

**ADMINISTRACION DE SURFACTANTE PULMONAR EN EL SINDROME
DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO.**

Dr. Héctor R. Díaz Águila.

***Especialista de Segundo Grado en Cuidados Intensivos y Emergencia y en
Medicina Interna. Asistente Medicina Interna. ISCM. Villa Clara***

**Hospital “Mártires del 9 de Abril”
Carretera. Circuito Norte Km. 2. Sagua la Grande. CP 52310
Villa Clara. Cuba
Telef.:(53) (42) 66 3011
Correo electrónico: hdiaz@undosovcl.sld.cu**

INTRODUCCIÓN

El uso de surfactante exógeno para el tratamiento del Síndrome de Dificultad Respiratoria del Neonato se conoce desde hace 3 décadas, en nuestro país se realizó un ensayo clínico para la utilización en esos pacientes de un surfactante porcino producido por el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA) con resultados muy satisfactorios (1-2).

El surfactante cubano SURFACEN[®], se comenzó a utilizar en pacientes adultos de forma aislada, luego de su aplicación exitosa en un paciente con Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) y Fallo Múltiple de Órganos (FMO).

Posteriormente se desarrolló un Ensayo Clínico para la administración de SURFACEN[®] en el ARDS en pacientes adultos, trabajo que no fue concluido por suspenderse a mediados de la década de los 90 por dificultades para la producción del producto.

En esta ponencia exponemos nuestras experiencias como Coordinador de dicho ensayo Clínico, algunos resultados del uso de surfactante en diferentes afecciones y su visible y próspero futuro.

Sistema surfactante pulmonar:

El sistema surfactante es producido por los neumocitos tipo II, está constituido fundamentalmente por fosfolípidos, los que representan el 90% de su composición, el más importante de ellos es el fosfolípido disaturado dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), el cual es el responsable de la disminución de la tensión superficial en la interfase aire líquido alveolar. (3)

Para la adecuada función del sistema son necesarios otros componentes como fosfolípidos no saturados y proteínas específicas del sistema surfactante: SP-A, SP-B, SP-C y SP-D. (4)

Además de permitir la distensión pulmonar y la aereación de manera uniforme, el sistema interviene en la regulación del fluido en la barrera aereo hemática y en los mecanismos de defensa pulmonar. (5)

Papel del sistema surfactante en el mecanismo de producción del ARDS:

En la fisiopatología del ARDS se observan los mecanismos distintivos del síndrome de respuesta inflamatoria aguda. Es predominante el papel de polimorfonucleares al liberar mediadores químicos de forma incontrolada, que lejos de propiciar la defensa tisular, provocan lesiones estructurales en el endotelio capilar pulmonar y alveolar, como consecuencia, se produce disminución del surfactante pulmonar, paso de líquido al espacio alveolar, colapso pulmonar, disminución de la adaptación pulmonar y un trastorno del intercambio gaseoso con hipoxemia que está directamente relacionada con la cuantía de los cortocircuitos intrapulmonares.(6)

Se ha evaluado el líquido obtenido por lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes con ARDS, observándose disminución de la tensión superficial del líquido determinado mediante surfactómetro de burbuja pulsátil (SBP) y cifras bajas de fosfolípidos. (7)

En BAL de algunos pacientes con ARDS se encuentran presentes proteínas, se han determinado que causan inhibición del sistema surfactante pulmonar, entre ellas se encuentran fibrinógeno, albúmina, fracción proteica no sedimentable a 40 000g y una proteína pe peso molecular de 110 kD, se considera que son productos derivados de la sangre que han traspasado la barrera hacia el espacio alveolar. (8)

En ellos se ha observado una respuesta inadecuada a la administración de surfactante pulmonar exógeno cuando este se ha administrado de forma reiterada. El pronóstico de supervivencia a corto plazo ha sido menor en comparación a pacientes en cuyo BAL no se han hallado estas proteínas inhibitoras del surfactante. (9)

Características biofísicas del surfactante natural porcino SURFACEN®

Surfacen® es un surfactante natural obtenido del lavado pulmonar de cerdos sacrificados, el cual es sometido a un proceso de centrifugación, extracción y precipitación con acetona. La preparación es esterilizada mediante filtros Sartorius de 0,20 mm y autoclave a 110 EC por 6 minutos. Finalmente se obtiene un polvo liofilizado blanco. La composición de fosfolípidos fue medida mediante una capa cromatográfica delgada, usando un sistema bidimensional (cloroformo-metanol-agua 22:9:1.8 y cloroformo-metanol-ácido acético-agua 22.5:10:3:0.5). (10)

El método de Bartlett fue empleado para la cuantificación fosfolipídica. (11) Fosfatidilcolina disaturada fue determinada por el método de Mason y las proteínas por el de Lowry usando 1 % SDS (12). En la preparación final también fueron determinados el colesterol y acilglicéridos.

Las características físico-químicas del Surfacen® fueron evaluadas midiendo la tensión superficial en condiciones de equilibrio a 37 EC. El método usado para esta determinación fue el llamado "presión máxima de burbuja", que consiste en la medición de la presión requerida para la formación y liberación de una burbuja al final de un tubo capilar. El Surfacen® fue evaluado por este método en 4 lotes. Cada lote de Surfacen® fue también evaluado con el registro de las curvas de presión-volumen (curvas P-V) en fetos de conejos de 27 días. La dosis de Surfacen® en estos experimentos varió entre 45 y 60 mg/kg y el volumen de la suspensión, entre 0,5 y 2,0 ml/kg. Se realizó también correlaciones entre los diagramas P-V y hallazgos anatomopatológicos. (10)

Se evaluó también el Surfacen® en un modelo de animal vivo, carneros recién nacidos de 135 a 140 días de edad gestacional. En 7 animales el producto fue administrado a la dosis de 100 mg/kg y los parámetros ventilatorios fueron presión positiva inspirativa (PIP) 20 cm H₂O, presión positiva espirativa (PEP + + cm H₂O y fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) 1,0. A otros 5 animales se les administró ClNa con las mismas

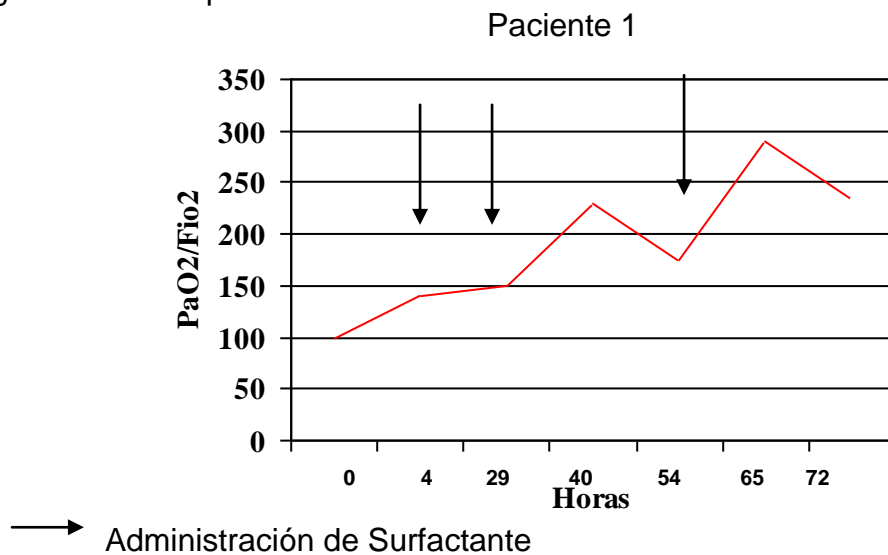
condiciones clínicas y ventilatorias. Todos los animales fueron sometidos a evaluación clínica y gasométrica. (2)

Presentación de algunas experiencias cubanas en la administración de surfactante exógeno porcino (SURFACEN®)

No se conocían las dosis para su administración en ADULTOS, la dosis administrada en NEONATOS es de 100 mg/Kg/dosis; esto representaba una gran cantidad de volumen instilado en las vías aéreas (90 ml de solución para un adulto de 70 Kg). Por tal motivo, y sin precedentes, se comenzaron con dosis de 100 mg, mediante una jeringuilla a través de la cánula traqueal o mediante un broncofibroscopio distribuyendo uniformemente el líquido en los diferentes lóbulos. También se utilizó mediante aerosoles. (13-14)

Paciente 1:

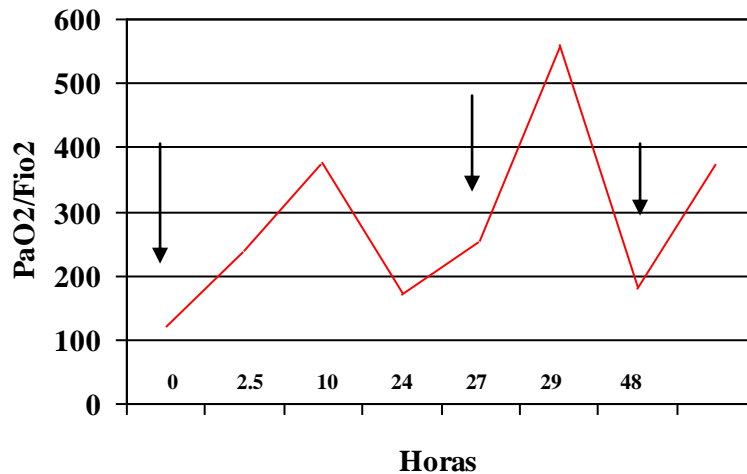
Masculino, 26 años, ingresó por heridas por arma de fuego. Presentó peritonitis, sepsis generalizada, FMO, sangramiento intestinal masivo, IRA, Se realizó hemodiálisis. Empeoramiento del SDRA con FiO_2 de 0,6 y PEEP en 16 cm/H₂O. Se administraron 3 dosis de surfactante. Se observó mejoría del intercambio gaseoso. La PEEP fue disminuida a 12 cm/H₂O mejorando ulteriormente la dificultad respiratoria. Su estado general empeoró a causa de toma de más de 5 sistemas. Falleció. La autopsia reveló solamente ligeras lesiones pulmonares.



Paciente 2:

Masculino. 23 años. Politraumatizado. Presentó IRA y SDRA. Se aplicó surfactante pulmonar. Se apreció ulterior mejoría del intercambio gaseoso. Se disminuyó la PEEP y la FiO_2 . Se observó posteriormente empeoramiento del cuadro respiratorio y se aplicaron otras dosis de surfactante. Se discontinuó la ventilación mecánica tres días después. La evolución ulterior fue satisfactoria

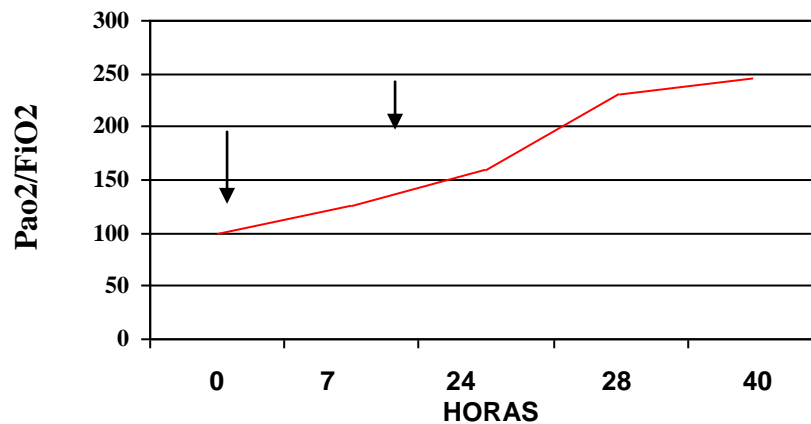
Paciente 2



Paciente 3:

Femenina. 17 años. Ingresada por disnea progresiva y fiebre. Requirió VMA. Rx de tórax muestra condensaciones confluentes en ambos hemitórax. Se instiló surfactante pulmonar en 2 ocasiones. Su evolución se mantuvo estable posteriormente. Se inició la extubación. Hizo cuadro de TEP de ramas gruesas y falleció. La necropsia reveló neumonía decamativa y signos discretos de edema pulmonar.

Paciente 3



Paciente 4:

Masculino. 21 años. Ingresada por neumonía hemorrágica, IRA, hepatopatía aguda y SDRA secundaria a Leptospirosis íctero-hemorrágica. Se realizan lavados broncoalveolares y se administra surfactante pulmonar en 8 oportunidades sin observar respuesta favorable. El paciente fallece. Se estudia el líquido broncoalveolar y se demuestra una fracción no sedimentable a 40 000 g que inhibe in vitro la actividad tensoactiva del surfactante. Se mantiene congelada a -70 °C para su identificación. (Gráfica de las administraciones de surfactante no disponible)

Paciente 5:

Masculino, 40 años. Ingresa por dificultad respiratoria severa secundaria a la inhalación accidental de acetona y tricloroacetileno. Presenta SDRA, arritmia cardiaca y daño hepático, se procede a intubar y se ventila. Es necesario administrar FiO_2 de 0.8 y PEEP de 25 cm/H₂O para lograr una oxigenación aceptable. Se instila surfactante a través de *broncofibroscopio* en tres ocasiones a intervalos de 12 horas con mejoría del intercambio gaseoso que permanece normal por 48 horas y se logra extubar. Evolución satisfactoria ulterior.

(Gráfica de las administraciones de surfactante no disponible)

Reflexiones a modo de conclusiones:

El uso de surfactante pulmonar exógeno en pacientes afectados de SDRA, puede considerarse una herramienta útil, *no lo cura*, produce una mejoría del intercambio gaseoso, que nos permite ventilar al paciente con una menor concentración de oxígeno y presiones menos perjudiciales, por lo tanto, logramos una ventilación mecánica menos traumática; por otra parte, ganamos tiempo para que la lesión pulmonar sea solucionada como resultado del tratamiento general y para la enfermedad de base, o como consecuencia de los mecanismos fisiológicos de reparación tisular. (15)

Como se observa, el tiempo entre las administraciones de surfactante varia, está en dependencia de las necesidades del paciente y proponemos su uso cuando aparezca deterioro del intercambio gaseoso.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Zagorulko AK, Kliariskaia IL. Bases of the replacement surfactant therapy for bronchopulmonary diseases. *Lik Sprava*. 2004;5-6:79-86.
- 2- Manzanares D, Fernández R, Moreno O, Torres O, Colomé H. Surfacen. Un surfactante natural para el tratamiento del distress respiratorio neonatal. *Rev Cubana Pediatr* 1997;69:3-10.
- 3- Anzueto A. Exogenous surfactant in acute respiratory distress syndrome: more is better. *Eur Respir J*. 2002;19:787-9.
- 4- Mason RJ, Nellenbogen J, Clements JA. Isolation of disaturated phosphatidylcholine with osmium tetroxide. *J Lipid Res* 1976;17:281-5.
- 5- Frerking I, Gunther A, Seeger W, Pison U. Pulmonary surfactant: functions, abnormalities and therapeutic options. *Intensive Care Med*. 2001;27:1699-717.
- 6- Ware LB. Prognostic determinants of acute respiratory distress syndrome in adults: impact on clinical trial design. *Crit Care Med*. 2005;33:S217-22.

- 7- Phelps D, Todd M, Umstead, Mejia M, Carrillo G, PardoA, and Selman M. Increased surfactant protein-A levels in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004;125:617-625.
- 8- Adhikari N, Burns KE, Meade MO. Pharmacologic treatments for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *Treat Respir Med* 2004;3(5):307-28.
- 9- Heyland DK, Groll D, Caesar M. Survivors of acute respiratory distress syndrome: relationship between pulmonary dysfunction and long-term health-related quality of life. *Crit Care Med*. 2005;33:1658-8.
- 10- Moreno O et al. Estudio de la eficacia del Surfacen en el distress respiratorio del recién nacido. *Rev Cubana Pediatr* 1999;71:43-58.
- 11- Bartlett WC. Phosphorous assay in column chromatography. *J Biol Chem* 1959;234:466-8.
- 12- Lowry DH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RT. Protein measurements with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193:265-9.
- 13- Yalaz M, Arslanoglu S, Akisu M, Atik T, Ergun O, Kultursay N. A comparison of efficacy between two natural exogenous surfactant preparations in premature infants with respiratory distress syndrome. *Klinische Padiatrie*. 2004;216:230-5.
- 14- Walmrath D, Grimminger F, Pappert D, Knothe C, Obertacke U, Benzing A, Gunther A, Schmehl T, Leuchte H and Seeger W. Bronchoscopic administration of bovine natural surfactant in ARDS and septic shock: impact on gas exchange and haemodynamics. *Eur Respir J*. 2002;19:787-9.
- 15- Schultz MJ, Kesecioglu J. Is surfactant a promising additive drug in ALI/ARDS patients? *Curr Drug Targets* 2004;5(5):445-8.