3.4**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 3 Effect on Pulmonary Interstitial Emphysema, Subgroup 4 Human amniotic fluid surfactant extract.**

### **Analysis 1.3.4**

#### **Analysis 1.4**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 4 Effect on Pulmonary Hemorrhage.**

### **Analysis 1.4**

#### **Analysis 1.4.2**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 4 Effect on Pulmonary Hemorrhage, Subgroup 2 Modified bovine surfactant extract.**

### **Analysis 1.4.2**

#### **Analysis 1.5**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 5 Effect on Patent Ductus Arteriosus.**

### **Analysis 1.5**

#### **Analysis 1.5.1**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 5 Effect on Patent Ductus Arteriosus, Subgroup 1 Bovine surfactant extract.**

### **Analysis 1.5.1**

#### **Analysis 1.5.2**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 5 Effect on Patent Ductus Arteriosus, Subgroup 2 Modified bovine surfactant extract.**

**Analysis 1.5.2**

**Analysis 1.5.3**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 5 Effect on Patent Ductus Arteriosus, Subgroup 3 Porcine surfactant extract.**

**Analysis 1.5.3**

**Analysis 1.5.4**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 5 Effect on Patent Ductus Arteriosus, Subgroup 4 Human amniotic fluid surfactant extract.**

**Analysis 1.5.4**

**Analysis 1.6**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 6 Effect on Necrotizing Enterocolitis.**

**Analysis 1.6**

**Analysis 1.6.1**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 6 Effect on Necrotizing Enterocolitis, Subgroup 1 Bovine surfactant extract.**

**Analysis 1.6.1**

**Analysis 1.6.2**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 6 Effect on Necrotizing Enterocolitis, Subgroup 2 Modified bovine surfactant extract.**

**Analysis 1.6.2**

**Analysis 1.6.4**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 6 Effect on Necrotizing Enterocolitis, Subgroup 4 Human amniotic fluid surfactant extract.**

**Analysis 1.6.4**

**Analysis 1.7**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 7 Effect on Sepsis.**

**Analysis 1.7**

**Analysis 1.7.1**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 7 Effect on Sepsis, Subgroup 1 Bovine surfactant extract.**

**Analysis 1.7.1**

**Analysis 1.7.2**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 7 Effect on Sepsis, Subgroup 2 Modified bovine surfactant extract.**

**Analysis 1.7.2**

#### Analysis 1.7.4

Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 7 Effect on Sepsis, Subgroup 4 Human amniotic fluid surfactant extract.

Analysis 1.7.4

#### Analysis 1.8

Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 8 Effect on Periventricular/Intraventricular Hemorrhage.

Analysis 1.8

#### Analysis 1.8.1

Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 8 Effect on Periventricular/Intraventricular Hemorrhage, Subgroup 1 Bovine surfactant extract.

Analysis 1.8.1

#### Analysis 1.8.2

Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 8 Effect on Periventricular/Intraventricular Hemorrhage, Subgroup 2 Modified bovine surfactant extract.

Analysis 1.8.2

#### Analysis 1.8.3

Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 8 Effect on Periventricular/Intraventricular Hemorrhage, Subgroup 3 Porcine surfactant extract.

Analysis 1.8.3

#### Analysis 1.8.4

Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 8 Effect on Periventricular/Intraventricular Hemorrhage, Subgroup 4 Human amniotic fluid surfactant extract.

Analysis 1.8.4

#### Analysis 1.9

Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 9 Effect on Severe Periventricular/ Intraventricular Hemorrhage.

Analysis 1.9

#### Analysis 1.9.1

Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 9 Effect on Severe Periventricular/ Intraventricular Hemorrhage, Subgroup 1 Bovine surfactant extract.

Analysis 1.9.1

#### Analysis 1.9.2

Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 9 Effect on Severe Periventricular/ Intraventricular Hemorrhage, Subgroup 2 Modified bovine surfactant extract.

Analysis 1.9.2

**Analysis 1.9.3**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 9 Effect on Severe Periventricular/ Intraventricular Hemorrhage, Subgroup 3 Porcine surfactant extract.**

Analysis 1.9.3

**Analysis 1.9.4**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 9 Effect on Severe Periventricular/ Intraventricular Hemorrhage, Subgroup 4 Human amniotic fluid surfactant extract.**

Analysis 1.9.4

**Analysis 1.10**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 10 Effect of Bronchopulmonary Dysplasia.**

Analysis 1.10

**Analysis 1.10.1**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 10 Effect of Bronchopulmonary Dysplasia, Subgroup 1 Bovine surfactant extract.**

Analysis 1.10.1

**Analysis 1.10.2**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 10 Effect of Bronchopulmonary Dysplasia, Subgroup 2 Modified bovine surfactant extract.**

Analysis 1.10.2

**Analysis 1.10.3**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 10 Effect of Bronchopulmonary Dysplasia, Subgroup 3 Porcine surfactant extract.**

Analysis 1.10.3

**Analysis 1.10.4**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 10 Effect of Bronchopulmonary Dysplasia, Subgroup 4 Human amniotic fluid surfactant extract.**

Analysis 1.10.4

**Analysis 1.11**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 11 Effect on Neonatal Mortality.**

Analysis 1.11

**Analysis 1.11.2**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 11 Effect on Neonatal Mortality, Subgroup 2 Modified bovine surfactant extract.**

Analysis 1.11.2

**Analysis 1.11.3**



**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 11 Effect on Neonatal Mortality, Subgroup 3 Porcine surfactant extract.**

**Analysis 1.11.3**

**Analysis 1.11.4**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 11 Effect on Neonatal Mortality, Subgroup 4 Human amniotic fluid surfactant extract.**

**Analysis 1.11.4**

**Analysis 1.12**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 12 Effect on Mortality Prior to Hospital Discharge.**

**Analysis 1.12**

**Analysis 1.12.1**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 12 Effect on Mortality Prior to Hospital Discharge, Subgroup 1 Bovine surfactant extract.**

**Analysis 1.12.1**

**Analysis 1.12.2**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 12 Effect on Mortality Prior to Hospital Discharge, Subgroup 2 Modified bovine surfactant extract.**

**Analysis 1.12.2**

**Analysis 1.12.4**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 12 Effect on Mortality Prior to Hospital Discharge, Subgroup 4 Human amniotic fluid surfactant extract.**

**Analysis 1.12.4**

**Analysis 1.13**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 13 Effect on Reported Mortality.**

**Analysis 1.13**

**Analysis 1.13.1**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 13 Effect on Reported Mortality, Subgroup 1 Bovine surfactant extract.**

**Analysis 1.13.1**

**Analysis 1.13.2**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 13 Effect on Reported Mortality, Subgroup 2 Modified bovine surfactant extract.**

**Analysis 1.13.2**

**Analysis 1.13.3**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 13 Effect on Reported Mortality, Subgroup 3**

**Porcine surfactant extract.**

**Analysis 1.13.3**

**Analysis 1.13.4**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 13 Effect on Reported Mortality, Subgroup 4 Human amniotic fluid surfactant extract.**

**Analysis 1.13.4**

**Analysis 1.14**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 14 Effect on Bronchopulmonary Dysplasia or Death.**

**Analysis 1.14**

**Analysis 1.14.1**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 14 Effect on Bronchopulmonary Dysplasia or Death, Subgroup 1 Bovine surfactant extract.**

**Analysis 1.14.1**

**Analysis 1.14.2**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 14 Effect on Bronchopulmonary Dysplasia or Death, Subgroup 2 Modified bovine surfactant extract.**

**Analysis 1.14.2**

**Analysis 1.14.3**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 14 Effect on Bronchopulmonary Dysplasia or Death, Subgroup 3 Porcine surfactant extract.**

**Analysis 1.14.3**

**Analysis 1.14.4**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 14 Effect on Bronchopulmonary Dysplasia or Death, Subgroup 4 Human amniotic fluid surfactant extract.**

**Analysis 1.14.4**

**Analysis 1.15**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 15 Effect on Retinopathy of Prematurity.**

**Analysis 1.15**

**Analysis 1.15.2**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 15 Effect on Retinopathy of Prematurity, Subgroup 2 Modified bovine surfactant extract.**

**Analysis 1.15.2**

**Analysis 1.15.4**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 15 Effect on Retinopathy of Prematurity, Subgroup 4 Human amniotic fluid surfactant extract.**

**Analysis 1.15.4**

**Analysis 1.16**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 16 Effect on Severe Retinopathy of Prematurity.**

**Analysis 1.16**

**Analysis 1.16.2**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 16 Effect on Severe Retinopathy of Prematurity, Subgroup 2 Modified bovine surfactant extract.**

**Analysis 1.16.2**

**Analysis 1.16.4**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 16 Effect on Severe Retinopathy of Prematurity, Subgroup 4 Human amniotic fluid surfactant extract.**

**Analysis 1.16.4**

**Analysis 1.17**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 17 Effect on Cerebral Palsy.**

**Analysis 1.17**

**Analysis 1.17.3**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 17 Effect on Cerebral Palsy, Subgroup 3 Porcine surfactant extract.**

**Analysis 1.17.3**

**Analysis 1.18**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 18 Effect on visual impairment in survivors.**

**Analysis 1.18**

**Analysis 1.18.2**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 18 Effect on visual impairment in survivors, Subgroup 2 Modified bovine surfactant extract.**

**Analysis 1.18.2**

**Analysis 1.18.3**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 18 Effect on visual impairment in survivors, Subgroup 3 Porcine surfactant extract.**

**Analysis 1.18.3**

**Analysis 1.19**

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 19 Effect on major neurodevelopmental disability in survivors.**

**Analysis 1.19**

### Analysis 1.19.3

**Comparison 1 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (all infants), Outcome 19 Effect on major neurodevelopmental disability in survivors, Subgroup 3 Porcine surfactant extract.**

Analysis 1.19.3

### Analysis 2.1

**Comparison 2 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants <1000g), Outcome 1 Effect of Bronchopulmonary Dysplasia.**

Analysis 2.1

### Analysis 2.1.1

**Comparison 2 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants <1000g), Outcome 1 Effect of Bronchopulmonary Dysplasia, Subgroup 1 Modified bovine surfactant extract.**

Analysis 2.1.1

### Analysis 2.2

**Comparison 2 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants <1000g), Outcome 2 Effect on Neonatal Mortality.**

Analysis 2.2

### Analysis 2.2.1

**Comparison 2 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants <1000g), Outcome 2 Effect on Neonatal Mortality, Subgroup 1 Modified bovine surfactant extract.**

Analysis 2.2.1

### Analysis 2.3

**Comparison 2 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants <1000g), Outcome 3 Effect on Reported Mortality.**

Analysis 2.3

### Analysis 2.3.1

**Comparison 2 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants <1000g), Outcome 3 Effect on Reported Mortality, Subgroup 1 Modified bovine surfactant extract.**

Analysis 2.3.1

### Analysis 2.3.2

**Comparison 2 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants <1000g), Outcome 3 Effect on Reported Mortality, Subgroup 2 Porcine surfactant extract.**

Analysis 2.3.2

### Analysis 2.4

**Comparison 2 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants <1000g), Outcome 4 Effect on Bronchopulmonary Dysplasia or Death.**

Analysis 2.4

### Analysis 2.4.1

**Comparison 2 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants <1000g), Outcome 4 Effect on Bronchopulmonary**

**Dysplasia or Death, Subgroup 1 Modified bovine surfactant extract.**

**Analysis 2.4.1**

**Analysis 3.1**

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 1 Effect on Pneumothorax.**

**Analysis 3.1**

**Analysis 3.1.1**

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 1 Effect on Pneumothorax, Subgroup 1 Modified bovine surfactant extract.**

**Analysis 3.1.1**

**Analysis 3.1.2**

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 1 Effect on Pneumothorax, Subgroup 2 Porcine surfactant extract.**

**Analysis 3.1.2**

**Analysis 3.2**

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 2 Effect on Pulmonary Interstitial Emphysema.**

**Analysis 3.2**

**Analysis 3.3**

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 3 Effect on Pulmonary Hemorrhage.**

**Analysis 3.3**

**Analysis 3.3.1**

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 3 Effect on Pulmonary Hemorrhage, Subgroup 1 Modified bovine surfactant extract.**

**Analysis 3.3.1**

**Analysis 3.4**

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 4 Effect on Patent Ductus Arteriosis.**

**Analysis 3.4**

**Analysis 3.4.1**

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 4 Effect on Patent Ductus Arteriosis, Subgroup 1 Modified bovine surfactant extract.**

**Analysis 3.4.1**

**Analysis 3.4.2**

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 4 Effect on Patent Ductus Arteriosis, Subgroup 2 Porcine surfactant extract.**

**Analysis 3.4.2**

**Analysis 3.5**

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 5 Effect on Necrotizing Enterocolitis.**

**Analysis 3.5**

**Analysis 3.5.1**

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 5 Effect on Necrotizing Enterocolitis, Subgroup 1 Modified bovine surfactant extract.**

**Analysis 3.5.1**

**Analysis 3.6**

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 6 Effect on Sepsis.**

**Analysis 3.6**

**Analysis 3.6.1**

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 6 Effect on Sepsis, Subgroup 1 Modified bovine surfactant extract.**

**Analysis 3.6.1**

**Analysis 3.7**

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 7 Effect on Periventricular/ Intraventricular Hemorrhage.**

**Analysis 3.7**

**Analysis 3.7.1**

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 7 Effect on Periventricular/ Intraventricular Hemorrhage, Subgroup 1 Modified bovine surfactant extract.**

**Analysis 3.7.1**

**Analysis 3.8**

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 8 Effect on Severe Periventricular/ Intraventricular Hemorrhage.**

**Analysis 3.8**

**Analysis 3.8.1**

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 8 Effect on Severe Periventricular/ Intraventricular Hemorrhage, Subgroup 1 Modified bovine surfactant extract.**

**Analysis 3.8.1**

**Analysis 3.9**

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 9 Effect on Bronchopulmonary Dysplasia.**

**Analysis 3.9**

### Analysis 3.9.1

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 9 Effect on Bronchopulmonary Dysplasia, Subgroup 1 Modified bovine surfactant extract.**

Analysis 3.9.1

### Analysis 3.10

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 10 Effect on Neonatal Mortality.**

Analysis 3.10

### Analysis 3.10.1

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 10 Effect on Neonatal Mortality, Subgroup 1 Modified bovine surfactant extract.**

Analysis 3.10.1

### Analysis 3.11

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 11 Effect on Reported Mortality.**

Analysis 3.11

### Analysis 3.11.1

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 11 Effect on Reported Mortality, Subgroup 1 Modified bovine surfactant extract.**

Analysis 3.11.1

### Analysis 3.11.2

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 11 Effect on Reported Mortality, Subgroup 2 Porcine surfactant extract.**

Analysis 3.11.2

### Analysis 3.12

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 12 Effect on Bronchopulmonary Dysplasia or Death.**

Analysis 3.12

### Analysis 3.12.1

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 12 Effect on Bronchopulmonary Dysplasia or Death, Subgroup 1 Modified bovine surfactant extract.**

Analysis 3.12.1

### Analysis 3.13

**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 13 Effect on Retinopathy of Prematurity.**

Analysis 3.13

### Analysis 3.13.1



**Comparison 3 Animal derived surfactant extract treatment of RDS (infants  $\geq 1000$ g), Outcome 13 Effect on Retinopathy of Prematurity, Subgroup 1 Modified bovine surfactant extract.**

**Analysis 3.13.1**

---

Traducción realizada por el Centro Cochrane Iberoamericano.  
Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.