

## Estudio clínico de un nuevo surfactante natural de extracción bovina en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria neonatal

Dres. Eduardo Halac\*, Cristina Ottino\*, José M. Paisani\* y Lic. Klg. Ricardo J. Obregón\*

### Resumen

**Introducción.** Los surfactantes exógenos actualmente son considerados una parte importante del tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria en prematuros.

**Objetivo.** Evaluar la eficacia, efectividad y eficiencia de un nuevo surfactante natural extraído por lavado alveolar de pulmones de bovinos jóvenes.

**Población.** Neonatos de pretérmino, con peso adecuado para la edad gestacional, admitidos en una unidad de cuidado intensivo neonatal, con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria tipo I y que requerían ventilación mecánica.

**Material y métodos.** Muestras al azar de ampollas del nuevo producto fueron analizadas para compararlas con los datos provistos por el fabricante. Los pacientes seleccionados después de las exclusiones pertinentes fueron distribuidos al azar para recibir dos surfactantes conocidos: Survanta y Natsurf, y en el grupo experimental, el nuevo producto Baby-Fact. En todos los casos se administraron tres dosis de surfactante a intervalos de 8 horas.

**Principales medidas de resultados.** Cambios en gases arteriales, índice de oxigenación, presiones de vía aérea media, relaciones a/A de oxígeno, mortalidad específica y general (hasta el alta), tasa de enfermedad pulmonar crónica y de complicaciones durante la administración. Incidencias de apnea, neumotórax, enfisema intersticial pulmonar, enterocolitis necrotizante, retinopatía del prematuro, conducto arterioso persistente, hemorragia intraventricular y leucomalacia.

**Resultados.** Las propiedades tensioactivas y el análisis de composición no difirieron significativamente con los datos del fabricante. Tampoco se probaron diferencias significativas ni se hallaron asociaciones válidas entre las medidas de resultados y el uso de los tres surfactantes analizados. Las tasas de sobrevida y de enfermedad pulmonar crónica fueron similares. La estructura de costos parece ser más ventajosa para el nuevo producto, en relación con índices similares de eficacia y efectividad clínica.

**Conclusiones.** El nuevo surfactante estudiado se compara favorablemente con los productos de uso más generalizado, con efectividad similar desde el punto de vista clínico. La diferencia en su índice de costos operativos puede ser ventajosa.

**Palabras clave:** prematuros, síndrome de dificultad respiratoria, surfactantes, morbimortalidad, beneficio en relación con el costo.

### Summary

**Introduction.** Exogenous surfactants are considered an important part in the treatment of neonatal

respiratory distress syndrome.

**Objectives.** To evaluate the efficacy, effectiveness and efficiency of a new natural surfactant extracted by alveolar lavage from young bovine lungs.

**Population.** Appropriate for gestational age preterm newborns admitted to an intensive care neonatal unit, diagnosed as having respiratory distress syndrome, type I and requiring mechanical ventilation.

**Methods.** Random surfactant samples from ready-to-use vials were analyzed for surface active properties and chemical composition and compared with data provided by the manufacturer of the new product.

Selected patients were randomized to receive either of two known products: Survanta and Natsurf. In the experimental arm, the new surfactant Baby-Fact was used. All infants received three doses of surfactants, 8 hours apart.

**Main outcome measures.** Changes in arterial blood gases, oxygenation indexes, mean airway pressures, oxygen a/A ratios, specific and general (before discharge) mortality, incidence of chronic lung disease, and adverse effects during instillation. Incidence rates for apnea, air-leak syndromes, necrotizing enterocolitis, retinopathy of prematurity, patent ductus arteriosus, intraventricular hemorrhage and leukomalacia were determined.

**Results.** Surface active capacity and chemical composition of the new product were not significantly different from those reported by the manufacturer. Neither significant differences nor valid associations were found for the different outcome measures for any of the surfactants studied. Both survival and chronic lung disease rates were similar in all groups. Cost-benefit ratios indicate a better performance for the new product, compared to the other two, despite similar profiles of clinical effectiveness.

**Key words:** prematures, respiratory distress syndrome, surfactants, morbidity and mortality, cost-benefit analysis.

\* Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal y Departamento de Fisioterapia Respiratoria. Instituto Halac.

Correspondencia: Dr. Eduardo Halac. Sanatorio Francés. Baigorri 749. 7° piso. (5000) Córdoba. Argentina. eduhalma@tutopia.com

**Aclaración de intereses:** El estudio fue financiado por la Fundación Halac, sin apoyo de ninguna empresa farmacéutica.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de la membrana hialina o síndrome de dificultad respiratoria tipo I (SDR-I) ocurre habitualmente en neonatos prematuros con peso adecuado para la edad gestacional<sup>1</sup> con pesos al na-

cer menores de 1.800 gramos. Su fisiopatología asienta sobre la base de la ausencia o mal funcionamiento de los surfactantes alveolares. La función principal del material tensioactivo es la de evitar el colapso alveolar al final de la espiración. El surfactante alveolar humano contiene, principalmente, dipamitilfosfatidilcolina (DPPC) y cantidades menores de fosfatidilglicerol (PG) y fosfatidilinositol (PI), además de proteínas específicas llamadas apoproteínas A, B y C.<sup>2</sup>

Los surfactantes exógenos actualmente utilizados en el tratamiento del SDR-I incluyen compuestos naturales derivados de fuentes animales o humanas, pero también existen surfactantes sintéticos no obtenidos directamente de pulmones animales. Hay revisiones disponibles sobre el uso y aplicación de estos productos.<sup>3</sup>

La importancia de los surfactantes se basa en su propiedad de revertir rápidamente la tendencia al colapso alveolar, permitiendo una recuperación más rápida del paciente y la reducción del periodo de ventilación mecánica. Aunque en nuestro país las estructuras de costo no siempre facilitan su uso, deben extremarse los recaudos para lograr su aplicación universal en todos los prematuros que lo requieran.

El propósito de esta investigación es la evaluación de un nuevo surfactante natural extraído por lavaje alveolar de pulmones de bovinos jóvenes, en el tratamiento del SDR-I en recién nacidos pretérmino con peso adecuado para la edad gestacional; también se intenta un análisis de su eficacia, efectividad y de su beneficio en relación con el costo.

### **Población**

El presente estudio se desarrolló entre el 1° de marzo de 1997 y el 28 de febrero de 2000. Los recién nacidos prematuros con peso adecuado para la edad gestacional (AEG), tanto nacidos en el servicio, como los derivados de otros centros y admitidos a la unidad de cuidado intensivo neonatal del "Instituto Halac" constituyen la base de población.

#### *Criterios de inclusión*

Prematuros AEG con edades gestacionales entre 28 y 35 semanas (por fecha de la última menstruación [FUM] confiable, ecografía prenatal y evaluación posnatal por

el método de Dubowitz). El diagnóstico de SDR-I fue realizado por radiografía directa simple de tórax antes de las 24 horas de vida posnatal. Todos los pacientes fueron intubados por la vía oro-traqueal y conectados a un respirador convencional de presión positiva. Los gases arteriales basales se extrajeron a través de un catéter arterial umbilical colocado a nivel de L3 antes de administrar el surfactante. Debido a la evidencia actual que demuestra los beneficios del tratamiento con surfactante, no se consideró apropiado utilizar placebos de aire. En cambio, sirvieron como controles los pacientes que recibieron surfactantes reconocidos y de uso común en nuestro medio: Survanta (Laboratorios Abbott), en el grupo A y Natsurf (Laboratorios Searle Sintyal) en el grupo B. Para los pacientes experimentales (grupo C) se empleó un surfactante natural de extracción bovina: Baby-Fact (GeMePe, Especialidades Médicas) fabricado en el país.

Los pacientes fueron estratificados por edad gestacional: 28-30; 31-33 y 33-35 semanas y por sexo, para tratar de lograr una distribución similar de géneros. El peso de nacimiento fue obviado como criterio de estratificación porque en los pacientes derivados este dato era poco fidedigno y difería con el peso del paciente a su ingreso a la unidad. Luego, fueron distribuidos al azar (utilizando una tabla de números aleatorios de cuadruple entrada, generada por un programa de computación, basada en una adaptación del algoritmo de Moses-Oakford<sup>4</sup>) para constituir cada uno de los tres grupos: A, B y C.

Al ingresar al grupo C, los pacientes fueron enrolados una vez que sus padres o tutores proveyeron su consentimiento informado; este paso fue obviado para los grupos A y B, utilizando una variación de los criterios propuestos por Zelen.<sup>5</sup> No hubo rechazo de consentimiento en este grupo. El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética institucional conformado por tres miembros ajenos al proyecto.

#### *Criterios de exclusión*

Falta de consentimiento informado, ingreso a la unidad con edades mayores a 24 horas posnatales, malformaciones congénitas incompatibles con la vida, hidropesía fetal, malformaciones específicas de la vía aérea o del sistema cardiovascular, eviden-

cia de infecciones perinatales, muerte antes de las primeras 36 horas de vida (siempre que no fueran relacionadas directamente con el uso de surfactante).

## MATERIAL Y MÉTODOS

En la primera etapa del estudio y antes de proceder a su uso en pacientes, se tomaron muestras al azar de diferentes ampollas del surfactante en estudio para analizar su capacidad tensioactiva (mediante un surfactómetro pulsátil de burbuja). La variación intraobservador e interobservador se estimó por el porcentaje general de acuerdos del estadístico Kappa<sup>6</sup> y sus recomendaciones.<sup>7,8</sup> Los hallazgos fueron comparados con los publicados por el fabricante (<1 dina/cm<sup>2</sup>) utilizando el coeficiente de variación. El resto de cada muestra fue analizado por cromatografía de alta presión y con técnicas de extracción en solventes para comparar la concentración hallada de los componentes con la especificada por el fabricante, empleando el ANOVA de dos vías.

En la segunda etapa, en los tres grupos de pacientes se administraron hasta tres dosis de surfactante a intervalos de 6-8 horas entre dosis (según necesidad clínica) a través de un puerto lateral conectado al tubo endotraqueal sin desconectar al paciente de la fuente de gas.

En todos los grupos, los pacientes recibieron surfactante, en forma de "rescate" cuando, además del diagnóstico radiológico, se confirmó la necesidad de mantener  $FiO_2 > 0,4$  con  $PaO_2 < 80$  mm Hg (10,6 kPa), un índice de oxigenación (IO)  $> 8$ , o una relación a/A  $< 0,22$ .

### Principal medida de resultado

Mejoría clínica y radiológica y de gases en sangre en comparación con los datos basales.

### Medidas secundarias de resultados

Se basaron en cálculos de las frecuencias de aparición (como incidencias simples) de: apneas, neumotórax, enfisema intersticial pulmonar (EIP), persistencia de ductus arterioso (PDA), enterocolitis necrotizante (ECN), hemorragia intraventricular (HIV) grados I-IV y leucomalacia periventricular; retinopatía del prematuro (ROP), displasia broncopulmonar (DBP), mortali-

dad específica (% de fallecidos en cada grupo, por causas directamente relacionadas con el SDR-I, dividido por el total del grupo). La mortalidad general fue la producida antes del alta por causas propias de la evolución del paciente, pero no directamente relacionadas con el SDR-I, ni con el uso de surfactantes. La ecografía intracraneal se basó en los criterios de Papile.<sup>9</sup> La DBP se definió como el requerimiento de oxígeno adicional y radiografía de tórax con un puntaje de Toce-Edwards  $> 4$ .<sup>10</sup> La evaluación para DBP se realizó a los 28 días posnatales y a las 36 semanas de edad posconcepcional.

Como medidas intermedias se utilizaron: las mejorías porcentuales en  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$  (expresadas en mm Hg-kPa); las variaciones en el IO según la fórmula:

$$IO = \frac{PAM \times FiO_2}{PaO_2} \times 100$$

y en la relación a/A  $PO_2$  durante la ventilación mecánica:

$$a/A = \frac{PO_2}{(713 \times FiO_2) - (PaCO_2 / 0,8)}$$

También se midieron los tiempos requeridos para la mejoría radiológica (en días), basándose en la disminución de la escala de grados de SDR-I (de IV a III, de III a II, etc.) para lo cual las radiografías fueron leídas por un radiólogo pediatra y por un neonatólogo experimentado ajenos al estudio. Para el descenso de la PAM (considerando como efectiva una reducción de 50% del valor basal) y retiro del respirador en días o semanas posnatales.

En la tercera etapa se recolectaron, después de 24 horas de administrar la última dosis de surfactante, muestras de secreciones respiratorias empleando trampas de Leukens (Cheeseborough-Ponds) para estudiar composición y citología.<sup>11,12</sup>

### Análisis estadístico

Cada uno de los grupos fue considerado como una unidad en función de su desviación y curtosis. Fueron estandarizados entre sí calculando el efecto diseño individual y total estimados por las varianzas globales.

La simetría y distribución normal o no paramétrica de cada grupo se calculó con el estimador de Kolmogorov-Smirnov. Las muestras fueron homogeneizadas convirtiéndolas a puntajes  $z$  antes de su tratamiento. Para comparaciones pareadas se utilizó la prueba  $t$  de dos colas. El análisis de los estratos y de sus componentes de variación "intra" y "entre" se calculó con el ANOVA de dos vías para medidas repetidas. Para las distribuciones no paramétricas se emplearon las pruebas  $U$  de Mann-Whitney y las correlaciones de Kendall. El análisis estratificado lineal, con el cálculo de riesgos relativos sumarios ajustados, se realizó empleando la variante de Cochran para el estadístico  $\chi^2$  de Mantel-Haenszel y con las pruebas de esfericidad de Bartlett y exacta de Fisher, empleadas también para analizar la presencia de interacciones aditivas y multiplicadoras para los efectos puros de la acción de los surfactantes. La ampliación de los efectos por estratos se estudió con una técnica de regresión paso a paso hacia adelante y hacia atrás con un valor de  $F=4,02$  para entrar al modelo. Las regresiones logística múltiple y su transformación log-logística sirvieron para analizar las medidas de resultado pero como variables de inclusión y exclusión del modelo lineal. Para estimar los días necesarios para la mejoría radiográfica y el tiempo del retiro del ventilador, así como la mortalidad específica y antes del alta, se empleó el coeficiente de Peto-Peto-Wilcoxon para el estadístico de Kaplan-Meier. El análisis pos hoc de los promedios ponderados en relación con el tiempo de  $FiO_2$  y presión de la vía aérea media (PAM) se realizó para compararlos con trabajos de otros investigadores.<sup>30,31</sup>

Las medidas de resultados se evaluaron con un análisis de primer paso (es decir, todos los pacientes y las mediciones en conjunto) en todos los pacientes. El análisis secundario se realizó sobre los neonatos ya distribuidos al azar, para cada surfactante y subgrupo de edad gestacional. El modelo estadístico final (en términos de surfactante y edad de gestación) identifica el efecto independiente del tratamiento con surfactante en cada uno de los grupos y sus estratos.

Los datos fueron cargados en un sistema de computación (Epi Info)<sup>13</sup> y exportados para su análisis ulterior a dos sistemas de análisis estadístico (StatView)<sup>14</sup> y SAS<sup>15</sup>. Los datos fueron procesados por un inves-

tigador ajeno al desarrollo del estudio. Para todos los casos se estableció el límite de significación como  $p=0,001$  (asumiendo que  $\alpha=1-\beta$ ; entonces si  $\alpha=0,05$  para identificar diferencias del límite del intervalo de confianza al 95% (IC 95%) y  $\beta=0,2$  en el brazo experimental (potencia 80%) se requerían 149 pacientes en el grupo experimental); la potencia de 80% incluye un error de tipo II=0,20. Las estimaciones directas para el IC 95% se obtuvieron de la fórmula de Peto y col.<sup>16</sup> y las generales con el estimador de Mehta y col.<sup>17</sup> Los resultados se expresan como media  $\pm$  desvío estándar ( $\bar{X} \pm DE$ ) o como medianas y sus rangos intercuartílicos (25/75) para distribuciones normales.

## RESULTADOS

En la primera etapa se estudiaron en total 11 ampollas obtenidas al azar. El análisis de la capacidad tensioactiva demostró una variación mínima independiente no significativa con respecto al dato provisto por el fabricante. Todas las muestras analizadas mostraron una capacidad de  $0,6 \pm 0,02$  dinas/cm<sup>2</sup> con un rango de distribución de 0,3 (0,5-0,8). El coeficiente de variación (CV) fue ajustado entre 0,15 y 0,17 incluyendo los datos proporcionados por el fabricante. Las diferencias ( $p=0,6$ ) no fueron significativas. El porcentaje de acuerdo general fue 88% y 89% para las diferencias intraobservador y entre observadores. Similares resultados se obtuvieron con el análisis de componentes: el CV ajustado presentó una mínima dispersión (0,0000183) alrededor del valor central de 0,17 para cada componente individual y 0,12 como muestra colectiva, sin diferencias significativas entre las muestras procesadas y la composición provista por el fabricante ( $p=0,51$ ).

En la segunda etapa, se incluyeron 462 pacientes. Después de excluir a 9 (2 malformaciones cromosómicas, 5 sospechosos de infección perinatal grave y 2 por shock séptico; ningún paciente falleció antes de las 36 horas de vida posnatal), 453 fueron enrolados y estratificados como pares alternativos. Luego de la aleatorización, 149 pacientes conformaron el Grupo A, 153 el Grupo B y 151 el Grupo C, sin necesidad de excluir pacientes en esta etapa. Los pares de gemelos se aleatorizaron como pacien-

tes únicos. Las características demográficas se muestran en la *Tabla 1*. En todos los casos se administraron las tres dosis de surfactantes. El efecto diseño tomado como su varianza global fue 0,000182, sin que se reconocieran racimos dentro de cada grupo. El valor independiente del efecto diseño fue 42,08. La desviación para cada grupo fue: -0,005; 0,003 y -0,001, respectivamente. Las curtosis fueron en los tres casos levemente platicúrticas con valores extremos de distribución más o menos amplia: -1,23; -1,29; -1,22, respectivamente. Estas distribuciones ligeramente no paramétricas fueron homogeneizadas con las distribuciones de puntajes *z* y las de Kolmogorov-Smirnov; tratadas luego, con pruebas de una y de dos colas. Estos ajustes sirvieron como control de variables de confusión y de influencia de datos periféricos. Los atributos relacionados con el perfil respiratorio de los pacientes se muestran en la *Tabla 2*.

La *Tabla 3* muestra la incidencia de las medidas principales de resultados y las complicaciones derivadas de la administración del fármaco. Estas incidencias fueron mayores en el estrato de 28-30 semanas que para los demás, en los tres grupos ( $p=0,0003$ ; RR= 4,56; IC: 2,89-7,32). El análisis de mortalidad no demostró asociaciones positivas con el uso de surfactantes (riesgos relativos típicos e intervalos de confianza al 95% para grupos A: 0,99; IC: 0,72-2,14; B:1,01; IC: 0,84-2,01 y C: 1,09; IC: 0,83-2,16 ( $p$  global= 0,72)

El análisis del riesgo de hemorragia pulmonar demostró un leve aumento para el grupo A (2,2%, RR típico: 1,92; IC: 1,01-2,03) sobre los otros dos grupos (1,63%, RR típico: 1,01; IC: 0,67-4,22 y 1,72%; RR típico: 1,43; IC: 0,82-4,73) pero sin alcanzar fuerza de asociación ni significación estadística ( $p=0,71$ ). No fue posible encontrar diferencias significativas en las variaciones en los grupos entre ellos o de los pares alternativos de cada grupo, ni tampoco en las variaciones de género en relación con las respuestas clínicas a los surfactantes utilizados. El análisis estratificado de Mantel-Haenszel demostró un mayor riesgo de desarrollar las complicaciones mencionadas dentro de cada grupo y para el total de la serie en los pacientes de 28 a 30 semanas (RR ajustado: 16,1; IC: 4,26-28,2;  $p=0,0001$ ), de 31 a 33 semanas (RR ajustado: 10,8; IC: 3,90-18,2;  $p=0,003$ ), y menor en el

grupo de 34 a 35 semanas (RR ajustado: 5,12; IC: 1,92-9,16;  $p=0,001$ ). La regresión logística confirmó estos resultados pero identificando a la edad gestacional decreciente y no al uso de cualquiera de los tres surfactantes como modelo explicativo del aumento de riesgo ( $p=0,0001$ ).

TABLA 1. Características y atributos demográficos de la población estudiada

Grupos:	A	B	C	<i>p</i>
<i>Atributos</i>				
<i>n</i>	149	153	151	
Peso (g) <sup>#</sup>	1.140 ± 378	1.154 ± 392	1.146 ± 384	0,8
Edad gestacional (sem)*	33 (27-35)	32 (28-35)	33 (27-35)	0,8
28-30 sem, n (%)	44 (29)	40 (26)	44 (28)	0,8
31-33 sem, n (%)	88 (58)	82 (55)	86 (56)	0,8
34-35 sem, n (%)	20 (13)	29 (19)	25 (16)	0,3
Relación varón-mujer	1,2:1	1,3:1	1,2:1	0,4
No derivados (%)	44	42	43	0,9
Parto vaginal (%)	32	33	32	0,9
Apgar 1 minuto <3 (%)	30	29	30	0,9
Apgar 5 minutos <3 (%)	8	9	8	0,9

# media ± DE.

\* En semanas. Mediana (RIC 25/75).

TABLA 2. Variaciones en PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> e índice de oxigenación (IO)

Grupos:	A	B	C	<i>p</i>
<i>Variables</i>				
<i>n</i>	149	153	151	
Edad entrada estudio (horas)	6,9 ± 3,1	7,2 ± 2,6	6,1 ± 2,9	0,1
FiO <sub>2</sub> entrada estudio	80 ± 10	85 ± 7	82 ± 8	0,2
PAM línea de base (cm H <sub>2</sub> O)	9,2 ± 1,0	9,1 ± 1,1	10 ± 1,1	0,9
a/A PaO <sub>2</sub> inicial	0,15 ± 0,07	0,16 ± 0,08	0,15 ± 0,06	0,9
PaCO <sub>2</sub> línea de base (mm Hg)	56 ± 12	57 ± 10	56 ± 11	0,9
IO línea de base	20 ± 2,1	21 ± 2,0	20 ± 2,1	0,9
Edad en horas 1ª dosis	10,1 ± 1,8	10,2 ± 1,6	10,4 ± 1,7	0,4
Edad en horas 2ª dosis	19,2 ± 1,6	18,4 ± 1,5	19,1 ± 1,6	0,8
Edad en horas 3ª dosis	28,4 ± 2,1	27,6 ± 2,3	28,8 ± 2,2	0,5
Días hasta la extubación	7,3 ± 2,8	5,9 ± 2,6	5,1 ± 2,8	0,9
Días oxigenoterapia	26 ± 35	28 ± 34	29 ± 34	0,9
<i>Promedios tiempo-ponderados (0-72 horas)</i>				
FiO <sub>2</sub> (mm Hg)	40 ± 22	41 ± 20	40 ± 21	0,9
PAM	6,2 ± 2,9	6,0 ± 2,8	6,3 ± 2,9	0,8
Sobrevida 36 semanas sin O <sub>2</sub>	62%	64%	64%	0,8

Media ± DE.

Los aumentos proporcionados de PaO<sub>2</sub> (20 ± 1,2 mm Hg) (2,6 kPa), como las reducciones de PaCO<sub>2</sub> (5,9 ± 1,6 mm Hg) (0,76 kPa) después de la administración de las tres dosis de surfactante fueron similares en los tres grupos (p= 0,12). En cada uno de ellos, los aumentos y la disminución de estos valores fueron significativos a partir de la primera dosis de surfactante aplicada (p= 0,0001) (Gráficos 1 y 2). Tanto el aumento de la PaO<sub>2</sub> como el descenso de la PaCO<sub>2</sub> se ajustaron a modelos de regresiones polinomiales de tercer orden.

Los IO previos a la primera dosis de surfactante (20,1 ± 1,6) fueron similares en los tres grupos y disminuyeron hasta valores significativos (5,12 ± 2,8) (p= 0,0001) a los 4,0 ± 0,8 días posteriores a la administración de la tercera dosis, con un modelo de regresión lineal simple. No hubo diferencias signifi-

cativas según el surfactante utilizado, aunque estos efectos fueron menores entre los neonatos más pequeños (p= 0,001). El tiempo en días requeridos para el retiro del respirador y extubación (5,9 ± 3,1) fue similar en los tres grupos (p= 0,5) (Tabla 2). El descenso de los valores de PAM promediada durante todas las aplicaciones de surfactante a partir de la línea de base de 13 cm H<sub>2</sub>O, hasta 4,5 cm H<sub>2</sub>O (p= 0,0002) fue similar en los tres grupos y se conformó como un modelo de regresión lineal simple.

En la tercera etapa se estudió un total de 14 muestras de secreciones respiratorias de 33 pacientes del grupo A; 15 de 31 del grupo B y 14 de 36 del grupo C. Este hecho se debe a que no fue posible la obtención de estas muestras en todos los pacientes, debido a que el procedimiento es complejo y en muchas ocasiones provoca el deterioro clínico. En todas ellas se verificó un aumento de la relación peso húmedo/peso seco de 32 ± 1,3 % atribuible (según experiencias previas) a la hidratación producida por el surfactante. No hubo diferencias entre los tres tipos de surfactantes estudiados. Tampoco se encontraron diferencias significativas en la citología de las muestras entre los grupos.

En la cuarta etapa se evaluó la eficacia, la efectividad y la eficiencia del nuevo surfactante. La eficacia (beneficio en condiciones ideales, controladas o de laboratorio experimental) para los surfactantes conocidos se ha establecido en función de la reducción significativa de la mortalidad, (RR típico= 0,60; IC: 0,44-0,83; diferencia de riesgo típica= -0,07; IC: -0,12 a -0,03).<sup>18,19</sup> Basado en cálculos de mortalidad previa al uso de surfactantes en nuestra unidad,<sup>20</sup> el nuevo surfactante estudiado presenta valores similares (RR típico= 0,66; IC: 0,42-0,85; diferencia de riesgo típica= -0,06; IC: -0,11 a -0,01). La efectividad (consideración de beneficios vs. daños potenciales en condiciones habituales) calculada sobre los datos de mortalidad por SDR-I en la era presurfactante ha sido establecida por la fórmula de diferencia de riesgos (Pc-Pt), por diferentes autores<sup>18,19,21</sup> entre 82,3% y 86,2%; para el nuevo surfactante estudiado y basado en cálculos similares,<sup>20</sup> la efectividad alcanza al 83,2%, sin diferencias significativas con los otros surfactantes. Es importante aclarar que este estudio empleó el formato de intención de tratamiento, sin desviaciones del protocolo. La eficiencia se

Tabla 3. Medidas de resultados

Grupos:	A	B	C	p
<i>Complicaciones</i>				
<i>n</i>	149	153	151	
Apnea (%)	82	79	80	0,8
Neumotórax (%)	10	8	8	0,7
EIP (%)	15	12	12	0,6
PDA (diagnóstico +/-sospecha)	60/120	58/116	57/116	0,9
ECN (%)	19	18	18	0,9
<i>HIV</i>				
grado I-II (%)	31	30	30	0,9
grado III-IV (%)	4	4	4	0,9
Leucomalacia (%)	2,8	2,9	3,0	0,9
ROP (todos los grados %)	22	21	21	0,9
DBP 28 días (%)	17	16	16	0,9
DBP 36 semanas (%)	11	10	10	0,9
Mortalidad específica (%)	2,2	2,3	2,2	0,9
Mortalidad al alta (%)	38	36	36	0,8
Hemorragia pulmonar (%)	2,2	1,63	1,72	0,71
<i>Complicaciones de la instilación</i>				
Bradycardia (%)	15	14	14	0,9
Obstrucción vía aérea (%)	3	3	3	0,9
Hipotensión arterial (%)	2	2	2	0,8
<i>Todas las complicaciones</i>				
28-30 semanas (%)	72	73	71	0,9
31-33 semanas (%)	61	60	60	0,9
33-34 semanas (%)	39	37	38	0,9
p por estratos iguales	0,00001	0,00001	0,00001	

PDA: Ductus persistente confirmado por ultrasonido vs. cantidad de pacientes en quienes el diagnóstico fue clínicamente sospechado sin que pudiera confirmarse por ultrasonido (cita 30). EIP: enfisema intersticial pulmonar. ECN: enterocolitis necrotizante. HIV: hemorragia intraventricular. ROP: retinopatía del prematuro. DBP: displasia broncopulmonar.

evaluó analizando, para los grupos A, B y C, respectivamente la facilidad de administración medida en grados (fácil, intermedio, difícil) por cada uno de los operadores involucrados en su administración y el índice de efectos adversos posibles registrado durante la administración. Los porcentajes de acuerdo general fueron similares (89%, 88% y 92%;  $p= 0,9$ ). El segundo paso consistió en evaluar la relación beneficio en relación con el costo, tomando como valores de costo el precio de cada surfactante en el mercado interno<sup>22</sup>/precios de droguería (Survanta= \$ 993,92/795,14; Natsurf= \$ 699,91/450; Baby-Fact= \$ 900/420) y dividiendo estos costos por la dosis administrada. En el caso de Survanta (ampollas de 8 ml) se requiere administrar 4 ml. El costo estimado por ml es \$ 248,48/ 198,78. Natsurf se presenta en ampollas de 3 ml, siendo el costo de \$ 233,30/150 por ml. Baby-Fact se presenta en ampollas de 4 ml. Su costo por ml es \$ 225/112,5.<sup>#</sup>

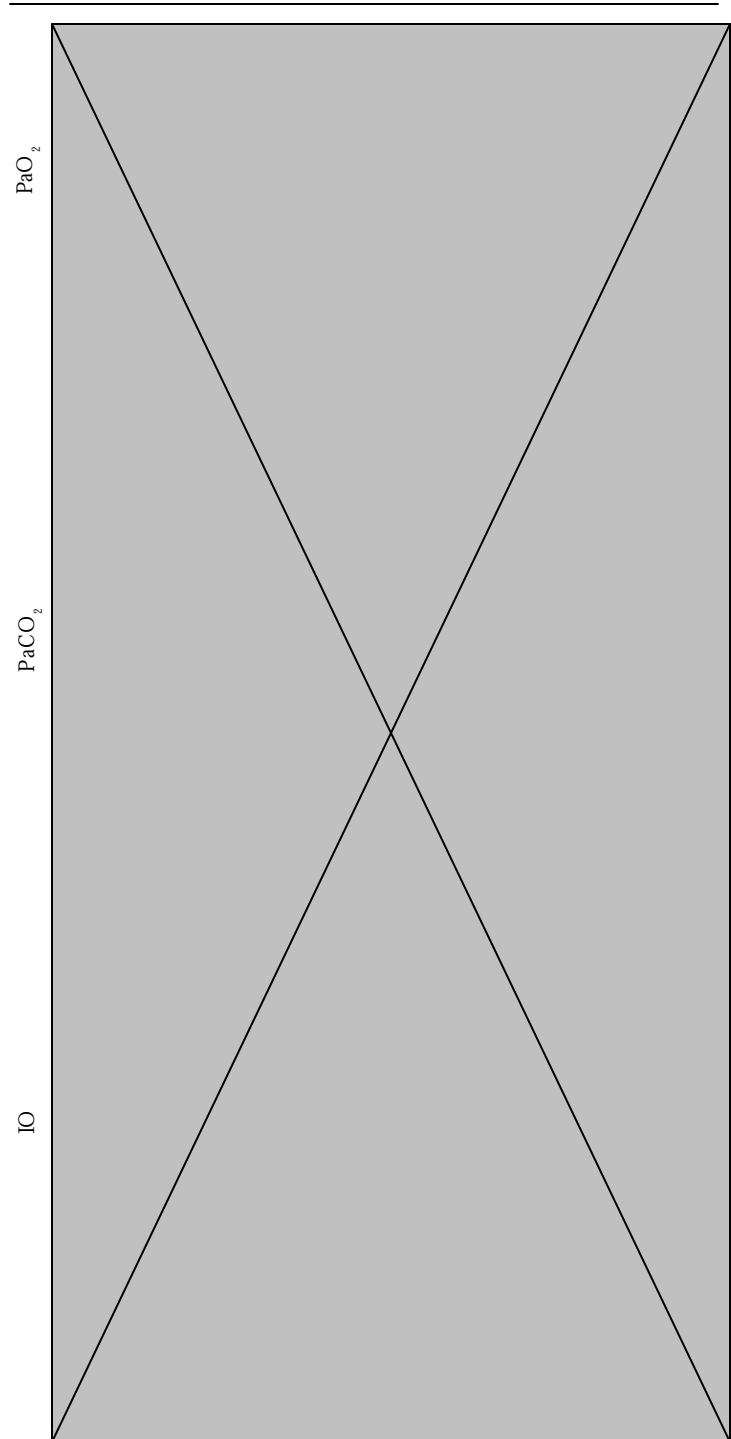
**DISCUSIÓN**

En este estudio, se adhirió estrictamente a las instrucciones sugeridas por cada fabricante. A fin de no obviar este paso, el comité de ética requirió que los neonatólogos involucrados administraran cada uno su lote de surfactantes según el número de código provisto por uno de los investigadores en forma independiente. De esa forma, tres neonatólogos instilaron cada surfactante. Haber utilizado ampollas idénticas entre sí hubiese favorecido el proceso de cegado, pero hubiera impedido que cada surfactante fuese administrado según prescripción de su fabricante; hecho éste considerado importante en la evaluación del nuevo producto. Otro inconveniente en la realización de un enmascaramiento reside en que los distintos surfactantes comerciales difieren en los volúmenes totales por dosis y contenido, lo que hubiese necesitado de diluciones adicionales para igualar el contenido final. De esta forma, se concibió un diseño cegado para todos excepto para quienes administraban cada surfactante aunque luego no tuvieran responsabilidades clínicas sobre el paciente.

El uso de surfactantes exógenos, ya sean naturales o sintéticos, se ha convertido en el

método terapéutico apropiado para el manejo clínico del SDR-I.<sup>23,24</sup> Las técnicas de producción de nuevos surfactantes mejoran a diario. En un futuro, se dispondrá de nuevas generaciones de surfactantes tal vez con mayores similitudes al surfactante humano.<sup>25</sup>

GRÁFICO 1. Valores medios y DE 95% para las variaciones de PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> e IO para los tres grupos. Valores compactados del puntaje z para cada 8 horas después de la administración



# Costos actualizados a septiembre 2001.

Este trabajo evalúa la calidad de un nuevo producto existente en el mercado local. Si bien no pudo demostrarse diferencia alguna en eficacia y efectividad con los otros surfactantes (uno de origen extranjero y otro nacional), resulta obvio que cuando las técnicas de elaboración especificadas internacionalmente son respetadas a fin de minimizar los riesgos, los resultados son similares desde el punto de vista clínico.

La experiencia actual parece favorecer el uso de surfactantes naturales, que ocasionarían menor incidencia de neumotórax y menor mortalidad.<sup>23-26</sup> Los estudios futuros establecerán cuál de los dos productos es el más conveniente (revisión de R Soll para la biblioteca Cochrane <http://www.nichd.nih.gov/cochrane/SOLL8/SOLL.HTM>).

Por ahora, el uso de ambos productos arroja resultados parecidos, excepto acerca de la cuestión relativa a una levemente mayor incidencia de hemorragia pulmonar atribuida al uso de productos sintéticos.<sup>27</sup> También se ha expresado cautela antes de resolver si la aplicación de surfactantes de origen animal puede ser perjudicial a largo plazo. Donde no existe controversia alguna es en el nivel de aceptación de la terapia de reemplazo de surfactantes como trata-

miento del SDR-I. Estos productos han producido una reducción significativa en la mortalidad, aunque no en la morbilidad a largo plazo, sobre todo al no poder demostrarse una reducción efectiva de la incidencia de displasia broncopulmonar.

El formato de esta investigación respeta el elegido por la mayoría de autores que han conducido estudios similares y de las revisiones metanalíticas que sobre el tema se han realizado.<sup>28-31</sup>

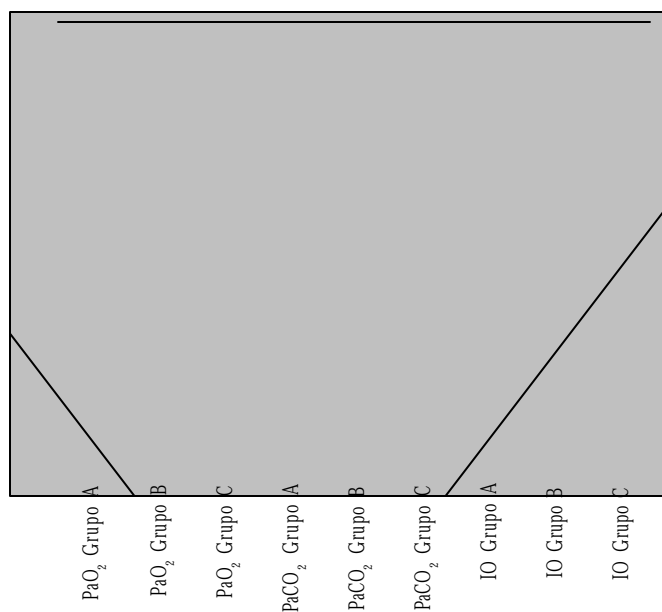
La primera etapa del estudio consistió en discernir si lo consignado por el fabricante es demostrable mediante el análisis del contenido de las ampollas. Nuestros resultados indican que no hay diferencias significativas entre lo preconizado por el fabricante y el análisis realizado por un laboratorio independiente. En vista de la escasa experimentación del producto aquí estudiado en el plano internacional o multicéntrico, la información presentada señala que la actividad tensioactiva y la composición bioquímica del producto son idénticas a las constatadas por el fabricante y también muy similares a las de los productos utilizados como control.

Survanta (beractante) contiene un perfil lipídico modificado donde el colesterol ha sido eliminado, a la vez que se le agrega dipalmitilfosfatidilcolina, ácido palmítico y tripalmitina. De esta manera, se obtiene un compuesto donde tanto los ácidos grasos libres como los lípidos neutros representan, cada uno, aproximadamente 10% de los fosfolípidos totales.<sup>30</sup> Baby-Fact se extrae por lavado alveolar de pulmones de bovinos jóvenes y contiene 4% de colesterol y lípidos neutros, en similitud con el surfactante natural. El porcentaje relativo de ácidos grasos libres se aproxima al 3%. Mientras que en Survanta, el total de proteínas es 1%, del cual 99% está representado por apoproteína C y menos de 0,5% por SP-B. Baby-Fact contiene 0,5% de proteínas: SP-B (66%) y SP-C (33%). Productos similares a este desarrollan menores tensiones superficiales que Survanta.<sup>30,31</sup>

La composición de Natsurf es más afín a la de Baby-Fact. Por esta razón es que es importante realizar ensayos clínicos de compuestos enriquecidos con SP-B, ya que esta apoproteína parece mejorar la capacidad tensioactiva.<sup>30,31</sup>

La segunda etapa, de experimentación

GRÁFICO 2. Media y DE de las medidas intermedias de resultados, obtenidas 30 minutos después de aplicar la tercera dosis de surfactante





clínica, demuestra que las medidas principales de resultado analizadas en este trabajo, ocurren con incidencias similares en los tres productos comparados y dentro de los límites señalados por investigaciones de otros países.<sup>29-31</sup> También es este el caso de las medidas intermedias. Es difícil establecer si el uso de cualquier surfactante disminuye significativamente la mortalidad global,<sup>30</sup> ya que luego de revertir el SDR-I, el paciente deberá atravesar un sinnúmero de posibles complicaciones adicionales, sobre todo en nuestro medio, donde la sobrevida de los prematuros muy pequeños dista, en general, de asemejarse a la registrada en países industrializados. Sin embargo, la reducción de la mortalidad específica (producida directamente por el SDR-I), sí es evidente.<sup>21,24</sup>

Muchas de las diferencias encontradas en las tasas de DBP y de mortalidad, pueden surgir de tamaños muestrales inadecuados. Bloom<sup>30</sup> ha sugerido que en estos estudios se examinen las relaciones de promedios ponderados en relación con los resultados finales. Por ello es que estas relaciones fueron utilizadas en el presente estudio (Tabla 4). El mismo autor presenta una hipótesis alternativa: los efectos en un ensayo clínico con cualquier surfactante resultan de la combinación de la actividad del producto con el surfactante endógeno.

En la tercera etapa, se recurrió a técnicas conocidas para estudiar las características citológicas del aspirado traqueal. Con estas técnicas no pudo encontrarse diferencia alguna entre las secreciones de los pacientes que recibieron los diferentes tipos de surfactantes.

Si bien los análisis de eficacia y efectividad fueron similares, el estudio de eficiencia demuestra que en términos de costos (factor no menos importante en esta época de reducciones cada vez más profundas en el cuidado de la salud) el surfactante estudiado presenta ventajas en su costo directo y en el indirecto que surge de su formulación en particular. La eficacia, que no es otra cosa que el estudio de un tratamiento en condiciones ideales de experimentación, arrojó resultados similares para todos los productos, ya que ellos son elaborados bajo normas conceptuales similares. El estudio de la efectividad (facilidad de usos y aplicaciones a gran escala) tampoco fue diferente en cuanto a criterios de exce-

lencia. En el análisis de eficiencia, la tasa de complicaciones relativas a la administración del surfactante fue similar en los tres productos analizados. Las diferencias se particularizan en el área de las relaciones de beneficio en relación con el costo. Estas surgen solamente en el área de la estructuración de costos, que, para muchas unidades de cuidado intensivo neonatal en Argentina, lamentablemente ha pasado a ser un área destinada a convertirse en dominante.

TABLA 4. Relación entre coeficientes ponderados

Grupos:	A	B	C	p
<i>Coefficientes</i>				
<i>FiO<sub>2</sub> 0-72 horas</i>				
Sobrevivientes	38 ± 14	39 ± 16	39 ± 14	0,3
Muertos o en O <sub>2</sub> a las 36 semanas	61 ± 30	59 ± 32	61 ± 34	0,3
P	0,00002	0,00001	0,00001	
<i>Presión de la vía aérea media</i>				
Sobrevivientes	5,1 ± 2,3	4,9 ± 2,8	5,0 ± 2,6	0,5
Muertos o en O <sub>2</sub> a las 36 semanas	9,1 ± 5,2	11,4 ± 6,1	10,1 ± 5,9	0,3
P	0,00001	0,00001	0,00001	

Adaptado de Bloom BT (cita 29).

## CONCLUSIONES

El surfactante exógeno de extracción bovina analizado aquí produjo los mismos efectos terapéuticos atribuibles a los surfactantes de uso habitual, sin incrementar los riesgos de complicaciones asociadas en los pacientes que lo recibieron. Su eficacia y efectividad a dosis terapéuticas son iguales a la de los otros productos. Las tasas de sobrevida y sobrevida con enfermedad pulmonar crónica, fueron similares en los tres grupos. También lo fue la evolución de los pacientes con DBP, seguidos hasta las 36 semanas de edad corregida, según las mediciones realizadas con el puntaje pulmonar recientemente propuesto por Phelps y col. y que fue utilizado por ser relativamente simple de implementar.<sup>32</sup> Su diferencia en la estructura de costos directos e indirectos puede ser ventajosa en las unidades de neonatología que requieren un máximo aprovechamiento de magros recursos financieros.

## Agradecimientos

A los Dres. E. M. Ostrea Jr., R. M. Kliegman y A. H. Jobe por sus valiosas críticas y suge-

rencias para la elaboración de este trabajo.

Al Centro de Procesos Córdoba por los análisis bioquímicos realizados. ■

## BIBLIOGRAFÍA

- Soll RF, Mc Queen MC. Respiratory Distress Syndrome. En: Sinclair J, Bracken M (eds) *Effective care of the newborn infant*. Oxford: Oxford University Press, 1992:325-58.
- Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med* 1993; 328:861-8.
- Courtney SE, Long W, McMillan A, Walter D, Thompson T, Conway B, Bard H. Double-blind 1 year follow-up of 1.540 infants with respiratory distress syndrome randomized to rescue treatment with two doses of synthetic surfactant or air in four clinical trials. *J Pediatr* 1995; 126:543-52.
- Meinert C, Tonascia S. *Clinical trials: design, conduct and analysis*. New York: Oxford University Press, 1986.
- Zelen M. A new design for randomized clinical trials. *N Engl J Med* 1979; 300(22):1242-5.
- Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 1960; 20: 37-9.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33:159-62.
- MacLure M, Willett WC. Misinterpretation and misuse of the kappa statistic. *Am J Epidemiol* 1987; 126:161-3.
- Papile L, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birthweights less than 1500 gm. *J Pediatr* 1978; 92: 529-34.
- Toce S, Farrell P, Leavitt L, Samuels D, Edwards D. Clinical and roentgenographic scoring system for assessing bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1984; 138:581-85.
- Halac E, Martínez MV, Obregón RJ. Tracheal aspirate cytology in ventilated newborns: usefulness in early detection of chronic lung disease and pulmonary morbidity. *Pediatr Res* 1986; 20: 435 A 1649.
- Obregón RJ, Halac E, Giovini AC, Arias ME, Halac J. Evaluación de dos técnicas de succión de la vía aérea neonatal. *Arch. argent. pediatr* 1981; 79 (3):188-91.
- Dean AG, Dean JA, Coulombier D y cols. *Epi Info, Version 6.1: a word processing, database, and statistics program for public health on IBM-compatible microcomputers*. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA, 1996.
- Abacus Concepts: StatView. Abacus concepts, Inc., Berkeley School of Public Health. Berkeley CA., 1996.
- SAS Institute. *SAS system for windows*. Cary, NC. SAS Institute, 1996.
- Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27:335-71.
- Mehta CR, Patel NR, Gray R. Computing an exact confidence interval for the common odds ratio in several 2x2 contingency tables. *J Am Stat Assoc* 1985; 80:969-73.
- Enhornig G, Schennan A, Possmayer F, Dunn M, Chen CP, Milligan J. Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by tracheal instillation of surfactant: a randomized clinical trial. *Pediatrics* 1985; 76:145-53.
- Merritt TA, Hallman M, Bloom BT, Berry C y cols. Prophylactic treatment of very premature infants with human surfactant. *N Engl J Med* 1986; 315:1785-90.
- Halac E, Indiveri DR, Furque EA. Ventilación mecánica neonatal: estudio analítico de tendencias poblacionales y morbilidad. Revisión bibliográfica y recomendaciones. *Rev Arg Pediatr* 1983; 3:2-29.
- Hoekstra RE, Jackson JC, Myers TF, Frantz ID, Stern ME y cols. Improved neonatal survival following multiple doses of bovine surfactant in very premature infants at risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1991; 88:10-18.
- Revista de especialidades medicinales. Edición N° 259. Buenos Aires: Editorial Cuatro. K@iros 2000; 104:218-266.
- Soll RF, Hoekstra RE, Fangman JJ, Corbet AJ y cols. Ross collaborative surfactant prevention study group. Multicenter trial of single-dose modified bovine surfactant extract (Survanta) for prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1990; 85:1092-1102.
- Sauve R, Long W, Vincer M, Bart M. Outcomes at 1-year adjusted age of 957 infants weighing more than 1.250 grams with respiratory distress syndrome randomized to receive synthetic surfactant or air placebo. *J Pediatr* 1995; 126:575-80.
- Cochrane CG, Revak SD, Merritt TA, Heldt GP, Hallman M y col. The efficacy and safety of KL 4 surfactant in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153:404-410.
- Soll RF. Natural surfactant extract vs. synthetic surfactant in the treatment of established respiratory distress syndrome. En: Sinclair JC, Bracken MB, Soll RF, Horbar JD (eds.). *Neonatal module of the Cochrane Database of systematic reviews*. Available in the Cochrane library [database on disk and CD-ROM]. The Cochrane collaboration; Issue 1. Oxford: update software 1998.
- Raju TN, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant. *J Pediatr* 1993; 123 (4): 603-610.
- Soll RF. Prophylactic natural surfactant [en línea] National Institute of Child Health and Human Development. 28 de Agosto de 1997. <<http://156.40.88.3/cochrane/SOLL3/SOLL3.HTM>> [Consulta: 18 de marzo de 2002].
- Hudak ML, Farrel EE, Rosenberg AA, Jung AL y cols. A multicenter randomized, masked comparison trial of natural vs synthetic surfactant for treatment of respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1996; 128:396-406.
- Bloom BT, Kattwinkel J, Hall RT, Delmore PM y cols. Comparison of Infracalf (calf lung surfactant extract) to Survanta (Beractant) in the treatment and prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997; 100:31-8.
- Hudak ML, Martin DJ, Egan EA, Matteson EJ y cols. A multicenter randomized masked comparison trial of synthetic surfactant versus calf lung surfactant extract in the prevention of neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997; 100:39-50.
- Phelps DL. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: Primary outcomes. The STOP-ROP Multicenter Study Group. *Pediatrics* 2000; 105:295-310.