

## VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA CENTINELA DE *Haemophilus influenzae* Y *Streptococcus pneumoniae* EN MENORES DE 5 AÑOS EN EL PERÚ

### Grupo Multifuncional de Neumonías<sup>†</sup>

<sup>†</sup> El Grupo Multifuncional de Neumonías está conformado por representantes de diversas instituciones y organizaciones del Ministerio de Salud que incluyen entre sus actividades la prevención, control y vigilancia de las neumonías en el Perú. El presente estudio fue realizado con la participación activa en el diseño, trabajo de campo, análisis e interpretación de datos, elaboración del artículo original y asesoría técnica de los siguientes miembros de estas instituciones y organizaciones: **Instituto Nacional de Salud:** Sara Morales de Santa Gadea, Susana Díaz Velasco, Alejandro Llamoga Gonzáles, Víctor Suarez Moreno, Susana Zurita Macalupú, Fernando Llanos Zavalaga; **Dirección General de Salud de las Personas:** Jorge Medrano Galoc, María Vilca, Carolina Cerna; **Oficina General de Epidemiología:** Julio Ruiz Olano, Luis Huamani Palomino, María Ticona, Héctor Pereyra; **Proyecto Vigía:** Luz Esther Vásquez Vásquez, César Augusto Bueno Cuadra, Daniel Mendoza Requena, César Cabezas Sánchez; **Dirección de Salud Arequipa:** Luz Pacheco Santos, Norma Miranda Rodríguez, Teresa Núñez Delgado, Surama Quispe, Freddy Delgado; **Dirección de Salud Cusco:** Katia Luque Quispe, Rosa Hurtado Custodio, Cruz Mamani Espinoza, Víctor Suñer Cruz, Wilmer Holgado, Luz Calderón; **Dirección de Salud Puno:** Freddy Passara Zeballos, Henry Zevallos Valdez, Martha Rodríguez Fernández, Nina Huanca Yapo; **Dirección de Salud Lima Ciudad:** Alberto Ulfee Galindo, Francisco Mestanza Malaspina, Nazario Silva Astete, Irma Chira Córdova, Javier Soto Pastrana, Carmen Huamán Naupari, Carlos Urbano Durand, Luis Marocho Quispe, Raúl Quispe Rubio, Rito Zepa Larraure, Elsa Oré, Violeta López, Trinidad Del Pino Grecco, Augusta Valencia, Juan Carlos Riveros; **Organización Panamericana de la Salud – Perú:** Lucía De Oliveira, Washington Toledo Hidalgo.

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la frecuencia, serotipos y perfil de resistencia antimicrobiana de *Haemophilus influenzae* (*Hi*) y *Streptococcus pneumoniae* (*Spn*) en casos de neumonía y meningitis en niños menores de 5 años en el Perú. **Materiales y métodos:** Entre octubre de 2000 y diciembre de 2001, se implementó la vigilancia centinela de *Hi* y *Spn* en dos hospitales de Lima y tres hospitales de otros departamentos (Cusco, Arequipa y Puno). La identificación de serotipos y el estudio de la resistencia antimicrobiana se realizaron en el Instituto Nacional de Salud de Lima, Perú. La susceptibilidad antimicrobiana por la concentración inhibitoria mínima (CIM) se realizó por el método de microdilución en placa, siguiendo las pautas del Comité Nacional de Estándares de Laboratorios Clínicos (NCCLS). **Resultados:** Ingresaron 1 283 casos. Se aislaron 59 cepas (31 de *Hi* y 28 de *Spn*), de ellos, 2,3% de las neumonías y 42,5% de las meningitis tuvieron aislamiento bacteriológico. En 10/1210 (0,8%) pacientes con neumonía se aisló *Hi* y *Spn* en 18/1210 (1,5%). En 21/73 (28,8%) de los casos de meningitis se aislaron *Hi* y *Spn* en 10/73 (13,7%). Se identificaron los serotipos de *Spn*: 1, 5, 6A, 11, 14, 19, 19F y 20. Los cepas aislados de *Hi* fueron del serotipo B. Se identificaron cepas de *Spn* con resistencia alta a penicilina (3/13), cotrimoxazol (3/13), eritromicina (1/13), cloranfenicol (1/13) y ceftriaxona (1/13); y cepas de *Hi* altamente resistentes a cotrimoxazol (4/20) y ampicilina (1/20). **Conclusiones:** Las tasas de aislamiento de *Spn* y *Hi* en menores de 5 años fueron bastante bajas. Se hallaron serotipos ya encontrados en Latinoamérica, y se identificaron algunas cepas de *Spn* y *Hi* con resistencia a los antibióticos utilizados en los esquemas de tratamiento para neumonía y meningitis. Recomendamos continuar con este sistema de vigilancia, basado en hospitales centinela.

**Palabras clave:** *Haemophilus influenzae*; *Streptococcus pneumoniae*; Vigilancia; Vigilancia epidemiológica; Infante; Perú (fuente: BIREME).

### ABSTRACT

**Objective:** To determine the frequency, serotypes and antimicrobial resistance of *H. influenzae* (*Hi*) and *S. pneumoniae* (*Spn*) in Peruvian children under 5 years old with meningitis and pneumonia. **Materials and methods:** Between October 2000 and December 2001 sentinel surveillance for *Hi* and *Spn* was implemented in 5 hospitals in Peru. Serotype identification and antimicrobial resistance were performed at the Peruvian National Institute of Health in Lima. Antimicrobial resistance using minimal inhibitory concentration (MIC) was assessed using the plate microdilution method, according to NCCLS standards. **Results:** 1283 cases were included. 59 strains (31 of *Hi* and 28 of *Spn*) were found. Bacteria were detected in 2.3% of pneumonia patients and in 42.5% of meningitis patients. 10/1210 (0.8%) had *Hi* pneumonia and 18/1210 *Spn* pneumonia. 21/73 (28.8%) had *Hi* meningitis and 10/73 (13.7%) *Spn* meningitis. The following *Spn* serotypes: 1, 5, 6A, 11, 14, 19, 19F and 20 were identified. Only the serotype b of *Hi* was identified. We found *Spn* strains highly resistant to penicillin (3/13), cotrimoxazole (3/13), erythromycin (1/13), chloramphenicol (1/13) and ceftriaxone (1/13). *Hi* strains highly resistant to cotrimoxazole (4/20) and ampicillin (1/20) were also detected. **Conclusions:** The frequency of *Spn* and *Hi* infection in children under 5 years old with pneumonia and meningitis was very low. We found serotypes already identified in Latin America and some antibiotic used in the standardized treatment of pneumonia and meningitis highly-resistant strains of *Spn* and *Hi*. Follow-up of this surveillance system in selected hospitals is recommended.

**Keys word:** *Haemophilus influenzae*; *Streptococcus pneumoniae*; Surveillance; Epidemiologic surveillance; Child; Peru (source: BIREME).

### INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas (IRAs) representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad de la población general y de la población infantil mundial. A nivel global se estima que en el año 2000 ocurrieron casi 4

millones de defunciones por infección de las vías respiratorias inferiores<sup>1</sup>.

Son especialmente vulnerable los menores de 5 años. En las Américas, las IRAs provocan entre 80 y 90% de las muertes por enfermedades transmisibles en este grupo de edad<sup>2</sup>. En el Perú generan una alta demanda en los servicios de salud y se estima que ocasionan 21,6% de las muertes en ese grupo etáreo<sup>3</sup>, ocasionadas principalmente por las neumonías, especialmente de origen bacteriano<sup>4</sup>.

**Correspondencia:** Sara Morales de Santa Gadea. Laboratorio de Bacteriología Especial, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.  
Dirección: Cápac Yupanqui 1400, Lima 11.  
Telf.: (51-1) 471-9920 Anexo 121.  
Correo electrónico: bespecial@ins.gob.pe

Entre los agentes de neumonías bacterianas más graves se encuentran *Haemophilus influenzae* (*Hi*) y *Streptococcus pneumoniae* (*Spn*), con una considerable carga de morbilidad y mortalidad en los menores de 5 años. Estas bacterias producen graves enfermedades invasivas. El *H. influenzae* produce: meningitis, artritis séptica, epiglotitis, celulitis, neumonía y septicemia; también produce en forma más frecuente: otitis media, sinusitis y conjuntivitis<sup>5,6</sup>. La meningitis produce secuelas entre el 15 y 30% de los niños sobrevivientes. Las principales enfermedades invasivas que produce *S. pneumoniae* son: neumonía, meningitis, sepsis, artritis y peritonitis. También produce otitis media y sinusitis<sup>7</sup>.

Diversos estudios señalan la elevada frecuencia de enfermedades invasivas causadas por ambos agentes, especialmente en países en desarrollo<sup>8-10</sup>. En Latinoamérica se ha encontrado un porcentaje de infección de 30% para *S. pneumoniae* y de 18% para *H. influenzae*<sup>9,10</sup>. En China, niños afectados por neumonía mostraron tasas de infección nasofaríngea por *Hi* de 7,3% y para *Spn* de 43,8%<sup>11</sup>. En países desarrollados como Estados Unidos o Europa, se ha reportado una menor presencia de *S. pneumoniae* (19%) y *H. influenzae* (4%)<sup>9</sup>.

Por otro lado, el aumento de la resistencia de los agentes infecciosos a los antimicrobianos es una amenaza para la salud pública, e incluso para la estabilidad y seguridad de las naciones<sup>12</sup>. Se ha reportado aparición de resistencia de *S. pneumoniae* y de *H. influenzae* a los antibióticos<sup>7,13-14</sup>.

Desde hace algunos años se realiza la vacunación infantil contra *H. influenzae*. La incidencia de enfermedad invasiva por esta bacteria ha disminuido en 98% en los Estados Unidos desde la introducción de la vacuna conjugada<sup>15</sup>. Asimismo, se viene ensayando en otros países una vacuna conjugada contra *S. pneumoniae* con resultados iniciales alentadores<sup>16</sup>. En base a estas evidencias, el Ministerio de Salud del Perú (MINSa) ha incorporado desde 1998 la vacuna contra el *H. influenzae* en el esquema regular de los niños menores de 5 años, en áreas de mayor riesgo de IRAs.

En nuestro país no se conoce la magnitud de la morbilidad y mortalidad producidas por estos patógenos ni la susceptibilidad de estos a los antimicrobianos de uso común. Por este motivo realizamos el presente estudio, con el objetivo de determinar la frecuencia de *H. influenzae* y *S. pneumoniae* en menores de 5 años que presentan neumonía o meningocelalitis en los hospitales centinela en el período octubre 2000 – diciembre del 2001, y establecer los serotipos predominantes y la susceptibilidad antimicrobiana.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo transversal, realizado en cinco hospitales integrantes de la vigilancia de *H. influenzae* y *S. pneumoniae*. De estos hospitales se capturaron todos los casos sospechosos de neumonía y meningitis en menores de 5 años de edad, buscando aislar las bacterias mencionadas, mediante hemocultivo en los pacientes con neumonía, y mediante cultivo de líquido

cefalorraquídeo (LCR) y hemocultivo en los pacientes con meningitis.

## HOSPITALES SELECCIONADOS

Se eligieron cinco hospitales considerando los criterios de: 1) Alta concentración de demanda de atención de casos de neumonía y meningocelalitis en los últimos 5 años; 2) Mortalidad en menores de 5 años asociada a neumonías; y 3) Servicio de laboratorio calificado por el Instituto Nacional de Salud (INS). Estos fueron:

- Instituto de Salud del Niño, ubicado en Lima, hospital pediátrico altamente especializado, con un promedio de 303 360 atenciones/año y 451 camas en funcionamiento.
- Hospital Nacional Docente San Bartolomé, ubicado en Lima, atiende la población materno-infantil, con un promedio de 112 363 atenciones/año y 304 camas en funcionamiento.
- Hospital Regional del Cusco, con 54 967 atenciones/año y 411 camas en funcionamiento.
- Hospital Honorio Delgado de Arequipa, con 90 807 atenciones/año y 712 camas en funcionamiento.
- Hospital Manuel Núñez Butrón de Puno, con 134 713 atenciones/año y 228 camas en funcionamiento.

## PACIENTES

Se incluyeron a todos los pacientes cuyas edades oscilaban entre 1 mes y 4 años 11 meses 29 días que cumplieron con la definición de caso probable o confirmado de neumonía o meningocelalitis y que acudieron a los hospitales seleccionados.

## DEFINICIONES OPERACIONALES

**Caso sospechoso de neumonía:** todo paciente de 1 mes a 4 años 11 meses 29 días, en quien el médico sospeche de neumonía por diagnóstico clínico.

**Caso sospechoso de meningocelalitis:** todo paciente de 1 mes a 4 años 11 meses 29 días, en quien el médico sospeche de meningocelalitis por diagnóstico clínico.

**Caso probable de neumonía:** Todo caso sospechoso con una radiografía de tórax compatible con neumonía.

**Caso probable de meningocelalitis:** Todo caso sospechoso cuyo LCR tuvo al menos una de las siguientes condiciones: a) turbidez; b) resultado positivo a la coloración gram; c) Número de leucocitos mayor a 100/mm<sup>3</sup>, con 80% de neutrófilos; d) elevación de proteínas mayores de 100 mg/dL, e) disminución de la glucosa a menos de 40 mg/dL.

**Caso confirmado:** Todo caso probable de neumonía o meningocelalitis en el cual se aisló *H. influenzae* o *S. pneumoniae*.

## RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La captación de los casos sospechosos de neumonía y meningoencefalitis se realizó en los consultorios externos y servicios de emergencia de los hospitales. Luego de la captación de los casos sospechosos, se les solicitó los exámenes auxiliares correspondientes en el mismo hospital, a fin de evaluar si cumplieron la definición de caso probable. Si los exámenes auxiliares (radiografía de tórax y examen citoquímico/físico de líquido cefalorraquídeo (LCR) mostraban evidencia de neumonía o el LCR correspondía a una infección bacteriana, se procedió a obtener la muestra de sangre para hemocultivo en el caso de las neumonías, y se solicitó el cultivo de LCR para el caso de meningitis. A estos pacientes se les recolectaron sus datos en una ficha estandarizada.

Sólo ingresaron al estudio los casos probables de neumonía y de meningoencefalitis. No se excluyeron los casos que tenían uso reciente de antibióticos. Los hemocultivos y cultivo de LCR se realizaron en los laboratorios de cada hospital.

## EXÁMENES MICROBIOLÓGICOS

Los frascos de hemocultivo se incubaron a 35°C-37°C, se realizaron subcultivos a las 24 horas en placas de agar sangre al 5% y agar chocolate suplementado y se incubaron a 35°C-37°C durante 24 horas con atmósfera al 5-10% de CO<sub>2</sub>. El LCR se centrifugó, el sobrenadante fue removido y con el sedimento se prepararon frotis para examen directo, y para siembra en placas de agar sangre de carnero al 5% y agar chocolate y se incubaron a 35°C-37°C durante 24 horas con atmósfera al 5-10% de CO<sub>2</sub>. Los frotis se colorearon por el método de gram y se observaron al microscopio con objetivo de inmersión.

La lectura e interpretación de los medios de cultivo se realizaron siguiendo las normas de la Comisión Nacional de Estados Unidos para Estándares de Laboratorio Clínico (NCCLS)<sup>17</sup>.

Para el estudio de susceptibilidad antimicrobiana en hospitales se realizaron pruebas de difusión en disco, utilizando discos comerciales (DIFCO). Para *S. pneumoniae*: oxacilina (1 µg), cloranfenicol (30 µg), sulfametoxazol/trimetoprim (2,375/1,25 µg), eritromicina (30 µg), tetraciclina (30 µg), vancomicina (5 µg); y para *H. influenzae*: ampicilina (10 µg), cloranfenicol (30 µg) y sulfametoxazol/trimetoprim (2,375/1,25 µg).

Las cepas aisladas e identificadas de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* por los laboratorios de los hospitales centinelas fueron enviadas al Laboratorio de Bacteriología Especial del Instituto Nacional de Salud (INS) para: a) confirmación de la identificación etiológica; b) determinación de serotipos; y c) determinación de la prueba de susceptibilidad antimicrobiana mediante la concentración inhibitoria mínima (CIM)<sup>17</sup>. En el INS, los aislamientos fueron realizados utilizando los métodos descritos en el Manual de la Organización Mundial de la Salud/Centro de Control de Enfermedades.

La determinación de serotipos de *S. pneumoniae* se realizó mediante la prueba de Neufeld-Quellung, utilizando 12 pools de antisueros polivalentes (A, B, C, D, E, F, H, P, Q,

R, S, T). Como cepa control se utilizó *S. pneumoniae* ATCC 49619. Para realizar la determinación de serotipos/subtipos se utilizó cultivo puro de 24 horas de incubación, aislado de agar tripticasa de soya (DIFCO) con 0,45% de extracto de levadura (DIFCO) suplementado con sangre de caballo al 10%. Todas las cepas fueron inicialmente examinadas con cada uno de los antisueros polivalentes A, B, C, D, E, F, H (título >1:8), luego con cada uno de los antisueros polivalentes P, Q, R, S, T (título <1:16), y finalmente con los factores de suero para la identificación de los subtipos. Se identificó el serotipo por la visualización microscópica (100x) de la reacción capsular de Quellung, hinchamiento y aglutinación de las bacterias).

La determinación de serotipos de *H. influenzae* se realizó por la técnica de aglutinación en placa descrito en el Manual de la Organización Mundial de la Salud / Centro de Control de Enfermedades, utilizando antisueros comerciales (DIFCO): polivalentes y monovalentes (a - f). Para realizar la determinación del serotipo se utilizó cultivo puro de 18 horas de incubación, aislado en GC agar base (OXOID) suplementado con sangre de carnero al 5%, y enriquecido con suplemento nutritivo al 1% (BBL). Todas las cepas de esta especie fueron inicialmente examinadas con el antisero polivalente. Se identificó el serotipo por la visualización macroscópica de aglutinación en un lapso de 2-3 minutos. Como cepas controles se usaron la cepa de *Hi* ATCC 49247 y una cepa de *Hib*.

## ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los datos epidemiológicos y los resultados de laboratorio fueron analizados con el programa Epi-Info versión 6,01, utilizándose el estadístico Chi Cuadrado o el Test de Fisher cuando correspondía. Se calcularon intervalos de confianza al 95% mediante el programa Epidat versión 2,1. Se consideró como estadísticamente significativo un p<0,05.

## RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS GENERALES

Se incluyeron 1 283 pacientes: 1 210 casos de neumonía y 73 con meningoencefalitis. De los casos de neumonía, 701 (57,9%) fueron niños; 591 (48,8%) fueron menores de 1 año. De los casos de meningoencefalitis, 42 (57,5%) fueron niños; 54 (73,9%) tuvieron menos de 1 año de edad. La gran mayoría de pacientes fueron captados en el Instituto Nacional del Niño y en el Hospital Docente San Bartolomé (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los casos probables por participantes.

ESTABLECIMIENTOS DE SALUD	2000		2001	
	n	%	n	%
Instituto de Salud del Niño (Lima)	143	47,5	554	56,4
Hospital Docente San Bartolomé (Lima)	60	19,9	210	21,4
Hospital Regional de Puno	64	21,3	66	6,7
Hospital Regional de Cusco	14	4,7	52	5,3
Hospital Regional Honorio Delgado (Arequipa)	20	6,6	100	10,2
<b>T O T A L</b>	<b>301</b>	<b>100,0</b>	<b>982</b>	<b>100,0</b>

De los casos con neumonía, 1 171/1 210 (96,8%) fueron captados en el servicio de emergencias, 38/1 210 (3,1%) en consulta externa y 1/1 210 (0,08%) en hospitalización. De los casos con meningitis, 70/73 (95,9%) fueron captados en el servicio de emergencia y 1/73 (1,4%) en hospitalización.

De los casos con neumonía, 399/1 210 (33,8%) refirieron haber recibido antibióticos previamente, y de los pacientes con meningitis, 28/73 (38,4%).

#### AISLAMIENTO DE LAS BACTERIAS

En los pacientes con neumonía se aisló *Spn* en 18/1 210 (1,5%) casos y *Hi* en 10/1 210 (0,8%) casos. En los pacientes con meningitis se aisló *Spn* en 10/73 (13,7%) casos y *Hi* en 21/73 (28,8%) casos. Del total de casos de neumonía se logró aislamiento bacteriano en 18/1 210 (2,3%) y de los casos de meningitis 31/72 (42,5%) (Tabla 2).

Tabla 2. Aislamientos de *H. influenzae* y *S. pneumoniae* en menores de cinco años.

Enfermedad	Bacteria	2000		2001		TOTAL	
		n	%	n	%	n	%
Neumonía	<i>H. influenzae</i>	3	1,1	7	0,8	10	0,8
	<i>S. pneumoniae</i>	5	1,8	13	1,4	18	1,5
	Sin aislamiento	271		911		1182	
	Total	279	2,9	931	2,1	1210	2,3
Meningitis	<i>H. influenzae</i>	3	13,6	18	35,3	21	28,8
	<i>S. pneumoniae</i>	1	4,5	9	17,6	10	13,7
	Sin aislamiento	18		24		42	
	Total	22	18,2	51	52,9	73	42,5

De los 31 pacientes en los cuales se aisló *H. influenzae*, 20 (64,5%) fueron varones; y 23 (74,2%) menores de 1 año de edad. De los 28 casos en los cuales se aisló *S. pneumoniae*, 17 (60,7%) fueron varones; y 13 (46,4%) menores de 1 año.

De los 59 casos en los cuales se aislaron ambas especies, 15 (25,4%) habían recibido antibióticos previamente.

#### MORTALIDAD POR NEUMONÍA Y MENINGITIS

Durante el periodo de estudio fallecieron 11/1 210 (0,9%) pacientes con neumonía, y 8/73 (11,0%) pacientes con meningitis (Tabla 3). El riesgo de morir por meningitis entre los casos estudiados fue más alto que el de neumonía (OR=13,4; IC95%: 4,74-37,5; p<0,05). El sexo más afectado fue el femenino. La edad de mayor riesgo de morir fue la de menores de un año (OR=5,38; IC95%: 1,47-23,3; p<0,05). Las defunciones procedieron de Cusco (15 % de su muestra), Puno y Arequipa.

Tabla 3. Características de los casos fatales, octubre 2000-diciembre 2001.

Variables	Muertes	%
<b>Enfermedad</b>		
Neumonía	11/1 210	0,9
Meningitis	8/73	11,0
<b>Sexo</b>		
Masculino	10/743	1,3
Femenino	9/540	1,7
<b>Edad</b>		
Menor de 1 año	16/645	2,5
De 1 a 4 años	3/638	0,5
<b>Agente etiológico</b>		
<i>S. pneumoniae</i>	4/28	14,3
<i>H. influenzae</i>	0/31	0,0
<b>Sede</b>		
Cusco	10/66	15,2
Arequipa	5/120	4,2
Puno	2/130	1,5
Lima	0/967	0,0
<b>Total</b>	19/1 283	1,48

*S. pneumoniae* fue el agente etiológico identificado en cuatro muertes, en las otras los cultivos fueron negativos, en 2 casos se aislaron otras bacterias. Se encontró una relación de riesgo alto de esta especie con las defunciones (OR=13,7; IC95%: 1,47-23,3; p<0,05).

#### IDENTIFICACIÓN DE SEROTIPOS

Se realizó serotipificación en 33/59 (55,9%) de las cepas aisladas (20 de *H. influenzae* y 13 de *S. pneumoniae*). De las 13 cepas de *Spn*, se identificaron los serotipos 14(5), 1(2), 5(1), 6A(1), 11(1), 19(1), 19F(1) y 20 (1). Según procedencia, se identificaron para Lima 14(4), 19(1); para Cusco 1(2), 6A(1), 11(1), 14(1); para Arequipa 5(1), 20(1) y Puno 19F(1).

En los casos de neumonía se identificaron los serotipos 1, 5, 6A, 14, 19 y 20; y en los casos de meningitis se identificaron los serotipos 1, 5, 11, 14 y 19. En los casos fallecidos se identificaron los serotipos 1, 5, 11 y 14.

Las 20 cepas de *H. influenzae* correspondieron al serotipo b.

#### SUSCEPTIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS

Se realizaron pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos en 33/59 (55,9%) de las cepas aisladas (13 cepas de *S. pneumoniae* y 20 de *H. influenzae*).

De las 20 cepas de *H. influenzae*, 4 (20%; IC95%= 6,6%-44,2%) presentaron resistencia alta a cotrimoxazol, 1 (5%; IC95%= 0,25%-26,9%) a ampicilina, 2 (10%; IC95%= 1,7%-33,1%) resistencia intermedia a cloranfenicol, y 2 (10%; IC95%= 1,7%-33,1%) a ampicilina (Figuras 2 y 3).

De las 13 cepas de *S. pneumoniae* se identificaron 3 (23,1%; IC95%= 6%-54%) con resistencia alta a penicilina, 3 (23,1%; IC95%= 6%-54%) a cotrimoxazol, 1 (7,8%; IC95%= 0,4%-37,9%) a eritromicina, 1 (7,8%; IC95%= 0,4%-37,9%) a cloranfenicol, y 1 a ceftriaxona (7,8%; IC95%= 0,4%-37,9%).

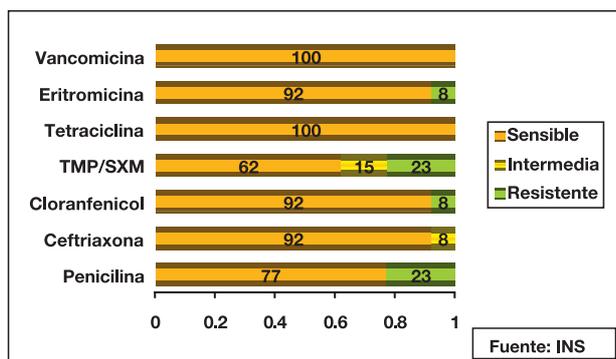


Figura 1. Susceptibilidad de *S. pneumoniae* a los antimicrobianos por CIM (n=13).

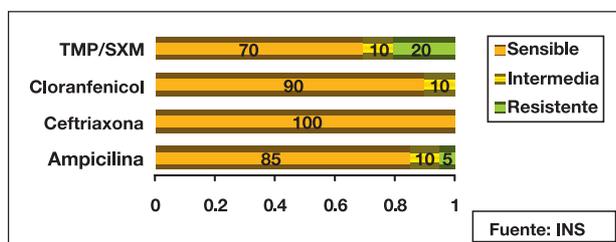


Figura 2. Susceptibilidad de *H. influenzae* a los antimicrobianos por CIM (n=20).

## DISCUSIÓN

Encontramos una frecuencia de infección por *S. pneumoniae* del 1,5% y del *H. influenzae* (0,8%) en pacientes peruanos menores de 5 años con neumonía. Estos resultados son bajos si son comparados con los de otros estudios. En pacientes hospitalizados por neumonía diagnosticados por métodos no invasivos en Europa, los porcentajes de infección por *S. pneumoniae* varían entre 16 y 37% (media: 27%), y de *H. influenzae* entre 0,6% y 17% (media: 12%). En pacientes ambulatorios de Estados Unidos y Europa, los porcentajes varían entre 6 y 27% (media: 19%) para *S. pneumoniae* y entre 1 y 22% (media: 4%) para *Hi*. En Sudamérica, África y Sureste Asiático, utilizando aspirado pulmonar, se han encontrado en niños porcentajes entre 18 y 51% (media: 33%) para *S. pneumoniae* y 6 y 58% (media: 21%) para *Hi*. Estudios realizados en Chile y Brasil con cultivo de aspirado pulmonar muestran un aislamiento de *H. influenzae* entre 8 y 22% y de *S. pneumoniae* entre 21 y 42%<sup>9</sup>.

La poca frecuencia de aislamiento de ambas especies en nuestra serie pudo estar relacionada a que utilizamos el hemocultivo como método diagnóstico, el cual tiene una sensibilidad de 10%<sup>10</sup>. También es importante mencionar que no excluimos pacientes con uso previo de antibióticos, que representaron 33,3% de nuestra serie. Si corregimos la prevalencia encontrada según la sensibilidad (10%), se encontraría una prevalencia mucho mayor de infección, probablemente dentro del rango inferior descrito por otros estudios en niños con neumonía en Latinoamérica<sup>9</sup>.

En los pacientes con meningitis de nuestro estudio, se aisló *S. pneumoniae* en 13,7% de los casos y *H. influenzae* en

28,8%. Estos porcentajes se encuentran dentro de lo que se conoce para otros países latinoamericanos, siendo el *H. influenzae* el agente etiológico más frecuente de meningitis en niños menores de 5 años de edad<sup>10-12</sup>.

Encontramos que las infecciones por estos agentes fueron más frecuentes en los menores de 1 año, lo cual concuerda con la literatura. Un estudio promovido por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) revisó la información de 3 393 niños con infecciones sistémicas causadas por *S. pneumoniae* en Argentina, Brasil, Colombia, México y Uruguay, encontrando que 64% de las infecciones se producían en menores de 2 años<sup>9</sup>. En Estados Unidos, 85% de los niños afectados de enfermedad invasiva por *H. influenzae* son menores de 6 meses<sup>13</sup>.

Los serotipos de *S. pneumoniae* 1, 5, 14, 6A, 19 y 19F encontrados en nuestro trabajo han sido detectados en otros países latinoamericanos, especialmente los tres primeros<sup>9</sup>. Algunos serotipos se han asociado a mortalidad por enfermedad invasora, tales como el 7F (el cual no fue encontrado en nuestro estudio) y otros a resistencia a antibióticos (19F, 14, 6B, 9V y 23F)<sup>14</sup>. Sólo se demostró la presencia del *H. influenzae* serotipo b en nuestros resultados. En Estados Unidos el análisis de la vigilancia epidemiológica reporta que 49% de los casos de infección es producido por el serotipo b<sup>13</sup>. En países latinoamericanos se reporta una frecuencia de 60% del serotipo b<sup>6</sup>.

En nuestro estudio identificamos cepas de *S. pneumoniae* con resistencia alta a penicilina (23%; IC95%= 6%-54%) y a TMP/SMX (23%; IC95%= 6%-54%). Se identificaron cepas de *H. influenzae* con resistencia alta a ampicilina (5%; IC95%= 0,25%-26,9%) y a TMP/SMX (20%; IC95%= 6,6%-44,2%). Sin embargo, no pueden realizarse recomendaciones sobre los esquemas nacionales de tratamiento debido a que los intervalos de confianza son muy amplios por la muestra tan pequeña. En un reporte parcial de vigilancia de resistencia antimicrobiana en varios países de América se encontraron resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina de 38,2%, a la eritromicina de 12,1%, a TMP/SMX de 45,2% y a cloranfenicol de 6,7%<sup>15</sup>. El Sistema Regional de Vacunas (SIREVA) ha reportado porcentajes de resistencia intermedia (8,5%-28,6%) y alta (2,0%-20,8%) de *S. pneumoniae* a la penicilina en varios países latinoamericanos<sup>8</sup>; y resistencia mayor del 50% a TMP/SMX. Además, México tiene niveles de 52,1% y 24,5% para cloranfenicol y eritromicina, respectivamente<sup>8</sup>.

En general, se observan valores de resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina que incluyen nuestros resultados y porcentajes de resistencia a TMP/SMX más altos que los nuestros. Pese a que en el Perú ya existe resistencia a la penicilina en algunas cepas, nuestros resultados no son representativos, siendo esta evidencia insuficiente como para recomendar el cambio de los esquemas de tratamiento para neumonías o meningitis en nuestro país.

La vacunación contra el *H. influenzae* ha disminuido el número de casos de meningitis por este agente a menos de la mitad en Cuba y Chile<sup>16,18</sup>, y podría tener un impacto significativo en el Perú, considerando que este agente es causa del 28,8% de los casos en nuestra serie. Sin embargo, también podría facilitar la colonización por otros agentes, aumentando el porcentaje de meningitis producidas por *S. pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*<sup>18</sup>. Es necesario realizar estudios prospectivos multicéntricos y con mayor cantidad de pacientes para determinar el costo-beneficio e impacto de la vacunación contra *H. influenzae* a nivel nacional. Es

más difícil estimar las consecuencias de la vacunación contra *S. pneumoniae* en nuestro país, debido a que en los pacientes con neumonía que incluimos el porcentaje de aislamiento fue muy bajo. Sin embargo, es evidente que si se va a realizar la vacunación a gran escala, necesariamente hay que considerar los serotipos hasta ahora identificados<sup>19</sup>. También es importante realizar una vigilancia constante de los serotipos identificados, debido a que éstos varían de lugar a lugar e incluso por estaciones del año<sup>20</sup>.

Uno de los propósitos principales del presente estudio fue establecer en el Perú un sistema de vigilancia de *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, utilizando establecimientos de salud referenciales (hospitales centinelas), con el objetivo de medir la carga de morbilidad por neumonía y meningitis producidas por estos agentes, conocer los patrones de resistencia a los antimicrobianos, e identificar los serotipos que circulan para ver si se están considerando en las vacunas en uso. Para consolidar este sistema recomendamos en los casos de neumonía continuar con el hemocultivo como método diagnóstico, garantizando una correcta obtención de muestra y procesamiento por el personal de salud y de laboratorio. Debido a su baja sensibilidad, explorar la validez y costo-eficiencia de nuevos métodos no invasivos utilizados en otros estudios (aglutinación en látex, coagulación, contraelectroforesis)<sup>9</sup>. En los casos de meningitis recomendamos continuar con los métodos ya empleados (cultivos de LCR y sangre), debido a que la tasa de aislamiento bacteriano fue aceptable. Otro problema encontrado fue que en nuestros establecimientos el recambio de personal de salud fue alto, por lo que se requiere de constantes capacitaciones para asegurar una adecuada recolección y procesamiento de las muestras. Asimismo, es necesario un control de calidad permanente de los laboratorios regionales a cargo del Instituto Nacional de Salud.

Es importante un compromiso político del estado para asegurar el financiamiento en los próximos años. Pese a que el costo anual para garantizar el funcionamiento de este sistema es alto, los beneficios son grandes. Es por esto que en Latinoamérica, la OPS está consolidando una red de vigilancia de resistencia antimicrobiana y de serotipos predominantes, para conocer los perfiles de resistencia a drogas con el fin de evaluar constantemente los esquemas vigentes para el tratamiento de neumonía y meningitis, y determinar los serotipos predominantes de *S. pneumoniae* para producir una vacuna polivalente que sea eficaz y efectiva en el ámbito regional. Esto evitará fracasos a los esquemas terapéuticos, disminuirá la mortalidad, morbilidad y el riesgo de la aparición de cepas con multidrogorresistencia, así como también los costos para la sociedad y el Estado<sup>14-16</sup>.

En conclusión, las tasas de aislamiento de los patógenos motivo del estudio en pacientes menores de 5 años fueron bajas (1,5% y 0,8% para neumonía; y 13,7% y 28,8% para meningitis, respectivamente). Se hallaron serotipos ya encontrados en otros países latinoamericanos y se identificaron algunas cepas de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* con resistencia a los antibióticos utilizados en los esquemas nacionales de tratamiento para neumonía y meningitis. Sin embargo, debido a la pequeña muestra de bacterias aisladas, no es posible generalizar los resultados de resistencia.

Recomendamos continuar en los próximos años con este sistema de vigilancia, basado en hospitales centinela, capacitaciones periódicas del personal de salud y de laboratorio y controles de calidad permanentes, para alcanzar los beneficios logrados en otros países.

## REFERENCIAS

1. **World Health Organization.** World Health Report 2001. Geneva: WHO; 2001.
2. **Organización Panamericana de la Salud.** Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia "Niños sanos": la meta del 2002. Bol Epidemiol 1999; 20(4): 3-6.
3. **Ministerio de Salud.** Indicadores básicos 2001. Lima: MINSA; 2001.
4. **Ministerio de Salud.** Estadísticas en salud. Lima: MINSA; 2000.
5. **Moxon ER, Murphy TF.** *Haemophilus influenzae*. En: Mandell GL, Bennettje, Dolin R. editores. Enfermedades infecciosas: principios y práctica. 5a ed. Buenos Aires: Ed. Panamericana SA, 2002, p. 2876 - 2888.
6. **Miranzi S.** Situação epidemiológica das meningites e pneumonias causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b, no Estado de Minas Gerais, no período de 1993 a 1997. (Tesis presentada a Escola Nacional de Saúde Pública para la obtención de grado de Maestro). Rio de Janeiro; 2000. p. 103.
7. **Ruvinsky R, Gentile A, Regueira M, Corso A.** Infecciones invasivas por *S. pneumoniae*: estudio epidemiológico e importancia del desarrollo de un sistema de vigilancia. Arch Argent Pediatr 2002; 100(1): 31-43.
8. **Hortal M, Ruvinsky R, Rossi A.** Impacto de *Streptococcus pneumoniae* en las neumonías del niño latinoamericano. Rev Panam Salud Pública 2000; 8(3): 185-95.
9. **Nascimento-Carvalho C.** Etiology of childhood community acquired pneumonia and its implications for vaccination. Braz J Infect Dis 2001; 5(2): 87-97.
10. **Bromberg K, Hammerschlag MR.** Rapid diagnosis of pneumonia in children. Semin Respir Infect 1987; 2: 159-65.
11. **Zurita J, Naranjo A, Ontaneda S, Quiñones E.** Meningitis bacteriana en la infancia: una revisión de 357 casos en un período de seis años en Quito. Enferm Infecc Microbiol 1995; 15: 121-5.
12. **Nascimento-Carvalho CM, Moreno-Carvalho OA.** Etiología de meningitis bacterianas em uma amostra da população de Salvador - Bahia. Arq Neuropsiquiatr 1998; 56 (1): 83-7.
13. **Bisgard KM, Kao A, Leake J, Strebel PM, Perkins BA, Wharton M.** *Haemophilus influenzae* invasive disease in the United States, 1994-1995: near disappearance of a vaccine-preventable childhood disease. Emerg Infect Dis 1998; 4: 229-37.
14. **Ríos AM, De La Hoz F, Leal AL.** Impacto de la resistencia a antimicrobianos y de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en la mortalidad de niños menores de 5 años con enfermedad invasora. Rev Panam Salud Pública 1999; 5(2): 69-76.
15. **Grupo Colaborativo Resist Net.** La resistencia a los Antimicrobianos en América Latina: importancia de los programas Artemio y Resist Net. En: Resistencia Antimicrobiana en las Américas: magnitud del problema y su contención. Ed: Salvatierra-González R y Benguigui Y; 2000.
16. **Dickinson FO, Pérez AE, Galindo MA, Quintana I.** Impacto de la vacunación contra *H. influenzae* tipo b en Cuba. Rev Panam Salud Pública 2001; 10(3): 169-73.
17. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: sixth informational supplement. Villanova, Pennsylvania: NCCLS; 1995 (NCCLS document M100-S6).
18. **Díaz JM, Catalán L, Urrutia MT.** Tendencias en la etiología de la meningitis bacteriana aguda en niños chilenos, período 1989-1998. Impacto de la vacuna anti-H influenzae tipo b (Hib). Rev Med Chile 2001; 129(7):1-11.
19. **Dagan R.** Vacunas neumocócicas conjugadas para prevenir la portación y propagación de neumococos resistentes a los antibióticos. Arch Argent Pediatr 2002; 100(1): 19-24.
20. **Austrian R.** Pneumococcal polysaccharide vaccines. Rev Infect Dis 1989; 11 (supl 3): 598-602.