

Evaluación de la seguridad del uso poscomercial del surfactante cubano, SURFACEN®, en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto

Safety's evaluation the post-commercial use of Cuban surfactant, SURFACEN®, in the treatment of acute respiratory distress syndrome in adults

Yinet Barrese Pérez,* Nora Lim Alonso,[‡] Elaine Díaz Casañas,[§] Rolando Uranga Piña,* Yisel Ávila Albuerne*

*Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, La Habana, Cuba; [‡]Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba;

[§]Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria, San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba.

RESUMEN. Objetivo: Corroborar la seguridad del tratamiento combinado del SURFACEN® con la terapia estándar de oxigenación y ventilación mecánica en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto. **Material y métodos:** Pacientes adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto (141) incluidos en un ensayo clínico fase IV, multicéntrico, no controlado, ni aleatorizado, abierto, en el que se les indicó la instilación endotraqueal de 100 mg SURFACEN® cada 8 horas durante tres días en combinación con la terapia convencional de oxigenación y ventilación mecánica. Se identificaron y cuantificaron los eventos adversos que se clasificaron de acuerdo a la gravedad, seriedad y relación de causalidad con respecto a la instilación del surfactante y se analizó la mortalidad al día 28 de haber sido incluidos a los pacientes en el estudio. **Resultados:** Predominaron los eventos adversos no graves/no serios (57.60%), de intensidad no severa (26.72% leves y 42.89% moderados), no relacionados con la instilación del surfactante (66.67%), reversibles (87.75%) y que no provocaron cambios en el tratamiento (95.02%). La fiebre y la hipotensión arterial fueron los eventos adversos que se reportaron con mayor frecuencia. **Conclusión:** El tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto con SURFACEN® en combinación con la oxigenación y la ventilación mecánica es seguro.

Palabras clave: Adultos, síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto, seguridad, surfactante.

ABSTRACT. Objective: To corroborate the safety of the combined treatment of Surfacen® with standard oxygenation and mechanical ventilation therapy in the treatment of acute respiratory distress syndrome in adults. **Material and methods:** Adult patients with acute respiratory distress syndrome (141) included in a phase IV clinical trial, multicenter, uncontrolled, not randomized, open, in which the endotracheal instillation of 100 mg SURFACEN® was indicated every 8 hours for three days in combination with conventional oxygenation and mechanical ventilation therapy. Adverse events were identified and quantified, which were classified according to severity, seriousness and causality with respect to the instillation of the surfactant and mortality was analyzed at day 28 after the patients had been included in the study. **Results:** Non-serious adverse events (57.60%) predominated, non-severe intensity (26.72% mild and 42.89% moderate), unrelated to surfactant instillation (66.67%), predominated. reversible (87.75%) and that did not cause changes in the treatment (95.02%). Fever and hypotension were the most frequently reported adverse events. **Conclusion:** The treatment of acute respiratory distress syndrome with SURFACEN® in combination with oxygenation and mechanical ventilation is safe.

Keywords: Adults, acute respiratory distress syndrome, security, surfactant.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una insuficiencia respiratoria grave, siendo el daño alveolar difuso caracterizado por edema, inflamación, formación de membrana hialina o hemorragia pulmonar; el sello patológico característico de este síndrome. Su etiología

y fisiopatología son complejas y forman parte de cuadros clínicos con lesiones de otros órganos y sistemas.¹

La terapéutica del mismo resulta compleja; aunque de modo general se enmarca en pilares tales como: resucitación cardiopulmonar y estabilización de la oxigenación, identificación y rápida eliminación de la causa que produjo la lesión pulmonar, así como el logro de un adecuado transporte de oxígeno a los tejidos y otros órganos, y en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las posibles complicaciones.^{1,2}

En el ámbito internacional existen evidencias incuestionables en la disminución de la incidencia y severidad del SDRA cuando se emplea en el tratamiento un surfactante exógeno, ya que al disminuir la tensión superficial en la

Correspondencia:

Dra. Yinet Barrese Pérez, La Habana, Cuba.

Correo electrónico: yinet@cencec.sld.cu; yinetbp@infomed.sld.cu

Trabajo recibido: 06-II-2019; aceptado: 07-VI-2019.

interfase aire-líquido de los alvéolos se establece una mejor dinámica pulmonar y oxigenación, se incrementa la capacidad residual funcional, el volumen pulmonar, la distensibilidad pulmonar y disminuye el edema alveolar.³

El surfactante cubano de origen porcino, SURFACEN® suple la deficiencia del surfactante nativo, por un efecto local exclusivamente a nivel pulmonar.⁴ El origen biológico y composición del mismo hacen que sea inocuo al ser aplicado, a través de la instilación endotraqueal en humanos. Además, evaluaciones farmacológicas realizadas demostraron su efecto antiinflamatorio y antibacteriano en modelos *in vitro* e *in vivo*; y en los estudios toxicológicos se demostró que no clasifica como tóxico.⁵⁻⁷

Los beneficios que se obtienen con su aplicación en adultos con SDRA se conocen por reportes anteriores;^{8,9} sin embargo, se requiere corroborar la seguridad del tratamiento combinado del mismo con las terapias convencionales de oxigenación y ventilación mecánica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico nacional fase IV, multicéntrico, no controlado, ni aleatorizado, abierto, con un período de inclusión prefijado en dos años (2013-2015). Se esperaba que en el universo de estudio, la proporción de eventos adversos graves/serios (EAS) con relación de causalidad definitiva, muy probable o probable con el uso del SURFACEN®, no superara el 10%.

El diseño del protocolo de investigación y documentación complementaria se elaboró, según lo establecido por las Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas en Cuba,¹⁰ y los Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos (Declaración de Helsinki), enmendados por la 64.ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, celebrada en Fortaleza, Brasil, en octubre de 2013.¹¹ Los Comités de Ética de la Investigación en Humanos de las 19 instituciones hospitalarias participantes aprobaron el protocolo del estudio; las fechas en que fueron emitidas las actas correspondientes están publicadas en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (RPCEC00000198).¹²

La clasificación de los eventos adversos y la relación de causalidad de los mismos se hizo de acuerdo con la Regulación 45/2007 «Requisitos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos autorizados» del Centro para el Control de los Medicamentos, Dispositivos y Equipos Médicos, agencia reguladora cubana (CECMED).¹³

El universo de estudio estuvo constituido por pacientes cubanos, mayores de 18 años, de cualquier sexo, con diagnóstico de SDRA, según los criterios definidos en Berlín 2012,¹⁴ que estaban recibiendo atención médica en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) de los sitios clínicos participantes.

Se incluyeron aquellos en los que, además, se obtuvo la voluntariedad escrita de participar en el estudio con la firma del consentimiento informado por parte del propio paciente o familiar de primera línea y se excluyeron las mujeres embarazadas o en período de puerperio, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aquellos que estuvieran recibiendo otro medicamento en investigación o en los que se tuviera conocimiento previo de alergia o sensibilidad conocida al SURFACEN® o algún componente de la formulación.

Se interrumpió el estudio en pacientes en los que no fuera posible administrarles el SURFACEN® en un período superior a 16 horas, que presentaran EAS con relación de causalidad definitiva, muy probable o probable con la instilación del surfactante, que los familiares solicitaran el abandono voluntario del estudio o fallecieran. Para el análisis estadístico se consideraron los datos obtenidos de la totalidad de los pacientes hasta el momento en que éstos permanecieron en el estudio.

Los pacientes incluidos fueron tratados con la terapéutica convencional (oxigenación y ventilación mecánica) y 100 mg de SURFACEN® instilados a través de una sonda intratraqueal, cada ocho horas, durante tres días, hasta completar nueve aplicaciones, esquema de tratamiento establecido a partir del ensayo clínico fase II realizado con este medicamento en adultos.^{8,9} Se llevó a cabo un seguimiento constante de la evolución médica de cada paciente incluido para la detección de los EA hasta el día 28 de la inclusión.

Como variable principal se consideraron los EAS con relación de causalidad (definitiva, muy probable o probable) con el SURFACEN®, considerando como EAS cualquier acontecimiento médico desfavorable que a cualquier dosis produjera la muerte o amenazara la vida del paciente, hiciera que requiriera hospitalización o le prolongara una existente, le produjera una incapacidad, invalidez significativa o persistente, además de acontecimientos médicos importantes que requirieran tratamiento intensivo y emergente.

El tipo de EA, gravedad/seriedad, intensidad, actitud frente al fármaco, resultado y causalidad, estado del paciente al día 28 de la inclusión (vivo o fallecido) se tuvieron en cuenta como variables secundarias.

Además, se controlaron las variables de intensidad del SDRA, clasificada en leve, moderada o severa de acuerdo con los criterios de Berlín 2012¹⁴ y se recogieron como variables descriptivas de la muestra la edad en años cumplidos y sexo en femenino o masculino.

La información generada de la evaluación de los pacientes incluidos se registró en las historias clínicas (registro primario) y la requerida para el procesamiento y análisis estadístico se transcribió a los cuadernos de recogida de datos. Los datos se introdujeron de manera doble y separada (por dos operadores diferentes) se obtuvieron dos

Tabla 1: Distribución de eventos adversos por sus características.

Características de los eventos adversos		Frecuencia de reporte	
		n (%)	p
Seriedad del EA	Serio/grave	173 (42.40)	0.0021
	No serio/no grave	235 (57.60)	
Intensidad del EA	Leve	109 (26.72)	0.0002
	Moderado	175 (42.89)	
	Severo	124 (30.39)	
Actitud frente al fármaco*	Sin cambios	382 (95.02)	< 0.0001
	Interrupción temporal del tratamiento	8 (1.99)	
	Interrupción definitiva del tratamiento	12 (2.99)	
Resultado	Reversible	358 (87.75)	< 0.0001
	Irreversible	33 (8.09)	
	Muerte	16 (3.92)	
	Pérdida de seguimiento	1 (0.25)	
Relación de causalidad	Definitiva	2 (0.49)	< 0.0001
	Muy probable	25 (6.13)	
	Probable	28 (6.86)	
	Posible	74 (18.14)	
	No relacionado	272 (66.67)	
	Desconocido	7 (1.72)	

*No se reportó la actitud frente al fármaco en 6 eventos adversos presentados por uno de los pacientes.

bases de datos diseñadas en el sistema EPI-INFO con la misma información; ambas fueron comparadas de forma automatizada utilizando el módulo Validate del sistema EPI-INFO hasta que no existieran diferencias de datos entre ambas, de manera que se garantizó la limpieza de los datos incorporados en las bases que posteriormente se utilizaron en el análisis estadístico.

El procesamiento y análisis estadístico se elaboraron mediante el sistema automatizado de cómputo SAS para Windows, versión 9.1.3. Se aplicó la prueba unilateral de comparación de una proporción con un valor de referencia con un nivel de significación $\alpha = 0.05$ a las variables ocurrencia de al menos un EAS por paciente y número de EAS reportados contra número de reportes de EA; se comparó con el valor de referencia 10%.

RESULTADOS

Se incluyeron 141 pacientes con una media para la edad de 47.5 años (DE = 1.3 años), predominio del sexo masculino (63.83%) y SDRA de moderada intensidad en 82 pacientes (58.16%); 29 pacientes (20.57%) presentaron un

SDRA de intensidad leve al momento de la inclusión en el estudio y en los 30 restantes la intensidad del SDRA fue severa (21.28%).

En la totalidad de los pacientes se administró, al menos, una dosis de SURFACEN®, por lo que la seguridad del tratamiento indicado se evaluó en todos y hasta los 28 días de seguimiento previstos. De manera general, se evidenció adherencia al tratamiento con el producto en estudio al tener que, de los 141 pacientes incluidos, 98 (69.50%; $p < 0.0001$) recibieron las 9 dosis de surfactante previstas en el protocolo.

Predominó el reporte de EA, con un total de 408 en 97 pacientes (68.79%). Prevalcieron los EA no graves/no serios (57.60%), de intensidad no severa (26.72% leves y 42.89% moderados), no relacionados con la instilación del surfactante (66.67%), reversibles (87.75%) y que no provocaron cambios en el tratamiento (95.02%), (tabla 1).

Los EA que con mayor frecuencia se reportaron fueron: fiebre e hipotensión arterial en 80 y 41 ocasiones, respectivamente, hipertensión arterial (29), disminución de la saturación de oxígeno (29), taquicardias (23) y febrícula (21), (tabla 2).

Se reportaron 17 EAS con relación de causalidad definitiva, muy probable o probable con el uso del SURFACEN® en 7 de los 141 pacientes incluidos, lo que representó un 5.0%

($p = 0.02$), con una potencia condicional de 60.0% y un intervalo de confianza (IC) unilateral del 95%, cumpliéndose la hipótesis de que en el universo de estudio, la proporción

Tabla 2: Tipos y frecuencia de reporte de eventos adversos.

Eventos adversos	Frecuencia de reporte n (%)	Eventos adversos	Frecuencia de reporte n (%)
Fiebre	80 (19.61)	Hipoglicemia	2 (0.49)
Hipotensión arterial	42 (10.29)	Bronconeumonía	2 (0.49)
Hipertensión arterial	29 (7.11)	Oligoanuria	2 (0.49)
Desaturación de oxígeno	29 (7.11)	Sangramiento digestivo alto	2 (0.49)
Taquicardias	25 (6.13)	Alcalosis respiratoria	1 (0.25)
Febrícula	21 (5.15)	Ascitis	1 (0.25)
Hiperglicemia	13 (3.19)	Hematócrito bajo	1 (0.25)
Hipokalemia	12 (2.94)	Encefalopatía hipóxica	1 (0.25)
Hiperoxia transitoria	12 (2.94)	Acidemia mixta	1 (0.25)
Paro cardiorrespiratorio	10 (2.45)	Bacteriemia	1 (0.25)
Acidosis metabólica	10 (2.45)	Cianosis distal	1 (0.25)
Broncoespasmo	10 (2.45)	Edema cerebral	1 (0.25)
Anuria	8 (1.96)	Extrasístoles supraventricular	1 (0.25)
Hipercapnia transitoria	8 (1.96)	Fibrilación auricular	1 (0.25)
Shock séptico	7 (1.72)	Gradiente distal	1 (0.25)
Bradicardia	6 (1.47)	Hemorragia intraventricular	1 (0.25)
Hipoxia transitoria	4 (0.98)	Obstrucción del tubo endotraqueal	1 (0.25)
Fallo múltiple diseminado	4 (0.98)	Hemorragia pulmonar	1 (0.25)
Edema	4 (0.98)	Hiponatremia	1 (0.25)
Hiperkalemia	4 (0.98)	Hipotensión arterial severa	1 (0.25)
Diarreas	4 (0.98)	Hipoventilado	1 (0.25)
Neumotórax	3 (0.74)	Ileoparalítico	1 (0.25)
Atelectasia	3 (0.74)	Infarto agudo de miocardio	1 (0.25)
Alcalosis metabólica	3 (0.74)	Inestabilidad hemodinámica	1 (0.25)
Anemia	3 (0.74)	Leucocitosis	1 (0.25)
Hipernatremia	3 (0.74)	Movimiento involuntario de pies	1 (0.25)
Shock	2 (0.49)	Oliguria	1 (0.25)
Acidosis respiratoria	2 (0.49)	Polipnea	1 (0.25)
Arritmia	2 (0.49)	Retención gástrica	1 (0.25)
Broncorrea	2 (0.49)	Sepsis urinaria	1 (0.25)
Derrame pleural	2 (0.49)	Tejido celular subcutáneo infiltrado en manos	1 (0.25)
Enfisema intersticial	2 (0.49)	Vómitos	1 (0.25)
Sepsis	2 (0.49)	Total	408 (100,00)
Diaforesis	2 (0.49)		

Tabla 3: Características de los eventos adversos serios/graves reportados por pacientes.

Paciente	Evento adverso	Seriedad	Intensidad	Causalidad	Actitud	Resultado
1	Desaturación de oxígeno	Serio/grave	Moderado	Muy probable	Sin cambio	Reversible
	Desaturación de oxígeno	Serio/grave	Moderado	Muy probable	Sin cambio	Reversible
	Hipertensión arterial	Serio/grave	Moderado	Probable	Sin cambio	Reversible
2	Hipercapnia transitoria	Serio/grave	Moderado	Definitiva	Sin cambio	Reversible
	Neumotórax	Serio/grave	Moderado	Probable	Sin cambio	Reversible
	Neumotórax	Serio/grave	Moderado	Probable	Sin cambio	Reversible
3	Hipoxia transitoria	Serio/grave	Moderado	Probable	Sin cambio	Reversible
4	Desaturación	Serio/grave	Severo	Probable	Sin cambio	Reversible
	Hipercapnia transitoria	Serio/grave	Severo	Probable	Sin cambio	Reversible
5	Desaturación de oxígeno	Serio/grave	Moderado	Probable	Sin cambio	Reversible
6	Hipotensión arterial	Serio/grave	Moderado	Probable	Sin cambio	Reversible
	Taquicardia	Serio/grave	Moderado	Probable	Sin cambio	Reversible
	Hipotensión arterial	Serio/grave	Moderado	Probable	Sin cambio	Reversible
	Hipotensión arterial	Serio/grave	Moderado	Probable	Sin cambio	Reversible
7	Desaturación de oxígeno	Serio/grave	Moderado	Probable	Sin cambio	Reversible
	Desaturación de oxígeno	Serio/grave	Moderado	Probable	Sin cambio	Reversible
	Hipotensión arterial	Serio/grave	Leve	Probable	Sin cambio	Reversible

de EAS con relación de causalidad definitiva, muy probable o probable con el uso del SURFACEN® no superara el 10%, lo que se interpretó como un éxito del estudio.

Los EAS con relación de causalidad con la administración del SURFACEN® fueron reversibles y ninguno implicó cambios en el tratamiento. Se relacionan a continuación (tabla 3):

1. Definitiva: hipercapnia transitoria de moderada (un reporte).
2. Muy probable: desaturación de oxígeno (dos reportes).
3. Probable: hipertensión arterial moderada (uno), neumotórax moderado (dos), hipoxia transitoria moderada (uno), desaturación de oxígeno (cuatro), hipercapnia transitoria severa (uno), hipotensión arterial (cuatro) y taquicardias moderadas (uno).

Los siete pacientes en los que fueron reportados presentaron SDRA de intensidad severa (cinco pacientes) y moderada (dos pacientes) al momento de su inclusión en el estudio.

La duración promedio de un EA fue de 51 horas (2 días y 3 horas) y el tiempo promedio entre el momento de la administración del SURFACEN® y la aparición del EA fue de 25.8 horas (1 día y 2 horas). En la evaluación al día 28 de la inclusión no hubo diferencias ($p = 0.2065$) en la proporción de pacientes fallecidos (78) y vivos (63).

La proporción de ocurrencia de EA en los pacientes fallecidos fue del 43.97% y en los pacientes vivos del 24.82%, sin diferencias ($p = 0.1308$). Seis de los siete pacientes que presentaron EAS relacionados con la administración del SURFACEN® fallecieron en momentos posteriores a la recuperación de los EAS presentados (tabla 4).

DISCUSIÓN

La terapia combinada de la administración de SURFACEN® junto a oxigenación y ventilación mecánica demostró ser segura en el tratamiento del SDRA, según los resultados del ensayo clínico fase II.⁹ En este trabajo se corroboran esos resultados en un mayor número de pacientes, con características similares en cuanto a edad y sexo.

En sentido general los surfactantes pulmonares son bien tolerados y seguros con muy pocos EA debido a que su acción es local en el pulmón sin diseminación por vía hemática. Esta investigación muestra resultados similares a la realizada por otros autores,^{15,16} donde el 95.8% del total de los EA reportados se debió a la sintomatología propia de las enfermedades de base de los pacientes y al manejo ventilatorio.

La mayoría de los EA que se relacionaron con la administración del SURFACEN® son eventos transitorios en la oxigenación y habitualmente descritos como relacio-

nados con la administración de los surfactantes debido a la obstrucción aguda de la vía aérea (no significativos y fácilmente corregibles) con los consecuentes episodios de hipoxia momentánea que estos producen,^{17,18} por lo cual se recomienda previo al tratamiento con surfactante, la estabilización del paciente desde el punto de vista hemodinámico y metabólico, así como reajustar los parámetros ventilatorios y/o suspender la administración del surfactante iniciando las medidas apropiadas para mejorar las condiciones y continuar con el procedimiento una vez alcanzada dicha estabilización.

El Comité de Medicamentos español en el 2015,¹⁹ refirió como EA descritos para los surfactantes de origen porcino las bradicardias e hipotensión a nivel cardiovascular, la disminución de la saturación de oxígeno a nivel respiratorio y con menor frecuencia, la hemorragia pulmonar. Para los surfactantes de origen bovino destaca, además de las mencionadas para los surfactantes porcinos, la hipertensión arterial a nivel cardiovascular y la apnea, hipercapnia, incrementos de sepsis nosocomiales, escapes aéreos, enfisema pulmonar intersticial y vasoconstricción a nivel respiratorio.

En una revisión del tema realizada por Willson y colaboradores,²⁰ se expresaba que tanto en niños (incluidos los lactantes) como en adultos, el uso de surfactantes no mostró ningún EA significativo a largo plazo, solo apareció hipoxia transitoria y cierta inestabilidad hemodinámica al momento de la instilación del medicamento. No se reportaron reacciones alérgicas ni infecciones asociadas a la administración de los surfactantes, lo que coincide con lo descrito en esta investigación.

Es importante destacar que los pacientes con diagnóstico de SDRA reciben tratamiento fundamentalmente con ventilación mecánica invasiva, la cual no es curativa *per se*, sino que es un soporte frente a un cuadro reversible o potencialmente reversible; si su indicación es perentoria, ésta no debe postergarse, pero tampoco debe prolongarse innecesariamente una vez que se haya solucionado la causa que llevó a someter al paciente a ventilación mecánica debido a las complicaciones que su uso implica, que en algunos casos pueden ser potencialmente letales.^{21,22}

Además, hay que tener en cuenta que la intubación endotraqueal (IET) constituye la técnica habitual para la instauración y mantenimiento de la ventilación mecánica; y aunque actualmente el uso de tubos endotraqueales más flexibles, de materiales menos tóxicos, de elevado volumen y baja presión han reducido la incidencia de lesiones en la vía aérea, las complicaciones asociadas con esta técnica siguen siendo numerosas; las más descritas son: arritmias, hipertensión, isquemia miocárdica e infarto, hipoxia, hipercapnia, laringoespasma, broncoespasma, aumento de la presión intracraneal y aumento de la presión intraocular.²¹

A nivel pulmonar las complicaciones más comunes de la ventilación mecánica son el barotrauma (daño causado por presiones altas en la vía aérea), volutrauma (daño causado por sobredistensión), atelectrauma (daño provocado por reclusamientos y colapsos repetidos), biotrauma (inflamación sistémica y pulmonar debido a liberación de mediadores inflamatorios) y toxicidad de oxígeno (daño causado por concentraciones de oxígeno altas). En la actualidad, el término volutrauma tiende a sustituir al de barotrauma ya que parecen ser los volúmenes altos y no las presiones las que inducen al daño pulmonar.²¹

En el caso del barotrauma está descrito en la literatura, desde la década de los 90, que el SDRA se asocia a una mayor incidencia de esta complicación y para el biotrauma se describen fenómenos inflamatorios locales y liberación de citoquinas inflamatorias a la circulación sistémica que tiene lugar sobre un pulmón con lesión pulmonar aguda, mediadores que contribuyen al desarrollo de disfunción múltiple de **órganos** y falla múltiple de **órganos**, lo cual explicaría por qué la mayoría de los pacientes con SDRA fallecen de falla múltiple de órganos.²¹⁻²³ Sin embargo, en este estudio no se reportaron barotrauma y volutrauma como eventos adversos.

La toxicidad por oxígeno está dada por el hecho de que las fracciones inspiradas de oxígeno altas son potencialmente lesivas cuando se aplican durante períodos largos (> 48 horas), la susceptibilidad individual y el tipo y severidad de la enfermedad pulmonar. Las lesiones observadas durante exposiciones prolongadas y a altas concentraciones son similares a las producidas en el SDRA.²¹ En el estudio tampoco se reportó este EA.

Por otra parte, es muy común que los pacientes en las UCI desarrollen sinusitis, misma que es causante de fiebre, y aunque no ha sido firmemente establecida su relación con la neumonía asociada a la ventilación (NAVM) existen literaturas en las que se hace mención a alguna dependencia. La NAVM se presenta después de 48-72 horas de la intubación con una incidencia entre 9-27%, constituyendo la infección más frecuente en UCI entre pacientes ventilados mecánicamente y la causa de muerte del 20-50%, pudiendo alcanzar el 70%; la forma precoz (primeros cuatro días) tiene mejor pronóstico que la tardía.^{21,24,25}

Tabla 4: Causas de muerte según resultados de la necropsia de los pacientes fallecidos en que se reportaron eventos adversos serios/graves.

Código	Causa de muerte
CG-JAFR-1	Falla múltiple de órganos
CJF-KRC-11	Broncoespasma severo
CJF-SCG-14	Arritmia ventricular compleja
EG-JCVR-6	Disfunción múltiple de órganos
JA-MEVB-4	Shock séptico
VIL-DMS-2	Falla múltiple de órganos

Si bien, la frecuencia de diagnóstico del SDRA podría no parecer alarmante, las cifras referidas a la mortalidad son muy elevadas, oscilando entre el 26-58% y en algunos casos superando el 80%.^{1,26,27} En centros de excelencia se reporta mortalidad del 30%. No obstante, debe considerarse que sólo el 5% de los pacientes afectados por el SDRA fallecen de la insuficiencia respiratoria aguda, el resto lo hace por la disfunción múltiple de órganos, siendo los factores más fuertemente asociados con dicha mortalidad dependientes de las enfermedades de base y de la intensidad de la respuesta biológica a la misma.²⁸

Lo anterior coincide con el hecho de que en el estudio se reportará una mortalidad del 60.28% y explicaría porque del total de pacientes fallecidos (85) en sólo cinco se reportará al SDRA como causa de muerte, algo que fue corroborado por necropsia en sólo dos de estos pacientes, corroborándose el criterio de que la mortalidad de pacientes con SDRA está mayormente influenciada por las causas subyacentes. En la investigación se tuvieron resultados similares a los de la literatura en relación al hecho de que las causas de SDRA de mayor reporte de muertes fueron la sepsis y neumonía, la causa de muerte más implicada fue la falla múltiple de órganos y existió una alta asociación de la muerte con un SDRA de intensidad severa ($p = 0.0001$) y que la frecuencia de reporte de EA fuera significativamente mayor ($p = 0.0378$) en los pacientes fallecidos (43.97%) que en los vivos (24.82%).

En un estudio²⁸ que evaluó la mortalidad y los factores asociados en pacientes con SDRA, la mortalidad fue del 54% y se relacionó con el compromiso grave de la oxigenación que tenían los pacientes (mediana de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 91.5 mmHg al inicio); es decir, un SDRA severo al momento de incluirse en el estudio, similar a lo que ocurrió en esta investigación.

Un estudio de cohorte prospectivo que analizó la frecuencia y los factores pronósticos de mortalidad en 191 pacientes con SDRA ingresados en una UCI y tomó como variable principal la mortalidad a los 28 días, reportó disfunción multiorgánica en un 75% y sobreinfección respiratoria en un 26%; la mortalidad a los 28 días fue del 48% y la mortalidad hospitalaria del 58%. El análisis multivariado mostró alta asociación de las variables índice de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ bajos (< 81 mmHg) y presencia de disfunción en 3 o más órganos; los pacientes fallecidos tuvieron mayor edad, mayor deterioro de la oxigenación y mayor gravedad que los pacientes que sobrevivieron. Estos investigadores concluyeron que el SDRA es una entidad de elevada mortalidad, cuyo pronóstico se asocia no sólo a la gravedad del deterioro de la función pulmonar, sino también sistémica, sobre la que algún tratamiento podría modular su evolución.²⁹ En el presente estudio se tuvo una mortalidad a los 28 días ligeramente superior con un 55.32%, sin embargo, la mortalidad general se comportó similar a lo reportado

en dicho estudio de cohorte. Además, de igual forma, la muerte se asoció con intensidad severa del SDRA, es decir, valores bajos de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

Un metaanálisis realizado por Zhang y colaboradores³⁰ reveló que la administración de surfactantes exógenos no influyó en la mortalidad de adultos con SDRA; resultado similar al de este trabajo. Los surfactantes exógenos actúan en beneficio de la oxigenación y no sobre la compleja acción de los mediadores inflamatorios responsables de la fisiopatogenia del SDRA, razón por la cual lo característico de esta afección es que la mayoría de las muertes son a causa de disfunción múltiple de órganos,³¹⁻³³ por lo que consideramos que la terapia con surfactantes en el tratamiento del SDRA es válida para lograr una mejoría de la oxigenación y mecánica ventilatoria de los pacientes y no se debe juzgar atendiendo a las estadísticas de mortalidad, más cuando se ha demostrado por reiterados estudios que los pacientes generalmente fallecen por las causas subyacentes que les conllevaron al diagnóstico del SDRA.

CONCLUSIÓN

El tratamiento del SDRA con SURFACEN® en combinación con la oxigenación y la ventilación mecánica resultó seguro.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el trabajo realizado por los investigadores de cada sitio clínico participante, los monitores y coordinadores provinciales de ensayos clínicos y los promotores del estudio. Sin el trabajo unido y abnegado de todos no hubiera sido posible alcanzar los resultados.

REFERENCIAS

1. De Luis Cabezón N, Sánchez Castro I, Bengoetxea Uriarte UX, Rodrigo Casanova MP, García Peña JM, Aguilera Celorrio L. *Síndrome de distrés respiratorio agudo: revisión a propósito de la definición de Berlín*. Rev Esp Anestesiología Reanim. 2014;61(6):319-327. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2014.02.007>.
2. Needham DM, Yang T, Dinglas VD, et al. *Timing of low tidal volume ventilation and intensive care unit mortality in acute respiratory distress syndrome. A prospective cohort study*. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191(2):177-185. <https://doi.org/10.1164/rccm.201409-1598OC>.
3. Moretti C, Barbàra CS, Grossi R, Luciani S, Midulla F, Papoff P. *Surfactant therapy for acute respiratory distress in infants*. J Pediatr Neonat Individual Med. 2014;3(2):e030238. doi: 10.7363/030238.
4. Manzanares TD, Díaz CE, Alfonso LWC, et al. *Inventors; Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria. Surfactante pulmonar natural de origen porcino*. Patente de la República de Cuba A61K 35/42. 1997.
5. Blanco-Hidalgo O, Beltrán-Núñez A, González-Rodríguez D, et al. *Some anti-inflammatory properties of a natural pulmonary surfactant: SURFACEN®*. Appl Cardiopulm Pathophysiol: ACP. 2000;9(3):201-203.
6. Blanco-Hidalgo O, Riverón-Alemán Y, de Armas-Sanabria E, Sánchez-Calero J, Faure-García R, Fernández-Limia O. *SURFACEN®*

inhibe el crecimiento de bacterias causantes de infecciones respiratorias. Biotecnología Aplicada 2005;22(4):279-281.

7. Blanco-Hidalgo O, Lugones-Ladrón de Guevara Y, Riverón-Alemán Y, Núñez-Drake A, Toraño-Peraza G, Faure-García R. *Efecto antibacteriano de Surfacen® y la proteína A del surfactante pulmonar frente a un aislado clínico de Streptococcus pneumoniae.* Rev Salud Anim 2014;36(1):48-52.
8. Barrese-Pérez Y, Hidalgo-Sánchez AO, Ávila-Albuérne Y, Uranga-Piña R, Díaz-Casañas E, Fernández-Limia O. *Surfactante pulmonar exógeno en adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda.* Neumol Cir Torax 2015;74(3):172-178.
9. Barrese-Pérez Y, Hidalgo-Sánchez AO, Ávila-Albuérne Y, Uranga-Piña R, Díaz-Casañas E, Fernández-Limia O. *Seguridad del tratamiento con surfactante pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria aguda en adultos.* Rev Arch Med Camagüey 2015;9(6):551-558.
10. Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Ministerio de Salud Pública de Cuba. *Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas en Cuba.* La Habana: ECIMED. 2000.
11. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. *Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.* Fecha de consulta: octubre, 2018. Accesible en: <http://www.unav.es/cdb>.
12. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. *Evaluación de la seguridad y efectividad del SURFACEN, en combinación con la terapia convencional, en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto.* Extensión nacional. Fecha de consulta: octubre, 2018. Accesible en: <http://www.rpcec.sld.cu/>.
13. Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. *Regulación No. 45-2007 Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos.* Ministerio de Salud Pública de Cuba. Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. La Habana: ECIMED; 2007.
14. ARDS Definition Task Force; Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. *Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition.* JAMA 2012;307(23):2526-2533. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
15. Zhang LN, Sun JP, Xue XY, Wang JX. *Exogenous pulmonary surfactant for acute respiratory distress syndrome in adults: a systematic review and meta-analysis.* ExpTher Med 2013;5(1):237-242. doi: 10.3892/etm.2012.746.
16. Shah S. *Exogenous surfactant: intubated present, nebulized future?* World J Pediatr 2011;7(1):11-15. doi: 10.1007/s12519-010-0201-4.
17. Spragg RG, Lewis JF, Walrath HD, et al. *Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome.* N Engl J Med 2004;351(9):884-892. doi: 10.1056/NEJMoa033181.
18. Raghavendran K, Willson D, Notter RH. *Surfactant therapy for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome.* Crit Care Clin 2011;27(3):525-559. doi: 10.1016/j.ccc.2011.04.005.
19. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum. Surfactante pulmonar porcino.* Edición 2015. Fecha de consulta: octubre 2018. Accesible en: <http://www.pediamecum.es>.
20. Willson DF, Chess PR, Notter RH. *Surfactant for pediatric acute lung injury.* Pediatr Clin North Am 2008;55(3):545-575. ix. doi: 10.1016/j.pcl.2008.02.016.
21. Mok YH, Lee JH, Rehder KJ, Turner DA. *Adjunctive treatments in pediatric acute respiratory distress syndrome.* Expert Rev Respir Med 2014;8(6):703-716. doi: 10.1586/17476348.2014.948854.
22. López SM. *Complicaciones de la ventilación mecánica.* En: *Complicaciones de la ventilación mecánica.* Libro electrónico de medicina intensiva, sección 11. *Insuficiencia respiratoria y ventilación mecánica.* ISSN 1578-7710. España; 2008.
23. Gutiérrez MF. *Ventilación mecánica.* Acta Med Per 2011;28(2):87-104. Versión On-line ISSN 1728-5917.
24. Anzueto A, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al. *Incidence, risk factors and outcome of barotrauma in mechanically ventilated patients.* Intensive Care Med 2004;30(4):612-619. doi: 10.1007/s00134-004-2187-7.
25. Gammon RB, Shin MS, Buchalter SE. *Pulmonary barotrauma in mechanical ventilation. Patterns and risk factors.* Chest 1992;102(2):568-572. doi: 10.1378/chest.102.2.568.
26. Modrykamien AM, Gupta P. *The acute respiratory distress syndrome.* Proc (Bayl Univ Med Cent) 2015;28(2):163-171. doi: 10.1080/08998280.2015.11929219.
27. Müller T, Bein T, Philipp A, Graf B, Schmid C, Riegger G. *Extracorporeal pulmonary support in severe pulmonary failure in adults: a treatment rediscovered.* Dtsch Arztebl Int 2013;110(10):159-166. doi: 10.3238/arztebl.2013.0159.
28. Calderón J, Carvajal C, Giraldo N, et al. *Mortalidad y factores asociados en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en un hospital universitario.* Acta Med Colomb 2015;40(4):305-309.
29. Roca O, Sacanell J, Laborda C, Pérez M, Sabater J, Burgueño MJ, et al. *Estudio de cohortes sobre incidencia de SDRA en pacientes ingresados en UCI y factores pronósticos de mortalidad.* Med intensiva. 2006;30(1):6-12. Documento descargado de <http://www.medintensiva.org/> el 28/09/2015. [Citado octubre 2018].
30. Zhang LN, Sun JP, Xue XY, Wang JX. *Exogenous pulmonary surfactant for acute respiratory distress syndrome in adults: A systematic review and meta-analysis.* ExpTher Med 2013;5(1):237-242. doi: 10.3892/etm.2012.746.
31. Mikkelsen ME, Shah CV, Meyer NJ, et al. *The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in patients presenting to the emergency department with severe sepsis.* Shock 2013;40(5):375-381. doi: 10.1097/SHK.0b013e3182a64682.
32. 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.* Anaesthesist 2013;62(4):261-270. doi: 10.1007/s00101-013-2156-z.
33. van Zanten AR, Dixon JM, Nipshagen MD, de Bree R, Girbes AR, Polderman KH. *Hospital-acquired sinusitis is a common cause of fever of unknown origin in orotracheally intubated critically ill patients.* Crit Care 2005;9(5):R583-R590. doi: 10.1186/cc3805.

No existen conflicto de intereses: La investigadora Elaine Díaz-Casañas, promotora de la realización de esta investigación participó en la concepción del protocolo de ensayo clínico, en la revisión y aprobación del manuscrito. No participó, ni tuvo influencia alguna en la recolección y el procesamiento de los datos.