



Expertos Invitados

MENINGITIS BACTERIANA EN MENORES DE 15 AÑOS EN CUBA: 1998-2002



Columnista Experto de SIIC
Dr. Félix Orlando Dickinson Meneses

Doctor en Medicina, Epidemiólogo e Investigador Auxiliar. Profesor Asistente Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"

Introducción

La meningitis es una inflamación de las meninges (aracnoides y piamadre) que constituye una afección de mucha gravedad y alta letalidad, especialmente entre los niños, y cuya etiología infecciosa abarca una amplia y variada gama de agentes que incluye virus, bacterias, parásitos y hongos.

Puede diferenciarse de la encefalitis porque los síntomas y signos característicos de cada uno de los cuadros habitualmente predominan en cada caso particular, y los agentes causantes coinciden en muy pocas ocasiones (1). La infección ocurre cuando los factores de virulencia del agente sobrepasan los mecanismos defensivos del huésped.

La vigilancia de la meningitis bacteriana (MB) en Cuba se realiza desde 1961. Luego de importantes cambios en ella a finales del siglo XX, se lograron notables progresos cualitativos (2), que sitúan al país en un nivel similar a los países industrializados y algunos en desarrollo con sistemas de vigilancia efectivos para estas enfermedades (2-5).

Con todos estos elementos y teniendo en cuenta que en Cuba desde hace años se incorporaron al programa nacional de inmunizaciones (PNI) vacunas protectoras contra dos de los principales agentes causantes de MB en el mundo (*Neisseria meningitidis* del serogrupo B y *Haemophilus influenzae* tipo b), con su consiguiente impacto (6-7), y que además disponemos de una vigilancia efectiva de estas infecciones (2), consideramos oportuno y necesario actualizar la situación para que sea útil a aquellos profesionales de la Salud que dedican su esfuerzo a curar y evitar que niños y adolescentes padezcan estas graves y mortales enfermedades.

Métodos

Se incluyeron en el estudio 1218 casos de MB reportados por la Vigilancia Nacional de Meningitis Bacteriana (VNMB) en la población cubana menor de 15 años, con fecha de inicio de los síntomas entre el 1º de enero de 1998 y el 31 de diciembre del 2002; la información se obtuvo a través de encuestas epidemiológicas.

Definimos un caso de MB como "un síndrome clínico meníngeo, con la identificación por cultivo en sangre, petequias, líquido cefalorraquídeo (LCR); o de forma indirecta

por reacción en cadena de la polimerasa, látex, u otra. Los casos en que todos los exámenes microbiológicos fueron negativos, pero el examen citoquímico del LCR nos indicó presencia de una infección producida por bacterias, fueron considerados como meningoencefalitis bacteriana de etiología no precisada" (8).

Todas las cepas recibidas en los laboratorios de referencia del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" se identificaron mediante los métodos convencionales y serológicos para cada caso (9). La susceptibilidad antimicrobiana se determinó mediante la concentración inhibitoria mínima de acuerdo a las normas NCCLS (10).

Se estimaron las tasas de incidencia (casos/100 000 habitantes) y la letalidad (%) según el agente causante y por grupos de edad (<1, 1-4, 5-9 y 10-14 años), utilizando los estimados de la población cubana de la Oficina Nacional de Estadísticas para esos años. A partir de 1999 se incluyó en las encuestas la edad en días de nacido para los menores de 1 mes.

El análisis estadístico se realizó con los programas Epi-Info versión 6.2ª y Excel versión 5.1. Como procesador de textos se utilizó el programa Microsoft Word 2000.

Resultados

En 1998 y 1999, el total anual de casos reportados de MB en menores de 15 años fue casi igual (317 y 316 respectivamente), pero a partir del año 2000 hubo una disminución constante que en el 2002 (141 casos) llegó al 50%. Consecuentemente, las tasas de incidencia general también disminuyeron paulatinamente de 13/100 000 en 1998 y 1999 a 5.9/100 000 en el 2002 (figura 1).

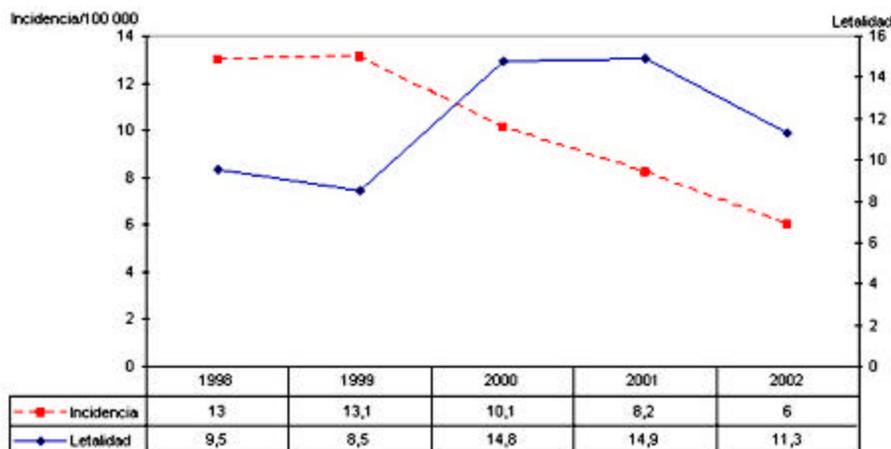


Figura 1. Incidencia y letalidad de la Meningitis Bacteriana en <15 años. Cuba 1998-2002

En las edades seleccionadas se observó incidencia mayor para los niños menores de 5 años en relación con los mayores, la cual resultó extraordinariamente alta en los menores de 1 año, en quienes la tasa máxima fue 82.5/100 000 (año 2000) para luego descender a 42.7/100 000 en el 2002. Las tasas más bajas ocurrieron entre 10 y 14 años. En todos los grupos las tasas disminuyeron a medida que transcurrió el período, informándose las más bajas durante el año 2002 (tabla1).

TABLA 1. Incidencia y letalidad de la meningitis bacteriana por grupo de edad según año de ocurrencia en menores de 15 años. Cuba, 1998-2002.

Año	Grupo de edad (años)							
	<1		1-4		5-9		10-14	
	Inc.	Let.	Inc.	Let.	Inc.	Let.	Inc.	Let.
1998	81,2	11,5	21,2	8,1	5,4	6,5	2,9	12,0
1999	65,3	11,2	17,5	7,8	7,7	6,4	6,1	7,5
2000	82,8	17,1	11,1	16,2	3,9	5,5	3,5	13,8
2001	51,2	18,2	8,5	13,7	4,9	11,1	3,4	13,3
2002	42,7	17,2	4,7	14,3	3,8	7,1	3,0	0

Inc.: Incidencia/100 000 niños
Let.: Letalidad %

Los principales agentes causantes de MB identificados fueron *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae b* y *N. meningitidis*. *H. influenzae b*, que causó la mayor tasa de incidencia durante 1998 (5.6/100 000), disminuyó su incidencia en más de tres veces después de la vacunación contra este agente en 1999, continuando su descenso hasta 3.6/100 000 en el 2002. En el Laboratorio Nacional de Referencia se recibieron 103 cepas (42.4% de los 243 casos de MB por *H. influenzae b* reportados) de las cuales 90 (87.4%) pertenecían al biotipo BI y en un porcentaje mucho menor a otros biotipos (B2, B4, y B7).

S. pneumoniae ha mantenido tasas entre 1.4 y 2.9/100 000, y constituye el principal causante de MB en menores de 15 años desde el 2000, año en que duplicó su tasa (2.9/100 000) con relación a 1998 (1.4/100 000), aunque en el 2002 disminuyó hasta 1.4/100 000, a pesar de lo cual se mantuvo predominando como agente causal (figura 2).

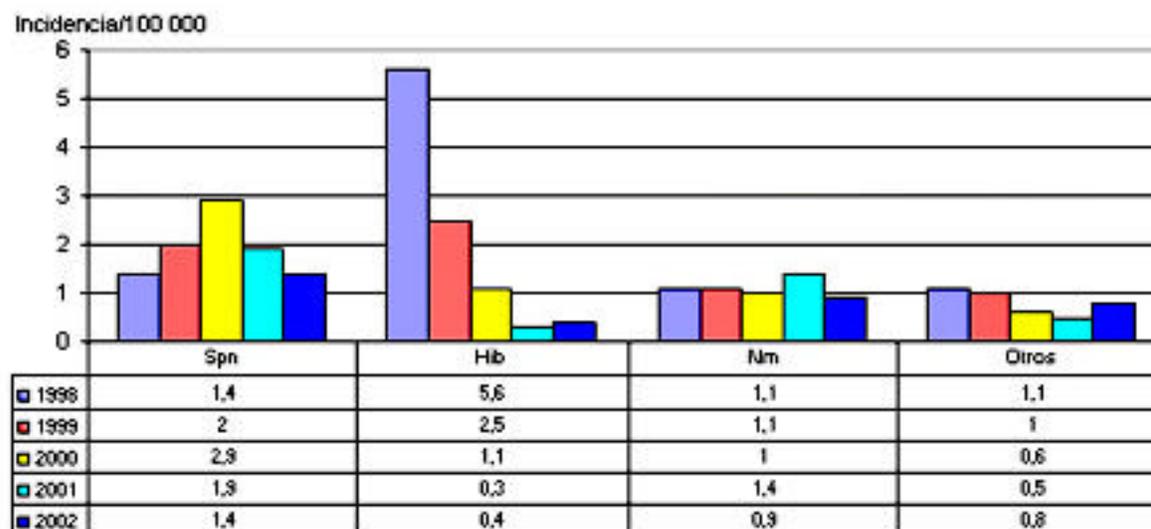


Figura 2. Incidencia de Meningitis Bacteriana según el agente aislado en <15 años. Cuba. 1998-2002

Los serotipos 19, 6, 14, 18, 1, 7 y 23 fueron los más frecuentemente aislados en la enfermedad invasiva en Cuba. Por otra parte, las cepas de *S. pneumoniae* estudiadas mostraron 10% de resistencia a la penicilina, 40% de resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol, 4% a la eritromicina y 8% al cloranfenicol.

El tercero de los principales patógenos más frecuentes de MB, *N. meningitidis* mantuvo sus tasas estables durante el quinquenio (alrededor de 1/100 000), observándose la mayor en el 2001 (1.4/100 000) (figura 2). En el Laboratorio Nacional de Referencia de neisserias patógenas se procesaron 18 cepas de las cuales todas correspondieron al serogrupo B, confirmando los resultados de la red de laboratorios del país. La asociación más común de serogrupo, serotipo y subtipo fue B:4: P1.15 (13 aislamientos) aunque también hubo 3 aislamientos del serotipo 15.

En general los gérmenes más frecuentemente aislados en el grupo de otros agentes fueron: *Streptococcus* (mayormente α y β hemolítico), *Staphylococcus*, *E. coli* y *Salmonella* (datos no mostrados).

Entre los grupos de edad más pequeños se observaron algunas diferencias con relación a frecuencia de los agentes aislados. En los niños menores de 1 año predominaron *H. influenzae b*, *S. pneumoniae* y otros agentes, especialmente los dos primeros con las mayores tasas (33.9/100 000 en 1998 y 24.1/100 000 en el 2000, respectivamente). A partir de 1999 *H. influenzae b* resultó ampliamente superado por otros agentes identificados y *N. meningitidis*, a pesar que éstos han tenido tasas oscilantes en el período con sus picos máximos en 1999 y 2001 respectivamente (tabla 2).

TABLA 2. Incidencia y letalidad de la meningitis bacteriana por agente identificado y según el año de ocurrencia en menores de 1 año. Cuba, 1998-2002.

Agentes	Años									
	1998		1999		2000		2001		2002	
	Inc.	Let.								
<i>H.influenzae b</i>	33,9	11,8	9,3	14,3	9,9	21,4	2,7	25,0	3,6	0
<i>S.pneumoniae</i>	12,0	27,8	10,7	6,2	24,1	23,5	14,6	31,8	12,3	29,4
<i>N.meningitidis</i>	9,3	0	8,0	8,3	7,1	0	10,0	6,7	6,5	0
Otros	12,0	11,1	13,3	25,0	7,8	36,4	4,7	28,6	9,4	30,8

Inc.: Incidencia/100 000 niños
Let.: Letalidad %

En los recién nacidos (3 casos) predominaron: neumococo (33.3%) y estafilococo (33.3%), con una letalidad del 100%. En los de hasta 3 meses, los gérmenes grampositivos (25 casos) más frecuentemente aislados fueron neumococo, *S. α haemoliticus* (16 casos), *Staphylococcus* (3 casos) y enterococo (1 caso), mientras que los gramnegativos (13 casos) han sido: *N. meningitidis* (6 casos), *H. influenzae* tipo b (4 casos), *Salmonella* (2 casos) y *Klebsiella* (1 caso) (datos no mostrados).

La letalidad general promedio de MB fue alrededor de 12%. Contrariamente a lo observado en la incidencia, el número de fallecidos, y por ello la letalidad general, se incrementó de manera importante a partir del año 2000, cuando casi se duplicó (14.8%) con relación a 1999 (8.5%), manteniéndose muy similar en el 2001 (14.9%), para luego disminuir en el 2002 (11.3%) (figura 1).

Por grupos de edad observamos un incremento de la letalidad en menores de 1 año, de 11.5% (1999) a 18.2% (2001) y 17.2% (2002). En el grupo de 1-4 años la letalidad al final del período (14.3%) casi se duplicó con relación al inicio (8.1%), mientras que en el grupo de 5-9 años hubo un incremento irregular. Por último en el grupo de los mayores (10-14 años) la letalidad se mostró medianamente alta y oscilante para concluir sin fallecidos en el 2002 (tabla 1).

En general *S. pneumoniae* resultó ser el germen más letal, alcanzando un valor promedio en el período de 24.1%, seguido de *H. influenzae b* (17.8%), el grupo de otros agentes identificados (15.7%) y *N. meningitidis* (3.7%). En los niños menores de 1 año, *S. pneumoniae* mantuvo una letalidad muy alta (> 23%) durante todo el período, con excepción de 1999 cuando hubo un solo fallecido (6.2%). *H. influenzae b* incrementó su letalidad de manera importante a partir de 1999 (14.3%), alcanzando 25.0% en el 2001 para luego finalizar en el 2002 sin fallecidos. La letalidad por *N. meningitidis* en niños de menos de 1 año osciló entre 6.7% y 8.3%, no comunicándose fallecidos en 1998, 2000 y 2002. La letalidad del grupo de otros agentes fue oscilante y se incrementó a partir de 1999 (25.0%-36.4%) (tabla 2).

En la figura 3 se muestra la distribución mensual de todos los casos de MB en el quinquenio 1998-2002, no apreciándose un patrón estacional general definido, aunque sí 6 picos importantes provocados por los principales agentes causantes de MB.

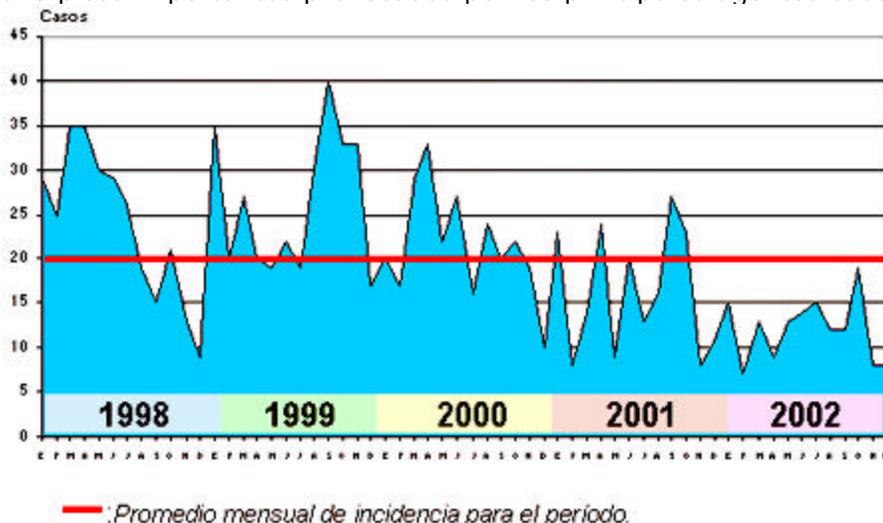


Figura 3.
Distribución mensual de los casos de todas las Meningitis Bacterianas según fecha del inicio de los síntomas en <15 años. Cuba. 1998-2002

En abril-mayo de 1998 y enero de 1999, el agente que contribuyó mayormente fue *H. influenzae b*. En septiembre-octubre-noviembre de 1999 y octubre del 2002 fueron *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*. En abril del 2000 fue *S. pneumoniae* y en septiembre-octubre del 2001 *N. meningitidis* (figura 3). Durante todo el período hubo un promedio anual de 243 casos de MB y mensual de 20.

El mayor promedio mensual de casos de meningitis por *H. influenzae b* se observó en los meses de enero y abril, mientras que para *S. pneumoniae* fue fundamentalmente en noviembre, aunque también hizo un pico menor en abril. Con relación a *N. meningitidis* sus picos máximos coincidieron siempre en entre los meses de septiembre y octubre.

Discusión

Cuba ha dedicado un gran esfuerzo a elevar el nivel de la salud de su población, por lo que el control de las enfermedades transmisibles siempre ha estado entre sus prioridades en el plano sanitario, especialmente en las edades pediátricas, que son las más vulnerables a un grupo de infecciones. Para esto fue necesario implementar y desarrollar sistemas de vigilancia (6,7,11) que permitieran conocer mejor las características epidemiológicas más importantes, así como mantener una evaluación sistemática de las intervenciones realizadas. Hemos observado el descenso de la incidencia de las MB, que alcanzó en el 2002 la mitad de la tasa inicial del período analizado. La aplicación de una vacuna conjugada contra *H. influenzae b* (7) como parte del PNI contribuyó de manera importante a este descenso (1,12), al no efectuarse otras intervenciones durante este tiempo.

Desde 1993 se observó que *H. influenzae b* y *S. pneumoniae* eran los gérmenes más frecuentes de MB en Cuba (9,13), por lo que al vacunar contra *H. influenzae b* a la población más expuesta (menores de 5 años), era de esperar que disminuyera esta forma de infección en las edades pediátricas, de la misma forma que había ocurrido en otros países donde se ha aplicado anteriormente (14,15,16,17). Incuestionablemente, el desarrollo de las vacunas conjugadas contra *H. influenzae b* ha sido uno de los eventos más importantes en la historia de las enfermedades infecciosas en Pediatría, debido a sus resultados beneficiosos sobre la salud de los infantes.

Por otra parte, debemos resaltar una peculiaridad que hay en Cuba: por razones de la epidemia de enfermedad meningocócica ocurrida en las décadas del 70 y 80 (6), se

aplica desde 1990 la vacuna antimeningocócica VA-MENGOC B-C a todos los niños a partir de los 3 meses de nacidos (2 dosis con 2 meses de intervalo) como parte del PNI, lo que ha impedido que estos serotipos, que han causado epidemias en otras regiones del mundo, incrementen su incidencia entre la población infantil cubana. Por esta razón, la contribución de las infecciones por este agente a la incidencia general de las MB en Cuba es muy poca. No se ha demostrado la circulación del serogrupo C desde 1993 (18), y hasta el momento es el B el único serotipo circulante en el país (B4 P1.15).

S. pneumoniae es desde el 2000 el principal agente causante de MB y los cambios en su incidencia resultan interesantes en nuestro contexto. Ante todo llama la atención el incremento abrupto en el año 2000, especialmente en menores de 1 año, a pesar de que no es causante frecuente de epidemias ni brotes (19). Un factor que pudiera haber influido en este cambio del comportamiento de la meningitis neumocócica en los niños pequeños fue la reducción rápida y significativa de la incidencia de meningitis por *H. influenzae b*, sucesiva a la vacunación, el año previo (1999) al pico de la tasa de meningitis neumocócica. La vacunación contra *H. influenzae b* y el control de la meningitis meningocócica, en ausencia de la evidencia de otros factores, son eventos que indiscutiblemente tienen que haber tenido alguna influencia en este comportamiento de *S. pneumoniae*.

Otro elemento que puede apoyar esta hipótesis es que los serogrupos/serotipos de las cepas caracterizadas fueron muy similares a los causantes de estas infecciones en otros países (20,21), por lo que no podría asociarse el cambio observado en el 2000 a la circulación de cepas disímiles o con alta resistencia a los antimicrobianos, hecho que no se detectó a pesar de la vigilancia estricta sobre este fenómeno. En algunos países, la resistencia de *S. pneumoniae* a algunos antibióticos se ha incrementado en muy breve tiempo (1,22,23).

En general, la edad es un factor importante cuando analizamos la incidencia, y en nuestro estudio las tasas más altas se observaron en el grupo niños menores de 5 años, y sobre todo en los de menos de 1 año, en concordancia con lo que se informa en otras partes del mundo (21). En los recién nacidos, solamente se reportaron 3 casos durante cuatro años, lo que demuestra que en nuestro medio la MB es muy poco frecuente en ese período de la vida; los principales agentes identificados son *S. pneumoniae* y estafilococo. En países desarrollados la MB en esta edad es causada fundamentalmente por estreptococo del Grupo B y gérmenes gramnegativos, mientras que en los países en vías de desarrollo predominan estos últimos aunque con un incremento creciente de estreptococo del Grupo B (24,25). Otros autores también reportan incidencia de meningitis meningocócica en estas edades (26), lo cual no observamos en nuestro estudio probablemente debido al control a través de la vacunación (B-C) a la población por debajo de los 35 años (6).

La letalidad general promedio de las MB en Cuba fue 12%, aunque en los países desarrollados puede ser tan baja como 2% en niños pequeños y tan alta como 20%-30% en neonatos y adultos 27.

El neumococo resultó el más germen más letal, alcanzando cifras cercanas al 20%. Esto está en concordancia con lo observado por algunos autores (28), aunque otros informes dan cuenta de cifras del 10% (29,30); pero en las naciones en vías de desarrollo, las tasas pueden ser mucho más altas.

Este es un indicador epidemiológico que está fuertemente influido por las características del agente, las condiciones subyacentes de los pacientes y la calidad o demora de la atención médica.

La distribución mensual de los casos no demostró un patrón estacional característico. En Cuba se reconocen dos períodos climáticos bien definidos: la estación lluviosa y la seca. La frecuencia de casos de meningitis por *H. influenzae b* fue mayor a comienzos

del año, pero después de la drástica disminución por la vacunación, ya no resulta posible establecer un patrón para este agente. El neumococo tampoco presentó un patrón estacional definido, aunque algunos autores (31) señalan que puede tener variaciones estacionales: en los climas templados las infecciones son más frecuentes en invierno mientras que en el trópico ocurren sobre todo a finales de la estación seca (32). En el caso de *N. meningitidis*, sí se observó un patrón estacional entre los meses de septiembre y octubre, concordante con la literatura (17). En Cuba estos meses coinciden con el período de transición de la época lluviosa a poco lluviosa y con el fin de las vacaciones de verano e inicio del curso escolar, circunstancias que crean condiciones que favorecen el incremento estacional de la meningitis meningocócica

Las MB son infecciones que ponen en grave riesgo la vida de los pacientes y afectan fundamentalmente a la población infantil. Su vigilancia permite conocer los patrones, cambios y principales características epidemiológicas, de manera que puedan implementarse las medidas más eficaces para su prevención y control, y la evaluación de su impacto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonthius DJ, Bahri K. Meningitis and encephalitis in children. An update. *Neurol Clin N Am* 2002; 20: 1013-1038.
2. Dickinson F, Pérez A. Las meningoencefalitis bacterianas en la población infantil cubana: 1998-2000. *Rev Cubana Pediatr* 2002; 75(2): 106-14.
3. Bisgard KM, Kao A, Leake J, Sterbel PM, y col. Haemophilus influenzae invasive disease in the United States, 1994-1995: Near disappearance of a vaccine-preventable childhood disease. *Em Infect Dis* 1998; 4: 229-238.
4. John TJ, Samuel R, Balraj V, John R. Disease surveillance at district level: a model for developing countries. *Lancet* 1998; 352: 58-61.
5. Thomas DR, Salmon RL, Westmoreland D y col. Surveillance of influenza in Wales: interpreting sentinel general practice rates using contemporaneous laboratory data. Opportunities and limitations. *J Epidemiol Comm Health* 1998; 52: 28-31.
6. Pérez AE, Dickinson FO, Baly A y col. The epidemiological impact of antimeningococcal B vaccination in Cuba. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94: 433-40.
7. Dickinson F, Pérez A, Galindo M y col. Impacto de la vacunación contra Haemophilus influenzae tipo b en Cuba. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 2001; 10 (3): 169-73).
8. Cuba, Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Epidemiología. Programa Nacional de Prevención y Control de los Síndromes Neurológicos Infecciosos. Ciudad de La Habana, Ministerio de Salud Pública; 1999.
9. Balows A, Hausler WJ, Hermann KL y col. 1991. Manual of clinical microbiology 5th edition. American Society for Microbiology, Washington DC.
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2000. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacterial that grow aerobically. Fifth edition: Approved standard M7-A5. NCCLS, Wayne, PA, USA.
11. Dickinson F, Pérez A. Meningoencefalitis bacterianas en Cuba. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 2001; 39(2): 86-94.
12. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD y col. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med* 1997; 337: 970-6.
13. Tamargo I, Toraño G, Fuentes K y col. Haemophilus influenzae circulantes en Cuba. Caracterización de cepas aisladas de meningitis. *Rev Cub Med Trop* 1999; 51: 204-5.
14. Adams WG, Deaver KA, Cochi SL y col. Decline of childhood Haemophilus influenzae type b (Hib) in the Hib vaccine era. *JAMA* 1993; 269: 221-6.

15. Agudelo CI, Muñoz N, De la Hoz F y col. Evaluación rápida del impacto de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* serotipo b en Colombia. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 2000; 8: 181-84.
16. Ruocco G, Curto S, Savio M y col. Vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b en el Uruguay: experiencia e impacto. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 1999; 5: 197-99.
17. Organisation Mondiale de la Santé. Lutte contre les épidémies de méningite à méningocoque. Guide pratique OMS 2me Edition. WHO/EMC/BAC/98.3.1999.
18. Sosa J, Llanes R, Guzmán D y col. Typing and susceptibility to Penicillin of *Neisseria meningitidis* isolated from patients in Cuba (1993-1999). *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96(4): 523-25.
19. Peltola H. Prophylaxis of Bacterial Meningitis *Infectious Disease Clinics of North America* 1999; 13(3): 685-710.
20. Ruvinsky RO. Epidemiology and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* invasive disease in Latin America. *Rev Chil Infect* 2001; 18(Suppl. 1):10- 14.
21. Tan T. Prevention of pneumococcal meningitis. *Current Infectious Disease Reports* 2002; 4: 317-23.
22. Doern GV, Heilmann KP, Huynh HK y col. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999--2000, including a comparison of resistance rates since 1994--1995. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 Jun; 45(6): 1721-9.
23. Kyung HK, Young MS, Jin HK y col. The causative organisms of bacterial meningitis in Korean Children, 1986-1995. *J Korean Med Sci* 1998; 13: 60-4.
24. Sáez-Llorens X, Mc Cracken GH. Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003; 361:2139-48.
25. Olmedo I, Pallás CR, Miralles M y col. Meningitis neonatal: estudio de 56 casos. *Anales Esp Pediatría* 1997; 46(2): 189-94
26. Shepard CW, Rosenstein NE, Fischer y col. Neonatal meningococcal disease in the United States, 1990 to 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 418-22.
27. Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in neonates and children. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4: 623-44.
28. Laurichesse H, Grimaud O, Waight P y col. Pneumococcal bacteraemia and meningitis in England and Wales, 1993 to 1995. *Común Dis Public Health* 1998; 1(1):22-7.
29. Venetz I, Schopfer K, Muhlemann K. Paediatric, invasive pneumococcal disease in Switzerland, 1985-1994. *Int J Epidemiol* 1998; 27(6):1101-4.
30. Ortquist A. Pneumococcal disease in Sweden: experiences and current situation. *Am J Med* 1999; 107(1A): 44-9.
31. Kyat MH, Clarke S, Jones IG y col. Incidence of invasive pneumococcal disease in Scotland, 1988-89. *Epidemiol Infect* 2002; 128(2): 139-47.
32. Klein JO. The epidemiology of pneumococcal disease in infants and children. In: Quie PG, Kass EH, eds. *The pneumococcus and the pneumococcal vaccine*. Chicago: Chicago Press, 1982: 64-71.

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA CON DIFERENTES PREPARADOS SURFACTANTES



Columnista Experto de SIIC
Dr. Adolf Valls i Soler

Médico Pediatra y Neonatólogo. Jefe Clínico de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (6ª planta), Departamento de Pediatría, Hospital de Cruces. Catedrático de Pediatría, Universidad del País Vasco

Introducción

En los años 50, Clements y Pattle describieron la composición del surfactante pulmonar, y Avery y Meade (1) constataron su ausencia en el síndrome de distrés respiratorio (SDR). El primer estudio que confirmó la eficacia del tratamiento sustitutivo con surfactante en el SDR fue publicado por Fujiwara y col (2) en 1980. Desde entonces, la terapia del SDR con surfactante constituye una práctica clínica habitual avalada por numerosos ensayos clínicos y metaanálisis (3-9). Sin embargo, la eficacia relativa de los diversos preparados naturales y sintéticos ha sido menos estudiada, por lo que parece adecuado realizar una revisión de los estudios comparativos publicados, para intentar identificar el de mayor eficacia en la profilaxis y tratamiento del SDR. Lo ideal es prevenir el SDR evitando el parto pretérmino y administrando corticoides prenatales si éste amenaza con producirse (10). Los corticoides prenatales disminuyen la incidencia de SDR así como la mortalidad y la tasa de hemorragia intraventricular. Este tratamiento produce no sólo un aumento de la síntesis de surfactante pulmonar, sino también la remodelación y maduración de la estructura elástica del pulmón (11). El tratamiento del SDR se basa en mantener un adecuado intercambio gaseoso, evitando complicaciones como el enfisema intersticial, neumotórax y la enfermedad pulmonar crónica. La efectividad de la instilación traqueal de surfactante está avalada por numerosos ensayos clínicos y varias revisiones sistemáticas (3-9). Este tratamiento produce una rápida mejoría de la oxigenación y de la función pulmonar, aumentando la capacidad residual funcional y la distensibilidad, que se manifiesta por disminución de las necesidades de O₂ y del soporte ventilatorio. Además, disminuyen las tasas de aire extraalveolar y aumenta la supervivencia y la calidad global de vida, al no incrementarse la tasa de discapacidades neurosensoriales a largo plazo. Han sido utilizados diversos preparados surfactantes de origen natural y sintético, y hasta ahora los naturales se han mostrado más efectivos. Estos tienen un efecto inmediato, disminuyendo la exposición al O₂ y las presiones ventilatorias (5,6), seguramente por contener proteínas específicas que favorecen su adsorción alveolar. Se siguen investigando nuevos productos sintéticos, que de ser efectivos evitarían las posibles consecuencias inmunológicas e infecciosas de las proteínas heterólogas. Dos son las estrategias de aplicación de surfactante, la profilaxis o instilación muy precoz y la de rescate, en las primeras horas de vida, al constatarse la gravedad del SDR (3-7). La profilaxis se reserva para los más inmaduros, por la superioridad de esta estrategia en menores de 30 semanas (8). Sin embargo, ello conlleva la aplicación de surfactante en casos que no desarrollarían SDR; parece entonces razonable tratar a los más maduros tan pronto como se instauren los signos clínicos de SDR (9). Las técnicas para la instilación traqueal han sido estandarizadas, según el preparado utilizado (12). El número de dosis necesarias también se ha estudiado ampliamente (13), aceptándose como tratamiento completo la aplicación de una dosis inicial, seguida de un máximo de dos dosis adicionales, entre las 6 y 24 horas de administrar la primera, si sigue intubado y precisa concentraciones de oxígeno en el aire inspirado (FiO₂) superiores a 0.3-0.4. La mayoría de casos responden favorablemente al tratamiento; en el 20% que no responde adecuadamente se debe descartar la presencia de otras alteraciones como neumonía, hipoplasia o hipertensión pulmonar, o una cardiopatía congénita. La única complicación grave descrita es la aparición ocasional (menos del

3%) de una hemorragia pulmonar, que es más frecuente en los de menor peso y gestación. Este riesgo es menor si se ha administrado corticoterapia prenatal, y si se realiza tratamiento precoz de la persistencia del conducto arterioso (PCA) con inhibidores de las prostaglandinas. Otras complicaciones agudas descritas son hipoxia, bradicardia e hipotensión, que pueden minimizarse con la aplicación lenta y sin retirar la ventilación mecánica, a través de tubos traqueales de doble luz (12). En una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos biomédicas, se identificaron 13 ensayos clínicos que comparaban preparados de surfactantes de origen natural o sintético, en estrategias profilácticas o de rescate. Se hallaron comparaciones entre algunos de los siguientes preparados: tres de origen natural, extraídos por lavados broncoalveolares, triturado y centrifugado, de pulmones porcinos (Curosurf®, poractant-á, Chiesi Farm. Parma, Italia) o bovinos (Survanta®, beractant, Ross Labs., Columbus, USA; e Infasurf®, calfactant, Forest Pharma, Inc., St. Louis, USA) y un preparado sintético (Exosurf®?, pumactant, Wellcome Fund., Londres, GB) formulado a base de fosfolípidos y lípidos complejos, en proporciones similares a los surfactantes naturales. Recientemente, se ha publicado un *abstract* que compara un preparado natural (poractant-á) y uno sintético de nueva generación (Surfaxin®, lucinactant, Discovery Labs., Dayton, USA) (14,15).

Resultados

Analizando en primer lugar el estudio de Da Costa y col (16) que incluye 89 niños tratados con beractant o pumactant y compara el soporte respiratorio, índice de oxigenación (IO), tasa de enfermedad pulmonar crónica (EPC) y mortalidad, no se encontraron diferencias en el IO, pero la respuesta a la oxigenación fue más rápida y de mayor magnitud en los tratados con beractant. Además, la relación Pa/PAO₂ a las 24 h, fue más favorable en este grupo (pumactant 0.21 vs. beractant 0.37; $p < 0.05$). No hubo diferencias en las tasas de EPC ni mortalidad. Un estudio retrospectivo (17) con 77 niños mostró también mayor rapidez de acción del surfactante natural, si bien no hubo diferencias en las tasas de mortalidad, EPC o hemorragia intraventricular (HI). El metaanálisis Kresch y Jonathan (18), basado en 9 estudios publicados entre 1976 y 1996 en neonatos de menos de 2000 g de peso, compara tanto el uso profiláctico como el terapéutico de diversos preparados tensioactivos. Concluyen que los preparados sintéticos no son eficaces en la prevención del SDR. Los naturales disminuyeron el riesgo de neumotórax y EPC. Similares resultados fueron obtenidos por Hudak y col (24) quienes evaluaron, en un estudio multicéntrico con 1 126 casos, la eficacia de dos surfactantes (uno natural, Infasurf?, y otro sintético, pumactant). El grupo tratado con el preparado natural requirió menor soporte ventilatorio y tuvo tasas de neumotórax y enfisema intersticial pulmonar (EIP) más baja. En tres metaanálisis, Halliday (6,19,20) confirma que los preparados de origen animal muestran mayor rapidez de acción, lo que conlleva la reducción precoz de los requerimientos de soporte ventilatorio, y menor tasa de mortalidad, con una odds ratio (OR) de 0.80 e intervalo de confianza de 95% de 0.66-0.97. Sin embargo, no puede asegurarse con precisión que la gravedad de los casos fuera similar en ambos grupos. Hay también datos de menor tasa de retinopatía de la prematuridad entre los tratados con surfactantes naturales (19). Recientemente se ha publicado un estudio comparativo (21) entre un surfactante natural (poractant-á) y otro sintético (pumactant), que incluye 212 niños de edad gestacional inferior a las 29 semanas. La mortalidad fue menor en los tratados con poractant-á (14.1% vs. 31%; $p = 0.006$; OR = 0.37; IC 95%, 0.18-0.76). El estudio se interrumpió al comprobarse que los tratados con surfactante sintético tenían más probabilidades de fallecer. Hay pocos estudios que comparen la eficacia relativa de los preparados de origen animal. En este sentido, Speer y col (22), en un estudio piloto, evalúan la eficacia de los dos surfactantes naturales de uso más extendido (poractant-á y beractant) en 75 neonatos. En los tratados con poractant-á, el índice Pa/PAO₂ fue más elevado y requirieron menores presiones en las primeras 24 h ($p < 0.05$). Además, las tasas de neumotórax (6% vs. 12.5%) y HI (3-4) (3% vs. 12.5%) fueron menores en el grupo tratado con poractant-á. La mortalidad en el grupo que recibió poractant-á fue del 3%, frente al 12.5% del grupo tratado con beractant, aunque esta diferencia no fue significativa. Otro estudio realizado por un grupo español

(23), analiza la eficacia y morbimortalidad relativa de tres surfactantes, uno sintético (pumactant) y dos naturales (beractant y poractant) siendo las tasas de mortalidad de 14.5%, 21% y 13%, respectivamente. Finalmente, combinando los estudios de Speer (22) y Marco Rived (23), obtenemos un total de 115 casos, 56 tratados con poractant-á y 59 con beractant, registrándose 4 muertes en el grupo de los tratados con surfactante porcino y 9 en el de surfactante bovino.

Discusión

Analizando los estudios publicados, se confirma que los surfactantes naturales son más eficaces que los sintéticos, mejorando la oxigenación y disminuyendo el soporte ventilatorio (16,17). Habría también que añadir los beneficios adicionales observados en otros estudios: menor incidencia de neumotórax, EIP y EPC (14,25). Kresch y Johanson (18) afirman que los surfactantes sintéticos no son eficaces en la profilaxis del SDR. Estos hallazgos pueden explicarse por la diferente composición de los principios activos. Los preparados de origen animal contienen proteínas, como la SP-B y SP-C, que facilitan su dispersión en la superficie alveolar con mayor rapidez de acción que los sintéticos, que carecen de estas proteínas. Quizás si a los preparados sintéticos se les añadieran este tipo de proteínas, las diferencias podrían anularse. El que los surfactantes naturales disminuyan las tasas de neumotórax, EIP y EPC conduce, posiblemente, a menor mortalidad, como consignan Halliday (6,8,9) y Ainsworth (21). Halliday (6) estima que el uso de surfactantes naturales reduce la probabilidad de muerte en un 20%. En su metanálisis, con datos de 3 576 niños, la OR y el IC 95% para la mortalidad fueron de 0,80 y 0.66-0.97. Los preparados naturales producirían un superviviente adicional por cada 42 casos tratados. Ainsworth (21) halló menor mortalidad en los tratados con poractant-á que con beractant (14% vs. 31%), es decir un riesgo de fallecer tres veces menor. Así, los autores no consideraron ético continuar el ensayo clínico. Todos los estudios revisados favorecen los surfactantes naturales; además, entre éstos se han mostrado algunas diferencias. Speer (22) mostró que el poractant-á produce más rápida mejoría de la oxigenación y menor necesidad soporte ventilatorio. Además, las tasas de neumotórax, HI y mortalidad fueron menores, pero no llegaron a alcanzar un valor significativo. Así, para demostrar reducción significativa de las tasas de mortalidad y/o EPC en 15%-25%, se requeriría una muestra de 708 neonatos. Sin embargo, si tomamos en cuenta sólo la variable mortalidad, se requerirían 204. En resumen, el grupo tratado con poractant-á registraría teóricamente 3 fallecidos frente a 13 del grupo de beractant, un 23% menos. El riesgo de muerte expresado como OR (IC 95%) sería 4.82 (1.33-17.5), es decir, una probabilidad de fallecer casi 5 veces más alta en los tratados con beractant. Sin embargo, debemos ser cautos al interpretar este cálculo teórico, ya que la causa de la muerte a buen seguro no sólo guardaría relación con la variable "surfactante", sino con otras difíciles de ponderar, como la presencia de sepsis, malformaciones, aparición de patología pulmonar añadida, etc. Si combinamos los resultados de Speer (22) y de Marco (23), se obtendría una tasa de mortalidad con beractant dos veces mayor que con poractant-á. Este dato teórico no debe conducirnos a extraer conclusiones precipitadas, pues ambos trabajos no son metodológicamente equiparables. El trabajo español presenta algunos inconvenientes para extraer conclusiones, como su pequeño tamaño y la evaluación de variables no del todo coincidentes en los tres grupos (procedencia de ingresos, horas de vida al inicio del tratamiento y métodos de administración). La diferencia entre los preparados bovinos y porcinos puede estar en relación con las diferencias concentraciones, 80 mg/ml para el porcino y 25 mg/dl para el bovino que está más diluido. El mayor volumen de instilación del bovino puede dar lugar a problemas durante su instilación (21). Speer (21) sugiere que las diferencias clínicas podrían deberse a su diferente composición, lo que les daría diferentes características biofísicas. Ambos se extraen por trituración pulmonar y solventes orgánicos, que eliminan las proteínas hidrófilas SP-A y SP-D; permanecen solo los componentes hidrófobos, de los que el 1% corresponde a SP-B y SP-C. El poractant-á sufre un proceso de purificación por cromatografía de gel-líquido, que elimina el triacilglicerol, colesterol y sus ésteres. En cambio, el beractant se purifica añadiéndole dipalmitoil-fosfatidilcolina, triacilglicerol y ésteres de colesterol,

aunque el efecto de estas diferencias de composición en las propiedades fisiológicas *in vivo* no están claras. Nohara y col (25) han mostrado que la compresibilidad *in vitro* de la película de surfactante bovino está disminuida con respecto a la del porcino, al añadir al primero lípidos sintéticos. Sin embargo, es difícil objetivar si este hecho aislado puede explicar el comportamiento desigual en su aplicación clínica. Otra comparación de los surfactantes naturales se basa en las relaciones costo-beneficio. Sin entrar en un análisis minucioso, podemos comprobar que el costo por paciente es ligeramente inferior, por término medio, con surfactante porcino. Esta diferencia puede ser algo más favorable si se emplea 200 mg/kg como dosis inicial, ya que en muchos casos esta dosis puede ser suficiente y no se requieren dosis adicionales. En la serie de Speer (21), 49% de los tratados con poractant-á precisaron una dosis única, 33% dos dosis y 18% tres dosis. Entre los tratados con beractant las cifras fueron del 38%, 22% y 20%, respectivamente, y otro 20% necesitó una cuarta dosis. Muy recientemente, Sinha S y col (26) publicaron en forma de *abstract* el informe de un ensayo clínico que compara la administración profiláctica en neonatos de menos de 29 semanas, de un surfactante natural (poractant-á) y un preparado sintético de nueva generación, que contiene un análogo de la SP-B (lucinactant). Fue presentado en la reunión de la ESPR celebrada en Bilbao el pasado octubre, mostrando una equivalencia de acción entre ambos preparados en las tasas de supervivencia sin DBP a los 28 días. Debe esperarse la publicación completa del trabajo, antes de sacar conclusiones válidas. En síntesis, los preparados surfactantes de origen natural, según los resultados de los estudios analizados, actúan más rápidamente que los sintéticos. Son también más eficaces y producen menores tasas de neumotórax y EPC. Un estudio muestra además menor tasa de retinopatía de la prematuridad en niños tratados con surfactantes naturales. Los preparados sintéticos no son eficaces en la profilaxis del SDR. Por todo ello, no parece justificado seguir empleando los actuales preparados de origen sintético. De los surfactantes naturales comercializados en España, el de origen porcino poractant-á quizás pueda ser considerado de primera elección, por actuar más rápidamente y evitar cierto número de muertes en comparación con el surfactante bovino. No obstante, sería necesario realizar un ensayo clínico prospectivo para poder certificar estas diferencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Avery ME y Mead J. Surface properties in relation to the atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959;97:517-521
2. Fujiwara T, Chida S, Watabe Y, Maeta H, Morita T, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980;1:64-68
3. Halliday HL. Surfactant replacement. En: Year Book Neonatal Medicine 1991. Klaus MH, Fanaroff AA (Eds.), Mosby Year Book, St. Louis, EEUU, pp XIV-XXI
4. Soll RF. Natural surfactant extract treatment of RDS. En: Sinclair JL et al (Eds.). Neonatal Module of the Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Collaboration. Issue 1. Oxford: Update Software, 1997
5. Soll RF. Natural surfactant extract vs. synthetic surfactant in the treatment of established respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 2, 2002
6. Halliday HL. Overview of clinical trials, comparing natural and synthetic surfactants. *Biol Neonate* 1995; 67(suppl):32-47
7. Soll RF. Prophylactic surfactant vs. treatment with surfactant. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 2, 2002
8. Egberts J, Brand R, Walti H, Bevilacqua G, Breart G, Gardini F. Mortality, severe respiratory distress syndrome and chronic lung disease of the newborn are reduced more after prophylactic than after therapeutic administration of the surfactant Curosurf. *Pediatrics* 1997 Jul; 100(1):e 4.
9. Soll RF. Surfactant treatment of the very preterm infant. *Biol Neonate* 1998;74 (suppl 1):35-42

10. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for Preterm Birth. Neonatal Modulo of the Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Collaboration. Issue 4. Oxford: Update Software, 2002
11. Jobe AH, Ikegami M. Biology of Surfactant. Clin Perinatol 2001; 28: 655-669
12. Valls i Soler A, Fernandez-Ruanova B, López-Heredia J et al. on behalf of the Spanish Surfactant Collaborative Group. A randomized comparison of surfactant dosing via a dual- lumen endotracheal tube in respiratory distress syndrome. Pediatrics 1998; April 101, <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/101/4/e4>
13. Zola EM, Gunkel JH, Chan RK, Lim MO, Knox I, Feldman BH et al. Comparison of three dosing procedures for administration of bovine surfactant to neonates with respiratory distress syndrome. J Pediatr 1993; 122: 453-459
14. Cochrane CG, Revack SD. Pulmonary surfactant protein B (SP-B): structure-function relationships. Science 1991; 254: 566-568
15. Cochrane CG, Revack SD, Merrit TA, Heldty GP, Hallman M, Cunningham MD et al. The efficacy and safety of KL4-surfactant in preterm infants with respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Casre Med 1996; 153: 404-410
16. Da Costa DE, Pai MGK, Al Khusaiby SM. Comparative trial of artificial and natural surfactants in the treatment of Respiratory Distress Syndrome of prematurity: experiences in a developing country. Pediatr Pulmonol 1999; 27: 312-317
17. Malathi I. Differences in immediate and short-term outcome of premature neonates treated with two types of exogenous surfactant preparation. Ann Acad Med Singapore 1995; 24: 781-784
18. Kresch MJ, Jonathan MC. Meta-Analyses of surfactant replacement therapy of infants with birth weight less than 2000 g. J Perinatol 1998; 8: 276-283
19. Halliday HL. Natural vs. synthetic surfactants in neonatal respiratory distress syndrome. Drugs 1996; 51: 226-237
20. Halliday HL. Synthetic or natural surfactants. Acta Paediatr 1997; 86: 233-237
21. Ainsworth SB, Beresford M, Milligan DW, Shaw NJ, Matthews JN, Fenton AC, Ward MP. Pumactant and poractant-á for treatment of respiratory distress syndrome in neonates born at 25-29 weeks ´ gestation: a randomised trial. The Lancet 2000; 355: 1387- 1392
22. Speer CP, Gefeller O, Groneck P, Laufkötter E, Roll C, Hanssler L, Harms K, Herting E, Boenisch H, Windeler J, Robertson B. Randomised clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. Arch Dis Child 1995; 72: F8-F13
23. Marco Rived A, Marco Tello A, Martínez Martínez JM, Beltran Cruxells JJ, Rebaje Moise V, Rite Montañes S; Romo Montejo A. Tratamiento del SDR1 con diferentes tipos de surfactante exógeno, estudio comparativo. An Esp Pediatr 1995; 73: 46
24. Hudak ML. A multicenter, randomized, masked comparison trial of natural versus synthetic surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. J Pediatr 1996; 128: 396-406
25. Nohara K, Berggren P, Curstedt T, Grossman G, Nilsson R, Robertson B. Correlations between physical and physiological properties of various preparations of lung surfactant. Eur J Respir Dis 1986; 69: 321-335
26. Sinha S, Valls i Soler A, Lacaze-Masmonteil T, Gradzinowski J, Sanchez_IUna M, et al. KL4-peptide surfactant (Surfaxin?) vs. Curosurf? for prevention of RDS in very preterm babies. Pediatr Res 2003; 54: 587A