

Infecciones por el *Streptococcus pneumoniae* en Brasil

Eitan Naaman Berezin

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son la causa principal de morbilidad en niños menores de cinco años, causando más de dos millones de muertes/año. El *Streptococcus pneumoniae* es la bacteria más frecuente como causa de IRA (en especial otitis y neumonía), en este grupo etario.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Pan Americana de la Salud (OPS) definieron la estrategia para reducir los efectos causados por las IRAs en los niños, en base al abordaje padronizado de los casos con un tratamiento antibiótico adecuado ¹. Cuando bien aplicado, este abordaje ha sido eficaz para reducir la mortalidad infantil relacionada a la neumonía en un 50% y la mortalidades en general en los niños en un 25%.

Sin embargo, la emergencia de la resistencia antimicrobiana del *Streptococcus pneumoniae* (StP) hace más difícil la escogencia empírica de la terapia antibiótica. Por otro lado, existen controversias sobre si la evolución clínica refleja los niveles actuales *in vitro* de la resistencia a la penicilina (PEN-R).

La mayoría de los datos en Brasil provienen de la evaluación de meningitis y neumonía. La frecuencia de cepas no sensibles está aumentando en el Brasil. Hubo un aumento de cepas no-susceptibles (PEN-R) de 10% en un estudio conducido entre 1990 y 1995 ² para más de 30% en 2004 y 2005 ³.

De 1999 a 2005, realizamos un estudio prospectivo de vigilancia de todas las infecciones invasivas neumocócicas en lactantes y niños con edad entre 0 y 120 meses, en São Paulo (SP) y Uberlandia (UB). La enfermedad neumocócica se definió como el aislamiento de StP en la sangre, o del líquido cefalorraquídeo o de otro lugar normalmente estéril.

Tuvimos la oportunidad de incluir, en esta evaluación, 340 episodios de infección invasiva neumocócica con 150 casos en UB y 190 casos en SP; 53% de los niños tenían entre un mes y dos años de edad. El diagnóstico fue de 61% de los pacientes con neumonía, 22% meningitis, 10% bacteremia y 7% infecciones de otros sitios. El **Gráfico 1** muestra la distribución por edad, de las infecciones, siendo que la mayoría de ellas ocurrió en niños menores de dos años de edad.

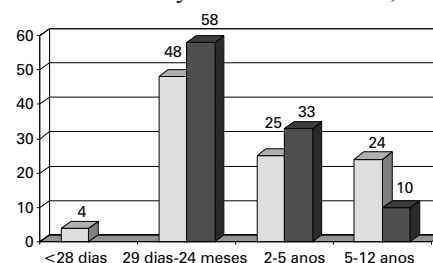


Gráfico 1. Distribución de las infecciones por edad

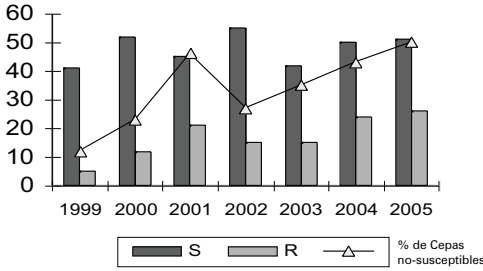


Gráfico 2. Número de infecciones por año y nivel de cepas no-susceptibles (%)

El **Gráfico 2** muestra el nivel de cepas no-susceptibles entre 1999 y 2005.

Durante este período hubo un aumento de cepas no-susceptibles de 12% en 1999 para 50% en 2005.

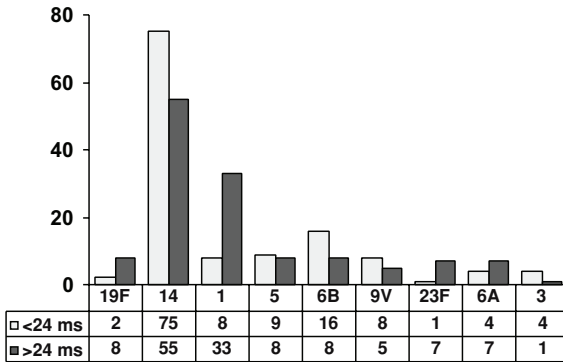


Gráfico 3. Distribución de los serotipos por edad

Los serotipos mas importantes fueron: 14 (30%), 1 (9,5%), 5 (7,6%), 6B (7,6%), 6A (5%), 18C (4,5%), 9V (4%), 19F (4%).

El **Gráfico 3** muestra la distribución de los serotipos por edad. En niños menores de 24 meses el serotipo mas importante fue el 14.

Referencias bibliográficas

1. Willians JÁ, GouvsE, Bosghi-Pinto C, Brice J, Dye C- Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections Lancet Infect Dis 2002; 2: 25-32
2. Berezin EN, Carvalho ES, Casagrande S, Brandileone MC, Mimiça IM, Farhat C. *Streptococcus pneumoniae* penicillin non susceptible (PNS-P) strains, in invasive infections in S. Paulo (Brazil). Pediatr Infect Dis J 1996;15:1051-3
3. Berezin EN, Mantese O, Safadi MA, Lopes C, Volpe M et al. *Streptococcus pneumoniae* (SP) Infections

Conceptos Actuales sobre las Vacunas Conjugadas Heptavalentes para el *S. pneumoniae* (VCP-7) y el Tratamiento de la Otitis Media Aguda.

Tania Sih y Lucia Ferro Bricks

Contexto Clínico

Debido al aumento en la prevalencia de cepas de *S pneumoniae* resistentes (Sp-R) a los antibióticos, desde 1998, en las recomendaciones del CDC (Centers for Disease Control) para el diagnóstico y conducta en otitis media aguda (OMA) se ha recomendado la prescripción de dosis altas de amoxicilina (80 a 90 mg/Kg/día) para tratar tanto a los lactantes con un diagnóstico confirmado de OMA como a los niños con alto riesgo para infección por *S.pneumoniae* resistente, como son los que van a guarderías o los que han sido tratados recientemente con antibióticos. Sin embargo, Dowel y colaboradores (1999) cuestionan si el uso de dosis altas de amoxicilina es más apropiado que el uso de dosis convencionales (40-45 mg/kg/día), en vista de las amplias variaciones en las tasas de infección respiratoria aguda causada por cepas de SP-R en diferentes regiones de los Estados Unidos. Las discusiones sobre la mejor estrategia para tratar a los niños con OMA se han hecho más intensas en los últimos dos años cuando surgió evidencia de que la introducción de la vacuna conjugada heptavalente contra el *Streptococcus pneumoniae* (VCP-7) en el calendario de vacunas de Estados Unidos fue responsable por las modificaciones significativas en la etiología de las OMA y en la colonización por el Sp-R de las vías respiratorias de los niños vacunados. Garbutt J et cols (2006), realizaron un estudio que incluyó 327 niños menores de siete años atendidos en consultorios en la región de St. Louis, Missouri, con queja de infección respiratoria aguda (IRA). Se excluyeron del estudio los niños que habían recibido antibióticos en las últimas cuatro semanas y se tomaron hisopados de nasofaringe de los participantes para el aislamiento de *S. pneumoniae* y la evaluación de la resistencia a la penicilina y amoxicilina. Cuando la concentración inhibitoria mínima (CIM) estaba por encima de 1.2 µg/mL, las cepas de Sp fueron consideradas resistentes a la penicilina (Sp-RPEN) y si la CIM > 2µ/mL, se consideró a la cepa resistente a la amoxicilina (Sp-RAMOX). De 2000 a la 2004 la cobertura con tres dosis de la vacuna VCP-7 aumentó de 0 a la 54%; el porcentaje de portadores del *S. pneumoniae* en la nasofaringe permaneció estable (39%), pero la prevalencia de Sp-RPEN disminuyó de 25% a 12%. La prevalencia de Sp-RAMOX permaneció por debajo de 5% durante todo el periodo del estudio. Los autores afirman que: “la introducción de la vacuna VCP-7 en el calendario de vacunación de Estados Unidos fue responsable por: a) la reducción significativa en las enfermedades invasivas causadas por los serotipos de neumococo (ST) relacionados con la VCP-7; b) una caída en la prevalencia de los ST resistentes a

la penicilina ; c) una reducción de 6 a 9% en el número de episodios de OMA en niños menores de dos años de edad; d) reducción de las fallas de tratamiento de la OMA”. “El impacto del uso diseminado de la VCP-7 en la epidemiología de la OMA en la comunidad todavía no está completamente reconocida y será necesario reevaluar las guías para el tratamiento de la OMA”.

Garbutt y cols. (2006) creen que “el tratamiento sintomático y la observación cuidadosa deben ser considerados como el tratamiento de primera línea en la mayoría de los niños con OMA que no sea grave ni complicada”. “En nuestra comunidad (St. Louis , Missouri) donde la prevalencia de cepas de SP-RAMOX es baja (<5%), la dosis patrón de amoxicilina (40- 45 mg/Kg por día) debe indicarse para los niños con OMA que han recibido tres dosis de VCP-7 , independientemente de la edad y del tipo de cuidados que recibe (si se queda en su casa o va a guarderías); las dosis altas de amoxicilina (80- 90mg/Kg/día) deberán reservarse para los niños que han recibido menos de tres dosis de VCP-7 o que han sido tratadas recientemente con antibiótico.”

El estudio llevado a cabo en St. Louis presenta las siguientes limitaciones: a) los grupos de pacientes fueron escogidos de niños de una misma área geográfica; b) la muestra fue pequeña; c) el estudio no era randomizado; d) no fue posible evaluar las recomendaciones específicas para el tratamiento de acuerdo con la gravedad de la enfermedad; e) el uso de muestras de la nasofaringe no es el patrón que se utiliza para evaluar las cepas de *S. pneumoniae* que causan OMA y su resistencia a los antibióticos. Por tanto, no puede estimarse la validez externa de las conclusiones de los autores. En tres estudios en los que los agentes etiológicos de la OMA fueron aislados directamente del oído medio se verificó una nítida reducción en la prevalencia de la OMA causada por los ST de los grupos vacinales (Sp-R) después de la introducción de la VCP-7 en los Estados Unidos; sin embargo, hubo un aumento en la tasa de OMA causada por ST no incluidos en la vacuna así como un aumento en la tasa de OMA causada por *H. influenzae*.

Otros estudios sobre la colonización de las vías aéreas en niños y adultos también evidenciaron la sustitución de los ST vacinales por otros ST y bacterias.

Como los ST vacinales son los principales responsables por las enfermedades invasivas causadas por Sp, constituyen la mayoría de las cepas de Sp-R (>90%) y la VCP -7 reduce el estado de portador de esas cepas, su introducción en el calendario de vacunas en Estados Unidos fue responsable por la disminución de la prevalencia de enfermedades causadas por Sp-R en niños vacunados y también en personas no vacunadas debido a la inmunidad colectiva (reducción en la transmisión del agente).

A pesar de la reducción observada en la prevalencia de las enfermedades invasivas y no invasivas causadas por Sp-R después de la introducción de la VCP-7 en los Estados Unidos, el fenómeno de la sustitución de los ST de las vacunas por otros ST de Sp y por *H. influenzae* es motivo de preocupación y hay consenso en que si no se adoptan medidas para el uso cuidadoso de los antibióticos en niños con OMA, rápidamente , esas otras bacterias se volverán resistentes a los antibióticos.

Estudios recientes indican que el sustituir la receta de antibióticos por el uso

de analgésicos y una orientación para reevaluar al niño (práctica de **wait and see**) es capaz de reducir en más de un 60% el uso de antibióticos sin aumentar el número de complicaciones. Sin embargo, para que esta medida sea efectiva es necesario invertir en la educación de médicos y el público en general así como es fundamental garantizar el acceso de los niños a los servicios médicos para que sean reevaluados y tratados si presentan cualquier señal de complicación.

Recomendaciones para niños en Brasil.

En Brasil aunque haya sido verificado un aumento sustancial en la prevalencia de enfermedades neumocócicas invasivas causadas por cepas resistentes a la penicilina en los últimos 5 años, existe poca información sobre los patrones de resistencia de Sp que causan OMA y sobre las cepas que colonizan las vías respiratorias de los niños. Los pocos estudios publicados sobre este tema revelan que las tasas de colonización de las vías respiratorias por Sp-R son variables, más bien inferiores en comparación con las observadas en los Estados Unidos al final de los años 90, cuando fueron establecidas las orientaciones para el uso de altas dosis de amoxicilina para tratar niños con OMA.

En Brasil la VCP-7 no hace parte del calendario de vacunación de rutina siendo administrada gratuitamente en los CRIES (Centro de Referencia de Inmunizaciones Especiales) solo para los grupos de alto riesgo. En este grupo indiscutiblemente la conducta es tratar todas las OMA con antibiótico independientemente de la condición de su cuadro de vacunación.

Los niños previamente saludables que presentan OMA con fiebre baja y otalgia poco importante probablemente presentan OMA de etiología viral siendo más apropiada la prescripción de analgésico y orientación para reevaluar después de 48 a 72 horas en caso que la fiebre no desaparezca o que el niño presente empeoramiento del cuadro clínico, esto independientemente de si han sido vacunadas o no con la vacuna VCP-7.

Los niños que han recibido por lo menos tres dosis de la VCP-7 presentan menor posibilidad de ser colonizados por cepas resistentes de Sp y si hubiera indicación de uso de antibiótico (fiebre alta, otalgia importante), la mejor opción es iniciar el tratamiento con amoxicilina en dosis habituales.

La mayor duda sobre tratar o no con antibiótico y utilizar la dosis habitual o la dosis alta de amoxicilina como antibiótico de primera escogencia ocurre en los casos en que el niño tiene una edad baja, no fue vacunado, asiste a guardería y debido a las condiciones socioeconómicas precarias puede ser que no vuelva para la reevaluación. En vista que la prevalencia de portadores sanos Sp-RAMox es desconocida en la mayoría de las regiones de nuestro país, que ni todas las OMA son causadas por Sp-R y que la mayoría de las OMA se curan espontáneamente, creemos que el tratamiento debe iniciarse con amoxicilina en dosis habituales, a menos que el niño haya recibido antibióticos hace menos de un mes (mayor riesgo de colonización por Sp-R), independientemente de haber recibido o no la vacuna VCP-7.

Es fundamental orientar a los familiares sobre la necesidad de reevaluar al niño si persiste la fiebre o si hay empeoramiento en las próximas 48 a 72 horas. En esta situación, se recomienda hacer un cambio del antibiótico para uno con acción

efectiva contra Sp-R y *H.influenzae* productores de beta- lactamase.

Dagan y cols (2006) afirman que “todos los antibióticos pueden causar aumento en la resistencia bacteriana, sin embargo entre los indicados para tratar OMA, la asociación amoxicilina/clavulonato (con dosis altas de amoxicilina) es el que conlleva menor riesgo de inducir la emergencia de cepas resistentes siendo el antibiótico más apropiado en los casos de falla terapéutica en el tratamiento de OMA.

Lecturas recomendadas

1. Bauchner H, Marchant CD, Bisbee A, Heeren T, Wang B, McCabe M, Pelton S; Boston-Based Pediatric Research Group Effectiveness of Centers for Disease Control and Prevention recommendations for outcomes of acute otitis media. *Pediatrics*. 2006; 117: 1009-17.
2. Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, Tyler R, Smith A, Findlay R, Keegan E. Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23:829-33.
3. Bricks LF, Berezin E. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on the prevention of invasive pneumococcal diseases. *J Pediatr (Rio J)*. 2006; 82 (3 Suppl): S67-74.
4. Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23:824-8.
5. Dagan R, Barkai G, Leibovitz E, Dreifuss E, Greenberg D Will reduction of antibiotic use reduce antibiotic resistance? The pneumococcus paradigm. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25:981-6.
6. Dagan R, Givon-Lavi N, Fraser D, Lipsitch M, Siber GR, Kohberger R. Serum serotype-specific pneumococcal anticapsular immunoglobulin G concentrations after immunization with a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine correlate with nasopharyngeal acquisition of pneumococcus. *J Infect Dis*. 2005; 192:367-76.
7. Dagan R. The potential effect of widespread use of pneumococcal conjugate vaccines on the practice of pediatric otolaryngology: the case of acute otitis media. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 12:488-94.
8. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, Jacobs MR, Jernigan D, Musher DM et al. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance--a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:1-9.
9. Garbutt J, Rosenbloom I, Wu J, Storch GA. Empiric first-line antibiotic treatment of acute otitis in the era of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*, 2006; 117:1087-94.
10. Garbutt J, St Geme JW 3rd, May A, Storch GA, Shackelford PG. Developing community-specific recommendations for first-line treatment of acute otitis media: is high-dose amoxicillin necessary? *Pediatrics*. 2004; 114:342-7.
11. Le Saux N, Gaboury I, Baird M, Klassen TP, MacCormick J, Blanchard C, et

- al. A randomized, double-blind, placebo-controlled noninferiority trial of amoxicillin for clinically diagnosed acute otitis media in children 6 months to 5 years of age. *CMAJ*. 2005; 172: 335-41.
12. McCormick DP, Chonmaitree T, Pittman C, Saeed K, Friedman NR, Uchida T, Baldwin CD. Nonsevere acute otitis media: a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment. *Pediatrics*. 2005; 115: 1455-65.
 13. McEllistrem MC, Adams JM, Patel K, Mendelsohn AB, Kaplan SL, Bradley JS, Schutze GE, Kim KS, Mason EO, Wald ER. Acute otitis media due to penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2005; 40:1738-44.
 14. Millar EV, O'Brien KL, Watt JP, Bronsdon MA, Dallas J, Whitney CG et al. Effect of community-wide conjugate pneumococcal vaccine use in infancy on nasopharyngeal carriage through 3 years of age: a cross-sectional study in a high-risk population. *Clin Infect Dis*. 2006; 43:8-15.
 15. Porat N, Arguedas A, Spratt BG, Trefler R, Brilla E, Loaiza C et al. Emergence of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* clones expressing serotypes not present in the antipneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2004; 190: 2154-61.
 16. Spiro DM, Tay KY, Arnold DH, Dziura JD, Baker MD, Shapiro ED. Wait-and-see prescription for the treatment of acute otitis media: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296: 1235-41.