

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

UNAN – LEON.

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



Frecuencia de portadores Nasales de *S. Pneumoniae* en niños menores de 6 años de la comunidad y de las Salas de Pediatría del Hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Aruello.

Tesis para optar al título de especialista en Pediatría

Autor: Dr. Hernaldo Martín Zelaya Torrez
Residente de Pediatría, III año.

Tutor: Dr. Sergio Valle Dávila MSc
Especialista en Pediatría
Facultad de Ciencias Médicas. UNAN-León

Dra. Mercedes Cáceres PhD
Profesor titular de Enfermedades infecciosas
Facultad de Ciencias Médicas. UNAN-León

Octubre, 2008

DEDICATORIA

A Dios Padre que nos permitió concluir.

A todos los niños que formaron parte de este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos por los valores y las fortalezas que me han inculcado.

A mis tutores la doctora Mercedes Cáceres y el doctor Sergio Valle por su apoyo incondicional.

A las directoras de los CDI de León y Chinandega.

A todos los maestros del Departamento de Pediatría que contribuyeron a mi formación, en especial a la Dra. Maria Lourdes Delgado, por sus sabias enseñanzas.

Agradezco al Lic. Oscar Arbizu, del laboratorio de Bioanalis del Campus medico.

A mis amigos y compañeros, personal de enfermería, a Alma Nubia Morales, considero que todos ellos de alguna manera fueron de gran ayuda.

INDICE

<u>Contenido</u>	<u>Páginas</u>
Resumen	04
Introducción	05
Antecedentes	07
Justificación	09
Objetivos	10
Marco Teórico	11
Diseño metodológico	26
Resultados	31
Discusión	35
Conclusiones	39
Recomendaciones	40
Bibliografía	41
Anexos	44

Resumen

Frecuencia de portadores Nasales de *S. Pneumoniae* en niños menores de 6 años de la comunidad y de las Salas de Pediatría del Hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Arguello.

Las enfermedades causadas por el *Streptococo pneumoniae* continúan siendo causa de morbilidad y mortalidad considerable en todo el mundo y por su capacidad para desarrollar resistencia a diferentes antimicrobianos, especialmente a penicilina, ubicándose dentro de las principales prioridades como problema de salud pública tanto en los países desarrollados como en los países en transición, identificándose un factor que interviene decisivamente en la elevada tasa de morbilidad como es el estado de portador nasofaríngeo del menor de 6 años.

En este estudio se determinó la frecuencia de portadores nasales de *Streptococo pneumoniae* en 479 niños menores de 6 años tanto de los CDI de León y Chinandega así como de las salas de Pediatría del HEODRA.

El índice de portador fue mayor en los CDI oscilando entre 23,3% a 26,6% que en el HEODRA. Siendo uno de los más bajo a nivel latinoamericano. Se identificó como los más vulnerables a colonización los niños de 1 a 5 años, sobre todo si acude a CDI.

Se encontró un elevado y notable incremento de resistencia a eritromicina, motivo de preocupación dado su uso en pacientes alérgicos a betalactámicos.

El principal factor de riesgo asociado al estado de portador en este estudio fue la asistencia a CDI, sumado al antecedente de enfermedad respiratoria y el uso previo de antibióticos.

El determinar la presencia de *Streptococo pneumoniae* y su perfil de resistencia en este grupo de edad es de gran importancia debido a que son una población vulnerable a enfermedades neumocócica a causa de inmadurez inmunológica para futuras intervenciones en el campo de la inmuno prevención que contribuya a disminuir la morbilidad y mortalidad ocasionada por este agente bacteriano.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, conjuntamente con las infecciones diarreicas y la desnutrición, las infecciones agudas del tracto respiratorio constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad entre los niños menores de seis años de edad, particularmente en los países en vías de desarrollo (1)

Numerosos factores de riesgo se han asociado con el incremento y la severidad de las infecciones del tracto respiratorio inferior, tales como: edad, sexo, nivel socioeconómico, eficiencia de los mecanismos de defensa del hospedador, virulencia del agente infeccioso, condiciones ambientales, contactos familiares o permanencia en comunidades cerradas, como: guarderías, escuelas, internados, campamentos y el estado de portador (2)

Todos estos factores, promueven la transmisión aérea de patógenos respiratorios e incrementan el tamaño de la dosis infectante, predisponiendo a los niños a infecciones frecuentes y recurrentes que impiden la recuperación completa de los tejidos afectados, conduciendo a enfermedad cada vez más severas. Alrededor del 60% de los niños que acuden a las consultas de pediatría padecen una infección respiratoria aguda. (2).

Los microorganismos más frecuentemente involucrados en estas infecciones incluyen: bacterias *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) *Streptococcus beta hemolíticos* (SBH), *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*) y *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) y virus entre los que destacan: *adenovirus*, el *virus respiratorio sincicial* y *parainfluenza* tipo a y b. (3)

Streptococcus pneumoniae es parte de la flora normal de la nasofaringe humana, que en niños menores de 6 años produce infección respiratoria aguda (IRA) y afecciones sistémicas graves. Además, puede ser el nicho de mecanismos de resistencia para diferentes antimicrobianos.

Streptococo Pneumoniae o Neumococo es causa frecuente de otitis media, de bacteriemia oculta, de neumonía adquirida en la comunidad y meningitis. Constituyendo un importante problema de salud en todo el mundo siendo la principal causa de mortalidad y morbilidad, afectando principalmente a niños pequeños y personas de edad avanzada. (2)

Los portadores de *Streptococo Pneumoniae* constituyen un reservorio natural de IRA y son, virtualmente, el preludeo de enfermedades bacterianas a ese nivel. Sí se reduce su número, disminuirá la transmisión y, por ende, la morbimortalidad infantil por IRA. Debido a la diseminación por vía respiratoria de *S. pneumoniae* (portador nasal) y a las infecciones que provoca, son un problema pediátrico.

En la actualidad, es escasa la información local en relación a la frecuencia del estado de portador nasofaríngeo de bacterias potencialmente patógenas en la población preescolar.

ANTECEDENTES

- Aura Lucía Leal y Elizabeth Castañeda, 1997 Estudio realizado en Colombia en niños menores de 5 años Se observó una asociación entre la edad, el uso previo de antibióticos y la colonización con *S. pneumoniae* con susceptibilidad disminuida a la penicilina o multirresistencia. Este estudio confirma la presencia de resistencia antimicrobiana de *S. pneumoniae* en Colombia y resalta la importancia del uso racional de los antibióticos y de la implementación de la vigilancia epidemiológica sobre este agente.
- Regev Yochay G. et al, 2003. En un estudio realizado en Israel con niños menores de 5 años se determinó que el tratamiento con antibióticos, la asistencia a guarderías y la edad son factores de riesgo asociados al estado de portador de *S. pneumoniae* resistente a penicilina. No se pudo determinar si cada factor es independiente o estaban asociados.
- Juan David González Rodríguez. Et al, 2003. Estudio realizado en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla-España. Se determinó que la incidencia de sepsis y meningitis neumocócicas ha aumentado de forma significativa en los últimos meses. Con tasas similares a las de otros países europeos. Que estas continúan teniendo una elevada morbi-mortalidad. Los serotipos identificados están incluidos en la vacuna heptavalente. Considerado el método más eficaz para prevenir esta grave enfermedad en la población infantil.
- Santos F Solórzano, Et al, 2002-2003 estudio realizado en México DF en niños menores de 5 años se encontró que el porcentaje de serotipos de *S. pneumoniae* en portadores nasofaríngeos no cubiertos por la vacuna heptavalente es alto, y la resistencia a macrólidos y TMP/SMX es elevada.
- Samir K Saha. 2003 Bangladesh. Se estudio la prevalencia de portadores de *S. pneumoniae* en niños menores de 5 años encontrando una prevalencia de 47%.
- Raúl Ruvinsky . 1993-2004, Estudio realizado en 16 hospitales de Argentina , en el período 1993-2004. (Estudio SIREVA) en menores de 6 años. Se aislaron 2100 *S. pneumoniae* de niños con infecciones invasoras. Se encontró más de 40 serotipos diferentes, representando mas de un tercio del total el serotipo 14 y significativamente en el <2 años. Se demostró incremento significativo de la resistencia a betalactámicos, bajos niveles o nulos para cloranfenicol, tetraciclinas, quinolonas, gluco péptidos. El serotipo 14 tuvo la mayor resistencia a penicilina. Los factores de riesgo reconocidos fueron: edad <2 años, enfermedad respiratoria previa, uso de antibióticos en los tres meses previos y poseer seguro privado, (variable relacionada con más consumo de antibióticos).

- Yahaira García C., Vanessa Guerrero D. y Meylan Gutiérrez C. 2004 .Estudio realizado en Sutiava, León - Nicaragua en niños que asistían a guardería o CDI encontraron que la prevalencia de portadores de *S. pneumoniae* en niños menores de 5 años fue de 32%, de estos 45% fue resistente a penicilina y 50% a ceftriaxona. El 15% de las cepas aisladas fueron multiresistentes.
- HinthornA. Et al, 2005 encontró que en pacientes con infección por *S. pneumoniae* 43% fue resistente a penicilinas, 18% a ceftriaxona, 24 % a Eritomicina.
- Valeria Preado J., 2006. Un estudio realizado en Santiago en niños que asisten a guarderías, mostró índices de colonización nasofaríngea por *S. pneumoniae* significativamente superiores (74%) en comparación a la colonización orofaríngea (37%). Estudios de colonización en niños ha mostrado que un sujeto puede estar colonizado por 4 serotipos diferentes al mismo tiempo.

JUSTIFICACIÓN

Dado que *Streptococo pneumoniae*, es una preocupación a nivel mundial, como causa importante de neumonía y de enfermedades invasivas tales como sepsis y meningitis, que representan altas tasas de morbimortalidad que está ampliamente demostrado que la enfermedad neumococica es precedida por colonización asintomático de la nasofaringe, la cual es especialmente alta en niños, favorecido por factores de riesgo como el hacinamiento, terapia empírica con antimicrobianos, uso de guardería, etc.

Por tanto es importante conocer la prevalencia de portador nasal de *S. pneumoniae* en la comunidad y a nivel hospitalario en los niños menores de 6 años que ingresen por diferentes patologías en las Salas del hospital HEODRA, así como a los menores de 6 años que asisten a los centros de desarrollo infantil , estudiar su perfil de resistencia antimicrobiana especialmente a penicilinas y otros antimicrobianos dada la creciente aparición de cepas resistentes de *S. pneumoniae* a antimicrobianos convencionales a nivel mundial.

Los resultados obtenidos nos permitan una visión del comportamiento del mismo en nuestro medio, que a su vez sirvan de guía para establecimiento de pautas de control.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar la prevalencia de portadores nasales de *Streptococcus pneumoniae* y su perfil de resistencia antimicrobiana en menores de 6 años de las Salas de Pediatría y la comunidad en el periodo Julio del 2006 a Julio del 2008.

Objetivos Específicos

- Aislar e identificar *Streptococcus pneumoniae* de hisopados nasales obtenidos de niños menores de 6 años de las Salas del hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Arguello y de los centros de desarrollo infantil de León y Chinandega.
- Determinar el perfil de Sensibilidad a Betalactámicos y Macrólidos de *Streptococcus pneumoniae* aislados de los portadores.
- Establecer factores de riesgo asociados al estado de portador del *Streptococcus pneumoniae*.

MARCO TEÓRICO

En el año 1881, el Francés Luís Pasteur y el norteamericano Carl Sternber descubrieron de forma independiente en aislamientos orofaríngeos el germen que 5 años más tarde sería reconocido como el agente causal predominante de neumonía. En 1886 Fraenkel le confirió el nombre de *Pneumococcus* al demostrarse que era la causa más frecuente de neumonía lobar. En 1920, y gracias a la morfología que adoptaba en la tinción de Gram, pasó a llamarse Diplococos pneumoniae. Fue en 1974 cuando se incluyó en el género Streptococcus y se le otorgó el nombre actual, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*). (4, 5).

Características microbiológicas:

S. pneumoniae son cocos Gram positivos, encapsulados y dispuestos en parejas unidos por el eje longitudinal. No forman esporas y son inmóviles. Son microorganismos exigentes para su crecimiento, ya que necesitan un medio de cultivo rico en colina y con un 5% de sangre de carnero. En la superficie de los medios de cultivo de agar sangre forman colonias redondas y brillantes de 0,5 a 1,5 mm de diámetro rodeadas de un halo de hemólisis. En el laboratorio se identifican por cuatro reacciones: alfa hemólisis en agar-sangre, catalasa negativa, susceptibilidad a optoquina y lisis en sales biliares.

Características estructurales:

La estructura de *S. pneumoniae* es compleja al contar de membrana citoplasmática, pared celular y cápsula. La pared celular es una estructura rígida que rodea la membrana citoplasmática y que está constituida por peptidoglicano a los que se une proteínas, hidratos de carbono y lipoproteínas. El peptidoglicano tiene acción antigénica. Asociados a éste se encuentran los ácidos lipoteicoicos que afloran a la superficie y actúan como mediadores de la adherencia a las células epiteliales de la mucosa. En la pared celular también se hallan los determinantes antigénicos de grupo, el polisacárido e y un antígeno de tipo como la proteína M.

El polisacárido **C** está constituido por ácidos teicoicos unidos covalentemente al peptidoglicano de la pared celular en su parte externa. Este polisacárido es propio de *S. pneumoniae* y se halla presente en todos los aislamientos. Es el responsable de la reacción cruzada serológica entre *S. pneumoniae* y los otros estreptococos. El polisacárido **C** se une con la proteína C reactiva formando un complejo capaz de activar el complemento por la vía alternativa por lo que modula la respuesta inflamatoria que acompaña a la infección. La respuesta inmunitaria que desencadena el polisacárido **C** no es protectora si bien una baja tasa de anticuerpos frente a ella también indica una mala respuesta frente a los antígenos polisacáridos capsulares.

La proteína M se encuentra en la capa más externa de la pared. No se le conoce relación con la virulencia. Su interés residiría en la posibilidad de tipificación de las cepas no capsuladas.

La cápsula está formada por unidades de polisacáridos complejos que se anclan a la pared celular para formar una cubierta externa mucoide que a modo de gel hidrófilo recubre toda la célula. Es el determinante fundamental de la patogenicidad del neumococo y del serotipo. La invasividad depende más de la composición que de la cantidad de polisacárido producido. Así, mientras el serotipo 3 es altamente invasivo, el serotipo 37 no lo es, a pesar de ser ambos muy encapsulados. Sin embargo, si consideramos un serotipo concreto, las cepas acapsuladas no producen enfermedad en el paciente inmunocompetente, ya que es la cápsula la que inhibe la fagocitosis e interfiere en la destrucción de la bacteria en el interior del fagolisosoma. Esta acción antifagocitaria se debe al bloqueo de la actividad opsonizante de la vía alternativa del complemento. Además el polisacárido capsular libre interfiere la respuesta específica humoral al neutralizar gran parte de los anticuerpos producidos.

La proteína A es de superficie y confiere virulencia a las cepas que la poseen aunque se desconoce su mecanismo de acción.

Otras sustancias (toxinas y enzimas) están implicadas en la respuesta inflamatoria como la neuraminidasa, la neumolisina, la adhesina A o la autolisina.

La neuraminidasa colabora en la adherencia al destruir el ácido siálico de las mucosas.

La neumolisina es una toxina citolítica que daña la barrera alveolo capilar e inhibe la quimiotaxis y la actividad antimicrobiana de los polimorfonucleares y los macrófagos. También inhibe la respuesta proliferativa de los linfocitos y activa el complemento por la vía alternativa. La autolisina contribuye a la remodelación de la pared celular y libera peptidoglicanos y neumolisina con el consiguiente aumento de la respuesta inflamatoria. (6, 7).

Clasificación:

Las diferencias antigénicas vienen determinadas por variaciones en la estructura química de los polisacáridos capsulares a través de diferentes patrones de DNA. Existen 90 serotipos que se identifican con sueros específicos de tipo mediante la reacción de Quellung.

En la actualidad, la clasificación más aceptada es la danesa que emplea números para nombrar los diferentes serogrupos. Una letra diferencial en cada grupo designa cada tipo específico. Cada serotipo desencadena una respuesta protectora específica, aunque existen reacciones cruzadas entre serotipos y otras bacterias como *Haemophilus* y *Klebsiella*.

Sin embargo, no todos producen enfermedad concentrándose el 85% de los aislados procedentes de muestras de patología, en 17 serotipos y de entre ellos seis, los serotipos: 19, 6, 3, 23, 14 y 9 producen el 60% de las enfermedades neumocócicas. Los distintos serotipos se comportan de manera diferente en cuanto a su capacidad antigénica (unos son más inmunógenos que otros), virulencia, capacidad colonizadora y sensibilidad a antibióticos. Además de variar con la edad (existen serotipos prevalentes en las primeras edades y otros en adultos), con el tiempo (algunos serotipos frecuentes hace varias décadas hoy prácticamente no se aíslan), con el área geográfica (aunque existe un núcleo de 6 ó 7 serotipos prevalentes en todo el mundo, en zonas distantes

pueden aparecer serotipos particulares y producen diferente cuadro clínico (unos producen preferentemente infecciones locales y otros infecciones sistémicas). (8,9).

Patogénesis:

S. pneumoniae coloniza habitualmente la rinofaringe y se transmite a través de las secreciones respiratorias. En ausencia de lesión del epitelio respiratorio *S. pneumoniae* permanece en estado de comensal. La lesión previa del epitelio respiratorio por bronquitis crónica o virus respiratorios comunes, en especial el virus de la gripe, tabaquismo (fumador pasivo), agentes irritantes o alérgicos, así como la alteración de los mecanismos que protegen de la bronco aspiración de las secreciones orofaríngeas favorecen a la invasión neumocócica. La bacteria se adhiere a las células epiteliales de la mucosa de la nasofaringe a través de receptores de la fibronectina. El microorganismo escapa a la fagocitosis y a la acción del complemento y se extiende hacia otras zonas del tracto respiratorio o penetra por la mucosa para alcanzar la circulación sistémica a través de la circulación linfática cervical. El mecanismo que permite la translocación mucosa de *S. pneumoniae* no se conoce bien. El paso de *S. pneumoniae* a tráquea y bronquios se ve facilitado por la alteración de los mecanismos inespecíficos de defensa y de las IgA secretoras debido a la producción de neumolisinas. Una vez en el alveolo, *S. pneumoniae* activa el neumocito tipo 2 que incrementa la expresión del receptor del factor activador de plaquetas, adhiriéndose a través de la fosforilcolina del ácido teicoico de la pared celular a este receptor. De esta manera, *S. pneumoniae* entra dentro de la célula. Esta adhesión al neumocito tipo 2 y a la célula endotelial definida en dos fases: una inicial y rápida estimulada por un mecanismo dependiente de la trombina y una segunda fase más lenta estimulada por el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y la interleucina (IL)1. Desde aquí, puede pasar a la sangre y a través de ella, alcanzar otras localizaciones. (6, 7, 9).

Epidemiología:

La OMS estima que 1,2 millones de niños menores de 5 años mueren anualmente como consecuencia de la enfermedad neumocócica, 90% ocurren en países subdesarrollados.

Estudios efectuados en Europa y en EE.UU. (Dallas) han demostrado que en 28% de los aislamientos en niños con neumonías de la comunidad se identificó *S Pneumoniae*.

Según un informe presentado en el II Simposio Regional sobre Enfermedades Neumocócicas esta bacteria es responsable al año, en Latinoamérica de cerca de un millón trescientos mil casos de otitis media aguda, (75% lo padece antes de cumplir su primer año de vida), de unos 330.000 casos de neumonía, de 1.200 casos de sepsis y 3.900 casos de meningitis en menores de cinco años.

La Prevalencia de *S Pneumoniae* nasofaríngeo en niños sanos varía entre el 20%-40%.

La tasa de portadores varía en función de la edad: Se reporta que el primer episodio de colonización se presenta antes de cumplir un año de vida, en niños preescolares oscila entre 30-60% y en adultos es de 10-25%, esta última ligada a la convivencia con niños. Según área geográfica, los países desarrollados como Israel reportan índices de 52 a 68 %, de Ámsterdam Holanda 58 %, del Sudeste de Roma, 14.9 %, y 16.2% de los Estados Unidos.

De Latinoamérica se reportan índices de: 77,5 % en Cuba, 44 % en Perú, 42% Colombia, 36% Costa Rica, 32% en Nicaragua, 24% en Venezuela, 21.4% en México y 15% en Uruguay, en menores de 5 años, teniendo en común la asistencia a centros de desarrollo infantil.

Datos aportados por el estudio del grupo SIREVA publicó que los siete serotipos capsulares más comunes para sur América fueron 14, 6A y 6B, 5, 1, 23F, 19F y 18C; Argentina, Brasil, Chile y Uruguay tienen de alguna manera una incidencia de serotipos similar; también Colombia en alguna medida parecería comportarse en forma parecida a los países anteriormente mencionados.

En cambio México es más parecido a lo observado en EE.UU. y Canadá como son: el 6, 14, 19 y 23.

(10, 11, 12, 13)

Factores de riesgo de colonización:

El riesgo de la colonización nasofaríngea por patógenos potenciales como *S. pneumoniae* en niños sanos es mayor en los niños que asisten regularmente a las guarderías, que en aquellos que se cuidan en la casa. Esta mayor incidencia pudiera explicarse por las características y condiciones ambientales que existen en esas instituciones infantiles, así como por la edad del grupo poblacional, su madurez inmunológica y una mayor colonización nasofaríngea. En ocasiones, las áreas pobremente ventiladas, facilitan la diseminación de estos patógenos. Los niños pequeños que asisten a círculos infantiles mantienen un contacto cercano, comparten juguetes, tosen y eliminan secreciones nasales en estrecha proximidad.

No todas las personas se enferman por el neumococo, pero cualquiera de ellas en quien la bacteria haya colonizado se convierte en portador y puede infectar, potencialmente, a otros por medio de partículas transportadas por aire como es el caso de estornudos, tos o contacto cercano.

Otro aspecto a considerar es la duración del estado de portador que puede tener un rango de 3 a 267 días, siendo mayor en el menor de un año y en aquellos que cursan con cuadro infeccioso agudo, como otitis media.

(9, 14, 15,16)

Se han identificado diversos factores clínicos que se asocian a un aumento en el riesgo de colonización y aparición de cepas resistentes a penicilina, a saber:

Administración de antibióticos.

Haber estado hospitalizado.

Antecedente de neumonía el año anterior.

La presencia de enfermedades del tracto respiratorio

La estación del año (invierno)

Cobertura medica privada

Formas de invasión:

S Pneumoniae puede dar lugar a infecciones localizadas, tales como: otitis media aguda (OMA), sinusitis, neumonías, etc. o bien a formas sistémicas invasoras como meningitis y bacteriemia-sepsis principalmente. Presentando un interés creciente debido a que la morbimortalidad y obviamente la infección neumococica invasiva (INI) será especialmente frecuentes en aquellos sujetos que presenten factores predisponentes. Los diez serotipos más habitualmente encontrados en la INI en los países desarrollados fueron: 14, 6, 19, 18, 9, 23, 7, 4, 1 y 15, mientras que en los países en desarrollo se encontraron preferentemente el 14, 6, 1, 5, 19, 9, 23, 18, 15 y 7.

Factores predisponentes para infección neumococica invasiva:

La edad, principalmente los menores de 2 años.

Enfermedades subyacentes en personas inmunocompetentes: Incluyen las enfermedades crónicas cardiovasculares, pulmonares, renales o hepáticas, hematológicas.

Inmunodeficiencias: Incluyen las congénitas, así como las adquiridas por infección HIV, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, neoplasias sólidas malignas o cáncer diseminado, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico, trasplante de órganos o médula ósea, y tratamiento inmunosupresor o con corticoides sistémicos, asplenia. Especialmente la disminución de la producción de inmunoglobulinas.

Residencia en instituciones. (17, 18)

Sensibilidad antimicrobiana:

La dificultad que existe en la edad pediátrica para llegar al diagnóstico etiológico y la ausencia de estudios bien diseñados que permitan determinar con seguridad qué grupo de niños no precisa tratamiento antibiótico, obligan a utilizarlo la antibiótico terapia inicial de forma empírica, en base a los datos clínicos y analíticos, el patrón epidemiológico local, las resistencias bacterianas,

la situación vacunal y, sobre todo, la edad del niño, que es el mejor factor predictor de la etiología.

Los betalactámicos han sido los antibióticos de primera línea desde su descubrimiento por Fleming, para el manejo de las enfermedades ocasionadas por *S. pneumoniae*, que por su eficacia bajo costo y accesibilidad ha sido objeto de su uso irracional. Su uso extendido ha dado lugar a la aparición de cepas resistentes.

En el año 1943, aparece el primer reporte de *S. Pneumoniae* resistente a sulfamidas, y en 1967, Hansam en Sídney, Australia, reportó por primera vez la resistencia de dichos gérmenes a la penicilina; 10 años después, en 1976, ocurrió una epidemia de cepas de neumococos resistentes en 2 hospitales en Johannesburgo, África del Sur y a principio de la década del 80, esto se extendió por Europa y Asia, y apareció en el continente americano a finales de los 80, y principio de los 90; este fenómeno se ha extendido de forma intercontinental y se ha convertido en un problema mundial han ido incrementando desde el 10% de la década de los setenta hasta más del 40% en 1993.(19, 20)

La resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina se debe a una alteración en la estructura molecular de una o varias de las proteínas fijadoras de la penicilina (PBP: 1 a, 1 b, 2x, 2a, 2b y 3). Las alteraciones de la PBP 2b cursan con cepas de sensibilidad intermedia mientras que las mutaciones de la PBP 2x se asocian con cepas altamente resistentes. Este suceso interrumpe el mecanismo de acción de las penicilinas a las cuales les es imprescindible como primer paso unirse a dichas proteínas (carboxipeptidasa, transpeptidasa) para inhibir la síntesis de la pared bacteriana, la cual está mediada por la formación de un polímero llamado peptidoglicano, esto unido a la activación de las enzimas auto líticas presentes en las bacterias garantizan su efecto bactericida sobre éstas.

En las cepas altamente resistentes hasta 4 PBP tienen disminuida su capacidad de fijación. Los genes que codifican las PBP se modifican por la adquisición de nuevas secuencias de DNA de

donantes que suelen ser *S. viridans* como *S. mitis*. Ello comporta una disminución de la actividad antibiótica del grupo de los antibióticos betalactámicos. Las cepas altamente resistentes a penicilina pueden responder únicamente a cefalosporinas de tercera generación como ceftriaxona o cefotaxima, a pesar que actualmente ya se conocen cepas resistentes a las cefalosporinas de tercera generación.

El 14% de *S. Pneumoniae* de origen respiratorio muestran una resistencia intermedia a la penicilina y el 22% poseen resistencia de alto nivel, aunque los valores varían notablemente de unos países a otros dependiendo, asimismo de la edad.

Así en Europa occidental un 11% de *S. Pneumoniae* aislados de los menores de 18 años son resistentes a penicilina con rangos de variación de entre 1-2% en los países escandinavos y más de un 39% en España, Estados Unidos donde se reporta en el Estado de Atlanta, una resistencia de 25%.

En la región Latino América también es variable, se reporta: Venezuela 47%, Uruguay 29% a 40%, Argentina 24.4 a 35%, Brasil 18.7% – 25%, Colombia 17%, Nicaragua 15%, México 12% y Perú: 5.3%

Se ha detectado un notable incremento en la prevalencia de *S. pneumoniae* resistente a penicilina proveniente de aislamientos nasofaríngeos y el estado de portador se ha correlacionado hasta en un 70% con la emergencia de la enfermedad clínica

Todos parecen estar de acuerdo con que en la lucha contra el creciente número de cepas de neumococos que cada día aumentan su resistencia frente a los antimicrobianos, medidas son importantes: el control y el uso racional de los antimicrobianos y la vigilancia microbiológica (10, 12, 21, 22)

Los macrólidos constituyen la alternativa terapéutica tradicionalmente utilizada en el tratamiento de la infección neumocócica extrameningea, en aquellos pacientes alérgicos a la penicilina o en el tratamiento empírico de la neumonía atípica.

En 1952 Haight y Finland descubrieron cepas de *S. pneumoniae* resistentes a eritromicina, pasaron muchos años hasta las primeras descripciones de aislados clínicos resistentes. En los últimos años, ha habido un aumento extraordinario de la resistencia de *Streptocococo pneumoniae* a este grupo de antimicrobianos en todo el mundo, siendo extremadamente elevada en el este asiático, siendo Hong Kong, Taiwán 82 % y China 75 % los ejemplos más notables.

En Europa Francia 29%, España 48,5.

Latinoamérica tiene reportes variados, México >40%, Nicaragua 27% y Perú 18,6%.

La resistencia de *S. pneumoniae* a los macrólidos se expresa por lo general a través de dos fenotipos diferentes: el fenotipo M traduce la presencia de una bomba de reflujo mediada por el gen *mefE* que expulsa al macrólido del interior de la célula. Estas cepas exhiben resistencia a los macrólidos de 14 y de 15 átomos, incluyendo eritromicina, roxitromicina, diritromicina, claritromicina y azitromicina. El segundo fenotipo, MLSB, está ligado a la presencia del gen *erm* productor de una metilasa que modifica el ARN ribosómico alterando así los lugares diana de los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del tipo B. Prevalencia de la resistencia a macrólidos.

Este ascenso de la resistencia que está ocurriendo al nivel mundial se ve empeorado por la aparición conjunta de la multiresistencia, es decir, las cepas resistentes a la penicilina lo son en gran medida a cefalosporinas, eritromicina, cloranfenicol, cotrimoxazol-trimetropin, clindamicina; estos tipos de cepas han sido aislados en la última década en España, Africa del Sur, Hungría, USA, Croacia y Corea del Sur. Hay evidencia de diseminación intercontinental de un clon de *S. pneumoniae* serotipo 23F y 9F multiresistente mismos que fueron aislados de niños con infecciones respiratorias aguda en Tailandia, como los principales responsables de la alta resistencia a penicilina en esa región. (11, 21, 22)

Prevención:

Mediante el uso de vacunas se pretende la prevención de las infecciones neumocócicas tanto en su forma localizada como invasiva, retención de la efectividad de los antibióticos y la reducción del estado de portador.

Vacuna polisacáridica no conjugada 23 valente (PPV):

compuesta por polisacáridos capsulares de 23 serotipos distintos de neumococo, que causan aproximadamente el 90% de las infecciones neumocócicas graves en Estados Unidos. Los serotipos incluidos en la vacuna son: 1, 2, 3, 4,5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10 11 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19 19F, 20, 22F, 23F y 33F.

Los polisacáridos capsulares presentes en la vacuna, promueven la producción de anticuerpos específicos para cada tipo capsular neumocócico.

Inmunogenicidad y eficacia:

Más de un 80% de los adultos sanos presentan una respuesta específica de antígeno que se manifiesta a las dos o tres semanas por un incremento de dos o más veces en las concentraciones de anticuerpos prevacunales. La respuesta inmunitaria no parece ser de igual magnitud para todos los serotipos incluidos en la vacuna.

La eficacia de la vacuna en la prevención de la enfermedad invasora es del 56-81 %.

El 50% de los vacunados presentan efectos secundarios locales leves tales como inflamación, induración y eritema en el lugar de la inyección, y sólo en menos del 1 % se han descrito reacciones locales intensas. La incidencia de reacciones anafilácticas es muy rara, aunque pueden presentarse reacciones alérgicas leves. En los niños suele ser frecuente la aparición de febrícula, siendo más raro en los adultos.

Indicaciones:

Personas mayores de 2 años inmunocompetente con enfermedades crónicas.

Pacientes con infección por VIH, asintomático o sintomáticos.

Personas mayores de 65 años.

Todas las personas mayores de 2 años de edad que estén con algún tratamiento que reduzca la resistencia del cuerpo a las infecciones, como esteroides a largo plazo, terapia de radiación, medicamentos contra el cáncer.

vía de administración:

La vacuna se administra por vía intramuscular (en músculo deltoides) o subcutánea. Se administra una dosis de 0,5 ml.

Está indicada revacunación, con una sola dosis a los 3 años de la primera dosis en niños menores de 10 años y con alto riesgo de infección neumocócica (asplenia anatómica o funcional, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, trasplante renal).

A los 5 años de la primera dosis en personas de edad igual o mayor de 65 años, si habían recibido la primera dosis antes de los 65 años.

A los 5 años de la primera dosis en personas que pertenezcan a los siguientes grupos de alto riesgo (asplenia, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, infección por VIH, mieloma, neoplasia diseminada, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, tratamiento con quimioterapia y trasplantados).

Contraindicaciones y advertencias:

La reacción anafiláctica tras la vacunación es una contraindicación absoluta para la vacunación.

La seguridad de la vacuna durante el primer trimestre del embarazo no ha sido evaluada.

Interacciones:

La vacuna antineumocócica puede administrarse al mismo tiempo que la vacuna antigripal, inyectándola siempre en lugares anatómicos diferentes. No presenta interacciones con ninguna vacuna ni producto inmunobiológico.

El tratamiento con Inmunosupresores y la radioterapia pueden reducir o anular la respuesta inmune a la vacuna. Este fenómeno no se aplica a los corticoides utilizados como terapia de

reemplazo, a la terapia sistémica de corto plazo (menos de dos semanas) o por otras vías de administración que no causen inmunosupresión.

Vacuna polisacarídica conjugada 7 valente:

Fabricada a partir de polisacáridos capsulares de diferentes serotipos de *S. pneumoniae*, conjugados individualmente con una proteína transportadora, una mutante no tóxica de la toxina diftérica, con el objetivo de transformar la respuesta inmune inducida de T-independiente a T dependiente.

Contiene polisacáridos capsulares de 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F).

Efectos secundarios:

No se han descrito reacciones adversas graves. Entre el 7% y el 23% de vacunados presentan manifestaciones locales, aunque éstas son leves en la mayoría de casos. La fiebre superior a 39°C sólo se presenta en menos del 3% de los vacunados que recibieron simultáneamente vacuna DTP. Las convulsiones febriles como complicación de la inmunización sólo se han descrito en niños que han recibido simultáneamente vacuna DTP, en su mayoría DTP. La reactogenicidad de la vacunación secuencial, aunque poco estudiada, no parece ser importante. La frecuencia de reacciones locales parece ser similar a la de la vacuna no conjugada.

Indicaciones:

Niños entre 2 meses y 23 meses de vida.

Con enfermedades cardiovasculares o respiratorias crónicas (excepto el asma), diabetes mellitus o pérdida de líquido cefalorraquídeo, asplenia anatómica o funcional, enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma, insuficiencia renal, síndrome nefrótico o trasplante de órganos, infección por el VIH sintomáticos o asintomático. Los niños que asisten a guarderías, los afectados de otitis media recurrente, los que viven en condiciones sociales desfavorables y los pertenecientes a determinados grupos étnicos (nativos de Alaska y descendientes de indios o afroamericanos).

La seguridad y efectividad de esta vacuna en niños menores de 6 semanas o después de los 10 años de edad no ha sido establecida.

Esta vacuna no se recomienda para su uso en poblaciones adultas y no debe ser empleada como un sustituto de la vacuna de polisacáridos de neumococos no conjugados en poblaciones geriátricas.

Pauta y vía de administración:

3 dosis a los 2, 4, 6 meses y una cuarta dosis al cumplir los 2 años.

La vacuna se administra por vía intramuscular en zona antero lateral del muslo en lactantes y en deltoides en los niños mayores.

Contraindicaciones y advertencias:

en caso de hipersensibilidad al látex o a algún componente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico.

Interacciones:

Se puede administrar simultáneamente con las otras vacunas del calendario de inmunizaciones sistemáticas, excepto con la antimeningocócica C conjugada y con la vacuna hexavalente, hasta que se disponga de resultados de los estudios en marcha. El tratamiento con Inmunosupresores (por ejemplo, corticosteroides, antimetabolitos, agentes alquilantes, y citotóxicos) y la radioterapia pueden reducir la respuesta inmune a la vacuna. (23, 24)

En general, tras la vacunación inicial con tres dosis de vacuna conjugada, se produce en los seis primeros meses un incremento en la media geométrica de la concentración de anticuerpos de 4 a 17 veces, dependiendo del serotipo. Alguno de ellos, como es el caso del serogrupo 6B, es menos inmunógeno, de ahí que requiera el doble de concentración de polisacárido en la formulación de la vacuna.

A los 12 meses de vida, la concentración de anticuerpos disminuye pero, tras la exposición de nuevo a polisacáridos no conjugados (vacuna de polisacáridos convencional no conjugada), se produce una respuesta inmunitaria secundaria, lo que demuestra la estimulación de la memoria inmunológica inducida por la vacuna conjugada ya que, en su ausencia, la vacuna de polisacáridos simples es incapaz de producir cambios significativos en la concentración de anticuerpos a esa edad. Además del incremento de anticuerpos, también se ha demostrado tras la vacunación una mayor actividad opsonizante y fagocítica del suero, hasta 59 veces superior; la avidéz de los anticuerpos también se incrementa después de la vacunación inicial con el preparado conjugado, aunque el aumento en dicha avidéz es inferior cuando se utiliza para la revacunación la vacuna convencional en lugar de hacerlo con el preparado de polisacáridos conjugados.

Se están ensayándose nuevas vacunas conjugadas la 9-valente agregan a la 7 valente los serotipos 1 y 5 y la 10 valente agrega a la 9 valente el serotipo 7F que mejorarían la cobertura de serotipos invasivos en un 11,6% (de un 78 a un 89,6%), 13 valente agrega a la anterior los serotipos 3, 6 A y 19 A.

La vacunación a gran escala de niños en Latinoamérica que llegase al 92 por ciento de los niños, salvaría las vidas de 9.478 de ellos al año. También evitaría 678.000 casos de otitis, 176.000 casos de neumonía, 2.100 casos de sepsis y 660 casos de meningitis.

Es importante conocer la distribución por serotipos de las infecciones invasoras producidas en cada país, para estimar el impacto potencial de la vacuna. (25, 26)

MATERIAL Y MÉTODO

Área de Estudio:

Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, ubicado en la ciudad de León, el cual es un edificio de 4 pisos que brinda los servicios de las siguientes especialidades: Medicina Interna, Ortopedia, Cirugía, Gineco-Obstetricia y Pediatría, esta última cuenta con servicios de Lactantes A, para enfermedades diarreicas, Lactantes B para enfermedades respiratorias, cirugía pediátrica y especialidades como Otorrinolaringología, Cirugía Plástica, quemados, maxilofacial, oftalmología, neurocirugía, cardiología pediátrica, medicina interna pediátrica, infectología, servicios de cuidados intermedios neonatales, unidad materno infantil, labor y parto, unidad de cuidados intensivos neonatales y servicio de emergencia. Áreas a las que asisten niños y niñas provenientes de diferentes áreas urbanas, rurales, de diferentes estratos sociales y patologías no relacionadas directamente con procesos respiratorios ingresando en salas de hospitalización de 5 a 6 pacientes diarios por diferentes causas sin incluir periodos de epidemias.

Cada área cuenta con un especialista (pediatra) un medico residente y un médico interno además del personal de enfermería.

Los Centros de desarrollo infantil : CDI los pollitos (ubicado en el barrio de Guadalupe), CDI Sonrisa (ubicado en el barrio El Calvario), y CDI Sutiava (ubicado en el barrio de Sutiava) de la ciudad de León, a los cuales asisten niños y niñas entre las edades de 2 meses y 6 años. La capacidad de atención de cada centro varia entre 80 y 110 niños, los que permanecen de 7 a 10 horas diarias, de Lunes a viernes y son atendidos por el cuerpo docente de cada unidad (8 personas) y CDI Arco iris del futuro, ubicado en el mercado central de la ciudad de Chinandega

atendiendo a niños que laboran en el mercado, CDI Kathy, de la ciudad de Chichigalpa ubicado en el mercado central de chichigalpa brindando atención abierta a la población.

Tipo de Estudio:

Descriptivo de corte transversal

Población de Estudio:

Niños menores de 6 años que ingresaron a los diferentes servicios de pediatría y niños de la comunidad que asistieron a CDI en el periodo de estudio y que cumplen con todos los criterios de inclusión.

Criterio de Inclusión:

Niños y niñas menores de 6 años que sean ingresados en los diferentes servicios de pediatría del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello y Niños y niñas menores de 6 años que asisten a los CDI de la comunidad, en el periodo de estudio, que sus padres o responsables autoricen la participación de los niños en el estudio previa firma del consentimiento informado.

Criterios de Exclusión:

Niños que sus padres o responsables no autoricen la participación de los niños en el estudio.

Neonatos de cuidados intensivos.

Variables de Estudio:

Edad

Sexo

Procedencia

Uso previo de vacuna antineumococica

Estancia en guardería infantil o centro de desarrollo infantil.

Antecedentes de cuadros respiratorios.

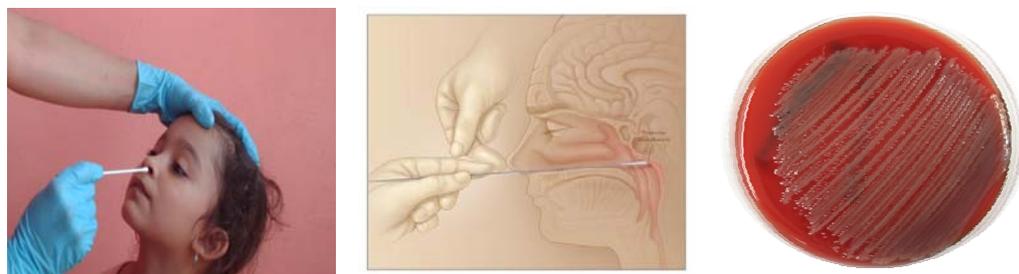
Antecedentes de hospitalización

Uso previo de antibióticos

Estado de portador de *S. Pneumoniae*

Perfil de resistencia antimicrobiana de *S. Pneumoniae*.

Colección y transporte de la muestra: A cada niño en las diferentes salas de pediatría y a los niños que acuden a los centros de desarrollo infantil, se le realizará un hisopado nasal.



Las muestras serán transportadas en un medio de Stuart al Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina donde se realizará el aislamiento, identificación, determinación de perfil de resistencia antimicrobiana, utilizando métodos de rutina estandarizados y controlados por el personal de ese laboratorio.

Los antimicrobianos a estudiar serán: Penicilina, Eritromicina, Oxacilina, Ceftriazone, Vancomicina.

El método de Krby Bauer será el método primario a utilizar para conocer el perfil de susceptibilidad o resistencia según recomienda el NCCLS 2004. En los casos de cepas resistentes a Penicilina se determinarán las concentraciones mínimas inhibitorias para este fármaco utilizando el método de agar de dilución.

Streptococo Pneumoniae ATCC 49619 serán utilizados como cepa para control de calidad de la metodología utilizada.

Plan de análisis:

Se utilizarán medidas de distribución de frecuencia utilizando números absolutos porcentuales y asociación entre variables, los resultados serán reflejados en tablas y gráficos se utilizará Epi-Info 6.0 para la base de datos.

Estrategias de recolección de datos:

Los datos serán obtenidos de una fuente primaria y secundaria a partir de los expedientes clínicos y entrevistas directa con los responsables del niño o niña a través de una ficha que contiene las preguntas que permiten obtener la información para alcanzar los objetivos planteados.

Financiamiento:

Todos los costos de los reactivos serán cubiertos por el programa de vigilancia de resistencia antimicrobiana del departamento de microbiología de la UNAN-León que a su vez tiene financiamiento en esta área por parte de UNAN, Ne Tropica y SAREC.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variab les	Definición	Indicador	Valor/Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta los 5 años, 11 meses y 29 días.	Ficha de recolección de datos. Expediente clínico.	1 a 2 meses 3 a 4 meses 5 a 11 meses 1 a 3 años 4 a 5 años.
Sexo	Características fenotípicas y genotípicas que diferencian al hombre de la mujer.	Ficha de recolección de datos	Masculino Femenino
Procedencia	Area geográfica donde se encuentra el niño al momento de tomar la muestra.	Ficha de recolección de datos	HEODRA CDIs de León/Chinandega
Hospitalización previas	Antecedentes de hospitalización ocurridas antes del estudio.	Expediente clínico	Salas de pediatría
Infecciones respiratorias previas.	Antecedentes de Infecciones del tracto respiratorio superior e inferior ocurridas antes del estudio. .	Ficha de recolección de datos	Otitis media Sinusitis Asma Faringitis Resfriado común Neumonía
Uso previo de antibióticos	Fármaco antimicrobiano empleado con el propósito de tratar un proceso infeccioso.	Ficha de recolección de datos	Penicilinas Cefalosporinas Macrólidos
Factor de riesgo	Variable que tiene asociación independiente con la colonización por S. Neumonía y desarrollo de resistencia a los antibióticos.	Ficha de recolección de datos	Edad Hospitalizaciones previas. Uso previo de antibióticos Antecedentes de enfermedad respiratorias. Asistencia a guardería infantil.
Perfil de resistencia antimicrobiana	Valoración de la resistencia y sensibilidad de la bacteria basada en antibiograma.	Antibiograma	Resistente Intermedia Sensible
Estado de portador de S. Pneumoniae	Identificación del S. Pneumoniae en hisopado nasal.	Registro del laboratorio de microbiología	Si No
Antecedentes de vacunación con antineumococica	Aplicación de vacuna antineumococica.	Expediente clínico Ficha de recolección de datos.	Si No

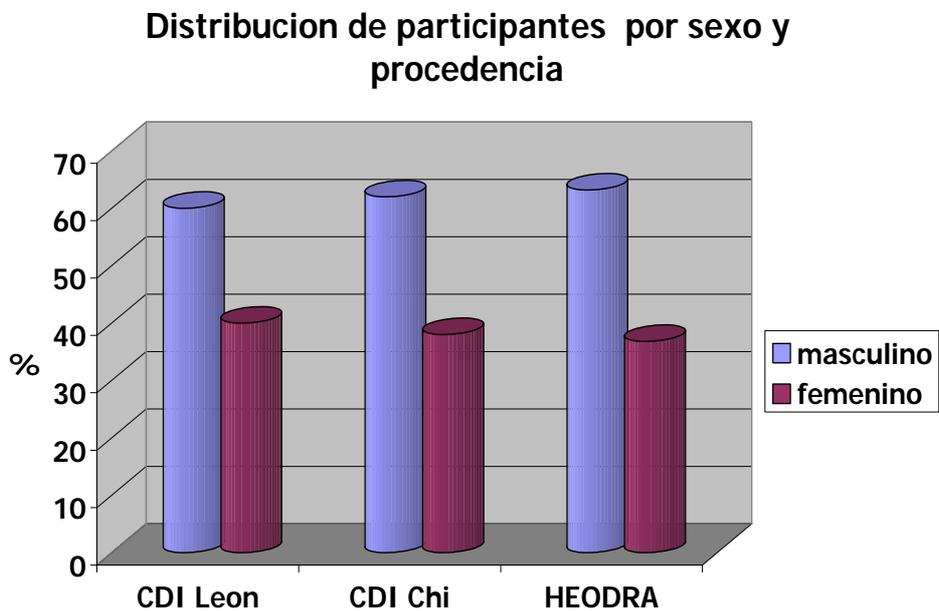
RESULTADOS

Para el presente estudio fueron obtenidas un total de 479 muestras de hisopado nasal de niños y niñas que cumplieron con los criterios de inclusión. **229** muestras fueron obtenidas de los centros de desarrollo infantil o CDI de León y Chinandega. De estos 150 provenientes de CDI de León 60% (90) del sexo masculino, 40%(60) del sexo femenino. 79 muestras fueron de niños que acudían a CDI de Chinandega, 62% (49) del sexo masculino y 38% (30) al sexo femenino.

De los pacientes ingresados en las salas de pediatría del HEODRA se tomaron **250** muestras, 63,2% (158) del sexo masculino y 36,8% (92) para el sexo femenino.

Ninguno de los niños del HEODRA acudía a CDI.

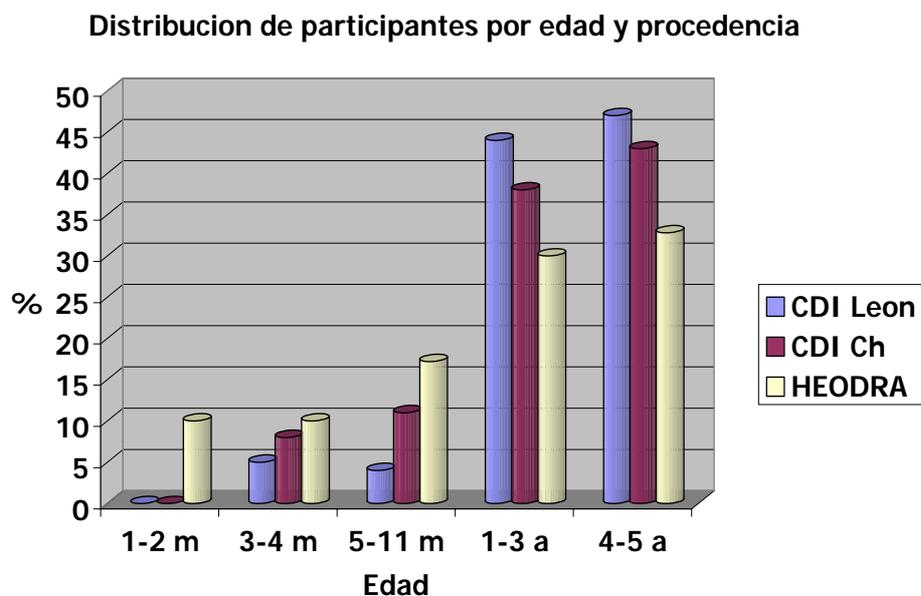
Ninguno de los niños al momento del estudio había sido vacunado contra el neumococo.



La distribución por grupo etareo encontrada en los **CDI de León** el 47 % (71 niños) se encontraban en el rango de edad de 4 a 5 años y el 44 % (66 niños) en el rango de 1 a 3 años, 4 % (6) de 5 a 11 meses, 5 % (7) de 3 a 4 meses, no se reportaron niños en el rango de 1 a 2 meses.

Los **CDI de Chinandega** reporto 43 % (34) niños de 4 a 5 años con, 38% (30) para el grupo etario de 1 a 3 años, 11% (9) para el grupo de 5 a 11 meses y 8 % (6) en el grupo de 3 a 4 meses, no se reportaron niños en el rango de 1 a 2 meses.

En el **HEODRA** se encontró 32,8% (82) de niños de 4 a 5 años, 30% (75) de 1 a 3 años, 17,2% (43) de 5 a 11 meses, 10 % (25) cada uno para los rangos de 3 a 4 meses y de 1 a 2 meses.



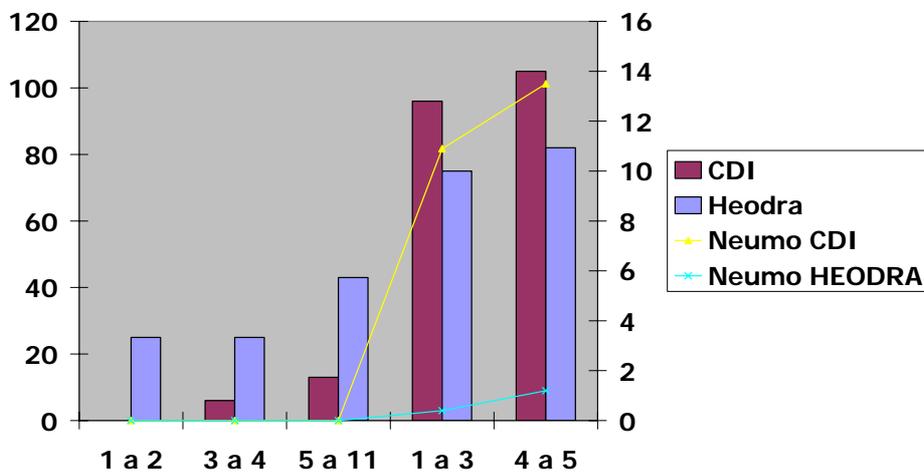
S pneumoniae se aisló en 23,3% (35) de los niños de los **CDI de León**, de los que corresponde 12,7% (19 niños) para el grupo etario de 1 a 3 años y 10,6% (16) al grupo etario de 4 a 5 años. 100% de las cepas encontradas fueron sensibles a penicilina, ceftriaxone, oxaciclina, vancomicina, 77,2% para eritromicina.

En los **CDI de Chinandega** en 26,6% (21) de los participantes de se aisló *S. pneumoniae*, afectando con 15,2% (12) al grupo etario de 4 a 5 años y el 11,4% (9) para el grupo de 1 a 3

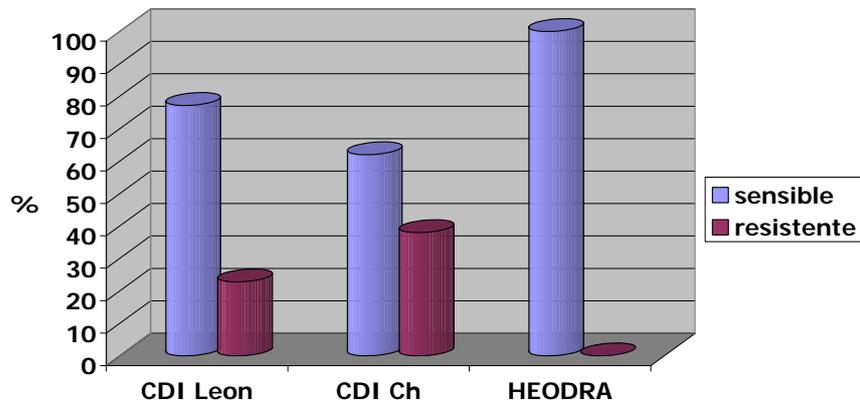
años. La sensibilidad antimicrobiana encontrada fue del 100% para ceftriaxone y Vancomicina, con 95% para penicilina (5% de resistencia), 67% para oxacilina y 62% para eritromicina.

En el **HEODRA** 1,6% (4 niños) se encontraron colonizados por *S. pneumoniae*, distribuyéndose 1,2% (3) para el grupo etario de 4 a 5 años y 0,4% (1) al grupo etario de 1 a 3 años. Las cepas aisladas fueron sensibles en un 100% a penicilina, ceftriaxone, eritromicina, oxaciclina y vancomicina.

Prevalencia de *S. pneumoniae* en CDI vs. HEODRA



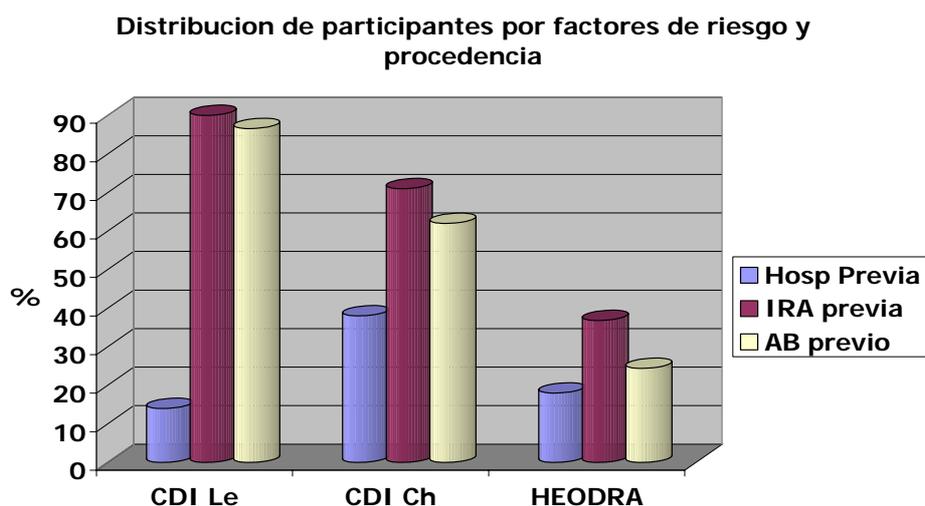
Perfil de sensibilidad de *S. pneumoniae* a Eritromicina y procedencia



Los factores de riesgo de portador nasal de *S. pneumoniae* encontrados en los **CDI de León** fueron hospitalizaciones previas en 14%, de las cuales 7% la mitad fue debida a infecciones respiratorias, el resto a diversas causas como diarreas, infecciones genitourinarias, problemas dermatológicos y traumas. La enfermedades respiratorias previas se asociaron en 90%, de los niños y se utilizaron antibióticos en 86,6% de los caso, siendo el mas utilizado la amoxicilina en 66% de los casos, seguido de Macrólidos en 20.6%.

De los participantes de los **CDI de Chinandega** 38% tuvieron hospitalizaciones previas, 25% por infección respiratoria, 71 % presentaron enfermedades respiratorias en los 3 meses anteriores al estudio y en (62%) se utilizo antibióticos, siendo el más utilizado la amoxicilina en 34% de los casos, penicilina en 20%, eritromicina 8%.

En el HEODRA 18 % de los niños habían sido hospitalizados previamente, 8,8% de las cuales fueron por infección respiratoria. El 36,8% (92) de los niños curso con enfermedades respiratorias en los 3 meses antes de la toma de la muestra, 24,4 % (61) recibieron antibióticos al menos en una oportunidad en los últimos 3 meses, siendo la penicilina y amoxicilina los mas utilizado con 10,4% (26) cada uno, seguido de eritromicina en 3,6 % . (9) de los casos.



DISCUSION

En el presente estudio nos permitió conocer la frecuencia de colonización nasofaríngea por *S. pneumoniae* de niños menores de 6 años del área de hospitalización de pediatría del hospital Oscar Danilo Rosales y de la comunidad reflejado por los Centros de Desarrollo Infantil (CDI), por considerarlos un área de concentración heterogénea de niños, de fácil acceso y que es un factor de riesgo importante para el estado de portador.

El Porcentaje de colonización nasofaríngea en los CDI oscila entre 23,3 y 26,6%, menor al encontrado hace 4 años en el CDI de Sutiava donde fue del 32%. Es similar al de Venezuela y México y casi el doble del encontrado en los Estados Unidos aunque hay que considerar respecto a este último que sus índices descendieron tras la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada. En el medio hospitalario los índices son bajos probablemente debido a modificación de la flora por el uso controlado de antibióticos, parenterales, de tipo betalactámicos así como por la estación del año en que se recolectó la muestra.

Encontramos mayores índices de colonización en el grupo etario de 4 a 5 años, discretamente menor en el grupo de 1 a 3 años notándose un incremento paulatino en la colonización nasofaríngea conforme aumenta la edad, considerando que la duración de la colonización es variable y se asocia a la exposición a otros factores.

El nivel de resistencia a penicilina encontrado en el HEODRA es irrelevante por el pequeño número de cepas encontradas y es bajo en los CDI comparado con los de países desarrollados como Estados Unidos y España así como con los países de Sudamérica que han desarrollado estudios similares, y también es menor al encontrado en el estudio presentado por García y

Gutiérrez en la JUDC del año 2004 y que fue realizado en el CDI de Sutiava de la ciudad de León.

Es valido recordar que son pruebas in Vitro y que el perfil de sensibilidad puede variar in vivo. Se ha observado que las cepas que colonizan nasofaringe tienen mayor susceptibilidad a penicilina y otros antibióticos en comparación a lo encontrado con cepas que causan enfermedad, este hecho permite mayor facilidad de eliminarse con el uso de antimicrobianos, lo que al parecer da lugar a cepas resistentes ocupar esos nichos ecológicos y eventualmente causar enfermedad, tanto localizada como invasiva.

Respecto a la resistencia a otros antibióticos como la eritromicina se encontró un elevado y creciente nivel de resistencia mayor que el encontrado en estudio previo del 2004, similar al de Francia aunque menor al reportado por México, a pesar de lo cual es motivo de preocupación ya que los macrolidos constituyen los antibiótico de primera elección en pacientes alérgico a betalactámicos. Se ha encontrado en estudios realizados en Brasil que la resistencia a macrolidos y a otros antimicrobianos alternativos ha sido más elevada entre las muestras que también son penicilinoresistente. Además de que la resistencia se extiende a Macrólidos de última generación como azitromicina y claritromicina, esto reduce de manera considerable las alternativas terapéuticas, especialmente en pediatría.

En nuestra población no se encontró cepas resistentes a ceftriaxona ni a vancomicina, que se correlaciona con estudios a nivel de Latinoamérica donde es bajo o nula, lo cual es muy importante ya que son fármacos que se utilizan para las infecciones neumocócicas invasivas, lo que sugiere que no hay aparición aun de cepas multiresistentes.

De los factores de riesgo encontrados en relación al estado de portado casi el cien por ciento de los niños de los CDI tuvo al menos un episodio de infección respiratoria en los 3 meses previo a la toma de la muestra, para lo cual recibió antibióticos, en su mayoría amoxicilina dentro de ese

periodo lo que facilita la colonización y la selección de cepas resistentes a penicilinas, si consideramos que son los antibióticos mas utilizados. Se reporto un menor grado en la población del HEODRA esto pudo haber contribuido también al menor índice de colonización, tanto como el hecho de que los niños estudiados de las salas de pediatría no asistieron a ningún CDI. La población del CDI de Chinandega reporta los índices de hospitalización más altos, en un cuarto de los casos debido a infecciones respiratorias, lo que podría ser manifestaciones de la infección neumococica invasiva si lo relacionamos con la mayor prevalencia de portadores nasales de *S. pneumoniae* y de cepas con alta resistencia a penicilina y macrolidos.

Estos datos concuerdan con los de otros trabajos publicados, de la importante asociación de factores que favorecen la colonización *pneumoniae* como asistir a guarderías donde el contacto cercano de niños sanos con niños con infección respiratoria aguda alta, como se observo en la población estudiada. Se conoce que las infecciones virales, especialmente las causadas por el virus de la influenza facilitan la capacidad invasora y tienen una estrecha relación en la patogenia de la neumonía por *S. pneumoniae*, así como el uso previo de antibióticos betalactamicos, automedicado o por prescripción, favorece la colonización de cepas resistentes, por el contrario los niños del HEODRA al no acudir a ningún CDI se disminuye el riesgo de diseminación de infecciones tanto virales con bacterianas así como al uso y abuso de antibióticos. Hay estudios que toman como factor de protección el vivir en el área rural y como factor adverso el tener cobertura médica privada aunque no se diferencio en este estudio el lugar del domicilio, ni el tipo de atención medica recibida ya sea pública o privada.

Ninguno de los niños hasta el momento del estudio recibió algún tipo de vacuna antineumococica. Esta demostrado que la aplicación de vacunas conjugadas disminuyen la colonización nasofaríngea y son inmunogénicas para los serotipos incluidos. No se realizo pruebas especiales para determinar los serotipos circulantes que determinen la utilidad de las

vacunas que actualmente se comercializan, sin embargo es importante señalar que las cepas se han congelado para futuras pruebas que nos permitan conocer si los serotipos circulantes en los portadores sanos son los contenidos en la vacuna que actualmente se utiliza en Nicaragua.

CONCLUSIONES

- ❖ La prevalencia del neumococo es una de las más bajas a nivel latinoamericano, lo cual no indica menos riesgo de padecer infecciones locales o invasivas.
- ❖ Los niños de 1 a 5 años son los más propensos a colonización por neumococo.

- ❖ La resistencia a macrolidos como eritomicina es importante, por su notable incremento, a pesar de que se reporta como menos usado que betalactámico.

- ❖ La asistencia a guardería infantil o CDI es el factor de riesgo que determina mayores índices de colonización asociado a otros como, la enfermedad respiratoria previa y el uso de antibióticos.

- ❖ Se confirmó que la mayor frecuencia de portadores se presenta en los CDI y no en el Hospital.

RECOMENDACIONES

- ❖ Serotipificar las cepas *S. pneumoniae* aisladas en los niños incluidos en este estudio para determinar si corresponden a serotipos incluidos en la vacuna que actualmente circulan en Nicaragua.
- ❖ Proponer el seguimiento investigativo sobre este tópico.

REFERENCIAS

- 1) García Arenzana José María. Infección Bacteriana de las vías respiratorias en pediatría/resistencias antibióticas y uso racional de antibióticos. Servicio de Microbiología. Hospital Donosita. San Sebastián, 2002.
- 2) Regev-Yochay G, Raz M, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus Pneumoniae* by adults and children in community and family setting. Infectious disease unit, Sheba medical centre, Tel Hashomer, Israel. Clin Infect Dis. 2004 Feb 17
- 3) Bogaert D, De Groot R Herman's PW *Streptococcus Pneumoniae* colonization: the Key to Neumococcal disease. Laboratory of pediatrics, Erasmus MC-Sophia, Lancet infect Dis.2004 Mar 144-54 Rotterdam, Netherlands.
- 4) Morejon García Moisés, Neumococo resistente alarma mundial ,Cubana Med Gen Integr 1997
- 5) Giebink G. Scott, The New England Journal of Medicine. The Prevention of Pneumococcal Disease in Children. Vol 345:1177-1183.Octubre 18,2007 No 16.
- 6) Todar Kenneth. *Streptococcus pneumoniae*. University of Wisconsin-Madison Department of Bacteriology 2008. Todar's Online Textbook of Bacteriology.
- 7) Kadioglu Aras, Taylor Sally, et al. Upper and Lower Respiratory Tract Infection by *Streptococcus pneumoniae* is affected by Pneumolysin Deficiency and Differences in Capsule Type. Infection and immunity, June 2002, p. 2886–2890 Vol. 70
- 8) II Curso Nacional de Actualización en Neumología Pediátrica. Editorial ergon.Madrid.2005
- 9) Ruvinsky Raúl. Epidemiología de las infecciones invasoras por *Streptococcus pneumoniae* en la Argentina: Un sistema de vigilancia, 1993-2004. Rev. Hosp. Niños B Aires - Volumen 47 - No 214
- 10) García C. Yahaira, Guerrero D. Vanessa y Gutiérrez C. Meylan Prevalencia de portadores nasales de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina en niños menores de 6 años que asisten al CDI de Sutiava. Mayo – Septiembre 2004 JUDC.UNAN.León-2004
- 11) Ruvinsky Raúl *Streptococcus pneumoniae*: Epidemiología y resistencia a antimicrobianos de las enfermedades invasoras en Latinoamérica Rev. chil. infectol. v.18 s.1 Santiago 2001

- 12) Quintero Beatriz y Araque María. Perfil serológico y antibiotipia de cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de portadores nasales pediátricos. Invest. clín v.47 supl.1 Maracaibo mar. 2006
- 13) Fortino Solórzano-Santos et al. Serotipos prevalentes de *Streptococcus pneumoniae* colonizadores de nasofaringe, en niños del Distrito Federal. salud pública de México / vol.47, no.4, julio-agosto de 2005
- 14) Goicoechea-Sáeza M. / Fullana-Montoroa A.M. et al. Enfermedad neumocócica invasiva en la población infantil de la Comunidad Valenciana. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. Valencia. Gac Sanit 2003;17(6):458-65
- 15) Ekdahl K, Ahlinder I, Hansson HB, Melander E, Mölsted S, Söderström M, Persson K. Duration of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: experiences from the South Swedish Pneumococcal Intervention Project. Clin Infect Dis. 1997 Nov;25(5):1113-7
- 16) Martínez Motas Isabel, Villasusa Páez, Isabel, et al. Portadores asintomáticos de *Streptococcus Pneumoniae* en niños de un círculo infantil de ciudad de La Habana. Cont. Quím. 2006; 1(2): 4-5.
- 17) Levine OS, Farley M, Harrison LH, et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population-based case-control study in North America. Pediatrics. 1999;103:e28
- 18) Spooner V, Barker J, et al. Clinical signs and risk factors associated with pneumonia in children admitted to Goroka Hospital, Papua, New Guinea. J. Of Trop. Pediatr. 1989; 35:295-300.
- 19) OPS/OMS. Modelo de guía clínica y formulario para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. 2002
- 20) Chen-Chia Christine, Yung-Ching Liu, et al. Extremely High Prevalence of Nasopharyngeal Carriage of Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* among Children in Kaohsiung, Taiwan. Journal of clinical microbiology. July 1998.
- 21) Liselotte Ho Gberg , Birgitta Henriques Normark, et al. The impact of active intervention on the spread of penicillin resistant *Streptococcus Pneumoniae* in Swedish Day-Care centres, Department of epidemiology and biostatistics, Karolinska Institute, Stockholm. J infect Dis 36: 629-635, 2004.
- 22) Garau J. Impacto de la resistencia a los macrólidos en la infección neumocócica. Anales Españoles de Pediatría Marzo 2002. Volumen 56 - Número Supl.1 p. 54 – 58.

- 23) Black S, Shinefield H, Fireman B et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:187-195
- 24) González Alonzo Julia, Vacuna neumococo conjugada. Grupo de estudio de la utilización en España de vacuna neumococo conjugada subdirección general de promoción de la salud y epidemiología. Recomendaciones de salud pública grupo de estudio "AD HOC" 12 de junio 2001
- 25) Programa de vacunación antineumococica de Castilla y León. Prevención de la enfermedad neumococica/Servicio de Epidemiología/Dirección General de Salud Pública. Volumen 18, Número 8, Año 2002.
- 26) Situación epidemiológica internacional. Vigilancia en salud. Vacunas del neumococo en línea de desarrollo ofrecerán más opciones para salvar vidas y prevenir enfermedades en América Latina. *Rev. N° 163, Semana 4, Diciembre 2006.*
<http://www.sld.cu/sitios/vigilancia/>

Anexos

Universidad autónoma de Nicaragua
Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina
CONSENTIMIENTO INFORMADO

Introducción.

Streptococo Pneumoniae (Neumococo) es considerado como el agente bacteriano que provoca el mayor número de neumonías en niños se estima que alrededor del 30%

De las neumonías son causadas por este microorganismo por otra parte es un de las causas principales de meningitis bacterianas aguda (MBA) en América Latina estimándose que se producen alrededor de 9 mil casos por año en América Latina y El Caribe.

La incidencia de enfermedad causada por neumococo está relacionada con la prevalencia de portadores asintomático, esta bacteria la cual se consideraba altamente susceptible a la penicilina ha sido capaz de desarrollar mecanismos de resistencia contra este antibiótico y otros más considerado de gran utilidad para su control. En la actualidad prácticamente en todo el mundo existen reportes de cepas resistentes tal que se recomienda monitorear las cepas en los portadores para predecir el perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos.

Objetivos de investigación.

- 1) Determinar la prevalencia de niños colonizados en sus fosas nasales con Streptococos Pneumoniae.
- 2) Describir el perfil de resistencia de Streptococo Pneumoniae a penicilina y otros fármacos antimicrobianos de uso frecuente en Nicaragua.
- 3) Determinar la prevalencia de los factores de riesgo que promueven la colonización de cepas de neumococos resistentes.

Método

- ✓ Hisopado nasal.
- ✓ Riesgos al participar en la investigación: No existe ninguno.
- ✓ Beneficios al participar en la investigación:

Determinar si el niño o la niña es portador sano de neumococos resistentes a penicilinas tal que en cualquier momento que este desarrolle una infección por esta bacteria se puedan tomar medidas adecuadas para su tratamiento así como el conocimiento de cepas resistentes a penicilina es de relevancia para el establecimiento de protocolos de manejo por el sistema de salud.

Derechos del paciente

1. El paciente tiene derecho a ser informado con claridad y el alcance de su participación en el estudio antes de obtener el consentimiento por escrito.
2. El paciente tiene derecho a retirarse del estudio en cualquier momento del mismo sin que esto afecte la relación medico paciente.
3. El paciente tiene derecho a que se resguarde su privacidad, la información que el investigador obtenga por entrevista o análisis de laboratorio se mantendrá en estricta confidencialidad.

Fuente de financiamiento

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua León. NETropica, SAREC.

Por cuanto:

Yo _____

Habiendo sido informado detalladamente de manera verbal y escrita sobre los propósitos, alcances, beneficios, riesgos de la participación de mi hijo/hija en el estudio, de manera voluntaria doy mi autorización para su participación en el estudio.

Firmo a los _____ días del mes de _____ del año 200 _____.

Responsable del niño o niña que participa _____

Apegado a la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial, sobre principios éticos para las investigaciones en seres humanos (Ratificada en la 52 asamblea general de Edimburgo, Escocia, Octubre 2000).

Universidad autónoma de Nicaragua U.N.A.N - LEON
Portadores nasales de Streptococo Pneumoniae y resistencia antimicrobiana en menores de 6 años de las salas Pediatría HEODRA y CDI de León y Chinandega.

Nombre: _____
Edad: _____ Sexo: _____
Fecha: _____
Procedencia: _____
Diagnostico de ingreso _____
Numero de expediente _____

Hospitalizaciones previas y causas

1. _____
2. _____
3. _____

Esquema de inmunizaciones (No de dosis)

Pentavalente
Antineumococica

Estancia en guardería infantil o CDI (actual o pasado) si () No ()

Antecedentes de IRA si () no () Cual ?

Uso previo de Antibióticos usados si () No () cual?

Resultado: Aislamiento de S. pneumoniae Si () No ()

Antibiograma:

Oxacilina:	R ()	S ()
Penicilina:	R ()	S ()
Eritromicina:	R ()	S ()