



ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Uso del surfactante en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en pediatría

Nelly Aideé Ríos-Meléndez, Arturo Garza-Alatorre

*Servicio de Medicina Crítica Pediátrica. Departamento de Pediatría.  
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Universidad Autónoma de Nuevo León.*

Recibido: Abril 2010. Aceptado: Enero 2011

### PALABRAS CLAVE

Surfactante, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), pacientes pediátricos, México.

### Resumen

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una patología frecuente en las unidades de terapia intensiva como consecuencia de enfermedades respiratorias o sistémicas. La tasa de mortalidad es elevada, aunque ha habido avances en la ventilación mecánica y un mejor entendimiento de su fisiopatología. Tratamientos alternativos; por ejemplo, el uso de surfactante exógeno, han sido utilizados en su manejo. Sin embargo, diferentes estudios han demostrado sus beneficios y sus posibles efectos adversos no han sido claramente establecidos. Debido a los favorables resultados desde el inicio de su uso en recién nacidos con enfermedad de membrana hialina, la posibilidad de ser usados en pacientes pediátricos con lesiones pulmonares agudas y especialmente en SDRA se está considerando.

Este artículo analiza el uso de surfactante exógeno como otra herramienta en este tipo de pacientes.

### KEYWORDS

Surfactant, ARDS (acute respiratory distress syndrome), pediatric patients, Mexico.

### *Use of surfactant in acute respiratory distress syndrome (ARDS) in pediatrics*

#### **Abstract**

*Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a frequent pathology in intensive care units, as a consequence of pulmonary or systemic disease. The mortality rate is elevated even though there are advances in mechanical ventilation and a better understanding of its pathophysiology. Alternative treatments, for example exogenous surfactant have been used in its management. However, various studies have shown its benefits and its possible adverse effects have not been clearly established. Due to the favorable results since its inception in the use in neonates with hyaline membrane disease, the possibility of it being used in pediatric patients with acute pulmonary lesions and specifically in ARDS has emerged.*

*This article analyzes the use of exogenous surfactant as another therapeutic tool in this type of patients.*

*Correspondencia:* Dra. Nelly Aideé Ríos-Meléndez Medicina Crítica Pediátrica, Departamento de Pediatría del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Avenida Francisco I. Madero s/n Colonia Mitras Centro. Monterrey, N.L. México. Teléfono: (+52 81) 8389 1111 Extensión 3124. *Correo electrónico:* nellylennon@hotmail.com

## Introducción

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una enfermedad secundaria a la lesión de la membrana alvéolo-capilar por diferentes insultos: ya sea por una patología propiamente pulmonar, o bien, extra pulmonar, como estado de choque, quemaduras extensas o sepsis, entre las más frecuentes. Sus criterios diagnósticos incluyen: inicio agudo, radiografía de tórax con infiltrados bilaterales difusos,  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$  y presión de la aurícula izquierda  $< 18$ . Tiene una incidencia de 0.8% a 4.4% de los ingresos a las unidades de cuidados intensivos (UCI). Hasta ahora la mortalidad es superior a 50% a pesar de todas las estrategias de tratamiento y, de los sobrevivientes, la mayoría presenta como secuela una enfermedad pulmonar restrictiva con incapacidad leve a moderada.<sup>1</sup>

Resulta evidente la necesidad de implementar mejores estrategias para el tratamiento del SDRA. Este artículo revisa la utilidad de la terapia de reemplazo con surfactante exógeno. Su uso, principalmente en SDRA de origen pulmonar, ha sido estudiado desde hace tiempo con resultados controvertidos; sin embargo, sí se ha observado un mayor beneficio en comparación con los SDRA de origen extra pulmonar. Independientemente del origen del SDRA, el uso de surfactante se justifica por la inadecuada producción del mismo por los pulmones afectados por esta patología (Figura 1).<sup>2,3</sup>

**Tipos y composición del surfactante:** El surfactante natural es una mezcla compleja de fosfolípidos, lípidos neutros y proteínas. Los fosfolípidos constituyen el mayor componente (80% del peso); de éstos el más importante es la fosfatidilcolina, este componente no es exclusivo del surfactante, ya que se encuentra en muchas membranas biológicas. Los lípidos neutros forman 10% y las proteínas el resto. Es probable que cada uno de sus componentes sea importante en la formación y absorción de la película de surfactante, así como de su comportamiento en la superficie alveolar.

El surfactante sintético está integrado por fosfolípidos exclusivamente; tienen la propiedad de disminuir la tensión superficial *in vitro*, pero son menos efectivos que los surfactantes naturales *in vivo*, probablemente a causa de las diferencias en la capacidad de absorción y formación de la película.

El contenido proteico de las preparaciones farmacológicas del surfactante es variable; se han identificado cuatro proteínas llamadas proteínas asociadas al surfactante (SP) y son la A, B, C y D. Surfactante proteína A: Es la más abundante, es una glicoproteína parecida al colágeno, con peso molecular de 20-36 kDa. Una de las hipótesis es que la fracción A es importante en la regulación del metabolismo del surfactante. Surfactante proteínas B y C: Son proteínas pequeñas, presentes en proporciones aproximadamente iguales en los surfactantes naturales y juegan un papel muy importante en la absorción del mismo. Surfactante proteína D: Es otra proteína hidrófila asociada al surfactante al igual que la proteína A.<sup>4</sup>

**Acción del surfactante sobre la tensión superficial:** La tensión superficial es la consecuencia del desbalance

entre las fuerzas intermoleculares en oposición en la interface entre dos sustancias. Usando como ejemplo la interfase 0 entre un gas y un líquido, las fuerzas entre las moléculas del líquido son más intensas que aquellas entre las moléculas del gas. El surfactante no sólo disminuye la tensión superficial sino que permite que esta reducción sea mayor a volúmenes pulmonares bajos. De esta manera el impacto clínico que tiene es evitar el efecto de la disminución del tamaño alveolar.<sup>5</sup>

**Disminución del surfactante en SDRA:** La disfunción del surfactante se presenta principalmente en la fase aguda del SDRA, esto es debido a un proceso inflamatorio y al aumento en la permeabilidad de la membrana alvéolo-capilar, además se ha descrito reducción de su actividad. Se han estudiado múltiples vías de afectación del surfactante, encontrando como una de las principales la interacción con sustancias presentes en el alvéolo como resultado de edema por aumento de la permeabilidad, inflamación o ambos. La presencia de fosfolipasas, proteasas y radicales libres de oxígeno puede traducirse en degradación de los lípidos esenciales del surfactante, alteración química de las proteínas, o bien, en su alteración funcional. También se ha visto en pacientes con SDRA una disminución en los agregados de surfactante y su contenido en proteína A y B en lavados bronco-alveolares.<sup>6-10</sup>

En 1991, se publicó el primer estudio prospectivo de surfactante en el SDRA *versus* placebo, en dicha investigación se incluyeron pacientes con SDRA secundario a sepsis observándose mejoría en parámetros ventilatorios como la fracción de cortocircuitos intra-pulmonares y la distensibilidad pulmonar estática, con tendencia a una disminución en la mortalidad de estos pacientes.

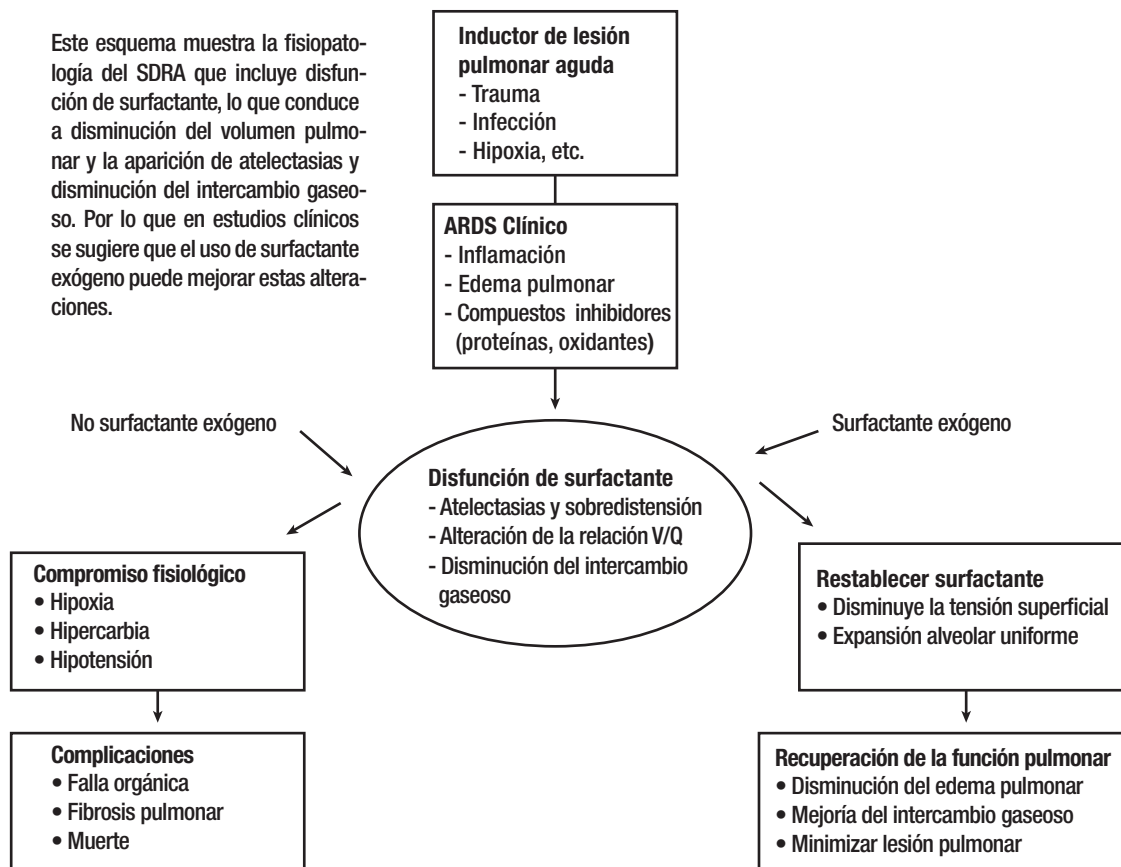
Posteriormente fueron realizados muchos trabajos de investigación para evaluar la eficacia del uso de surfactante exógeno en pacientes con SDRA tanto de origen pulmonar como extra pulmonar; en todos ellos se ha observado mejoría en la oxigenación que es un parámetro muy importante, ya que es uno de los principales determinantes en la mortalidad de esta patología (Figura 2).<sup>11</sup>

Varios aspectos clave deben analizarse en todos estos estudios, ya que pueden interferir con la interpretación de sus resultados, como son los diversos tipos de surfactante exógeno, su dosis, la cual no ha sido estandarizada, dado que en pacientes pediátricos, a diferencia de los recién nacidos, la cantidad necesaria de surfactante es mucho mayor, lo cual eleva los costos de una manera muy importante, la vía de administración y en especial, las características específicas de la patología desencadenante del SDRA.

Respecto a las dosis que se han utilizado, éstas varían desde 25 mg/kg de peso hasta 300 mg/kg de peso, no evidenciando diferencia estadísticamente significativa en cuanto a mejoría clínica o de laboratorio entre estas dosis.

**Métodos de administración y dosis recomendadas de surfactante en pacientes con SDRA:** El principal método utilizado es por vía traqueal; mediante esta técnica el surfactante que se administra se difunde rápidamente y se distribuye a la periferia del pulmón; su difusión va

**Figura 1.** Fisiopatología del SDRA, que incluye la disfunción del surfactante, lo que conduce a disminución del volumen pulmonar, la aparición de atelectasias y disminución del intercambio gaseoso.



Tomado de Wilson DF, et al. Instillation of calf lung surfactant extract (calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. Crit Care Med 1999;27:188-95.

desde las vías aéreas centrales hacia el alvéolo y ésta es promovida por los gradientes de tensión superficial que lo conducen desde áreas de mayor a menor concentración de surfactante. No existe una dosis establecida, pero se usan dosis desde 25 a 300 mg/kg de peso de acuerdo a estudios realizados.<sup>12</sup>

Una forma alterna de administración es en forma de aerosol, ya que teóricamente la dosis requerida es menor y se controlaría mejor la entrega hacia el alvéolo; sin embargo no se ha corroborado su utilidad en la práctica.

**Actividad de los tipos de surfactante exógeno:** Una de las consideraciones más importantes en la eficacia clínica de la terapia con surfactante exógeno, es la actividad de los diferentes tipos del mismo. Resultados de varios estudios clínicos comparativos indican que el surfactante de los pulmones de origen animal, tiene mayor actividad que los de origen sintético. Además la actividad del surfactante exógeno aumenta cuanto mayor es su concentración de las proteínas B y C ya descritas anteriormente.<sup>13</sup>

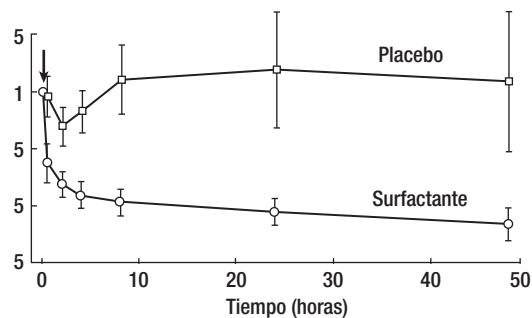
## Conclusiones

Está ampliamente demostrado el importante papel del surfactante en la fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria aguda; los resultados obtenidos en los distintos trabajos científicos son prometedores y han demostrado mejoría en el manejo ventilatorio, pero a pesar de todo esto, no se pueden establecer guías en cuanto a su indicación terapéutica, a diferencia de su uso en el recién nacido.

En cuanto a la presencia de eventos adversos, no se observaron en ninguno de los estudios realizados en pacientes pediátricos fuera del periodo neonatal (primeros 28 días de vida), lo que sugiere que su uso es seguro.

La efectividad del surfactante exógeno en el síndrome de dificultad respiratoria aguda en pediatría, ha sido sugerida por estudios preliminares controlados donde evidenciaron mejoría en parámetros ventilatorios; sin embargo, no así en la mortalidad que es mayor a 50%

**Figura 2.** Mejoría en el índice de oxigenación (IO) después de la administración de surfactante en niños con Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA).



Tomado de Wilson DF, Bauman LA, Zaritsky A, et al. Instillation of calf lung surfactant extract (calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med* 1999;27:188-95.

actualmente. Recientemente fue publicado el primer ensayo clínico que informó resultados alentadores por impacto positivo en la sobrevida. Lo que sí está probado es que los surfactantes artificiales son menos eficaces que los naturales en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda.

El reemplazo con surfactante podría mejorar el intercambio de gases a nivel pulmonar, permitiendo además moderar el soporte ventilatorio, pero no curar la lesión subyacente, como sí ocurre en neonatología, sobre todo en prematuros. De todos modos, su uso en niños y adolescentes podría ser benéfico para tratar de disminuir la mortalidad por SDRA, complementándose muy bien con el uso de la ventilación mecánica.

Mientras se esperan más estudios clínicos multicéntricos del surfactante exógeno en grandes poblaciones que demuestren resultados favorables en la sobrevida de los pacientes pediátricos, como recientemente lo ha hecho Douglas Wilson y su grupo de investigadores,

debe considerarse a esta droga como un tratamiento complementario en aquel niño o adolescente con síndrome de dificultad respiratoria aguda que no ha tenido mejoría con el tratamiento convencional.

## Referencias

1. Ruza-Tarrio F. Manual de cuidados intensivos pediátricos: terapéutica, técnicas, mediciones. Madrid, España; 2003.
2. Ballesteros, et al. Administración del surfactante exógeno en el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda. *Rev Cub Med Int Emerg* 2005;5.
3. Gunther A, Clemens R, et al. Surfactant alteration and replacement in acute respiratory distress syndrome. *Respir Res* 2001;2:353-364.
4. Wilson, F, et al. Surfactant for pediatric acute lung injury. *Pediatr Clin N Am* 2008;55: 545-575.
5. Bersten AD, Davidson K, et al. Respiratory mechanics and surfactant in the acute respiratory distress syndrome. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;11:955-963.
6. Maruscak A, Lewis JF. Exogenous surfactant therapy for ARDS. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15:47-58.
7. Spragg RG, Lewis JF, Wurst W, et al. Treatment of acute respiratory distress syndrome with recombinant surfactant protein C surfactant. *Am J Resp Crit Care Med* 2003;167:1562-1566.
8. Rooney S. The surfactant system and lung phospholipid biochemistry. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:439-460.
9. Wilson DF, et al. Instillation of calf lung surfactant extract is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med* 1999;27:188-195.
10. Jobe A, et al. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med* 1993;328:861-868.
11. Herting E, Möller O, Schiffmann J H, Robertson B. Surfactant improves oxygenation in infants and children with pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 2003;91:1174-1178.
12. Duffet M, Choong K, Ng V, Randolph A, et al. Surfactant therapy for acute respiratory failure in children: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2007;11:R66.
13. Möller J Ch, Schaible T, Roll C, et al. Treatment with bovine surfactant in severe acute respiratory distress syndrome in children: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med* 2003;29:437-446.