

***Streptococcus pneumoniae*: un antiguo patógeno generando la emergencia de nuevos problemas epidemiológicos en el campo pediátrico**

Dr. Raúl Ruwinsky*

En este comentario editorial considero importante plantear algunos puntos de interés para el pediatra que debe enfrentar el manejo de infecciones relacionadas con este conocido patógeno:

- 1) Caracterización del agente y sus implicancias clínicas.
- 2) Magnitud del problema en la infancia.
- 3) Implicancias del conocimiento de los serotipos y su resistencia a los antibióticos, desde la perspectiva epidemiológica, sobre la prevención y conductas apropiadas frente a los pacientes.

Streptococcus pneumoniae (*Spn*) es una bacteria grampositiva, colonizante habitual de la vía aérea superior de niños

sanos, con mayor incidencia en niños de menor edad: Fedson en Estados Unidos informó una tasa de colonización de 60% en niños preescolares, 35% en escolares, 25% en nivel secundario y menos del 10% en adultos.¹ Ello explica que se identifique como el germen prevalente en infecciones comunes adquiridas en la comunidad, las que pueden ser locales, como otitis media aguda (OMA) y sinusitis, en ambas representando 30 a 40% de los casos o invasivas (neumonía, meningitis, sepsis o fiebre sin foco). En neumonía se identificó al *Spn* en el 50% de los casos de infecciones bacterianas y en meningitis es el germen predominante en países con elevada cobertura para *Haemophilus influenzae* tipo b, en períodos donde no existe epidemia de meningococo. La OMA origina 7.000.000 de visitas en Estados Unidos, ocasionando billones de dólares de gastos en salud, problema que se reproduce a nivel mundial, ya que prácticamente todos los ni-

ños han padecido al menos un episodio y más del 50% tuvo dos episodios o más en su infancia.² Se estima que fallecen en el mundo más de 1.500.000 niños por neumonía neumocócica, la mayoría en países en desarrollo,³ con tasas muy elevadas en algunos sitios como Gambia, donde se informó para menores de 1 año 554/100.000, más de 10 veces superior a la de países desarrollados.⁴ Para Latinoamérica, la OPS/OMS informó 72.000 muertes por infección respiratoria aguda (IRA) en menores de cinco años en 1999, mientras que en Argentina se registraron para ese mismo año, según datos oficiales, 800 muertes por IRA en niños menores de 5 años, con predominio en el grupo

de 1 año de edad. La mayoría corresponderían a neumonías bacterianas y el 50% serían por *Spn*. Sin embargo, sabemos que es tradicional el subregistro en nuestros países, estimándose que la mortalidad sería entre dos y tres veces mayor, según expertos de la OMS. Como ejemplo, en 1995 se estimó desde el Ministerio de Salud Pública Nacional que habían fallecido 800 niños menores de 5 años por IRA, mientras que un comité de expertos de OMS estimó una tasa de 150/100.000, lo que equivaldría a unas 4.500 muertes para ese grupo etario.⁵ Existe una estrecha relación entre enfermedad invasiva por *Spn* y procesos virales previos, que contribuyen a evadir las barreras defensivas locales, en particular alterando el aparato ciliar de la mucosa respiratoria. Los lactantes, los niños menores de 2 años, los ancianos, los pacientes inmunocomprometidos, están particularmente expuestos a padecer estas infecciones, en muchas oca-

Ver artículo
relacionado
en la página 111

* Departamento Materno-Infantil del Hospital Carlos G. Durand. Infectólogo Pediatra. Integrante del Grupo SIREVA (Sistema Regional de Vacunas) de la OPS.

siones con riesgo de vida, como sucede con la neumonía severa y la meningitis. Las bacteriemias transitorias y la sepsis, en menores de 3 años, fuera del período neonatal, también son producidas predominantemente por *Spn*, como fue comprobado en muchos estudios.

Se han identificado a la fecha más de 90 serotipos de *Spn*, con los factores correspondientes que pueden ser varios en un mismo serogrupo (1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7A, 8, 9N, 10F, etc.) y compartir antígenos, como el 6A/6B, que se expresan juntos por su reacción inmunológica cruzada. La resistencia a penicilina (RP) se relaciona con la presencia de proteínas ligadoras de penicilina (PBP) de baja afinidad. En aislamientos con altas CIM a penicilina se han encontrado al menos tres de las cinco PBP de alto peso molecular, los que presentan PBP con disminuida afinidad por el resto de los antibióticos beta-lactámicos. Consecuentemente, la mayoría de los neumococos resistentes a penicilina presentan CIM aumentadas a cefalosporinas de tercera generación; esta situación tiene serias implicancias en el tratamiento empírico de las meningitis, en áreas donde es frecuente el aislamiento de estas cepas. Se ha comprobado diseminación clonal (vertical) de estos serotipos resistentes, desconociéndose su frecuencia de transformación genética que determina, entre otros, cambios en la sensibilidad antibiótica. El origen de esta resistencia permanece aún poco clara, probablemente haya emergido en muchas ocasiones y en diversas áreas geográficas. Debe destacarse que "no existe relación entre RP y producción de beta-lactamasas", contrariamente a lo observado en *Haemophilus influenzae*.

Cuando en 1967 se informaron desde Australia los primeros aislamientos con RP, luego en Sudáfrica, se consideró un hecho inusual. Desde la década del 80 y en particular durante los 90, neumococos con disminuida sensibilidad a penicilina se informaron con incrementada frecuencia desde muchos países.⁶ El dramático incremento y la diseminación de *Spn* PR durante los 90, se transformó en un problema de salud pública a nivel mundial.⁷

A fines de la década del 80, estudios multicéntricos originados en países euro-

peos demostraron una diseminación epidémica de cepas de *Spn* con nivel de resistencia intermedia (CIM 0,1-1,0 µg/ml), o alta (CIM > 2 µg/ml), superando en algunos casos el 50% de los aislamientos, como se observó en España,⁸ Hungría, Rumania y Sudáfrica. También se registraron incrementos de la resistencia en otros países, como Francia, Israel, Estados Unidos, según datos presentados en 1991 en Chicago, durante el Congreso de la Sociedad Americana de Microbiología (ASM).⁹ Se demostró la diseminación epidémica de un clon 23F, con elevada RP, originado probablemente en España. En dicho evento, Argentina figuraba con RP de *Spn* menor del 15%, en base a datos parciales. Debe señalarse que en ningún país de América Latina se conocían los serotipos circulantes, ni existían datos representativos nacionales sobre resistencia de cepas invasivas.

A partir de 1993 se iniciaron estudios de vigilancia de serotipos de *Spn*, su estructura clonal, resistencia a penicilina y otros antibióticos, aislados de infecciones invasivas (neumonía, meningitis, sepsis o fiebre sin foco, artritis, peritonitis) en niños menores de 5 años, en seis países latinoamericanos: Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Uruguay. Este proyecto de investigación fue organizado por la OPS, a través del grupo SIREVA (Sistema Regional de Desarrollo de Vacunas), con asesoramiento internacional y ayuda epidemiológica, de laboratorio y financiera, del gobierno de Canadá. Hacia comienzos del año 2000 se habían obtenido más de 4.000 aislamientos,¹⁰ de los que más de 1.200 fueron aportados por nuestro país, obteniéndose datos de interés: la mayoría de los casos (68%) eran menores de 2 años; neumonía y meningitis fueron las localizaciones más frecuentes; el tipo 14 que integra el clon internacional 9N-14 French-Spanish, según los estudios genéticos realizados en la Universidad Rockefeller de Nueva York, fue muy representativo en los países del cono sur y menos en México y Colombia, en los que prevaleció el 23 F (clon French-USA); la resistencia a penicilina se incrementó del 14% inicialmente, en 1993, a más del 30% en los últimos años, con menor impacto en Brasil y mayor en México, país en el que superó el 40%. Los

cálculos de representatividad de las nuevas vacunas conjugadas en evaluación: 7-V, 9V y 11 V (la 7-valente disponible en nuestro país), reflejaron que estaban incluidos 53,5%, 77,4% y 82,7% de los serotipos totales aislados respectivamente. Cuando se analizó el grupo etario menor de 2 años, para la vacuna 7.V la representatividad fue del 61,2%. La mayoría de los aislamientos resistentes estuvieron representados (94%), siendo necesario estudios de eficacia, en término de impacto, de la utilización de estos nuevos conjugados, que son de gran importancia para controlar la enfermedad neumocócica en niños menores de 2 años, donde es prevalente y grupo para el cual las vacunas polisacáridas no son inmunogénicas, como es bien conocido.

Un aspecto muy importante es considerar los puntos de corte para resistencia a los antibióticos como expresión de lo que ocurre *in vitro*. En el caso de *Spn*, fueron buscados en aislamientos invasivos obtenidos de casos de meningitis, donde la concentración de los antibióticos es baja, lo que también sucede en el oído medio. Sin embargo, en pulmón, órgano muy vascularizado, las concentraciones de penicilina y cefalosporinas es alta, mayor de 22 µg/ml en la mayoría de los casos. En un estudio que realizamos sobre 274 casos de neumonía en los que se utilizó penicilina o ampicilina inicialmente, pertenecientes a la base de datos del estudio comentado, aplicando análisis multivariado y regresión logística, no hubo diferencias estadísticas evolutivas ni necesidad de cambiar el antibiótico, comparando el grupo con *Spn* sensible versus resistente con nivel intermedio o alto a la penicilina.¹¹ Otros trabajos corroboran esta apreciación, todos discutidos por un grupo de expertos convocados por el CDC para evaluar el tratamiento de la neumonía neumocócica adquirida en la comunidad en huéspedes normales.¹² Este comité propuso cambiar los puntos de corte para sensibilidad de *Spn* a penicilina en casos de neumonía, a: sensible < 1 µg/ml, resistencia intermedia 2 µg/ml y resistencia alta 4 µg/ml.

Considero que más importante que continuar comentando información, de la que ya disponemos para nuestro país y que

estamos elaborando para una próxima publicación, es transmitir la importancia de haber desarrollado en nuestro país y en el resto de América Latina, un programa de vigilancia continua. Se logró a través de la organización de una red de vigilancia centrada en hospitales representativos de todas las regiones que, salvo alguna rara excepción, han acordado continuar participando en este programa, con los esfuerzos que ello implica. El Instituto ANLIS-Malbrán es el centro de referencia para la tipificación y validación de los datos de resistencia. Es un objetivo que parecía imposible de alcanzar pocos años antes, permitiendo conocer los cambios periódicos de los serotipos circulantes, los niveles de la resistencia a penicilina y otros antibióticos, la composición genética de los clones resistentes, la validez de las nuevas vacunas conjugadas, además de abrir nuevas perspectivas en los que ya estamos trabajando intensamente, como conocer la carga de enfermedad en algunos centros centinela, imprescindible para el ensayo de vacunas; la estructura básica ya está montada y la experiencia lograda por nuestros jóvenes investigadores, tanto en el campo clínico-epidemiológico como de laboratorio, seguramente será de gran valor para alcanzar las metas señaladas.

Respecto al trabajo que se publica en este número de *Archivos* por las Dras. Bakir, Gentile y col., se trata de una población seleccionada por la elevada incidencia de inmunocompromiso: 11,7% de desnutridos y 52% con enfermedad de base, lo que podría establecer algunas diferencias respecto a los factores de riesgo (FR) para resistencia antibiótica del *Spn*, en comparación con el grupo de casos analizados en el estudio de vigilancia de SIREVA; ello podría depender, entre otros factores, del tipo de huésped que se incluye en el análisis. Por ejemplo, la infección hospitalaria no aparece en la casuística del país, mientras que fueron FR las otras variables halladas, en particular el uso previo de antibióticos betalactámicos. También podría haber condicionado el elevado porcentaje de casos de neumonía hallado, de 64%. El nivel de resistencia a penicilina con predominio de la alta resistencia fue similar, 31% y 17% respectivamente. La mortalidad, si-

milar en niños con aislamiento de *Spn* sensibles o resistentes, es un dato interesante, en especial si se considera junto a nuestro hallazgo en un estudio parcial del proyecto SIREVA,¹¹ donde la evolución de diferentes parámetros de gravedad y el porcentaje de éxito o fracaso con tratamiento penicilínico también fue similar en los casos de neumonía, cuando se comparó *Spn* sensible versus *Spn* con diferentes niveles de resistencia. Es otro dato a considerar para iniciar el tratamiento con penicilina o ampicilina/amoxicilina, esquema de indudable mayor costo beneficio. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Fedson DT et al. Vaccines. 3rd Ed. Philadelphia PA: W.B. Saunders, 1999: 563-607.
2. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR 1997: 46.
3. Hausdorff WP. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different diseases manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use. Part II. Clin Infect Dis 2000; 30: 122-40.
4. Usen S, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in the western Region, The Gambia. Pediatr Infect Dis J 1998; 17:23-28.
5. Boletín de la Ofic. Sanit. Panameric. 1995; 16 (4): 1-5.
6. Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview: Clin Infect Dis 1992; 15: 77-83.
7. Baquero F. Pneumococcal resistance to β -lactam antibiotics: A global geographic overview. Microb Drug Resist 1995; 1:115-120.
8. Baquero F, García-Rodríguez J A, García de Lomas J, Aguilar L, and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Results of 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:357-359.
9. 31st ICAAC (Internat. Congr. of Antimicrob. Agents and Chemother), Chicago, 1991.
10. 8th Internat. Congr. of Infect. Dis., organizado por la ISID (Boston), en Bs. As., Mayo 2000, Abstracts.
11. Deeks S L, Palacio R, Ruvinsky R, Kertesz DA, Hortal M, Rossi A, Spika J S, Di Fabio J L and The *Streptococcus pneumoniae* Working Group. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Pediatrics 1999; 103: 409-413.
12. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, Plouffe JF, Rakowsky A, Schuchat A, Whitney CG. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. Arch Intern Med 2000; 160(10):1399-408.