

Aspectos bioéticos relacionados con la administración de Surfacen® en el recién nacido pretérmino

Bioethical aspects related to the administration of surfacen® in The preterm newborn

Andrés Armando Morilla Guzmán^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4796-1752>

Elaine Díaz Casañas² <https://orcid.org/0000-0002-0145-5803>

Vilma Inés Tamayo Pérez³ <https://orcid.org/0000-0003-4827-4978>

¹Hospital Materno Infantil “Dr. Ángel Arturo Aballí”. La Habana, Cuba.

²Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA). Mayabeque, Cuba.

³Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM). La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: andres.morilla@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La ética médica es una manifestación de los patrones morales de la sociedad en el ejercicio de la medicina que incluye a todas las profesiones de la salud.

Objetivo: Determinar los aspectos bioéticos relacionados con la administración de surfactante exógeno, Surfacen®, en los recién nacidos pretérminos.

Métodos: Búsqueda bibliográfica en fuentes primarias de información en Pubmed, SciELO, LILACS y en la plataforma Clínica Key, desde el 2017 hasta el 2021 sobre los aspectos bioéticos relacionados con la administración de surfactante. Se utilizaron diferentes palabras claves como surfactante exógeno, surfacen, ética y bioética.

Análisis y síntesis de la información: Se aboga por la prontitud de la administración de surfactante, lo cual conspira con la búsqueda del consentimiento informado, que debe ser un tema prioritario para cumplir con el principio de autonomía. La sobrevida de los pacientes se comporta de manera similar en las diferentes regiones del país, esto cual traduce igualdad de recursos y

preparación técnica, que son indicadores del principio de justicia. El principio de beneficencia se demuestra en los estudios en los que se ha comprobado la eficacia, efectividad y seguridad en el uso del Surfacen® y la no maleficencia, se expresa en su relación con modalidades no invasivas de ventilación mecánica y las particularidades menos invasivas en su administración.

Conclusiones: Se debe obtener el consentimiento informado como parte de la práctica médica habitual en las indicaciones terapéuticas y lograr que se cumplan los principios de justicia, beneficencia y no maleficencia identificados con el uso del Surfacen®.

Palabras clave: bioética; surfactante exógeno; recién nacido; síndrome de dificultad respiratoria del pretérmino.

ABSTRACT

Introduction: Medical ethics is a manifestation of the moral standards of society in the practice of medicine that includes all health professions.

Objective: To determine the bioethical aspects related to the administration of exogenous surfactant, Surfacen®, in preterm newborns.

Methods: Bibliographic search in primary sources of information in Pubmed, SciELO, LILACS and in the Clínica Key platform, from 2017 to 2021 on the bioethical aspects related to the administration of surfactant. Different keywords such as exogenous surfactant, surfacen, ethics and bioethics were used.

Analysis and synthesis of information: *The promptness of surfactant administration is advocated, which conspires with the search for informed consent, which must be a priority issue to comply with the principle of autonomy.* The survival of patients behaves in a similar way in the different regions of the country, which translates equality of resources and technical preparation, which are indicators of the principle of justice. The principle of beneficence is demonstrated in studies in which the efficacy, effectiveness and safety in the use of Surfacen® and non-maleficence have been proven; it is expressed in its relationship with non-invasive modalities of mechanical ventilation and the less invasive particularities in its administration.

Conclusions: Informed consent should be obtained as part of the usual medical practice in therapeutic indications and ensure that the principles of justice, beneficence and non-maleficence identified with the use of Surfacen® are complied.

Keywords: bioethics; exogenous surfactant; newborn; preterm respiratory distress syndrome.

Recibido: 02/07/2021

Aceptado: 01/03/2022

Introducción

Sobre la base de los preceptos de la ética médica se deben reflejar las dificultades y los problemas de la práctica actual en los procesos médicos. La ética médica es una manifestación de los patrones morales de la sociedad en el ejercicio de la medicina, que incluye a todas las profesiones de la salud,⁽¹⁾ las intervenciones terapéuticas deberán estar regidas por los cuatro principios de la bioética⁽²⁾ de no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia al prescribir o recomendar el uso de un medicamento⁽³⁾ y como otros centros, las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), representan un sitio donde existen retos éticos constantes.⁽⁴⁾

La bioética clínica tiene como objetivo la deliberación de puntos de conflicto para promover el bien del paciente, especialmente de los más vulnerables, por lo que tiene una implicación importante en los recién nacidos pretérminos,⁽⁵⁾ con quienes se ha logrado mejor supervivencia debido al uso de esteroides antenatales, del surfactante exógeno, a la implementación de nuevas modalidades de ventilación asistida, innovaciones nutricionales y mejoras en la vigilancia antenatal,⁽⁶⁾ todo lo cual, deriva en nuevas consideraciones de la bioética.

Entre las afecciones frecuentes de los neonatos prematuros se encuentra el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido pretérmino, (SDRpt) para el cual se utiliza, como parte del tratamiento, el surfactante exógeno, que ha sido uno de los medicamentos más utilizados y evaluados en las UCIN.⁽⁷⁾

En Cuba, después de varios años de estudios preclínicos se logró producir un surfactante natural obtenido del lavado de pulmones de cerdos en el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA) que se usó por primera vez en 1990 y se denominó Surfacen®.⁽⁸⁾

Los recién nacidos pretérminos son una población que está sujeta a muchas complicaciones secundarias a su inmadurez o a los tratamientos a los que deberán estar sometidos para conservar la vida o mejorarla.⁽⁹⁾

El SDRpt es una afección común y su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional, la cual varía de un centro a otro según las muestras estudiadas,⁽¹⁰⁾ un estudio en México en menores de 1000 gramos halla 84,6 %, otro estudio en Perú mostró 3 % en niños pretérminos,⁽¹¹⁾ en la Red de Vermont Oxford, los pretérminos de 28 semanas de edad gestacional tuvieron una incidencia de 80 % y 90 % en los de 24 semanas.⁽¹²⁾ En Cuba, en el año 2019, se presentó esta afección en 440 pacientes, lo que representa 0,4 % del total de los nacidos vivos.⁽¹³⁾ La aplicación de Surfacen® es un tratamiento común en la práctica clínica habitual del SDRpt, que a pesar de ser uno de los productos más evaluados en la etapa neonatal,⁽¹⁰⁾ no existen suficientes estudios sobre los aspectos bioéticos relacionados con la utilización de este producto, por tal motivo se realizó esta revisión para determinar los aspectos bioéticos relacionados con la administración de surfactante exógeno, Surfacen®, en los recién nacidos pretérminos.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en fuentes primarias de información en Pubmed, SciELO, LILACS y en la plataforma Clínica Key en los últimos cinco años en idioma inglés y español, sobre los aspectos bioéticos que pueden ser relacionados con la administración de surfactante. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía revisada. Se examinaron artículos originales y de revisión y capítulos de libros relacionados con el tema. Se descartaron aquellos artículos no pertinentes o que tuvieran deficiencias metodológicas notables. Se utilizaron diferentes palabras claves como surfactante exógeno, Surfacen, ética y bioética.

Análisis y síntesis de la información

La administración de un fármaco a un paciente se tiene en cuenta sus probabilidades de éxito, los eventos adversos implicados, el dolor asociado y la calidad de vida que se espera obtener.⁽¹⁴⁾ El uso del surfactante exógeno demostró su eficacia en todos los ensayos clínicos realizados: mejora

la oxigenación, las variables ventilatorias, los estudios radiográficos y la evolución clínica; contribuyó además a reducir la mortalidad en recién nacidos pretérmino, con un perfil de seguridad similar al del resto de surfactantes pulmonares que se comercializan en el ámbito internacional.⁽¹⁵⁾

El dilema ético se plantea porque, tras la aplicación de cuidados intensivos máximos y prolongados, un importante grupo de prematuros presentará secuelas respiratorias o neurológicas, con lo cual no se habrán logrado los beneficios esperados del tratamiento, pero de no aplicar cuidados intensivos, la mayoría moriría en pocas horas.⁽¹⁶⁾

Los tratamientos utilizados en neonatología, como en otras especialidades clínicas, están basados en resultados predecibles, sobre la base de la medicina basada en la evidencia, con años acumulados de experiencia y discutidos entre los miembros del equipo de asistencia, quienes opinaran sobre la mejor opción terapéutica.⁽¹⁷⁾

La mayoría de los medicamentos utilizados en la etapa neonatal han sido desarrollados para enfermedades de adultos y evaluados en otros grupos de edad,⁽¹⁸⁾ sin embargo, el surfactante exógeno es una excepción, pues es el primer medicamento diseñado específicamente para los recién nacidos.

Los estudios sobre seguridad de un medicamento llevan implícito los argumentos de la bioética al tener en cuenta la beneficencia y la no maleficencia, conocer los eventos adversos de los medicamentos permite su uso o no, o su uso bajo determinadas condiciones y aunque el surfactante exógeno es uno de los medicamentos mejor evaluados en la etapa neonatal, deberá continuar con estudios poscomercialización que avalen su seguridad bajo disímiles condiciones.⁽⁷⁾

Autonomía

La autonomía es la aceptación del paciente como agente moral responsable y libre para tomar decisiones, pero teniendo en cuenta las características del neonato, quien no puede decidir por el mismo, los padres y los médicos pasan a ser los responsables en la toma de decisiones.⁽⁵⁾

Es fundamental que los padres se involucren en los cuidados de su hijo y puedan expresar abiertamente sus sentimientos, dudas y temores. Una conducta honesta hacia los padres favorece su mejor integración y facilita la relación con los profesionales.⁽¹⁶⁾

La familia, generalmente no tiene los conocimientos necesarios para comprender los términos que utilizan los médicos en las explicaciones acerca del estado del niño, que puede estar críticamente

enfermo o tener factores de riesgo sobreañadidos como son la prematuridad extrema y las complicaciones que pudieran aparecer. Esta condición favorece el estrés de los padres, lo cual los torna muy influenciados y en disposición de consentir las decisiones de los médicos, en quienes esta delegada la responsabilidad de brindar la conducta que consideran mejor y cumplir la premisa bioética de beneficencia, justicia y no maleficencia.⁽¹⁹⁾

La población cubana reconoce que los médicos actúan en un sentido humanitario y no hay otros intereses, por eso, en la decisión médica predomina el principio de beneficencia sobre el de autonomía.⁽²⁰⁾

Desafortunadamente, gran parte de la asistencia en la UCIN va más allá de las decisiones relativamente sencillas y de la actuación inmediata, lo que entra en conflicto con la solución del suceso y la solicitud del consentimiento informado a la familia.⁽²¹⁾ Si la autonomía de los recién nacidos estuviera derivada a los padres o tutores de manera exclusiva, podría retrasarse la toma de la decisión y poner en peligro la vida del bebé o favorecer la aparición de complicaciones que pudieran provocar secuelas invalidantes.

Se ha demostrado que el uso temprano de Surfacen® tiene mejor efectividad que cuando se utiliza después de las dos primeras horas de vida ⁽²²⁾ y tiene menos riesgo de presentar eventos adversos,⁽¹⁰⁾ por lo que se aboga por la prontitud de su administración, lo cual conspira con la búsqueda del consentimiento informado a los padres en ese periodo, aunque debe ser este un tema prioritario.

Justicia

La justicia es un principio ético originado en la filosofía griega antigua que se refiere a que los pacientes deben ser tratados por igual y determinar qué es lo merecido para cada cual.⁽²³⁾ Este principio consiste en la imparcialidad,⁽⁵⁾ promueve la equidad y evita la discriminación por raza, edad o sexo.

Una de las características del sistema de salud cubano es precisamente la equidad y la justicia como precepto bioético. En 1960, comenzó un proceso de transformación del Sistema Nacional de Salud con cobertura universal, gratuita, accesible para todos, regionalizada e integral, en el cual las embarazadas, los niños y las niñas son una de las prioridades del gobierno cubano.⁽²⁴⁾ Actualmente existen varias unidades de neonatología distribuidas en todas las provincias del país,

la mayoría son de nivel III, ellas cuentan con personal médico y de enfermería entrenados en la atención neonatal, con equipos, material gastable, medicamentos y medios de diagnóstico necesarios para aplicar el Surfacen®.⁽⁸⁾ En este nivel de atención se tratan los neonatos con peso al nacer menor de 1500 gramos, los cuales tienen más riesgo de padecer de SDRpt,⁽²⁵⁾ pero la disponibilidad de surfactante es homogénea en todas las UCIN del país, ya sean estas nivel II o III. En un estudio multicéntrico fase IV realizado en Cuba sobre la administración temprana de Surfacen® en el SDRpt, la sobrevida de los pacientes a los que se les administró el producto tensioactivo, se comportó de manera similar en las diferentes regiones del país, lo cual traduce igualdad de recursos y preparación técnica, que es un indicador del principio de justicia.⁽²⁶⁾

Beneficencia

El principio de la beneficencia se cumple en el hecho de que todos los procedimientos que vayan a ser empleados en los pacientes deben ser seguros y buscar su bien en el ámbito físico, psíquico, espiritual y social. Se trata de maximizar los beneficios y minimizar los posibles daños que se pueden causar y esforzarse en asegurar el bienestar del paciente⁽⁵⁾ y actuar en aras de su mayor interés.⁽³⁾

Entre los pilares del tratamiento del SDRpt, la ventilación mecánica artificial es una estrategia que sustituye el trabajo respiratorio mientras se restablece el balance entre la demanda ventilatoria y la capacidad del paciente.⁽²⁷⁾ Este procedimiento puede causar complicaciones neonatales,⁽²⁸⁾ por lo que el uso de surfactante exógeno cumple con la ley de beneficencia puesto que disminuye el tiempo de ventilación mecánica en el SDRpt.⁽²⁹⁾ Un estudio con Surfacen® en recién nacidos pretérminos. muestra un tiempo en ventilación de 7,13 días (\pm 0,56 días),⁽²⁶⁾ lo cual es aceptable si se compara incluso con otros estudios que utilizaron métodos menos invasivos de administración, de hasta 43 días utilizando el método mínimamente invasivo y hasta 21 días con el método de intubar, administrar el surfactante y extubar, conocido como INSURE,⁽³⁰⁾ aunque el tiempo en ventilación depende de múltiples factores, entre ellos, las características clínicas, la estabilidad del paciente, la evolución, la evaluación del intercambio de gases y el nivel del soporte ventilatorio.⁽³¹⁾ El origen animal y porcino del Surfacen® lo coloca como un producto más beneficioso que otros similares, como lo han demostrado las investigaciones que han comparado este tensioactivo con los de origen sintéticos y bovino.⁽³²⁾ Un estudio que comparó Survanta de origen bovino con

Surfacen®, halló menos complicaciones con este último, aunque no hubo diferencias significativas.⁽³³⁾

El principio de beneficencia se ha demostrado en los estudios donde se ha comprobado la eficacia, efectividad y seguridad en el uso del Surfacen®.⁽¹⁵⁾ El concepto de este principio es clave en la atención de los recién nacidos porque todo lo que se realice para mejorar al paciente se traduce en mejores índices de sobrevida, por esto es que la administración de Surfacen® se ha utilizado en otras enfermedades del recién nacido como la bronconeumonía de inicio temprano por el efecto antimicrobiano *in vitro* de las sustancias surfactantes,⁽³⁴⁾ como se demuestra también con el surfactante cubano,⁽³⁵⁾ además, que sus propiedades son también beneficiosa para esta afección porque favorece una mejor respuesta ventilatoria y menor mortalidad.⁽³⁶⁾

La combinación con otras estrategias como el uso de esteroides prenatales tiene efectos beneficiosos, un estudio demuestra que dicha combinación disminuye el tiempo de ventilación mecánica y el riesgo de morir en neonatos pretérminos,⁽³⁷⁾ lo cual implica el principio de beneficencia.

Aunque se han descrito efectos beneficiosos con el uso de surfactantes exógenos en otras enfermedades como el síndrome de aspiración meconial⁽³⁸⁾ y hemorragia pulmonar,⁽³⁹⁾ no existe suficiente evidencia de su efectividad, por lo que no se han realizado estudios con Surfacen® en estas afecciones.

Con el propósito de encontrar mecanismos que involucren el tratamiento de otras enfermedades respiratorias, se han realizado investigaciones donde se utilizó el Surfacen® como vehículo transportador de medicamentos antiinflamatorios, antioxidantes y antibióticos con buenos resultados en lo que concierne a la actividad cinética.⁽⁴⁰⁾ Este hecho pudiera incentivar nuevas investigaciones que demuestren la eficacia y efectividad del tensoactivo en otras acciones farmacológicas asociadas al producto y en esta labor, está implícito el concepto de beneficencia.

No maleficencia

La no maleficencia, también conocida por su locución latina *primum non nocere*, se refiere esencialmente, ante todo, no hacer daño, por lo que uno de los principios que debe regir la prescripción de determinado fármaco es que este no le haga daño al paciente.⁽³⁾

El Surfacen® no clasifica como tóxico y el conjunto de ensayos clínicos ejecutados como parte de la estrategia de desarrollo clínico de Surfacen® demostraron que es un medicamento seguro, no daña al paciente.⁽¹⁵⁾

Otro aspecto discutido es el mejor efecto del surfactante en diferentes posiciones del paciente. No existe hasta el momento resultados que indiquen una mejor distribución de la sustancia tensioactiva en una u en otra posición, por lo que se recomienda la aplicación en una sola posición, en decúbito supino, con la cabeza en la línea media,⁽⁴¹⁾ esta posición logra una distribución adecuada en ambos pulmones⁽²²⁾ y evita la manipulación innecesaria que puede provocar una extubación accidental⁽⁴²⁾ o hemorragia peri- e intraventricular por incremento de la presión sanguínea o del flujo sanguíneo cerebral.⁽⁴³⁾

En el tratamiento del SDRpt, el surfactante se administra habitualmente por instilación del producto a través de un tubo endotraqueal y colocar al paciente en ventilación mecánica, procedimientos que provocan efectos nocivos en el neonato. En contraste con estos procedimientos, resurgió la aplicación de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP, siglas en inglés) como modalidad no invasiva, menos daño para el paciente y cuyo uso en Cuba se ha incrementado en los últimos años,⁽⁴⁴⁾ al igual que las denominadas modalidades espontáneas y otras formas no invasivas que han demostrado tener menos eventos indeseados.⁽⁴⁵⁾

Las modalidades no invasivas compiten de alguna manera con la utilización de surfactante exógeno,⁽⁴⁶⁾ que, como ya hemos planteado, su administración es a través de un tubo endotraqueal, pero a partir del conocimiento de los beneficios del producto, se recomendó por parte de la Academia Americana de Pediatría (AAP) y en el más reciente consenso europeo, el método INSURE,⁽¹²⁾ un procedimiento menos dañino que implica intubar, administrar surfactante, extubar y colocar al paciente en CPAP.

Con esta modalidad ventilatoria se pueden producir fallas,⁽⁴⁷⁾ lo que finalmente conllevaría a mayor daño por los aspectos desfavorables del proceder de intubación endotraqueal de manera repetida,⁽⁴⁸⁾ además, la posibilidad de daño pulmonar inducido por la ventilación, aun en aquellos pacientes ventilados por un corto periodo, lo que motivó que no haya sido bien aceptado por algunos.^(49,50)

Para algunos investigadores,⁽²⁸⁾ es más efectivo el método mínimamente invasivo (MMI) para la administración de surfactante que consiste en pasar un catéter fino a través de la tráquea y aplicar

las dosis de surfactante estando el paciente en ventilación no invasiva,⁽⁵¹⁾ esta técnica se ha considerado segura y efectiva⁽²⁸⁾ y aunque no es totalmente inocua,^(52,53,54) se ha incrementado su uso por las importantes ventajas posee. En este método se manifiesta el principio de no maleficencia, que junto al principio de justicia, constituyen una “ética de mínimos”, que definen la ética pública social como un principio que trata de hacer el menor daño posible al paciente.⁽⁵¹⁾ Otros modos aplicados es la instilación de surfactante en la orofaringe de pacientes ventilados con CPAP con interfaz de máscara o cánula nasal o la aplicación del surfactante en aerosol. En el primer caso, no existen suficientes evidencias para recomendar esta forma de administración,⁽²²⁾ pero es un método en el que también se revela el principio de no maleficencia.

El método con aerosol, no implica la manipulación de la tráquea, lo que evita los eventos adversos de esta instrumentación, es la técnica potencialmente menos invasiva, como se demostró en un estudio,⁽⁵⁵⁾ sin embargo, tampoco existen suficientes evidencias como para establecer los beneficios de este modo de aplicación, lo que lo limita como forma de aplicar el producto,⁽⁵⁶⁾ no obstante, los autores de esta revisión consideran que debería ser un método reevaluado por ser el que cumple mejor con los preceptos éticos.

Conclusiones

Se debe obtener el consentimiento informado como parte de la práctica médica habitual en las indicaciones terapéuticas y lograr que se cumplan los principios de justicia, beneficencia y no maleficencia identificados con el uso del Surfacen®.

Referencias bibliográficas

1. Amaro Cano MC. Problemas Éticos y Bioéticos en Enfermería. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2005.
2. Walsh V, Oddie S, McGuire W. Ethical Issues in Perinatal Clinical Research. Neonatology 2019 [acceso 02/05/2020];116:52-7. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/494934>
3. Tapia Moreno MA. Mejoramiento cognitivo farmacológico: implicaciones bioéticas a la luz de la evidencia científica actual. Bioethics Update. 2018 [acceso 02/05/2020];(4):140-53. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0S2395938X17300244>

4. Marty CM, Carter BS. Ethics and palliative care in the perinatal world. *Seminars Fetal Neonatal Med.* 2018;23(1):35-38. DOI: [10.1016/j.siny.2017.09.001](https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.09.001)
5. González-Timoneda M, Nabal Vicuña M, González-Timoneda A. Cuestiones bioéticas en la práctica clínica asistencial: a propósito de un caso. *Med Paliat.* 2018 [acceso 26/12/2019];25(4):291-7. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S1134248X17301052>
6. Montaña-Pérez CM, Cázares-Ortiz M, Juárez-Astorga A, Ramírez-Moreno MA. Morbilidad y mortalidad en recién nacidos menores de 1,000 gramos en una institución pública de tercer nivel en México, *RevMex Pediatr.* 2019 [acceso 02/05/2020];86(3):108-11. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=89412>
7. Taylor G, Jackson W, Hornik CP, Koss A, Mantena S, Homsley K, *et al.* Surfactant Administration in Preterm Infants: Drug Development Opportunities *J Pediatr.* 2019;208:163-8. DOI: [10.1016/j.jpeds.2018.11.041](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.11.041)
8. Morilla Guzmán AA, Dueñas Gómez E. Breve historia de la neonatología en Cuba. *Rev Cubana Pediatr.* 2009 [acceso 02/05/2020];81(Sup):25-8. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol81_05_09/ped05509.pdf
9. Glover AV, Manuck TA. Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: Are view. *Seminars Fetal Neonatal Med.* 2018 [acceso 02/05/2020];(23):126-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6381594/>
10. Morilla Guzmán AA, Díaz Casañas E, Debesa García F, Fernández Limia O. Efectividad del SURFACEN® en neonatos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria. *Rev Cubana Farm.* 2015 [acceso 02/05/2020];49(3):502-11 Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol49_3_15/far10315.htm
11. Córdova Paz EM. Factores asociados a la enfermedad de membrana hialina en neonatos del Hospital de Chancay 2016-2018 [tesis]. Perú: Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión. 2019 [acceso 02/05/2020]:31. Disponible en: <http://repositorio.unjfsc.edu.pe/bitstream/handle/UNJFSC/2480/CORDOVA%20PAZ%20EVELYN.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

12. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, *et al.* European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-450. DOI: [10.1159/000499361](https://doi.org/10.1159/000499361)
13. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadísticas. Registro de morbilidad continúa. Servicios cerrados de Neonatología. 2019. La Habana: Oficina Nacional de Estadísticas del Minsap; 2019.
14. Weiner GM, editor. Reanimación neonatal. 7ma ed. New York: Wordpress; 2016 [acceso 02/05/2020]. Disponible en: <https://hospitalcomunitariotarimoro.files.wordpress.com/2017/06/reneo-7ma.pdfEE>
15. Díaz Casañas E, Morilla Guzmán AA, Santiago Rodríguez Moya V, Barrese Pérez Y. Estrategia de desarrollo clínico para la evaluación de la eficacia y seguridad de SURFACEN®. *Rev Arch Med Camagüey*. 2019 [acceso 02/05/2020];23(4):455-63. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S102502552019000400455&script=sci_abstract&tlng=es
16. Sebastiani M, Ceriani Cernadas JM. Aspectos bioéticos en el cuidado de los recién nacidos extremadamente prematuros. *Arch Argent Pediatr*. 2008 [acceso 02/05/2020];106(3):242-8. Disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/archivos/2008/arch08_3/v106n3a10.pdf
17. Fanaroff JM, Turbow R. Legal Issues in Neonatal Perinatal Medicine. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant*. 11na ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 47-66.
18. Fuerch JH, Sanderson P, Barshi I, Liley H. Developing safe devices for neonatal care. *Seminars perinatol* 2019 [acceso 26/12/2019];43:151176. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es#!/content/journal/1-s2.0-S0146000519301107>
19. Bellieni CV. Protocolo para la toma de decisiones éticas en neonatología. *Bioethics Update*. 2019 [acceso 02/05/2020];(5):14-24. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es#!/content/journal/1-s2.0-S2395938X19300063>
20. Díaz Álvarez M. Principios de la bioética en la investigación del Surfacer en recién nacidos prematuros. *Rev cubana Pediatr* 1997 [acceso 02/05/2020];69(3-4):149-57. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75311997000300001

21. Meadow WI, Lantos JD. Ética, datos y normativas en cuidados intensivos del recién nacido. En: Gleason CA, Juul SE, editores. Avery. Enfermedades del recién nacido. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 20-24e2.
22. Suresh GK, Soll RF, Mandy GT. Pharmacologic Therapies I: Surfactant Therapy. En: Goldsmith JP, Karotkin EH, Keszler M, Suresh GK, editors. Assisted Ventilation of the neonate. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. p. 338-348e6.
23. Chervenak FA, McCullough LB. Ethics in perinatal medicine: A global perspective. Semin Fetal Neonatal Med. 2015;20(5):364-7. DOI: [10.1016/j.siny.2015.05.003](https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.05.003)
24. Morilla Guzmán AA. Evolución de la tasa de mortalidad infantil en Cuba [editorial]. Rev Habanera Ciencias Méd. 2015 [acceso 02/05/2020];14(1):1-3 Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/582/627>
25. Valdés Armenteros R, Ruiz Tellechea Y, Morilla Guzmán AA, Dominguez Dieppa F, Díaz Álvarez M, Montes López E, *et al.* Colectivo de autores, editores. Neonatología. Diagnóstico y tratamiento. 2da ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. p. 2-14.
26. Morilla Guzmán AA, Barrese Pérez Y, Díaz Casañas E, Uranga Piña R, Avila Albuerno Y, Evaluación de la efectividad y seguridad del uso temprano del SURFACEN en recién nacidos pretérminos con Síndrome de Distress Respiratorio. La Habana, Cuba: Minsap; 2013.
27. López Escobar M, López Ortiz J, Bernal Sánchez JJ. Estrategia ventilatoria en neonatos que recibieron terapia de reemplazo de surfactante. Acta Colomb Cuidado Intensiv. 2018 [acceso 02/05/2020];18(2):77-83. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S012272621830020X>
28. Sola A, Fariña D, Mir R, Golombek S; Miembros del Consenso Clínico de la Sociedad Ibero-Americana de Neonatología (SIBEN). Recomendaciones del VIII Consenso Clínico de SIBEN para la Displasia Broncopulmonar. Neoreviews. 2018;19(11): e712-e734. DOI: <https://doi.org/10.1542/neo.19-11-e712>
29. Choi YB, Lee J, Park J, Jun YH. Impact of Prolonged Mechanical Ventilation in Very Low Birth Weight Infants: Results From a National Cohort Study. J Pediatr. 2018 [acceso 26/12/2019];194 Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0022347617314531>

30. Silahlı M, Tekin M. The Comparison of LISA and INSURE techniques in term of neonatal morbidities and mortality among premature Infants, Acta Biomed. 2020 [acceso 26/12/2020];91:e20201. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7927556/pdf/ACTA-91-189.pdf9>
31. Wheeler C R, Smallwood.CD. Year in Review: Neonatal Respiratory Support. Respirat Care. 2020 [acceso 26/12/2020];65(5):Disponible en: <http://rc.rcjournal.com/content/respcare/65/5/693.full.pdf>
32. Jackson JC. Trastornos respiratorios del recién nacido prematuro En: Gleason CA, Juul SE, editores. Avery. Enfermedades del recién nacido. Barcelona: Elsevier;2018. p. 653-667.e3.
33. Sánchez M, Martínez O, Herrera N. Ortega J. Estudio controlado del tratamiento de la enfermedad de membrana hialina del recién nacido pretérmino con surfactante pulmonar exógeno (porcino vs. bovino). Gac Méd Méx. 2005 [acceso 02/05/2020];141(4). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S001638132005000400003&script=sci_arttext&tlng=pt
34. Huang DB, Duncan LR, Flamm RK, Dryden M, Corey GR, Wilcox MH, et al. The effect of pulmonary surfactant on the in vitro activity of Iclaprim against common respiratory bacterial pathogens. Diagnostic Microbiol Infectious Dis. 2018 [acceso 02/05/2020];90:64-6. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/search/surfactante%2520pulmonar?page=2&scrollTo=%23result-0>
35. Blanco Hidalgo O, Riverón Alemán Y, de Armas González E, Sánchez J, Faure García R, Fernández Limia O. SURFACEN® inhibe el crecimiento de bacterias causantes de infecciones respiratorias. Biotecnol Aplicada. 2005 [acceso 22/12/2013];22(4). Disponible en: <http://elfosscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%20Apl/2005/22/4/BA002204OC279-281.pdf>
36. Morilla Guzmán AA, Díaz Casañas E. Fernández Limia O, Ávila Albuérne Y, Barrese Pérez Y. Uso de surfactante porcino en recién nacidos pretérminos con bronconeumonía de inicio temprano. Rev Arch Méd Camagüey. 2015 [acceso 02/05/2020];19(4):348-56. Disponible en: <http://www.revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/3787/2140>
37. Morilla Guzmán AA, Díaz Casañas E, Fernández Limia O. Efecto de los glucocorticoides prenatales en neonatos pretérminos tratados con un surfactante natural porcino. Rev Cubana Obstet

- Ginecol. 2016 [acceso 02/05/2020];42(4) Disponible en: <http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/112/92>
38. Niemarkta HJ, Hüttenb MC, Kramer BW. Surfactant for Respiratory Distress Syndrome: New Ideas on a Familiar Drug with Innovative Applications. Neonatology 2017 [acceso 02/05/2020];111:408-14. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/458466>
39. Zahr RA, Ashfaq A, Marron-Corwin M. Neonatal Pulmonary Hemorrhage. Neoreviews. 2012 [acceso 02/05/2020];13(5). Disponible en: <https://neoreviews.aappublications.org/content/13/5/e302>
40. Blanco O, Pérez R, Lugones Y, Morilla A, Faure R. Spreading kinetics of the exogenous porcine surfactant Surfacen® mixed with drugs used in respiratory clinics. Biotecnol Aplicada. 2016 [acceso 02/05/2020];33:1521-5. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102728522016000100007&nrm=iso
41. Montes Bueno MT, Cardetti M, Sola A. Técnicas y procedimientos en Neonatología a la manera de SIBEN. Quito: EDISIBEN; 2019.
42. Torres GM, Nascimento ERP, Hermida PMV, Malfussi LBH, Galetto SGS. Care for unplanned extubation prevention: analysis of the validity of an instrument's content. Rev Bras Enferm. 2021 [acceso 02/05/2020];74(1):e20180998. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/reben/a/tpkCdJybSdNkGrjz7sqFgYx/?lang=en>
43. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic Hydrocephalus. In: Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, de Vries LS, Plessis AJ du, Neil JJ, Perlman JM, editors. Volpe's neurology of the new born. EE UU, Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 98-21.
44. Morilla Guzmán AA, Domínguez Dieppa F. Ventilación neonatal en Cuba, modalidades más utilizadas y sobrevida durante el período 2002-2011. Rev Cubana Pediatr. 2013 [acceso 02/05/2020];85(2):163-72. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v85n2/ped03213.pdf>
45. Hussain WA, Marks JD. Approaches to Noninvasive Respiratory Support in Preterm Infants: From CPAP to NAVA. Neoreviews 2019 [acceso 2/5/2020];20(4):e213-e221. Disponible en: <https://neoreviews.aappublications.org/content/20/4/e213>

46. Soll RF, Barkhuff W. Noninvasive Ventilation in the Age of Surfactant Administration. *Clin Perinatol* 2019 [acceso 02/05/2020];46:493-516. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S009551081930051X>
47. Barkhuff WD, Soll RF. Novel Surfactant Administration Techniques: Will They Change Outcome? *Neonatology* 2019 [acceso 02/05/2020];115:411-22. Disponible en: https://relaped.com/wp-content/uploads/2019/06/Novel-Surfactant-Administration-Techniques_Will-They-Change-Outcome.pdf
48. Foglia EE, Ades A, Sawyer T, Glass KM, Singh N, Jung P, *et al.* Neonatal Intubation Practice and Outcomes: An International Registry Study. *Pediatrics*. 2019 [acceso 02/05/2020];143(1):e20180902. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/143/1/e20180902.long>
49. Niemarkta HJ, Hüttenb Boris MC, Kramer W. Surfactant for Respiratory Distress Syndrome: New Ideas on a Familiar Drug with Innovative Applications. *Neonol.* 2017 [acceso 02/05/2020];111:408-414. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/458466>
50. Xing-An W, Lih-Ju C, Shan-Ming C, Pen-Hua S, Jia-Yuh C. Minimally invasive surfactant therapy versus intubation for surfactant administration in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Neonatol.* 2020 [acceso 02/05/2020];61:210-215. Disponible en: [https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572\(19\)30542-X/pdf](https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572(19)30542-X/pdf)
51. Sánchez López JD, Cambil Martín J, Villegas Calvo M, Luque Martínez F. Reflexiones sobre ética y moral. Un nuevo paso para comprender la bioética en la atención sanitaria. *J Health Qual Res.* 2019 [acceso 02/05/2020];34(4):217-24 Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S2603647919300430>
52. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019 [acceso 02/05/2020];104:F655-F659. Disponible en: <https://fn.bmj.com/content/104/6/F655>
53. Vento M, Bohlin K, Herting E, Roehre CC, Dargaville PA. Surfactant Administration via Thin Catheter: A Practical Guide. *Neonatology.* 2019;1-16. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0095-5108\(18\)31331-9](https://doi.org/10.1016/S0095-5108(18)31331-9)

54. Sehgal A, Bhatia R, Roberts CT. Cardiorespiratory Physiology following Minimally Invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants. Neonatology. 2019;116(3):278-85 DOI: <https://doi.org/10.1159/000502040>
55. Sooda BG, Cortez J, Kollic M, Sharmaa A, Delaney-Black V, Chene X. Aerosolized surfactant in neonatal respiratory distress syndrome: Phase I Study. Early Human Developm 2019 [acceso 02/05/2020];134:19-25 Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0378378219301719>
56. Minocchieri S, Berry CA, Pillow JJ; Cure NebStudy Team. Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomized controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.2019 [acceso 02/05/2020];104:F313–F319. Disponible en: <https://fn.bmj.com/content/104/3/F313>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses. Los criterios que se exponen en este artículo se refieren a un análisis de los aspectos bioéticos relacionados con la administración de Surfacen publicados anteriormente.