



## Eficacia y seguridad del tratamiento con SURFACEN® en niños con síndrome de dificultad respiratoria aguda

**ENTIDAD EJECUTORA PRINCIPAL:** Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA)

**Entidades participantes:** Hospital General Docente Martín Chang Puga; Nuevitas, Camagüey. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, La Habana. Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM), La Habana

**AUTORES PRINCIPALES:** Elaine Díaz Casañas<sup>1</sup>, Valentín S. Rodríguez-Moya<sup>2</sup>

**Otros autores:** Yinet Barrese Pérez<sup>3</sup>, María del Carmen Machado Lubián<sup>4</sup>, Odalys Blanco Hidalgo<sup>5</sup>, Rolando Uranga Piña<sup>6</sup>

**Colaboradores:** Jesús López Herce Cid, Yisel Ávila Albuerno, Ana I. Martín Esteves, Berta L. Castro Pacheco, Roberto Alvarez Fumero, Margarita Ceballos, Oneyda Clape, Sanlia Landazuri, Aida Madrazo, Alicia Rodríguez, Mayler Ramírez, Aimara Margenat, Zaimar Rodríguez, Alina Pérez, Yamilet Segredo, Alfredo Lozada, Roberto Hernández, Erlis Mengana, Leonor I. Verdecia Sánchez, Lisette López, Yohandra Morales, Migdalia Rodríguez, Roselín Valle, Daniuris Santos Áreas, Clara M. Gallo Borrero, Ivette A. Prince Martínez

**Filiación actual de los autores:** <sup>1,5</sup>Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria; San José de las Lajas, Mayabeque. <sup>2</sup>Hospital General Docente Martín Chang Puga; Nuevitas, Camagüey. <sup>3,6</sup>Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, La Habana. <sup>4</sup>Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM), La Habana

### Palabras clave

SURFACEN®; surfactante pulmonar; síndrome de dificultad respiratoria aguda; pediatría

### RESUMEN

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es un trastorno heterogéneo y complejo, de baja incidencia, pero con alta mortalidad en los niños. El tratamiento con surfactantes pulmonares constituye una de las posibles opciones, aunque no existe consenso internacional en cuanto a dosis, frecuencia y duración, surfactante a utilizar en pacientes con SDRA. Esta investigación tuvo como objetivo demostrar que el tratamiento con SURFACEN® es eficaz y seguro en niños con SDRA. Se realizó un ensayo clínico fase III, multicéntrico, abierto, controlado y aleatorizado, con dos grupos de tratamiento. Se incluyeron 19 niñas y 23 niños con edades entre un mes y 18 años. El grupo A (20 pacientes) recibió el tratamiento convencional (oxigenación y ventilación mecánica) más SURFACEN® (100 mg/4 mL) cada 8 h, durante 3 días. El grupo B (22 pacientes) recibió sólo el tratamiento convencional. La variable principal fue el estado del paciente (vivo o fallecido) a los 28 días de su inclusión en el estudio. Otras variables consideradas fueron las formas clínicas del SDRA, el índice de Kirby, el índice de oxigenación, la distensibilidad pulmonar estática, la saturación transcutánea de oxígeno, la evolución radiográfica, las variables relacionadas con la seguridad (aparición de eventos adversos, tipo, frecuencia, intensidad, gravedad, relación de causalidad), los días de ventilación mecánica y de estancia en cuidados intensivos, el sexo, la edad y el color de la piel. Hubo un

80 % de supervivencia en los pacientes del grupo A al día 28 y solo del 38,1 % en el grupo B. Existieron diferencias significativas a favor del grupo A en las variables índices de Kirby y de oxigenación, variables gasométricas y ventilatorias, distensibilidad pulmonar estática y evolución radiográfica. Por cada 2,38 pacientes tratados en cada grupo se obtuvo un superviviente adicional en el grupo A. Se reportaron 120 eventos adversos (EA) en 27 pacientes (64,3 %): 9 del grupo A y 18 del grupo B; pertenecer al grupo B implicó la ocurrencia de más EA (81,0 %; 97 de 120), mientras que los pacientes del grupo A presentaron 23 (19,0 %). La mayoría de los EA se manifestaron con intensidad severa y no guardaron relación de causalidad con la administración de SURFACEN®. No hubo diferencias entre los grupos en las variables restantes. La terapia convencional combinada con bajas dosis repetidas de SURFACEN® determinó la evolución favorable de los pacientes en cuanto a las variables de oxigenación, ventilación, radiográficas, clínicas, y contribuyó a reducir la mortalidad. Demostró además ser bien tolerado y seguro, ya que menos del 5 % de los eventos adversos reportados tuvo relación de causalidad posible con SURFACEN®. Se modificó el Registro Sanitario de este medicamento para esta nueva indicación terapéutica y se introdujo como una alternativa de tratamiento eficaz y seguro en la práctica clínica habitual en las unidades de cuidados intensivos pediátricas del país. Es el único surfactante pulmonar registrado para el tratamiento del SDRA en los niños.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es un trastorno heterogéneo que puede ser provocado por innumerables causas (tanto pulmonares como extrapulmonares). Las tasas de mortalidad por SDRA varían desde un 30 % hasta un 40 %, y la mayoría de las muertes son consecuencia de sepsis y fallo multiorgánico.<sup>1</sup> La ventilación mecánica (VM) con presión positiva al final de la espiración (PEEP) forma parte de la estrategia fundamental del tratamiento en pacientes con fallo respiratorio hipoxémico.<sup>2</sup>

Los surfactantes exógenos se han utilizado como alternativa en el tratamiento del SDRA en numerosos ensayos clínicos,<sup>3-5</sup> y en todos se documenta un beneficio en la función pulmonar medido a través de la mejoría de la oxigenación, Wilson *et al.*<sup>6</sup> encontraron una reducción significativa de la mortalidad, sin afectarse el tiempo de ventilación ni la estadía en la unidad de cuidados intensivos o el tiempo de hospitalización. En los diferentes grupos etarios donde se ha utilizado la terapia con surfactantes pulmonares no se demuestran evidencias que denoten eventos adversos (EA) graves.<sup>5</sup> El objetivo del trabajo fue demostrar la eficacia y seguridad de la combinación de SURFACEN® con el tratamiento convencional sobre la oxigenación, la función pulmonar y la supervivencia en niños con SDRA.

## Diseño metodológico

Se diseñó un ensayo clínico fase III, multicéntrico, abierto, controlado y aleatorizado en dos grupos de tratamiento. A los pacientes del grupo A (20) se les practicó un tratamiento convencional y se les administró 100 mg de SURFACEN®, cada 8 h, durante 3 días. A los del grupo B (22) se les practicó el tratamiento convencional. En ambos grupos, a medida que mejoró

la oxigenación, se modificaron los parámetros de la asistencia respiratoria controlada para prevenir el daño asociado a la VM. Se evaluaron variables demográficas, parámetros gasométricos, ventilatorios, radiografía de tórax y relacionadas con la seguridad y la supervivencia al día 28 de inclusión en el ensayo. Fueron incluidos 19 niñas y 23 niños con edades comprendidas entre un mes y 18 años, ambas inclusive, a los que se les diagnosticó SDRA según los criterios de la Conferencia Americana-Europea de Consenso de 1994,<sup>7</sup> y padres brindaron su consentimiento de participación.

## Resultados y discusión

En cuanto a las características iniciales y demográficas, los grupos fueron homogéneos; no se detectaron diferencias en relación con sexo, color de la piel, edad, formas clínicas del SDRA e índice de Kirby inicial. De las enfermedades descritas en la literatura se reportó la neumonía (30 pacientes; 14 en grupo A y 16 en grupo B), la sepsis (29 pacientes; 15 en grupo A y 14 en grupo B), el estado de shock (22 pacientes; 11 en ambos grupos) y la broncoaspiración (un paciente en grupo A).

Fue mayor la frecuencia de pacientes menores de 5 años, y particularmente los lactantes. En estas edades existe inmadurez del sistema inmunológico y alteraciones del barrido mucosiliar que los hace más susceptibles a infecciones graves.<sup>1</sup> El predominio de pacientes del sexo masculino está considerado como uno de los factores de riesgo del SDRA en los niños,<sup>5</sup> y en cuanto al color de la piel, la mayoría de los estudios relacionados con la epidemiología del SDRA y con su tratamiento se han realizado en la población de piel blanca, por lo que resulta difícil llegar a conclusiones válidas con relación a esta variable.

Prevalcieron las enfermedades pulmonares, lo que concuerda con estudios similares donde se describen la sepsis y la neumonía como las más frecuentes.<sup>7</sup> En algunos ensayos clínicos con diferentes surfactantes exógenos<sup>5,6</sup> se demuestra que la respuesta al surfactante es mejor en pacientes con daño pulmonar directo.

Aunque no se reportó una relación entre la mortalidad y las formas clínicas del SDRA, se evidenció que en el 88,9 % de los pacientes fallecidos se diagnosticó un SDRA extrapulmonar, lo cual puede explicar la evolución no satisfactoria de estos pacientes y coincide con los resultados de dos estudios realizados por Spragg *et al.*<sup>8</sup> Los resultados coinciden también con los de Hermon *et al.*<sup>4</sup> en 19 niños, para los que se reportó una mortalidad del 69 % en aquellos cuyo SDRA fue provocado por formas clínicas extrapulmonares.

La mortalidad total (41,5 %) se encuentra en correspondencia con lo reportado internacionalmente,<sup>1</sup> con evidencias de que el tratamiento que recibió el grupo A influyó en la supervivencia de los pacientes (80 %). En este sentido hay reportes que señalan que el tratamiento con surfactantes aumenta la supervivencia,<sup>6</sup> mientras que otros plantean que no la afecta.<sup>8</sup>

La figura 1 muestra la curva de supervivencia por grupo de tratamiento hasta el día 28 de la inclusión.

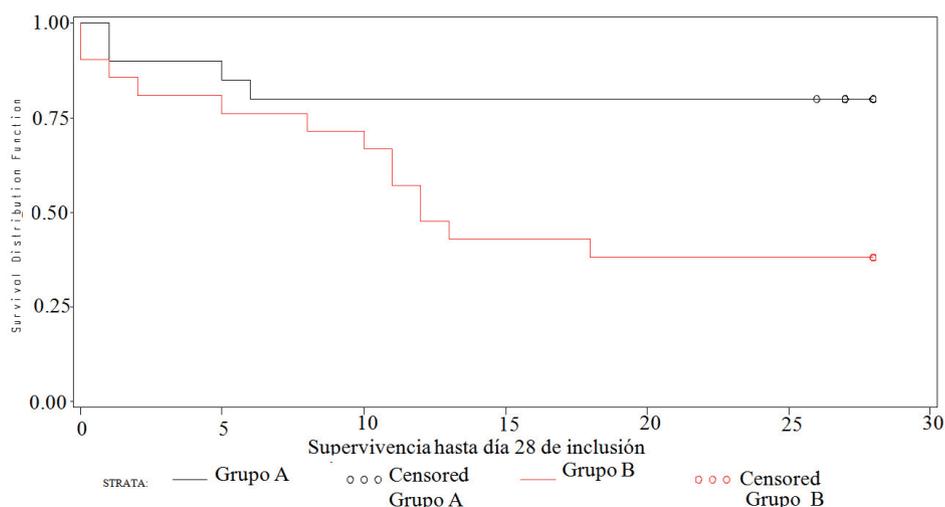
El hecho de que en el grupo A se reportaran 4 fallecidos, a pesar de la significativa reducción del porcentaje de muertes en él, corrobora los criterios de que la administración de los surfactantes en el tratamiento del SDRA mejora la oxigenación (la aireación pulmonar y la distribución del gas). Sin embargo, se mantienen las lesiones que conllevaron a su diagnóstico, que al agravarse en el tiempo, provocan el fallecimiento de un determinado porcentaje de pacientes.

La evolución favorable de la oxigenación en los pacientes evidenció que en el grupo A la estrategia de tratamiento fue

más eficaz en comparación con la del grupo B, porque a partir del segundo día de tratamiento ya se aprecian diferencias. En los pacientes del grupo A se alcanzaron valores que se aproximan a los fisiológicos, a diferencia del grupo B, donde se advierte estabilidad pero no mejoría. La función del surfactante es lograr el fenómeno de interdependencia alveolar y, de este modo, evitar que algunos alvéolos estén insuflados mientras que otros estén colapsados,<sup>5,6</sup> razón por la cual paralelamente a la mejoría de la distensibilidad pulmonar y al índice de oxigenación, la evolución de las radiografías cambia a partir del segundo día de tratamiento en los pacientes del grupo A, asociado a que las áreas atelectásicas son recuperadas y la radiopacidad pasa a convertirse en transparencia como mejoría notable.

Se reportaron 120 eventos adversos (EA) en 27 pacientes (64,3 %), 9 del grupo A y 18 del grupo B, con influencia significativa ( $p = 0,0146$ ). Pertener al grupo B implicó la ocurrencia de más EA (81,0 %; 97 de 120), mientras que los pacientes del grupo A presentaron 23 (19,0 %). La mayoría de los EA se manifestaron con intensidad severa y no guardaron relación de causalidad con la administración de SURFACEN®.

Los 6 EA relacionados con SURFACEN® se reportaron en dos casos, con tres EA en cada uno; estos fueron desaturación, arritmias, broncoespasmo, alcalosis metabólica, hipotasemia y parada cardiorrespiratoria. La desaturación, las arritmias y el broncoespasmo son EA transitorios que han sido relacionados con la administración de surfactantes exógenos debido a la obstrucción aguda de la vía aérea (no significativos y de fácil corrección), con los consecuentes episodios de hipoxia momentánea que estos producen, por lo cual se recomienda estabilizar al paciente antes del tratamiento con surfactantes, así como reajustar los parámetros ventilatorios; de no ser así, se suspende la administración del surfac-



**Fig. 1.** Curva de supervivencia por grupo de tratamiento hasta los 28 días de la aleatorización.

tante para iniciar medidas encaminadas a la estabilización y luego se continúa con el procedimiento.<sup>5,9</sup> En sentido general los surfactantes pulmonares son bien tolerados y seguros, y tienen muy pocos EA debido a que su acción es local en el pulmón, sin diseminación por vía hemática.

En conclusión, el tratamiento convencional combinado con bajas dosis repetidas de SURFACEN® es eficaz y seguro en mejorar la oxigenación, la función pulmonar y la supervivencia en niños con SDRA.

## Originalidad e impacto científico

Este es el primer estudio que se realizó del uso de SURFACEN® empleando bajas dosis repetidas (100 mg/8 h/3 días), combinado con oxigenación y ventilación mecánica en el tratamiento del SDRA en los niños. Los resultados demostraron la eficacia y seguridad de este novedoso esquema de tratamiento con la evolución favorable de los pacientes, lo que contribuyó a elevar la supervivencia, permitió que se modificara el registro sanitario del medicamento y se aprobara por la agencia reguladora de Cuba (CECMED) esta nueva indicación terapéutica en el 2014. Es el único surfactante pulmonar registrado para el tratamiento del SDRA en niños. En la práctica médica habitual se introduce en todas las UCIP como una alternativa terapéutica eficaz y segura para el tratamiento de una enfermedad con elevada mortalidad y en el ámbito social contribuye al mejor manejo de la ventilación artificial mecánica y elevar la supervivencia de los niños con SDRA.

La novedad científica de los resultados está refrendada en la publicación de 5 artículos científicos en revistas especializadas e indexadas en reconocidas bases de datos, entre ellas en la Web of Science, *The Clinical Respiratory Journal* (2016;) factor de impacto: 2,356) y *Medicc Review* (2017; factor de impacto: 1,807), en la realización de una tesis de doctorado en 2016, y además en la obtención de numerosos premios provinciales y nacionales, donde se destacan el Gran Premio en el XLII Concurso Premio Anual de la Salud 2017, máximo galardón que otorga el Ministerio de Salud Pública a los resultados de la ciencia en salud en el país; un Premio Provincial de Innovación Tecnológica (Mayabeque 2015); un Premio CITMA en la provincia de Camagüey (2018); Premio en el XLIII Concurso Provincial Premio Anual de la Salud 2018 de Camagüey; un premio Relevante en el Fórum Provincial de Ciencia y Técnica, en la provincia Mayabeque (2015); un premio otorgado

por la Sociedad Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias (2017) y otro por la Sociedad Cubana de Pediatría (2018). Los resultados han tenido amplia divulgación en congresos internacionales: URGRAV (2014 y 2017), Convención de Salud (2015 y 2018), Simposio Internacional de Ventilación Mecánica (2015), Congreso de Pediatría (2018), entre otros.

## Referencias bibliográficas

1. Philipe J, Thomas NJ, Willson DF, E Simon, M Princess, K Robin-der, et al. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. Consensus Recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015; 16:428-439.
2. Villar Hernández J, Slutsky AS. Is acute respiratory distress syndrome an iatrogenic disease? *Crit Care*. 2010; 14:120.
3. Lopez-Herce J, de Lucas N, Carrillo A, Bustinza A, Moral R. Surfactant treatment for acute respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child*. 1999;80:248-52.
4. Hermon MM, Golej J, Burda G, Boigner H, Stoll E, Vergesslich K, et al. Surfactant therapy in infants and children: three years experience in a pediatric intensive care unit. *Shock*. 2002; 17:247-51.
5. Willson DF, Thomas NJ, Tamburro R, Truemper R, Truwit J, Conaway M, et al. Pediatric Calfactant in acute respiratory distress syndrome trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(7):657-65.
6. Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, Bauman LA, DiCarlo JV, Pon S, et al. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:470-6.
7. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:818-24.
8. Spragg RG, Lewis JF, Walrath H-D, Johannigman J, Bellingan G, Laterre PF, et al. Effect of Recombinant Surfactant Protein C-Based Surfactant on the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(9):884-92.
9. Walsh BK, Daigle B, DiBlasi RM, Restrepo RD. AARC Clinical Practice Guideline. Surfactant Re-placement Therapy: 2013. *Respir Care*. 2013;58(2):367-75.

## AUTOR PARA LA CORRESPONDENCIA

**Dr.C. Elaine Díaz Casañas.** Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA). Carretera de Jamaica y Autopista Nacional, San José de las Lajas, Mayabeque. Correos electrónicos: elaine@censa.edu.cu y elaine.diaz@infomed.sld.cu