

REPÚBLICA DE CUBA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARLOS J. FINLAY
CAMAGÜEY
HOSPITAL PEDIÁTRICO PROVINCIAL DOCENTE
Dr. EDUARDO AGRAMONTE PIÑA

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL SURFACEN □ COMBINADO
CON TRATAMIENTO CONVENCIONAL EN NIÑOS CON
SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA

Tesis en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

Autor: Dr. Valentín Santiago Rodríguez Moya

Camagüey

2016

**REPÚBLICA DE CUBA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARLOS J. FINLAY
CAMAGÜEY
HOSPITAL PEDIÁTRICO PROVINCIAL DOCENTE
Dr. EDUARDO AGRAMONTE PIÑA**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL SURFACEN □ COMBINADO
CON TRATAMIENTO CONVENCIONAL EN NIÑOS CON
SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA**

Tesis en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

Autor: Dr. Valentín Santiago Rodríguez Moya

Tutores: Dr. C. Nuria Rosas Iglesias Almanza

Dr. C. Elaine Díaz Casañas

Camagüey

2016

AGRADECIMIENTOS

Si se pretende dar forma a una obra de este tipo, se requiere no solo que esté impregnada de nobles intenciones y matizada su realización en el más puro deseo de ayudar a los que padecen, se requiere, además, del consejo oportuno de la mano amiga, de la savia nutricia de los que enseñan y del estímulo firme de los que nos prodigan su amor sin pedir nada a cambio.

Han transcurrido varios años de intensa labor y dedicación al trabajo. La conclusión de esta investigación propicia un excelente marco para expresar mi modesto testimonio de gratificación a los que han aportado de cualquier modo su valiosa contribución a mi formación y la culminación de esta importante etapa de mi vida profesional, en especial a los que con solícito empeño han intervenido en su realización.

A la Dr. C. Elaine Díaz Casañas, para quien guardo una insalvable deuda de gratitud, por su perseverancia, estímulo constante, asesoría directa, así como su brillante y oportuna colaboración durante todas las etapas que ha cursado este trabajo.

A la Dr. C. Nuria Rosa Iglesias Almanza, por su inestimable ayuda al participar como tutora en este trabajo y haber impregnado en mí el afán por continuar las investigaciones, ejemplo de sagacidad y modestia.

A mi hermana la Lic. Estela Margarita Rodríguez Moya, quien basada en su experiencia profesional intervino en la traducción de innumerables trabajos y mostró extrema lucidez en cada una de sus intervenciones.

A la dirección del Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria que me acogió en su seno desde el comienzo e hizo suya esta colosal labor al permitir estimular mi vocación por la investigación científica.

A los Dr.C. Roberto Faure, Odalys Blanco, Odalys Uffo, Octavio Fernández, Rolando Morán, Clara García y Arturo Menéndez por su preocupación constante en mi superación profesional, sus aportes en la revisión de este trabajo y sus oportunos consejos.

A los profesores Jesús López-Herce Cid y Francisco Ruza Tarrío que basados en su experiencia dedicaron tiempo a la revisión minuciosa de este trabajo, lo que contribuyó a perfeccionar el mismo.

A todos mis compañeros y amigos con quienes he compartido laboralmente estos años de esfuerzo, por su amistad sin límites y el estímulo que siempre me han brindado.

No puedo obviar en esta labor el rol que ha desempeñado mi esposa y colaboradora directa de esta investigación, la cual me ha brindado en todo momento amor y comprensión, que ha compartido conmigo todas las dichas, así como los sinsabores que en el transcurso de este tiempo se me han presentado y quien con alto sentido del deber no ha escatimado nunca el tiempo que he dedicado a mi preparación científica.

Por último debo mencionar a quienes más les debo, a mis padres, que con su ayuda infatigable han hecho maravilloso este trayecto, por tanto cariño, desvelo y devoción desmedida tanto en mi vida diaria como en mi superación profesional.

A todos muchas gracias, porque lo logramos juntos.

DEDICATORIA

A María Fernanda, mi incesante estímulo

A mis padres, luz y ejemplo

A mi familia, indefensa y humilde

A mi esposa, fuerza y ternura

A mis amigos, impetuosos y tolerantes

A todos los niños del mundo

SÍNTESIS

El síndrome de dificultad respiratoria aguda en edades pediátricas no tiene elevada incidencia, pero sí alta mortalidad; de etiología y fisiopatología compleja, por lo que su terapéutica es complicada. Con el objetivo de demostrar la eficacia y seguridad de la combinación de Surfacen® con el tratamiento convencional en niños con síndrome de dificultad respiratoria aguda, se diseñó un ensayo clínico fase III multicéntrico, abierto, controlado y aleatorizado con dos grupos de tratamiento: Grupo A con tratamiento convencional combinado con Surfacen® 100 mg cada ocho horas, durante tres días y Grupo B con tratamiento convencional. Se evaluaron las variables clínicas, ventilatorias, gasométricas, la mortalidad al día 28 y en general, así como las relacionadas con la seguridad e indicadores hospitalarios. Surfacen® combinado con el tratamiento convencional demostró su eficacia al mejorar la oxigenación, las variables ventilatorias, las radiográficas, la evolución clínica y contribuyó a reducir la mortalidad al día 28 y en general. Los días de estancia en las unidades de cuidados intensivos y días de ventilación mecánica no se modificaron con el esquema de tratamiento evaluado. La terapia con Surfacen® demostró ser bien tolerada y segura para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda en niños al notificarse un número reducido de eventos adversos relacionados con su administración.

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1. CONSIDERACIONES TEÓRICAS FUNDAMENTALES DEL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA Y DEL USO DE SURFACTANTES PULMONARES EXÓGENOS.....	9
1.1 Objetivos del capítulo.....	9
1.2 El síndrome de dificultad respiratoria aguda.....	9
1.3 Fisiopatología	11
1.4 Diagnóstico del síndrome de dificultad respiratoria aguda	16
1.5 Tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda.....	20
1.6 Surfactantes pulmonares exógenos	22
1.7 Surfacten.....	26
1.8 Ensayos clínicos como evidencia de la práctica médica.....	27
1.9 Conclusiones del capítulo 1	29
CAPÍTULO 2. DISEÑO METODOLÓGICO.....	30
2.1 Objetivos del capítulo.....	30
2.2 Principios éticos en el diseño y la conducción del estudio	30
2.3 Diseño de la investigación	31
2.3.2 Método de asignación de los tratamientos.....	32
2.3.3 Selección, definición y operacionalización de las variables	33
2.3.4 Recopilación y conservación de los datos	34

2.4 Métodos de investigación.....	35
2.4.1 Métodos de análisis estadísticos utilizados	35
2.5 Preparación de Surfacen®.....	38
2.6 Aseguramiento de la calidad	39
2.7 Conclusiones del capítulo 2	39
CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	40
3.1 Objetivos del capítulo.....	40
3.2 Disposición de pacientes en el ensayo	40
3.3 Características iniciales y demográficas.....	43
3.4 Cumplimiento del tratamiento	47
3.5 Evaluación de la eficacia.....	48
3.5.1 Análisis de la variable principal por intención de tratar	48
3.5.2 Análisis de la variable principal por protocolo.....	48
3.5.3 Influencia de las variables de control en la mortalidad.....	53
3.5.4 Análisis de las variables secundarias	55
3.5.4.1 Evaluación clínica	55
3.5.4.2 Evaluación gasométrica.....	57
3.5.4.2.1 Influencia de las variables de control en el índice de Kirby	61
3.5.4.2.2 Evaluación de otras variables gasométricas.....	62
3.5.4.3 Evaluación de las variables relacionadas con la ventilación	64

3.5.4.4 Evaluación radiográfica.....	70
3.5.4.5 Evaluación de los indicadores hospitalarios.....	72
3.6 Evaluación de la seguridad.....	74
3.6.1 Eventos adversos.....	74
3.6.1.1 Descripción de los eventos adversos.....	76
3.6.2 Complicaciones.....	79
3.6.3 Causas de muerte en general y eventos adversos.....	80
3.7 Validez de la investigación.....	82
3.8 Conclusiones del capítulo 3.....	83
4. CONCLUSIONES.....	84
5. RECOMENDACIONES.....	85
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88

ANEXO

INTRODUCCIÓN

Antecedentes

El Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), descrito en 1967 por Ashbaugh et al.¹ como el fracaso respiratorio agudo con hipoxemia refractaria, infiltrados pulmonares difusos y membranas hialinas similares a las del síndrome de insuficiencia respiratoria del recién nacido, es una entidad con relativa frecuencia en los servicios de terapia intensiva, tanto de adultos como pediátricos.² Garza-Alatorre et al.³ en el año 2012 reportaron una incidencia del SDRA de 4,7 %. Según los estudios realizados en el 2015,⁴ en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), la incidencia es de 1,2 % a 4,5 % y la mortalidad superior al 40 %. Rodríguez-Moya et al.⁵ en un estudio de 10 años que culminó en el año 2013 describieron el 3,6 % en la UCIP polivalente de la provincia de Camagüey.

A partir de las definiciones del Consenso de la Conferencia Americana-Europea (AECC) de 1994 se realizaron numerosas investigaciones en diferentes países sobre su epidemiología, fisiopatología, presentación clínica y tratamiento.^{5,7,8}

En el mes de junio del año 2012 se publican las conclusiones de una reunión llevada a cabo en Berlín por encargo de la Sociedad Americana del Tórax y la Sociedad Médica de Cuidados Críticos, ambas de los Estados Unidos de América, en conjunto con la Sociedad Médica Europea de Cuidados Críticos. El propósito fue alcanzar un acuerdo sobre una nueva definición del SDRA que homogeneizara criterios y que permitiera un fácil reconocimiento de la entidad, así como una mejor y más racional inclusión prospectiva de pacientes en ensayos clínicos.^{9,10}

La etiología del SDRA es diversa, aunque con mayor frecuencia se reconocen: por afección pulmonar directa y por afección pulmonar indirecta. En esta última se incluye el shock

séptico, los traumatismos no torácicos, las transfusiones múltiples y el secundario a cortocircuito cardiopulmonar.^{11,12} Su fisiopatología es compleja, puede formar parte de cuadros clínicos con lesiones de otros órganos y sistemas, por lo que la terapéutica resulta complicada, aunque, de modo general, se enmarca en aspectos como son: la resucitación cardiopulmonar, la estabilización hemodinámica, la identificación y rápida eliminación de la causa, lograr un adecuado transporte de oxígeno a los tejidos y la prevención, diagnóstico y tratamiento de las posibles complicaciones.^{13,14}

La estrategia ventilatoria más adecuada en el SDRA es la presión positiva al final de la espiración (Peep, de sus siglas en inglés) y en muchos casos se considera óptima el menor valor necesario para lograr la oxigenación con el mínimo compromiso hemodinámico.¹⁵⁻¹⁷ Si no es evidente la mejoría se pueden aplicar otras estrategias ventilatorias novedosas y complejas: ventilación líquida con perfluorocarbonos, uso de óxido nítrico, oxigenación extracorpórea con membrana, oxigenación con membrana asociada a remoción de dióxido de carbono intravascular y removedor de dióxido de carbono extracorpóreo.⁹

Otra alternativa de tratamiento es la terapia farmacológica, cuyos resultados no reportan disminuciones sustanciales en la morbimortalidad. Se han utilizado 3 vasodilatadores pulmonares, activadores del plasminógeno, fibrinolíticos, anticoagulantes, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, esteroides, prostaglandina E1, y los surfactantes pulmonares.^{4,10,15}

Justificación del estudio

El uso de surfactantes exógenos en neonatos pretérminos demostró ser eficaz y seguro en la prevención y el tratamiento de la enfermedad de membrana hialina (EMH). Su efecto está relacionado con la disminución del riesgo de mortalidad, la administración de múltiples

dosis garantiza la mejoría de la oxigenación y los requerimientos del ventilador. Se ha podido constatar que reduce, además, el riesgo de neumotórax, enfisema intersticial y displasia broncopulmonar (DBP).¹⁸⁻²⁰. Los primeros trabajos de Willson et al.^{21,22} con un grupo pequeño de niños, demuestran que con el uso de surfactantes se logra la mejoría de la oxigenación, aunque sin disminuir la mortalidad. Otro estudio, realizado con un mayor número de pacientes por este mismo equipo de investigadores, encontró mejoría inmediata en la oxigenación y una ventaja importante en la supervivencia.²³ En la población adulta el comportamiento es similar al de pediatría, donde se muestra franca mejoría en la oxigenación, pero no se modifican los días de ventilación artificial mecánica (VAM) ni la mortalidad.²⁴ En los grupos etéreos donde se utilizó la terapia con surfactantes pulmonares no aparecen evidencias que denoten eventos adversos (EA) graves.²⁵⁻²⁸. La dosis y la frecuencia del surfactante a administrar en el SDRA en niños ha sido objeto de múltiples interrogantes. En los recién nacidos pretérminos está consensuado 100 mg/kg de peso en una o dos instilaciones,^{29,30} pero en los ensayos clínicos realizados en el SDRA no existe un acuerdo al respecto.

Determinar la dosis (100 mg/kg) por el peso o por los metros cuadrados de superficie corporal, para los niños y adultos, representa un conflicto en el volumen a instilar y esto ocasionaría un empeoramiento en el intercambio gaseoso.³¹ Cada grupo de

investigadores emplea diferentes esquemas de tratamiento en cuanto a dosis (50 mg/kg, 70 mg/kg, 100 mg/kg) y frecuencia de administración. Se conoce que el efecto del surfactante es de corta duración, debido a su inhibición por las proteínas plasmáticas, lo que hace pensar que las pequeñas dosis repetidas pudieran ser más efectivas que la dosis única.

En Cuba se produce y comercializa, desde 1995, un surfactante pulmonar de origen porcino (Surfacen®) para el tratamiento de la EMH.³² A partir del año 2010 se registra para los pacientes adultos con SDRA y se les ofrece como una opción terapéutica.²⁸

El SDRA es un trastorno heterogéneo y complejo, con alta tasa de mortalidad en niños, por lo que constituye un problema de salud no resuelto, a pesar de los avances científicos en las últimas tres décadas. En lo referente a la terapia ventilatoria, la VAM protectora y el uso de Peep forman parte de la estrategia fundamental del tratamiento y se considera la más importante en pacientes con fallo respiratorio hipoxémico; sin embargo, como otra alternativa se encuentra el tratamiento farmacológico, en el que se han utilizado los surfactantes pulmonares en numerosos ensayos clínicos que reportan beneficios en la función pulmonar a través de la mejoría de la oxigenación, del volumen de intercambio gaseoso, de la distensibilidad pulmonar y el incremento de la capacidad residual funcional para de esta forma evitar el colapso alveolar.^{21,24,25,27} Se demuestra reducción del periodo de VAM con una recuperación rápida del paciente y, en algunos casos, se encontró la disminución significativa de la mortalidad.^{22,23}

El surfactante más utilizado en Cuba, el Surfacen®, se obtiene a partir del lavado broncoalveolar de los pulmones de cerdos, a través de un proceso de purificación de los principios activos, del que resulta una composición de fosfolípidos (95 %),

fundamentalmente dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), proteínas hidrofóbicas (SP-B y SP-C) que constituyen el 1,5 % y otros lípidos (3,5 %). Su forma farmacéutica es un liofilizado blanco, estéril, de 50 mg en cada vial. Este medicamento se evaluó en fetos inmaduros de conejos y en ovejas pretérmino, se demostró una mejoría significativa en el intercambio gaseoso pulmonar (en conejos se obtuvo 90 % en la expansión pulmonar) y previno las lesiones anatomopatológicas típicas observadas en el SDRA.³² Otras evaluaciones farmacológicas realizadas con Surfacen® demostraron su efecto antiinflamatorio y antibacteriano en modelos in vitro e in vivo.^{33,34} En los estudios toxicológicos se demostró que el producto no clasifica como tóxico. La sugerencia de aplicar la terapia con Surfacen® en el SDRA estuvo sustentada por sus propiedades farmacológicas y biofísicas, las que serían esenciales para tratar de revertir o, al menos, atenuar el proceso complejo de carácter inflamatorio y oxidante que comprende su fisiopatología.³⁵ Existen las evidencias científicas de los beneficios que se obtienen con la aplicación de Surfacen® en neonatos con EMH36-38 y en adultos con SDRA;²⁸ sin embargo, el uso de surfactantes en niños requiere de una rigurosa evaluación y no se deben extrapolar los resultados a este grupo etéreo, pero se puede apelar a dicho medicamento como una opción terapéutica en consideración a que es una preparación farmacéutica de alta calidad.

No se recomienda el empleo de los surfactantes exógenos de forma rutinaria porque su éxito depende de factores como son, el tipo de surfactante, la dosis a emplear, el momento, el método para la administración del producto y los requerimientos de soporte ventilatorio.^{4,23}

En el marco de la búsqueda de una solución farmacológica viable para el SDRA en niños, se define como **problema científico**: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de Surfacen® en combinación con el tratamiento convencional en niños con SDRA? El **objeto de la investigación** es la terapia farmacológica del SDRA y como **campo de acción** el uso de Surfacen® como tratamiento del SDRA en niños.

Como **hipótesis** se propone: la combinación de Surfacen® con el tratamiento convencional es eficaz y seguro en niños con SDRA.

Para demostrar la validez de esta hipótesis se formula como **objetivo general**: Demostrar la eficacia y seguridad de la combinación de Surfacen® con el tratamiento convencional en niños con SDRA.

Los **objetivos específicos** son:

1. Fundamentar la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del SDRA en niños en el contexto nacional e internacional.
2. Describir el diseño metodológico de la investigación.
3. Determinar la eficacia y seguridad de Surfacen® combinado con el tratamiento convencional en niños con SDRA.

Diseño metodológico de la investigación

El diseño de esta investigación, en su primera etapa, se basó en la búsqueda de las mejores evidencias científicas para la elaboración del protocolo de administración en cuanto a la terapia farmacológica; se aplicaron métodos generales teóricos (histórico-lógico), específicos (método clínico, observación sistemática) para elaborar un diagnóstico presuntivo e indicar los exámenes complementarios que corroboran el mismo y el método experimental para la caracterización esencial del objeto de

investigación y del campo de acción. Se cumplieron con estricto apego los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y conforme a las guías de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) de Cuba.³⁹

Beneficios esperados

Con la realización del ensayo clínico se ratificó que Surfacen® cumple con los requisitos para lo cual fue diseñado.

Novedad científica

Es el primer ensayo clínico que se realiza del uso de Surfacen® en el tratamiento del SDRA en niños. El esquema de tratamiento utilizado que combina bajas dosis repetidas de Surfacen® con el tratamiento convencional determinó la evolución favorable de niños con SDRA.

Aportes

En el **ámbito regulatorio** brinda evidencia científica suficiente y contrastada a partir de la cual se perfeccionó el expediente de Surfacen® lo que aportó información necesaria para completar la fase de desarrollo clínico del medicamento, así como, confirmar su eficacia y seguridad. Con esta información se modificó el registro sanitario y se aprobó una nueva indicación terapéutica del producto en Cuba.

En **la práctica médica** se introduce una alternativa terapéutica eficaz y segura para el tratamiento de una enfermedad con elevada mortalidad. En **el ámbito social** contribuye a la disminución de la mortalidad y el mejor manejo de la ventilación artificial mecánica de los niños con SDRA.

Límites del alcance de la investigación

Se trata de una investigación sobre una enfermedad con una baja incidencia por lo que se incluyó un número reducido de pacientes. Esto no impidió que los resultados fueran significativos y confiables. La tesis está estructurada en: introducción, tres capítulos, conclusiones, recomendaciones, referencias bibliográficas y anexos. En el primer capítulo se fundamenta la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del SDRA en niños en el contexto nacional e internacional, en el segundo se muestra la estrategia de investigación, así como, los métodos empleados y en el tercero se exponen los resultados y su discusión.

CAPÍTULO 1. CONSIDERACIONES TEÓRICAS FUNDAMENTALES DEL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA Y DEL USO DE SURFACTANTES ULMONARES EXÓGENOS

1.1 Objetivos del capítulo

Objetivo general: Fundamentar la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del SDRA en niños en el contexto nacional e internacional.

Objetivos específicos:

- o Analizar el síndrome de dificultad respiratoria aguda desde su epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.
- o Investigar sobre el desarrollo de los surfactantes pulmonares, fundamentalmente el producido en Cuba: Surfacen[®].
- o Describir la metodología de los ensayos clínicos controlados como evidencia científica en la práctica médica.

1.2 El síndrome de dificultad respiratoria aguda

Forma de insuficiencia respiratoria aguda severa, de etiología diversa, caracterizada por daño pulmonar inflamatorio difuso que abarca el endotelio capilar, el epitelio alveolar y el intersticio, donde el incremento de la permeabilidad, el exudado inflamatorio y la fibrosis desorganizada conducen a una hipoxemia severa y progresiva.^{9,10.}

Los primeros cálculos estimados de incidencia del SDRA en la población pediátrica se basaron en una serie pequeña de casos publicada antes del AECC,⁶ esta indicaba que, del uno al cuatro por ciento de los pacientes ingresados en las UCIP desarrollaban una insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica.⁴⁰

Zimmerman et al.⁴¹ llevaron a cabo el primer estudio en Estados Unidos en pacientes entre seis meses y 15 años de edad, ingresados en varios hospitales y estimaron una incidencia de 9,5 casos por cada 100 000 ingresos al año. Por otra parte, Bindl et al.⁴² realizaron el primer estudio prospectivo en Europa mediante el uso de encuestas médicas y estimaron una incidencia de 3,4 casos por cada 100 000 admisiones al año. Un estudio multicéntrico prospectivo realizado en Australia y Nueva Zelanda reportó una incidencia de 2,9 casos por cada 100 000 ingresos al año.⁴³ En España, el grupo de López–Fernández demostró una incidencia de 3,9 por cada 100 000 pacientes admitidos al año.⁷ En Cuba, en la UCIP de la provincia de Camagüey, en un estudio de 10 años se reportó una incidencia de 3,6 %.⁵ En cuanto a la mortalidad, se hace referencia a que es elevada en pediatría, determinada por la disfunción orgánica que se desencadena al presentarse una disminución en la disponibilidad tisular de oxígeno, que se muestra en la lesión celular y la falla orgánica subsiguiente.⁴⁴ En algunos trabajos, la mortalidad es superior o igual al 50 % a pesar de todas las estrategias de tratamiento,^{44,45} mientras que otros estudios reportan una mortalidad cercana al 20 %, aunque con menor frecuencia.⁴⁶ El autor considera que los avances en el tratamiento de los pacientes críticos y la profundización del conocimiento del SDRA, son hechos que han influido en que la mortalidad haya disminuido. En Cuba, en un trabajo de diez años realizado en la UCIP polivalente de la provincia de Camagüey,⁵ se encontró una mortalidad de 36,7 %, comportamiento similar a los reportes realizados por los autores antes mencionados.

Identificar los factores de riesgo que desarrollan SDRA sería importante para utilizar tratamientos que puedan prevenir la progresión del mismo en poblaciones de alto

riesgo. La mayoría de las enfermedades que producen daño pulmonar agudo son conocidas desde las primeras descripciones de esta entidad.

Se distinguen dos formas clínicas: las pulmonares (neumonías graves, neumonitis por radiación, aspiración de contenido gástrico, contusión pulmonar, inhalación de gases tóxicos, toxicidad por oxígeno, daño asociado e inducido por la VAM, ahogamiento incompleto, ahorcamiento, edema pulmonar de las grandes alturas, reperfusión pulmonar después de trasplante o embolectomía) y las extrapulmonares (sepsis, shock séptico, traumas no pulmonares, pancreatitis aguda, circulación extracorpórea, sobredosis de drogas, bypass cardiopulmonar, intoxicación por insecticidas, quemaduras extensas, transfusiones múltiples de sangre y hemoderivados e hipertensión endocraneana); en la mayoría de los pacientes con este diagnóstico se puede identificar más de un factor etiológico (etiología multifactorial).^{47,48}

1.3 Fisiopatología

El SDRA ha sido estudiado desde el punto de vista de su patogenia, lo que permite tener en la actualidad un mejor conocimiento de los mecanismos de la lesión pulmonar aguda. Se describen dos mecanismos fisiopatológicos principales en el desarrollo del SDRA.⁴⁹

1- Secundarios a enfermedad pulmonar, en los que el edema pulmonar se asocia a consolidaciones del parénquima pulmonar.

2- Secundarios a enfermedades extrapulmonares o sistémicas, los cuales se manifiestan con una combinación de edema pulmonar difuso y simétrico, asociado a colapsos alveolares en zonas dependientes. La lesión agresora crea una respuesta inflamatoria pulmonar exagerada, tanto humoral como celular, ya que el pulmón es el

filtro primario donde llegan al sistema capilar; desechos, toxinas, células activadas de la sangre y citocinas inflamatorias, entre otros mediadores químicos endógenos. La respuesta humoral

principal incluye activación de citocinas locales, como son: interleuquinas 1, 2 y 6, factor de

necrosis tumoral alfa, metabolitos del ácido araquidónico, factores de la coagulación, radicales libres de oxígeno y proteasas. La respuesta celular incluye linfocitos, monocitos y neutrófilos. Estos factores humorales y celulares, interactúan entre ellos y con moléculas de adhesión incrementadas en la sangre, los que se adhieren a los leucocitos, plaquetas y células endoteliales e inducen neutrófilos rodantes, agregados de fibrina y plaquetas que obstruyen el flujo sanguíneo capilar.^{7,31,41}

El mecanismo fisiopatológico que provoca el aumento de la permeabilidad microvascular no es bien conocido; depende de la interacción de varios procesos, capaces de alterar la integridad del endotelio al permitir el paso de proteínas al tejido pulmonar y el fracaso de los factores de seguridad, que mantienen el balance del agua extravascular pulmonar. Estos mecanismos de lesión pulmonar son:^{50,51} factores neurogénicos, isquemia–reperfusión y radicales de oxígeno, interrelación complemento–neutrófilos–endotelio–linfocitos–macrófagos–enzimas lisosomales, metabolismo del ácido araquidónico, alteraciones plaquetarias y del sistema de la coagulación, óxido nítrico, proteína C activada y deficiencia del surfactante pulmonar endógeno.

El edema pulmonar neurogénico, como consecuencia de las lesiones agudas del sistema nervioso central comparte similar fisiopatología con el SDRA, se origina por

una descarga simpática, con el súbito incremento del nivel de catecolaminas circulantes como resultado del aumento de la presión intracraneal, lo que provoca cambios hemodinámicos-hiperdinámicos con aumento transitorio de la presión venosa capilar pulmonar y la resistencia venosa, capaces de inducir la lesión tisular debido a la isquemia–reperfusión.⁶

Las distintas especies de oxígeno de alta energía, o radicales libres, son átomos o moléculas que tienen un electrón no pareado, lo que los hace en general inestables, reactivos y tóxicos para las membranas, proteínas y el ácido desoxirribonucleico de las células. En circunstancias normales los antioxidantes endógenos limitan el daño celular, pero cuando se produce el fenómeno de isquemia–reperfusión, se altera el balance oxidante–antioxidante como consecuencia de la excesiva producción de radicales libres con la disminución de antioxidantes y como resultado es muy probable que ocurra el daño tisular que desencadene la cascada inflamatoria.^{9,10,51}

En los mamíferos, la xantina deshidrogenasa se convierte en xantino–oxidasa, tanto por oxidación reversible del sulfidrilo como por modificación proteolítica irreversible. El fenómeno de isquemia–reperfusión activa la xantina–oxidasa y la depleción de adenosina–trifosfato, con cúmulo de hipoxantina y xantina, que son sustratos para la xantina–oxidasa. Con la restauración del suplemento de oxígeno durante la reperfusión, se incrementa la formación de aniones radicales superóxido, que provocan la activación y el reclutamiento de polimorfonucleares neutrófilos y su interrelación con células endoteliales. En respuesta a esto hay mayor conversión de xantina–deshidrogenasa en xantina–oxidasa.¹³ La activación de la xantina–oxidasa parece tener un importante papel como agente efector y

amplificador de la interacción lesional entre neutrófilos y células activadas, al ser responsable de algunas de las manifestaciones del síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO), que es el resultado del daño hipoxémico mantenido, una de las expresiones clásicas del SDRA.^{13,50} La acumulación de neutrófilos puede amplificar y aumentar la lesión tisular e inducir el SDMO como resultado del mecanismo de la inflamación.¹⁵

La activación del complemento estimula la migración de leucocitos dentro de la circulación pulmonar, así como el incremento de la permeabilidad microvascular; no se conoce si la actividad del complemento es un prerrequisito de la leucostasis, pero puede representar un mecanismo mediante el cual los granulocitos son activados.⁵²

En condiciones basales hay un equilibrio entre los metabolitos del ácido araquidónico (leukotrienos y tromboxanos), pero en el SDRA el balance se desplaza hacia los vasoconstrictores y ello puede explicar, de manera fluida, la hipertensión pulmonar, el aumento de la permeabilidad vascular con el colapso alveolar resultante, la broncoconstricción y el inotropismo negativo.⁵³ La elevada concentración del factor activador plaquetario también es responsable de todas las complicaciones antes señaladas.⁴⁷

El óxido nítrico es un potente vasodilatador pulmonar, el cual pierde sus propiedades debido a la liberación durante la hipoxia de mediadores inflamatorios y a la activación del sistema de complemento, como resultado del proceso de isquemia–reperusión, razón por la cual se considera la instilación intrapulmonar de esta sustancia con fines medicinales, uno de los tratamientos ensayados para mejorar la oxigenación en el SDRA.^{52,53}

En la sepsis, la proteína C activada es un factor de riesgo del SDRA, pues las citocinas proinflamatorias disminuyen el receptor de la proteína C inactiva, factores estos imprescindibles para convertir la proteína C inactiva en activa y, por lo tanto, desaparecen los principales efectos positivos de esta, los cuales son: inhibición de los factores V y VIII de la coagulación, disminución de la formación de trombina y de la concentración del factor activador del plasminógeno tipo I, estimular la fibrinólisis, así como, revertir los efectos procoagulantes y antiinflamatorios de la sepsis.^{47,50}

La integridad funcional del surfactante pulmonar endógeno depende de sus proteínas específicas que regulan la secreción y reutilización por los neumocitos tipo II y son esenciales para la rápida adsorción de las moléculas de fosfolípidos a la película de la monocapa.⁷

Las alteraciones en el sistema del surfactante pulmonar pueden ser consecuencia de:^{7,48}

- o La inactivación por la presencia en los alveolos de líquido con abundante contenido en proteínas plasmáticas.
- o Inhibición o daño de sus componentes por los mediadores de la inflamación (lipasas, agentes oxidantes, proteasas).
- o Pérdida desde las vías aéreas, como consecuencia de la VAM con grandes volúmenes corriente.
- o Síntesis, almacenamiento y liberación alterada, debido a la lesión directa de los neumocitos tipo II.

Las alteraciones en el sistema del surfactante conducen al fallo respiratorio severo debido a la disminución en la distensibilidad pulmonar, la capacidad residual funcional y

al desarrollo de atelectasias; por otro lado los desequilibrios en la relación ventilación–perfusión, la hipoxemia y la vasoconstricción hipóxica inducen al edema pulmonar.^{49,51}

18

Aunque los procesos inflamatorios que llevan a la lesión pulmonar aguda en el SDRA están muy bien definidos in vitro y en modelos animales, las investigaciones en los seres humanos han asumido muchas frustraciones y se afirma con veracidad que no se conoce bien su fisiopatología,^{48,50,51} razón por la cual no se ha podido demostrar ninguna terapéutica farmacológica específica que sea reconocida por consenso como impactante en la reducción de la mortalidad, esto ha hecho que en la práctica médica este tema parezca muy teórico y algo alejado de la terapia experta que beneficie al enfermo; no obstante, la dedicación de innumerables investigadores hacia esta problemática ha propiciado e incrementado un necesario interés por el conocimiento de este síndrome.

Los avances hasta el presente; y los que se obtendrán en el futuro, permitirán reducir la alta tasa de mortalidad por SDRA.

1.4 Diagnóstico del síndrome de dificultad respiratoria aguda

La mayoría de los criterios para el diagnóstico del SDRA se basan en la presencia de hipoxemia, infiltrados difusos y bilaterales en las radiografías del tórax y disminución de la distensibilidad; otros criterios incluyen la ausencia de evidencias clínicas de fallo cardiaco congestivo con una presión capilar pulmonar menor de 18 mm de Hg.

En 1988, Murray et al.,² incorporaron un sistema de puntuación denominado Acute Lung Injury Score que se basaba en la severidad de la hipoxia, los hallazgos radiográficos, la distensibilidad y los valores de Peep empleados, para utilizarse en

pacientes con un diagnóstico de riesgo conocido; este sistema de puntuación fue muy criticado, puesto que depende de la interpretación radiológica de las lesiones pulmonares, la Peep solo se incluye cuando el enfermo está ventilado y se considera como un valor diagnóstico, similar a la radiografía y a la severidad de la hipoxemia, sin tener en cuenta que las diferencias en su utilización dependen del criterio del médico actuante y además tienden a contraponerse a la intensidad de la hipoxemia.

Años más tarde, Moss et al.⁵⁴ crearon el Puntaje de Lesión Pulmonar Modificado, basado en dos criterios: anormalidad en la radiografía de tórax y severidad de la hipoxemia.

Fue así como en 1994 se adoptó la definición del AECC6 que conceptualizó el SDRA como el desarrollo agudo de hipoxemia y decidió considerar como criterio diagnóstico, la oxigenación anormal (resultado que se obtiene de la ecuación que relaciona la presión parcial de oxígeno arterial con la fracción inspirada de oxígeno) (PaO_2/FiO_2) menor de 200 mm de Hg, infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax compatible con edema pulmonar

y ausencia de disfunción auricular izquierda (ya sea por una presión en cuña menor de 18 cm H₂O o por ecocardiografía).

En ese mismo consenso se definió una segunda entidad, conocida como daño alveolar difuso, con las mismas características del SDRA pero con PaO_2/FiO_2 entre 200 mm de Hg y 300 mm de Hg. Aunque esta definición contribuyó al desarrollo de estudios clínicos y a caracterizar a los pacientes en el contexto de los cuidados intensivos, presentaba varios defectos que fueron debatidos en la literatura científica.⁵⁵ En primer lugar, la definición de agudo no tenía criterios claros, hecho que daba lugar a un amplio

margen de interpretaciones, vedaba la definición de criterios de inclusión para los ensayos clínicos y proveía de un margen de incertidumbre a la hora de clasificar a los pacientes en el contexto clínico. En muchas publicaciones se utilizó un tiempo de inicio de 72 horas, pero no estaba fundamentado en ningún estudio. En segundo lugar, la utilización de la PaO_2/FiO_2 , independientemente de la PEEP con la que fue medida, no permitía establecer con claridad el grado de alteración del intercambio.^{55,56}

Otro aspecto cuestionado con frecuencia fue la falta de definición de los criterios radiológicos. Los hallazgos radiográficos en el SDRA son variados y dependen del estadio de la enfermedad. Los más comunes son infiltrados alveolares bilaterales, con predominio periférico y el broncograma aéreo. A diferencia del edema pulmonar hidrostático, es poco frecuente encontrar engrosamiento de los septos interlobulillares o derrame pleural. Estos hallazgos se resumieron en la definición de 1994 como presencia de infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax, la cual aún incompleta garantizó las bases para que 18 años más tarde, en el mes de junio del año 2012, en Berlín, como iniciativa de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva de Urgencia, representada por la Sociedad Americana del

Tórax y la Sociedad de Medicina Crítica Intensiva o de Cuidados Críticos, se reuniera un

panel de expertos que desarrollaron las definiciones sobre este tópico.^{9,57} La nueva definición se basa en cuatro criterios: tiempo de inicio, imágenes en las radiografías de tórax, origen del edema pulmonar y el estado de la oxigenación.

Se estableció una clasificación de severidad basada en el grado de alteración de la oxigenación y se eliminó el concepto de daño alveolar difuso, de este modo se

garantiza el diagnóstico y el tratamiento precoz.^{9,10,58} Tiempo de inicio: el inicio del SDRA debe ser agudo, definido con un límite de siete días y relacionado a un evento desencadenante que puede ser sepsis, neumonía o simplemente que se reconozca en el paciente el empeoramiento de los síntomas respiratorios. La mayoría de los casos ocurre en las 72 horas siguientes al evento desencadenante. En la definición previa no existía límite de

tiempo y el inicio solo era definido como agudo. Imágenes en las radiografías de tórax: la nueva definición establece la presencia de opacidades bilaterales que no sean explicadas por la presencia de derrames pleurales, nódulos pulmonares ni atelectasias lobares o segmentarias. Estas deben encontrarse en la tomografía axial computarizada o las radiografías de tórax.

Origen del edema pulmonar: se obvia la necesidad de excluir la falla cardíaca, ya que tener presión en cuña mayor de 18 mm Hg o falla cardíaca congestiva no es sugestivo del SDRA. Los nuevos criterios solo establecen que el fracaso respiratorio no pueda ser explicado por falla cardíaca o sobrecarga hídrica. El consenso recomienda una medición objetiva (no plantea ecocardiograma, pero queda implícito) si no hay un factor de riesgo claro como trauma o sepsis.

Estado de la oxigenación: categoriza la severidad del SDRA, se elimina del concepto el término daño alveolar difuso y en su lugar se estratifica la enfermedad en leve, moderada o severa, medido a través de la PaO_2/FiO_2 ; leve (300 mm Hg a 200 mm Hg), moderada (199 mm Hg a 100 mm Hg) y severa (menor de 100 mm Hg); esta clasificación se correlaciona con la mortalidad: 27 %, 32 % y 45 %, respectivamente. Aunque este consenso representa un avance en comparación al del año 1994, con

relación a la definición del tiempo de inicio, criterios radiológicos y el estado de oxigenación, posee problemas que deben ser resueltos en un futuro, como los criterios radiológicos (aún ambiguos), la diferenciación del edema pulmonar hidrostático o cardiogénico y las particularidades que ofrece el comportamiento del SDRA en niños. Más importante que la definición de la enfermedad, será desarrollar nuevas técnicas terapéuticas que incidan de manera efectiva en la mortalidad.^{57,58}

1.5 Tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda

La búsqueda de un tratamiento eficaz y de impacto en la mortalidad del SDRA ha sido una constante inquietud, que se acompaña de los avances alcanzados en el conocimiento de la patogenia del síndrome. Todavía no se han identificado todas las medidas terapéuticas, que por su eficacia den seguridad de solución al enfrentar esta entidad; aunque la VAM, la estabilización armoniosa y el uso de drogas inotrópicas son los aspectos terapéuticos priorizados por los intensivistas que se enfrentan a esta peligrosa enfermedad.^{4,17.}

Con propósitos prácticos, se puede enumerar la terapéutica en:⁵⁶ modificar los factores de riesgo, identificar la enfermedad responsable del SDRA y tratarla; mantener el medio interno (volemia, electrolitos, equilibrio ácido básico y nutrición) en niveles óptimos; VAM con todas sus estrategias protectivas y el uso del apoyo farmacológico.

El diagnóstico del SDRA incluye, por concepto, la necesidad de apoyo ventilatorio y casi nunca es de corta duración (< 72 horas), lo que hace difícil la aplicación de las técnicas no invasivas; no obstante, en situaciones donde existen factores de riesgo del SDRA, en cualquiera de sus estratos, la ventilación no invasiva con Peep o presión positiva continua

en la vía aérea, debe ser probada y evaluada antes de decidir la intubación endotraqueal.^{6,11,57}

La decisión clínica de la VAM está basada en el deterioro del estado mental, la existencia de signos de fatiga de la musculatura respiratoria con la presencia de acidosis respiratoria y en la determinación del intercambio de gases. La estrategia actual es la de limitar el daño impuesto o asociado por el ventilador y discontinuar su uso tan pronto sea posible. En este sentido se han diseñado diferentes esquemas de tratamiento como son: ventilación con presión controlada y ratio invertido, ventilación de alta frecuencia oscilatoria y maniobras de reclutamiento alveolar (MRA). La utilización de la ventilación protectora tiene como objetivo lograr la apertura de todos los alveolos reclutables. Sin embargo, la determinación del nivel óptimo de Peep es materia de controversia y en cada paciente tiene un comportamiento diferente.^{58,59,24}

En cuanto a las estrategias no ventilatorias se emplean la oxigenación por membrana extracorpórea, posición prona, ventilación líquida y la terapia farmacológica;⁶⁰ con respecto a esta última, se han desarrollado múltiples ensayos de laboratorio y clínicos con el objetivo de encontrar medicamentos para el tratamiento del SDRA, resultados que no reportan disminuciones sustanciales en la morbilidad.

Dentro de los principales agentes farmacológicos que se han usado se encuentran: antagonistas de las endotoxinas, antiinflamatorios, antioxidantes, vasodilatadores pulmonares, inhibidores de las citocinas inflamatorias, antiproteasas, anticoagulantes, anestésicos locales y surfactantes pulmonares exógenos.^{61,62} En la actualidad no se ha demostrado que el tratamiento farmacológico sea eficaz en la prevención o en el tratamiento de este síndrome.

1.6 Surfactantes pulmonares exógenos

Es a partir de los años 70 del siglo pasado que se establecen las bases para el uso del surfactante exógeno en la terapia de la EMH. En el año 1980 Fujiwara et al.,⁶³ en un estudio no controlado, utilizaron por primera vez surfactante por vía endotraqueal en recién nacidos prematuros con EMH, donde se evidenció mejoría en la oxigenación. Esta preparación constituye el primer surfactante exógeno, conocido como Surfacten®. A partir de ese momento se desarrollaron diferentes surfactantes pulmonares exógenos (naturales, sintéticos sin proteínas, sintéticos con análogos de proteínas) que transitaron por un largo y complejo proceso, hasta culminar con la aprobación por las autoridades de salud competentes para su uso habitual en la práctica médica.⁶⁴ En la actualidad el surfactante pulmonar exógeno se reconoce como una categoría terapéutica; es, además, un medicamento moderno que solo se produce y comercializa por grandes empresas en los principales mercados farmacéuticos mundiales.

La terapia con surfactantes revolucionó los cuidados intensivos neonatales en las últimas tres décadas. Estos aspectos se probaron mediante estudios multicéntricos controlados. Está claro que la terapia con surfactantes, administrado de manera profiláctica o de rescate en pacientes con riesgo de desarrollar EMH, reduce el riesgo de neumotórax, DBP e incluso la muerte neonatal. Los ensayos se enfocan en determinar la dosis óptima, momento del tratamiento (profiláctico o rescate), el tiempo entre dosis, el método de administración y las mejores preparaciones.^{29,30}

Las investigaciones sobre la terapéutica con surfactantes exógenos se dirigen hacia la búsqueda de evidencias en su eficacia y seguridad, así como tratar otras afecciones

respiratorias, fundamentalmente el SDRA^{23,24,27} y atenuar los efectos deletéreos de las MRA durante su administración.⁶⁵ No menos importante es el desarrollo de nuevas formulaciones con la adición de otros principios activos con el fin de utilizarlos como verdaderos transportadores.⁶⁶

Los preparados naturales (Survanta®, Calfactant®, Curosurf®, Infasur®, bLES®, Surfacen®, Alveofact®) presentan en su composición proteínas hidrofóbicas específicas responsables de facilitar la adsorción o dispersión en la superficie alveolar de los fosfolípidos que le confieren una mayor rapidez de acción; dichas proteínas no se encuentran en los antiguos preparados sintéticos (Pumactant®, Exosurf®) que se formulan a base de fosfolípidos y otros lípidos complejos en proporciones similares a las contenidas en los naturales. La presencia de estas proteínas es lo que hace que los surfactantes naturales sean más eficaces que los antiguos sintéticos, en parámetros de oxigenación, en necesidades de soporte ventilatorio y en reducción de la mortalidad.^{64,67,68} En todos los casos se produce

un beneficio en la sobrevida, lo que contribuyó al desarrollo de guías consensuadas para el tratamiento con surfactantes en los recién nacidos pretérminos. Dentro de los surfactantes naturales (porcinos, bovinos) se han realizado estudios que señalan algunas diferencias, los de origen porcino producen una rápida mejoría de la oxigenación y un menor tiempo de VAM, así como menores tasas de mortalidad, neumotórax y hemorragia intraventricular.^{68,69} Es posible que la causa de estos resultados sea la diferencia entre la dosis inicial que utilizan: en el caso de Curosurf® (porcino) es 200 mg/kg de peso y Survanta® (bovino) es de 100 mg/kg.⁶⁸ Sin embargo en el estudio realizado por Sánchez Mendiola et al.³⁸ donde comparan Surfacen® con

Survanta®, no encontraron diferencias en cuanto a las variables de oxigenación, ventilación, mortalidad y complicaciones. La dosis recomendada en recién nacidos pretérminos para ambos surfactantes es de 100 mg/kg de peso.

Los elevados costos de producción de los surfactantes exógenos naturales y la limitada disponibilidad de las materias primas de origen animal que cumplan con los requerimientos para la fabricación de medicamentos de uso humano, han ocasionado que, a pesar de la eficacia demostrada por estos, se desarrollen productos sintéticos. Los nuevos surfactantes sintéticos de segunda generación (Surfaxin®, Venticute®), además de fosfolípidos tensoactivos, contienen polipéptidos de síntesis o recombinantes que realizan la función de las proteínas hidrófobas asociadas al surfactante. Estos productos pueden ser tan eficaces como los naturales, evitan las posibles consecuencias inmunológicas y los riesgos infecciosos de los surfactantes de origen animal.

Pfister et al.⁷⁰ al comparar surfactantes naturales y sintéticos con análogos de proteínas, no encontraron diferencias en el comportamiento clínico y la mortalidad; este mismo grupo de investigadores analizó también los diferentes surfactantes sintéticos, con y sin proteínas, y los resultados fueron similares.⁷¹

Un metanálisis de ensayos clínicos demostró que Surfaxin® es tan eficaz como los surfactantes naturales en la prevención de la EMH, su origen sintético confiere un menor riesgo de infección, lo que pudiera ser una alternativa ventajosa.⁷² Otro surfactante sintético que mostró efectos promisorios es el CHF 5633, que está compuesto por DPPC y 1-palmitol-2-oleoyl-sn-glicero-3 fosfoglicerol y análogos de las proteínas hidrofóbicas. En comparación con el surfactante natural Curosurf®,

mostró beneficios significativos en ovejas prematuras a las que se les inactivó el surfactante endógeno.⁷³ No obstante, se preconizan los surfactantes naturales como la primera elección para el tratamiento de la EMH.

En resumen, la terapia con surfactantes pulmonares mejora la función pulmonar del recién nacido pretérmino con EMH y aumenta la supervivencia sin DBP. Es uno de los tratamientos no solo más efectivos, sino también eficientes, con una excelente relación costo–beneficio, al disminuir los costos de la hospitalización, si se estima su costo con relación a los años de vida sana alcanzados.^{25,26,29}

A partir de los resultados en neonatología, con el uso de surfactantes pulmonares, se han realizado numerosos ensayos clínicos controlados y no controlados para evaluar la eficacia y seguridad del uso de surfactantes en el SDRA en niños.⁷⁴ El uso de diferentes surfactantes y dosis ha demostrado mejoría en el manejo ventilatorio y en la oxigenación, que pueden ser determinantes en la mortalidad por SDRA. Willson et al.²³ demostraron su acción beneficiosa al incrementar la sobrevida en su estudio.

En la tabla 1 (tomado de Willson et al.⁶²) se muestra una selección de ensayos clínicos realizados con surfactantes exógenos en el tratamiento del SDRA en niños y en pacientes adultos. En dicha tabla los trabajos de Willson, Findlay, Moller, Lotze, Luchetti y Amital son ensayos controlados. Los otros nueve estudios de la lista son ensayos no controlados. Aun cuando los resultados son prometedores, no se ha establecido consenso en cuanto al esquema de tratamiento ni las dosis a emplear, por lo que resulta imprescindible profundizar en los estudios clínicos con surfactantes exógenos.

Tabla 1. Estudios clínicos que reportan beneficios significativos en el uso de la terapia con surfactantes exógenos en el SDRA. Tomado de Willson et al.⁶²

Primer autor y año	Tipo de pacientes	No. de pacientes	Enfermedad	Surfactante	Resultados
Günther 2002	Adultos	27	SDRA	Bovactant	Mejora la función del agente tensoactivo
Walmart 2002	Adultos	10	SDRA por sepsis	Bovactant	Mejora la oxigenación
Spragg 1994	Adultos	6	SDRA por múltiples causas	Poractant alfa	Mejora la oxigenación y la función biofísica
Wiswell 1999	Adultos	12	SDRA por múltiples causas	Lucinactant	Mejora la oxigenación
Amital 2008	Adultos	42	Transplante pulmonar	Calfactant	Mejora la oxigenación y la función del injerto
Willson 1996,1999	Niños	29 y 42	SDRA por múltiples causas	Calfactant	Mejora la oxigenación
Willson 2005	Niños	152	SDRA por múltiples causas	Calfactant	Mejora la supervivencia y los parámetros del ventilador
López Herce 1999	Niños	20	SDRA después de cirugía cardíaca	Poractant alfa	Mejora la oxigenación
Hermon 2002	Niños	19	SDRA después de cirugía cardíaca	Poractant alfa o Bovactant	Mejora la oxigenación
Herting 2002	Niños	8	Neumonía	Poractant alfa	Mejora la oxigenación
Moller 2003	Niños	35	SDRA por múltiples causas	Bovactant	Mejora la oxigenación
Auten 1991	Recién nacidos	14	Síndrome de aspiración de meconio o neumonía	Calfactant	Mejora la oxigenación
Lotze 1993,1998	Recién nacidos	28 y 328	ECMO por múltiples causas	Beractant	Mejora la oxigenación y disminuye el uso de ECMO
Khammash 1993	Recién nacidos	20	Síndrome de aspiración de meconio	Surfactante de extracto de pulmón de bovino	Mejora el 75 % de los pacientes
Findlay 1996	Recién nacidos	40	Síndrome de aspiración de meconio	Beractant	Mejora la oxigenación y los parámetros del ventilador, disminuye el neumotórax
Luchetti 1998,2002	Recién nacidos	20 y 40	Bronquiolitis por virus Sincitial respiratorio	Poractant alfa	Mejora la oxigenación

1.7 Surfacen □

Surfacen® se presenta como liofilizado estéril, de color blanco, en viales 6R con 50mg de fosfolípidos totales.³² En 1995, con la aprobación de su registro sanitario (0800) emitido por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), se introdujo en la práctica médica habitual en todas las unidades de cuidados intensivos neonatales del país. Como parte del desarrollo clínico de este medicamento y en la búsqueda de evidencias científicas que permitieran extender su uso a otros grupos etáreos, a partir del año 2004 y hasta el 2014, el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA) de conjunto con el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) y el Sistema Nacional de Salud Pública han llevado a cabo diferentes ensayos clínicos para el tratamiento del SDRA.^{28,36-38}

Se justifica utilizar bajas dosis como esquema de tratamiento del SDRA, a partir de que no existe un consenso sobre la dosis óptima y que utilizar cuotas similares a las demostradas en recién nacidos requiere de la administración intrapulmonar de un volumen de líquido (120 mL para un niño de 30 kg), que provocaría inundar el alveolo, afectar el intercambio gaseoso y obstrucción de las vías aéreas. Existen reportes que plantean que la alteración en los perfiles totales de los fosfolípidos en pacientes con SDRA es un hecho importante y no la cantidad total de fosfolípidos.⁴⁸ En el ensayo clínico fase II, realizada en adultos, se administraron dosis repetidas de 100 mg totales y se obtuvo una mejoría significativa en la oxigenación de los pacientes con SDRA.²⁸ Los resultados ³¹ también revelan que la variabilidad de respuestas está relacionada con los requerimientos de cada paciente y con las múltiples etiologías del SDRA.⁴⁵ Se evidenció que Surfacen® es un producto seguro³⁶⁻³⁸ porque en ninguno de los ensayos clínicos realizados aparecieron reacciones adversas al medicamento y muestra un comportamiento similar al resto de los surfactantes comercializados en el mercado internacional.

1.8 Ensayos clínicos como evidencia de la práctica médica

Ensayo clínico es cualquier investigación en seres humanos dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos, farmacodinámicos y los parámetros farmacocinéticos, así como identificar cualquier reacción adversa del producto en investigación, con el objetivo de determinar su seguridad y eficacia. Los ensayos clínicos controlados (ECC) constituyen una fuente invaluable de conocimiento. Se considera un experimento que se realiza en humanos de forma planificada para evaluar

la eficacia, seguridad y calidad de las intervenciones sanitarias, médicas o quirúrgicas. Este tipo de estudio es prospectivo, se caracteriza por ser aleatorio, el uso de grupos controles y la toma de muestras de pacientes.⁷⁵

El ECC es considerado el pilar metodológico más importante sobre el que se sustenta la investigación clínica moderna, constituye un motor impulsor para la medicina basada en evidencias y es uno de los primeros niveles de evidencia científica.⁷⁶

Para su implementación, desde el punto de vista metodológico, se divide en cuatro fases (I, II, III, IV). Las mismas están en dependencia de los objetivos propuestos según el desarrollo clínico y la evaluación del producto.^{77,78}

La Fase I (farmacología en humanos) se realiza en un reducido número de voluntarios sanos o pacientes, su objetivo no es terapéutico, sino el de valorar la farmacocinética, farmacodinamia, la actividad farmacológica, la tolerabilidad y los elementos de seguridad.

La Fase II (terapéutica exploratoria) se realiza en grupos homogéneos de pacientes y con estricto control, con el objetivo de evaluar eficacia y seguridad de un medicamento en una indicación terapéutica específica. En muchos casos permiten definir la dosis y el esquema de tratamiento. La Fase III (terapéutica confirmatoria) tiene como objetivo demostrar o confirmar el efecto terapéutico, así como suministrar una base sólida de información que permita obtener la autorización para la comercialización del producto y su extensión a la práctica médica habitual. La Fase IV (estudios sobre uso terapéutico) conforma los estudios relacionados con el uso óptimo del medicamento en la indicación aprobada y se profundiza en la seguridad.

1.9 Conclusiones del capítulo 1

o El síndrome de dificultad respiratoria aguda tiene baja incidencia en niños pero una elevada mortalidad; su tratamiento es variado y se evidencia que los surfactantes exógenos garantizan recuperación de la oxigenación, así como la disminución de los parámetros del ventilador, aunque muy pocas investigaciones fundamenten la reducción de la mortalidad.

o Se presentan argumentos que permiten evaluar la eficacia y seguridad de Surfacen® en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda en niños. o Se describe la metodología de los ensayos clínicos controlados como evidencia científica para la evaluación de medicamentos, como el surfactante pulmonar producido en Cuba.

CAPÍTULO 2. DISEÑO METODOLÓGICO

2.1 Objetivos del capítulo

Objetivo general: Describir el diseño metodológico de la investigación.

Objetivos específicos:

- o Mostrar los principios éticos para el diseño y la conducción del estudio.
- o Definir el universo de estudio y los criterios de selección de los sujetos.
- o Precisar el método de asignación de los tratamientos, la selección y operacionalización de las variables de interés.
- o Explicar la recopilación y conservación de los datos.
- o Plantear los métodos de investigación y el análisis estadístico empleado.
- o Exponer la preparación del Surfacten[®] y el aseguramiento de la calidad de la investigación.

2.2 Principios éticos en el diseño y la conducción del estudio

El diseño del protocolo de investigación así como, la documentación complementaria se realizó según establecen las directrices sobre BPC en Cuba y los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (Declaración de Helsinki), ⁷⁹ enmendada por la 64^a Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.

Los Comités de Ética de Investigación Humana de los hospitales 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 (PCEC00000163). Una vez obtenida por escrito la autorización del CECMED, se inició la inclusión de pacientes en el ensayo, previa solicitud por escrito a los

representantes legales (padres o tutores) de la firma del consentimiento informado de participación (Anexo 1), luego de brindarle la información oral y escrita respecto a la investigación en presencia de un testigo.

La información relacionada con la identificación de los pacientes se trató de manera confidencial mediante un código y no por el nombre completo. Se cumplió estrictamente con la no publicación de datos que permitan la identificación de los mismos.

2.3 Diseño de la investigación

Se trató de un estudio experimental, ensayo clínico fase III, multicéntrico nacional (siete UCIP de seis provincias), abierto, controlado y aleatorizado con dos grupos de tratamiento (A y B), que se realizó en el período comprendido desde el mes de noviembre del año 2009 al mes de agosto del 2013, ambos inclusive. En el Grupo A se incluyeron los niños a los que se les practicó tratamiento convencional de oxigenación y ventilación mecánica combinado con Surfacen® en dosis de 100 mg cada ocho horas durante tres días. En el Grupo B los niños recibieron tratamiento convencional.

2.3.1 Universo de estudio y selección de los sujetos

Pacientes entre 28 días de nacido y 18 años de edad, ambas inclusive, de cualquier sexo, residentes en Cuba, que cumplieran con los criterios diagnósticos de SDRA establecidos por la AECC,⁶ atendidos en las UCIP de las instituciones participantes. En la tabla 2 se muestran los criterios para: inclusión, exclusión e interrupción del tratamiento.

2.3.2 Método de asignación de los tratamientos

Se creó una lista aleatoria por hospitales y bloques (Anexo 2), se empleó una tabla de números aleatorios generados por un ordenador y se utilizó el sistema analítico de cómputo (SAS) para Windows, versión 9.1.3., de manera que el número total de pacientes del grupo A coincidiera con los del grupo B. A dicha lista solo tuvo acceso el personal autorizado del CENCEC.

La aleatorización de los tratamientos se realizó a través de sobres sellados, identificados con el código de cada paciente, que contenían en su interior una tarjeta en la que se precisaba el tratamiento de acuerdo a la lista aleatoria. Los sobres fueron preparados por el personal autorizado del CENCEC y de esta forma los investigadores clínicos no conocían el grupo hasta el momento en que se decidió iniciar el tratamiento, después de incluir el paciente.

La documentación la conservó el personal de enfermería de las UCIP de las instituciones participantes, quienes efectuaron la apertura del mismo una vez que se recibió la indicación médica del investigador clínico con las iniciales y el número de inclusión correspondiente del paciente evaluado.

Tabla 2. Criterios de selección de los sujetos

Inclusión	Exclusión	Interrupción
1. Presencia del SDRA en las primeras 72 horas de diagnosticado	1. Enfermedades onco-hematológicas	1. Aparición de alguno de los criterios de exclusión
2. Peep > 5 cm H ₂ O	2. Hipersensibilidad al Surfacen® u otro componente de la formulación.	2. Abandono voluntario, ya sea por decisión propia del paciente incluido o de la familia
3. Pacientes cuyos padres o tutores dieron su consentimiento por escrito de participación en el estudio.	3. Cardiopatías congénitas del tipo: comunicación interventricular, comunicación interauricular, persistencia del conducto arterioso, estenosis pulmonar, coartación de la aorta, estenosis aórtica, tetralogía de Fallot, transposición de los grandes vasos, tronco común y atresia tricuspídea.	3. Aparición de algún EA grave.
4. Edad comprendida entre 28 días de nacido y 18 años, ambas inclusive.		4. El fallecimiento

2.3.3 Selección, definición y operacionalización de las variables

La selección de las variables, las técnicas y procedimientos para su determinación se realizó de acuerdo a los puntos a considerar en las investigaciones clínicas de productos medicinales en el tratamiento de pacientes con SDRA, emitida por la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales.⁸⁰ Como variable principal se definió el estado del paciente, vivo o fallecido, a los 28 días de la aleatorización y se especificó la causa del fallecimiento por resultado de la necropsia. Se definieron variables de control y secundarias (eficacia y seguridad), que responden a las

evaluaciones clínicas, gasométricas y ventilatorias; las mismas se realizaron a la hora y ocho horas posteriores a cada administración de Surfacen®.

La evaluación gasométrica se realizó a través del procesamiento de muestras de sangre arterial extraída a los pacientes y analizada mediante el gasómetro disponible en el laboratorio de las UCIP. Se realizó radiografía de tórax para hacer el diagnóstico del SDRA, durante los tres primeros días y al quinto día de incluido el paciente y fueron valoradas en conjunto durante el pase de visita por los especialistas de la UCIP correspondiente. Las radiografías evolutivas se compararon con respecto a la inicial y se estableció la escala de: mejoría, estabilidad y empeoramiento. Las variables relacionadas con la seguridad se analizaron de acuerdo a lo que establece el CECMED en la Regulación No. 45-2007. Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos.⁷⁷ En el Anexo 3 se recogen todas las variables, su clasificación y operacionalización.

2.3.4 Recopilación y conservación de los datos

Toda la información se registró en los expedientes clínicos (registro primario) de los pacientes incluidos durante el periodo de estudio e igual número de cuadernos de recogida de datos (CRD), por duplicado. En el Anexo 4 se muestra el CRD. Los documentos se conservarán por al menos 15 años después de concluida la investigación. Los originales en el archivo de cada sitio clínico y los duplicados después de introducidos los datos en la base diseñada con este fin y que facilitó el procesamiento estadístico de los resultados, se entregaron a los promotores (CENSA).

2.4 Métodos de investigación

Método general-teórico

Histórico-lógico: para la caracterización esencial de los antecedentes históricos del SDRA y su tratamiento farmacológico con surfactantes exógenos a nivel internacional y en Cuba.

Método específico

Método clínico: en los análisis del interrogatorio, el examen físico, los expedientes clínicos e interpretación de los exámenes complementarios para, si cumplían los criterios antes señalados, iniciar el protocolo de tratamiento.

Observación sistemática: para valorar curso del tratamiento en la UCIP y la actuación de médicos, enfermeras y asistentes a pacientes en la atención a los mismos y en la aplicación del protocolo.

Método experimental

Experimento: se aplicó el protocolo de investigación a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Se evaluaron 111 pacientes de los cuales se incluyeron 45 (para una potencia de 62,5 %). De este total de pacientes incluidos, en tres pacientes no se completaron los CRD, motivo por el cual el análisis estadístico y la información de los resultados se realizaron sobre la base de los 42 pacientes de los que se dispuso la información.

2.4.1 Métodos de análisis estadísticos utilizados

Para determinar el tamaño de la muestra se aplicó, en calidad de análisis principal, una versión secuencial en dos etapas del test unilateral de comparación de proporciones.

Las hipótesis a contrastar fueron:

$H_0: \pi_2 \leq \pi_1$ (hipótesis nula)

$H_1: \pi_2 > \pi_1$ (hipótesis alternativa)

Dónde: π_2 representó la proporción esperada de muertes en el grupo B y π_1 , la proporción esperada de muertes en el grupo A.

Las proporciones esperadas de muertes se fijaron en $\pi_1 = 0,40$, $\pi_2 = 0,70$. Se implementó, en lenguaje de programación R, el cálculo de las probabilidades de error tipo I y II, las cuales se prefijaron en valores α y β , tales que no sobrepasaran los límites 0,06 y 0,2, respectivamente. Se comprobó que la siguiente región de rechazo de H_0 garantiza estos requerimientos: Región de rechazo = $\{p_x > 0,3 \text{ o } p_z > 0,2\}$ donde:

p_x = diferencia de proporciones de muertes en la primera etapa = $x_2/m_2 - x_1/m_1$
 p_z = diferencia en las proporciones acumuladas de muerte hasta la segunda etapa = $(x_2+y_2)/(m_2+n_2) - (x_1+y_1)/(m_1+n_1)$.

A partir de estos cálculos, efectuados mediante simulación con 10 000 iteraciones, se concluyó que debían incluirse 18 pacientes por grupo en la primera etapa e igual número en la segunda etapa.

Este diseño permitió, por evidencia de efecto, detener el ensayo en la primera etapa, ya que la diferencia de proporciones de respuesta observada superó el valor frontera 0,3 (si $p_x = x_2/m_2 - x_1/m_1 > 0,3$).

El procesamiento y el análisis estadístico con la información de los pacientes incluidos mantuvieron el nivel de significación y la potencia establecida durante la determinación del tamaño de muestra (nivel de significación del 5 % y una potencia de 81,72 %).

Todas las variables evaluadas se compararon entre los dos grupos de tratamiento.

Se realizaron pruebas de normalidad para verificar los requisitos de las pruebas t y se hicieron análisis de correlación entre las diversas variables cuantitativas. Además, se emplearon estadígrafos descriptivos para ilustrar los resultados, se utilizaron los análisis clásicos asociados a tablas de contingencia, como el Jicadrado (χ^2) y exacto de Fisher y los de comparación de medias independientes (test t); en aquellos casos donde fue necesario, se acudió al análisis no paramétrico de Wilcoxon para dos muestras.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables registradas en la investigación con vistas a caracterizar cada una de ellas. Para todas las variables cuantitativas se muestran estadígrafos descriptivos (media, mediana, intervalo de confianza para la media y desviación estándar). Todos estos análisis se realizaron en general y por grupo de tratamiento. Para las variables cualitativas se muestran tablas de frecuencias en general y por grupos.

En el análisis de la inclusión se describieron los aspectos generales de los pacientes durante el estudio; se visualizaron los resultados mediante tablas de contingencia de pacientes incluidos por hospital y grupo. Se verificó la homogeneidad de los grupos de estudio en el momento inicial, con respecto a las variables de interés.

Para cada variable de control cuantitativa se realizó una prueba t con respecto a la variable grupo de tratamiento, si se verificaban las hipótesis de normalidad. En caso contrario se aplicó el test no paramétrico de Wilcoxon para dos muestras. Se realizaron pruebas de χ^2 para las variables de control cualitativas con respecto a la variable

grupo de tratamiento, o bien se realizó la prueba exacta de Fisher, en caso de no ser válido el uso de esta prueba.

Se realizaron pruebas de comparación de medias de la variable edad por grupos de tratamiento, test de independencia (χ^2) para sexo y color de la piel por grupo. Se analizó la homogeneidad respecto a la etiología del SDRA.

El análisis principal de la eficacia consistió en un test unilateral de comparación de proporciones de pacientes fallecidos entre ambos grupos. Se añadieron análisis de regresión logística para la variable principal y para el índice de Kirby, con respecto a las variables de control.

Al realizar el análisis por intención de tratar, se les otorgó a los pacientes de los cuales no se dispuso de la información la peor respuesta posible (muerte). A las variables de seguridad y de interrupción se les aplicaron análisis descriptivos y se confeccionaron listados de estas variables.

El hecho de que las evaluaciones de las variables gasométricas se obtuvieran a partir de diferentes equipos (gasómetros), calibrados y validados para su uso en cada institución, implicó ligera variabilidad en los reportes de dichas evaluaciones. El procesamiento de los datos se realizó mediante el sistema analítico de cómputo (SAS) para Windows, versión 9.1.3. Para la generación de gráficos se utilizó la aplicación Windows SPLUS, versión 6.2.

2.5 Preparación de Surfacen®

El Surfacen® se conserva en condiciones de refrigeración (2°C a 8°C). Se diluyó el contenido de cada bulbo con 2 mL de agua para inyección y se garantizó su total suspensión. Este medicamento en su formulación no contiene preservantes,

por lo que el proceso de dilución se llevó a cabo en condiciones de asepsia y se usó de inmediato. Cada lote de medicamento entregado por el promotor a los sitios clínicos participantes estuvo acompañado de sus certificados de calidad.

2.6 Aseguramiento de la calidad

Durante las etapas de planificación, preparación, ejecución, manejo de datos, procesamiento y análisis estadístico, se veló por el cumplimiento de las BPC y todo lo estipulado en el protocolo de investigación, a través del monitoreo sistemático a cada sitio clínico por el CENCEC y el centro promotor. Se demostró la validez interna y externa de la investigación.

2.7 Conclusiones del capítulo 2

- o Se exponen los principios éticos, el universo de estudio, los criterios de selección de los sujetos y la operacionalización de las variables de interés.
- o Se explica la metodología utilizada para la recopilación y conservación de los datos.
- o Se expresan los métodos de investigación y de análisis estadísticos empleados, así como la preparación de Surfacen® y el aseguramiento de la calidad.

CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Objetivos del capítulo

Objetivo general: Determinar la eficacia y seguridad de Surfacen® combinado con el tratamiento convencional en niños con SDRA.

Objetivos específicos:

- o Caracterizar los pacientes incluidos de acuerdo a: variables demográficas, institución de procedencia, formas clínicas de presentación, cumplimiento del tratamiento y causas de su interrupción.
- o Precisar la mortalidad al día 28 y en general.
- o Describir los principales parámetros de la evaluación clínica, gasométrica, ventilatoria, radiológica y los indicadores hospitalarios.
- o Detallar los eventos adversos, las complicaciones asociadas al esquema de tratamiento y su relación de causalidad.

3.2 Disposición de pacientes en el ensayo

Aunque se trató de un estudio multicéntrico, no se logró incluir gran número de pacientes debido a la baja incidencia del SDRA en niños.³⁻⁵ Este comportamiento pudiera estar provocado también por la utilización de la definición del AECC,⁶ en la que el diagnóstico se hace en referencia a criterios de oxigenación más estrictos. Incluyeron 45. De los 66 no incluidos, por causas previstas en el protocolo fueron 38 (13 por cardiopatías congénitas, 13 por enfermedades onco-hematológicas, siete por Peep menor de cinco y cinco por ser menores de 28 días de nacidos o mayores de 18 años) y 28 por causas no previstas (ocho por no disponibilidad del producto en estudio, siete por padecer los evaluados de parálisis cerebral infantil, seis por DBP, cuatro fallecieron antes de la estabilización y tres por enfermedades metabólicas).

Del total de incluidos, no se dispuso de la información de tres pacientes (uno aleatorizado en el grupo A y dos en el grupo B) del Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”, por no completarse los CRD; por tanto, el análisis estadístico y la información de los resultados se realizó sobre la base de 42 pacientes.

Además, se analizaron dos pacientes a los que solo se les completaron los modelos de inclusión, evaluación inicial e interrupción; uno incluido en el Hospital Pediátrico Provincial Docente “José Luis Miranda” (JLM-05) de Villa Clara y aleatorizado en el grupo A, pero no recibió ninguna administración de Surfacen®, porque falleció antes de iniciar el tratamiento; el otro fue incluido en el Hospital Pediátrico Provincial Docente “Dr. Octavio de la Concepción y de la Pedraja” (OC- 01) de Holguín y aleatorizado en el grupo B, pero no se le realizó ninguna evaluación de las indicadas en el protocolo de investigación por ser un paciente mal incluido que no cumplía con los criterios de selección previstos.

En la tabla 3 se muestra la distribución de pacientes incluidos por institución y por grupo de tratamiento. Es distintivo que el Hospital Pediátrico Provincial Docente “Dr. Eduardo Agramonte Piña” de Camagüey incluyera la mayor cantidad de pacientes. Sin embargo, el Hospital Pediátrico Provincial Docente “Mártires de las Tunas” de la provincia de las Tunas no incluyó ningún paciente, por causas no previstas en el protocolo de investigación.

Tabla 3. Distribución de pacientes por instituciones y grupo de tratamiento.

Hospital/Provincia*	Grupo de tratamiento					
	A		B		Total	
	n	%	n	%	n	%
EA/CM	15	75	16	72,7	31	73,8
JLM/VC	3	15	2	9,1	5	11,9
OC/HO	2	10	2	9,1	4	9,5
IS/SC	-	-	1	4,55	1	2,4
IN/SC	-	-	1	4,55	1	2,4
Total	20	100	22	100	42	100
p = 0,7097						

*Camagüey (CM); Villa Clara (VC); Holguín (HO); Santiago de Cuba (SC)

El 50 % de los pacientes interrumpió el estudio antes de concluir el periodo de evaluación, el mayor número de interrupciones se reportó en el grupo B (16), lo que fue significativo ($p= 0,0024$) respecto a las interrupciones en el grupo A (5). En la tabla 4 se registran las causas que provocaron las interrupciones. El fallecimiento fue la más frecuente en el grupo B. En opinión del autor el número de fallecimientos antes de concluir el estudio en el grupo B, que fue la causa de mayor interrupción se debió al esquema de tratamiento evaluado, que contribuyó a aumentar la supervivencia en los pacientes del grupo A.

Tabla 4. Causas de interrupción del tratamiento.

Causas de interrupción	Grupo de tratamiento				Total	
	A		B			
	n	%	n	%	n	%
Aparición de algún criterio de exclusión	-	-	1	6,25	1	4,8
Abandono voluntario	-	-	1	6,25	1	4,8
Edema pulmonar hemorrágico	1	20	-	-	1	4,8
Fallecimiento	4	80	13	81,25	17	80,9
Otra (rotura del gasómetro)	-	-	1	6,25	1	4,8
Total	5	100	16	100	21	100
p = 0,0024						

3.3 Características iniciales y demográficas

En cuanto a las características iniciales y demográficas, los grupos tuvieron un comportamiento homogéneo; no se detectaron diferencias con relación a la edad, sexo, color de la piel, formas clínicas del SDRA y la PaO₂/FiO₂ inicial. En la tabla 5 se muestran estos resultados por grupo de tratamiento y el total de la muestra. En algunos pacientes se reportó más de una etiología al momento de la inclusión. De las enfermedades descritas en la literatura, se reportaron la neumonía (30 pacientes; 14 en grupo A y 16 en grupo B), la sepsis (29 pacientes; 15 en grupo A y 14 en grupo B), el shock séptico (22 pacientes; 11 en ambos grupos) y la broncoaspiración (un paciente en grupo A).

Tabla 5. Características iniciales de los pacientes incluidos.

Características de los pacientes		Grupo A		Grupo B		Total	
		n	%	n	%	n	%
Grupos de edad (años)	<1	12	60,0	9	40,9	21	50,0
	Entre 1 - 5	5	25,0	8	36,4	13	31,0
	Entre 6 - 10	-	-	4	18,2	4	9,5
	> 10	3	15,0	1	4,5	4	9,5
p = 0,1097							
Sexo	Femenino	9	45,0	10	45,4	19	45,2
	Masculino	11	55,0	12	54,5	23	54,8
p = 0,9764							
Color de la piel	Blanca	16	80,0	14	63,6	30	71,4
	Negra	4	20,0	8	36,4	12	28,6
p = 0,3706							
Formas clínicas	Pulmonares	15	75,0	16	72,7	31	73,8
	Extrapulmonares	5	25,0	6	27,3	11	26,2
p = 0,3706							
PaO ₂ /FI _O ₂	Media ± DE		mm Hg		mm Hg		
		20	102,1± 44,8	22	110,2 ± 42,3	42	-
p = 0,2786							

En relación a la edad se destaca el hecho de que la mayoría correspondió a los menores de cinco años y en particular los lactantes, resultado que coincide con los de Garza Alatorre et al.,³ lo que puede relacionarse con el hecho de que en estas edades existe inmadurez del sistema inmunológico dadas por deficiencias de lactoferrinas, lisozimas, defensinas, colectinas e inmunoglobulinas y como resultado son más susceptibles a infecciones graves.¹²

En cuanto al sexo, hubo un ligero predominio de los varones, lo que está en correspondencia con varios trabajos que consideran al sexo masculino como uno de los factores de riesgo del SDRA en niños,^{81,82} incluidos los neonatos,^{37,83} y en adultos,^{45,84} donde se ha evidenciado que los niveles altos de testosterona pueden

tener efectos perjudiciales en estos pacientes.^{85,86} Según la Clasificación Internacional de Enfermedades, en su novena revisión, se varón se asocia con una mayor tasa de mortalidad por SDRA, lo que puede deberse a factores genéticos o a las diferencias hormonales.⁸⁷ En este trabajo la distribución de género es equitativa entre los sobrevivientes y no sobrevivientes.

Con relación al color de la piel, resultados similares encontraron Barrese Pérez et al.²⁸ en Cuba y Kesecioglu et al.⁸⁵ en un ensayo clínico multinacional en instituciones europeas y de Canadá. La mayoría de los estudios relacionados con la epidemiología del SDRA y con su tratamiento se han realizado en la población de piel blanca, sin referencias de trabajos realizados en África. Pocas investigaciones están disponibles en los países asiáticos, como China⁸⁸, Singapur,⁸⁹ la India⁸⁴ y Pakistán,⁸⁷ por lo que resulta difícil llegar a conclusiones válidas con relación al color de la piel, su predisposición al SDRA y la mortalidad por esta razón.

En esta investigación predominaron las enfermedades pulmonares, lo que concuerda con estudios similares donde se describen la sepsis, el shock séptico y la neumonía como las más frecuentes.^{7,85,90} Aunque en algunos estudios se ha planteado la hipótesis de que la mortalidad debe ser mayor en los pacientes con lesión pulmonar directa,^{91,92} en un metanálisis realizado por Agarwal et al.⁹³ se demostró que no existen diferencias en cuanto a la mortalidad entre pacientes con SDRA pulmonar en comparación con las formas clínicas extrapulmonares de la enfermedad, resultado similar obtuvo Sharif et al.⁸⁷ En una revisión realizada por Cortés et al.⁹⁴ se demostró que en los pacientes con daño pulmonar la respuesta al tratamiento con surfactante fue

mejor que en los que su etiología era de origen sistémico. Este comportamiento puede explicarse porque en el daño sistémico la membrana alveolo capilar lesionada permite el paso libre hacia ella de ácidos grasos y proteínas del plasma, se liberan de manera desorganizada enzimas líticas, radicales libres de oxígeno y especies nitrogenadas que provocan inactividad tanto biofísica como bioquímica del surfactante que constituyen el sustrato de mecanismos como la isquemiareperfusión y traslocación bacteriana en el curso del SDRA.^{73,74}

Aunque en esta investigación no se reportó relación entre la mortalidad y las formas clínicas del SDRA, sí se evidenció que en el 88,9 % de los pacientes fallecidos se diagnosticó un SDRA en el que mediaba una enfermedad extrapulmonar, lo cual puede explicar la evolución no satisfactoria de dichos pacientes y coincide con los resultados de dos estudios prospectivos multicéntricos, aleatorizados, controlados e independientes realizados por Spragg et al.⁴⁵ Los resultados coinciden también con los del estudio retrospectivo realizado por Hermon et al.⁹⁵ en 19 niños, para los que se reportó una mortalidad del 69 % en aquellos cuyo SDRA fue provocado por formas clínicas extrapulmonares o sistémicas. Estos casos se relacionan con una falla multiorgánica, lo que hace que la evolución clínica de los pacientes sea desfavorable con una mayor mortalidad y, por tanto, se reduzca el impacto y la eficacia de la terapia con surfactante que ejerce su efecto local en el pulmón.^{45,90}

3.4 Cumplimiento del tratamiento

De los 20 pacientes del grupo A, el 80 % (16) recibió las nueve dosis de Surfacen® previstas en el protocolo de investigación: uno recibió ocho dosis (JLM-04), uno recibió tres dosis por fallecer antes de culminar el tratamiento (EA-05), uno recibió una única dosis por interrumpir el estudio al presentar edema pulmonar hemorrágico (JLM-01) y el paciente JLM-05 no inició el tratamiento por fallecer antes de alcanzar la estabilidad hemodinámica. El 72,7 % (16) de los 22 pacientes del grupo B completaron los tres días de tratamiento. En los pacientes OC-04 y EA-26 se cumplieron dos días de tratamiento al interrumpirse el estudio por abandono voluntario a solicitud de los padres y fallecimiento, respectivamente; a los pacientes EA-12 y EA-16 solo se les cumplió un día de tratamiento por fallecer y en dos pacientes no se llegó a iniciar el tratamiento convencional, uno por ser un mal incluido (OC-01) y otro interrumpió el estudio por rotura del gasómetro (JLM-02).

El número de administraciones de Surfacen® no repercutió en la mortalidad, aunque hubo la tendencia de que a mayor número de pacientes que completaron el tratamiento, fue mayor la posibilidad de respuesta y supervivencia. Este resultado coincide con la conclusión expresada por Mendoza Saltos,⁹⁶ quien relaciona el uso de dosis repetidas con el menor riesgo de morir, luego de realizar un metanálisis que incluyó nueve ensayos clínicos (537 pacientes) en los que se comparó la administración de surfactante pulmonar y el tratamiento convencional. Entre los cinco fallecidos del grupo A, el 60 % completó el tratamiento con las nueve dosis. Pero es importante señalar que en sus diagnósticos etiológicos mediaban la sepsis (en dos

casos) y el shock séptico (en un caso), que junto al SDMO, son los que reportan mayor letalidad, lo que coincide con lo descrito por Sharif et al.⁸⁷ y Willson et al.⁹⁷

3.5 Evaluación de la eficacia

3.5.1 Análisis de la variable principal por intención de tratar

Al realizar el análisis por intención de tratar, se les otorgó a los pacientes de los cuales no se dispuso de la información (JMM-01 y OC-01 en grupo A; JMM-02 y JMM-03 en grupo B) la peor respuesta posible (muerte). Se obtuvo que la proporción de pacientes fallecidos en el grupo B (66,7 %) superó ($p= 0,0046$) a la proporción de pacientes fallecidos en el grupo A (23,8 %), por lo que se cumplió la hipótesis alternativa con una diferencia absoluta de mortalidad de 42,9 %. La proporción de muertes frente a la supervivencia fue 6,4 veces mayor para el grupo B que para el grupo A.

3.5.2 Análisis de la variable principal por protocolo

En la tabla 6 se muestra el análisis por protocolo, al tener en cuenta los 41 pacientes, de los cuales se dispuso la información respecto a la variable principal. La proporción de muertes frente a la supervivencia fue 6,5 veces superior para el grupo B con respecto al grupo A; se cumplió la hipótesis alternativa trazada en el estudio.

Tabla 6. Distribución de pacientes según mortalidad al día 28. Análisis por protocolo.

Mortalidad	Grupo de tratamiento				Total	
	A		B		n	%
	n	%	n	%		
Vivo al día 28	16	80	8	38	24	58,5
Fallecido al día 28	4	20	13	62	17	41,5
Total	20	100	21	100	41	100
$p = 0,0074$						

Por cada 2,7 pacientes tratados en cada grupo se obtiene un sobreviviente adicional en el grupo A (Número necesario de pacientes a tratar (NNT)= 2,7 respecto a mortalidad).

La mediana de supervivencia de los pacientes del grupo A fue de 24 días, superior ($p=0,0296$) a la mediana de supervivencia alcanzada en el grupo B (12 días). La mediana de supervivencia general en el estudio fue de 35 días.

La mortalidad total (41,5 %) (todos los pacientes incluidos independientemente del grupo al que fueron aleatorizados) se encuentra en correspondencia con lo Por cada 2,7 pacientes tratados en cada grupo se obtiene un sobreviviente adicional en el grupo A (Número necesario de pacientes a tratar (NNT)= 2,7 respecto a mortalidad).

La mediana de supervivencia de los pacientes del grupo A fue de 24 días, superior ($p=0,0296$) a la mediana de supervivencia alcanzada en el grupo B (12 días). La mediana de supervivencia general en el estudio fue de 35 días.a mortalidad total (41,5 %) (todos los pacientes incluidos independientemente del grupo al que fueron aleatorizados) se encuentra en correspondencia con lo reportado en la literatura internacional ^{4,7,61} con evidencias de que el tratamiento que recibió el grupo A influyó en la supervivencia de los pacientes (80 %). En este sentido hay reportes que señalan que

el tratamiento con surfactantes aumenta la supervivencia,^{23,62,98} mientras otros plantean que no la afecta.^{45,97} En un estudio exploratorio⁹⁹ con Curosurf®, en pacientes que desarrollaron un SDRA posterior a una cirugía cardíaca, se obtuvo que en el grupo tratado con surfactante en dosis de 100 mg/kg de peso, todos los pacientes sobrevivieron. En el grupo control la mortalidad fue del 12,5 %, resultado que entra en contradicción con lo expuesto por otros autores en relación con la influencia o no en la mortalidad en función de las formas clínicas del SDRA.

De manera general, se hace referencia a una elevada mortalidad pediátrica determinada por la disfunción orgánica que se desencadena al presentarse una disminución en la disponibilidad tisular de oxígeno, que da como efecto neto la lesión celular hipóxica irreversible.^{42,44} Algunos autores plantean una mortalidad superior o igual al 50 %, a pesar de todas las estrategias de tratamiento,^{42,44,74} mientras que otros trabajos²³ reportan una mortalidad cercana al 20 %, aunque con menor frecuencia. En estudios más recientes no se reportó una diferencia con respecto a la mortalidad de pacientes aleatorizados a un grupo que recibió tratamiento con el surfactante Lucinactant® y un grupo control que solo recibió tratamiento convencional.²⁷ El hecho de que en el grupo A se reportaran cinco fallecidos en general (los ocurridos durante el estudio y después del día 28 de aleatorización), a pesar de la significativa reducción del por ciento de muertes en el mismo, corrobora que la administración de los surfactantes en el tratamiento del SDRA beneficia a los pacientes a través de la mejoría de la oxigenación; sin embargo, no se alivian las lesiones como consecuencia del SDRA, tales como la disfunción múltiple de órganos, que al agravarse en el tiempo, provocan

el fallecimiento de un determinado por ciento de pacientes; resultados similares muestran los reportes de Ríos Meléndez y Garza Alatorre en el año 2011.⁷⁴

En los recién nacidos pretérminos, la EMH es causada por la incapacidad de los neumocitos tipo II de sintetizar el surfactante endógeno y la terapia de remplazo con surfactante exógeno contribuye a la reducción de la mortalidad. Sin embargo, la fisiopatología en los niños con SDRA es más compleja, la liberación ordenada de mediadores inflamatorios que son consecuencia de las enfermedades pulmonares o extrapulmonares dan lugar a múltiples anomalías en el surfactante endógeno; se altera su composición y función como respuesta a la acción de radicales libres de oxígeno, proteasas, lipasas, lípidos bioactivos y proteínas plasmáticas que impiden una adecuada oxigenación de los tejidos. Los sucesos que ocurren dentro del pulmón secundarios a la enfermedad obedecen a fenómenos dinámicos y multifactoriales, por lo que el éxito del tratamiento en este grupo etéreo no se relaciona de manera única con la simple administración de esta sustancia tensoactiva.¹⁰⁰ Todos los cambios fisiopatológicos que suceden en el organismo, dependientes del SDRA, perpetúan el déficit del surfactante endógeno, lo que provoca un agravamiento de la enfermedad y en algunos casos la muerte.⁷⁴

La eficacia del tratamiento con surfactante en el SDRA y la respuesta de los pacientes está influenciada por:

o El tipo de lesión pulmonar, fenómeno dinámico en relación con la morbimortalidad.⁷⁴

o El grado de alteración y la presencia en el alveolo de proteínas séricas que inhiben la actividad del surfactante.⁶¹

o El tiempo que transcurre entre el diagnóstico clínico del SDRA y la administración del surfactante; el éxito recae en su instilación precoz, durante las primeras horas de la enfermedad, donde la humedad pulmonar permite su mejor acción y cohabita un ambiente que garantiza una correcta interacción metabólica entre el surfactante exógeno y las concentraciones inactivas del agente tensoactivo endógeno, con una mayor actividad del primero.^{62,74}

o El tipo de surfactante; los naturales son más eficaces que los sintéticos.^{100,101}

o La vía de administración. La endotraqueal es más efectiva,^{62,102} pues mediante esta técnica el surfactante que se administra se difunde rápidamente y permanece un menor tiempo en contacto con las proteínas séricas que inhiben su efecto, para distribuirse de manera homogénea hacia la periferia del pulmón; su difusión va desde las vías aéreas centrales hacia el alveolo, promovida por los gradientes de tensión superficial que lo conducen desde áreas de mayor a menor concentración. El desarrollo potencial de otras formas de presentación, como la nebulizada, pudiera incrementar su utilización oportuna y segura, porque disminuiría en gran medida el daño asociado o inducido por la ventilación mecánica, al poder utilizar estrategias no invasivas.¹⁰³

o El volumen y las dosis administradas: 104 grandes dosis implican elevados volúmenes intrapulmonares, que no son aconsejables en la condición en que se encuentra el paciente para el edema pulmonar. En la actualidad se aconsejan dosis de surfactante que no sobrepasen los 100 mg/kg de peso porque se ha demostrado que la administración de esta dosis induce mejoría en la oxigenación con la consecuente disminución de los requerimientos de FiO₂ y Peep. Otras investigaciones han aportado

que la variabilidad de la respuesta está relacionada con los requerimientos de cada paciente y con las múltiples etiologías del SDRA.

Resultó favorable en esta investigación el empleo de bajas dosis de Surfacen[®] administradas al no superar las propuestas por otros autores. En la literatura se plantea que la frecuencia de administración del surfactante exógeno depende de las características individuales de cada paciente; han existido casos que con una dosis ya se manifiesta la mejoría en la oxigenación; el número de dosis final que requerirán los pacientes está sujeto a la respuesta tras cada dosis administrada.^{28,90} También, se conoce que el surfactante se metaboliza rápidamente y puede inactivarse con facilidad, por lo que el uso de múltiples dosis se relaciona con una disminución de las complicaciones asociadas a la hipoxia, al riesgo de neumotórax y a una tendencia a la mejoría clínica de los pacientes.²⁰

En el metanálisis realizado por Mendoza Saltos,⁹⁶ se encontró que el número NNT para prevenir una muerte fue de ocho; sin embargo, este trabajo no muestra coincidencia con el suyo, resultado que confirma que el tratamiento del SDRA en niños con Surfacen[®] contribuye a reducir la mortalidad. El autor considera que la disminución de la mortalidad en grupo A fue el resultado de la combinación de Surfacen[®] en bajas dosis repetidas con el tratamiento convencional.

3.5.3 Influencia de las variables de control en la mortalidad

Con el objetivo de estudiar la influencia de la variable principal con las variables de control: grupo, índice de Kirby, hospital, número de dosis de Surfacen[®], etiología del SDRA, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico del SDRA y la inclusión en el estudio, el sexo, la edad y el color de piel, se ajustó un modelo inicial de regresión

logística: $\text{logit}(\lambda_i) = \gamma + \delta_1 \cdot \text{grupo}_i + \delta_2 \cdot \text{índice de Kirby}_i + \delta_3 \cdot \text{hospital}_i + \delta_4 \cdot \text{número de dosis de Surfacen}^{\text{®}}_i + \delta_5 \cdot \text{etiología del SDRA}_i + \delta_6 \cdot \text{tiempo transcurrido entre el diagnóstico del SDRA y la inclusión en el estudio}_i + \delta_7 \cdot \text{sexo}_i + \delta_8 \cdot \text{edad}_i + \delta_9 \cdot \text{color de la piel}_i$. Este modelo evidenció influencia significativa al 5 % de las variables grupo, número de dosis de Surfacen[®], tiempo transcurrido entre el diagnóstico del SDRA y la inclusión en el estudio y para el sitio clínico. Mediante el método de selección hacia atrás (backward) se arriba al siguiente modelo reducido: $\text{logit}(\lambda_i) = \gamma + \delta_1 \cdot \text{grupo}_i + \delta_2 \cdot \text{hospital}_i + \delta_3 \cdot \text{número de dosis de Surfacen}^{\text{®}}_i + \delta_4 \cdot \text{tiempo transcurrido entre el diagnóstico del SDRA y la inclusión en el estudio}_i$. Se verificó que la variable grupo influyó en la mortalidad de los pacientes ($p=0,0426$), al obtener que la proporción de muertes frente a supervivencia fue cuatro veces superior para el grupo B. El sitio clínico en el que fueron incluidos los pacientes se relacionó con la mortalidad ($p= 0,0116$), se verificó que la proporción de muertes frente a supervivencia fue 70 veces superior para los pacientes incluidos en el Hospital Pediátrico Provincial Docente “Dr. Eduardo Agramonte Piña” de Camagüey en comparación a los restantes hospitales, lo que guarda correspondencia con el sitio clínico que incluyó un mayor número de pacientes (73,8 %). Se evidenció que el número de dosis de Surfacen[®] que recibieron los pacientes del grupo A influyó en la mortalidad ($p= 0,0099$); se verificó que la proporción de muertes frente a supervivencia aumentó en 1,73 veces por cada dosis de Surfacen[®] dejada de administrar. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico del SDRA y la inclusión en el estudio guardó relación con la mortalidad ($p= 0,0205$); la proporción de muertes frente a supervivencia aumentó en 1,27 veces cuando este tiempo fue mayor.

En los menores de cinco años se reportó el mayor número de fallecidos (12) (66,6 %; ocho (66,6 %) con menos de un año y cuatro (33,4 %) entre uno y cinco años). De igual modo ocurrió para los pacientes del sexo masculino (61,1 %) y de color de piel blanca (72,2 %).

El autor considera que el diagnóstico precoz, el inicio temprano del tratamiento y el cumplimiento de todas las dosis de Surfacen® fueron los responsables de los resultados, de forma que si se realizara un próximo estudio con los criterios diagnósticos actuales se deben obtener beneficios en cuanto a la variable principal que se tuvo en cuenta para esta investigación.

3.5.4 Análisis de las variables secundarias

3.5.4.1 Evaluación clínica

Se reportaron 19 eventos de cianosis en 11 pacientes (26,2 %; cuatro en el grupo A y siete en el grupo B) con una frecuencia de aparición entre una y cinco veces; siempre apareció entre la primera (evaluación inicial) y la quinta evaluación clínica (ocho horas posteriores a la segunda dosis). La cianosis distal se reportó con mayor frecuencia (18 ocasiones, 94,7 %), seis en el grupo A y 12 en el grupo B; la cianosis generalizada solo una vez en el grupo B (5,3 %).

La evaluación clínica de los pacientes con SDRA es una herramienta útil para calificar la intensidad o la mejoría de la afectación pulmonar, el hecho de que la cianosis distal solo se apreciara en la evaluación inicial y hasta la administración de la segunda dosis de Surfacen® sugiere que en el transcurso del tratamiento se logra mejorar la oxigenación.

En ambos grupos se observó que durante el curso del tratamiento los valores medios de la TA y la FC mostraban una tendencia a la disminución, con la consiguiente mejoría de la respuesta hemodinámica (estabilización hemodinámica), lo que se muestra en las figuras 1 y 2.

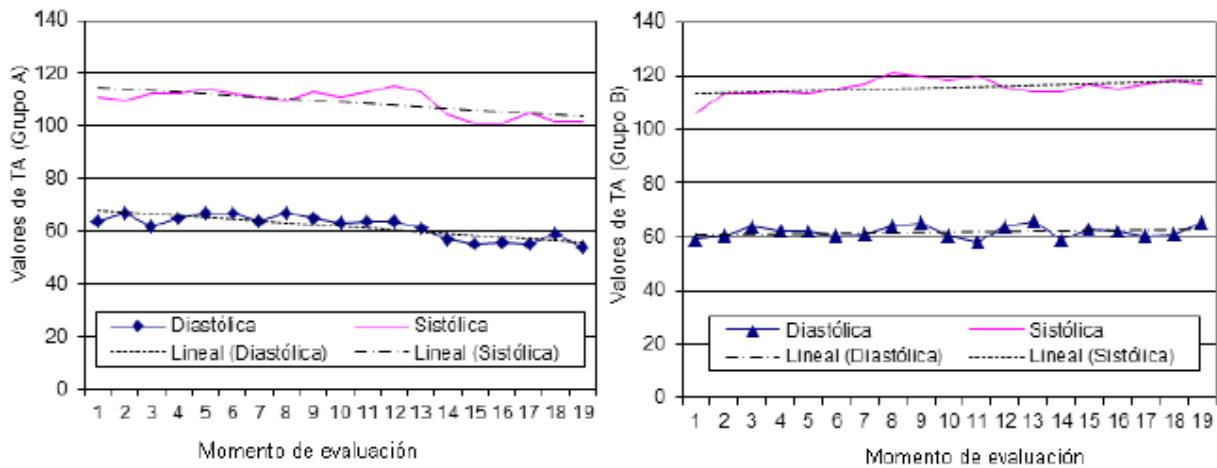


Figura 1. Comportamiento de la tensión arterial según grupo de tratamiento.

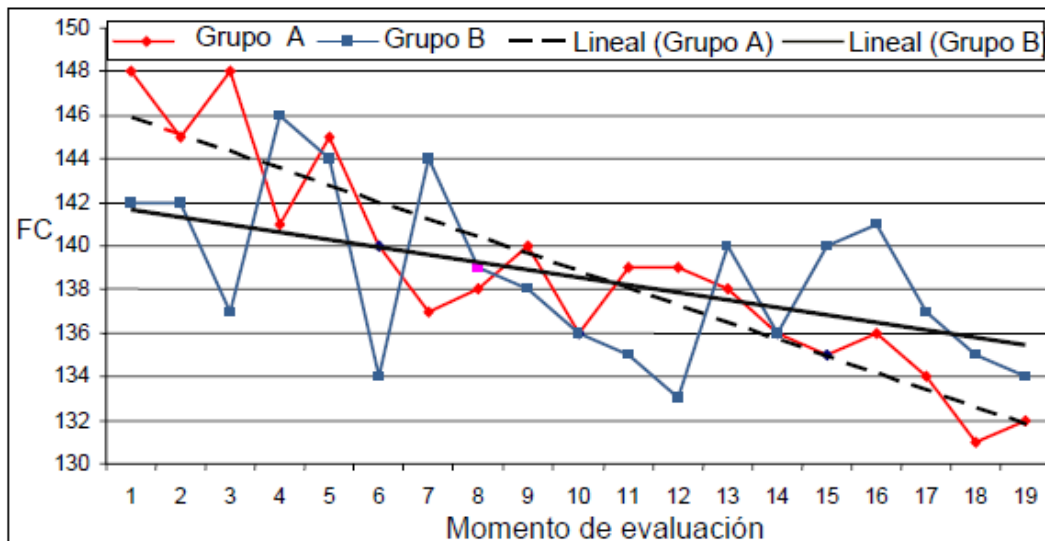


Figura 2. Comportamiento de la frecuencia cardíaca según grupo de tratamiento.

En algunos pacientes la instilación rápida del surfactante puede producir disminución de la FC y la TA. Esto pudiera ser provocado por la desconexión transitoria del ventilador.¹⁰⁵ Estos efectos se evitan cuando el surfactante se administra a través de un conector que no interrumpe la VAM.⁹⁵ Al hacer una valoración de la estabilidad y la mejoría en la oxigenación que se logra en los pacientes del grupo A, se alcanzan valores con tendencia a los fisiológicos en los parámetros clínicos; como son la FC y la TA; en el grupo B la hipoxia con toda su cascada de daño celular programado ocasiona, entre otros efectos, el deterioro de los receptores celulares para los medicamentos de uso concomitante en el tratamiento convencional de oxigenación y ventilación mecánica.

3.5.4.2 Evaluación gasométrica

El índice de Kirby es una variable de relación directa con los criterios evolutivos de los pacientes con SDRA, ya que interviene en el diagnóstico, por lo que se consideró que su evolución fue favorable cuando alcanzó valores superiores o iguales a los 200 mm Hg (respuesta/paciente respondedor). La tabla 7 muestra el comportamiento de esta variable según respuesta por grupo.

Tabla 7. Respuesta al tratamiento por grupo según el índice de

Índice de Kirby	Grupo de tratamiento				Total	
	A		B		n	%
	n	%	n	%		
≥ 200 mm Hg (respondedor)	13	65	2	9,5	15	36,6
< 200 mm Hg (no respondedor)	7	35	19	90,5	26	63,4
Total p = 0,0003	20	100	21	100	41	100

El número de ocasiones promedio en que esta variable alcanzó valores ≥ 200 mm Hg fue de 17,6 veces en los pacientes del grupo A y una vez en el grupo B ($p < 0,0001$). El valor medio de esta variable en los pacientes del grupo A fue de 277,9 mm Hg, mientras que en grupo B fue de 143,2 mm Hg; esta diferencia también es significativa ($p = 0,0008$).

En cada una de las evaluaciones posteriores a la administración de Surfacen® los valores del índice de Kirby en el grupo A muestran una diferencia significativa en relación con los del grupo B (figura 3). La proporción de respuesta frente a no respuesta fue 9,6 veces superior para el grupo A respecto al grupo B.

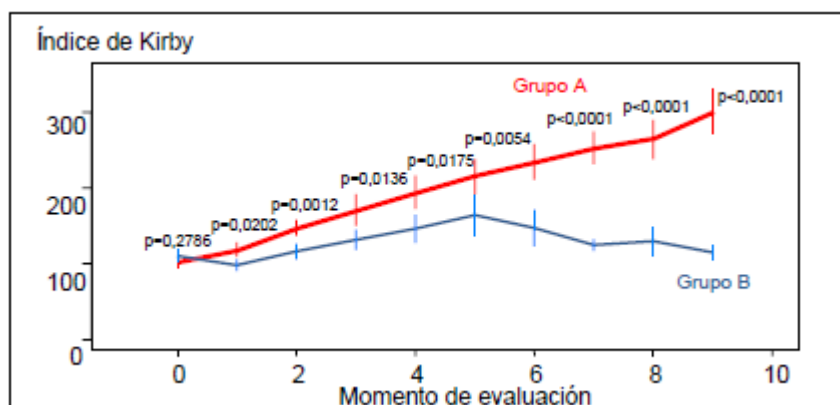


Figura 3. Comportamiento del índice de Kirby por grupo.

Los pacientes del grupo A respondieron más temprano (10,35 horas) al tratamiento respecto a los del grupo B (17,04 horas; $p = 0,001$). La proporción de pacientes con respuesta mantenida (valor de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 200$ mm Hg) en el grupo A (35 %) fue superior a la proporción de pacientes con respuesta mantenida en el grupo B (4,7 %; $p = 0,0184$), para una proporción de pacientes con respuesta mantenida frente a no mantenida superior para los del grupo A. En el 94 % de los pacientes fallecidos no se

mantuvo la respuesta al tratamiento; excepto en un paciente que falleció después de los 28 días de incluido ($p= 0,0513$).

La administración de surfactantes en pacientes con SDRA, produce una mejoría en la oxigenación y en el manejo ventilatorio, parámetros importantes que pueden ser determinantes en la mortalidad.^{23,27,28,87} En este trabajo los resultados tienen similar comportamiento.

Es importante destacar que algunos autores^{95,104,106} reportan un beneficio de la oxigenación en pacientes que reciben tratamiento con surfactantes pulmonares cuando el índice de Kirby, que se alcanza posterior a la instilación del surfactante, es superior al de la evaluación inicial. Si estos criterios se hubieran tenido en cuenta en esta investigación, se ilustraría un mayor beneficio en la oxigenación de los pacientes del grupo A. López-Herce et al.¹⁰⁵ evaluaron la eficacia de Curosurf® en 20 pacientes con SDRA e hipoxemia severa ($PaO_2/FiO_2 < 100$ mm Hg); encontraron una mejora significativa ($p < 0,01$) cuando la media del índice de Kirby se elevó de 68 mm Hg a 111,2 mm Hg y reportaron valores superiores a 200 mm Hg en dos pacientes.

Hermon et al.,⁹⁵ en un estudio donde administraron Curosurf® a 10 niños y Alveofact® a nueve, hallaron mejoría ($p= 0,0026$) cuando la media de PaO_2/FiO_2 aumentó de 91,7 mm Hg a 148,4 mm Hg. Hong et al.,⁸⁸ en pacientes que desarrollaron un SDRA posterior a una cirugía cardíaca, encontraron que el índice de Kirby se incrementó significativamente en el grupo tratado con surfactante (de $89,36$ mm Hg $\pm 12,69$ a 285 mm Hg $\pm 16,51$), en comparación con el grupo control (de $93,71$ mm Hg $\pm 11,82$ a 133 mm Hg $\pm 19,62$). Tsangaris et al.¹⁰⁶ en un ensayo clínico aleatorizado y controlado demostraron una mejora en la oxigenación en el grupo tratado con

surfactante en comparación con el grupo control y con la condición inicial del paciente. En el grupo tratado con surfactante la PaO₂/FiO₂ aumentó de 100 ± 20 mm Hg al inicio a 140 ± 20 mm Hg (seis horas), 163 ± 26 mm Hg (12 horas) y 187 ± 30 mm Hg (24 horas).

Los resultados de este trabajo concuerdan con los de Thomas et al.²⁷ en un ensayo clínico fase II, doble ciego, controlado, multicéntrico en 36 UCIP en el que los pacientes (165) fueron aleatorizados en dos grupos: uno que recibió el surfactante Lucinactant (175 mg/kg) combinado con el tratamiento convencional (84) y un grupo control, que solo recibió tratamiento convencional (81). También se reportó una mejora en la oxigenación de los pacientes del grupo tratado con el surfactante (67 %; p = 0,02).

En estos casos, al tener en cuenta los criterios de la definición del AECC6 aún cuando mejoran la oxigenación, los pacientes no alcanzan un índice de Kirby que cambie la condición del SDRA; si se aplicara la definición de Berlín⁹ estos pacientes evolucionarían de un SDRA severo a uno moderado, mientras que en esta investigación se pretendía reportar la mejora de la oxigenación al alcanzar la categoría de SDRA leve o recuperación total que especifica dicha definición.

En este estudio el valor alcanzado por la mediana del índice de Kirby del grupo A sobrepasó los 300 mm Hg (p= 0,0008), que es uno de los criterios propuestos en la actualidad para definir mejoría total del SDRA.⁹ El autor afirma que en un posterior ensayo clínico fase IV, donde se deben incluir un mayor número de pacientes, los resultados pudieran ser ventajosos respecto a la oxigenación, en el sentido del diagnóstico precoz, cuando el valor de la PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg; por el contrario, de acuerdo a los criterios vigentes en el momento del diseño del protocolo, fue necesario

esperar valores de la PaO₂/FiO₂ < 200 mm Hg, lo que implicó pérdida de tiempo y un deterioro del estado clínico.

3.5.4.2.1 Influencia de las variables de control en el índice de Kirby

Se realizó un modelo inicial de regresión logística con el objetivo de estudiar la influencia de la PaO₂/FiO₂, con las variables de control: grupo, hospital, número de dosis de Surfacen®, etiología del SDRA, tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la inclusión, sexo, edad y color de la piel: $\text{logit}(p_i) = \alpha + \beta_1 \cdot \text{grupo}_i + \beta_2 \cdot \text{hospital}_i + \beta_3 \cdot \text{número de dosis de Surfacen®}_i + \beta_4 \cdot \text{etiología del SDRA}_i + \beta_5 \cdot \text{tiempo transcurrido entre el diagnóstico del SDRA y la inclusión en el estudio}_i + \beta_6 \cdot \text{sexo}_i + \beta_7 \cdot \text{edad}_i + \beta_8 \cdot \text{color de la piel}_i$.

Se detectó influencia significativa al 5 % de las variables: grupo, número de dosis de Surfacen®, tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la inclusión en el estudio.

Mediante el método de selección hacia atrás (backward) se arriba al siguiente

modelo reducido: $\text{logit}(p_i) = \alpha + \beta_1 \cdot \text{grupo}_i + \beta_2 \cdot \text{número de dosis de Surfacen®}_i + \beta_3 \cdot \text{tiempo transcurrido entre el diagnóstico del SDRA y la inclusión en el estudio}_i$.

Se verificó que el grupo de tratamiento influyó en la respuesta de los pacientes (p=0,0123); se obtuvo que la proporción de pacientes respondedores fue superior en el grupo A respecto al B. Se evidenció que el número de dosis de Surfacen® influyó en la respuesta (p=0,0225), ya que la proporción de pacientes respondedores aumentó en 1,8 veces por cada dosis de Surfacen® administrada.

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico del SDRA y la inclusión en el estudio guardó relación estadística con la respuesta al tratamiento ($p= 0,0195$), ya que la proporción de pacientes respondedores aumentó en 1,3 veces cuando este tiempo fue menor.

3.5.4.2.2 Evaluación de otras variables gasométricas

El análisis de la PaCO₂, PaO₂, PaO₂/FiO₂ evidencia una mejoría significativa en el grupo A, excepto el pH, donde ambos grupos mostraron un comportamiento similar. Es de señalar que las medianas de los valores de la relación PaO₂/FiO₂ en el grupo A alcanzan valores fisiológicos (303,0 mm Hg), en el grupo B se comporta de manera diferente y muestran valores inferiores ($p= 0,0008$). En la tabla 8 se pueden apreciar estos resultados por grupo de tratamiento.

Tabla 8. Comportamiento de las variables gasométricas por grupo de tratamiento.

Variables	Medianas		p (test de Wilcoxon)
	Grupo A	Grupo B	
pH	7,4	7,3	0,2062
PaCO ₂ (mm Hg)	49,3	57,6	0,0349
PaO ₂ (mm Hg)	151,1	93,8	0,0068
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	303,0	107,5	0,0008

Mediante el uso de las estrategias de ventilación protectora se permiten valores de pH hasta 7,15⁴; sin usar bicarbonato de sodio para la corrección de la acidosis, en ambos grupos esta variable estuvo en el intervalo que se considera permisible; resultados similares fueron los que encontraron Hong et al.⁸⁸ en un trabajo realizado en pacientes con SDRA posterior a una cirugía cardíaca en el cual los valores del pH no se modificaron con la administración del surfactante exógeno, aunque el grupo que recibió la terapia con surfactante manifestó mejoría de la acidosis en un menor tiempo.

La mejora del intercambio de gases en los pacientes del grupo A repercutió en beneficio de las restantes variables gasométricas. Investigaciones similares refieren igual resultado en los pacientes que se trataron con surfactantes exógenos: Hermon et al.⁹⁵ encontraron un aumento en los valores medios de PaO₂ de 54,1 mm Hg a 57,6 mm Hg, similar comportamiento resultó del ensayo clínico fase II28 en adultos con Surfacen®. En este sentido, los resultados de la presente investigación son superiores a las investigaciones antes mencionadas.

López-Herce et al.¹⁰⁵ reportaron una disminución en los valores de la PaCO₂ de 59,9 mm Hg a 56,8 mm Hg, mientras que en este trabajo hubo diferencias significativas a favor de los pacientes del grupo A. El hecho de que los pacientes respondedores manifestaron valores inferiores de la PaCO₂, indica que es proporcional a la mejora del intercambio de gases alcanzada por ellos.

El biotrauma es un concepto que guarda íntima relación con el daño asociado a la VAM ante el uso de concentraciones elevadas de oxígeno y ocasiona liberación de radicales libres con gran afinidad para reaccionar con el tejido pulmonar y provocar destrucción oxidativa del parénquima, hemorragias, fibrosis de las paredes del alveolo, atelectasias de reabsorción y disminución de las concentraciones de hemoglobina.^{106,107}

Los valores de la PaO₂ y de la saturimetría de pulso en el grupo A son resultado de la mejoría en las funciones de oxigenación alveolar, asociado a la disminución significativa de la FiO₂, lo que contribuyó a evitar la toxicidad por oxígeno relacionado con la ventilación mecánica y permitió mejoría en la recuperación con respecto a pacientes tratados con oxigenoterapia elevada por más tiempo (grupo B).

3.5.4.3 Evaluación de las variables relacionadas con la ventilación

En ambos grupos de tratamiento la modalidad ventilatoria PC fue la única que se utilizó, con una frecuencia de 327 veces en el grupo A y 311 en el grupo B. Los parámetros ventilatorios prefijados en los pacientes del grupo A mostraron valores inferiores con relación a los del grupo B, que garantizan una mejor protección ante el daño inducido o asociado a la VAM, lo que puede constatar en la tabla 9.

Tabla 9. Comportamiento de las variables ventilatorias por grupo de tratamiento.

Variables (valor referencial)	Medianas		P test de Wilcoxon
	Grupo A	Grupo B	
Peep (cm H ₂ O)	6 -10	11-15	0,0370
Relación I/E	1/1,5	1/1,1	0,0133/0,0679
FiO ₂ (%)	50	100	0,0014
Frecuencia Respiratoria	34,5	40,0	0,0922
Volumen minuto (L)	2,7	2,8	0,3382
Volumen Tidal Espiratorio (mL)	78,0	75,0	0,1077
Presión pico (cm H ₂ O)	26,0	31,0	0,0169
IO (mm Hg)	4,7	20,1	<0.0001
Cs (mL/cm H ₂ O)	11,1	5,2	0,0067
Paw (cm H ₂ O)	15,0	19,5	0,0001
SatO ₂	96,5	91,0	0,0038

En lo referente al volumen alveolar que realiza intercambio gaseoso expresado por el IO y la Cs, las diferencias entre los grupos fueron significativas a favor del grupo A, en el que también se logran mejores resultados de la SatO₂ con la administración de bajas presiones en la vía aérea y poca concentración de oxígeno en el aire inspirado. La introducción de la oximetría de pulso en la práctica clínica pediátrica permite la estimación simple, no invasiva y precisa de la saturación arterial de oxígeno, pero el

uso seguro de la misma requiere del conocimiento de sus limitaciones. Los resultados de esta investigación coinciden con los realizados por Fouzas y Priftis,¹⁰⁷ quienes recomiendan, como categoría favorable y de mejoría, valores de FiO₂ < 60 % y de saturometría de pulso > 92 % (condición ésta que cumplen los pacientes del grupo A, pero no los del grupo B) (p= 0,0038), lo que unido al comportamiento de otras variables más confiables, como es el índice de Kirby, evidencian que el tratamiento propuesto para el grupo A es eficaz en mejorar la oxigenación de los pacientes con SDRA. En la mayoría de las variables relacionadas con el manejo ventilatorio (Peep, presión pico, Paw, Cs, IO y FiO₂) se pudo constatar que sus valores muestran mejoría significativa en los pacientes del grupo A, con relación a los del grupo B; resultados que están en correspondencia con los de otros autores.^{95,105,106} En cuanto a la Peep, diferentes investigadores¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ coinciden en que el tratamiento con presión de distensión continua en el SDRA es un recurso primordial, concuerdan en que su descenso no debe hacerse hasta pasada la estabilización de los alveolos y esto requiere de un determinado periodo en el cual el paciente transita de manera invariable por las formas evolutivas de la enfermedad, de lo contrario puede ocasionar colapso alveolar y destrucción del parénquima pulmonar.

En los pacientes del grupo A los valores de Peep fueron inferiores con respecto al grupo B (p=0,037), de lo que puede inferirse que con presiones bajas de distensión continua y la administración de Surfacten® se logra garantizar la oxigenación de los pacientes.

La aplicación de presión elevada dentro del alveolo tiene efectos beneficiosos, produce mejoría en el intercambio gaseoso, así como en la función pulmonar mediante el

incremento de la capacidad residual funcional, la inducción al reclutamiento alveolar y la redistribución del agua pulmonar extravascular; todo lo cual contribuye a mejorar la relación ventilación/perfusión. Sin embargo, también puede producir efectos adversos como son la sobredistensión alveolar y la depresión circulatoria con caída del gasto cardiaco.¹¹⁰

Varios autores¹¹⁰⁻¹¹² coinciden en que determinar el valor óptimo de esta variable es una tarea difícil y abogan por un tratamiento individualizado, de tal manera que cuando el paciente se encuentra en las etapas iniciales del daño pulmonar y su estado hemodinámico permite el reclutamiento, el nivel de Peep será alto, mientras que en fases tardías asociadas a rigidez pulmonar se preconizan valores bajos que eviten el colapso del espacio aéreo y los fenómenos de cizallamiento alveolar.¹¹³

El IO es una variable de salida utilizada para cuantificar el grado de la lesión pulmonar y la hipoxemia, así como en la predicción del inicio y continuidad de la VAM, de este modo guarda relación con la mortalidad.^{110,114}

En esta investigación, durante las tres primeras aplicaciones del tratamiento, no se encontraron diferencias entre los grupos, pero a partir de la cuarta administración de Surfacen® aparecen diferencias ($p= 0,0087$). El grupo A alcanza valores fisiológicos, alrededor de 5 mm Hg, mientras que el grupo B mantuvo valores de hasta 20 mm Hg. Estos resultados concuerdan con los de Hermon et al.,⁹⁵ quienes reportaron disminución en el IO de una media inicial de 14 mm Hg a una final de 7 mm Hg ($p= 0,027$) y en la FiO₂ de 55 % a 48 %, con un aumento en los valores de Peep de 4 cm H₂O a 5 cm H₂O por encima de los valores considerados como fisiológicos, y los de Wilson et al.²³ que encontraron una disminución en las medias del IO de 20,5 mm Hg a

15 mm Hg ($p= 0,01$). Resultados similares encontraron Cai et al.⁹⁸ después de la administración de la primera dosis de surfactante.

Una pobre oxigenación y Cs son factores de riesgo para la mortalidad por SDRA,^{15,115} aunque la definición de Berlín⁹ no le confiere un valor predictivo significativo a esta variable.

El comportamiento de la Cs fue inestable en ambos grupos durante las primeras cuatro evaluaciones; a partir de la quinta, hubo una tendencia siempre creciente a la mejora significativa en los pacientes del grupo A. Durante la primera fase del SDRA, está deteriorado el parénquima pulmonar intercambiable debido al aumento de la humedad dentro del alveolo, por lo que la ganancia de poblaciones alveolares representadas por una ligera variación de la Cs significa para el paciente un indicador de mejoría, ya que garantiza el intercambio gaseoso e inhibe la liberación de mediadores inflamatorios que son los responsables del círculo vicioso, daño hipóxico y apoptosis.

Los resultados de esta investigación concuerdan con los de otros investigadores,^{95,106} quienes demostraron que se incrementa de manera significativa la Cs posterior a la administración de surfactantes. En teoría, la mejor Cs sería el punto en el que se minimizarían las áreas pulmonares con atelectasia y sobredistensión, que afectan de forma heterogénea los pulmones de los pacientes con SDRA.¹¹⁶

Como parte de la estrategia de ventilación protectora, se establece que los valores de la presión pico no deben exceder de 35 cm de H₂O.⁴ En este trabajo ambos grupos de tratamiento cumplen con esta máxima, pero es importante señalar que el grupo A logró valores bajos (26 cm H₂O con una $p= 0,0169$). Los resultados de López Herce et al.,¹⁰⁵ afirman que antes de administrar Curosurf[®] en la mayoría de los pacientes la presión

pico superaba los 35 cm de H₂O y su valor promedio rebasaba los 40 cm de H₂O. Posterior a la administración del surfactante, estos autores reportan que las tres cuartas partes de los pacientes mostraron mejoría.

La evidencia denota que la combinación del uso de surfactante y la ventilación protectora favorecen la oxigenación, atenúan el colapso alveolar y minimizan las complicaciones propias de la VAM.

Cualquier estrategia que permita disminuir los valores de presiones dentro del árbol pulmonar sería un éxito para el tratamiento del SDRA. La variable P_{aw} tiene un comportamiento similar, en este caso se recomiendan valores inferiores a 32 cm de H₂O. En este trabajo ambos grupos cumplen este criterio, pero en el grupo

A fue menor (15 cm de H₂O) (p= 0,0001) que en el grupo B. Otros autores^{105,115}

encontraron iguales resultados en condiciones similares.

La superioridad en el uso del modo ventilatorio PC sobre el VC tiene su respuesta en los fundamentos históricos de la ventilación protectora. Desde los primeros trabajos de Ashbaugh et al.¹ se demostró que los pacientes con SDRA ventilados con soporte de presiones no fueron adecuadamente oxigenados, 11 de los 12 de la primera serie de pacientes ventilados fueron manejados con ventiladores ciclados por presiones, lo cual no garantizó un adecuado volumen tidal. Esta mala experiencia reforzó la limitación de los ventiladores ciclados por presión en el tratamiento del SDRA. Estos resultados fueron quizás sobrevalorados y se convirtió en recomendación y práctica habitual el uso de la ventilación con VC en todo paciente con daño pulmonar severo. Sin duda alguna, la incidencia de barotraumas en aquel entonces fue muy superior al actual, con

el consiguiente aumento de los eventos negativos asociados a la VAM que hoy se conocen. El desarrollo de ventiladores más avanzados motivó la realización de nuevas investigaciones.

Con relación al modo ventilatorio de PC que se usó en este estudio, se muestra coincidencia con los trabajos de Hermon et al.⁹⁵, Marrarro⁹⁹ y López-Herce et al.,¹⁰⁵ por ser parte del tratamiento estándar para el SDRA en las respectivas instituciones hospitalarias donde se desarrollaron sus investigaciones. Resultados similares mostró Rappaport et al.¹¹⁷ en un estudio prospectivo, aleatorizado, en 27 pacientes ventilados por hipoxemia aguda donde se demuestra que el subgrupo ventilado con modalidades cicladas por presiones alcanzó una mejoría significativa de la Cs a las 72 horas, los sobrevivientes del subgrupo ventilado con presiones se extubaron más rápido y la mortalidad fue menor (56 % frente a 64 %).

En la ventilación tipo PC es más probable que se minimice el daño pulmonar inducido o asociado por el ventilador, debido a que recluta y mantiene el pulmón expandido para el intercambio gaseoso a presiones más bajas en la vía aérea, en comparación con la ventilación tipo VC.⁴⁴ En el modo de ventilación VC, el paciente logra una mejor adaptabilidad al ventilador y se puede garantizar un volumen corriente adecuado, a pesar de las variaciones fisiológicas que tenga su enfermedad de base, aunque en algunas ocasiones necesite mayores presiones inspiratorias para lograr introducir el volumen prefijado. Según el estado clínico y fisiopatológico del paciente, así como su interacción con el ventilador, se definirá el mejor modo ventilatorio que le proporcione el volumen corriente adecuado con las menores presiones inspiratorias posibles en la vía

aérea, en el alveolo y además, con el mínimo requerimiento posible de FiO2. Todo lo planteado constituye el fundamento de la ventilación protectora.^{4,110}

3.5.4.4 Evaluación radiográfica

En la tabla 10 se puede apreciar la evolución radiográfica por grupo de tratamiento. Se evidencia una mejoría significativa a partir del segundo día en la mayor parte de los pacientes del grupo A, mientras que en los del grupo B la mayoría en el tercer y quinto día empeoraron.

Tabla 10. Evaluación radiográfica por grupo de tratamiento según respuesta.

Días	Resultado de Rx	Grupo				Total		p
		A		B		n	%	
		n	%	n	%			
1	Mejorado	2	10,5	1	5,0	3	7,7	0,8072
	Estabilidad	6	31,5	7	35,0	13	33,3	
	Empeorado	11	58,0	12	60,0	23	59,0	
	Total	19	100	20	100	39	100	
2	Mejorado	12	70,6	1	5,6	13	37,1	0,0002
	Estabilidad	4	23,5	9	50,0	13	37,1	
	Empeorado	1	5,9	8	44,4	9	25,7	
	Total	17	100	18	100	35	100	
3	Mejorado	13	76,5	2	12,5	15	45,4	0,0002
	Estabilidad	4	23,5	5	31,2	9	27,3	
	Empeorado	0	0,0	9	56,3	9	27,3	
	Total	17	100	16	100	33	100	
5	Mejorado	14	82,4	4	25,0	18	54,5	0,0037
	Estabilidad	1	5,8	2	12,5	3	9,1	
	Empeorado	2	11,8	10	62,5	12	36,4	
Total		17	100	16	100	33	100	

Aunque no se puede negar la enorme utilidad de la radiografía de tórax en la evaluación y seguimiento del paciente con insuficiencia respiratoria, es importante reconocer que este método se afecta de forma clara por el grado de aireación y, por tanto, las variaciones de Peep pueden mostrar unas falsas imágenes de mejoría o

empeoramiento,¹¹⁸ razón por la cual en numerosos ensayos clínicos no se emplea esta variable de salida para evaluar la eficacia de los surfactantes

exógenos, aunque es imprescindible para el diagnóstico, ya sea por el AECC⁶ o por el nuevo consenso de Berlín⁹. Los pacientes del grupo A en esta investigación experimentaron mejoría radiográfica, a pesar de la lenta evolución en el tiempo de esta variable; resultados similares a los que reportaron Hermon et al.⁹⁵ en los pacientes del grupo tratado con surfactante, donde hubo tendencia a una moderada mejoría a las 48 horas posteriores al tratamiento. De manera diferente se mostró el grupo control, en los que no se observaron cambios y el 20 % de los pacientes se agravaron.

Por su parte, los resultados de Willson y Notter publicados en una revisión del tema en el año 2011,⁶² expresan que los cambios en las radiografías de tórax, en cuanto a la aireación del pulmón, son claros y que reflejan la mejoría de la oxigenación asociada a la administración de Calfactant®, lo que concuerda con esta investigación.

En dos presentaciones de casos publicadas por el autor en la revista Archivo Médico de Camagüey en los años 2014,¹¹⁹ y 2015,¹²⁰ se muestran resultados que son similares a los de este trabajo, donde la mejoría radiográfica es evidente luego de la administración de Surfacen® por vía endotraqueal.

En el ensayo clínico realizado con Surfacen®, en el tratamiento del SDRA en adultos²⁸, no se encontraron diferencias entre los grupos con relación a la evolución radiográfica, ya que las características de remodelación y respuesta ante insultos pulmonares en el niño difieren de otro grupo etéreo, sin embargo, los resultados con relación a las variables gasométricas y ventilatorias concuerdan con los de este trabajo, lo que refuerza la afirmación de la mejoría en la oxigenación al usar este surfactante natural.

3.5.4.5 Evaluación de los indicadores hospitalarios

En la tabla 11 se puede apreciar el comportamiento de los indicadores hospitalarios, donde no se encontraron diferencias entre ambos grupos.

Tabla 11. Comportamiento de los indicadores hospitalarios por grupo de tratamiento.

Indicador (días)	Grupo A			Grupo B			p
	Media	DE	IC 95 %	Media	DE	IC 95 %	
Estancia en UCIP	16,1	2,78	10,52-21,77	15,2	3,56	7,75-22,62	0,2364
Ventilación mecánica	13,8	2,14	9,33-18,32	14,1	3,16	7,50-20,70	0,3008

Los indicadores hospitalarios son variables que se evalúan en muchos ensayos clínicos con surfactantes pulmonares. Los resultados son muy diversos y dependen, al igual que en otras variables, de las dosis administradas, del esquema de tratamiento, la vía de administración, la naturaleza del surfactante y la etiología del SDRA.^{62,73,74}

En los pacientes con esta enfermedad hipóxica severa y progresiva conomita el fallo múltiple de órganos de manera indisoluble, detener la apoptosis constituye un reto en el tratamiento y se necesitan muchos días, en ocasiones meses para lograr estabilizar las funciones vitales y la regeneración de tejidos desvitalizados que implica la deficiencia prolongada de oxígeno, en este trabajo, al igual que en el de Barrese Pérez et al.²⁸ no se encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento con relación a estas variables.

Lograr el menor tiempo de VAM representa un beneficio clínico para los pacientes, porque contribuye a evitar complicaciones, tales como: perpetuación de la lesión

pulmonar, lesiones en órganos a distancia mediante la liberación de mediadores inflamatorios a la circulación sistémica, infecciones asociadas (neumonía asociada a la ventilación e infecciones por catéteres o líneas venosas), barotrauma, volutrauma, ateletrauma y biotrauma.^{121,122}

En el metanálisis realizado por Duffett et al.¹²³ encontraron que la terapia con surfactante pulmonar se asocia significativamente a la reducción de la mortalidad y a menor tiempo de VAM; aunque con relación a la estadía en la UCIP no hubo diferencias. En otro estudio realizado por Thomas et al.²⁷ no se encontró reducción en la duración de la VAM ($p= 0,254$), lo que coincide con los resultados de esta investigación.

Alikhan et al.¹²⁴ ejecutaron un ensayo clínico donde relacionan los factores de riesgo del tromboembolismo venoso en pacientes internados en cuidados intensivos con enfermedades graves en fallo múltiple de órganos y su repercusión en los días de hospitalización, demostraron una relación directa entre la gravedad de la enfermedad y la estancia hospitalaria, resultados que concuerdan con los de esta investigación.

En este trabajo, contrario a lo que se esperaba, se encontró una estadía superior en los pacientes del grupo A, lo que pudiera ser a causa de que en este grupo de tratamiento se reportó un menor número de muertes y una mayor mediana de supervivencia (24 días); difiere de lo que aconteció en el grupo B, donde falleció un mayor número de pacientes que tuvieron una estadía menor en la UCIP y una menor mediana de supervivencia (12 días).

La estadía en las UCIP, trae consigo un gasto económico elevado y aumenta el riesgo de sufrir fenómenos graves causados por procedimientos invasivos aplicados en aras

de su propio beneficio tales como: eventos tromboembólicos e infecciones por bacterias que agravarían su situación inicial.^{124,125} No obstante, el tema del costo beneficio del tratamiento con surfactante en el SDRA en niños fue objeto de estudio por Thomas et al.¹²⁶ quienes concluyeron que la administración de surfactantes es menos costosa y más eficaz en términos de supervivencia y de menor estadía en la UCIP de manera que sugieren el uso habitual de dicha terapia. La optimización de los esquemas de tratamiento y el desarrollo de variadas presentaciones de los surfactantes podría conducir a la disminución de los costos y con ello aumentar el acceso de los pacientes a este tratamiento.

La reducción en la mortalidad y el beneficio en la oxigenación de los pacientes del grupo A, también puede explicarse porque el déficit del surfactante endógeno se ha descrito en enfermedades pulmonares causadas por bacterias y para Surfacen® está demostrado el efecto antibacteriano in vitro sobre bacterias (gramnegativas y grampositivas) causantes de infecciones respiratorias.³⁴

3.6 Evaluación de la seguridad

3.6.1 Eventos adversos

Los EA y la frecuencia de aparición de los mismos por grupo de tratamiento se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Tipo y frecuencia de reporte de eventos adversos según grupo de tratamiento.

Evento adverso	Grupo A		Grupo B		Total	
	n	%	n	%	n	%
Hipertensión arterial	7	30,4	13	13,4	20	16,7
Neumotórax	2	8,7	11	11,3	13	10,8
Fiebre	1	4,35	10	10,3	11	9,2
Broncoespasmo	1	4,35	9	9,3	10	8,3
Edema pulmonar hemorrágico	-	-	9	9,3	9	7,5
Parada cardiorespiratoria	1	4,35	8	8,2	9	7,5
Desaturación	1	4,35	7	7,2	8	6,7
Hipertensión pulmonar	1	4,35	6	6,2	7	5,8
Hipopotasemia	1	4,35	4	4,1	5	4,2
Arritmias	1	4,35	3	3	4	3,3
Trastornos de coagulación	1	4,35	2	2,1	3	2,5
Acidosis respiratoria	-	-	2	2,1	2	1,7
Hipervolemia	2	8,7	2	2,1	4	3,3
Recurrencia del SDRA	-	-	2	2,1	2	1,7
Alcalosis metabólica	1	4,35	1	1,0	2	1,7
Shock séptico refractario	1	4,35	1	1,0	2	1,7
Caída del volumen minuto	-	-	1	1,0	1	0,8
Cetoacidosis	1	4,35	-	-	1	0,8
Derrame pleural	-	-	1	1,0	1	0,8
Displasia broncopulmonar	-	-	1	1,0	1	0,8
Distensión abdominal	1	4,35	-	-	1	0,8
Hipematremia	-	-	1	1,0	1	0,8
Hipoalbuminemia	-	-	1	1,0	1	0,8
Hipotensión arterial	-	-	1	1,0	1	0,8
Hipotermia	-	-	1	1,0	1	0,8
Total	23	100	97	100	120	100

En el estudio, en cada una de las 19 evaluaciones realizadas a los pacientes se verificó la ocurrencia o persistencia de EA. Se reportaron 120 EA en 27 pacientes (64,3 %), nueve del grupo A y 18 del grupo B, con influencia significativa ($p= 0,0146$); pertenecer al grupo B implicó la ocurrencia de más EA (81,0 %; 97 de 120), mientras que los

pacientes del grupo A presentaron 23 (19,0 %). La hipertensión arterial fue el EA más frecuente en ambos grupos de tratamiento. En el grupo B casi el doble de pacientes presentó este EA, lo que se explica porque es uno de los trastornos hemodinámicos que concommitan con el SDRA, con la caída del gasto cardiaco y el aumento de la resistencia vascular periférica como su expresión más fidedigna.

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.^{102,103}

El autor considera que la aplicación de Surfacen® por más de 20 años en neonatología como práctica clínica habitual confirma la seguridad de este medicamento. Se advierten efectos adversos como la apertura del conducto arterioso y la hiperoxia, el primero no traduce ninguna dificultad en los niños y el segundo representa una necesidad en el SDRA por lo que su uso constituye una opción terapéutica asequible y confiable en las UCIP.

3.6.1.1 Descripción de los eventos adversos

En la tabla 13 se muestra la clasificación de los EA según intensidad, actitud frente al medicamento, causalidad y resultado posterior al tratamiento administrado para contrarrestarlos.

Como se puede apreciar, la mayoría de los EA se manifestaron con intensidad severa, pero solo tres de ellos, el 13,1 %, conllevó a la interrupción definitiva del tratamiento en el grupo A. Es importante señalar que estos EA no se relacionaron con la administración de Surfacen®. Con relación al resultado posterior al tratamiento

administrado para contrarrestar los EA, en el grupo B fue significativa la persistencia de EA y secuelas ($p=0,0016$), mientras que en los pacientes del grupo A ninguno dejó secuelas. Los EA severos que se presentaron en los pacientes del grupo B se debieron a las enfermedades de base y dejaron secuelas en 12 pacientes. La proporción de ocurrencia de EA en los pacientes fallecidos fue de 83,3 % y en los pacientes vivos de 52,2 %, lo que muestra una diferencia significativa ($p=0,0378$).

Tabla 13. Clasificación de los EA según intensidad, actitud frente al medicamento, causalidad y resultado.

Características de los eventos adversos		Grupo de tratamiento		Total
		n (%)		General
		A	B	n (%)
Intensidad del EA $p= 0,2072$	Leve	1 (4,4)	9 (9,3)	10 (8,3)
	Moderado	5 (21,7)	9 (9,3)	14 (11,7)
	Severo	17 (73,9)	79 (81,4)	96 (80)
	Total	23 (100)	97 (100)	120 (100)
Actitud frente al medicamento $p= 0,0063$	Sin cambios	20 (86,9)	97 (100)	117 (97,5)
	IT definitiva	3 (13,1)	- (-)	3 (2,5)
	Total	23 (100)	97 (100)	120 (100)
Causalidad $p< 0,0001$	Improbable	17 (73,9)	97 (100)	114 (95)
	Posible	4 (17,4)	- (-)	4 (3,3)
	Probable	1 (4,3)	- (-)	1 (0,8)
	Muy Probable	1 (4,3)	- (-)	1 (0,8)
	Total	23 (100)	97 (100)	120 (100)
Resultado $p= 0,0016$ 19 Missing	Recuperado	2 (10,5)	14 (17,1)	16 (15,8)
	Mejorado	9 (47,4)	9 (11)	18 (17,8)
	Persiste	8 (42,1)	47 (57,3)	55 (54,5)
	Secuelas	- (-)	12 (14,6)	12 (11,9)
Total		19 (100)	82 (100)	101 (100)

El tratamiento combinado de oxigenación y ventilación mecánica con Surfacen® es una terapia bien tolerada y segura, al tener en cuenta que de los 120 reportes de EA, solo 23 (19,2 %) aparecieron en los pacientes del grupo A y seis de estos se relacionan con la instilación del medicamento, por lo que el resto de los EA, independientemente del

grupo de tratamiento, fueron resultado de la sintomatología propia de las enfermedades de base que padecían y asociadas al manejo ventilatorio.

Los seis EA relacionados con Surfacen® se reportaron en dos casos, con tres EA en cada uno; estos fueron: desaturación, arritmias y parada cardiorrespiratoria en el paciente EA-05 e hipopotasemia, broncoespasmo y alcalosis metabólica en el paciente JLM-04. La desaturación, arritmias y broncoespasmo son EA transitorios que son descritos como relacionados con la administración de surfactantes exógenos, debido a la obstrucción aguda de la vía aérea (no significativos y de fácil corrección) con los consecuentes episodios de hipoxia momentánea que estos producen; resultados que muestran similitud con lo descrito por otros autores,^{23,45,74,90} por lo cual se recomienda, previo al tratamiento con surfactante, estabilizar al paciente desde el punto de vista hemodinámico y metabólico, así como reajustar los parámetros ventilatorios; de no ser así, se suspende la administración del surfactante para iniciar medidas encaminadas a la estabilidad del paciente y luego, se continúa con el procedimiento una vez alcanzada dicha estabilización.^{103,104}

La alcalosis metabólica, la hipopotasemia y la parada cardiorrespiratoria no se consideran relacionadas con la administración de surfactantes, más bien se reporta como propio de la fisiopatología del SDRA y del SDMO,^{127,128} por lo que el autor considera que la relación de causalidad establecida con la instilación del surfactante es debido a la inexperiencia de los especialistas pediátricos en la administración de surfactantes pulmonares y en la práctica de evaluación de la causalidad de los EA detectados durante ensayos clínicos.

En una revisión del tema realizada por Willson et al.¹²⁹ 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.

3.6.2 Complicaciones

En cada una de las evaluaciones realizadas se verificó la aparición o no de complicaciones relacionadas con el SDRA. Se reportaron complicaciones en 25 pacientes, evidencia de que en el grupo A el reporte de complicaciones fue menor (ocho pacientes (32 %), $p= 0,0155$) respecto al grupo B (17 pacientes (68 %)).

La complicación más frecuente en ambos grupos fue la hipertensión arterial, con predominio del grupo B. En el grupo A durante todas las evaluaciones se documentaron dos eventos de neumotórax y no se constató edema pulmonar hemorrágico, neumonía, ni la DBP. Por su parte, en el grupo B se informaron con mayor frecuencia eventos de neumotórax, fiebre, broncoespasmo, edema pulmonar hemorrágico, parada cardiorrespiratoria, desaturaciones y la hipertensión pulmonar; con menor periodicidad se reportaron los trastornos de la coagulación, la hipervolemia, el derrame pleural y la DBP.

Varios autores^{98,101,126} hacen referencia a un número reducido de complicaciones relacionadas con la administración de surfactantes, aunque se describen el edema pulmonar hemorrágico, la neumonía y la DBP. En este estudio no aparecieron en ninguno de los pacientes a los que se les administró Surfacen®, por lo que

las complicaciones reportadas en dichos pacientes, en su mayoría, se debieron a las enfermedades de base y a los procedimientos aplicados a los mismos como la VAM y la intubación endotraqueal.

En el año 2009 Kesecioglu et al.,⁸⁵ en un ensayo multicéntrico con el surfactante HL10, evidenciaron resultados desfavorables con tendencia hacia una mayor mortalidad, complicaciones y EA (51,9 % hipoxia y 34,1 % hipotensión), razón por la que se detuvo dicha investigación por la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales⁸⁰; resultados que no coinciden con este trabajo. Willson y Thomas,¹³⁰ como expertos, comunican mediante una carta al editor en la *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, que la posible causa del fracaso debe estar relacionada con las características bioquímicas y propiedades biofísicas del surfactante utilizado, porque ya se ha demostrado en varios ensayos clínicos, que la administración de surfactantes mejora la oxigenación y en algunos casos, sobre todo en niños, disminuye también la mortalidad.

3.6.3 Causas de muerte en general y eventos adversos

Al realizar un análisis de las causas de muerte en general según el resultado de la necropsia (tabla 14) y su posible asociación con EA graves que guarden relación de causalidad con el medicamento, se pudo constatar que en ningún caso se encontró correspondencia con la muerte. En todos los pacientes el estado clínico y la enfermedad concomitante fueron los que condujeron al fallecimiento.

Tabla 14. Distribución de pacientes según las causas de muerte en general.

Causas	Grupo de estudio				Total	
	A		B		n	%
	n	%	n	%		
SDMO	1	20	2	15,4	3	16,7
SDRA	3	60	10	76,9	13	72,3
Neumotórax	1	20	-	-	1	5,5
Shock séptico	-	-	1	7,7	1	5,5
Total	5	100	13	100	18	100

Varios autores^{10,17,65,68} plantean que la letalidad del SDRA se debe al daño hipoxémico mantenido que ocasiona el deterioro irreversible en la unidad celular respiratoria, la necesidad de un equipo de respiración y del uso de la ventilación protectora con el objetivo de prolongar la vida en estos pacientes obedece al menos por categoría conceptual al fallo de dos órganos como mínimo y los clasifica dentro de la categoría de SDMO, en el grupo B más de las tres cuartas partes fallecen por esta causa, lo que concuerda con las investigaciones señaladas con anterioridad.

En un metanálisis realizado por Zhang et al.¹⁰² no encontraron que la administración de surfactantes exógenos redujera la mortalidad en adultos con SDRA.

En el ensayo clínico fase II,¹³¹ realizado con Surfacen® en adultos con el mismo esquema de tratamiento que se utilizó en este trabajo, se evidenció que el hecho de que un paciente falleciera o no, no guardaba relación con la respuesta que estos manifestaban ante el tratamiento; tal es así que el 59,09 % de los pacientes fallecidos había respondido al tratamiento en el momento que se presentó el evento; de ellos, 36,36 % del grupo A, lo que puede explicarse por el hecho de que los surfactantes exógenos actúan en beneficio de la oxigenación¹⁰¹ y no sobre las enfermedades desencadenantes del SDRA; razón por la cual algunos pacientes pueden superar el

SDRA y fallecer como consecuencia de diversos factores intrínsecos de la condición clínica de cada paciente, lo que es característico de esta afección, donde la mayoría de las muertes es a causa del SDMO.^{46,132}

El hecho de que el surfactante exógeno esté sometido a la oxidación reduce su actividad biofísica, lo que puede haber contribuido a los resultados clínicos negativos en algunos ensayos clínicos. Las proteínas del surfactante endógeno A y D tienen actividad antioxidante y su aumento u otros antioxidantes endógenos, como son la superóxido dismutasa, la vitamina E y la melatonina, entre otros, pueden moderar la descomposición por oxidación del surfactante exógeno.¹³³

3.7 Validez de la investigación

Se trata de una investigación sobre una enfermedad con baja incidencia por lo que se incluyeron un número reducido de pacientes, esto no impidió que se cumplieran la hipótesis y los objetivos propuestos. Se demostró que Surfacen® en combinación con el tratamiento convencional de oxigenación y ventilación mecánica es eficaz y seguro para tratar a niños con SDRA, lo que evidencia la validez interna de la investigación. El hecho de que el CECMED, después de evaluar toda la documentación generada en el ECC, aprobara como una nueva indicación terapéutica su uso en niños (Anexo 5), es muestra de la calidad, así como del rigor científico de las investigaciones clínicas que dieron lugar a la modificación del registro sanitario de Surfacen® y demuestra la validez externa del ensayo clínico.

3.8 Conclusiones del capítulo 3

o La incidencia del síndrome de dificultad respiratoria aguda en esta investigación mostró que los menores de cinco años fueron los más afectados y dentro de ellos los lactantes como grupo vulnerable. Las formas clínicas pulmonares y la sepsis ocuparon casi la totalidad de los pacientes incluidos. Las formas clínicas extrapulmonares tuvieron una pobre respuesta al tratamiento. El fallecimiento fue la causa de interrupción más frecuente en el grupo B.

o Las bajas dosis repetidas de Surfacen® combinado con el tratamiento convencional contribuyó a disminuir la mortalidad al día 28 y en general en los pacientes del grupo A.

o El esquema de tratamiento evaluado evidencia mejoría de la oxigenación en el grupo A ya que se logró estabilidad hemodinámica y de los parámetros ventilatorios, lo que se demuestra con resultados significativos en las variables SatO₂, FiO₂ y Cs, Peep e IO respectivamente. El comportamiento de los indicadores hospitalarios fue similar en ambos grupos de tratamiento.

o Surfacen® fue bien tolerado y seguro al notificarse un número reducido de eventos adversos y de complicaciones las cuales no guardaron relación causal con la administración del mismo sino con la enfermedad concomitante.

4. CONCLUSIONES

1. Existen particularidades en la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de síndrome de dificultad respiratoria aguda en niños. La terapia farmacológica a base de surfactante pulmonares combinados con el tratamiento convencional, constituye una alternativa terapéutica en esta entidad que aunque muestra baja incidencia posee elevada mortalidad.

2. El diseño metodológico permitió demostrar la validez interna y externa de la investigación. El hecho de que la agencia reguladora de Cuba, después de evaluar toda la documentación generada en el ensayo clínico controlado, aprobara como nueva indicación terapéutica su uso en niños, es muestra de la calidad y del rigor científico de las investigaciones clínicas que dieron lugar a la modificación del registro sanitario de Surfacen®.

3. El Surfacen® mostró su eficacia al contribuir a la disminución de la mortalidad en niños con síndrome de dificultad respiratoria aguda, mejoró los niveles de oxigenación representados en las variables gasométricas, ventilatorias y radiográficas, así como demostró ser bien tolerado y seguro al notificarse un número reducido de eventos adversos relacionados con su administración.

5. RECOMENDACIONES

1. Diseñar una investigación que permita evaluar en la práctica clínica habitual, la seguridad y efectividad de Surfacen® en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda en niños

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet[Internet]. 1967 Aug[citado 12 Ene 2016]; 2(7511): 319-23. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673667901687>
2. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis[Internet]. 1989 Sep[citado 12 Ene 2016]; 139(4): 1065. Disponible en: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm/138.3.720#.VyOpTZcg61s>
3. Garza Alatorre A, Hernández Rosales CD, Cantú Moreno D. Prevalencia del Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda en una unidad de cuidados intensivos pediátrica polivalente. Med Univ. 2012 Ene-Mar; 14(54):11-5.
4. Philippe J, Thomas NJ, Willson DF, E Simon, M Princess, K Robinder, et al. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. Consensus Recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatr Crit Care Med. 2015; 16 (5 Suppl 1): 428-39.
5. Rodríguez Moya VS, Rodríguez Tellez SD, Loret de Mola Bueno Y, Díaz Casañas E. Incidencia y mortalidad del síndrome de dificultad respiratoria aguda. AMC[Internet]. 2015 Jul[citado 12 Ene 2016]; 19 (3): 210-9.
6. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med[Internet].

1994 Mar[citado 12 Ene 2016]; 149 (3 Pt 1):818-24. Disponible en:

<http://www.ouhsc.edu/surgery/selectedreadings/Pulmonary/7509706.pdf>

7. López-Fernández Y, Martínez-de Azagra A, de la Oliva P, Modesto V, Sánchez JI, Parrilla J, et al. Pediatric Acute Lung Injury Epidemiology and Natural History Study: Incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome in children. Crit Care Med[Internet]. 2012 Dec[citado 12 Ene 2016];40(12):3238-45. Disponible en:

http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2012/12000/Pediatric_Acute_Lung_Injury_Epidemiology_and.17.aspx

8. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: definition, incidence and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatr Crit Care Med. 2015 Jun; 16 (5 Suppl 1): S23-40.

9. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA[Internet]. 2012[citado 27 Abr 2016] Jun; 307 (23): 2526-33. Disponible en:

<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleID=1160659>

10. Costa EL, Amato MB. The new definition for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: is there room for improvement? Curr Opin Crit Care[Internet]. 2013 Feb[citado 12 Ene 2016]; 19 (1): 16-23. Disponible en: http://journals.lww.com/cocriticalcare/Abstract/2013/02000/The_new_definition

http://journals.lww.com/cocriticalcare/Abstract/2013/02000/The_new_definition

[for acute lung injury and acute.4.aspx](http://journals.lww.com/cocriticalcare/Abstract/2013/02000/The_new_definition)

11. Dushianthan A, Grocott MPW, Postle AD, Cusack R. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Postgrad Med J*[Internet]. 2011 Sep[citado 12 Ene 2016]; 87(1031): 612-22. Disponible en:
https://www.researchgate.net/profile/Ahil_Dushianthan/publication/51192914_Acute_respiratory_distress_syndrome_and_acute_lung_injury/links/04ee8e126ca80798565bc7c9.pdf
12. Prabhakaran P. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Indian Pediatr*[Internet]. 2010 Oct[citado 12 Mar 2016]; 47(10): 861-8. Disponible en:
<http://www.indianpediatrics.net/oct2010/861.pdf>
13. Hu X, Qian S, Xu F, Huang B, Zhou D, Wang Y. Incidence, management and mortality of acute hypoxemic respiratory failure and acute respiratory distress syndrome from a prospective study of Chinese pediatric intensive care network. *Acta Paediatr*[Internet]. 2010 May[citado 12 Ene 2016]; 99(5):715-21. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2010.01685.x/full>
14. Thomas NJ, Jouved P, Willson DF. Acute Lung Injury in children-kids really aren't just "little adults". *Pediatr Crit Care Med*. 2013 May; 14 (4): 429-32.
15. Walkey AJ, Summer R, Ho Y, Alkana P. Acute respiratory distress syndrome: epidemiology and management approaches. *Clin Epidemiol*[Internet]. 2012

Jul[citado 12 Ene 2016]; 4: 159-69. Disponible en:

https://www.researchgate.net/profile/Allan_Walkey/publication/230620994_Acute_respiratory_distress_syndrome_epidemiology_and_management_approaches/links/02e7e5288e8ccc433f000000.pdf

16. Santa Cruz R, Rojas JI, Heredia R, Ciapponi A. High versus low positive endexpiratory

pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients

with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Cochrane

Database Syst Rev[Internet]. 2013 Jun[citado 27 Abr 2016]; 6: [aprox. 9 p.].

Disponible en:

https://www.researchgate.net/profile/Roberto_Santa_Cruz/publication/237060500_High_vs_low_positive_end-expiratory_pressure_PEEP_levels_for_mechanically_ventilated_adult_patients_with_acute_lung_injury_and_acute_respiratory_distress_syndrome/links/564f079108ae1ef9296e2ee3.pdf

17. Rittayamai N, Brochard L. Recent advances in mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. Eur Respir Rev[Internet]. 2015 Mar[citado 27 Abr 2016]; 24 (135): 132-40. Disponible en:

<http://err.ersjournals.com/content/24/135/132.full>

18. Ramanathan R. Surfactants in the management of respiratory distress syndrome in extremely premature infants. J Pediatr Pharmacol Ther[Internet].

2006 Jul[citado 27 Abr 2016];11 (3):132-44. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3468090/pdf/i1551-6776-11-3-132.pdf>

19. Seger N, Soll RF. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Ver[Internet]. 2009 Apr 15[citado 27 Abr 2016];(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

https://www.nichd.nih.gov/cochrane_data/segern_01/segern_01.html.

20. Soll RF, Özek E. Multiple versus single doses natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Ver[Internet]. 2009 Jan[citado 27 Abr 2016];21(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en:

http://summaries.cochrane.org/CD000141/NEONATAL_multiple-vs.-singledoses-of-exogenous-surfactant-for-the-prevention-or-treatment-of-neonatalrespiratory-distress-syndrome

21. Willson DF, Jin Hua J, Bauman LA, Zaritsky A, Craft H, Dockery K, et al. Calf lung surfactant extract in acute hypoxemic respiratory failure in children. Crit Care Med[Internet]. 1996[citado 27 Abr 2016];24:1316–22. Disponible en:

http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1996/08000/Calf_s_lung_surfactant_extract_in_acute_hypoxemic.8.aspx

22. Willson DF, Zaritsky A, Bauman LA, Dockery K, James RL, Conrad D, et al. Instillation of calf lung surfactant extract (calfactant®) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. Crit Care Med[Internet]. 1999[citado 27 Abr 2016];27:188–95. Disponible en:

http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1999/01000/Instillation_of_calf_lung_surfactant_

23. Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, Bauman LA, DiCarlo JV, Pon S, et al. Effect of exogenous surfactant (Calfactant[®]) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*[Internet]. 2005[citado 27 Abr 2016]; 293 (4): 470–6. Disponible en:

<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=200218&resultclick=1>

24. Spragg RG, Lewis JF, Wurst W, Hafner D, Bauman RP, Wewers MD, et al. Treatment of acute respiratory distress syndrome with recombinant surfactant protein C surfactant. *Am J Respir Crit Care Med*[Internet]. 2003[citado 27 Abr 2016];167(11):1562-6. Disponible en:

<http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200207-782OC>

25. Salvesen B, Curstedt T, Mollnes TE, Saugstad OD. Effects of natural versus synthetic surfactant with SP-B and SP-C analogs in a porcine model of meconium aspiration syndrome. *Neonatology*[Internet]. 2014[citado 27 Abr 2016];105(2):128-35. Disponible en:

<http://www.karger.com/Article/Abstract/356065>

26. Soll R, Özek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Sys Rev*[Internet]. 2010 Jan[citado 27 Abr 2016];(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001079.pub2/abstract;jsessionid=BEE5000EB76E6B2BA1CD21575AE3F612.f04t04>

27. Thomas NJ, Guardia CG, Moya FR, Cheifetz IM, Markovitz B, Cruces P, et al. A pilot, randomized, controlled clinical trial of lucinactant□, a peptidecontaining synthetic surfactant, in infants with acute hypoxemic respiratoryfailure. *Pediatr Crit Care Med*[Internet]. 2012 Nov[citado 27 Abr 2016]; 13(6):646-53. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Pablo_Cruces/publication/229082114_A_pilot_randomized_controlled_clinical_trial_of_lucinactant_a_peptidecontaining_synthetic_surfactant_in_infants_with_acute_hypoxemic_respirator_y_failure/links/00b49524862702cb76000000.pdf
28. Barrese Pérez Y, Hidalgo Sanchez AO, Albuerne Ávila Y, Uranga Piña R, Diaz Casañas E, Fernandez Limia O. Surfactante pulmonar exógeno en adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Neumol Cir Torax*. [Internet]. 2015 Jul/Sep[citado 27 Abr 2016]; 74(3):172-8. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462015000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
29. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Özék E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2010 update. *Neonatology*. 2010 Jun[citado 27 Abr 2016]; 97(4): 402-17. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/Abstract/297773>
30. Colectivo de autores. *Neonatología. Diagnóstico y tratamiento*. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2012.

31. Walmrath D, Grimminger F, Pappert D, Knothe C, Obertacke U, et al. Bronchoscopic administration of bovine natural surfactant in ARDS and septic shock: impact on gas exchange and haemodynamics. *Eur Respir J*[Internet]. 2002 May[citado 27 Abr 2016]; 19 (5): 805–10. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/content/19/5/805.full>
32. Manzanares Tapia D, Díaz Casañas E, Alfonso Lorenzo WC, Escobar Medina AC, Colomé Dagnesses H, Muñoz Pérez MC, et al. Surfactante pulmonar natural de origen porcino. Patente de la República de Cuba A61K 35/42. Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria. 1997.
33. Blanco-Hidalgo O, Beltrán-Núñez A, González-Rodríguez D, Sánchez-Calero J, Fernández-Limia O, Faure-García R, et al. Some Anti- Inflammatory Properties of a Natural Pulmonary Surfactan: SURFACEN®. *ACP*. 2000; 9: 201-3.
34. 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*[Internet]. 2005[citado 27 Abr 2016]; 22: 279-81. Disponible en: <http://elfosscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%20Apl/2005/22/4/BA002204OC279-281.pdf>
35. Blanco-Hidalgo O, Cruz-Rodríguez A, Ospina-Ramírez OL, López-Rodríguez E, Vázquez-Martínez L, Pérez-Gil J. Interfacial behavior and structural properties of a clinical lung surfactant from porcine source. *Biochim Biophys Acta*[Internet]. 2012

Nov[citado 27 Abr 2016];1818 (11): 2756-66. Disponible

en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273612002210>

36. Moreno Vásquez O, Lee López M, Domínguez Dieppa F, Pascual López MA, Alonso Abad AI, Jiménez Rivero G et al. Estudio de la eficacia del Surfacen□ en el distress respiratorio del recién nacido. Rev Cubana Pediatr[Internet].1999[citado 27 Abr 2016]; 71(2): 60-71. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75311999000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es

37. Acosta Díaz R, Arronte Millo J, Cabrera Domínguez N. Evaluación del Surfacen□ en el síndrome de dificultad respiratoria del prematuro. Rev Cubana Pediatr[Internet]. 2000[citado 27 Abr 2016]; 72(4):[aprox. 9 p.].Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312000000400009&lng=es&nrm=iso&tlng=es

38. Sanchez Mendiola M, Martínez Natera OC, Herrera Maldonado N, Ortega Arroyo J. Estudio controlado del tratamiento de la enfermedad de membrana hialina del recién nacido pretérmino con surfactante pulmonar exógeno (porcino vs bovino). Gac Méd Mex[Internet]. 2005[citado 27 Abr 2016];141(4):267-71. Disponible en:

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0016-38132005000400003&script=sci_arttext&tlng=pt

39. 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, Cuba: ECIMED; 2000 [citado 27 Abr 2016]: [aprox. 10 pantallas]. Disponible en:

http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Dir_BPC.pdf.

40. Lyrene RK, Truog WE. Adult respiratory distress syndrome in a pediatric intensive care unit: Predisposing conditions, clinical course, and outcome. *Pediatrics*[Internet]. 1981 Jun[citado 27 Abr 2016]; 67 (6): 790–5. Disponible en:

<http://pediatrics.aappublications.org/content/67/6/790.short>

41. Zimmerman JJ, Akhtar SR, Caldwell E, Rubenfeld GD. Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics*[Internet]. 2009 Jul[citado 27 Abr 2016];124(1):87–95. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/124/1/87.short>

42. Bindl L, Dresbach K, Lentze MJ. Incidence of acute respiratory distress syndrome in German children and adolescents: a population-based study. *Crit Care Med*[Internet]. 2005 Jan[citado 27 Abr 2016];33(1):209–312. Disponible en:

http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2005/01000/Incidence_of_acute_respiratory_distress_syndrome.31.aspx

43. Erickson S, Schibler A, Numa A, Nuthall G, Yung M, Pascoe E, et al. Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med*[Internet]. 2007 Jul[citado 27 Abr 2016];8(4):317–23. Disponible

en:http://journals.lww.com/pccmjournal/Abstract/2007/07000/Acute_lung_injury_in_pediatric_intensive_care_in.1.aspx

44. Flori H, Dahmer MK, Sapru A, Quasney MW. Comorbidities and assessment of severity of pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care*. 2015 Jun; 16: (5 Suppl 1): S41-50.

45. Spragg RG, Lewis JF, Walmrath H-D, Johannigman J, Bellingan G, Laterre PF, et al. Effect of Recombinant Surfactant Protein C-Based Surfactant on the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*[Internet]. 2004 Aug[citado 27 Abr 2016];351(9):884-92. Disponible en: <http://discovery.ucl.ac.uk/8024/1/8024.pdf>

46. Mok YH, Lee JH, Rehder KJ, Turner DA. Adjunctive treatments in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Expert Rev Respir Med*[Internet]. 2014 Aug[citado 27 Abr 2016];13:1-14. Disponible en:

<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/17476348.2014.948854>

47. Li Y, Wang O, Chen H, Gao HM, Zhou T, Quian SY. Epidemiological feature and risk factor, analysis of children with acute lung injury. *World J Pediatr*[Internet]. 2012 Feb[citado 27 Abr 2016]; 8 (1): 43-6. Disponible en:

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12519-012-0334-8>

48. Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Nájera L, Ferguson ND, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med*[Internet]. 2004 Sep[citado 27 Abr 2016]; 141 (6): 440-5. Disponible en:

https://www.researchgate.net/profile/Niall_Ferguson/publication/8332494_Comparison_of_clinical_criteria_for_the_acute_respiratory_distress_syndrome_with_autopsy_findings/links/004635168343f05052000000.pdf

49. Gajic O, Frutos-Vivar F, Esteban A, Hubmayr RD, Anzueto A. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*[Internet]. 2005 Jul[citado 27 Abr 2016];31(7):922-6. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00134-005-2625-1>

50. Caballero López A. Ventilación artificial. Conceptos básicos. En: Caballero López A, Hernández H, editores. *Terapia Intensiva*. La Habana: Ciencias Médicas; 1988. p. 467-36.

51. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol*[Internet]. 2011 Feb[citado 27 Abr 2016]; 6:147–63. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3108259/>

52. Afshari A, Brok J, Moller AM, Wettersley J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in adults and children: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anesth Analg*. 2011 Jun; 112 (6):1411–21.

53. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusión-related acute lung injury. *Transfusion*[Internet]. 1985 Nov- Dic[citado 27 Abr 2016];25(6):573-7. Disponible en:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1537->

[2995.1985.25686071434.x/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1537-2995.1985.25686071434.x/abstract)

54. Moss M, Goodman PL, Heinig M, Barkin S, Ackerson L, Parsons PE. Establishing the relative accuracy of three new definition of the adult respiratory distress syndrome.

Crit Care Med[Internet]. 1995 Oct[citado 27 Abr 2016];23(10):1629-37. Disponible an:

http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1995/10000/Establishing_the_rel

[ative_accuracy_of_three_new.6.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1995/10000/Establishing_the_relative_accuracy_of_three_new.6.aspx)

55. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Fernández- Segoviano P, Aramburu JA, Nájera L, et al. Acute respiratory distress syndrome: Underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med*[Internet]. 2005 Oct[citado 27 Abr 2016];33 (10): 2228-34. Disponible en:

https://www.researchgate.net/profile/Fernando_Frutos-

[Vivar/publication/7551249_Acute_respiratory_distress_syndrome_underreco](https://www.researchgate.net/profile/Fernando_Frutos-Vivar/publication/7551249_Acute_respiratory_distress_syndrome_underreco)

[gnition_by_clinicians_and_diagnostic_accuracy_of_three_clinical_definitions/l](https://www.researchgate.net/profile/Fernando_Frutos-Vivar/publication/7551249_Acute_respiratory_distress_syndrome_underreco)

[inks/00b7d53a2b693a7011000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Fernando_Frutos-Vivar/publication/7551249_Acute_respiratory_distress_syndrome_underreco)

56. Ferguson ND, Kacmarek RM, Chiche JD, Singh JM, Hallett DC, Mehta S, et al. Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: influence on

enrollment in a clinical trial. *Intensive Care Med*[Internet]. 2004 Jun[citado 27 Abr 2016];30(6):1111-16. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00134-004-2163-2>

57. Colón Peña CA, Lutz Peña JR. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *Rev Colomb Neumol*. 2013; 24 (4): 216-20.

58. Hodgson CL, Tuxen DV, Davies AR, Bailey MJ, Higgins AM, Holland AE, et al. A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*[Internet]. 2011[citado 27 Abr 2016];15(3):R133. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/cc10249.pdf>

59. García Fernández J, Canfrán S, Gómez de Segura IA, Suarez-Sipmann F, Aguado D, Hedenstierna G. Pressure safety range of barotrauma with lung recruitment manoeuvres. *Eur J Anaesthesiol*[Internet]. 2013 Sep[citado 27 Abr 2016];30(9):567–74. Disponible en:

http://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Abstract/2013/09000/Pressure_safety_range_of_barotrauma_with_lung.9.aspx

60. Tortorolo L, Genovese O, Picconi E, Piastra M, Conti G. Exogenous Surfactant Treatment in Children with ARDS. *SIGNA VITAE*. 2013; 8(2): 9 –14.

61. Johnson ER, Matthay MA. Acute lung injury: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*[Internet]. 2010 Aug[citado 27 Abr 2016];23(4):243-52. Disponible en:

<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jamp.2009.0775>

62. Willson DF, Notter RH. The future of exogenous surfactant therapy. *Resp Care*[Internet]. 2011 Sep[citado 27 br 2016]; 56(9): 1369-88. Disponible en: <http://rc.rcjournal.com/content/56/9/1369.full.html>
63. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe t. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet*[Internet]. 1980 Jan[citado 27 Abr 2016];1(8159):55–9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067368090489464>. Halliday HL. Surfactant: past, present and future. *J Perinatol*[Internet]. 2008[citado 27 Abr 2016];28:547-56. Disponible en: <http://www.nature.com/jp/journal/v28/n1s/full/jp200850a.html>
65. Gargano G, Braibanti S. Lung recruitment strategy and surfactant in delivery room. *Acta Biomed*[Internet]. 2014 Jun[citado 27 Abr 2016];85(1):7-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24957339>
66. Kuo HT, Lin HC, Tsai CH, Chouc IC, Yeh TF. A follow-up study of preterm infants given budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr*[Internet]. 2010 Abr[citado 27 abr 2016];156(4):537–41. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347609010993>
67. Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2001[citado 27 Abr 2016];(2):CD000144. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000144/full>

68. Speer C, Sweet DG, Halliday HL. Surfactant therapy: past, present and future. *Earl Hum Dev*[Internet]. 2013[citado 27 Abr 2016]; 89S1: S22–S24. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23809343>

69. Singh N, Hawley KL, Viswanathan K. Efficacy of porcine versus bovine surfactants for preterm newborns with respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*[Internet]. 2011 Dec[citado 27 Abr 2016];128(6):1588–95. Disponible en:

<http://pediatrics.aappublications.org/content/128/6/e1588.full.html>

70. Pfister RH, Soll RF, Wiswell TE. Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2007 Oct[citado 27 Abr

2016];(4):CD006069. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636826>

71. Pfister RH, Soll RF, Wiswell TE. Protein-containing synthetic surfactant versus protein-free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*[Interet]. 2009 Oct[citado 27 Abr

2016];(4):CD006180. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821357>

72. Jordan BK, Donn SM. Lucinactant for the prevention of respiratory distress syndrome in premature infants. *Expert Rev Clin Pharmacol*[Internet]. 2013

Mar[citado 27 Abr 2016];6(2):115-21. Disponible en:

<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/ecp.12.80>

73. Hidalgo A, Cruz A, Pérez Gil J. Barrier or carrier? Pulmonary surfactant and drug delivery. Eur J Pharm Biopharm[Internet]. 2015[citado 27 Abr

2016]:[aprox. 9 p.]. Disponible en:

[https://www.researchgate.net/profile/Jesus_Perez-](https://www.researchgate.net/profile/Jesus_Perez-Gil/publication/272753288_Barrier_or_carrier_Pulmonary_surfactant_and_drug_delivery/links/55a9270608ae481aa7f978c8.pdf)

[Gil/publication/272753288_Barrier_or_carrier_Pulmonary_surfactant_and_drug_delivery/links/55a9270608ae481aa7f978c8.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Jesus_Perez-Gil/publication/272753288_Barrier_or_carrier_Pulmonary_surfactant_and_drug_delivery/links/55a9270608ae481aa7f978c8.pdf)

74. Ríos Meléndez NA, Garza Alatorre A. Uso del surfactante en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en pediatría. Rev Med Univ. 2011; 13

(50): 37-40. 75. Marrero Miragaya, MC. Estrategia de desarrollo clínico para la evaluación de

eficacia y seguridad de la estreptoquinasa en Cuba[Internet]. 2012. La Habana:Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos[citado 12 Sep 2014]:[aprox. 12 pantallas].

Disponible en:

<http://tesis.repo.sld.cu/694/1/TESIS-ETE-SKR-final.pdf>

76. Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, Quan H, Guyatt GH. The reporting of methodological factor in randomized controlled trial and the association with a journal policy to promote adherence to the Consolidated Standards of Reporting Trial

(CONSORT). Control Clin Trials[Internet]. 2012[citado 27 Abr

2016];23:380-8. Disponible en:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197245602002143>

77. Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Regulación No. 45-2007.

Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos. 2007 □ fecha de acceso de agosto de 2014 □ Disponible en:

http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg_45-7_requerimientos_para_la_notificacion_y_el_reporte_de_eventos_adversos_graves_e_inesperados_en_los_ensayos_clinicos_0.pdf.

78. Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Regulación No. 21-2008.

Requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos. 2008 □ fecha de acceso agosto de 2014 □ Disponible en:

http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_21-08.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D9

79. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Junio 1964.

Enmendada por la 64a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre

2013. □ fecha de acceso 8 de agosto de 2014 □ Disponible en:

<http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>

80. CPMP/EWP/504/97. Committee for proprietary medicinal products. Points to consider on clinical investigation of medicinal products in the treatment of patients with acute respiratory distress syndrome. 1997 Oct.

81. Dahlem P, van Aalderen WM, Bos AP. Pediatric acute lung injury. *Paediatr Respir Rev*[Internet]. 2009 [citado 19 Ag 2011]; 123 (1):89-96. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/123/1/89.full>
82. Chetan G, Rathisharmila R, Narayanan P, Mahadevan S. Acute respiratory distress syndrome in pediatric intensive care unit. *Indian J Pediatr*[Internet]. 2009 Oct[citado 19 Ag 2011]; 76(10): 1013-6. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12098-009-0215-x>
83. Suresh GK, Soll RF. Pharmacologic Adjuncts II: Exogenous Surfactants. En: Goldsmith J, Karotkin E. *Assisted ventilation of the neonate*. United States of América: Saunders- Elsevier Inc.; 2011. p 371- 88.
84. Willson DF, Truwit JD, Conaway MR, Traul CS, Egan EE. The Adult Cafactant® in Acute Respiratory Distress Syndrome Trial. *Chest*[Internet] 2015[citado 27 Abr 2016];. 148(2): 356-64. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215503310>
85. Kesecioglu J, Beale R, Stewart TE, Findlay GP, Rouby JJ, Holzapfel L, et al. Exogenous natural surfactant for treatment of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*[Internet]. 2009 Nov[citado 12 Ene 2016];180:989-94. Disponible en: <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200812-1955OC>
86. Halbertsma FJJ, Vaneker M, van der Hoeven JG. Use of recruitment maneuvers during mechanical ventilation in pediatric and neonatal intensive care units in the

Netherlands. Intensive Care Med[Internet]. 2007 Sep[citado

12 Ene 2016];33:1673–74. Disponible en:

https://www.researchgate.net/profile/Feico_Halbertsma/publication/6396045_Use_of_recruitment_maneuvers_during_mechanical_ventilation_in_pediatric_and_neonatal_intensive_care_units_in_the_Netherlands/links/554c72580cf29f836c991c37.pdf#page=90

87. Sharif N, Irfan M, Hussain J, Khan J. Factors associated within 28 days inhospital mortality of patients with acute respiratory distress syndrome.

Biomed Res Int[Internet]. 2013 Jun[citado 2 Ene 201];2013:547-64.

Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2013/564547.pdf>

88. Hong XY, Kong XY, Zhou GX, Liu YH, Yang XY, Feng ZC. Effects of pulmonary surfactant in treatment of acute lung injury after cardiac surgery in infants. Zhonghua Er Ke Za Zhi[Internet]. 2012 Mar[citado 12 Ene 2016]; 50

(3): 193-6. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/2280120089>. Wong JJ,

Loh TF, Testoni D, Yeo JG, Mok YH, Lee JH. Epidemiology of pediatric acute respiratory distress syndrome in singapore: risk factors and predictive respiratory indices for mortality. Front Pediatrics[Internet]. 2014 Jul[citado 12 Ene 2016];2:78.

Disponible en:

https://www.researchgate.net/profile/Jan_Hau_Lee2/publication/264799212_Epidemiology_of_pediatric_acute_respiratory_distress_syndrome_in_singapore_risk_factors_and_predictive_respiratory_indices_for_mortality/links/547f1b640cf2de80e7cc755d.pdf

90. Raghavendran K, Willson D, Notter RH. Surfactant Therapy of ALI and ARDS. Crit Care Clin[Internet]. 2011 July 1[citado 12 Ene 2016]; 27(3): 525–59. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3153076/>
91. Zhu YF, Xu F, Lu XL, Wang Y, Chen JL, Chao JX, et al. Mortality and morbidity of acute hypoxemic respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in infants and young children. Chin Med J Engl. 2012 Jul; 125 (13): 2265–71.
92. De Luca D, Piastra M, Chidini G, Tissieres P, Calderini E, Essouri S, et al. The use of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome during infancy and early childhood: multicenter evaluation and expert consensus. Intensive Care Med[Internet]. 2013 Dec[citado 12 Ene 2016]; 39 (12): 2083–91. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00134-013-3110-x/fulltext.html?view=classic>
93. Agarwal R, Srinivas R, Nath A, Jindal SK. Is the mortality higher in the pulmonary vs the extrapulmonary ARDS? A metaanalysis. Chest[Internet]. 2008 Jun[citado 12 Ene 2016];133(6):1463-73. Disponible en: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1085876>
94. Cortés I, Peñuelas O, Esteban A. Acute respiratory distress syndrome: evaluation and management. Minerva Anesthesiol[Internet]. 2012 Mar[citado 12 Ene 2016];78(3):343-57. Disponible en: <http://www.eoeict.org/uploads/1/0/9/4/10949821/r02y2012n03a0343.pdf>

95. Hermon MM, Golej J, Burda G, Boigner H, Stoll E, Vergesslich K, et al.

Surfactant therapy in infants and children: three years experience in a pediatric intensive care unit. Shock[Internet]. 2002 Apr[citado 12 Ene 2016]; 17(4):247–51. Disponible en:

https://www.researchgate.net/profile/Michael_Hermon/publication/11412022_Surfactant_therapy_in_infants_and_children_three_years_experience_in_a_pediatic_intensive_care_unit/links/54aa8a9f0cf2ce2df6689e19.pdf

96. Mendoza Saltos M. Surfactante para la insuficiencia respiratoria aguda en niños. Revisión Sistemática, Abril 17, 2013. Disponible en:

<http://ensayoscientificos.com/?p=48>

97. Willson DF, Thomas NJ, Tamburro R, Truemper R, Truwit J, Conaway M, et al.

Pediatric Calfactant in acute respiratory distress syndrome trial. Pediatr Crit Care Med[Internet]. 2013 Sep[citado 12 Ene 2016];14(7):657-65. Disponible en:

<http://www.intensivo.sochipe.cl/subidos/catalogo3/Calfactante%20en%20SD>

RA%20PCCM%202013.pdf98. Potapov AL, Novikov NI, Tumanskii VA, Babanin AA.

Surfactant replacement

therapy increases life-span of patients with acute respiratory distress syndrome. Klin

Khkir[Internet]. 2013 Feb[citado 12 Ene 2016];(2):57-9. Disponible en:

<http://europepmc.org/abstract/med/23705485>

99. Cai J, Su Z, Zhou Y, Shi Z, Xu Z, Liu J, et al. Beneficial effect of exogenous surfactant in infants suffering acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery.

Eur J Cardiothorac Surg[Internet]. 2011 Sep[citado 12 Ene 2016];40(3):557-62.

Disponible en:

<https://ejcts.oxfordjournals.org/content/40/3/557.full>

100. Marraro GA, Chen C, Piga MA, Qian Y, Spada C, Genovese U. Acute respiratory distress syndrome in the pediatric age: an update on advanced treatment. Chin J

Contemp Pediatr[Internet]. 2014 May[citado 12 Ene 2016]; 16 (5): 437- 47. Disponible

en: [http://www.cjcp.org/CN/abstract/html/2014-5-](http://www.cjcp.org/CN/abstract/html/2014-5-437.htm)

437.htm

101. Walsh BK, Daigle B, DiBlasi RM, Restrepo RD. AARC Clinical Practice Guideline.

Surfactant Replacement Therapy: 2013. Respir Care[Internet]. 2013 Feb[citado 12 Ene 2016];58(2):367–75. Disponible en:

https://www.researchgate.net/profile/Brian_Walsh8/publication/235381146_A

ARC_Clinical_Practice_Guideline._Surfactant_Replacement_Therapy_2013/li

nks/00b7d529b741864f01000000.pdf

102. Zhang LN, Sun JP, Xue XY, Wang JX. Exogenous pulmonary surfactant for

acute respiratory distress syndrome in adults: A systematic review and metaanalysis.

Exp Ther Med[Internet]. 2013 Jan[citado 12 Ene 2016]; 5(1): 237–

42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3524286/>

103. Shah S. Exogenous surfactant: intubated present, nebulized future? World J Pediatr[Internet]. 2011 Feb[citado 12 Ene 2016]; 7(1): 11-5. Disponible en:

http://wjpcch.com/article.asp?article_id=428

104. Lewis JF, Veldhuizen RA. Factors influencing efficacy of exogenous surfactant in acute lung injury. Biol Neonate[Internet]. 1995[citado 12 Ene 2016];67(Suppl-1):48-60.

Disponible en:

<http://www.karger.com/Article/Abstract/244206>

105. Lopez-Herce J, de Lucas N, Carrillo A, Bustinza A, Moral R. Surfactant treatment for acute respiratory distress syndrome. Arch Dis Child[Internet]. 1999 Mar[citado 12 ne 2016];80(3):248-52. Disponible en:

<http://adc.bmj.com/content/80/3/248.full.html>

106. Tsangaris I, Galiatsou E, Kostanti E, Nakos G. The effect of exogenous surfactant in patients with lung contusions and acute lung injury. Intensive Care Med[Internet].

2007 May[citado 12 Ene 2016];33 (5): 851-5. Disponible en:

<http://link.springer.com/article/10.1007/s00134-007-0597-z>

107. Fouzas S, Priftis KN. Pulse oximetry in pediatric practice.

Pediatrics[Internet]. 2011 Oct[citado 12 Ene 2016];128(4):740-52. Disponible en:

<http://pediatrics.aappublications.org/content/128/4/740.full.html>

108. Guerin C, Debord S, Leray V, Delannoy B, Bayle F, Bourdin G. Efficacy and safety of recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome. Annals of

Intensive Care. 2011, 1:9. Disponible en:

<http://www.annalsofintensivecare.com/content/1/1/9>

109. Villar Hernández J, Blanco J, Añón JM, Santos Bouza M, Blanch L, Ambrós A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med*[Internet]. 2011 Dic[citado 12 Ene 2016];37(12):1932–41. Disponible en:

<https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.springer-11f8eade-ab69-3b98-890c-b1a5d8712c90>

110. Rimensberger PC, Cheifetz IM. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference *Pediatr Crit Care Med*. 2015; Jun 16: (5 Suppl 1): S51-60.

111. Cruces P, Donoso A, Valenzuela J, Díaz F. Respiratory and hemodynamic effects of a stepwise lung recruitment maneuver in pediatric ARDS: a feasibility study. *Pediatr Pulmonol*[Internet]. 2013 Nov[citado 12 Ene 2016]; 48(11):1135–43. Disponible en:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.22729/full>

112. Pintado MC, de Pablo R. Aplicación individualizada de la presión positiva al final de la espiración en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo. *Med Intensiva*[Internet]. 2014 Nov[citado 12 Ene 2016]; 38(8):498- 501. Disponible en:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210569113002544>

113. Keenan JC, Dries DJ. PEEP titration: New horizons. *Respir Care*[Internet].

2013 Sep[citado 27 Abr 2016];58(9):1552-4. Disponible en:

<http://rc.rcjournal.com/content/58/9/1552.short>

114. Rahavendran K, Napolitano LM. ALI and ARDS: Challenges and Advances. Crit Care Clin[Internet]. 2011 Jul[citado 27 Abr 2016];27 (3): 429-37.

Disponibile en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3173767/>

115. Seeley EJ, McAuley DF, Eisner M, Miletin M, Zhuo H, Matthay MA, et al.

Decreased respiratory system compliance on the sixth day of mechanical ventilation is a predictor of death in patients with established acute lung injury. Respir Res[Internet].

2011 Abr[citado 27 Abr 2016];12: 52. Disponible en:

<http://link.springer.com/article/10.1186/1465-9921-12-52>

116. Grasso S, Terragni P, Birocco A, Urbino R, del Sorbo L, Filippini C, et al.

ECMO criteria for influenza A (H1N1)-associated ARDS: Role of transpulmonary pressure. Intensive Care Med[Internet]. 2012 Mar[citado 27 Abr 2016];38(3):395-403.

Disponibile en:

[https://aperto.unito.it/retrieve/handle/2318/98291/14934/ICM%202012ECMO%20CRITERIA%20FOR%20INFLUENZA%20A%20\(H1N1\)%20%20.pdf](https://aperto.unito.it/retrieve/handle/2318/98291/14934/ICM%202012ECMO%20CRITERIA%20FOR%20INFLUENZA%20A%20(H1N1)%20%20.pdf)

117. Rappaport SH, Shpiner R, Yoshihara G, Wright J, Chang P, Abraham E.

Randomized, prospective trial of pressure-limited versus volume-controlled

ventilation in severe respiratory failure. Crit Care Med[Internet]. 1994 Jan[citado 27 Abr

2016];22(1):22-32. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8124968>

118. Emeriaud G, Newth CJ. Monitoring of children with pediatric acute respiratory

distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus

Conference. Pediatr Crit Care Med. 2015 Jun; 16 (5 Suppl1): S86-101.

119. Rodríguez-Moya VS, Prince-Martínez I, Loret de Mola Bueno Y, Díaz- Casañas E.

Uso de surfactante exógeno en un caso pediátrico de insuficiencia respiratoria aguda

hipoxémica. Presentación de un caso. AMC[Internet]. 2014[citado 27 Abr

2016];18(1):100-9. Disponible en:

<http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025->

[02552014000100011&script=sci_arttext&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552014000100011&script=sci_arttext&tlng=en)

120. Rodríguez-Moya VS, Quiroz-Viqueira O, Oliva de Céspedes CM, Díaz- Casañas

E. Surfactante exógeno como tratamiento de la atelectasia pulmonar masiva.

AMC[Internet]. 2015[citado 27 Abr 2016];19(4):374-80.

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-

[02552015000400009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000400009)

121. Valentine SL, Nadkardi VM, Curley MA. Nonpulmonary treatment for pediatric

acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury

Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015 Jun; 16(5 Suppl 1): S73-85.

122. Gutiérrez Muñoz F. Ventilación mecánica. *Acta Méd Peruana*[Internet]. 2011

Abr[citado 27 Abr 2016];28(2):87-104. Disponible en:

<http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=s1728->

[59172011000200006&script=sci_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=s1728-59172011000200006&script=sci_arttext)

123. Duffett M, Choong K, Ng V, Randolph A, Cook DJ. Surfactant therapy for acute

respiratory failure in children: a systematic review and meta-analysis. *Critical*

Care[Internet]. 2007 Jun[citado 37 Abr 2016];11(3): R66. Disponible en:

<http://www.biomedcentral.com/1364-8535/11/R66>

124. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. Arch Intern Med[Internet]. 2004 May[citado 27 Abr 2016];164(9):963-8. Disponible en:

<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=216994&resultclick=1>

125. Candaes Arafet LA, Reyes González E, Vázquez Vázquez L, Davas Santana RS. Neumonía adquirida en la comunidad. Su caracterización en la Unidad de Cuidados intensivos. Rev Cub Med Int Emerg 2008; 7(3): 1210-25.

Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol7_3_08/mie07308.htm

126. Thomas NJ, Hollenbeak CS, Lucking SE, Willson DF. Cost-effectiveness of exogenous surfactant therapy in pediatric patients with acute hypoxemic respiratory failure. Pediatr Crit Care Med[Internet]. 2005 Mar[citado 27 Abr 2016];6(2):160-5.

Disponible en:

http://journals.lww.com/pccmjournal/Abstract/2005/03000/Cost_effectiveness_of_exogenous_surfactant_therapy.8.aspx

127. Tamburro RF, Kneyber MC. Pulmonary specific ancillary treatment for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatr Crit Care Med. 2015 Jun; 16 (5 Suppl 1): S61-72.

128. Sapru A, Flori H, Quasney MW, Dahmer MK. Pathobiology of Acute Respiratory Distress Syndrome. Pediatr Crit Care Med. 2015 Jun; 16 (5 Suppl 1): S6-22.

129. Wilson DF, Chess PR, Notter RH. Surfactant for pediatric acute lung injury. *Pediatr Clin North Am*[Internet]. 2008 Jun[citado 27 Abr 2016];55(3):545-75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4275446/>
130. Willson DF, Thomas NJ. Surfactant composition and biophysical properties are important in clinical studies. *Am J Respir Crit Care Med*[Internet]. 2010[citado 27 Abr 2016];181(7):762. Disponible en: <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm.181.7.762a>
131. Barrese Pérez Y, Hidalgo Sanchez AO, Albuerne Ávila Y, Uranga Piña R, Díaz Casañas E, Fernandez Limia O. Seguridad del tratamiento con surfactante pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria aguda en adultos. *Rev. Arch Med Camagüey*[Internet]. 2015[citado 27 Abr 2016]; 19(6): 551-58. Disponible en: <http://www.revistaamc.sld.cu/index.php/amc/issue/view/88>
132. Lopez Saudidet I, Maskin LP, Rodríguez PO, Bonelli I, Setten M, Valentini R. Mortalidad en pacientes con síndrome de distress respiratorio Med Intensiva[Internet]. 2015 Dic[citado 27 Abr 2016]; 30. Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es/mortalidad-pacientes-con-sindromedistress/avance/S0210569115002429/>
133. Dushianthan A, Cusack R, Goss V, Postle AD, Grocott MP. Clinical review: Exogenous surfactant therapy for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome-where do we go from here? *Crit Care*[Internet]. 2012 Nov[citado 27 Abr 016];16(6):238. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/cc11512.pdf>



*"Evaluación de la eficacia y seguridad del SURFACEN en el
tratamiento del Síndrome de Distress Respiratorio Agudo en edades
pediátricas"*

Versión Final/ Julio 2008

Calle 200 e/ 19 y 21. Atabey

Playa, C. Habana

Teléfonos: 271-7345, 271-7397

Fax: 271-8935

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACION EN LA INVESTIGACION

HOJA DE INFORMACIÓN

Ensayo Clínico: *"Evaluación de la eficacia y seguridad del SURFACEN en el
tratamiento del Síndrome de Distress Respiratorio Agudo en edades pediátricas"*

Patrocinador: Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA)

Coordinador: Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC)

Información al Familiar

Al brindarle esta información le solicitamos su consentimiento para que su hijo participe en una investigación. Ud. tiene el derecho de conocer todo lo relacionado con la misma de modo que pueda decidir si acepta o no la participación de su hijo en este estudio y, en caso de estar de acuerdo, debe firmar la última hoja de este documento.

Si al leer esta información no entiende alguna palabra o se le presenta alguna duda, por favor, pídale al médico que explique y aclare todas sus interrogantes hasta que UD

comprenda, así mismo, puede tomarse todo el tiempo que estime conveniente para decidirla participación de su hijo en este estudio.

¿A quién llamar en caso de necesidad?

Nombre Función Localización

Dra. María del C. Machado Lubián Esp. de 2do grado en Pediatría. Dirección del PAMI.
MINSAP

Dr. Valentin Santiago Rodriguez Moya. Investigador Principal. Hospital Dr. Eduardo Agramonte Piña

Propósito del estudio

Con esta investigación se pretende evaluar el empleo de un nuevo medicamento en el tratamiento del Síndrome de Distress Respiratorio Agudo a través de la evaluación clínica y física que realicen los médicos que atienden a su hijo.

Descripción general del SDRA

La enfermedad que tiene su familiar se llama Síndrome de Distress Respiratorio Agudo y se presenta, frecuentemente, en los pacientes ingresados en las Terapias Intensivas, apareciendo la misma a causa de otras enfermedades previas o anteriores.

"Evaluación de la eficacia y seguridad del SURFACEN en el tratamiento del Síndrome de Distress Respiratorio Agudo en edades pediátricas" Versión Final/ Julio 2008 Este síndrome se caracteriza por la deficiencia de una sustancia que se llama Surfactante Pulmonar y que se encuentra normalmente en los pulmones.

En el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA) se produce una sustancia similar a la que le falta a su hijo, esta se llama SURFACEN y es el medicamento que se probará en esta investigación. El mismo ya ha sido usado en niños recién

nacidos, para la enfermedad llamada Membrana Hialina (Inmadurez pulmonar del recién nacido) y se han obtenido muy buenos resultados.

Selección de los pacientes

En esta investigación se incluirán aquellos pacientes que les sea diagnosticado la misma enfermedad que padece su hijo, el diagnóstico deberá ser en las primeras 72 horas. Para que el paciente pueda entrar en este estudio debe tener una serie de características que el médico evaluará: una edad comprendida entre 28 días de nacido y 18 años y que sus padres y/o tutores brinden su consentimiento para la participación del mismo en el estudio.

No podrán incluirse pacientes que padezcan de Enfermedades onco-hematológicas, cardiopatías crónicas, Neumopatías crónicas o que se conozca de antemano que son alérgicos al SURFACEN u otro componente del producto en estudio.

Tratamiento

En esta investigación se incluirán 72 pacientes, que serán asignados indistintamente a unos de los dos grupos de tratamiento que existirán en el estudio. El Grupo A recibirá el tratamiento habitual más el SURFACEN (nuevo tratamiento). El Grupo B recibirá solo el tratamiento habitual (sin el SURFACEN). A los que caigan en el grupo A se les dará el SURFACEN a través de una sonda endotraqueal (tubo que va a la traquea del paciente) cada 8 horas durante 3 días.

Los pacientes del **Grupo B** recibirán sólo el tratamiento que, habitualmente, se aplica en estos casos en las UCI de nuestro país con toda la atención requerida (oxigenación y ventilación mecánica).

Además, el paciente recibirá el tratamiento que el médico de asistencia estime que este requiera para tratar la enfermedad que ocasionó su ingreso.

Se interrumpirá el tratamiento si Ud como padre y/o tutor decide que su hijo abandone voluntariamente el estudio o en caso de aparecer alguna reacción grave u otra complicación.

Exámenes y evaluaciones

Para el diagnóstico de la enfermedad, seguimiento y evaluación de los participantes se tendrán en cuenta los resultados de:

- Evaluación del estado de los gases respiratorios mediante una prueba de sangre.
- Evaluación de los parámetros que indican cómo están los niveles de oxígeno.

- Examen físico para detectar si el enfermo tuviera cianosis (coloración morada).
- Rayos X de Tórax.

Todas estas mediciones se realizan repetidamente hasta 3 días después de iniciado el tratamiento.

Así mismo a los 28 días de haberse incluido el paciente en el estudio se evaluará su estado; para ello el familiar y el paciente deben asistir a una consulta programada. De lo contrario serán localizados por la vía posible.

Producto en estudio

El SURFACEN es un extracto obtenido a partir de los pulmones de cerdos, que no resulta dañino al ser empleado en humanos debido a su origen natural (biológico). La administración del mismo en los pacientes provoca una mejoría significativa en la oxigenación y una disminución de las complicaciones del SDRA.

Hasta el presente no se han reportado reacciones adversas cuando se aplica este producto; no obstante, en caso de presentarse cualquier complicación durante el desarrollo de la investigación los especialistas actuarán de acuerdo a su experiencia, tomándose las medidas necesarias.

Aprobaciones del estudio

La aprobación que Ud da para que su hijo participe en este estudio es totalmente voluntaria y no implica ningún compromiso con el médico, ni con el hospital, Ud tiene la oportunidad de aceptar o no esta participación. Su hijo recibirá la mejor atención aunque no participe en la investigación. De igual forma, Ud. como padre y/o tutor puede decidir el abandono de la investigación voluntariamente cuando lo desee, sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta en los cuidados médicos del enfermo.

Durante el desarrollo del estudio, serán actualizados con relación a cualquier nueva información de que se disponga y que pudiera interferir en su decisión de continuar participando en el estudio.

La información privada que resulte de esta investigación, así como lo relacionado con la identificación y datos personales del paciente no serán divulgados y solo las personas relacionadas con la investigación (personas del centro productor del medicamento) investigadores u autoridades nacionales tendrán acceso a esos datos.

Este estudio fue evaluado y aprobado por un Comité de Revisión y Ética (grupo de personas que evalúan si el estudio es seguro para los pacientes), por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) que es la agencia reguladora de medicamentos a nivel nacional, y por el Consejo Científico y Comité de Ética de este hospital, los cuales aprobaron la realización de esta investigación.

CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN HOJA DE

FIRMAS

Yo, _____, padre y/o
tutor

(Nombre y Apellidos del padre y/o tutor)

del paciente _____ quien en

(Nombre y Apellidos del Paciente)

estos momentos se encuentra recibiendo atención médica en la Unidad de Cuidados

Intensivos de la Institución Hospitalaria

estoy de acuerdo con su participación en el ensayo clínico, que evalúa el empleo del SURFACEN en el tratamiento del *Síndrome de Distress Respiratorio Agudo*.

Previo a brindar este consentimiento el (la) Dr. (a)

_____,

(Nombre y Apellidos del Investigador)

me ha brindado la posibilidad de:

1. Leer y comprender la Hoja de Información que me ha sido entregada sobre el estudio.
2. Hacer todas las preguntas que me preocupaban en relación al estudio.
3. Recibir respuestas a mis preguntas.
4. Recibir la suficiente información del estudio.

Por lo que he comprendido que mi hijo participa en el estudio voluntariamente, pudiéndose

retirar del mismo:

1. Cuando lo desee.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin tener repercusión alguna en su atención médica.

Por todo lo planteado anteriormente doy mi conformidad en que mi hijo sea incluido en el estudio y para que quede constancia de esto firmo este Modelo.

Firma del Padre o Tutor

|_|_|/|_|_|/|_|_|
Fecha (día/ mes /año)

Firma del Testigo

|_|_|/|_|_|/|_|_|
fecha (día/ mes/ año)

Firma del Investigador

|_|_|/|_|_|/|_|_|
Fecha (día/ mes/ año)

Anexo 2. Lista aleatoria por hospitales y bloques

Nº	Código de Identificación	Tratamiento asignado	Nº	Código de Identificación	Tratamiento asignado
1	JMM-01	A	24	EA-10	A
2	JMM-02	B	25	EA-11	B
3	JMM-03	B	26	EA-12	B
4	JLM-01	A	27	EA-13	A
5	JLM-02	B	28	EA-14	A
6	JLM-03	B	29	EA-15	B
7	JLM-04	A	30	EA-16	B
8	JLM-05	A	31	EA-17	B
9	OC-01	B	32	EA-18	A
10	OC-02	A	33	EA-19	A
11	OC-03	A	34	EA-20	A
12	OC-04	B	35	EA-21	B
13	EA-01	B	36	EA-22	B
14	EA-02	A	37	EA-23	B
15	EA-03	B	38	EA-24	A
16	EA-04	A	39	EA-25	A
17	EA-05	A	40	EA-26	B
18	EA-06	B	41	EA-27	A
19	EA-07	B	42	EA-28	B
20	EA-08	A	43	EA-29	A
21	EA-09	A	44	EA-30	B
22	IS-01	B	45	EA-31	B
23	IN-01	B			

ANEXO 3. Operacionalización de las variables

Variables	Definición	
	Conceptual	Operacional
Variable principal		
Estado del paciente al día 28 de la aleatorización. Cualitativa nominal dicotómica	Estado físico a los 28 días	Vivo=1 Fallecido=2
Causa del fallecimiento Cualitativa nominal politómica.	Se especifica la causa directa del fallecimiento según resultado de las necropsias	SDRA, SDMO, Shock séptico, neumotórax
Variables relacionadas con la evaluación clínica		
Tensión arterial (TA). Cuantitativa discreta	Medida con esfigomanómetro y el estetoscopio. Utilizando el manguito que cubra alrededor del 40 % de la circunferencia de la región media superior del brazo.	Resultado de la medición (sistólica y diastólica)
Frecuencia cardíaca (FC). Cuantitativa discreta	Auscultación de los focos cardiovasculares y el conteo de latidos cardíacos por minuto	Resultado de la medición
Presencia de cianosis. Cualitativa nominal dicotómica	Según el examen físico	No presente=1 Distal=2 Generalizada=3
Variables relacionadas con la evaluación gasométrica		
Presión parcial arterial de oxígeno (PaO ₂). Cuantitativa continua	Medido por gasometría arterial, con el gasómetro disponible en cada institución	Resultado de la medición
pH Cuantitativa continua	Medido por gasometría arterial, con el gasómetro disponible en cada institución	Resultado de la medición
Presión parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO ₂). Cuantitativa continua	Medido por gasometría arterial, con el gasómetro disponible en cada institución	Resultado de la medición
Índice de Kirby (PaO ₂ /FiO ₂ mm H ₂ O mg). Cuantitativa continua	Se obtiene al dividir la presión arterial de oxígeno entre la fracción de oxígeno en el aire inspirado.	Respondedor ≥ 200 mm Hg (26,7 kPa) No respondedor <200 mm Hg (26,7 kPa)

Variables relacionadas con la evaluación ventilatoria		
Fracción inspirada de oxígeno (FIO ₂). Cuantitativa continua	Programada en el equipo de ventilación Servo i de cada institución	Según requerimientos de cada paciente
Presión media en vías aéreas (Paw). Cuantitativa discreta	Lectura tomada del equipo de ventilación Servo i de cada institución	
Volumen tidal espiratorio (Vte). Cuantitativa discreta	Lectura tomada del equipo de ventilación Servo i de cada institución	
Presión meseta en vías aéreas (PMVA). Cuantitativa discreta	Lectura tomada del equipo de ventilación Servo i de cada institución	
Presión pico. Cuantitativa discreta	Lectura tomada del equipo de ventilación Servo i de cada institución	
Volumen minuto. Cuantitativa continua	Lectura tomada del equipo de ventilación Servo i de cada institución	
Relación inspiración/espiración (I/E). Cuantitativa continua	Programada en el equipo de ventilación Servo i de cada institución	Según requerimientos de cada paciente
Frecuencia respiratoria (FR). Cuantitativa discreta	Programada en el equipo de ventilación Servo i de cada institución	Según requerimientos de cada paciente
Modalidad ventilatoria. Cualitativa nominal politómica	Programada en el equipo de ventilación Servo i de cada institución	PC=1 VC=2 VCRP=3
Presión positiva al final de la espiración (Peep). Cuantitativa discreta	Programada en el equipo de ventilación Servo i de cada institución	6-10 cm H ₂ O =1 11-15 cm H ₂ O=2 16-20 cm H ₂ O=3 >20 cm H ₂ O=4
Distensibilidad pulmonar estática (Cs). Cuantitativa continua	Calculado a través de: $Cs = Vte / (PMVA - Peep)$	Resultado del cálculo
Índice de oxigenación (IO). Cuantitativa continua	Calculado a través de: $IO = [(FIO_2 \times Paw) / PaO_2] \times 100$	Resultado del cálculo
Saturometría de pulso (SatO ₂). Cuantitativa continua	Medida con un saturómetro	Resultado de la medición

Variables relacionadas con la evaluación radiográfica		
Radiografía de tórax. Cualitativa ordinal	Presencia o ausencia de infiltrados inflamatorios en los campos pulmonares. Se estableció la escala de: mejoría, cuando hubo disminución o desaparición de los infiltrados pulmonares; estabilidad, si se mantenían y empeoramiento, cuando hubo progresión de las lesiones pulmonares.	Mejoría=1 Estabilidad=2 Empeoramiento=3
Otras variables relacionadas con la eficacia		
Días de estancia en la UCIP. Cuantitativa discreta	Desde la fecha de ingreso hasta el egreso de la UCIP	Números enteros
Días de ventilación mecánica. Cuantitativa discreta	Se consideró, desde la intubación hasta la extubación.	Números enteros
Variables relacionadas con la seguridad⁷⁷		
Tipo de EA. Cualitativa nominal politómica	Cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presentó en el sujeto bajo investigación clínica, relacionado o no con el tratamiento.	Todos los reportes de EA, en cada una de las 19 evaluaciones realizadas a cada paciente.
Intensidad del EA. Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Leves: EA que el sujeto tolera bien, causa mínimas molestias y no interfiere con las actividades cotidianas. • Moderados: EA que es lo suficientemente molesto como para interferir las actividades cotidianas. • Severos: EA que impide las actividades cotidianas. 	Leve=1 Moderado=2 Severo=3

<p>Actitud seguida ante la aparición del EA. Cualitativa ordinal</p>	<p>Se especificó si ante la aparición de un EA se interrumpió, modificó o se prosiguió sin cambios en el tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin cambios: prosiguió el tratamiento, sin ninguna modificación. • Modificación de la dosis: si se administró menos de la dosis prevista en el protocolo. • Interrupción temporal: se dejó de administrar alguna dosis durante el tratamiento. • Interrupción definitiva: Se interrumpió definitivamente el tratamiento. 	<p>Sin cambios=1 Modificación de la dosis=2 Interrupción temporal=3 Interrupción definitiva=4</p>
<p>Resultado del EA. Cualitativa ordinal</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Recuperado: el EA terminó y el paciente tuvo capacidad de realizar sus actividades cotidianas. • Mejorado: el EA aún presente, pero mejoran las manifestaciones clínicas del mismo. • Persiste: no desaparecen los signos o síntomas del EA. • Secuelas: se asociaron al evento y pueden ser 	<p>Recuperado=1 Mejorado=2 Persiste=3 Secuelas=4</p>
<p>Relación de causalidad. Cualitativa ordinal</p>	<p>temporales o permanentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muy probable: evento clínico con una relación temporal creíble con el medicamento y que no se puede explicar por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos. • Probable: evento clínico con una relación temporal razonable con el medicamento y que es improbable que sea explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos. 	<p>Remota=1 Posible=2 Probable=3 Muy probable=4</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Posible: evento clínico con una relación temporal razonable con el medicamento, pero que también podría ser explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos. • Remota: evento clínico con una relación temporal que hace remota una relación con el medicamento y que podría ser creíble que sea explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos. 	
Frecuencia de aparición de complicaciones. Cuantitativa continua	Todos los reportes de complicaciones que guarden relación con el SDRA, en cada una de las 19 evaluaciones realizadas a cada paciente.	Si=1, No=2
Complicaciones. Cualitativa nominal	Complicaciones que se presenten y guarden	Si=1, No=2, para cada complicación
politómica	relación con el SDRA: Neumotórax Neumonía Displasia broncopulmonar Otras	
Variables de control		
Hospital. Cualitativa nominal politómica	Sitios clínicos participantes	Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez" = JMM Pediátrico Provincial Docente "José Luis Miranda" = JLM Pediátrico Provincial Docente " Dr. Eduardo Agramonte Piña" = EA Pediátrico Provincial Docente "Mártires de las Tunas" = MT Pediátrico Provincial Docente "Octavio de la Concepción y la Pedraja" = OC Pediátrico "Antonio María Beguez"=IS Docente infantil "Dr. Juan de la Cruz Martínez Maceira" =IN

Grupos de edad. Cuantitativa discreta	Años cumplidos al momento del ingreso a la UCIP	< 1 año, 1 – 5 años, 6 -10 años, >10 años
Sexo. Cualitativa nominal dicotómica	Según sexo biológico	Masculino=1 Femenino=2
Color de la piel. Cualitativa nominal dicotómica	Según el examen físico	Blanca=1 Negra=2
Formas clínicas del SDRA. Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmonares: neumonías, broncoaspiración, contusión pulmonar, inhalación de gases tóxicos, ahogamiento 	Ante la aparición de alguna de ellas, Si=1, No=2
	<p>incompleto, obstrucción mecánica de las vías aéreas, otras.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extrapulmonares: sepsis, shock séptico, traumas no pulmonares, pancreatitis, circulación extracorpórea o <u>bypass</u> cardiopulmonar, tromboembolismo, embolismo graso, sobredosis de drogas, hernia diafragmática congénita, quemaduras, transfusiones múltiples, electrocución, anafilaxia, fiebre tifoidea, síndrome hipereosinofílico, otras. 	
Causas de interrupción del tratamiento. Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> • Aparición de alguno de los criterios de exclusión. • Abandono voluntario del paciente. • Aparición de algún EA grave no relacionado con la enfermedad. • Edema pulmonar hemorrágico • Empeoramiento de la enfermedad • Fallecimiento • Otras 	Ante la aparición de las causas, Si=1, No=2

ANEXO 4

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Ensayo Clínico

**Evaluación de la eficacia y seguridad del SURFACEN[®] en el tratamiento del
Síndrome de Distress Respiratorio Agudo en edades pediátricas**

Código de identificación: [][][][][][][] (Hospital + Número de Inclusión)

EVALUACION INICIAL

Datos de la Institución

1. Provincia: [][] 2. Hospital: [][][][]

Datos Generales del paciente

3. Iniciales del paciente: [][][][]

Datos de la enfermedad

4. Fecha de Ingreso del paciente en la UCI: [][][]/[][][]/[][][] (día/mes/año)

5. ¿El paciente estaba ventilado, de forma mecánica, antes del SDRA?: Si No

En caso de respuesta positiva defina:

6. Tiempo de ventilación mecánica: [][] días [][] meses

7. ¿El paciente estaba intubado, de forma endotraqueal, antes del SDRA?: Si No

En caso de respuesta positiva defina:

8. Tiempo de intubación endotraqueal: [][] días [][] meses

Evaluación Gasométrica:

9. Tipo de equipo: [][][][][][][][]	10. PaO ₂ : [][][] . [][] mmHg
11. PaO ₂ / Fi O ₂ : [][][] . [][]	12. PaCO ₂ : [][][] . [][] mmHg
13. pH: [][] . [][]	14. Saturometría: [][][] %

Evaluación de la Ventilación Mecánica:

15. Tipo de equipo: [][][][][][][][]	
16. Modalidad Ventilatoria: Presión <input type="checkbox"/> ₁ Volumen <input type="checkbox"/> ₂ VCRP <input type="checkbox"/> ₃	22. PEEP (cm H ₂ O): 6-10 <input type="checkbox"/> ₁ 11-15 <input type="checkbox"/> ₂ 16-20 <input type="checkbox"/> ₃ más de 20 <input type="checkbox"/> ₄
17. V/minuto: [][] . [][]	23. Pr Pico: [][] . [][]
18. VCI: [][][]	24. Paw: [][] . [][]
19. VCE: [][][]	25. Fi O ₂ : [][] . [][] %
20. Frecuencia Respiratoria: [][][]	26. Compliance: [][][] . [][]
21. Relación I/E: [][][] / [][][]	27. Índice de Oxigenación: [][][] . [][][]

Firma del Investigador: _____

Fecha(día/mes/año): [][][]/[][][]/[][][]

2-51

Código de identificación: (Hospital + Número de Inclusión)

Evaluación Clínica:

28. Tensión Arterial: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	30. Cianosis: No presente <input type="checkbox"/> ₁ Cianosis Distal <input type="checkbox"/> ₂ Cianosis Generalizada <input type="checkbox"/> ₃
29. Frecuencia Cardíaca: <input type="text"/> <input type="text"/>	

Evaluación Radiográfica:

31. Tiempo de exposición: <input type="text"/> <input type="text"/> seg.	
32. Kilovoltaje: <input type="text"/> <input type="text"/>	
33. Amperaje del equipo: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ms	
34. PEEP del paciente: <input type="text"/> <input type="text"/> cm H ₂ O	
35. Infiltrado pulmonar compatible con edema de pulmón no cardiogénico focal	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
36. Infiltrado pulmonar compatible con edema de pulmón no cardiogénico intersticial	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
37. Infiltrado pulmonar compatible con edema de pulmón no cardiogénico alveolar	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
38. Infiltrados pulmonares difusos	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
39. Broncograma aéreo con derrames pulmonares raros	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
40. Infiltrados en parche a francas consolidaciones	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
41. Progreso neumónico	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
42. Disfunción cardíaca por derrames pulmonares	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
43. Discreta cardiomegalia	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
44. Otra: Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂ <i>En caso de respuesta positiva defina cuál en 45</i>	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
45. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	

Firma del Investigador: _____

Fecha (día/mes/año): / /

Código de identificación: (Hospital + Número de Inclusión)

El SDRA es causado por:

Causa	Si	No	Causa	Si	No
60. Sepsis.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	71. Hernia diafragmática congénita.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
61. Shock séptico.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	72. Intoxicación.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
62. Contusión pulmonar.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	73. Quemaduras.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
63. Circulación extracorpórea o bypass cardiopulmonar.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	74. Inhalación de humos o gases.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
64. Broncoaspiración.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	75. Electrocución.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
65. Neumonía.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	76. Anafilaxia.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
66. Transfusiones múltiples.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	77. Neoplasias.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
67. Tromboembolismo.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	78. Pancreatitis.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
68. Embolismo graso.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	79. Fiebre tifoidea.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
69. Obstrucción mecánica de vías aéreas.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	80. Síndrome hipereosinofílico.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
70. Ahogamiento incompleto.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2			

81. ¿El SDRA se debe a una causa no expuesta anteriormente?: Si No

En caso de respuesta positiva defina cuál:

81.1

82. El paciente pertenece al: Grupo A Grupo B

Preguntas en las que no se pudo obtener información. Información desconocida
(Escribir solo el número de la pregunta. Se completará al finalizar el llenado del modelo)

<input type="text"/>

Firma del Investigador: _____

Fecha (día/mes/año):

Código de identificación: (Hospital + Número de Inclusión)

EVALUACION DURANTE EL TRATAMIENTO
Día 1, Evaluación 1

Datos de la Institución

1. Provincia: 2. Hospital:

Datos Generales del paciente

3. Iniciales del paciente:

Evaluación Gasométrica

	1 Hora	8 Horas
Se realizó la evaluación	4. Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	5. Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Fecha de Evaluación (día/mes/año)	6. <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>	7. <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>
Hora en que se realiza (hr/min)	8. <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> am <input type="checkbox"/> pm <input type="checkbox"/>	9. <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> am <input type="checkbox"/> pm <input type="checkbox"/>
Tipo de equipo	10. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	11. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
PaO ₂ (mmHg)	12. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	13. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
PaO ₂ / Fi O ₂	14. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	15. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
PaCO ₂ (mmHg)	16. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	17. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
pH	18. <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>	19. <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
Saturometría (%)	20. <input type="text"/> <input type="text"/>	21. <input type="text"/> <input type="text"/>

Firma del Investigador: _____

Fecha (día/mes/año): / /

6-51

Código de identificación: [][][][][][][][] (Hospital + Número de Inclusion)

Evaluación de la Ventilación Mecánica

	1 Hora	8 Horas
Se realizó la evaluación	22. Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	23. Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Fecha de Evaluación (día/mes/año)	24. [][]/[][]/[][][]	25. [][]/[][]/[][][]
Hora en que se realiza (hr/min)	26. [][]:[][][] am <input type="checkbox"/> pm <input type="checkbox"/>	27. [][]:[][][] am <input type="checkbox"/> pm <input type="checkbox"/>
Tipo de equipo	28. [][][][][][][][][]	29. [][][][][][][][][]
Modalidad Ventilatoria*	30. []	31. []
V/minuto	32. [][].[][][]	33. [][].[][][]
Volumen corriente inspiratorio	34. [][][]	35. [][][]
Volumen corriente espiratorio	36. [][][]	37. [][][]
Frecuencia Respiratoria	38. [][] por min.	39. [][] por min.
Relación I/E	40. [][]/[][]	41. [][]/[][]
Pr Pico	42. [][].[][]	43. [][].[][]
Pwa	44. [][].[][]	45. [][].[][]
Fi O ₂ (%)	46. [][].[][]	47. [][].[][]
PEEP (cm H ₂ O)	48. 6-10 <input type="checkbox"/> 1 11-15 <input type="checkbox"/> 2 16-20 <input type="checkbox"/> 3 más de 20 <input type="checkbox"/> 4	49. 6-10 <input type="checkbox"/> 1 11-15 <input type="checkbox"/> 2 16-20 <input type="checkbox"/> 3 más de 20 <input type="checkbox"/> 4
Compliance	50. [][][].[][]	51. [][][].[][]
Índice de Oxigenación	52. [][][].[][][]	53. [][][].[][][]

* **Modalidad Ventilatoria:** 1. Presión 2.Volumen 3.VCRP

Firma del Investigador: _____

Fecha(día/mes/año): [][]/[][]/[][][]

7-51

Código de identificación: *(Hospital + Número de Inclusión)*

67. ¿El paciente fue aspirado antes de cumplimentarse la hora posterior a la administración del Surfacén?

Si ₁ No ₂ *En caso de respuesta afirmativa complete el punto 67.1.*

67.1 Tiempo transcurrido desde la administración del Surfacén hasta el momento de la aspiración: min.

Eventos Adversos

68. ¿El paciente ha presentado Eventos Adversos?: Si ₁ No ₂

En caso de respuesta afirmativa complete el Modelo de Eventos Adversos.

Tratamiento Concomitante

69. ¿Al paciente se le administró algún tratamiento concomitante?: Si ₁ No ₂

En caso de respuesta afirmativa complete el Modelo de Tratamiento Concomitante.

Interrupción del Estudio

70. ¿Se ha interrumpido el estudio?: Si ₁ No ₂

En caso de respuesta afirmativa complete el Modelo de Interrupción del estudio y de Evaluación Final.

Preguntas en las que no se pudo obtener información. Información desconocida
(Escribir solo el número de la pregunta. Se completará al finalizar el llenado del modelo)

Firma del Investigador: _____

Fecha(día/mes/año):

Código de identificación: [][][][][][][][][] (Hospital + Número de Inclusión)

EVALUACION DURANTE EL TRATAMIENTO

Día 1, Evaluación 2

Datos de la Institución

1. Provincia: [][] 2. Hospital: [][][][]

Datos Generales del paciente

3. Iniciales del paciente: [][][][]

Evaluación Gasométrica

	1 Hora	8 Horas
Se realizó la evaluación	4. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	5. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
Fecha de Evaluación (día/mes/año)	6. [][]/[][]/[][][]	7. [][]/[][]/[][][]
Hora en que se realiza (hr/min)	8. [][]:[][] am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂	9. [][]:[][] am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂
Tipo de equipo	10. [][][][][][][][][]	11. [][][][][][][][][]
PaO ₂ (mmHg)	12. [][][][]-[][]	13. [][][][]-[][]
PaO ₂ / Fi O ₂	14. [][][][]-[][]	15. [][][][]-[][]
PaCO ₂ (mmHg)	16. [][][][]-[][]	17. [][][][]-[][]
pH	18. [][]-[][]	19. [][]-[][]
Saturometría (%)	20. [][][]	21. [][][]

Firma del Investigador: _____

Fecha (día/mes/año): [][]/[][]/[][][]

10-51

Código de identificación: [][][][][][][][] (Hospital + Número de Inclusión)

Evaluación de la Ventilación Mecánica

	1 Hora	8 Horas
Se realizó la evaluación	22. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	23. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
Fecha de Evaluación (día/mes/año)	24. [][]/[][]/[][][]	25. [][]/[][]/[][][]
Hora en que se realiza (hr/min)	26. [][]:[][] am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂	27. [][]:[][] am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂
Tipo de equipo	28. [][][][][][][][][]	29. [][][][][][][][][]
Modalidad Ventilatoria*	30. []	31. []
V/minuto	32. [][]-[][]	33. [][]-[][]
Volumen corriente inspiratorio	34. [][][]	35. [][][]
Volumen corriente espiratorio	36. [][][]	37. [][][]
Frecuencia Respiratoria	38. [][] por min.	39. [][] por min.
Relación I/E	40. [][]/[][]	41. [][]/[][]
Pr Pico	42. [][]-[][]	43. [][]-[][]
Pwa	44. [][]-[][]	45. [][]-[][]
Fi O ₂ (%)	46. [][]-[][]	47. [][]-[][]
PEEP (cm H ₂ O)	48. 6-10 <input type="checkbox"/> ₁ 11-15 <input type="checkbox"/> ₂ 16-20 <input type="checkbox"/> ₃ más de 20 <input type="checkbox"/> ₄	49. 6-10 <input type="checkbox"/> ₁ 11-15 <input type="checkbox"/> ₂ 16-20 <input type="checkbox"/> ₃ más de 20 <input type="checkbox"/> ₄
Compliance	50. [][]-[][]	51. [][]-[][]
Índice de Oxigenación	52. [][]-[][][]	53. [][]-[][][]

Firma del Investigador: _____

Fecha(día/mes/año): [][]/[][]/[][][]

11-51

Código de identificación: [] [] [] [] [] [] [] [] [] (Hospital + Número de Inclusión)

EVALUACION DURANTE EL TRATAMIENTO**Día 1, Evaluación 3****Datos de la Institución**

1. Provincia: [] [] 2. Hospital: [] [] [] []

Datos Generales del paciente

3. Iniciales del paciente: [] [] [] []

Evaluación Gasométrica

	1 Hora	8 Horas
Se realizó la evaluación	4. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	5. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
Fecha de Evaluación (día/mes/año)	6. [] [] / [] [] / [] [] []	7. [] [] / [] [] / [] [] []
Hora en que se realiza (hr/min)	8. [] [] : [] [] am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂	9. [] [] : [] [] am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂
Tipo de equipo	10. [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] []	11. [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] []
PaO₂ (mmHg)	12. [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] []	13. [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] []
PaO₂ / Fi O₂	14. [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] []	15. [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] []
PaCO₂ (mmHg)	16. [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] []	17. [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] []
pH	18. [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] []	19. [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] []
Satuometría (%)	20. [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] []	21. [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] []

Firma del Investigador: _____

Fecha(día/mes/año): [] [] / [] [] / [] [] []

Código de identificación: [] [] [] [] [] [] (Hospital + Número de Inclusión)

Evaluación de la Ventilación Mecánica

	1 Hora	8 Horas
Se realizó la evaluación	22. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	23. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
Fecha de Evaluación (día/mes/año)	24. [] [] / [] [] / [] [] []	25. [] [] / [] [] / [] [] []
Hora en que se realiza (hr/min)	26. [] [] : [] [] am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂	27. [] [] : [] [] am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂
Tipo de equipo	28. [] [] [] [] [] [] [] []	29. [] [] [] [] [] [] [] []
Modalidad Ventilatoria*	30. []	31. []
V/minuto	32. [] [] . [] []	33. [] [] . [] []
Volumen corriente inspiratorio	34. [] [] []	35. [] [] []
Volumen corriente espiratorio	36. [] [] []	37. [] [] []
Frecuencia Respiratoria	38. [] [] por min.	39. [] [] por min.
Relación I/E	40. [] [] / [] []	41. [] [] / [] []
Pr Pico	42. [] [] . [] []	43. [] [] . [] []
Pwa	44. [] [] . [] []	45. [] [] . [] []
Fi O₂ (%)	46. [] . [] []	47. [] . [] []
PEEP (cm H₂O)	48. 6-10 <input type="checkbox"/> ₁ 11-15 <input type="checkbox"/> ₂ 16-20 <input type="checkbox"/> ₃ más de 20 <input type="checkbox"/> ₄	49. 6-10 <input type="checkbox"/> ₁ 11-15 <input type="checkbox"/> ₂ 16-20 <input type="checkbox"/> ₃ más de 20 <input type="checkbox"/> ₄
Compliance	50. [] [] . [] []	51. [] [] . [] []
Índice de Oxigenación	52. [] [] . [] []	53. [] [] . [] []

 * Modalidad Ventilatoria: 1. Presión 2. Volumen 3. VCRP

Firma del Investigador: _____

Fecha (día/mes/año): [] [] / [] [] / [] [] []

15-51

Código de identificación: (Hospital + Número de Inclusión)

Evaluación Clínica

	1 Hora	8 Horas
Se realizó la evaluación	54. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	55. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
Fecha de Evaluación (día/mes/año)	56. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>	57. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>
Hora en que se realiza (hr/min)	58. <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂	59. <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂
Cianosis	60. No presente <input type="checkbox"/> ₁ Cianosis Distal <input type="checkbox"/> ₂ Cianosis Generalizada <input type="checkbox"/> ₃	61. No presente <input type="checkbox"/> ₁ Cianosis Distal <input type="checkbox"/> ₂ Cianosis Generalizada <input type="checkbox"/> ₃
Tensión Arterial	62. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>	63. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>
Frecuencia Cardiaca	64. <input type="text"/> <input type="text"/>	65. <input type="text"/> <input type="text"/>

66. ¿El paciente ha presentado alguna complicación relacionada con el SDRA?: Si ₁ No ₂

En caso de respuesta afirmativa señale:

66.1 Neumotórax Si ₁ No ₂

66.2 Neumonía Si ₁ No ₂

66.3 Displasia Broncopulmonar Si ₁ No ₂

66.4 Otra(s) Si ₁ No ₂

En caso de Otra(s) especifique la complicación(es):

66.5

66.6

En caso de existir complicación(es) defina la causa de la(s) misma(s)

66.7

66.8

Firma del Investigador: _____

Fecha(día/mes/año): / /

Código de identificación: (Hospital + Número de Inclusión)

67. ¿El paciente fue aspirado antes de cumplimentarse la hora posterior a la administración del Surfacén?

Si No En caso de respuesta afirmativa complete el punto 67.1.

67.1 Tiempo transcurrido desde la administración del Surfacén hasta el momento de la aspiración: min.

Eventos Adversos

68. ¿El paciente ha presentado Eventos Adversos?: Si No

En caso de respuesta afirmativa complete el Modelo de Eventos Adversos.

Tratamiento Concomitante

69. ¿Al paciente se le administró algún tratamiento concomitante?: Si No

En caso de respuesta afirmativa complete el Modelo de Tratamiento Concomitante.

Interrupción del Estudio

70. ¿Se ha interrumpido el estudio?: Si No

En caso de respuesta afirmativa complete el Modelo de Interrupción del estudio y de Evaluación Final.

Preguntas en las que no se pudo obtener información. Información desconocida
(Escribir solo el número de la pregunta. Se completará al finalizar el llenado del modelo)

Firma del Investigador: _____

Fecha(día/mes/año): //

17-51

Código de identificación: [][][][][][][][] (Hospital + Número de Inclusión)

EVALUACION DURANTE EL TRATAMIENTO
Día 2, Evaluación 1
Datos de la Institución

1. Provincia: [][] 2. Hospital: [][][][]

Datos Generales del paciente

3. Iniciales del paciente: [][][][]

Evaluación Gasométrica

	1 Hora	8 Horas
Se realizó la evaluación	4. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	5. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
Fecha de Evaluación (día/mes/año)	6. [][]/[][]/[][][]	7. [][]/[][]/[][][]
Hora en que se realiza (hr/min)	8. [][]:[][] am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂	9. [][]:[][] am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂
Tipo de equipo	10. [][][][][][][][]	11. [][][][][][][][]
PaO₂ (mmHg)	12. [][][][][]	13. [][][][][]
PaO₂ / Fi O₂	14. [][][][][]	15. [][][][][]
PaCO₂ (mmHg)	16. [][][][][]	17. [][][][][]
pH	18. [][]. [][]	19. [][]. [][]
Saturometría (%)	20. [][][]	21. [][][]

Firma del Investigador: _____

Fecha(día/mes/año): [][]/[][]/[][][]

18-51

Código de identificación: [][][][][][][] (Hospital + Número de Inclusión)

Evaluación de la Ventilación Mecánica

	1 Hora	8 Horas
Se realizó la evaluación	22. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	23. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
Fecha de Evaluación (día/mes/año)	24. [][]/[][]/[][][]	25. [][]/[][]/[][][]
Hora en que se realiza (hr/min)	26. [][]:[][] am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂	27. [][]:[][] am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂
Tipo de equipo	28. [][][][][][][][][]	29. [][][][][][][][][]
Modalidad Ventilatoria*	30. []	31. []
V/minuto	32. [][].[][]	33. [][].[][]
Volumen corriente inspiratorio	34. [][][]	35. [][][]
Volumen corriente espiratorio	36. [][][]	37. [][][]
Frecuencia Respiratoria	38. [][] por min.	39. [][] por min.
Relación I/E	40. [][]/[][]	41. [][]/[][]
Pr Pico	42. [][].[][]	43. [][].[][]
Pwa	44. [][].[][]	45. [][].[][]
Fi O ₂ (%)	46. [][].[][]	47. [][].[][]
PEEP (cm H ₂ O)	48. 6-10 <input type="checkbox"/> ₁ 11-15 <input type="checkbox"/> ₂ 16-20 <input type="checkbox"/> ₃ más de 20 <input type="checkbox"/> ₄	49. 6-10 <input type="checkbox"/> ₁ 11-15 <input type="checkbox"/> ₂ 16-20 <input type="checkbox"/> ₃ más de 20 <input type="checkbox"/> ₄
Compliance	50. [][].[][]	51. [][].[][]
Índice de Oxigenación	52. [][].[][][]	53. [][].[][][]

 * Modalidad Ventilatoria: 1. Presión 2. Volumen 3. VCRP

Firma del Investigador: _____

Fecha(día/mes/año): [][]/[][]/[][][]

19-51

Código de identificación: (Hospital + Número de Inclusión)**Evaluación Clínica**

	1 Hora	8 Horas
Se realizó la evaluación	54. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	55. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
Fecha de Evaluación (día/mes/año)	56. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	57. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Hora en que se realiza (hr/min)	58. <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂	59. <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂
Cianosis	60. No presente <input type="checkbox"/> ₁ Cianosis Distal <input type="checkbox"/> ₂ Cianosis Generalizada <input type="checkbox"/> ₃	61. No presente <input type="checkbox"/> ₁ Cianosis Distal <input type="checkbox"/> ₂ Cianosis Generalizada <input type="checkbox"/> ₃
Tensión Arterial	62. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	63. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Frecuencia Cardiaca	64. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	65. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

66. ¿El paciente ha presentado alguna complicación relacionada con el SDRA?: Si ₁ No ₂

En caso de respuesta afirmativa señale:

66.1 Neumotórax Si ₁ No ₂66.2 Neumonía Si ₁ No ₂66.3 Displasia Broncopulmonar Si ₁ No ₂66.4 Otra(s) Si ₁ No ₂

En caso de Otra(s) especifique la complicación(es)?:

66.5 66.6

En caso de existir complicación(es) defina la causa de la(s) misma(s)

66.7 66.8

Firma del Investigador: _____

Fecha(día/mes/año): / /

Evaluación de la eficacia y seguridad del Surfacén en el tratamiento del Síndrome de Distress Respiratorio en edades pediátricas

Calle 200 Esq. 21.
Atabey. Playa
Telef:271-7397,271-8308
Tele-Fax: 33-3391

Código de identificación: |_|_|_|_|_|_|_|_| (Hospital + Número de Inclusión)

67. ¿El paciente fue aspirado antes de cumplimentarse la hora posterior a la administración del Surfacén?

Si 1 No 2 *En caso de respuesta afirmativa complete el punto 67.1.*

67.1 Tiempo transcurrido desde la administración del Surfacén hasta el momento de la aspiración: |_|_| min.

Eventos Adversos

68. ¿El paciente ha presentado Eventos Adversos?: Si 1 No 2

En caso de respuesta afirmativa complete el Modelo de Eventos Adversos.

Tratamiento Concomitante

69. ¿Al paciente se le administró algún tratamiento concomitante?: Si 1 No 2

En caso de respuesta afirmativa complete el Modelo de Tratamiento Concomitante.

Interrupción del Estudio

70. ¿Se ha interrumpido el estudio?: Si 1 No 2

En caso de respuesta afirmativa complete el Modelo de Interrupción del estudio y de Evaluación Final.

Preguntas en las que no se pudo obtener información. Información desconocida

(Escribir solo el número de la pregunta. Se completará al finalizar el llenado del modelo)

|_|_| | |_|_| | |_|_| | |_|_| | |_|_| | |_|_| | |_|_| | |_|_| | |_|_| | |_|_| | |_|_|

|_|_|

Evaluación de la eficacia y seguridad del Surfacén en el tratamiento del Síndrome de Distress Respiratorio en edades pediátricas

Calle 200 Esq. 21.
Atabey. Playa
Telef:271-7397,271-8308
Tele-Fax: 33-3391

Código de identificación: |_|_|_|_|_|_|_|_| (Hospital + Número de Inclusión)

EVALUACION DURANTE EL TRATAMIENTO
Día 2, Evaluación 2

Datos de la Institución

1. Provincia: |_|_|_| 2. Hospital: |_|_|_|_|_|_|

Datos Generales del paciente

3. Iniciales del paciente: |_|_|_|_|_|_|

Evaluación Gasométrica

	1 Hora	8 Horas
Se realizó la evaluación	4. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	5. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
Fecha de Evaluación (día/mes/año)	6. _ _ / _ _ / _ _	7. _ _ / _ _ / _ _
Hora en que se realiza (hr/min)	8. _ _ : _ _ am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂	9. _ _ : _ _ am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂
Tipo de equipo	10. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	11. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
PaO ₂ (mmHg)	12. _ _ _ _ _ _	13. _ _ _ _ _ _
PaO ₂ / Fi O ₂	14. _ _ _ _ _ _	15. _ _ _ _ _ _
PaCO ₂ (mmHg)	16. _ _ _ _ _ _	17. _ _ _ _ _ _
pH	18. _ _ _ _ _ _	19. _ _ _ _ _ _
Saturometría (%)	20. _ _ _ _	21. _ _ _ _

Firma del Investigador: _____

Fecha(día/mes/año): □□□□/□□□□/□□□□



Evaluación de la eficacia y seguridad del
Surfactén en el tratamiento del Síndrome de
Distress Respiratorio en edades pediátricas

Calle 200 Esq. 21.
Atabey, Playa
Telef: 271-7397, 271-8308
Tele-Fax: 33-3391

Código de identificación: □□□□□□ (Hospital + Número de Inclusión)

Evaluación de la Ventilación Mecánica

	1 Hora	8 Horas
Se realizó la evaluación	22. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	23. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
Fecha de Evaluación (día/mes/año)	24. □□/□□/□□	25. □□/□□/□□
Hora en que se realiza (hr/min)	26. □□:□□ am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂	27. □□:□□ am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂
Tipo de equipo	28. □□□□□□□□	29. □□□□□□□□
Modalidad Ventilatoria*	30. □	31. □
V/minuto	32. □□.□□	33. □□.□□
Volumen corriente inspiratorio	34. □□□	35. □□□
Volumen corriente espiratorio	36. □□□	37. □□□
Frecuencia Respiratoria	38. □□□ por min.	39. □□□ por min.
Relación I/E	40. □□/□□	41. □□/□□
Pr Pico	42. □□.□	43. □□.□
Pwa	44. □□.□	45. □□.□
Fi O ₂ (%)	46. □.□	47. □.□
PEEP (cm H ₂ O)	48. 6-10 <input type="checkbox"/> ₁ 11-15 <input type="checkbox"/> ₂ 16-20 <input type="checkbox"/> ₃ más de 20 <input type="checkbox"/> ₄	49. 6-10 <input type="checkbox"/> ₁ 11-15 <input type="checkbox"/> ₂ 16-20 <input type="checkbox"/> ₃ más de 20 <input type="checkbox"/> ₄
Compliance	50. □□.□	51. □□.□
Índice de Oxigenación	52. □□.□□	53. □□.□□

* Modalidad Ventilatoria: 1. Presión 2. Volumen 3. VCRP

Firma del Investigador: _____

Fecha(día/mes/año): □□/□□/□□

23-51

Firma del Investigador: _____

Fecha(día/mes/año): ____/____/____

Evaluación de la eficacia y seguridad del Surfacén en el tratamiento del Síndrome de Distress Respiratorio en edades pediátricas

Calle 200 Esq. 21.
Atabey. Playa
Telef:271-7397,271-8308
Tele-Fax: 33-3391

Código de identificación: |__|__|__|__|__|__| (Hospital + Número de Inclusión)

67. ¿El paciente fue aspirado antes de cumplimentarse la hora posterior a la administración del Surfacén?

Si 1 No2 *En caso de respuesta afirmativa complete el punto 67.1.*

67.1 Tiempo transcurrido desde la administración del Surfacén hasta el momento de la aspiración: |__|__| min.

Eventos Adversos

68. ¿El paciente ha presentado Eventos Adversos?: Si 1 No2

En caso de respuesta afirmativa complete el Modelo de Eventos Adversos.

Tratamiento Concomitante

69. ¿Al paciente se le administró algún tratamiento concomitante?: Si 1 No2

En caso de respuesta afirmativa complete el Modelo de Tratamiento Concomitante.

Interrupción del Estudio

70. ¿Se ha interrumpido el estudio?: Si 1 No2

En caso de respuesta afirmativa complete el Modelo de Interrupción del estudio y de Evaluación Final.

Preguntas en las que no se pudo obtener información. Información desconocida
(Escribir solo el número de la pregunta. Se completará al finalizar el llenado del modelo)

|__|__| |__|__| |__|__| |__|__| |__|__| |__|__| |__|__| |__|__| |__|__| |__|__|

|__|__|

Firma del Investigador: _____

Fecha(día/mes/año): ____/____/____

Evaluación de la eficacia y seguridad del Surfacén en el tratamiento del Síndrome de Distress Respiratorio en edades pediátricas

Calle 200 Esq. 21.
Atabey. Playa
Telef:271-7397,271-8308
Tele-Fax: 33-3391

Código de identificación: |_|_|_|_|_|_|_|_| (Hospital + Número de Inclusión)

EVALUACION DURANTE EL TRATAMIENTO
Día 2, Evaluación 3

Datos de la Institución

1. Provincia: |_|_|_| 2. Hospital: |_|_|_|_|_|_|_|_|

Datos Generales del paciente

3. Iniciales del paciente: |_|_|_|_|_|_|_|_|

Evaluación Gasométrica

	1 Hora	8 Horas
Se realizó la evaluación	4. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	5. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
Fecha de Evaluación (día/mes/año)	6. _ _ / _ _ / _ _	7. _ _ / _ _ / _ _
Hora en que se realiza (hr/min)	8. _ _ : _ _ am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂	9. _ _ : _ _ am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂
Tipo de equipo	10. _ _ _ _ _ _ _ _	11. _ _ _ _ _ _ _ _
PaO ₂ (mmHg)	12. _ _ _ _ _ _	13. _ _ _ _ _ _
PaO ₂ / Fi O ₂	14. _ _ _ _ _ _	15. _ _ _ _ _ _
PaCO ₂ (mmHg)	16. _ _ _ _ _ _	17. _ _ _ _ _ _
pH	18. _ _ _ _ _ _	19. _ _ _ _ _ _
Saturometría (%)	20. _ _ _ _ _ _	21. _ _ _ _ _ _

Firma del Investigador: _____

Fecha(día/mes/año): |_|_|_|_|_|_|/|_|_|_|_|_|_|/|_|_|_|_|_|_|

Evaluación de la eficacia y seguridad del Surfacén en el tratamiento del Síndrome de Distress Respiratorio en edades pediátricas

Calle 200 Esq. 21.
Atabey. Playa
Telef:271-7397,271-8308
Tele-Fax: 33-3391

Código de identificación: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| (Hospital + Número de Inclusión)

Evaluación de la Ventilación Mecánica

	1 Hora	8 Horas
Se realizó la evaluación	22. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	23. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
Fecha de Evaluación (día/mes/año)	24. _ _ / _ _ / _ _	25. _ _ / _ _ / _ _
Hora en que se realiza (hr/min)	26. _ _ : _ _ am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂	27. _ _ : _ _ am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂
Tipo de equipo	28. _ _ _ _ _ _ _ _	29. _ _ _ _ _ _ _ _
Modalidad Ventilatoria*	30. _	31. _
V/minuto	32. _ _ . _ _	33. _ _ . _ _
Volumen corriente inspiratorio	34. _ _ _	35. _ _ _
Volumen corriente espiratorio	36. _ _ _	37. _ _ _
Frecuencia Respiratoria	38. _ _ por min.	39. _ _ por min.
Relación I/E	40. _ _ / _ _	41. _ _ / _ _
Pr Pico	42. _ _ . _	43. _ _ . _
Pwa	44. _ _ . _	45. _ _ . _
Fi O ₂ (%)	46. _ . _	47. _ . _
PEEP (cm H ₂ O)	48. 6-10 <input type="checkbox"/> ₁ 11-15 <input type="checkbox"/> ₂ 16-20 <input type="checkbox"/> ₃ más de 20 <input type="checkbox"/> ₄	49. 6-10 <input type="checkbox"/> ₁ 11-15 <input type="checkbox"/> ₂ 16-20 <input type="checkbox"/> ₃ más de 20 <input type="checkbox"/> ₄
Compliance	50. _ _ . _	51. _ _ . _
Índice de Oxigenación	52. _ _ . _ _	53. _ _ . _ _

* Modalidad Ventilatoria: 1. Presión 2.Volumen 3.VCRP

Firma del Investigador: _____

Fecha(día/mes/año):|_|_|/|_|_|/|_|_|

27-51

Evaluación de la eficacia y seguridad del Surfacén en el tratamiento del Síndrome de Distress Respiratorio en edades pediátricas

Calle 200 Esq. 21.
Atabey. Playa
Telef:271-7397,271-8308
Tele-Fax: 33-3391

Código de identificación: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| (Hospital + Número de Inclusión)

EVALUACION DURANTE EL TRATAMIENTO
Día 3, Evaluación 1

Datos de la Institución

1. Provincia: |_|_|_| 2. Hospital: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Datos Generales del paciente

3. Iniciales del paciente: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Evaluación Gasométrica

	1 Hora	8 Horas
Se realizó la evaluación	4. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	5. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
Fecha de Evaluación (día/mes/año)	6. _ _ / _ _ / _ _	7. _ _ / _ _ / _ _
Hora en que se realiza (hr/min)	8. _ _ : _ _ am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂	9. _ _ : _ _ am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂
Tipo de equipo	10. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	11. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
PaO ₂ (mmHg)	12. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	13. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
PaO ₂ / Fi O ₂	14. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	15. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
PaCO ₂ (mmHg)	16. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	17. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
pH	18. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	19. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Saturometría (%)	20. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	21. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Firma del Investigador: _____

Fecha(día/mes/año): |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|/|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|/|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Evaluación de la eficacia y seguridad del Surfacén en el tratamiento del Síndrome de Distress Respiratorio en edades pediátricas

Calle 200 Esq. 21.
Atabey. Playa
Telef:271-7397,271-8308
Tele-Fax: 33-3391

Código de identificación: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| (Hospital + Número de Inclusión)

Evaluación de la Ventilación Mecánica

	1 Hora	8 Horas
Se realizó la evaluación	22. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2	23. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
Fecha de Evaluación (día/mes/año)	24. _ _ / _ _ / _ _	25. _ _ / _ _ / _ _
Hora en que se realiza (hr/min)	26. _ _ : _ _ am <input type="checkbox"/> 1 pm <input type="checkbox"/> 2	27. _ _ : _ _ am <input type="checkbox"/> 1 pm <input type="checkbox"/> 2
Tipo de equipo	28. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	29. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Modalidad Ventilatoria*	30. _	31. _
V/minuto	32. _ _ . _ _	33. _ _ . _ _
Volumen corriente inspiratorio	34. _ _ _	35. _ _ _
Volumen corriente espiratorio	36. _ _ _	37. _ _ _
Frecuencia Respiratoria	38. _ _ por min.	39. _ _ por min.
Relación IE	40. _ _ / _ _	41. _ _ / _ _
Pr Pico	42. _ _ . _	43. _ _ . _
Pwa	44. _ _ . _	45. _ _ . _
Fi O ₂ (%)	46. _ . _	47. _ . _
PEEP (cm H ₂ O)	48. 6-10 <input type="checkbox"/> 1 11-15 <input type="checkbox"/> 2 16-20 <input type="checkbox"/> 3 más de 20 <input type="checkbox"/> 4	49. 6-10 <input type="checkbox"/> 1 11-15 <input type="checkbox"/> 2 16-20 <input type="checkbox"/> 3 más de 20 <input type="checkbox"/> 4
Compliance	50. _ _ . _	51. _ _ . _
Índice de Oxigenación	52. _ _ . _ _	53. _ _ . _ _

* **Modalidad Ventilatoria:** 1. Presión 2.Volumen 3.VCRP

Firma del Investigador: _____

Fecha(día/mes/año): |_|_|_|_|/|_|_|_|_|/|_|_|_|_|

Firma del Investigador: _____

Fecha(día/mes/año): □□□□/□□□□/□□□□

Evaluación de la eficacia y seguridad del Surfacén en el tratamiento del Síndrome de Distress Respiratorio en edades pediátricas

Calle 200 Esq. 21.
Atabey. Playa
Telef:271-7397,271-8308
Tele-Fax: 33-3391

Código de identificación: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| (Hospital + Número de Inclusión)

**EVALUACION DURANTE EL TRATAMIENTO
Día 3, Evaluación 2**

Datos de la Institución

1. Provincia: |_|_|_| 2. Hospital: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Datos Generales del paciente

3. Iniciales del paciente: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Evaluación Gasométrica

	1 Hora	8 Horas
Se realizó la evaluación	4. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	5. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
Fecha de Evaluación (día/mes/año)	6. _ _ _ / _ _ / _ _	7. _ _ _ / _ _ / _ _
Hora en que se realiza (hr/min)	8. _ _ : _ _ am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂	9. _ _ : _ _ am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂
Tipo de equipo	10. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	11. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
PaO ₂ (mmHg)	12. _ _ _ . _ _	13. _ _ _ . _ _
PaO ₂ / Fi O ₂	14. _ _ _ . _ _	15. _ _ _ . _ _
PaCO ₂ (mmHg)	16. _ _ _ . _ _	17. _ _ _ . _ _
pH	18. _ _ . _ _	19. _ _ . _ _
Saturometría (%)	20. _ _ _	21. _ _ _

Firma del Investigador: _____

Fecha(día/mes/año): |_|_|_|_|_|_|/|_|_|_|_|_|_|/|_|_|_|_|_|_|

Evaluación de la eficacia y seguridad del Surfacén en el tratamiento del Síndrome de Distress Respiratorio en edades pediátricas

Calle 200 Esq. 21.
Atabey. Playa
Telef:271-7397,271-8308
Tele-Fax: 33-3391

Código de identificación: |__|__|__|__|__|__| (Hospital + Número de Inclusión)

Evaluación de la Ventilación Mecánica

	1 Hora	8 Horas
Se realizó la evaluación	22. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2	23. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
Fecha de Evaluación (día/mes/año)	24. __ _ / __ _ / __ _	25. __ _ / __ _ / __ _
Hora en que se realiza (hr/min)	26. __ _ : __ _ am <input type="checkbox"/> 1 pm <input type="checkbox"/> 2	27. __ _ : __ _ am <input type="checkbox"/> 1 pm <input type="checkbox"/> 2
Tipo de equipo	28. __ _ _ _ _ _ _ _ _	29. __ _ _ _ _ _ _ _ _
Modalidad Ventilatoria*	30. __	31. __
V/minuto	32. __ _ . __ _	33. __ _ . __ _
Volumen corriente inspiratorio	34. __ _ _	35. __ _ _
Volumen corriente espiratorio	36. __ _ _	37. __ _ _
Frecuencia Respiratoria	38. __ _ por min.	39. __ _ por min.
Relación I/E	40. __ _ / __ _	41. __ _ / __ _
Pr Pico	42. __ _ . __ _	43. __ _ . __ _
Pwa	44. __ _ . __ _	45. __ _ . __ _
Fi O ₂ (%)	46. __ _ . __ _	47. __ _ . __ _
PEEP (cm H ₂ O)	48. 6-10 <input type="checkbox"/> 1 11-15 <input type="checkbox"/> 2 16-20 <input type="checkbox"/> 3 más de 20 <input type="checkbox"/> 4	49. 6-10 <input type="checkbox"/> 1 11-15 <input type="checkbox"/> 2 16-20 <input type="checkbox"/> 3 más de 20 <input type="checkbox"/> 4
Compliance	50. __ _ . __ _	51. __ _ . __ _
Índice de Oxigenación	52. __ _ . __ _	53. __ _ . __ _

* **Modalidad Ventilatoria:** 1. Presión 2.Volumen 3.VCRP

Firma del Investigador: _____

Fecha(día/mes/año): |__|_|_|/|__|_|_|/|__|_|_|

Evaluación de la eficacia y seguridad del Surfacén en el tratamiento del Síndrome de Distress Respiratorio en edades pediátricas

Calle 200 Esq. 21.
 Atabey. Playa
 Telef:271-7397,271-8308
 Tele-Fax: 33-3391

Código de identificación: |_|_|_|_|_|_|_|_| (Hospital + Número de Inclusión)

**EVALUACION DURANTE EL TRATAMIENTO
 Día 3, Evaluación 3**

Datos de la Institución

1. Provincia: |_|_|_| 2. Hospital: |_|_|_|_|_|_|_|_|

Datos Generales del paciente

3. Iniciales del paciente: |_|_|_|_|_|_|_|_|

Evaluación Gasométrica

	1 Hora	8 Horas
Se realizó la evaluación	4. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	5. Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂
Fecha de Evaluación (día/mes/año)	6. _ _ / _ _ / _ _	7. _ _ / _ _ / _ _
Hora en que se realiza (hr/min)	8. _ _ : _ _ am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂	9. _ _ : _ _ am <input type="checkbox"/> ₁ pm <input type="checkbox"/> ₂
Tipo de equipo	10. _ _ _ _ _ _ _ _	11. _ _ _ _ _ _ _ _
PaO ₂ (mmHg)	12. _ _ _ . _ _	13. _ _ _ . _ _
PaO ₂ / Fi O ₂	14. _ _ _ . _ _	15. _ _ _ . _ _
PaCO ₂ (mmHg)	16. _ _ _ . _ _	17. _ _ _ . _ _
pH	18. _ _ . _ _	19. _ _ . _ _
Saturometría (%)	20. _ _ _	21. _ _ _

Firma del Investigador: _____

Fecha

(día/mes/año): |_|_|_|_|_|_|/|_|_|_|_|_|_|/|_|_|_|_|_|_|

Evaluación de la eficacia y seguridad del Surfacén en el tratamiento del Síndrome de Distress Respiratorio en edades pediátricas

Calle 200 Esq. 21.
Atabey. Playa
Telef:271-7397,271-8308
Tele-Fax: 33-3391

Código de identificación: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| (Hospital + Número de Inclusión)

Evaluación de la Ventilación Mecánica

	1 Hora	8 Horas
Se realizó la evaluación	22. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2	23. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 2
Fecha de Evaluación (día/mes/año)	24. _ _ / _ _ / _ _	25. _ _ / _ _ / _ _
Hora en que se realiza (hr/min)	26. _ _ : _ _ am <input type="checkbox"/> 1 pm <input type="checkbox"/> 2	27. _ _ : _ _ am <input type="checkbox"/> 1 pm <input type="checkbox"/> 2
Tipo de equipo	28. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	29. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Modalidad Ventilatoria*	30. _	31. _
V/minuto	32. _ _ . _ _	33. _ _ . _ _
Volumen corriente inspiratorio	34. _ _ _	35. _ _ _
Volumen corriente espiratorio	36. _ _ _	37. _ _ _
Frecuencia Respiratoria	38. _ _ por min.	39. _ _ por min.
Relación I/E	40. _ _ / _ _	41. _ _ / _ _
Pr Pico	42. _ _ . _	43. _ _ . _
Pwa	44. _ _ . _	45. _ _ . _
Fi O ₂ (%)	46. _ . _	47. _ . _
PEEP (cm H ₂ O)	48. 6-10 <input type="checkbox"/> 1 11-15 <input type="checkbox"/> 2 16-20 <input type="checkbox"/> 3 más de 20 <input type="checkbox"/> 4	49. 6-10 <input type="checkbox"/> 1 11-15 <input type="checkbox"/> 2 16-20 <input type="checkbox"/> 3 más de 20 <input type="checkbox"/> 4
Compliance	50. _ _ . _	51. _ _ . _
Índice de Oxigenación	52. _ _ . _ _	53. _ _ . _ _

* **Modalidad Ventilatoria:** 1. Presión 2.Volumen 3.VCRP

Firma del Investigador: _____

Fecha

(día/mes/año): |_|_|_|_|_|/|_|_|_|_|/|_|_|_|_|

Evaluación de la eficacia y seguridad del Surfacén en el tratamiento del Síndrome de Distress Respiratorio en edades pediátricas

**Calle 200 Esq. 21.
Atabey. Playa
Telef:271-7397,271-8308
Tele-Fax: 33-3391**

Código de identificación: |_|_|_|_|_|_|_|_| (Hospital + Número de Inclusión)

67. ¿El paciente fue aspirado antes de cumplimentarse la hora posterior a la administración del Surfacén?

Si 1 No2 *En caso de respuesta afirmativa complete el punto 67.1.*

67.1 Tiempo transcurrido desde la administración del Surfacén hasta el momento de la aspiración: |_|_| min.

Eventos Adversos

68. ¿El paciente ha presentado Eventos Adversos?: Si 1 No2

En caso de respuesta afirmativa complete el Modelo de Eventos Adversos.

Tratamiento Concomitante

69. ¿Al paciente se le administró algún tratamiento concomitante?: Si 1 No2

En caso de respuesta afirmativa complete el Modelo de Tratamiento Concomitante.

Interrupción del Estudio

70. ¿Se ha interrumpido el estudio?: Si 1 No2

En caso de respuesta afirmativa complete el Modelo de Interrupción del estudio y de Evaluación Final.

Preguntas en las que no se pudo obtener información. Información desconocida
(Escribir solo el número de la pregunta. Se completará al finalizar el llenado del modelo)

|_|_|_| |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|
|_|_|_|

Firma del Investigador: _____

Fecha

(día/mes/año): |_|_|_|_|/|_|_|_|_|/|_|_|_|_|

Evaluación de la eficacia y seguridad del Surfacén en el tratamiento del Síndrome de Distress Respiratorio en edades pediátricas

Calle 200 Esq. 21.
Atabey. Playa
Telef:271-7397,271-8308
Tele-Fax: 33-3391

Código de identificación: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| (Hospital + Número de Inclusión)

EVENTOS ADVERSOS

Datos de la Institución

1. Provincia: |_|_|_| 2. Hospital: |_|_|_|_|_|_|

Datos Generales del paciente

3. Iniciales del paciente: |_|_|_|_|_|_|

Datos sobre los Eventos Adversos

Evento Adverso	Fecha de Inicio (día/mes/año)	Fecha de Fin (día/mes/año)	Si Duración es menor a 24 horas (horas:min)	Código Grado Intensidad	Código Actitud Respecto al Fármaco	Código relación de causalidad	Dosis administrada hasta el momento*	Lote
4. _ _	5. _ _ _ _ _ _	6. _ _ _ _ _ _	7. _ _ : _ _	8. _	9. _	10. _	11. _ _ _ _	12. _ _ _ _ _ _
13. _ _	14. _ _ _ _ _ _	15. _ _ _ _ _ _	16. _ _ : _ _	17. _	18. _	19. _	20. _ _ _ _	21. _ _ _ _ _ _
22. _ _	23. _ _ _ _ _ _	24. _ _ _ _ _ _	25. _ _ : _ _	26. _	27. _	28. _	29. _ _ _ _	30. _ _ _ _ _ _
31. _ _	32. _ _ _ _ _ _	33. _ _ _ _ _ _	34. _ _ : _ _	35. _	36. _	37. _	38. _ _ _ _	39. _ _ _ _ _ _
40. _ _	41. _ _ _ _ _ _	42. _ _ _ _ _ _	43. _ _ : _ _	44. _	45. _	46. _	47. _ _ _ _	48. _ _ _ _ _ _
49. _ _	50. _ _ _ _ _ _	51. _ _ _ _ _ _	52. _ _ : _ _	53. _	54. _	55. _	56. _ _ _ _	57. _ _ _ _ _ _

Firma del Investigador: _____

Fecha

(día/mes/año): |_|_|_|_|_|_|/|_|_|_|_|_|_|/|_|_|_|_|_|_|

Evaluación de la eficacia y seguridad del Surfacén en el tratamiento del Síndrome de Distress Respiratorio en edades pediátricas

**Calle 200 Esq. 21.
Atabey. Playa
Telef:271-7397,271-8308
Tele-Fax: 33-3391**

Código de identificación: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| (Hospital + Número de Inclusión)

Evento Adverso	Fecha de Inicio (día/mes/año)	Fecha de Fin (día/mes/año)	Si Duración es menor a 24 horas (horas:min)	Código Grado Intensidad	Código Actitud Respecto al Fármaco	Código relación de causalidad	Dosis administrada hasta el momento*	Lote*
58. _ _	59. _ _ _ _ _ _ _ _	60. _ _ _ _ _ _ _ _	61. _ _ : _ _	62. _	63. _	64. _	65. _ _ _ _	66. _ _ _ _ _ _
67. _ _	68. _ _ _ _ _ _ _ _	69. _ _ _ _ _ _ _ _	70. _ _ : _ _	71. _	72. _	73. _	74. _ _ _ _	75. _ _ _ _ _ _
76. _ _	77. _ _ _ _ _ _ _ _	78. _ _ _ _ _ _ _ _	79. _ _ : _ _	80. _	81. _	82. _	83. _ _ _ _	84. _ _ _ _ _ _
85. _ _	86. _ _ _ _ _ _ _ _	87. _ _ _ _ _ _ _ _	88. _ _ : _ _	89. _	90. _	91. _	92. _ _ _ _	93. _ _ _ _ _ _
94. _ _	95. _ _ _ _ _ _ _ _	96. _ _ _ _ _ _ _ _	97. _ _ : _ _	98. _	99. _	100. _	101. _ _ _ _	102. _ _ _ _ _ _
103. _ _	104. _ _ _ _ _ _ _ _	105. _ _ _ _ _ _ _ _	106. _ _ : _ _	107. _	108. _	109. _	110. _ _ _ _	111. _ _ _ _ _ _

*Sólo debe completarse en el caso de los pacientes incluidos en el Grupo A

Eventos Adversos							
1. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	5. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _						
2. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	6. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _						
3. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	7. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _						
4. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	8. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _						

Grado de Intensidad	Actitud respecto al medicamento	Relación de causalidad
1. LEVE	1. Sin cambios 3. Interrupción temporal	1. Remota 3. Probable
2. MODERADO	2. Modificación de la dosis 4. Interrupción definitiva	2. Posible 4. Muy Probable
3. SEVERO		

Firma del Investigador: _____

Fecha

(día/mes/año): |_|_|_|_|_|_|/|_|_|_|_|_|/|_|_|_|_|_|

Evaluación de la eficacia y seguridad del Surfacén en el tratamiento del Síndrome de Distress Respiratorio en edades pediátricas

**Calle 200 Esq. 21.
Atabey. Playa
Telef:271-7397,271-8308
Tele-Fax: 33-3391**

Código de identificación: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| (Hospital + Número de Inclusión)

Tratamiento de los Eventos Adversos

Medicamentos	Número del Evento Adverso*	Dosis (mg ó UI)	Frecuencia	Fecha de Inicio (día/mes/año)	Fecha de Fin (día/mes/año)	Código resultado
124. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	125. _ _	126. _ _ _ _ _	127. _ _ _ _	128. _ _ _ _ _ _ _ _	129. _ _ _ _ _ _ _ _	130. _ _
131. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	132. _ _	133. _ _ _ _ _	134. _ _ _ _	135. _ _ _ _ _ _ _ _	136. _ _ _ _ _ _ _ _	137. _ _
138. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	139. _ _	140. _ _ _ _ _	141. _ _ _ _	142. _ _ _ _ _ _ _ _	143. _ _ _ _ _ _ _ _	144. _ _
145. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	146. _ _	147. _ _ _ _ _	148. _ _ _ _	149. _ _ _ _ _ _ _ _	150. _ _ _ _ _ _ _ _	151. _ _
152. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	153. _ _	154. _ _ _ _ _	155. _ _ _ _	156. _ _ _ _ _ _ _ _	157. _ _ _ _ _ _ _ _	158. _ _
159. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	160. _ _	161. _ _ _ _ _	162. _ _ _ _	163. _ _ _ _ _ _ _ _	164. _ _ _ _ _ _ _ _	165. _ _
166. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	167. _ _	168. _ _ _ _ _	169. _ _ _ _	170. _ _ _ _ _ _ _ _	171. _ _ _ _ _ _ _ _	172. _ _
173. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	174. _ _	175. _ _ _ _ _	176. _ _ _ _	177. _ _ _ _ _ _ _ _	178. _ _ _ _ _ _ _ _	179. _ _
180. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	181. _ _	182. _ _ _ _ _	183. _ _ _ _	184. _ _ _ _ _ _ _ _	185. _ _ _ _ _ _ _ _	186. _ _
187. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	188. _ _	189. _ _ _ _ _	190. _ _ _ _	191. _ _ _ _ _ _ _ _	192. _ _ _ _ _ _ _ _	193. _ _
194. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	195. _ _	196. _ _ _ _ _	197. _ _ _ _	198. _ _ _ _ _ _ _ _	199. _ _ _ _ _ _ _ _	200. _ _
201. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	202. _ _	203. _ _ _ _ _	204. _ _ _ _	205. _ _ _ _ _ _ _ _	206. _ _ _ _ _ _ _ _	207. _ _

Firma del Investigador: _____

Fecha

(día/mes/año): |_|_|_|_|_|_|/|_|_|_|_|_|/|_|_|_|_|_|

Evaluación de la eficacia y seguridad del Surfacén en el tratamiento del Síndrome de Distress Respiratorio en edades pediátricas

**Calle 200 Esq. 21.
Atabey. Playa
Telef:271-7397,271-8308
Tele-Fax: 33-3391**

Código de identificación: |_|_|_|_|_|_|_|_| (Hospital + Número de Inclusión)

Medicamentos	Número del Evento Adverso*	Dosis (mg ó UI)	Frecuencia	Fecha de Inicio (día/mes/año)	Fecha de Fin (día/mes/año)	Código resultado
208. _ _ _ _ _ _ _ _	209. _ _	210. _ _ _ _ _	211. _ _ _ _	212. _ _ _ _ _ _ _	213. _ _ _ _ _ _ _	214. _
215. _ _ _ _ _ _ _ _	216. _ _	217. _ _ _ _ _	218. _ _ _ _	219. _ _ _ _ _ _ _	220. _ _ _ _ _ _ _	221. _
222. _ _ _ _ _ _ _ _	223. _ _	224. _ _ _ _ _	225. _ _ _ _	226. _ _ _ _ _ _ _	227. _ _ _ _ _ _ _	228. _
229. _ _ _ _ _ _ _ _	230. _ _	231. _ _ _ _ _	232. _ _ _ _	233. _ _ _ _ _ _ _	234. _ _ _ _ _ _ _	235. _

* Se corresponde al número de la pregunta donde se indica el Evento Adversos

Resultado

- 1. RECUPERADO
- 2. MEJORADO
- 3. PERSISTE
- 4. SECUELAS

Preguntas en las que no se pudo obtener información. Información desconocida
(Escribir solo el número de la pregunta. Se completará al finalizar el llenado del modelo)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Firma del Investigador: _____ Fecha
(día/mes/año): |_|_|_|_|_|/|_|_|_|_|_|/|_|_|_|_|_|

ANEXO 5. CERTIFICADO DE REGISTRO SANITARIO

Descripción de la modificación:

Nueva indicación:

Neonatología: Se recomienda el uso temprano del SURFACEN® en recién nacidos, con peso menor de 1500 g al nacer con evidencia de deficiencia de surfactante, administrado preferiblemente en las primeras dos horas siguientes al nacimiento.

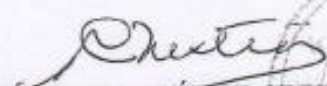
Se recomienda en el tratamiento de rescate para niños con síndrome de dificultad respiratoria, administrar después de las primeras dos horas de vida.

Pediatría: Se recomienda junto al tratamiento convencional para el tratamiento del Síndrome de Dificultad Respiratorio Agudo en niños.

Adultos: Puede ser empleado además en adultos con Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA).

Composición:	<i>(Ingrediente Farmacéutico Activo, cantidad y referencia de calidad)</i>
	Cada bulbo de liofilizado contiene:
	Fosfolípidos 50,0 mg Fabricante
Referencia de calidad del producto terminado:	Fabricante.
Presentación:	Estuche por 4 bulbos de liofilizado
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 ° C.
Plazo de validez:	Producto sin reconstituir: 24 meses. Producto reconstituido: Debe usarse inmediatamente

La composición, especificaciones de calidad del ingrediente farmacéutico activo, excipientes y producto terminado, así como las indicaciones, contraindicaciones y precauciones aprobadas, corresponden a las declaradas en la documentación de registro y en el resumen de las características del producto (RCP) que obran en poder del CECMED en la fecha de emisión del presente certificado o de la carta de modificación del Registro Sanitario correspondiente.


DR. RAFAEL B. PÉREZ CRISTIA
DIRECTOR GENERAL



Registro de la Secretaría del CECMED/

Tomo 02 Folio 00000277 No. 930/03.212.14017 Fecha 2014/11/07 Firma 