

## Tensioactivos sintéticos: la investigación continúa

Cuando Avery y Mead señalaron por primera vez que la deficiencia de surfactante era la responsable de la enfermedad de la membrana hialina<sup>1</sup>, pareció que las consecuencias terapéuticas eran sencillas: si sabemos que el surfactante pulmonar está compuesto principalmente por fosfatidil colina, quizá la administración de una solución o aerosol de este lípido fácilmente disponible al pulmón deficiente en surfactante podría resolver el problema. Desgraciadamente, este abordaje simplista no funcionó en la administración a personas<sup>2</sup> ni a animales<sup>3</sup>. La mejora de las propiedades de diseminación mediante la adición de alcoholes o la modificación de la preparación física aumentó un tanto la función<sup>4,5</sup>, pero el primer efecto espectacular sobre la función pulmonar y la supervivencia se consiguió con el empleo de surfactantes naturales modificados extraídos de pulmones triturados<sup>6,7</sup> y de lavados de las vías respiratorias de pulmones de animales<sup>8</sup>. Varios ensayos comparativos entre surfactantes naturales y sintéticos han favorecido de forma constante a las preparaciones naturales<sup>9</sup>. Por ello, y pese a la aprobación de la distribución comercial de 2 preparaciones tensioactivas sintéticas, Exosurf® y Pumactant®, en Estados Unidos y Gran Bretaña, respectivamente, ambas han sido retiradas recientemente del mercado o ya no se consiguen fácilmente en estos países.

Se sigue investigando acerca de un preparado sintético equivalente o superior a los tensioactivos de origen animal porque sigue preocupando la posibilidad de que se produzcan complicaciones antigénicas e infecciosas asociadas con las preparaciones de origen animal. Aunque los estudios *in vitro* han sido, en general, tranquilizadores<sup>10,11</sup> y no se han descrito efectos secundarios duraderos de este tipo tras la administración de varios millones de dosis de estas preparaciones, persisten las preocupaciones teóricas.

Se suele aceptar que la razón primordial de la superioridad de los tensioactivos naturales estriba en la presencia de 2 apoproteínas, SP-B y SP-C, asociadas biofísicamente con los fosfolípidos y que facilitan su diseminación, configuración y reciclado<sup>12</sup>. La adición de proteínas tensioactivas a mezclas de fosfolípidos favorece sus propiedades modificadoras de la tensión superficial *in vitro* y las características de la insuflación pulmonar *in vivo*. Además, los pacientes o los ratones transgénicos que carecen de SP-B, SP-C, o ambas, presentan una enfermedad respiratoria grave o moderada, incluso en presencia de cantidades normales o excesivas de fosfolípidos en los pulmones. La SP-B parece ser, específicamente, esencial para la formación de cuerpos lamelares y para la configuración de DPPC en la interfase aire-líquido a la temperatura corporal. Por ello, la investigación busca una preparación tensioactiva artificial que contenga una apoproteína sintética funcional. Se ha

podido sintetizar la estructura molecular de SP-B en el laboratorio pero, desgraciadamente, la molécula no consigue una configuración adecuada, por lo que no se han publicado ensayos sobre una preparación con SP-B sintética con éxito. Se ha producido un análogo de SP-C que favorece *in vitro* la adsorción de la película y ha conseguido tratar la deficiencia de surfactante en modelos animales<sup>13</sup>. Aunque un ensayo sobre este material en el síndrome de distrés respiratorio del adulto fue infructuoso<sup>14</sup>, todavía no se han publicado ensayos sobre neonatos al respecto.

Este número de PEDIATRICS incluye 2 artículos que presentan ensayos clínicos aleatorizados de una nueva preparación tensioactiva, totalmente sintética, que contiene un polipéptido descrito como mimetizador de SP-B. Esta sustancia, denominada lucinactant, contiene una mezcla de fosfolípidos y un polipéptido, denominado sinapultide, conocido anteriormente como KL-4 por la disposición de sus aminoácidos, que incluye una secuencia repetida de 1 molécula de glicina seguida de 4 moléculas de leucina. El primer ensayo tuvo 3 grupos, donde los niños de 600-1.250 g de peso al nacimiento fueron asignados aleatoriamente a recibir colfosceril (Exosurf®), lucinactant (Surfaxin®) o beractant (Survanta®) en una relación ponderada 2:2:1, y en administración profiláctica. Los niños que recibieron lucinactant presentaron menos casos de síndrome de distrés respiratorio y de displasia broncopulmonar que los que recibieron colfosceril, pero no respecto a los que recibieron beractant. El segundo ensayo tuvo 2 grupos, donde se examinó a los niños de la misma gama de peso al nacimiento y se comparó lucinactant con poractant (Cursurf®), en relación 1:1, administrado también de forma profiláctica. No se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos respecto a la incidencia de síndrome de distrés respiratorio, mortalidad o displasia broncopulmonar.

Algunos problemas en ambos estudios apuntan a que todavía no hemos encontrado el "santo grial". En primer lugar, el diseño de los estudios fue de "no inferioridad", presumiblemente para satisfacer las especificaciones de autorización, por lo que no se pudo comprobar alguna de las cuestiones científicas sobre el papel relativo de los distintos componentes del tensioactivo. El primer estudio incluyó un gran número de pacientes para estudiar la hipótesis principal (que lucinactant es equivalente o superior a colfosceril), pero colfosceril ya no se utiliza en Estados Unidos y el estudio careció de la potencia suficiente para examinar su eficacia frente a beractant. El segundo estudio se interrumpió mediada la inclusión, por lo que careció de la potencia suficiente para establecer la equivalencia entre lucinactant y poractant. En segundo lugar, ambos estudios fueron realizados mayoritariamente fuera de Estados Unidos y presumiblemente

sólo incluyeron un número moderado de centros con antecedentes de participación en ensayos clínicos rigurosamente controlados. Desconocemos las tasas de participación y el rango de resultados de 50 y 22 centros, respectivamente, pero tan amplia distribución geográfica pudo dificultar la comunicación, la coordinación y el control de calidad. En tercer lugar, y según la unidad escogida para calcular la dosis, las preparaciones variaron considerablemente respecto a la cantidad de fosfolípidos (175, 67,5, 100 y 176 mg/kg) y el volumen de solución administrada (5,8, 5,0, 4,0 y 2,2 ml/kg). Es probable que fuera debido de nuevo al diseño del estudio, principalmente con propósito de autorización, en el que se debía mantener la concentración de los productos aprobados.

Además, varios aspectos de esta nueva sustancia pueden no ser óptimos o necesitan más información para aceptarla como equivalente a los tensioactivos naturales, sobre los que contamos ahora con casi 2 décadas de experiencia. En primer lugar, como el polipéptido KL-4 no se asocia con los lípidos con tanta rapidez como SP-B y SP-C, lucinactant forma un gel durante la conservación, que debe calentarse a 44 °C y agitarse antes de la administración. Esto complica un poco el proceso, se requieren instrumentos especiales para ello y puede introducir otra posibilidad de error. Finalmente, sabemos muy poco del destino de lucinactant. Antes de la catabolización de los tensioactivos naturales, propios o exógenos, el neumocito tipo II los recicla y vuelve a segregar muchas veces<sup>12</sup>. Sabemos muy poco del destino del polipéptido KL-4 y los fosfolípidos en lucinactant. ¿Se incorpora al surfactante propio? ¿Cómo influye su presencia sobre el metabolismo del surfactante en el pulmón huésped?

Pese a estas precauciones y preocupaciones, estos 2 estudios representan un tremendo esfuerzo mancomunado de un gran número de clínicos e investigadores, y bien pudieran constituir el primer signo alentador de que nuestra búsqueda de un surfactante sintético que ofrezca buenos resultados está siguiendo la dirección correcta.

JOHN KATTWINKEL  
University of Virginia, Pediatrics.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child*. 1959;97:517-23.
2. Chu J, Clements JA, Cotton EK, et al. Neonatal pulmonary ischemia: clinical and physiological studies. *Pediatrics*. 1967;40:709-82.
3. Hurt H, Kattwinkel J, Roth S. Artificial surfactant treatment in lambs with severe respiratory distress syndrome: a controlled study. *J Pediatr*. 1983;102:450-3.
4. Durand DJ, Clyman RI, Heymann MA, et al. Effects of protein free synthetic surfactant on survival and pulmonary function of preterm lambs. *J Pediatr*. 1985;107:775-80.
5. Morley CJ, Bangham AD, Miller N, et al. Dry artificial lung surfactant and its effect on very premature babies. *Lancet*. 1981;1:64-8.
6. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, et al. Artificial surfactant in hyaline membrane disease. *Lancet*. 1980;1:55-9.
7. Collaborative European Multicenter Study Group. Surfactant replacement therapy in severe neonatal respiratory distress syndrome; an international randomized clinical trial. *Pediatrics*. 1988;82:683-91.
8. Kwong MS, Egan EA, Notter RH, et al. Double-blind clinical trial of calf lung surfactant extract for the prevention of hyaline membrane disease in extremely premature infants. *Pediatrics*. 1985;76:585-92.
9. Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. Issue 4. *The Cochrane Library*; 2004.
10. Whitsett JA, Hull WM, Luse S. Failure to detect surfactant protein-specific antibodies in sera of premature infants treated with Survanta, a modified bovine surfactant. *Pediatrics*. 1991;87:505-10.
11. Chida S, Phelps DS, Soll RF, Taeusch HW. Surfactant proteins and anti-surfactant antibodies in sera from infants with respiratory distress syndrome. With and without surfactant treatment. *Pediatrics*. 1991;88:84-9.
12. Jobe AH, Ikegami M. Biology of surfactant. *Clin Perinat*. 2001;28:655-69.
13. Davis AJ, Jobe AH, Hafner D, Ikegami M. Lung function in premature lambs and rabbits treated with a recombinant SP-C surfactant. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:553-9.
14. Spragg RG, Lewis JF, Walmrath HD, Johannigman J, Bellington G, Laterre PF, et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351:884-92.