

Seguridad del tratamiento con surfactante pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria aguda en adultos

Safety of the treatment with pulmonary surfactant in adults with acute respiratory distress syndrome

Dra. Yinet Barrese Pérez^I; Dra. Ángela Olga Hidalgo Sánchez^I; Dra. Yisel Ávila Albuerne^I; MSc. Rolando Uranga Piña^I; Dra.C. Elaine Díaz Casañas^{II}; Dr. Octavio Fernández Limia^{II}

I. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). La Habana, Cuba.

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

RESUMEN

Introducción: el síndrome de dificultad respiratoria aguda es una enfermedad nosológica asociada con una alta morbilidad y mortalidad.

Objetivo: determinar los eventos adversos asociados a la terapia con surfactante pulmonar en adultos con SDRA.

Métodos: se incluyeron 48 pacientes adultos entre 18 y 75 años con SDRA en un ensayo clínico fase II, controlado, aleatorizado y multicéntrico. El grupo A con 24 pacientes, recibió surfactante pulmonar cada ocho horas, durante tres días, en dosis de 100 mg totales, junto al tratamiento estándar (oxigenación y ventilación mecánica). El grupo B, también con 24 pacientes, recibió el tratamiento estándar. Se identificó y cuantificó la aparición de eventos adversos, así como la gravedad, seriedad y relación de causalidad con respecto al fármaco desde la inclusión del paciente en el estudio hasta el egreso de la unidad de cuidados intensivos.

Resultados: el 56,25 % de los pacientes incluidos presentó algún evento adverso: 14 (29,17 %) en el grupo A y 13 (27,08 %) en el B. El 42,37 % de estos EA se manifestaron con intensidad moderada; el

39, 39 % resultó reversible y el 92, 59 % tuvo causalidad remota respecto al surfactante. La fiebre fue el EA que se reportó con mayor frecuencia.

Conclusiones: el surfactante pulmonar junto al tratamiento estándar en adultos con SDRA es seguro.

DeCS: SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL ADULTO; SURFACTANTES PULMONARES/uso terapéutico; RESULTADO DEL TRATAMIENTO; ADULTO; ENSAYO CLÍNICO FASE II.

ABSTRACT

Introduction: acute respiratory distress syndrome is a nosologic disease associated to a high mortality and morbidity.

Objective: to determine the adverse events associated to the therapy with pulmonary surfactant (SURFACEN®) in adults with acute respiratory distress syndrome.

Methods: a randomized and multicentric clinical trial stage II was conducted in 48 adult patients between 18 and 75 years old. The group A, that included 24 patients, received doses of 100 total milligrams of pulmonary surfactant every eight hours for three days, along with the standard treatment (oxygenation and mechanical ventilation). The group B, also with 24 patients, received the standard treatment. The appearance of adverse events was identified and quantified, as well as the seriousness and the causality regarding the medicine from the inclusion of the patient in the study to the discharge from the intensive care unit.

Results: the 56, 25 % of the patients included in the study presented an adverse event: 14 (29, 17 %) in the group A and 13 (27, 08 %) in the group B. The 42, 37 % of these adverse events appeared with moderate intensity; the 39, 39 % were reversible and the 92, 59 % had a remote causality regarding the surfactant. Fever was the most frequent adverse event reported.

Conclusions: pulmonary surfactant, along with the standard treatment in adults with acute respiratory distress syndrome, is safe.

DeCS: RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME, ADULT; PULMONARY SURFACTANTS; TREATMENT OUTCOME/therapeutic use; ADULT; CLINICAL TRIAL, PHASE II.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es un trastorno heterogéneo que puede ser provocado por innumerables causas, tanto pulmonares como extrapulmonares. Desde la descripción original del síndrome en 1967, la ventilación mecánica con

presión positiva al final de la respiración (PEEP) forma parte de la estrategia fundamental del tratamiento en pacientes con fallo respiratorio hipoxémico.¹⁻⁴ Como alternativa de tratamiento en el SDRA se han realizado ensayos clínicos con diferentes sur-

factantes exógenos, la mejoría reportada proviene de la oxigenación sin reducción significativa de la mortalidad.⁵⁻⁸ Esta terapia es bien tolerada y los eventos adversos serios/graves que aparecen, por lo general, no están relacionados con la administración del surfactante sino con la enfermedad de base del paciente en el momento del diagnóstico del SDRA o con complicaciones derivadas de los procedimientos invasivos de la ventilación mecánica e intubación endotraqueal.⁹⁻¹²

El surfactante pulmonar exógeno SURFACEN[®] se desarrolló y se comercializa en Cuba desde 1995 para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, se ha demostrado que es eficaz y seguro.¹³ Con la intención de determinar la seguridad del tratamiento con surfactante pulmonar (SURFACEN[®]) en adultos con SDRA, se realizó esta investigación.

MÉTODOS

La investigación es parte de un ensayo clínico fase II, multicéntrico, controlado, aleatorizado y abierto, con dos grupos de tratamiento. Los comités de ética de investigación humana de las instituciones hospitalarias con 17 participantes, aprobaron el protocolo de investigación.

Se evaluaron 254 pacientes de ellos se incluyó a 48 adultos de 18 a 75 años, a los que se les diagnosticó SDRA según los criterios de Consenso de la Conferencia Americana-Europea (AECC) en 1994.¹⁴ Se obtuvo el consentimiento informado de los familiares de cada paciente incluido. Los criterios de inclusión y exclusión se muestran en las tablas.

A los 24 pacientes del grupo A se les practicó tratamiento estándar (oxigenación y ventilación mecánica) y se les administró SURFACEN[®] a través del tubo endotraqueal, cada ocho horas, durante tres días hasta completar nueve aplicaciones, en dosis de 100 mg totales. A los otros 24 pacientes del grupo B se les practicó tratamiento estándar. En ambos gru-

pos se aplicó los tratamientos concomitantes requeridos para tratar las enfermedades que originaron el SDRA.

El proceso de aleatorización se realizó a través de sobres sellados, previamente identificados con un código y donde se precisó el tratamiento para cada paciente, de acuerdo a una lista aleatoria generada automáticamente en un ordenador que utilizó el sistema Statistica, de manera que el número total de pacientes del grupo A coincidió con los del grupo B.

La seguridad del tratamiento se evaluó por la aparición de eventos adversos (EA), desde el momento que se incluyó al paciente en el estudio hasta su egreso de la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Se evaluó las variables: tipo de EA, clasificación según la intensidad (leve, moderada, severa) y según su consecuencia (grave/serio, no grave/no serio), actitud seguida ante la aparición del EA, resultado y la relación de causalidad (definitiva, muy probable, probable, posible, no relacionado y desconocido) con la administración del surfactante. Se procedió según el algoritmo de la *Food and Drug Administration* (FDA), referido en el Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) de elaboración del Protocolo de Ensayo Clínico vigente en el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) durante la elaboración del protocolo.

Se controlaron las variables de edad, sexo, color de la piel.

El procesamiento estadístico se realizó mediante el software SAS para Windows, versión 9.1.3, SPLUS 6.2 e East 4.0. Se realizaron análisis descriptivos y de frecuencia. Se consideró diferencia estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

La muestra se caracterizó por mostrar una distribución homogénea ($p=0,9763$), con igual comporta-

miento entre los grupos en relación a las características iniciales y demográficas: sexo ($p=0,2207$), color de la piel ($p=0,1353$) y edad ($p=0,3660$) (tabla 1).

Se reportaron 21 tipo de EA independientemente del grupo de tratamiento ($p=0,7711$) en 27 pacientes: 14 (29, 17 %) del grupo A y 13 (27, 08 %) del B. El 42, 37 % de estos EA se manifestó con intensidad moderada y el 6, 38 % conllevó a la interrupción definitiva del tratamiento; el 39, 39 % resultó reversible y el 92, 59 % tuvo relación de causalidad remota respecto a la administración de SURFACEN®. Se mostró la distribución de EA por sus características según el grupo de tratamiento (tabla 2).

La fiebre fue el EA que se reportó con mayor frecuencia, en 15 ocasiones en el grupo A y 11 en el B; seguido por la febrícula (11, 86 %) e hipotensión arterial (6, 78 %). Se muestra la frecuencia de aparición de EA según el grupo de tratamiento y en general (tabla 3).

La hipotensión arterial e hipoxemia se reportaron en dos pacientes incluidos en el grupo A, por lo que se estableció una relación de causalidad muy probable; mientras que en uno de estos dos pacientes también se reportó desaturación grave con causalidad probable.

De los restantes EA reportados en el grupo A, para las arritmias graves se reportó causalidad posible;

mientras que para la atelectasia, encefalopatía hipoxia, febrícula, fiebre, hipotensión arterial, fallo múltiple diseminado (FMD), hematocrito bajo, sepsis y shock séptico se reportó relación de causalidad remota.

En cinco pacientes, dos del grupo A y tres del grupo B, se reportó la neumonía como complicación y el neumotórax se reportó en un paciente del grupo A.

Fallecieron 22 pacientes, 13 del grupo A y nueve del B, sin embargo, el grupo de tratamiento no influyó en los fallecimientos ocurridos durante el estudio ($p=0,3652$).

La media de los días transcurridos entre el diagnóstico y el momento del fallecimiento fue de 13, 81 días; no se reportó significación estadística ($p=0,2626$) entre las medias de cada grupo: 14, 15 para los pacientes del grupo A y 13, 33 del B. En ningún caso la muerte se debió al SDRA.

De los pacientes aleatorizados al grupo A, al momento de fallecer, ocho habían culminado los tres días de tratamiento correspondientes y con respuesta al mismo; los otros cinco no respondieron al tratamiento y dos de ellos perecieron al primer día de tratamiento. En el grupo B cinco respondieron y fallecieron luego de transcurridos los días de tratamiento.

Tabla 1. Criterios de selección de los sujetos

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Presencia de SDRA en las primeras 24 horas de diagnosticado, dado por los criterios diagnósticos antes mencionados.	Mujeres embarazadas, en período de lactancia o puerperio.
PEEP > 5 cm H ₂ O	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).
Pacientes cuyos familiares den su consentimiento por escrito de participación en el estudio.	Hipersensibilidad al SURFACEN® u otro componente de la formulación
Edad comprendida entre 18 y 75 años, ambas inclusive.	

Tabla 2. Distribución de eventos adversos por sus características según grupo de tratamiento

Características de los eventos adversos			Grupos de tratamiento		General
			A	B	
Intensidad del EA	Ligero	No.	12	10	22
		%	37,50	37,04	37,29
	Moderado	No.	14	11	25
		%	43,75	40,74	42,37
	Menos Grave	No.	-	1	1
		%	-	3,70	1,69
Grave	No.	6	5	11	
	%	18,75	18,51	18,64	
Actitud frente al fármaco <i>Missing</i> = 12	Sin cambios	No.	29	15	44
		%	90,63	100	93,62
	Interrupción definitiva del estudio	No.	3	-	3
		%	9,38	-	6,38
Resultado <i>Missing</i> = 12	Recuperado	No.	8	5	13
		%	24,24	15,15	39,39
	Mejorado	No.	4	4	8
		%	12,12	12,12	24,24
	Persiste	No.	6	6	12
		%	18,18	18,18	36,36
Relación de Causalidad <i>Missing</i> = 5	Remota	No.	28	22	50
		%	87,50	100	92,59
	Posible	No.	1	-	1
		%	3,13	-	1,85
	Probable	No.	1	-	1
		%	3,13	-	1,85
	Muy Probable	No.	2	-	2
		%	6,25	-	3,70

Tabla 3. Frecuencia de evento adverso según grupo de tratamiento

Evento adverso	Frecuencia de reportes de EA		Total
	A	B	
Fiebre	15 (25,42 %)	11 (18,64 %)	26 (44,07 %)
Febrícula	6 (10,17 %)	1 (1,69 %)	7 (11,86 %)
Hipotensión arterial	2 (3,38 %)	3 (5,08 %)	5 (8,46 %)
Anuria	-	2 (3,39 %)	2 (3,39 %)
Hematocrito bajo	1 (1,69 %)	1 (1,69 %)	2 (3,39 %)
Arritmias cardíacas	1 (1,69 %)	1 (1,69 %)	2 (3,39 %)
Atelectasia	1 (1,69 %)	-	1 (1,69 %)
Desaturación Grave	1 (1,69 %)	-	1 (1,69 %)
Encefalopatía Hipoxica	1 (1,69 %)	-	1 (1,69 %)
Fallo múltiple diseminado	1 (1,69 %)	-	1 (1,69 %)
Hipoxemia	1 (1,69 %)	-	1 (1,69 %)
Sepsis	1 (1,69 %)	-	1 (1,69 %)
Shock séptico	1 (1,69 %)	-	1 (1,69 %)
Shock	-	1 (1,69 %)	1 (1,69 %)
Acidosis	-	1 (1,69 %)	1 (1,69 %)
Edema ojo Izquierdo	-	1 (1,69 %)	1 (1,69 %)
Edema Pulmonar Hemorrágico	-	1 (1,69 %)	1 (1,69 %)
Hemorragia pulmonar	-	1 (1,69 %)	1 (1,69 %)
Escalofríos	-	1 (1,69 %)	1 (1,69 %)
Hipertensión arterial	-	1 (1,69 %)	1 (1,69 %)
Infección respiratoria aguda	-	1 (1,69 %)	1 (1,69 %)
Total	32 (54,24 %)	27 (45,76 %)	59 (100,00 %)

p=0.3076

DISCUSIÓN

El tratamiento del grupo A mostró seguridad, se tuvieron en cuenta que la mayoría (92, 59 %) de los EA reportados en los 24 pacientes de ese grupo, se debió a la sintomatología propia de las enfermedades de base que padecían estos pacientes. Tres EA, reportados en dos pacientes, se relacionaron con la administración del SURFACEN® y son eventos transitorios en la oxigenación y habitualmente descritos como relacionados con la administración de surfactantes pulmonares debido a la obstrucción aguda de la vía aérea (no significativos y fácilmente corregibles) con los consecuentes episodios de hipoxia que se producen, por lo cual se recomienda la estabilización previa del paciente desde el punto de vista hemodinámico y metabólico, así como reajustar los parámetros ventilatorios y/o suspender la administración del surfactante e iniciar las medidas apropiadas para mejorar las condiciones y continuar con el procedimiento una vez alcanzada dicha estabilización.¹⁵

Los resultados de este estudio concuerdan con los de Spragg, et al,⁹ quienes describieron la ocurrencia de EA en similar por ciento de pacientes (60 %), al expresar que la frecuencia y severidad de los mismos fueron consecuencia directa de las enfermedades de base.

En ambos grupos aparecieron las mismas complicaciones: neumotórax, neumonía, displasia broncopulmonar, hemorragia pulmonar e infecciones nosocomiales; está descrito que se pueden asociar con el tiempo de ventilación mecánica e intubación endotraqueal.^{10, 11}

Un meta-análisis realizado por Zhang, et al,⁸ no encontraron que la administración de surfactantes exógenos redujeran la mortalidad en adultos con SDRA. En este estudio tampoco la mortalidad (50 %) se modificó con la administración de surfactante y se corresponde con lo reportado para el SDRA.¹⁶⁻¹⁸ Adicionalmente, se evidenció que el hecho de que un paciente falleciera o no, no guardaba rela-

ción con la respuesta que estos manifestaban ante el tratamiento; tal es así que, el 59, 09 % de los pacientes fallecidos habían respondido al tratamiento en el momento que se presentó el evento; de ellos, 36, 36 % del grupo A, lo que puede explicarse por el hecho de que los surfactantes exógenos actúan en beneficio de la oxigenación⁸ y no sobre las causas desencadenantes del SDRA, razón por la cual algunos pacientes pueden superar el SDRA y fallecer posteriormente, como consecuencia de diversos factores intrínsecos de la condición clínica de cada paciente, lo que es característico de esta afección donde la mayoría de las muertes son a causa de disfunción orgánica múltiple.^{14, 18-20}

CONCLUSIONES

La terapia combinada de la administración de SURFACEN® junto a oxigenación y ventilación mecánica, resultó seguro en el tratamiento del SDRA. Se considera de gran valor estratégico mantener un monitoreo clínico y de la oxigenación frecuente por parte de un personal médico con experticia en los procedimientos de intubación endotraqueal y manejo ventilatorio, pues de ello dependerá el éxito del enfoque integral que se brinde a estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Villar Hernández J, Slutsky AS. Is acute respiratory distress syndrome an iatrogenic disease? *Crit Care*. 2010;14:120.
2. Morales MMB, Pires-Neto RC, Inforsato N, Lanças T, Silva LFF da, Saldiva PHN, et al. Small airway remodeling in acute respiratory distress syndrome: a study in autopsy lung tissue. *Critical Care*. 2011;15:R4.
3. Hodgson CL, Tuxen DV, Davies AR, Bailey MJ, Higgins AM, Holland AE, et al. A random-

- ised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical Care*. 2011;15:R133.
4. Charron C, Repesse X, Bouferrache K, Bodson L, Castro S, Page B, et al. PaCO₂ and alveolar dead space are more relevant than PaO₂/FiO₂ ratio in monitoring the respiratory response to prone position in ARDS patients: a physiological study. *Critical Care*. 2011;15:R175.
 5. Carlos A. De Villegas Córdova. Manejo del daño pulmonar agudo y del síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Rev Bol Ped*. 2010;49(3):45-62.
 6. Amital A, Shitrit D, Raviv Y, Saute M, Medalion B, Bakai L, et al. The use of surfactant in lung transplantation. *Transplantation*. 2008;86(11):1554-9.
 7. Raghavendran K, Willson D, Notter RH. Surfactant Therapy of ALI and ARDS. *Crit Care Clin*. 2011;27:525-59.
 8. Zhang LN, Sun JP, Xue XY, Wang JX. Exogenous pulmonary surfactant for acute respiratory distress syndrome in adults: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2013 Jan;5(1):237-42.
 9. Spragg RG, Lewis JF, Walmrath H-D, Johannigman J, Bellingan G, Laterre P-F, et al. Effect of Recombinant Surfactant Protein C-Based Surfactant on the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2004 Aug;351:884-92.
 10. Arancibia Hernández F, Soto Figueroa R. Daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica. *Rev Chilena Med Int*. 2010;25(4):205-10.
 11. Bosch Costafreda C, Riera Santiesteban R, Badell Pomar C. Morbilidad y mortalidad en pacientes con ventilación mecánica invasiva en una unidad de cuidados intensivos. *MEDISAN*. Mar 2014;18(3):56-61.
 12. Burns KEA, Adhikari NKJ, Slutsky AS, Guyatt GH, Villar J, Zhang H, et al. Pressure and Volume Limited Ventilation for the Ventilatory Management of Patients with Acute Lung Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS one*. 2011 Jan 28;12(1):23-30.
 13. Morilla Guzmán A, Machado Lubián MC, Fernández Limia O, Díaz Casañas E, Martín Estévez AI. Efectividad de SURFACEN en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido pretérmino. *Rev Cub Med Int Emerg*. 2013 Abr 12;(número especial):54-61.
 14. 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 Mar; 149 (3 Pt 1):818-24.
 15. Sánchez Rámirez C, Torres Torretti J. Surfactante pulmonar. *Rev Ped Elec*. 2004;1(1):15-20.
 16. Mikkelsen ME, Shah CV, Meyer NJ, Gaijeski DF, Lyon S, Miltiades AN, et al. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in patients presenting to the emergency department with severe sepsis. *Shock*. 2013 Nov;40(5):375-81.
 17. Briegel I, Dolch M, Irlbeck M, Hauer D, Kaufmann I, Schelling G. Quality of results of therapy of acute respiratory failure: changes over a period of two decades. *Anaesthetist*. 2013 Apr;62(4):261-70.
 18. Tomicic V, Fuentealba A, Martínez E, Graf J, Batista Borges J. The basics on mechanical

ventilation support in acute respiratory distress syndrome. *Med Int.* 2010 Ago-Sep;34(6):25-32.

Int Care Med 2014;40:769-87.

19. Mok YH, Lee JH, Rehder KJ, Turner DA. Adjunctive treatments in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Expert Rev Respir Med.* 2014 Aug;13:1-14.

Recibido: 25 de marzo de 2015

Aprobado: 8 de julio de 2015

20. Tonelli AR, Zein J, Adams J, Ioannidis JPA. Effects of interventions on survival in acute respiratory distress syndrome: an umbrella review of 159 published randomized trials and 29 meta-analyses.

Dra. Yinet Barrese Pérez: Master en Farmacia Clínica. Investigador Agregado. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). Email: yinet@cencec.sld.cu