

Bienvenido a curosurf

Poractant Alfa

CUROSURF®



Clave SSA: 5335.01 y 5335.00

CUROSURF

Surfactante



Incidencia

¿Cómo se aplica?

¿Qué es SDR?

Parámetros

Parámetros

Ciclo



1.	Definición.....	02
2.	Incidencia.....	02
3.	Desarrollo Pulmonar.....	03
4.	Surfactante.....	04
	a) Composición.....	05
	b) Función.....	07
	c) Ciclo del surfactante.....	08
	d) Reciclado y activación.....	09
5.	Fisiopatología.....	10
6.	Cuadro clínico.....	11
7.	Diagnóstico Diferencial.....	12
8.	Tratamiento.....	12
	a) Prenatal.....	12
	b) Sala de labor.....	13
	c) Surfactante.....	13
9.	Dosis inicial: ¿Por qué 200 mg/Kg?.....	14
10.	Manejo Ventilatorio.....	16
	a) No invasivo.....	16
	b) Ventilación mecánica.....	16
11.	Metas de Gases sanguíneos, Parámetros ventilatorios iniciales.....	17
12.	Extubación.....	18
13.	Aplicación de Surfactante.....	18
14.	Referencias.....	20

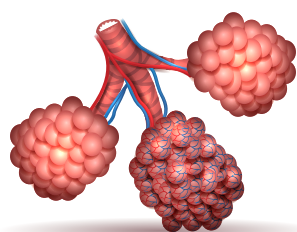


¿Qué es el Síndrome de Dificultad Respiratoria?

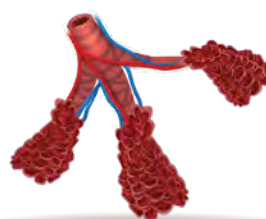
El Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) es un padecimiento que representa inmadurez en el desarrollo anatómico y funcional pulmonar^{1,2} que comprende:

1. Deficiencia del Surfactante, el cual impide el colapso alveolar y mantiene una capacidad residual funcional adecuada que permite el intercambio gaseoso (Figura 1).
2. Desarrollo progresivo de atelectasias.
3. Inadecuado intercambio gaseoso.

Figura 1.
Expansión alveolar en RN Sanos y con SDR



Alvéolos sanos con Surfactante y expansión normal



Alvéolos con SDR y déficit de Surfactante colapsados



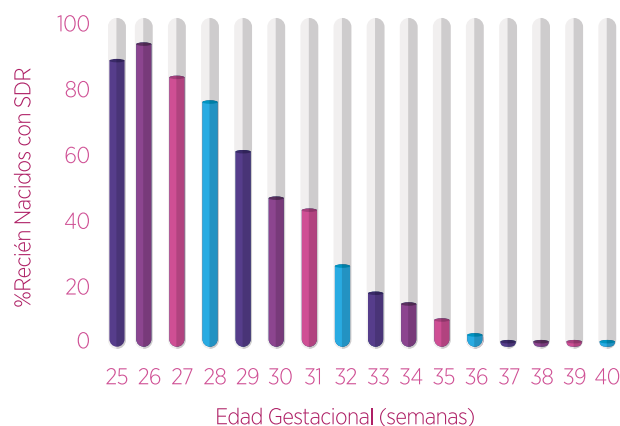
El SDR se debe a deficiencia de surfactante pulmonar^{1,2}.

Incidencia

El SDR afecta al 1% de todos los Recién Nacidos (RN) vivos³.

A menor edad gestacional, la severidad e incidencia del SDR aumentan¹ (Figura 2).

Figura 2.
Edad Gestacional e incidencia del SDR⁴



Esquema adaptado de referencia 4.

El SDR afecta al 6% de los pretérminos tardíos (34^{1/7}- 36^{6/7} semanas de gestación), de ellos el 45% requieren tratamiento con Surfactante⁵.

El SDR puede presentarse en RN > 37 semanas (6.4 a 7.8%) nacidos por cesárea⁶.

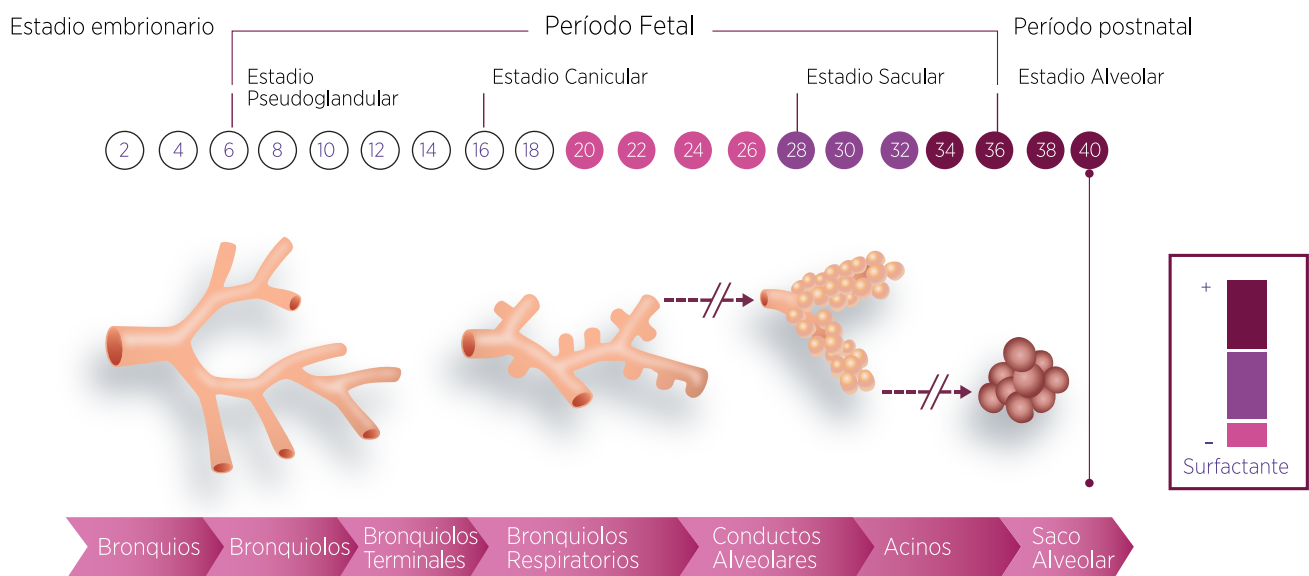
Desarrollo Pulmonar

El proceso de organogénesis pulmonar se caracteriza por una secuencia ordenada de eventos histológicos que se divide en cuatro estadios intrauterinos y un estadio postnatal⁷ (Figura 3).

Un pulmón funcional requiere⁸:

- Vías aéreas de conducción (bronquios, bronquiolos y acinos formados por bronquiolos respiratorios y ductos alveolares).
- Superficie extensa con una membrana delgada que permita el intercambio gaseoso.
- Red vascular que permita circulación sanguínea efectiva para un adecuado intercambio gaseoso.
- Surfactante que permita estabilidad alveolar, disminuya el trabajo respiratorio y contribuya a la defensa innata del huésped.

Figura 3.
Desarrollo Pulmonar e inicio de producción de Surfactante



Esquema adaptado de referencias 8 - 10.

Surfactante

La **producción del Surfactante** inicia a las 20 semanas de gestación y se detectan pequeñas cantidades hacia el 60% de la gestación (22 a 24 semanas de gestación)^{7,8}.

La **capa de surfactante que recubre el alvéolo constituye la barrera primaria de defensa** contra la entrada de patógenos en la mayor superficie corporal expuesta al medio ambiente⁹.

El Surfactante es un macroagregado altamente organizado, compuesto por 90 a 92% de fosfolípidos y por 8 a 10% de proteínas.¹¹ (Figura 4)

Los **fosfolípidos más abundantes son la fosfatidilcolina (PC > 60%) y la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC 40%)**⁹.

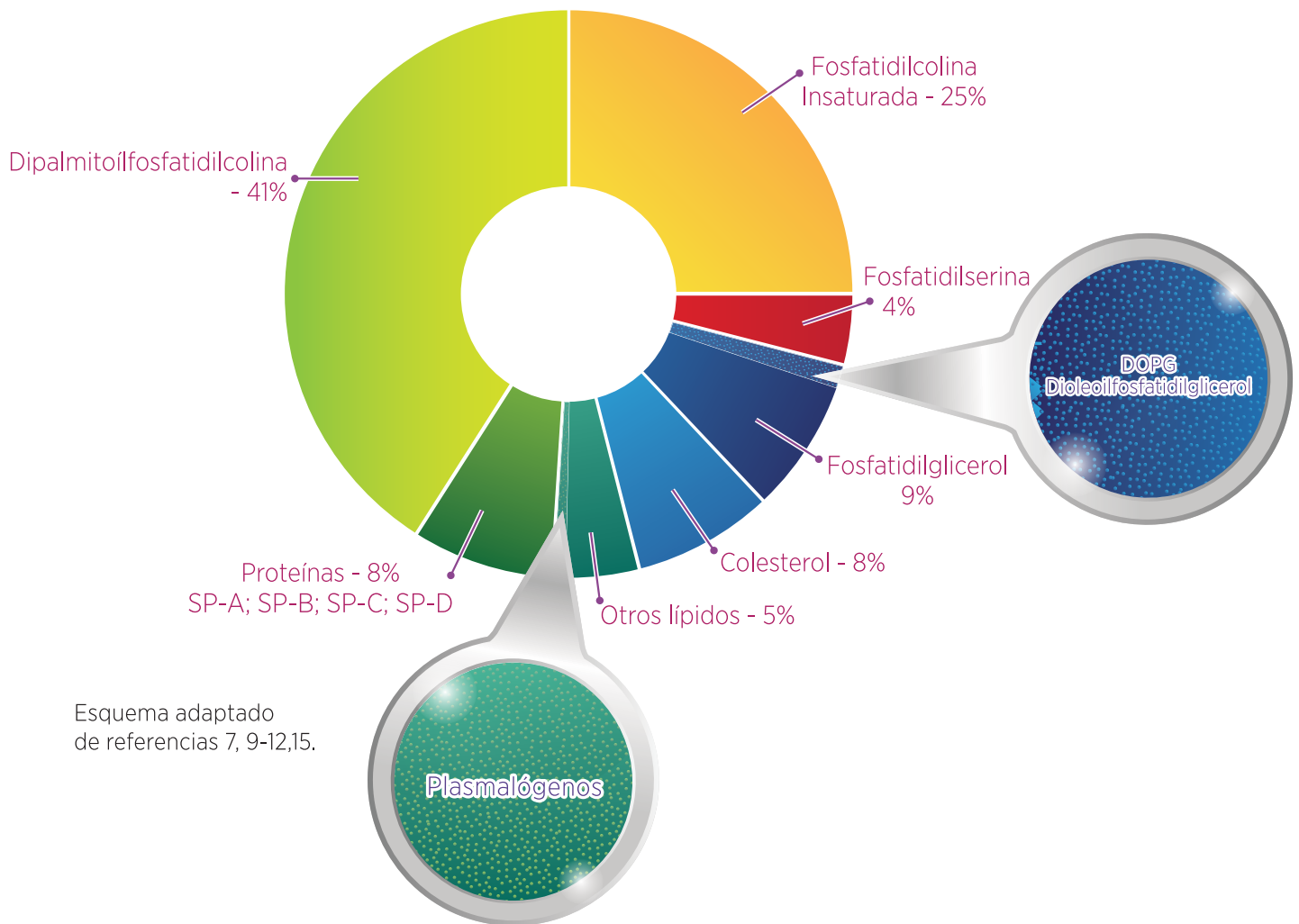
Otros fosfolípidos que se encuentran en bajas concentraciones son muy importantes para garantizar el funcionamiento del surfactante, entre ellos se encuentran:

- **Dioleoílfosfatidilglicerol (DOPG)**, es un fosfolípido aniónico sin efecto sobre la tensión superficial pero con un papel primordial en la regulación y reducción del catabolismo del surfactante¹².
- **Plasmalógenos**, ácidos grasos de cadena larga insaturados, hidrofóbicos que reducen la viscosidad del surfactante en forma importante (hasta 6 veces) y contribuyen a disminuir la tensión superficial e interactúan con la Proteína B del Surfactante (SP-B), regulando las propiedades de absorción y extensión de los fosfolípidos en la monocapa-multicapa que recubre el alvéolo^{13, 14}.



Surfactante

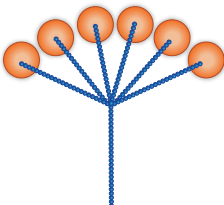
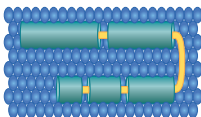
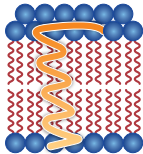
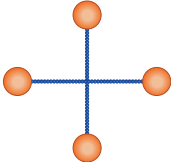
Figura 4.
Composición del Surfactante



Surfactante

Las proteínas del surfactante son 4, llamadas así por el orden de su descubrimiento: SP-A, SP-B, SP-C y SP-D, las cuales tienen diferente morfología y funciones (Tabla 1)^{11,15}.

Tabla 1.
Proteínas del Surfactante, características y morfología.

Proteína	Tamaño	Solubilidad	Estado	Función	Morfología
A (SP-A)	26-36 kDa	Colectina	Ausente en preparados de surfactante de origen natural	- Formación de mielina tubular - Reciclado del surfactante - Participación en los mecanismos de defensa del huésped recubriendo algunas bacterias y virus potenciando la fagocitosis por los macrófagos - Optimiza y regula la producción de citocinas	
B (SP-B)	8 kDa	Péptido Hidrofóbico	Presente en preparados de surfactante de origen natural	- Potencializa absorción y diseminación de la monocapa de surfactante en la interfaz aire-líquido - Ayuda a expulsar las impurezas de la monocapa lipídica	
C (SP-C)	38 kDa	Péptido Hidrofóbico	Presente en preparados de surfactante de origen natural	- Acelera la adsorción y diseminación de los fosfolípidos - Da estabilidad a la monocapa y comparte funciones con SP-B	
D (SP-D)	43 kDa	Colectina	Ausente en preparados de surfactante de origen natural	- Contribuye a la estabilidad de fosfatidilinositol - Se cree que participa en los mecanismos de defensa del huésped, uniéndose a los microorganismos - Actúa como opsonizador	

Esquema adaptado de referencias 11, 15.

Surfactante

Funciones del Surfactante^{9,11}.

- Disminuye Tensión Superficial
- Favorece salida de líquido pulmonar y disminuye edema
- Mantiene reserva gaseosa al final de la espiración (capacidad residual funcional)
- Permite adecuada expansión alveolar y conserva el tamaño alveolar uniforme
- Disminuye trabajo respiratorio y consumo de oxígeno
- Recubrimiento de la membrana celular del epitelio alveolar
- Cambios cíclicos en tensión superficial y lavado alveolar
- Recubrimiento de partículas de polvo inorgánico
- Opsonización bacteriana
- Activación de macrófagos alveolares

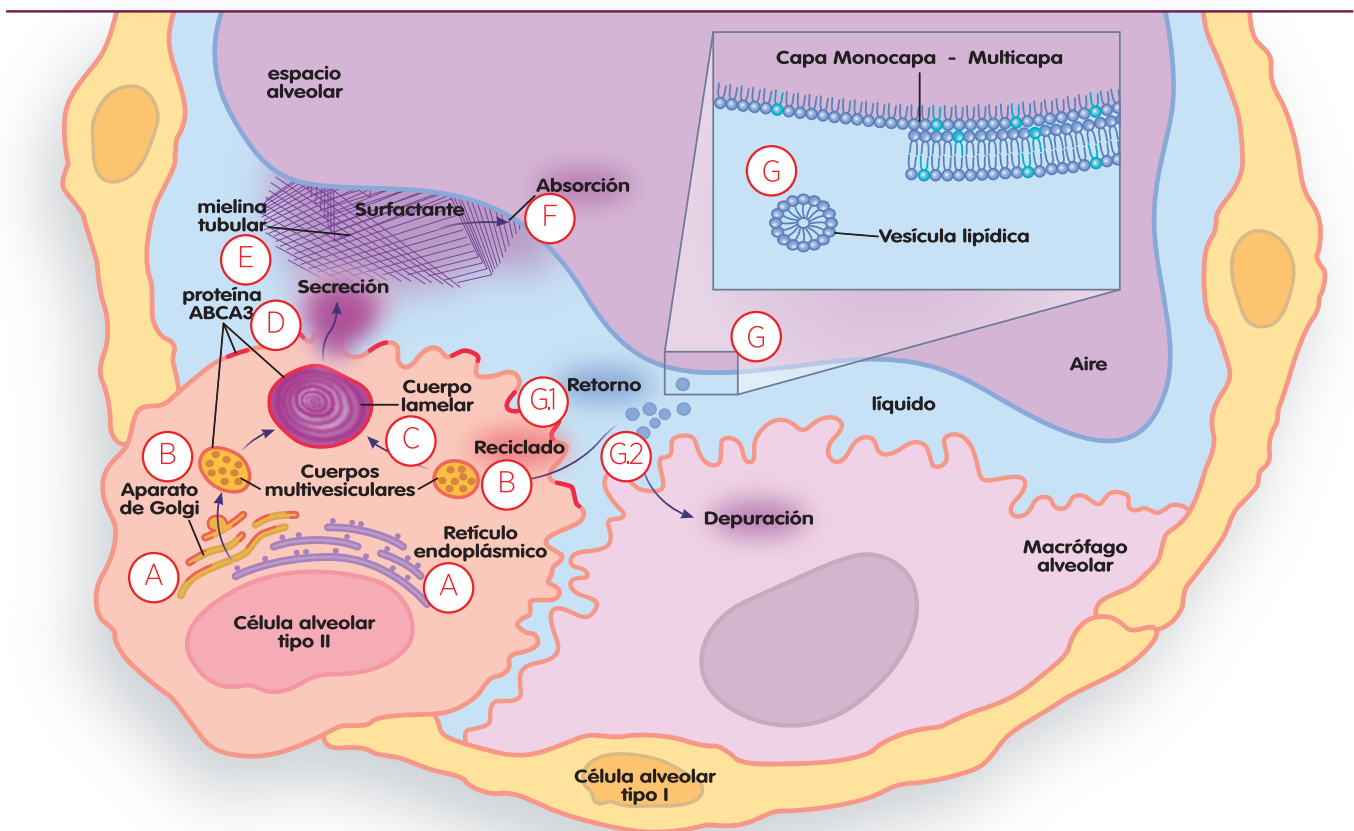
Ciclo del Surfactante

El ciclo del surfactante involucra 2 fases:

1. La síntesis, almacenamiento, secreción y reciclado del surfactante que se realiza en los Neumocitos tipo II¹⁶.
2. El catabolismo es regulado a través de la interacción entre neumocitos tipo II y macrófagos alveolares^{9,15,17} (Figura 5).

El surfactante adopta diferentes formas a través de los siguientes pasos:

Figura 5.
Ciclo del Surfactante.



Esquema adaptado de referencias 11,15, 16.

- A) Síntesis de fosfolípidos y proteínas en el neumocito tipo II (Retículo endoplásmico y aparato de Golgi).
- B) Formación de **Cuerpos Multivesiculares** (formados por vesículas lipídicas, SP-B y SP-C).
- C) Formación de **Cuerpos Lamelares** a través de la unión de cuerpos multivesiculares (con unión más estrecha de SP-B, SP-C y proteína ABCA3 en su membrana).

Ciclo del Surfactante

- D) Los Cuerpos Lamelares se agrupan antes de la inspiración en la porción apical de los neumocitos tipo II, para ser exocitados hacia la interfase aire-líquido a través de los poros de fusión, la proteína ABCA3 facilita la salida a la interfase aire-líquido a través de los poros de fusión (Durante la exocitosis, se agregan SP-A, SP-D y Ca^{++})^{15, 16}.
- E) Los Cuerpos Lamelares (con SP-A, SP-D y Ca^{++}) se transforman en la red de **Mielina Tubular** (forma estructural más abundante del surfactante)¹⁹, que es un reservorio de fosfolípidos con elevada actividad de superficie.
- F) La rápida absorción de los fosfolípidos de la mielina tubular da lugar a la **monocapa-multicapa** (donde SP-B y SP-C ejercen su efecto) que recubre la superficie alveolar y disminuye la tensión superficial.
- G) La expansión y compresión del alvéolo liberan partículas fosfolipídicas (**vesículas**) que pueden seguir dos caminos:
 - G.1) Endocitosis por el neumocito tipo II y reciclado de los componentes
 - G.2) Degradación por los macrófagos alveolares.

El catabolismo del surfactante es realizado en los Macrófagos alveolares y es mediado por la Fosfolipasa A2 secretora (PLA_2s) y contraregulado por el DOPG^{19,20}.

Reciclado.

La reserva de Surfactante de un RN a término es de 100mg/Kg y la de un RN pretérmino de 30 semanas de gestación es de 4 – 10mg/Kg^{18,21}.

Dado que el tiempo para síntesis *de novo* de fosfatidilcolina (PC) tarda de 24 a 48h en alvéolos sanos para que el surfactante alveolar sea funcional y hasta 72 horas en RN con SDR²², el reciclado de sus componentes es un mecanismo primordial para el recién nacido prematuro.

En el RN, los neumocitos tipo II reciclan más del 90% de los fosfolípidos (en el caso de la PC, 13 horas) y este reciclado es más eficiente en el RN que en adultos sanos (7 %)²¹ y pacientes enfermos²².

El reciclado de los componentes del surfactante es 16 veces más rápido que la síntesis *de novo* y depuración¹¹ (90 a 180 minutos para el reciclado de fosfolípidos y 50 minutos para PC).

Activación

La Activación del surfactante exógeno, es el fenómeno que permite la mejoría continuada durante horas y días después de su administración y consiste en incorporar al surfactante administrado (a partir de 5 horas de su aplicación) proteínas y fosfolípidos sintetizados por el recién nacido, que resultan en un surfactante humanizado y con mejor efecto fisiológico²⁴ (mayor capacidad para disminuir la tensión superficial).

El conocimiento de estos procesos permite comprender el mecanismo de acción de **Curosurf®**.

La administración de **Curosurf®** aporta de inmediato el sustrato de fosfolípidos necesarios para mantener la expansión alveolar y permite que el Neonato inicie el reciclado de éstos y la síntesis de proteínas del surfactante a partir de las primeras horas de vida.

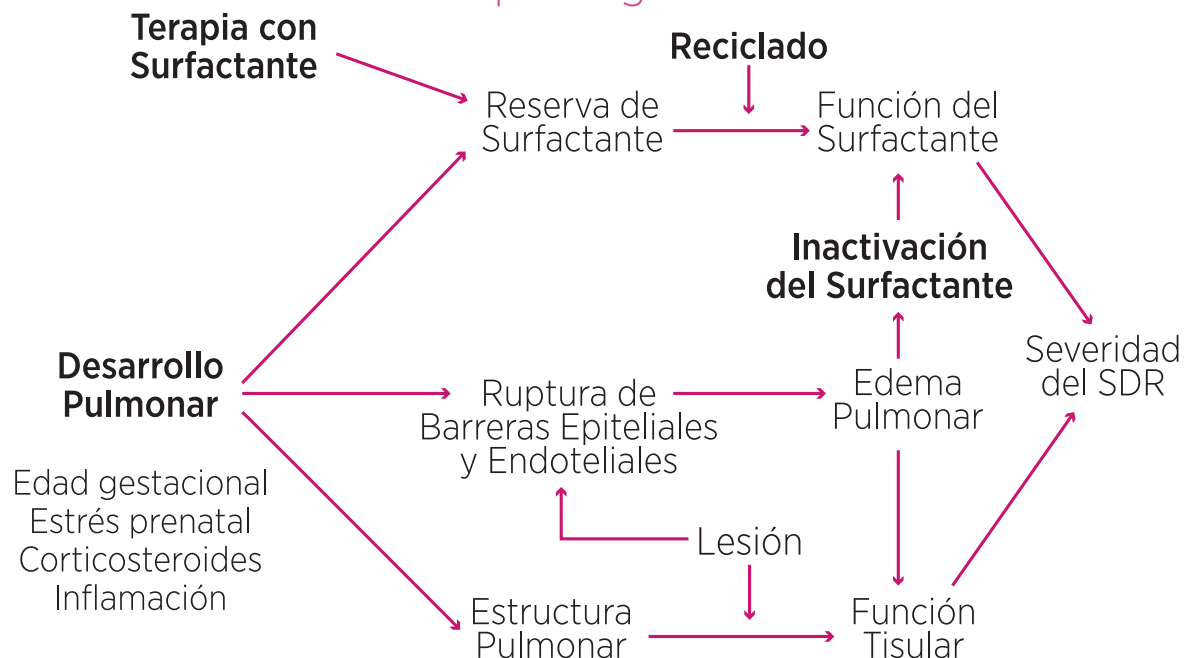


Curosurf® inicia su distribución 5 segundos después de su aplicación logrando una distribución substancial en los campos pulmonares a los 20 segundos²³.

5

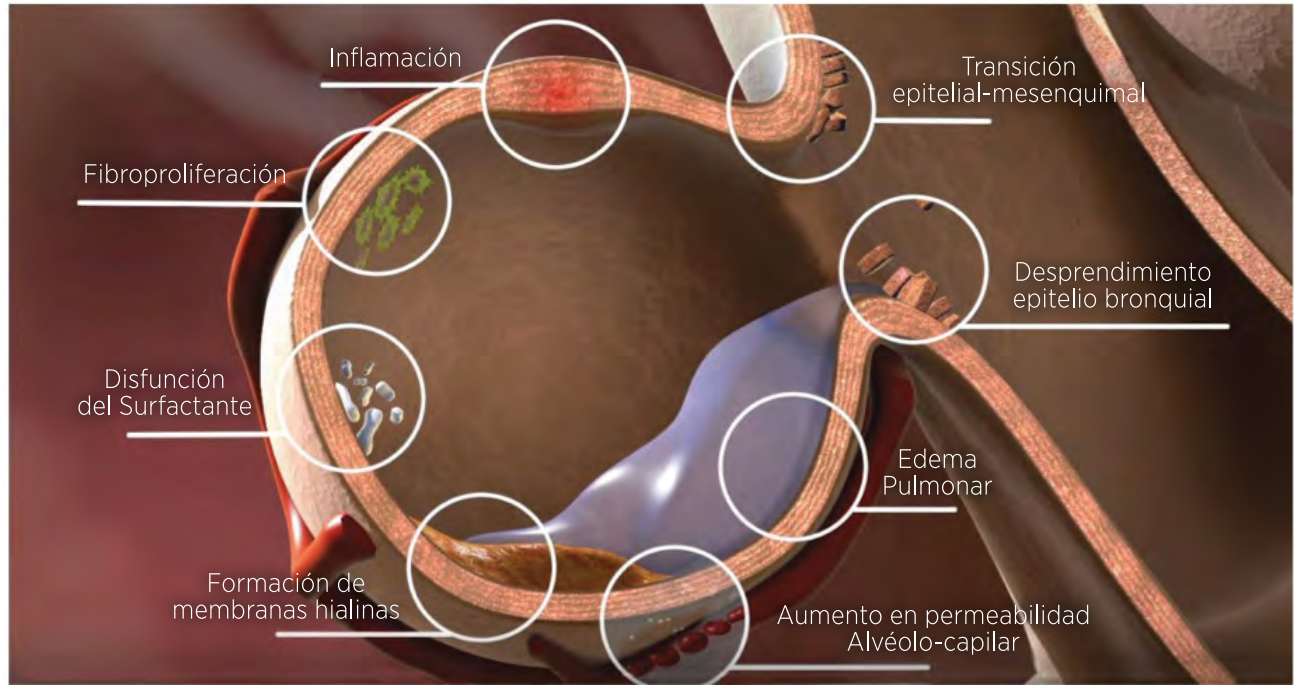
Fisiopatología

Síndrome de Dificultad Respiratoria Fisiopatología^{23,24}



Fisiopatología

Figura 7.
SDR Fisiopatología



Cuadro Clínico⁷

El SDR se caracteriza por dificultad respiratoria progresiva desde el nacimiento que alcanza su máxima severidad a las 48 horas de vida, en caso de no recibir manejo ventilatorio o aplicación de surfactante. Los signos clínicos son:

1. Frecuencia respiratoria $> 60 \times'$
2. Quejido espiratorio.
3. Retracción xifodea, tiros intercostales y disociación toracoabdominal durante la inspiración.
4. Cianosis en ausencia de oxígeno suplementario.
5. Radiografía de tórax en proyección anteroposterior con infiltrado retículo granular difuso bilateral, broncograma aéreo, imagen en vidrio esmerilado y disminución de expansión pulmonar.

Diagnóstico Diferencial

La mayoría de los padecimientos respiratorios neonatales se presentan dentro de las primeras cuatro a seis horas de vida. El diagnóstico diferencial debe realizarse en base a la historia clínica, exploración física, gases arteriales y radiografía de tórax.

Entre los padecimientos a tomar en cuenta se hallan la taquipnea transitoria del recién nacido, neumonía *in utero* síndromes de aspiración (meconio, líquido amniótico y líquido amniótico sanguinolento) y cardiopatías congénitas⁷.

Tratamiento

Las Guías del Consenso Europeo para Manejo del SDR 2019²⁵ señalan lo siguiente:



El propósito del manejo del SDR es realizar intervenciones que aumenten al máximo la sobrevida y disminuyan los posibles efectos adversos, que incluyen el riesgo de desarrollar Displasia Broncopulmonar (DBP)²⁵.

Atención Prenatal²⁵

La administración de corticosteroides prenatales a madres con amenaza de parto prematuro aumenta la sobrevida en los recién nacidos pretérmino y disminuye el riesgo de desarrollar SDR, enterocolitis necrosante y hemorragia peri-intraventricular (HPIV). El Sulfato de Magnesio ($MgSO_4$), administrado a madres con amenaza de parto prematuro inmediato disminuye en un 30% la incidencia de parálisis cerebral.

- Administrar esteroides prenatales a todas las mujeres con riesgo de parto prematuro con embarazo potencialmente viable < de 34 semanas de gestación
- Puede administrarse un curso adicional de esteroides prenatales si el previo se administró 1 a 2 semanas antes y el embarazo es menor de 32 a 34 semanas de gestación y la paciente presenta trabajo de parto prematuro y/o indicación obstétrica de interrupción del embarazo.

El tratamiento con esteroides, consiste en 12mg de Betametasona intramuscular cada 24 horas por dos ocasiones o dexametasona cuatro dosis de 6mg con intervalo de 12 horas aplicadas por vía intramuscular⁷.

- Administrar $MgSO_4$ a todas las mujeres con embarazo menor de 32 semanas y amenaza de parto prematuro inmediato²⁵.

Tratamiento

Sala de labor²⁵

- Deben intubarse únicamente los recién nacidos (RN) sin respuesta a la ventilación con presión positiva intermitente con máscara
- El surfactante debe administrarse en todos los RN que requieran intubación para su estabilización

Terapia con surfactante²⁵

La terapia con surfactante es parte primordial en el manejo de los neonatos con SDR



Se debe administrar surfactante natural a todos los RN con SDR



La aplicación de surfactante como rescate temprano selectivo debe ser el estándar



Se sugiere Rescate Temprano en En todo RN Pretérmino con: CPAP > 6cm H₂O y FiO₂ > 30%



En rescate temprano en SDR de moderado a severo, el tratamiento inicial con poractant alfa 200mg/Kg es mejor que 100mg/Kg de poractant alfa o beractant



La aplicación de Surfactante en la modalidad de rescate temprano, consiste en aplicarlo entre los 30 y 120 minutos de vida^{26,27}.



El retraso en la aplicación de Surfactante produce mayor atelectotrauma debido al colapso alveolar y aumento en la severidad del padecimiento con mayor duración de la ventilación mecánica²⁸.

Dosis inicial: ¿Por qué 200 mg/Kg?



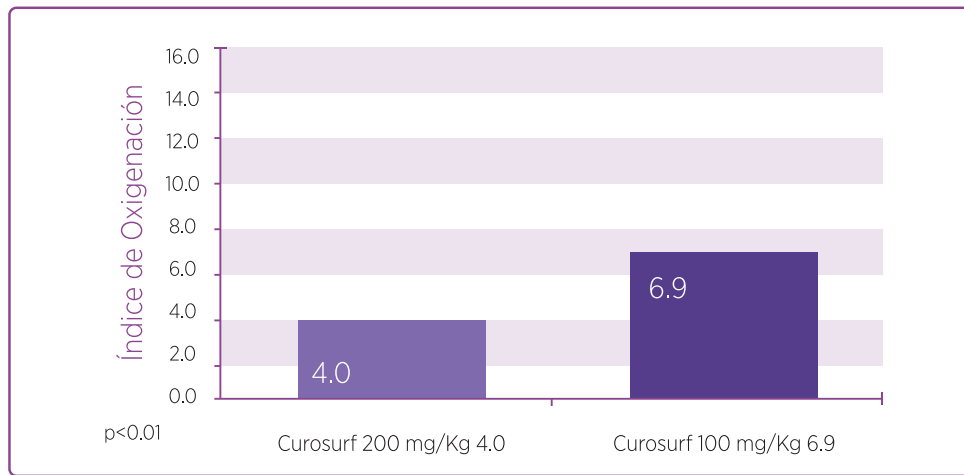
Esto permite:

- Menor redosificación³⁰
- Disminución más rápida en parámetros ventilatorios y requerimiento de oxígeno²⁹
- Menor incidencia de Displasia Broncopulmonar³¹
- Disminución en tasa de mortalidad^{30,31}



Dosis inicial: ¿Por qué 200 mg/Kg?

Figura 8.
Mejoría en el índice de Oxigenación al emplear Curosurf® 200mg/Kg²⁹



Modificado de referencia 29

Técnicas alternativas para administración de surfactante

LISA (Less Invasive Surfactant Administration) es la técnica de elección para administrar Surfactante en RN con respiración espontánea²⁵.

- Considerar técnica INSURE (INTubación-SURfactante-Extubación) en RN sin respuesta al CPAP. (Estudios observacionales recientes muestran que una $FiO_2 > 30\%$ con CPAP de 6 a 8cm H_2O a las 2 horas de vida, es un valor predictivo para fracaso de CPAP)³²
- Debe administrarse una segunda dosis de surfactante (e incluso una tercera), si existe evidencia de SDR y el RN continúa con requerimiento elevado de FiO_2 y ventilación mecánica²⁵

Criterios para repetir la dosis de surfactante (12 horas después de la dosis inicial)^{27,33}

- El R.N. continúa intubado.
- Presión media en vía aérea >6 y $FiO_2 > 30\%$ para mantener PaO_2 entre 50 y 60 mm Hg o SaO_2 entre 88 y 95 %.
- Radiografía de tórax compatible con SDR.

Dosis en intervalos <12 horas recomendadas por algunos laboratorios no están basados en estudios de farmacocinética en humanos²⁶.

Soporte ventilatorio no invasivo²⁵



Iniciar CPAP desde el nacimiento en todos los RN con riesgo de desarrollar SDR (<30 semanas de gestación que no requieran intubación para su estabilización)



El CPAP debe administrarse a través de puntas binasales o mascarilla y con presión inicial de 6 a 8 cm H₂O. Una vez iniciado el CPAP, se modificará de acuerdo a la oxigenación, perfusión y las condiciones clínicas de cada paciente



El empleo de CPAP y rescate temprano selectivo con surfactante son el tratamiento óptimo en RN con SDR

Estrategias para ventilación mecánica²⁵



Después de la estabilización, emplear ventilación mecánica (VM) en RN con SDR donde otros métodos de soporte ventilatorio han fallado. La duración de la VM debe reducirse al mínimo



Emplear ventilación con volumen corriente garantizado para acortar la duración de VM y disminuir la incidencia de síndrome de fuga de aire y DBP

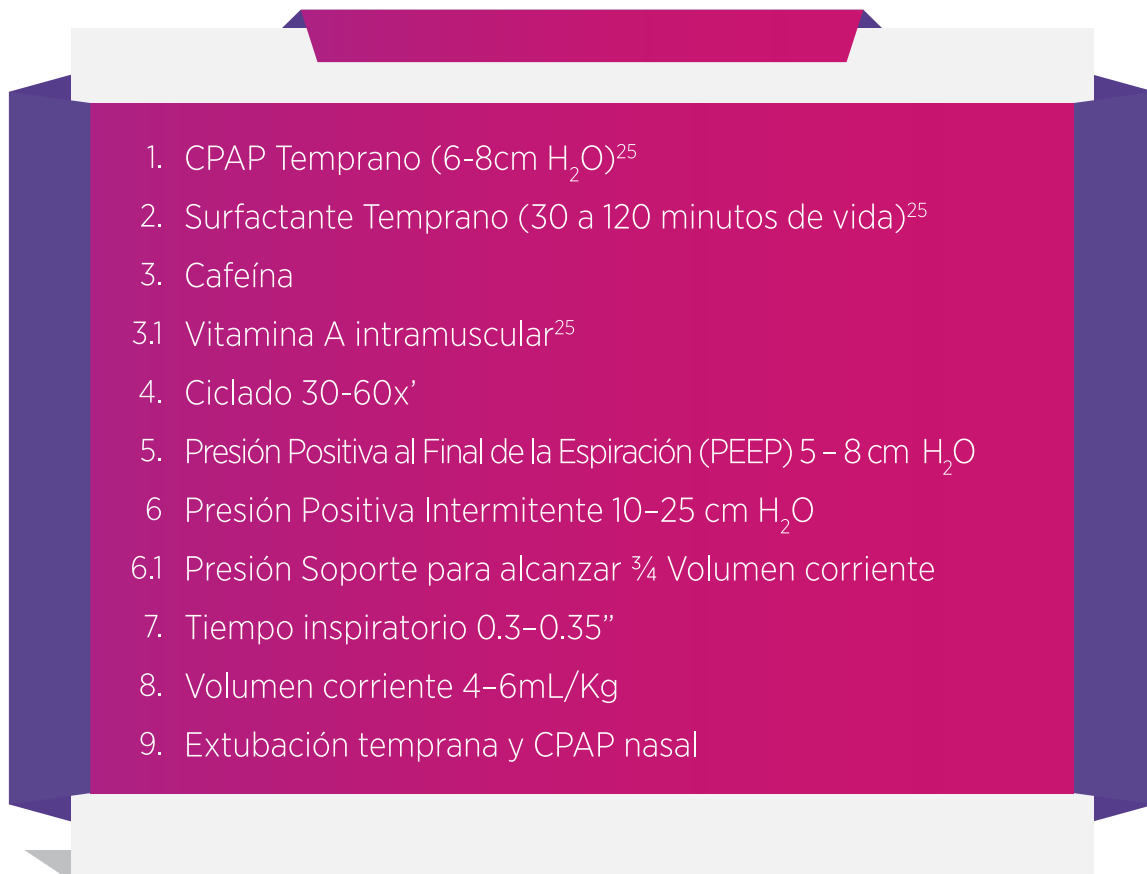


Manejo ventilatorio

Las metas de gases sanguíneos para el manejo ventilatorio son^{34,35}:



Los parámetros ventilatorios sugeridos para prevenir displasia broncopulmonar y favorecer el reclutamiento alveolar y obtener una respuesta óptima al manejo con surfactante son^{36,37}:



Extubación²⁵

Otras medidas con respecto a gases sanguíneos y facilitar la extubación sugeridas son²⁵:

- Evitar hipocapnia e hipercapnia severas, que se asocian con mayor riesgo de lesión cerebral. Durante el retiro de la VM puede tolerarse hipercapnia en tanto se mantenga el pH > 7.22



Emplear cafeína para facilitar destete ventilatorio. Su administración temprana debe considerarse en RN con riesgo de requerir VM (<1,250g manejados con soporte ventilatorio no invasivo)

Aplicación del Surfactante²⁵

Dosis



La dosis inicial es de 200mg/Kg*

*En caso de requerir dosis adicionales se administrarán a 100mg/Kg

Su aplicación dentro de los primeros 120 minutos de vida favorece una distribución pulmonar homogénea, disminuye el riesgo de mortalidad, síndrome de fuga aérea y enfermedad pulmonar crónica^{23,25,26}.

Las preparaciones de surfactantes se administran a través de una cánula endotraqueal mediante una sonda de alimentación con orificio único y recortada para llegar arriba de la carina; a través de una cánula endotraqueal con puerto lateral o por vía intratraqueal mediante laringoscopia a través de catéteres o sondas delgadas^{12,27}.

Velocidad de administración

La distribución óptima del Surfactante, es posible sólo cuando se administra rápidamente en bolo, en una o dos alícuotas (figura 9)^{22,38}.

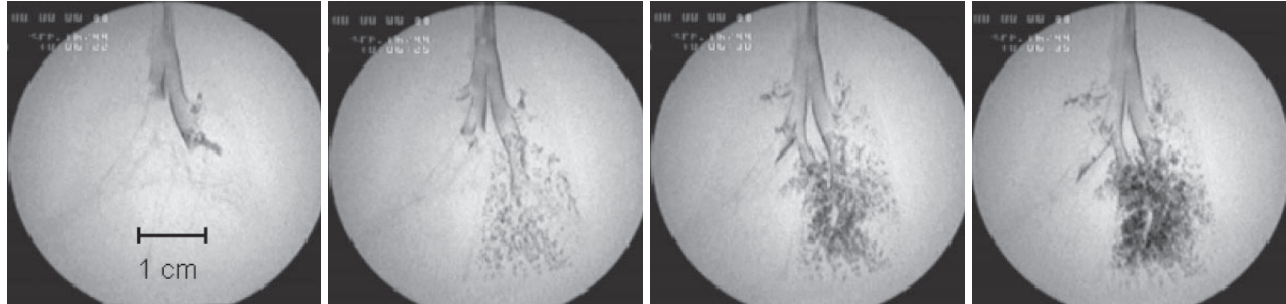
Aplicación del Surfactante

Figura 9.

Administración de Surfactante. Efecto del tapón de líquido traqueal.

Surfactante exógeno: Dos fases de distribución³⁸.

Instilación lenta sin formación de tapón líquido



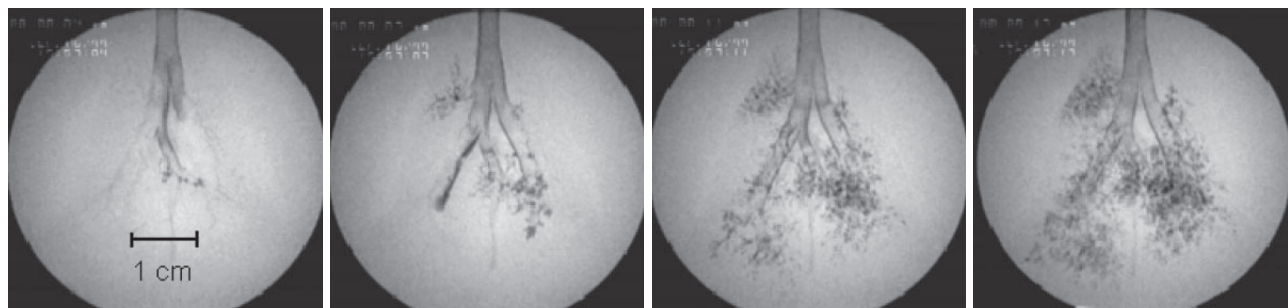
1ª. respiración

3ª. respiración

6ª. respiración

10ª. respiración

Instilación rápida con formación de tapón líquido



1ª. respiración

3ª. respiración

6ª. respiración

10ª. respiración

El modelo teórico propuesto para el transporte del surfactante exógeno a través de las vías aéreas consta de 4 mecanismos diferentes²⁷:

- 1) El bolo instilado crea un tapón líquido que ocluye las vías aéreas grandes y es movido por la ventilación mecánica.
- 2) El bolo crea una capa en las paredes de la vía aérea producto del transporte del tapón líquido o por revestimiento directo del paso del líquido drenado por gravedad en las primeras generaciones de vía aérea.
- 3) En las vías aéreas pequeñas el surfactante forma una capa que se propaga gracias a los gradientes de tensión superficial (fenómeno Marangoni)
- 4) El surfactante finalmente alcanza la superficie alveolar donde se utiliza y es reciclado.

Aplicación del Surfactante²⁵

Posición del tórax durante la administración de Surfactante.

La administración de surfactante en RN debe realizarse en posición horizontal para lograr una distribución más uniforme en ambos pulmones³⁸, los cambios de posición después de su aplicación no mejoran su redistribución²⁷.



Poractant alfa es un extracto de pulmón porcino picado, que contiene 99% de lípidos polares (principalmente fosfolípidos) y 1% de proteínas hidrofóbicas específicas de bajo peso molecular (SP-B y SP-C), la DPPC es el fosfolípido más importante de poractant alfa (70%) y es el componente con mayor efecto para disminuir la tensión superficial¹².

En la tabla 2, se muestran los componentes de Curosurf^{f*40-43}.

	Origen	Fosfolípidos		Plasmalógenos mol%	Proteínas	Volumen mL/Kg	
		Composición %	Concentración mg/mL			Dosis 100mg/Kg	Dosis 200mg/Kg
Curosurf	Pulmón porcino picado	99	80	3.8%	SP-B (mg/mL) 2-3.7 SP-C (μg proteína / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ fosfolípido) 5-11.6	1.25	2.5

Las proteínas hidrofóbicas SP-B y SP-C son indispensables para que los fosfolípidos del surfactante tengan la máxima actividad de superficie, es por ello que los surfactantes de origen animal cuentan con estas proteínas^{15,41}.



Curosurf contiene una gran concentración de fosfolípidos que protegen al Surfactante del catabolismo inducido por la Fosfolipasa A2 secretora, así como SP-B y SP-C necesarias para estabilizar la monocapa de surfactante y permitir su distribución en la interfase aire-líquido alveolar⁴³

Referencias

- Whitsett JA, Rice WR, Pryhuber GS, Wert SE. **Acute Respiratory Disorders**. En: MacDonald MG, Seshia MMK eds. Avery's Neonatology. Pathophysiology & management of the newborn. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2016. pp 922 – 62.
- Gardner SL, Enzman Hines M, Michael NYP. **Respiratory Diseases** En: Gardner SL, Carter BS, Enzman Hines M, Hernández J. Merenstein & Gardner's Handbook of Neonatal Intensive Care. 8th ed. St. Louis: Elsevier, Inc. 2016. pp 565- 643.
- St. Clair C, Norwitz ER, Woensdregt K, Cackovic M, Shaw JA, Malkus H, et al. **The Probability of Neonatal Respiratory Distress Syndrome as a Function of Gestational Age and Lecithin/Sphingomyelin Ratio**. Am J Perinatol. 2008; 25: 473 – 80.
- Jobe AH. **Pathophysiology of Respiratory Distress Syndrome**. En: Polin RA, Abman SH, Rowitch DH, Benitz WE, Fox WW. FETAL and NEONATAL PHYSIOLOGY. 5th. ed. Philadelphia: Elsevier, Inc. 2017. pp 1604-19.
- Dani C, Mosca F, Vento G, Tagliabue P, Picone S, Lista G, et al. **Effects of surfactant treatment in late preterm infants with respiratory distress syndrome**. J Matern Fetal Neonatal Med 2018; 31: 1259 – 66.

6. Galacher DJ, Hart K, Kotecha S. **Common respiratory conditions of the newborn.** *Breathe* 2016; 12: 30 – 42.
7. Corzo-Pineda JAD, Ramírez-García LA, Jurado-Hernández VH. **Síndrome de dificultad respiratoria neonatal (enfermedad de membrana hialina, deficiencia de factor surfactante).** En: Furuya-Meguro MEY, Hernández-Alvírez E, editores. *Enfermedades respiratorias pediátricas.* México: El Manual Moderno. 2002. pp 629 – 639.
8. Schitny JC. **Development of the lung.** *Cell Tissue Res* 2017; 367: 427 – 44.
9. Lopez-Rodriguez E, Gay-Jordi G, Mucci A, Lachmann N, Serrano-Mollar A. **Lung surfactant metabolism: early in life, early in disease and target in cell therapy.** *Cell Tissue Res* 2017; 367: 721–35.
10. Burri PH. **Structural Aspects of Postnatal Lung Development – Alveolar Formation and Growth.** *Biol Neonate* 2006; 89: 313 – 22.
11. Parmigiani S, Solari E, Bevilacqua G. **Current concepts on the pulmonary surfactant in infants.** *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18: 369 – 80.
12. McKeage K, Lyseng-Williamson KA. **Poractant alfa in respiratory distress syndrome in preterm infants: a profile of its use.** *Drug Ther Perspect* 2017; 33:455 – 62.
13. Ramanathan R, Bhatia JJ, Sekar K, Ernst FR. **Mortality in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with poractant alfa, calfactant or beractant: a retrospective study.** *J Perinatol* 2013; 33: 119 – 25.
14. Tölle A, Meier W, Greune G, Rüdiger M, Hoffmann KP, Rüstow B. **Plasmalogens reduce the viscosity of a Surfactant-like phospholipid monolayer.** *Chem Phys Lipids* 1999; 100: 81 – 7.
15. Whitsett JA. **Surfactant Homeostasis: Composition and Function of Pulmonary Surfactant Lipids and Proteins.** En: Polin RA, Abman SH, Rowitch DH, Benitz WE, Fox WW. *FETAL and NEONATAL PHYSIOLOGY.* 5th. ed. Philadelphia: Elsevier, Inc. 2017. pp 798-808.
16. Hallman M. **Lung Surfactant, Respiratory Failure, and Genes.** *N Engl J Med* 2004; 350: 1278 – 80.
17. Carnielli VP, Cogo PE. **Surfactant Metabolism in Neonatal Lung Diseases.** En: Buonocore G, Bracci R, Weindling M, editors. *Neonatology A Practical Approach to Neonatal Diseases.* 2nd Ed. Milano, Italy: Springer-Verlag. 2018. pp 809 – 22.
18. Hallman M, Saarela T, Zimmermann LJ. **Respiratory Distress Syndrome: Predisposing Factors, Pathophysiology and Diagnosis.** En: Buonocore G, Bracci R, Weindling M, editors. *Neonatology A Practical Approach to Neonatal Diseases.* 2nd Ed. Milano, Italy: Springer-Verlag. 2018. pp 441 – 454.
19. Holm BA, Keicher L, Liu M, Sokolowski J, Enhorning G. **Inhibition of pulmonary surfactant function by phospholipases.** *J Appl Physiol* 1991; 71: 317 – 21.
20. Spengler D, Winoto-Morbach S, Kupsch S, Vock C, Blöchle K, Frank S, et al. **Novel therapeutic roles for surfactant-inositols and -phosphatidylglycerols in a neonatal piglet ARDS model: a translational study.** *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018; 314: L32–L53.
21. Bernhard W. **Regulation of Surfactant-associated phospholipid synthesis and secretion.** En: Polin RA, Abman SH, Rowitch DH, Benitz WE, Fox WW. *FETAL and NEONATAL PHYSIOLOGY.* 5th. ed. Philadelphia: Elsevier, Inc. 2017. pp 813 - 24.84.
22. Jobe AH, Kallapur SG. **Surfactant Treatment.** En: Polin RA, Abman SH, Rowitch DH, Benitz WE, Fox WW. *FETAL and NEONATAL PHYSIOLOGY.* 5th. ed. Philadelphia: Elsevier, Inc. 2017. pp 831 – 42.
23. Jobe AH. **Why Surfactant Works for respiratory distress syndrome.** *NeoReviews* 2006; 7: e95 – 105.
24. Jobe AH. **Surfactant: the basis for clinical treatment strategies.** En: Polin RA, ed. *THE NEWBORN LUNG: Neonatology Questions and Controversies.* China: Saunders, 2008; 73 - 98.
25. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, et al. **European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update.** *Neonatology* 2019; 115: 432 – 50. DOI:10.1159/000499361.
26. Polin RA. **Surfactant Replacement Therapy for preterm and term neonates with Respiratory Distress.** *Pediatrics* 2014; 133: 156 – 63.
27. Suresh GK, Soll RE, Mandy GT. **Pharmacologic therapies I: Surfactant Therapy.** En Goldsmith JP. *Assisted Ventilation of the Neonate: an evidence-based approach to newborn respiratory care.* 6th. Ed. Elsevier Philadelphia 2017; pp 338-48.
28. Minocchieri S, Berry CA, Pillow JJ, on behalf of the CureNeb Study Team. **Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial.** *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 0:F1–F7. fetalneonatal-2018-315051; DOI: 10.1136/archdischild-2018-315051.
29. Cogo PE, Facco M, Simonato M. **Dosing of Porcine Surfactant: Effect on Kinetics and Gas Exchange in Respiratory Distress Syndrome.** *Pediatrics* 2009; 124: e950 – 7.
30. Singh N, Hawley KL, Viswanathan K. **Efficacy of porcine versus bovine surfactants for preterm newborns with respiratory distress syndrome: systematic review and Metaanalysis.** *Pediatrics* 2011; 128: e1588–95.
31. Singh N, Halliday HL, Stevens TP, Suresh G, Soll R, Rojas-Reyes MX. **Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12.
32. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. **European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2016 Update.** *Neonatology* 2017; 111: 107 – 25.
33. Moya FR. **A Multicenter, Randomized, Masked, Comparison Trial of Lucinactant, Colfosceril Palmitate, and Beractant for the Prevention of Respiratory Distress Syndrome Among Very Preterm Infants.** *Pediatrics* 2005; 115: 1018–29.
34. Rabi Y, Kowal D. **Blood gases: Technical Aspects and Interpretation.** En: Goldsmith JP. *Assisted Ventilation of the Neonate: an evidence-based approach to newborn respiratory care.* 6th. Ed. Elsevier Philadelphia 2017: 80 - 96.
35. Ambalavanan N, Carlo W. **Ventilatory Strategies in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia.** *Semin Perinatol* 2006; 30:192 – 9.
36. Yoder BA. **Mechanical Ventilation: Disease-Specific Strategies.** Chapter 23. En: Goldsmith JP. *Assisted Ventilation of the Neonate: an evidence-based approach to newborn respiratory care.* 6th. Ed. Elsevier Philadelphia 2017: 229 – 42.
37. Keszler M. **Mechanical ventilation strategies.** *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2017; 22: 267- 274.
38. Cassidy KJ, Bull JL, Glucksberg MR, Dawson CA, Haworth ST, Hirschl R et al. **A rat lung model of instilled liquid transport in the pulmonary airways.** *J Appl Physiol* 2001; 90: 1955 – 67.
39. IPP Curosurf
40. Rüdiger M, Tölle A, Meier W, Rüstow B. **Naturally derived commercial surfactants differ in composition of surfactant lipids and in surface viscosity.** *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: L379 – L83.
41. Ghodrati M. **Lung surfactants.** *Am J Health-Sys Pharm* 2006; 63: 1504 – 21.
42. Blanco O, Pérez-Gil J. **Biochemical and pharmacological differences between preparations of exogenous natural surfactant used to treat Respiratory Distress Syndrome: Role of the different components in an efficient pulmonary Surfactant.** *Eur J Pharmacol* 2007; 568: 1 – 15.
43. Tridente A, De Martino L, De Luca D. **Porcine vs bovine surfactant therapy for preterm neonates with RDS: systematic review with biological plausibility and pragmatic meta-analysis of respiratory outcomes.** *Respiratory Research* 2019; 20: 28.



Nombre del medicamento: Curosurf®
Nombre Genérico: Fosfolípidos de pulmón porcino

FORMA FARMACÉUTICA, VIA DE ADMINISTRACIÓN Y
FORMULACIÓN³⁹

Suspensión para administración endotraqueal



Fosfolípidos de pulmón porcino.....80.0mg
Cloruro de Sodio..... 9.0mg
Agua inyectable cbp..... 1.0 mL

- Menor redosificación³⁰
- Disminución más rápida en parámetros ventilatorios y requerimiento de oxígeno²⁹
- Menor incidencia de Displasia Broncopulmonar³¹
- Disminución en tasa de mortalidad^{30,31}

Material exclusivo para el Profesional de la Salud

CUROSURF®
Fosfolípidos de Pulmón Porcino
Reg. No. 539M2004 SSA IV
Aviso No. 193501202C0538

Poractant Alfa

CUROSURF®

Clave SSA: 5335.01 y 5335.00

