

TEMAS DE REVISIÓN

RESISTENCIA ANTIBIÓTICA Y DISTRIBUCIÓN DE SEROTIPOS DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* EN EL PERÚ.

Antimicrobial resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* in Peru.

Alessandra J. Luna Muschi^{1,a}, Erik H Mercado Zárate^{1,2,b}, Olguita Del Águila Del Águila^{3,4,c}, María E. Castillo Díaz^{1,4,5,c}, Isabel Reyes Acosta^{4,6,d}, Eduardo Chaparro Dammert^{1,4,9,d}, Francisco Campos Guevara^{2,4,c}, Andrés Saenz Bonifacio^{4,7,8,d}, Wilda Silva Rojas^{3,4,c}, Roger A. Hernández Díaz^{1,4,9,c}, Theresa J. Ochoa Woodell^{1,4,c}.

RESUMEN

El objetivo de este artículo es realizar una revisión de la tasa de portadores nasofaríngeos, la carga de enfermedad neumocócica invasiva y los cambios en los serotipos y resistencia antibiótica del neumococo a lo largo de los 10 años de investigación del Grupo Peruano de Investigación en Neumococo (GPIN). Se elaboraron dos estudios de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) antes e inmediatamente después de la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada en el Perú, correspondientes a los periodos 2006–2008 y 2009–2011 respectivamente. Paralelamente, se realizó un estudio de portadores nasofaríngeos en niños menores de 2 años en siete regiones del Perú durante los años 2007–2009. La introducción de la vacunación antineumocócica ha logrado una reducción de la incidencia de ENI en menores de 2 años y en la letalidad global. Sin embargo, persisten tasas elevadas de resistencia a los principales antibióticos. Se requiere continuar con la vigilancia de serotipos y sensibilidad antibiótica en portadores nasofaríngeos y cepas invasivas en la era post introducción de las vacunas antineumocócicas conjugadas para establecer recomendaciones terapéuticas y de prevención a nivel local.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, resistencia antibiótica, serotipos, enfermedad neumocócica invasiva, neumonía, meningitis, Perú.

ABSTRACT

The aim of this article is to perform a review of the rate of nasopharyngeal carriers, the burden of invasive pneumococcal disease and changes in serotypes and antibiotic resistance of pneumococcus throughout the 10 years of investigation of the Peruvian Research Group in Pneumococcus (GPIN). Two studies of invasive pneumococcal disease (IPD) were conducted before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in Peru, corresponding to the periods 2006-2008 and 2009-2011 respectively. At the same time, a study of nasopharyngeal carriers in children younger than 2 years of age was carried out in seven regions of Peru during the years 2007-2009. The introduction of pneumococcal

vaccination has achieved a reduction in the incidence of IPD in children under 2 years and in global lethality. However, high rates of resistance to major antibiotics persist. Continued surveillance of serotypes and antibiotic susceptibility in nasopharyngeal carriers and invasive strains in the post-introduction era of pneumococcal conjugate vaccines is required to establish therapeutic and prevention recommendations at the local level.

INTRODUCCIÓN

Streptococcus pneumoniae es un diplococo Gram positivo encapsulado responsable de una importante morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Representa la primera causa de enfermedades invasivas como meningitis, neumonía adquirida en

¹ Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé. Lima, Perú.

³ Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

⁴ Grupo Peruano de Investigación en Neumococo. Lima, Perú.

⁵ Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú.

⁶ Hospital de Emergencias Pediátricas. Lima, Perú.

⁷ Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Lima, Perú.

⁸ Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

⁹ Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Médico cirujano, ^b Biólogo, ^c Médico infectólogo pediatra, ^d Médico pediatra

la comunidad y bacteremia, así como infecciones en mucosas como otitis media aguda y sinusitis aguda. La colonización por neumococo es común en niños menores y contribuye al desarrollo de la enfermedad neumocócica invasiva¹.

Los niños de países en desarrollo tienen 08 veces más riesgo de morir antes de cumplir los 05 años, mayormente a causa de enfermedades infecciosas, agravadas por la desnutrición y condiciones perinatales². Aproximadamente, 1 de cada 6 niños fallecidos es debido a neumonía, representando 2500 muertes por neumonía al día en el mundo³. En Latinoamérica y El Caribe se estima que el 12% de los niños menores de 5 años que fallecen es debido a neumonía; se reporta una tasa de mortalidad de 2.1 por 1000 nacidos vivos⁴. Las enfermedades neumocócicas invasivas tienen una tasa de letalidad que varía de 11% a 60%².

Por otro lado, la resistencia del *S. pneumoniae* a diferentes antibióticos se ha convertido en un creciente problema clínico y de salud pública en todo el mundo⁵. Para establecer estrategias terapéuticas eficientes, se requiere conocer la epidemiología local de las enfermedades neumocócicas, los serotipos circulantes y sus perfiles de resistencia antibiótica. En el Perú hasta hace 10 años no se contaban con muchos datos de la carga de enfermedad por neumococo y su perfil de resistencia antibiótica, excepto por la vigilancia centinela que realiza el Instituto Nacional de Salud.

Ante esta realidad surge el Grupo Peruano de Investigación en Neumococo (GPIN), grupo de pediatras peruanos motivados a investigar las enfermedades invasivas neumocócicas, principalmente la neumonía y meningitis en la población infantil. GPIN tiene como objetivo principal conocer el impacto de la morbi-mortalidad del neumococo en la población peruana luego de la introducción de las vacunas anti-neumocócicas en el esquema nacional de inmunizaciones. El grupo busca determinar la carga de enfermedad y los cambios en los serotipos y patrones de resistencia antibiótica del neumococo causante de enfermedad invasiva así como en los aislados de portadores nasofaríngeos.

El objetivo de este artículo es realizar una revisión de las publicaciones que determinaron las tasas de portadores nasofaríngeos, la carga de enfermedad neumocócica invasiva y los cambios en los serotipos y resistencia antibiótica del neumococo a lo largo de los 10 años de investigación del GPIN.

GENERALIDADES

Streptococcus pneumoniae es un diplococo Gram positivo encapsulado que presenta diversos factores de virulencia, como los polisacáridos capsulares, neumolisina, proteína A, proteína C y adhesina A de la superficie. Entre ellos, se considera al polisacárido capsular como el factor de virulencia fundamental al brindar protección ante la actividad fagocítica. Actualmente, se conocen 94 serotipos capsulares, incluyendo los reportes 6C, 6D, 11E y 20A/20B^{6,7}. Sin embargo, el 70-80% de la enfermedad neumocócica invasiva es causada por un reducido número de serotipos incluidos en la vacuna conjugada neumocócica (PCV)⁸. La PCV no solo reduce la portación de serotipos vacunables entre los vacunados, sino que además, confiere un efecto de rebaño, interrumpiendo la subsecuente transmisión a individuos no vacunados^{9,10}. La distribución de los serotipos varía geográficamente y temporalmente en términos de portador nasofaríngeo, patogenicidad y manifestaciones clínicas^{11,12}.

En el Perú, la vacuna neumocócica conjugada 7-valente (PCV-7) fue introducida en el calendario nacional de inmunizaciones en el año 2009, la cual brindaba protección contra los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Al ser descontinuada se cambió a la 10-valente (PCV-10) en el 2011, brindando protección contra los serotipos de la PCV-7 más el 1,5 y 7F. A partir de junio del 2015 se cambió por la vacuna 13-valente (PCV-13) que incluye los serotipos de la PCV-10 con adición del 3, 6A y el 19A. Una eficiente cobertura de la vacunación antineumocócica contribuirá a alcanzar los nuevos objetivos de desarrollo sostenible, que consideran reducir la mortalidad de los niños menores de 5 años a 25 muertes o menos por cada 1000 niños en el año 2030².

ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA

La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) se define como el aislamiento de *S. pneumoniae* de un sitio normalmente estéril como sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial, líquido pericárdico o líquido peritoneal¹³. La neumonía bacterémica es la forma más común de ENI y la meningitis neumocócica es la forma más letal⁶.

La mortalidad por ENI es alta, variando desde 5.3% a 27.5%. En el 2000, se estima que fue responsable de 4.5 millones de episodios severos y 11% de las muertes en niños menores de 5

años⁵. Así, la identificación de grupos de riesgo es una estrategia importante. Los grupos de mayor riesgo para enfermedad neumocócica invasiva incluyen los niños pequeños, adultos mayores, pacientes con enfermedades crónicas e inmunocomprometidos¹⁵. El desarrollo y desenlace de ENI es multifactorial, siendo influenciada por factores como la edad, raza, lactancia materna, ser fumador pasivo, asistencia a cunas, la resistencia antibiótica, el serotipo y el inicio temprano de la cobertura antibiótica. La lactancia materna tiene un efecto protector¹⁶.

En el Perú, el GPIN realizó dos estudios descriptivos de vigilancia pasiva de enfermedad neumocócica invasiva en Lima los años 2006 a 2008 pre introducción a la vacuna PCV-7 en el esquema nacional y el segundo durante el periodo 2009 al 2011. Se recolectaron un total de 158 cepas en pacientes menores de 18 años, 101 en el primer periodo y 57 en el segundo periodo^{17,18}.

Tasa de ENI, morbilidad y mortalidad

Comparando las tasas de incidencia antes e inmediatamente después de la introducción de la vacuna antineumocócica, se describe una tasa anual estimada de ENI en menores de 2 años en Lima de 27.8/100,000 durante el primer periodo con una reducción significativa a 10.1/100,000 en el segundo periodo. Sin embargo, no se encontró diferencia significativa en la tasa anual estimada de ENI en niños menores de 5 años, calculándose 13.9/100,000 en el primer periodo y de 6.1/100,000 en el segundo^{17,18}.

Los principales diagnósticos fueron neumonía y meningitis. Más de un tercio de los pacientes presentaban comorbilidades, historia de hospitalización previa y recibieron antibióticos en los últimos 3 meses^{17,18}. La tasa global de letalidad fue de 22% (20/91) en el primer periodo y de 7% (4/57) en el segundo. La tasa de letalidad en menores de 2 años fue de 30.8% (16/52) y 12% (3/25) respectivamente. La tasa de letalidad de neumonía neumocócica fue 15.2% (7/46) durante el primer periodo con una reducción significativa a 0% posterior a la vacuna. La meningitis neumocócica fue la entidad más letal, presentando 21.1% (8/38) durante el primer periodo y 15.4% (2/13) durante el segundo^{17,18}.

Meningitis neumocócica

La meningitis neumocócica presenta las tasas de mortalidad más altas entre los pacientes pediátricos

con enfermedad neumocócica invasiva¹⁹. En ambos periodos se evaluaron un total de 44 casos de meningitis neumocócica. Treinta casos (68.1%) correspondieron a pacientes menores de 2 años. Veintinueve casos (65,9%) ingresaron con diagnóstico de sepsis, seis casos (13,6%) presentaron shock séptico, 37 niños (84,1%) presentaron complicaciones como hipertensión endocraneana y convulsiones. De los catorce pacientes fallecidos, trece (93%) fueron menores de 2 años y nueve (64%) fallecieron dentro de los primeros dos días de hospitalización¹⁹.

Se estudiaron cuarenta muestras de LCR, con una mediana de 418 células/mm³ (2-18,000 células/mm³), sólo el 62,1% presentó predominancia polimorfonuclear. Además, la tinción Gram mostró positividad en 84,2% de las muestras, debiendo ser valorada como una herramienta diagnóstica rápida, sensible y costo-efectiva¹⁹. La instauración de terapia antibiótica temprana es fundamental ante la fuerte sospecha clínica de meningitis, incluso con resultados del LCR inicial normales. Debemos considerar que la sensibilidad de los estudios en LCR no es 100%, reportándose que el 10-28% de las muestras podrían ser normales sobre todo en las primeras 24 a 36 horas²⁰.

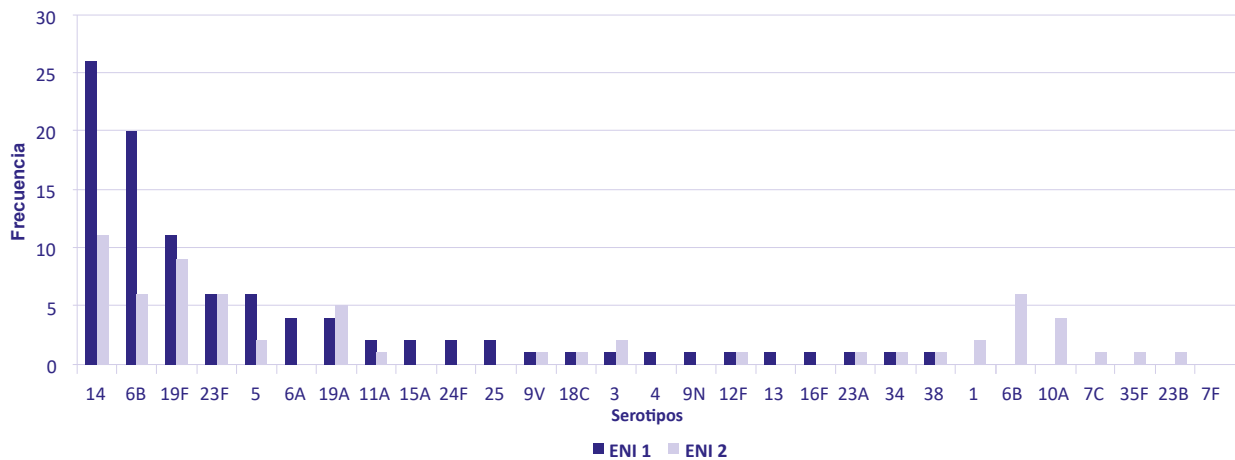
Serotipos

Los hallazgos del proyecto de serotipificación global de neumococo mostraron que el serotipo 14 fue la mayor causa de enfermedad neumocócica invasiva en niños de todas las regiones y que 7 de los serotipos de la PCV-13 (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F y 23F) fueron responsables del 50% de las ENI²¹. Los serotipos 1 y 19A son causas predominantes de neumonía, así como los serotipos 1, 3, 7F y 19A suelen causar empiemas y síndrome urémico hemolítico²².

Realizar la tipificación de serotipos es una pieza clave para una vigilancia epidemiológica exitosa. Los serotipos aislados con mayor frecuencia en ambos periodos fueron el 14, 6B, 5, 19F y 23F (**Figura 1**)^{17,18}. La distribución de los serotipos vacunales de la PCV-7 durante el primer periodo fue de 66.7% y luego de la introducción de la vacuna 59.6%. Alrededor del 80% de los casos de ENI fueron causados por serotipos prevenibles por la PCV-13. Se observa una disminución en los serotipos vacunales de PCV-7, PCV-10 y PCV-13, sin embargo ésta no fue significativa. (**Figura 2**)^{17,18}.

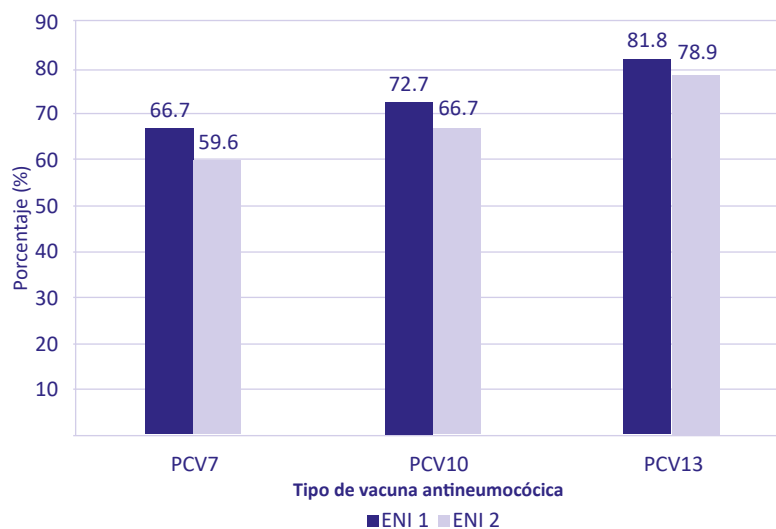
Dentro de las cepas meníngeas, se aislaron 15 serotipos diferentes, entre ellos el 6B, 14, 9F y 23F

Figura 1. Distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en enfermedad invasiva antes y después de la introducción de la PCV-7 en la población pediátrica.



ENI-1 (2006-2008, n=99), ENI -2 (2009-2011, n=57). Adaptado de Ochoa et al 2010 y Deza et al 2017.

Figura 2. Distribución de serotipos vacunales de *Streptococcus pneumoniae* en enfermedad invasiva en pediatría.



ENI-1 (2006-2008, n=99), ENI -2 (2009-2011, n=57). Adaptado de Ochoa et al 2010 y Deza et al 2017.

constituyeron el 68,3% del total de muestras. De los 35 casos previos a la introducción de la vacuna PCV-7, 30 (85,7%) presentaron serotipos incluidos en la PCV-13, mientras que de los 9 pacientes del segundo periodo, 7 (77,7%) estaban incluidos. En total, de los 44 casos de meningitis por neumococo 84% tenían un serotipo presente en la PCV-13¹⁹.

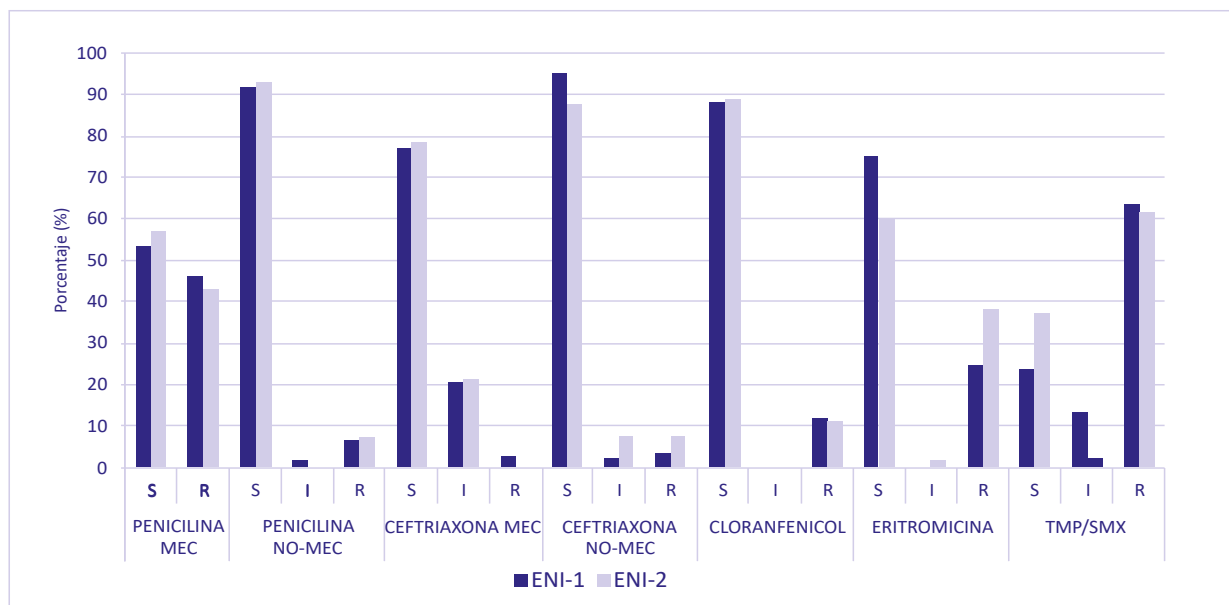
Resistencia antibiótica

En los estudios de cepas invasivas se encontró 60% de resistencia a cotrimoxazol, similar a los reportes internacionales que alcanzan el 70 a 80%²³. Además, se observó un incremento en la resistencia de eritromicina hasta el 38% en

el segundo periodo (**Figura 3**). Las cepas no meníngeas presentaron en ambos periodos una sensibilidad de 92% a la penicilina, permaneciendo como la terapia de elección en casos de infecciones respiratorias. Las cepas no susceptibles a penicilina pertenecieron mayormente a los serotipos 14,19F y 6B¹⁷.

En cepas meníngeas se obtuvieron cifras preocupantes de niveles de resistencia a ceftriaxona de 22% (resistencia alta e intermedia). Además, el 40,9% de cepas fueron resistentes a penicilina y el 9,1% resistente a cloranfenicol. El serotipo 14 fue asociado a una mayor resistencia a penicilina¹⁷. Por tanto, ante la sospecha de

Figura 3. Resistencia antibiótica de cepas de *Streptococcus pneumoniae* de enfermedad invasiva por Concentración mínima inhibitoria (CMI) en la edad pediátrica.



ENI-1 (2006-2008, n=99), ENI-2 (2009-2011, n=57). MEC: cepa meningea. Adaptado de Ochoa et al 2010 y Deza et al 2017.

meningitis se recomienda iniciar terapia antibiótica con ceftriaxona más vancomicina, y desescalar si el resultado del cultivo lo permite.

La emergencia de neumococos multidrogo-resistentes sugiere la necesidad de vigilancia continua de resistencia antibiótica. El genotipo está fuertemente relacionado a la resistencia antibiótica. Las cepas CC320/271 que expresan 19A son multidrogo-resistentes (MDR) y prevalecieron en la era de la PCV-7. En el tiempo han emergido clonas de serotipo 6C y 6D (ST282) MDR²¹.

PORTADORES DE NEUMOCOCO

La colonización del tracto respiratorio superior es un elemento necesario para desarrollar la enfermedad neumocócica invasiva²⁴. El neumococo coloniza tempranamente y el pico de colonización ocurre en la etapa pre escolar²⁵. La transmisión de la colonización es común de persona a persona a través de secreciones respiratorias, particularmente entre familiares u otros grupos de contacto cercano^{26,27}.

Entre los años 2007 y 2009 se realizó un estudio de portadores nasofaríngeos en el Perú. Se tomaron muestras de hisopado faríngeo a 2123 niños sanos entre 2 y 24 meses de edad en los consultorios de control de crecimiento y desarrollo o vacunación de los hospitales y centros de salud de siete ciudades:

Lima, Piura, Cusco, Abancay, Arequipa, Huancayo e Iquitos. Ningún niño había recibido la vacuna antineumocócica previo al hisopado²⁸.

Porcentaje de portadores

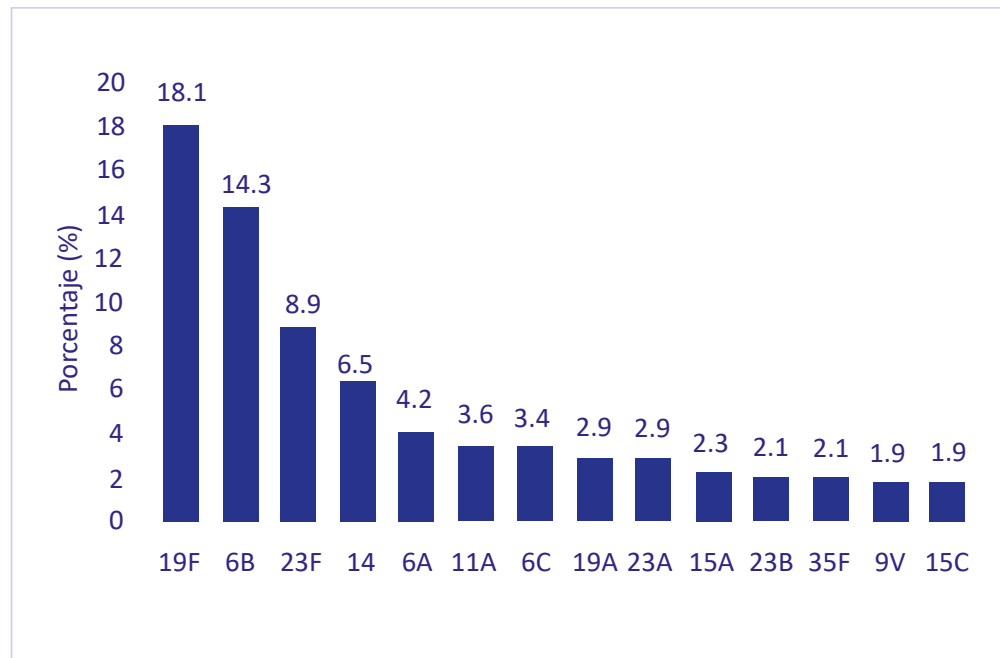
El porcentaje global de portación fue de 27,0% (573/2123), con una variación de 5 a 45% en los hospitales y centros de salud. Se encontró un mayor porcentaje de portadores en las ciudades de Lima (31,1%) e Iquitos (31,6%). El mayor porcentaje fue en los niños entre 7 y 12 meses de edad ($p < 0.01$). Se ha demostrado que la colonización de la nasofaringe por *S. pneumoniae* es mayor durante los dos primeros años de vida²⁹.

Distribución de serotipos

Se determinó el serotipo en 91,8% (526/573) de las cepas aisladas, 275 fueron aisladas de niños procedentes de Lima y 251 de otras provincias. Se hallaron 42 serotipos de los 94 descritos³⁰. Los más frecuentes fueron: 19F, 6B, 23F, 14, 6A, 11A, 6C, 19A y 23A que corresponden al 65% (340/526) de las cepas analizadas²⁸ (Figura 4), hallazgos similares a lo reportado en México y Chile^{30,31}.

En los últimos años, cepas del serotipo 6D han sido aisladas en enfermedades invasivas, siendo consideradas como cepas potencialmente virulentas. Su aislamiento en portadores

Figura 4. Distribución de serotipos de neumococo aislados en portadores nasofaríngeos en portadores nasofaríngeos menores de 2 años de siete regiones del Perú (2007-2009), (n=526)*



*Adaptado de Mercado E et al 2012.

nasofaríngeos se considera asociado a una presión selectiva de la PCV-7³². El GPIN realizó el primer reporte de serotipo 6D en Latinoamérica, aislado en niños de Cusco y Arequipa, demostrando que también puede presentarse en poblaciones donde no se ha introducido la vacunación antineumocócica³³.

La distribución de serotipos vacunales en las cepas estudiadas fue de 50% para los serotipos presentes en la PCV-7 y PCV-10 y 57% en los incluidos en la PCV-13. Los serotipos 1, 3, 5 y 18C no estuvieron presentes en las cepas analizadas. La distribución de serotipos fue equiparable en los grupos de 2 a 12 meses y de 13 a 24 meses. Las cepas no tipificables conformaron un 8,6%²⁶.

No se encontraron niños colonizados con los serotipos 1 y 5 y solo se identificó uno con 7F, similar a los datos de un estudio de portadores en Lima entre los años 1995 y 2003 donde no se identificó ninguno de estos³⁶. Además, se observó la baja prevalencia del serotipo 14, considerado el principal serotipo asociado a enfermedad invasiva en nuestro país^{17,18}. Sin embargo, se debe considerar estos hallazgos como un panorama general de serotipos circulantes en una población en un determinado periodo de tiempo, los cuales no necesariamente representarán los serotipos más

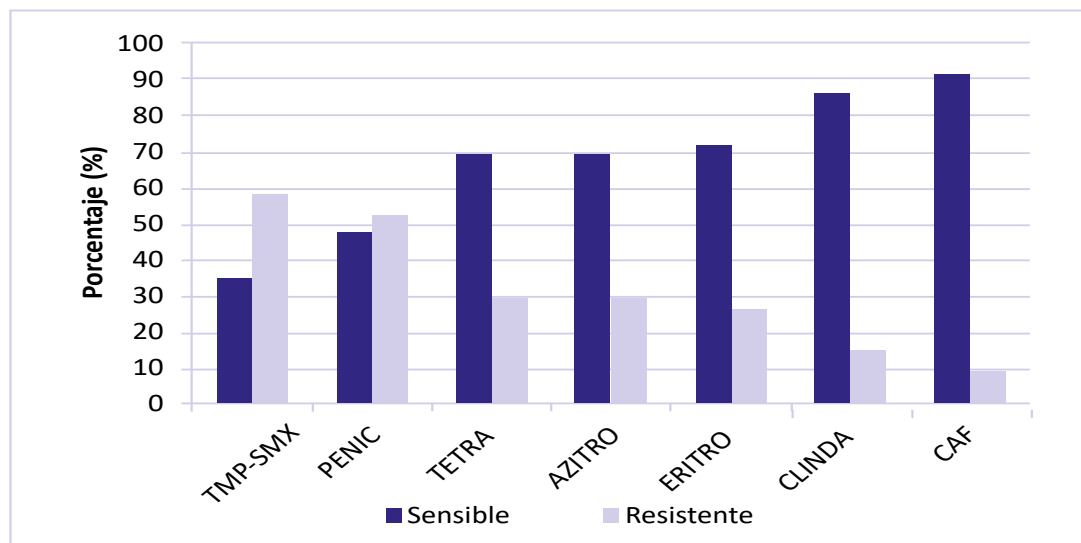
frecuentes en la ENI. Algunos serotipos pueden presentar fluctuaciones temporales²⁸.

Resistencia antibiótica

En el Perú, los niveles de resistencia de neumococo en portadores nasofaríngeos son elevados. Sólo el 28,9% de las cepas fueron pansensibles. El 15,4% mostró resistencia a un solo antibiótico y el 29,5% fue multiresistente. Se han descrito 19 patrones de resistencia, entre ellos el más frecuente se considera a 05 antibióticos: cotrimoxazol, penicilina, tetraciclina y eritromicina/azitromicina. La tasa más alta de resistencia fue al cotrimoxazol (58%), similar a lo descrito en Latinoamérica y el mundo³⁵, considerándose una mala elección para combatir infecciones respiratorias. Estudios previos desarrollados en 1997, 2001, 2004 y 2008 evidencian el creciente nivel de resistencia a penicilina de 5%, 15%, 37% y 47% respectivamente. El 52,2% de cepas fueron no sensibles a penicilina, 28,9% resistentes a azitromicina y 12,6% a clindamicina. Por lo contrario, existe baja resistencia (8,8%) a cloranfenicol (**Figura 5**)³⁶.

La distribución por regiones fue similar, Piura y Huancayo mostraron las cifras más altas de resistencia a cotrimoxazol, 77,1% y 65,5% respectivamente. El

Figura 5. Resistencia antibiótica de *Streptococcus pneumoniae* en portadores nasofaríngeos menores de 2 años en el Perú, por disco Kirby-Bauer (n= 570)*



TMP-SMX: cotrimoxazol, Penic: penicilina, Azitro: azitromicina, CAF: Cloranfenicol, Tetra: tetraciclina, Clinda: Clindamicina.
*Adaptado de Torres et al 2013.

mayor porcentaje de cepas no sensibles a penicilina se halló en Arequipa (63,6%) y Lima (57,4%). En contraste, Cusco fue la región con menor resistencia para todos los antibióticos, presentando niveles de resistencia de 36,2% a cotrimoxazol, 23,4% a penicilina y 10,6% a azitromicina³⁶ El uso previo de antibióticos, hospitalización anterior y presencia de más de siete habitantes en el hogar fueron factores asociados a cepas no-sensibles a penicilina. La asistencia a guarderías estuvo asociado a resistencia a azitromicina/eritromicina y tetraciclina. Además, los niños mayores de un año presentaron mayor resistencia para cotrimoxazol, penicilina, azitromicina y eritromicina que los menores de un año³⁶.

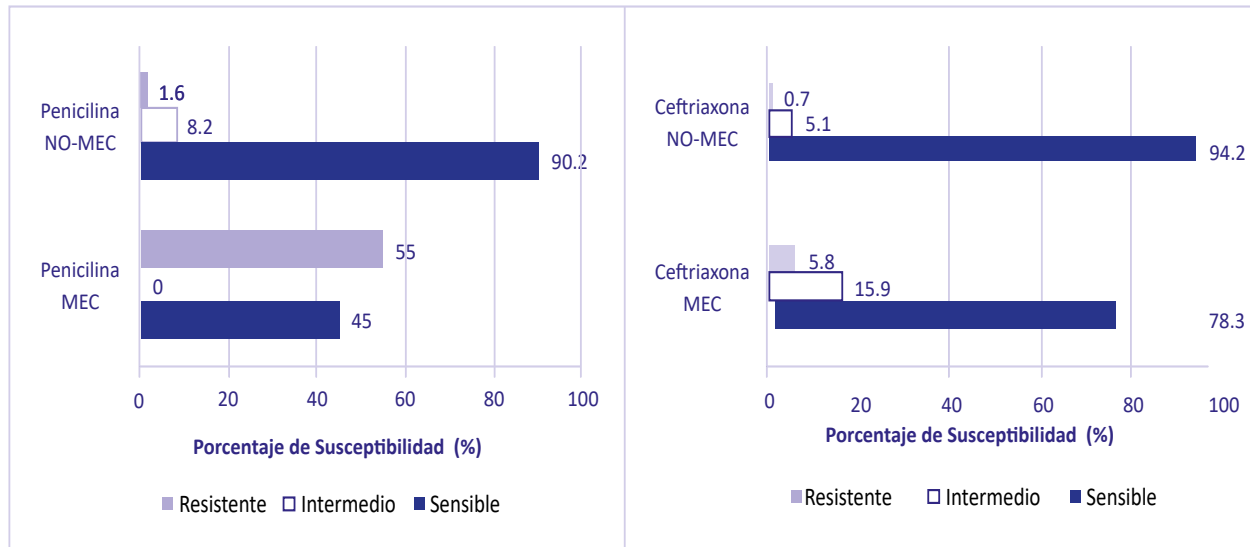
El mayor número de cepas no sensibles a la penicilina pertenecieron a los serotipos 14 (88,2%), 19F (76,9%) y 6B (68,9%). El serotipo 19A presentó 60% de no sensibilidad a penicilina y 40% de resistencia a cotrimoxazol. El 30,5% de cepas no sensibles a penicilina pertenecen a serotipos no incluidos en la PCV-7 y PCV-10³⁶.

Los estándares del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para la interpretación de resistencia en cepas meníngeas y no meníngeas de *S. pneumoniae* se basan en la concentración mínima inhibitoria (CMI). En el caso de penicilina, para las cepas meníngeas, se considera sensible

CMI $\leq 0,06$ ug/mL y resistente si CMI $\geq 0,12$ ug/mL y para las cepas no meníngeas (neumonía, bacteremia) se considera sensible CMI ≤ 2 ug/ml y resistente CMI ≥ 8 ug/mL³⁸. En el caso de ceftriaxona, para las cepas meníngeas se considera sensible CMI $\leq 0,05$, intermedio si CMI=1 y resistente CMI ≥ 2 y para las cepas no meníngeas se considera sensible ≤ 1 , Intermedio si CMI=2 y resistente si ≥ 4 ³⁷. Usando el punto de corte para MEC, según la CMI, el 55% (314/571) de las cepas aisladas fueron resistentes a penicilina y el 21,7% (124/571) fueron resistentes a ceftriaxona (resistencia alta e intermedia)³⁸ (**Figura 6**).

El disco de difusión de 1ug de oxacilina es considerado un método de screening efectivo para la detección de neumococo resistente a penicilina, sobre todo en zonas en desarrollo. Los halos de inhibición ≥ 20 mm correlacionan con un CIM de penicilina $\leq 0,06$ ug/mL, considerándose susceptibles a la penicilina^{37,39}. Estudios previos corroboran la excelente correlación, sin embargo no consideran si la cepa era meníngea o no meníngea. En el Perú, al comparar halos de inhibición ≤ 19 mm en la prueba de difusión y los valores críticos de CMI de la penicilina respecto a las cepas meníngeas se encontró una buena correlación; sin embargo ésta correlación fue débil entre los resultados de la prueba de difusión y valores CMI tanto de penicilina y ceftriaxona respecto a cepas no meníngeas. Se

Figura 6. Comparación de susceptibilidad antibiótica de cepas meníngeas y no meníngeas de *Streptococcus pneumoniae* a penicilina y ceftriaxona según CMI en portadores nasofaríngeos menores de 2 años (n=571)*.



*Adaptado de Horna et al 2016.

concluyó que la prueba de difusión con disco de oxacilina es un predictor rápido y costo-efectivo de resistencia a penicilina de *S. pneumoniae* al aplicarse puntos de corte meníngeos, más no así para las cepas no-meningeas³⁹.

CONCLUSIONES

El Grupo Peruano de Investigación en Neumococo (GPIN) ha realizado en los últimos 10 años aportes importantes para conocer la carga de enfermedad, la distribución de serotipos y la resistencia antibiótica del neumococo a nivel nacional. En base al estudio de cepas invasivas, así como de portadores nasofaríngeos sanos, se conocen los principales serotipos circulantes y los patrones de resistencia antibiótica en nuestro país.

Dado el considerable porcentaje de cepas meníngeas resistentes a ceftriaxona, recomendamos a nivel nacional iniciar la cobertura antibiótica con ceftriaxona y vancomicina en casos de sospecha de meningitis bacteriana y mantener o desescalar según la sensibilidad reportada en el cultivo. Por lo contrario, en casos de neumonía o bacteremia donde se sospecha neumococo, se continúa

considerando a las penicilinas como la terapia de elección.

La introducción de la vacunación antineumocócica ha logrado una reducción de la incidencia de ENI en menores de 2 años y en la letalidad global. Esta tendencia debe monitorizarse continuamente.

Asimismo, se evidencia la necesidad de implementar estrategias para reducir el uso irracional de antibióticos y disminuir los patrones de resistencia. Se recomiendan establecer estrategias de control: capacitación y actualización permanente al personal de salud; adecuada selección de antibióticos y duración de la prescripción; regulaciones para restringir la venta indiscriminada de antibióticos en las farmacias y concientizar a la población sobre los efectos de la automedicación.

Finalmente, se requiere continuar con la vigilancia de serotipos y sensibilidad antibiótica en portadores nasofaríngeos y cepas invasivas en la era post introducción de las vacunas antineumocócicas conjugadas para establecer recomendaciones terapéuticas y de prevención a nivel local.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hamaluba M, Kandasamy R, Ndimah S, Morton R, Caccamo M, Robinson H, et al. A Cross-Sectional Observational Study of Pneumococcal Carriage in Children, Their Parents, and Older Adults Following the Introduction of the 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Medicine (Baltimore)*. enero de 2015;94(1):e335.
2. WHO | Health in 2015: from MDGs to SDGs [Internet], WHO 2015. [Citado 16 de mayo del 2017]. Disponible en: http://www.who.int/gho/publications/mdgs-sdgs/MDGs-SDGs2015_chapter4.pdf?ua=1.
3. One is too many - UNICEF Data. [Internet] UNICEF 2016. [citado el 17 de mayo del 2017]. Disponible en: <https://data.unicef.org/wp-content/uploads/2016/11/UNICEF-Pneumonia-Diarrhoea-report2016-web-version.pdf>.
4. WHO | Global Health Estimates [Internet]. WHO 2017. [citado el 2 de mayo del 2017]. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/ChildCOD_method_2000_2015.pdf?ua=.
5. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009; 374: 893–902.
6. Song JY, Nahm MH, Moseley MA. Clinical Implications of Pneumococcal Serotypes: Invasive Disease Potential, Clinical Presentations, and Antibiotic Resistance. *Journal of Korean Medical Science*. 2013;28(1):4-15.
7. Mercado E, Srinivasan V, Hawkins P, et al. First Report of *Streptococcus pneumoniae* Serotype 6D in South America. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011;49(5):2080-2081.
8. David ME, Ralf R. Global prevailing and emerging pediatric pneumococcal serotypes. *Expert Rev Vaccines* 2011; 10: 109–29.
9. Givon-Lavi N, Fraser D, Dagan R. Vaccination of day-care center attendees reduces carriage of *Streptococcus pneumoniae* among their younger siblings. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(6):524–32.
10. Ghaffar F, Barton T, Lozano J, Muniz LS, Hicks P, Gan V, et al. Effect of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in the first 2 years of life. *Clin Infect Dis*. 2004;39(7):930–8.
11. Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet* 2001; 357: 950-2.
12. Harboe ZB, Benfield TL, Valentiner-Branth P, Hjuler T, Lambertsen L, Kaltoft M, et al.. Temporal trends in invasive pneumococcal disease and pneumococcal serotypes over 7 decades. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 329-37.
13. Levine OS, Farley M, Harrison LH, Lefkowitz L, McGeer A, Schwartz B. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population-based case-control study in North America. *Pediatrics*. 1999 Mar; 103(3):E28.
14. Egea V, Muñoz P, Valerio M, de Alarcón A, Lepe JA, Miró JM, Gálvez-Acebal J, et al. Characteristics and Outcome of *Streptococcus pneumoniae* Endocarditis in the XXI Century: A Systematic Review of 111 Cases (2000-2013). *Medicine (Baltimore)*. 2015 Sep; 94(39):e1562.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1997;46(RR-8):1–24.
16. Ebruke C, Roca A, Egere U, Darboe O, Hill PC, Greenwood B, et al. Temporal changes in nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* serotype 1 genotypes in healthy Gambians before and after the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *PeerJ*. 2015 Apr 30;3:e903.
17. Ochoa TJ, Egoavil M, Castillo ME, Reyes I, Chaparro E, Silva W, et al. Invasive pneumococcal diseases among hospitalized children in Lima, Peru. *Rev Panam Salud Pública*. 2010 Aug;28(2):121–7.
18. Deza MP, Egoavil M, Sedano K, Castillo ME, Reyes I, Chaparro E, et al. Invasive pneumococcal disease in hospitalized children from Lima, Perú before and after introduction of the conjugated vaccine. *The Journal of Pediatrics (In Press)*.
19. Davalos L, Terrazas Y, Quintana A, Egoavil M, Sedano K, Castillo ME, et al. Epidemiologic, clinical and bacteriologic characteristics of pneumococcal meningitis in pediatric patients from Lima, Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2016 Sep;33(3):425–31.
20. Ray B, Rylance G. QUESTION 1. Normal cerebrospinal fluid: does it exclude meningitis? *Arch Dis Child*. 2009;94(12):988-91. doi: 10.1136/adc.2009.163766.
21. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease

- among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med* 2010; 7: e1000348.
22. Manoharan A, Manchanda V, Balasubramanian S, Lalwani S, Modak M, Bai S, et al. Invasive pneumococcal disease in children aged younger than 5 years in India: a surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Mar;17(3):305–12.
 23. Jaiswal N, Singh M, Das RR, et al. Distribution of serotypes, vaccine coverage, and antimicrobial susceptibility pattern of *Streptococcus pneumoniae* in children living in SAARC countries: a systematic review. *PLoS One* 2014; 9: e108617.
 24. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonization: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(3):144–54.
 25. Gray BM, Converse 3rd GM, Dillon Jr HC. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis*. 1980;142(6):923–33.
 26. Hendley JO, Sande MA, Stewart PM, Gwaltney Jr JM. Spread of *Streptococcus pneumoniae* in families. I. Carriage rates and distribution of types. *J Infect Dis*. 1975;132(1):55–61.
 27. Darboe MK, Fulford AJ, Secka O, Prentice AM. The dynamics of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* carriage among rural Gambian mother-infant pairs. *BMC Infect Dis*. 2010;10:195.
 28. Mercado EH, Egoavil M, Horna SG, Torres N, Velásquez R, Castillo ME, et al. Pneumococcal serotypes in carrier children prior to the introduction of anti-pneumococcal vaccines in Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2012 Mar;29(1):53–6.
 29. Lloyd-Evans NT, O' Dempsey TJ, Baldeh I, Secka O, Demba E, Todd JE, et al. Nasopharyngeal carriage of pneumococci in Gambian children and their families. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15(10):866–71.
 30. Solórzano-Santos F, Ortiz-Ocampo LA, Miranda-Novales MG, Echániz-Avilés G, Soto-Noguerón A, Guiscafré-Gallardo H, et al. Serotipos prevalentes de *Streptococcus pneumoniae* colonizadores de nasofaringe, en niños del Distrito Federal. *Salud Publica Mex*. 2005;47(4):276–81.
 31. Trucco O, Prado V, Inostroza J, Cabrera E, Teran R, Bravo R, et al. Prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina en niños que asisten a jardines infantiles en Santiago. *Rev Chil Pediatr*. 1998;67(5):195–9.
 32. Jin P, Kong F, Xiao M, Oftadeh S, Zhou F, Liu C, et al. First report of putative *Streptococcus pneumoniae* serotype 6D among nasopharyngeal isolates from Fijian children. *J Infect Dis*. 2009;200(9):1375–80.
 33. Ochoa TJ, Rupa R, Guerra H, Hernandez H, Chaparro E, Tamariz J, et al. Penicillin resistance and serotypes/serogroups of *Streptococcus pneumoniae* in nasopharyngeal carrier children younger than 2 years in Lima, Peru. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005;52(1):59–64.
 34. Castanheira M, Gales AC, Mendes RE, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in Latin America: results from five years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(7):645–51.
 35. Torres N, Velásquez R, Mercado EH, Egoavil M, Horna G, Mejía L, et al. Antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* among healthy nasopharyngeal carriers in seven regions of Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2013 Dec;30(4):575–82.
 36. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 27th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: *Clinical and Laboratory Standards Institute*; 2017.
 37. Horna G, Molero ML, Benites L, Roman S, Carbajal L, Mercado E, et al. Oxacillin disk diffusion testing for the prediction of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Panam Salud Pública*. 2016 Jul;40(1):57–63.