



SURFACTANTE PULMONAR: UN MEDICAMENTO HUÉRFANO CAPAZ DE SALVARLE LA VIDA A LOS RECIÉN NACIDOS

Un viernes de madrugada, Eva (nombre ficticio) sintió que algo no iba bien con su bebé, así que se fue corriendo al hospital y, menos de dos horas después de ser ingresada, ¡el pequeño Juan (otro nombre ficticio) ya había venido al mundo! Eva estaba en la semana 26 (aprox. 6 meses) de embarazo cuando nació Juan, es decir, que aún le quedaban 14 semanas (un poco más de 3 meses) para salir de cuentas. Juan fue lo que se llama un "prematureo extremo", ya que el parto se produjo antes de cumplir las 28 semanas de embarazo (aprox. 6 meses y medio).



HÉLIO A. ROQUE,
Técnico de Patentes en ABG Intellectual Property.

Habiendo nacido con tanta antelación, la supervivencia de Juan entrañaba muchos desafíos, así como una larga estancia en el hospital. El primero de esos retos consistía en estimular su respiración. En una etapa de gestación tan temprana, los pulmones aún no están formados del todo y, si bien es posible acelerar el desarrollo pulmonar durante el embarazo mediante el uso de medicamentos, en el caso de Eva, no hubo tiempo para ello y, cuando Juan nació, estaba claro que no podría respirar por sí mismo y que iba a requerir respiración artificial.

Aun así, la respiración artificial no fue suficiente y Juan acabó desarrollando el síndrome de dificultad respiratoria (SDR). El SDR es un síndrome con un alto índice de mortalidad causado por la falta de lubricación en los alvéolos, lo que hace que sea extremadamente difícil que el alvéolo se infle y se desinfe debido a la alta tensión superficial. La lubricación la proporciona una sustancia viscosa llamada "surfactante pulmonar". El 60 % de los nacimientos prematuros extremos termina presentando SDR (Sweet DG et al., 2023).

La necesidad de un surfactante pulmonar se identificó por primera vez en 1947. En aquel entonces, Peter Gruenwald, un anatomopatólogo neoyorquino, descubrió que los pulmones de los recién nacidos fallecidos a causa del SDR tenían una tensión superficial más alta que los de los recién nacidos fallecidos por causas no relacionadas con el SDR. Asimismo, descubrió que esa mayor tensión superficial se debía a la ausencia de un principio activo encargado de reducir la tensión superficial en los pulmones cuando disminuye la capacidad pulmonar. En 1959, la Dra. Mary Ellen Avery, de la Escuela de Medicina de Harvard, demostró que los pulmones de los bebés prematuros no podían producir surfactante, el principio activo en cuestión (Palca, Joe, 2015).

A pesar de estos primeros hallazgos, en los años siguientes, la investigación sobre el SDR y los surfactantes pulmonares fue, por así decirlo, bastante escasa. Esto cambió en 1963, cuando Patrick Bouvier Kennedy, hijo de John F. Kennedy, expresidente de EE. UU., nació en la semana 34 de gestación (aprox. 8 meses) y desarrolló



SDR. Por desgracia, falleció dos días después. El caso tuvo una gran cobertura mediática y, en el New York Times, publicaron una nota necrológica donde mencionaron la ausencia de tratamiento para el SDR (Henry L Halliday, 2017). Esto dio lugar en EE. UU. a la consolidación de un gran sistema de apoyo para la investigación del SDR y el desarrollo de fármacos. Un año después se empezaron a realizar los primeros ensayos con surfactantes sintéticos. A pesar del considerable aumento en los recursos que se destinaron, tendrían que pasar 17 años hasta obtener el primer tratamiento.

Fue en 1980 cuando se demostró por primera vez la eficacia del surfactante pulmonar, cuando Tetsuro Fujiwara y su equipo, del Departamento de Pediatría, Anestesiología y Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Akita, administraron a los recién nacidos un surfactante pulmonar artificial por vía intratraqueal para tratar el SDR. Gracias a este tratamiento, lograron una mejora de la oxigenación (Henry L Halliday, 2017).

Tetsuro y su equipo administraron el llamado "Surfactant-TA" (Surfacten®; Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Tokio, Japón), una composición de surfactante pulmonar artificial, extraída de pulmones de bovinos y preparada con un agregado de fosfolípidos (Palca, Joe, 2015).

La composición de dicho surfactante pulmonar se divulgó en la solicitud de patente japonesa JP6821179A, presentada el 2 de junio de 1979, por Tokyo Tanabe Co citando a Fujiwara Tetsuo, Tanaka Yuji y Takei Tsunetomo como sus inventores. La reivindicación 1 de la solicitud

de patente estadounidense derivada del documento JP6821179A,US4338301A, dice lo siguiente:

• *Material tensioactivo que contiene fosfolípidos, lípido neutro, colesterol total, carbohidratos, proteínas y agua, material que se obtiene a partir del tejido pulmonar de un mamífero con o sin fosfolípidos adicionales, caracterizado por que el contenido de fosfolípidos es del 75,0-95,5 %, el contenido de lípidos neutros es del 1,8-14,0 %, el contenido de colesterol total es del 0,0-3,0 %, el contenido de carbohidratos es del 0,1-1,5 %, el contenido de proteínas es del 0,5-5,0 % y el contenido de agua es del 1,7-6,0 %, basándose todos estos porcentajes en el peso seco de dicho material, los intervalos de tensión superficial mínima y máxima del material estimados por el método de Wilhelmy, en donde el material se agrega gota a gota a la superficie de solución salina fisiológica en una cantidad de 0,3-0,8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de su área superficial siendo 2,1-8,6 dinas/cm (0,000021-0,000086 N/cm) y 48,2-58,0 dinas/cm (0,000482-0,00058 N/cm) cuando las áreas superficiales son de 21,0 cm^2 y 45,6 cm^2 respectivamente.*

En la reivindicación 1 del documento US4338301A aparecen descritos los componentes esenciales y las concentraciones del primer surfactante pulmonar utilizado con éxito para mejorar la respiración de los bebés prematuros con SDR. Esta pequeña aportación fue, sin embargo, revolucionaria en lo que al cuidado de los bebés prematuros se refiere.

Desde entonces, la FDA (que es la agencia que regula los alimentos y medicamentos en EE.UU.) ha autorizado

Por suerte, Juan, nuestro prematuro extremo, nació en la época actual y en instalaciones hospitalarias neonatales de última generación.

cinco surfactantes sintéticos para la prevención del síndrome de dificultad respiratoria en bebés prematuros; el último de ellos, en 2012, es el llamado Surfaxin. En Europa, a principios del año pasado, existían tres surfactantes naturales: Beractant (Survanta); Bovactant (Alveofact), considerado medicamento huérfano en 2022, y Poractant alpha (Curosurf). Además, en la actualidad hay otros ensayos clínicos de nuevos surfactantes sintéticos en marcha, como, por ejemplo, el proyecto PLUSS.

La EMA (Agencia Europea de Medicamentos) define un medicamento/fármaco huérfano como "un producto para el diagnóstico, la prevención o el tratamiento de una enfermedad potencialmente mortal o crónicamente debilitante considerada rara (es decir, cuya prevalencia no excede los cinco casos por cada 10 000 habitantes en la Unión Europea) o cuando es poco probable que el medicamento genere suficientes beneficios para justificar los costes de investigación y desarrollo".

En este tipo de situaciones, las agencias de medicamentos ofrecen incentivos para la comercialización de dichos productos. En Europa, las posibles ventajas incluyen tasas reducidas para actividades regulatorias y diez años de exclusividad de mercado frente a los competidores en el mercado con medicamentos similares e indicaciones similares una vez que se autoriza el medicamento huérfano.

Los surfactantes pulmonares para el tratamiento del SDR en bebés prematuros reúnen las condiciones para considerarse medicamentos/fármacos huérfanos, lo que podría explicar el número relativamente bajo de tratamientos para el SDR disponibles para bebés prematuros.

Si bien muchas veces la innovación pasa desapercibida, en los hospitales — especialmente en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) — la innovación es algo fundamental: aparatos de respiración y alimentación para ayudar al buen funcionamiento en casos de vulnerabilidad en los pulmones y la región abdominal, incubadoras para cuidar de los bebés en entornos controlados, monitores para una vigilancia continua de las constantes vitales, o medicamentos y alimentos nutritivos/curativos. Todo es importante: desde la máquina de oxigenación por membrana extracorporal más avanzada hasta unas

simples jeringuillas de varios colores para la administración de alimentos y medicamentos. Cada aportación innovadora desempeña un papel esencial y permite a los profesionales sanitarios cualificados brindar una atención extraordinaria.

Y esas innovaciones no pueden parar ahora. En la actualidad, 1 de cada 10 niños en Europa nace de forma prematura, es decir, antes de cumplir la semana 37 de gestación (Sweet DG et al., 2023). En España, el 6-7 % de los nacimientos son prematuros. Además, en los últimos 20 años se ha registrado un aumento de más del 200% en el número de nacimientos prematuros (antes de la semana 32) (Salud Castilla y León, 2023).

Por suerte, Juan, nuestro prematuro extremo, nació en la época actual y en instalaciones hospitalarias neonatales de última generación. El primer tratamiento que recibió después de la respiración artificial fue la inyección de surfactante en sus pequeños pulmones. En concreto, Juan recibió 3 dosis de surfactante que le salvaron la vida y si a día de hoy está vivo y puede seguir luchando es gracias a un tratamiento descubierto en los años 40 del siglo pasado.

Juan y muchos otros bebés como él son la prueba viviente de que la investigación y la innovación son fundamentales en la lucha para reducir la mortalidad entre los bebés prematuros, así como para dar a sus padres y madres la tranquilidad y la esperanza de que, poco a poco, podrán ir asumiendo su cuidado y verlos crecer..

Referencias

- Palca, Joe (3 de agosto de 2015). How A Scientist's Slick Discovery Helped Save Premies' Lives, Shots, Health news from NPR <https://www.npr.org/sections/health-shots/2015/08/03/422620170/how-a-scientists-slick-discovery-helped-save-preemies-lives>.
- Henry L Halliday (08 de marzo de 2017). The fascinating story of surfactant, journal of paediatrics and child health <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpc.13500>.
- Salud Castilla y León (17 de noviembre de 2023). Día Mundial del Niño Prematuro <https://www.saludcastillayleon.es/AulaPacientes/es/dias-mundiales-relacionados-salud/dia-mundial-nino-prematuro#:~:text=Actualmente%20en%20Espa%C3%B1a%20nacen%20330.000,las%2032%20semanas%20de%20gestaci%C3%B3n>.
- European Medicines Agency, Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-orphan-medicinal-products-comp>.
- Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, Te Pas A, Plavka R, Roehr CC, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Visser GHA, Halliday HL. (15 de febrero de 2023). European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. Neonatology.. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10064400/>.