

Impacto de *Streptococcus pneumoniae* en las neumonías del niño latinoamericano. Grupo SIREVA-Vigía^{1, 2}

María Hortal,³ Raúl Ruvinsky,⁴ Alicia Rossi,⁵ Clara I. Agudelo,⁶ Elizabeth Castañeda,⁶ Cristina Brandileone,⁷ Teresa Camou,³ Rosario Palacio,³ Gabriela Echaniz⁸ y José L. Di Fabio⁹

RESUMEN

La neumonía adquirida en la comunidad es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la infancia. Estudios realizados en países en desarrollo indican que los cuadros de neumonía más graves se asocian a causas bacterianas, con predominio de *Streptococcus pneumoniae*, seguido por *Haemophilus influenzae* tipo b. El manejo de esas infecciones en los menores de 2 años se ve dificultado por la carencia de vacunas apropiadas y por la disminución de la susceptibilidad de *S. pneumoniae* a la penicilina y a otros antibióticos. En 1993, por iniciativa del Sistema Regional de Vacunas (SIREVA) de la Organización Panamericana de la Salud y con la financiación de la Agencia Canadiense para el Desarrollo Internacional (Canadian International Development Agency: CIDA), se diseñó un estudio para identificar los tipos capsulares de *S. pneumoniae* que causan enfermedad invasora en los niños latinoamericanos menores de 5 años, con el propósito de determinar tanto la composición ideal de una vacuna conjugada que pudiera emplearse en la Región como la susceptibilidad a la penicilina de los aislados de *S. pneumoniae*. La iniciativa fue aceptada por Argentina, Brasil, Colombia, Chile, México y Uruguay. En este informe se analiza la información sobre la neumonía por *S. pneumoniae* generada en los países participantes. Se capturaron 3 393 niños con infecciones sistémicas por *S. pneumoniae*, de las cuales 1 578 correspondían a neumonías. El análisis se concentró en los 1 409 casos de neumonía de Argentina, Brasil, Colombia, México y Uruguay. La distribución por edades evidenció un franco predominio de los menores de 2 años (63,8%). Se identificaron 12 tipos capsulares prevalentes, de los cuales los serotipos 14, 5 y 1 ocuparon los tres primeros lugares en la mayoría de los países. En el período 1993–1998, la resistencia a la penicilina aumentó en los cinco países; al comienzo del estudio, los mayores porcentajes correspondieron a México (47,0%) y los menores a Colombia (12,1%). La resistencia a la penicilina se asoció con un reducido número de serotipos capsulares, fundamentalmente el 14 y el 23F, el primero resistente a la penicilina y a la trimetoprima-sulfametoxazol, y el segundo multirresistente. La frecuencia de la resistencia a la trimetoprima-sulfametoxazol fue elevada en todos los países y el valor máximo correspondió a Argentina (58,0%). La disminución de la susceptibilidad al cloranfenicol tuvo baja frecuencia, salvo en Colombia (23,4%). La resistencia a la eritromicina fue baja en todos los países y todos los aislados fueron sensibles a la vancomicina.

¹ El Grupo SIREVA-Vigía está integrado por: Alejandra Corso, Julio Pace y Mabel Regueira, Instituto de Microbiología "Carlos Malbrán", Buenos Aires, Argentina; Vera Simonsen y Silvana Tadeu, Instituto "Adolfo Lutz", São Paulo, Brasil; Marguerite Lovgren, National Centre for *Streptococcus*, Edmonton, Canadá; John S. Spika, Bureau of Infectious Diseases, Ottawa, Canadá; Ingrid Heitmann, Instituto de Salud Pública, Santiago, Chile; Fernando de la Hoz y Aura Lucía Leal, Instituto Nacional de Salud, Santa Fe de Bogotá, Colombia; Akira Homma y Ciro de Quadros, División de Vacunas e Inmunización, Organización Panamericana de la Salud, Washington D.C., Estados

Unidos de América; María Carnalla Barajas, Araceli Soto y María Elena Velásquez, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, México, y los grupos de estudio de las neumococias de los respectivos países.

² Trabajo acreedor del Premio Internacional Latinoamericano de Neumología, "Fernando D. Gómez" (Unión Latinoamericana de Sociedades de Tisiología), 1998.

³ Departamento Laboratorios de Salud Pública, Montevideo, Uruguay. Toda la correspondencia debe enviarse a María Hortal, a la siguiente dirección postal: Departamento Laboratorios de Salud, Av. 8 de Octubre 2720, Montevideo 11

600, Uruguay. Correo electrónico: mhortal@st.com.uy

⁴ Departamento Materno-infantil, Hospital Municipal "Carlos G. Durand", Buenos Aires, Argentina.

⁵ Instituto Nacional de Microbiología "Dr. Carlos Malbrán", Buenos Aires, Argentina.

⁶ Instituto Nacional de Salud, Santa Fe de Bogotá, Colombia.

⁷ Instituto "Adolfo Lutz", São Paulo, Brasil.

⁸ Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, México.

⁹ División de Vacunas e Inmunización (HVA/HVP), Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., Estados Unidos de América.

La mortalidad infantil sigue siendo uno de los problemas más alarmantes que enfrenta la salud pública mundial (1). La neumonía cobra alrededor de 2,7 millones de vidas por año en menores de 5 años de edad y constituye la principal causa de morbimortalidad en la infancia. Estudios realizados en niños hospitalizados por neumonía en países en desarrollo indican que los cuadros graves se asocian con causas bacterianas, con predominio de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (2-6). En la actualidad, los niños menores de 5 años de los países en desarrollo de la Región de las Américas están expuestos a un riesgo de morir por neumonía similar al que se registraba en los Estados Unidos de América o Canadá hace más de 30 años (2).

Ya en la década de los ochenta se aplicaron varias estrategias para el control de las neumonías, como la amplia cobertura con vacunas contra el sarampión y la tos ferina, la implementación de programas de capacitación para profesionales de la salud y para la comunidad, y la estandarización del diagnóstico y del tratamiento. Todo ello logró un relativo éxito en los países donde se siguieron esas líneas de acción (2). La promoción del diagnóstico temprano y de la antibioterapia en las neumonías se incorporó a las nuevas estrategias de Atención Integrada de las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI) (2). Sin embargo, resulta oportuno recordar que, aun disponiendo de antibióticos eficaces, las neumonías y otros procesos invasores por neumococos siguen siendo importantes causas de mortalidad y morbilidad grave en ambos extremos de la vida (7). Actualmente, el aumento de la resistencia de *S. pneumoniae* a los antibióticos de primera elección ha acentuado más aún su repercusión en la salud infantil. Además, en los países donde se vacunó contra *Haemophilus influenzae* tipo b, al disminuir la participación de este agente en las infecciones sistémicas, *S. pneumoniae* adquirió todavía mayor relevancia como causa de neumonías bacterianas en el niño (8).

Por otra parte, es aceptado por todos que la neumonía neumocócica es infra-

diagnosticada. La confirmación del agente causal mediante el aislamiento de *S. pneumoniae* en la sangre o en el líquido pleural se ve dificultada por la carencia de procedimientos con sensibilidad suficiente para permitir una visión exacta de la realidad. El aislamiento de *S. pneumoniae* en el hemocultivo se logra apenas en 10% de los casos, y, aunque los porcentajes de positividad mejoran cuando se dispone de muestras de derrames pleurales, no siempre alcanzan los obtenidos por punción pulmonar (9). El tratamiento con antibióticos antes de la extracción de sangre para el hemocultivo también interfiere con la positividad de los resultados.

Ante la persistencia de la elevada morbilidad y mortalidad por neumonía y la aparición y aumento progresivo de la resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina y a otros antibacterianos, surgió la necesidad de emplear vacunas específicas para su control. Sin embargo, los menores de 2 años, que constituyen el grupo de mayor riesgo, no responden a antígenos polisacáridos puros, siendo preciso encarar la preparación de vacunas conjugadas con proteínas transportadoras. Su implementación no resultó sencilla por dos razones: en primer lugar, porque existen 90 serotipos capsulares de *S. pneumoniae* (10), cuya distribución varía en el tiempo y según sus relaciones con el huésped, la edad de este y las áreas geográficas. Por otra parte, no es técnica ni económicamente posible proponer una vacuna que contenga más de 9 a 11 antígenos capsulares, cada uno de ellos conjugado con una proteína. Para la formulación de una vacuna con esas características, que contenga los polisacáridos correspondientes a los serotipos predominantes en América Latina, fue imprescindible recabar información sobre los serotipos más frecuentemente asociados con las neumonías del niño latinoamericano (11).

Un comité internacional de expertos en el tema, junto con los asesores de la División de Vacunas e Inmunización y del Sistema Regional de Vacunas (SIREVA) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), aconsejaron la realización de un estudio multicéntrico con los siguientes objetivos: 1) de-

terminar la prevalencia relativa de los serotipos capsulares de *S. pneumoniae* que causan enfermedad invasora, particularmente neumonía, en niños de hasta 5 años de edad; 2) establecer los niveles de resistencia a los antibióticos de los aislados efectuados en pacientes con procesos invasores; 3) desarrollar un sistema de vigilancia para reconocer cambios temporales en los serotipos prevalentes y su resistencia a los antibacterianos; 4) fortalecer los laboratorios regionales y los recursos de epidemiología para monitorear los agentes causales de los procesos invasores, y 5) crear un banco histórico de *S. pneumoniae* que permita, en el futuro, realizar estudios retrospectivos y evaluar nuevos recursos diagnósticos o terapéuticos.

De acuerdo con estas recomendaciones, se realizó un estudio multicéntrico en cinco países de la Región (11-17), pero hasta la fecha, la información sobre la neumonía neumocócica no había sido analizada separadamente del conjunto de enfermedades invasoras por *S. pneumoniae*, por lo que la presente revisión tuvo por objetivo ese enfoque inédito.

MATERIALES Y MÉTODOS

A partir de 1993 se consolidó una red multicéntrica de vigilancia epidemiológica en Argentina, Brasil, Colombia, México y Uruguay, que cubrió 31 ciudades y 69 hospitales pediátricos. Los criterios que se emplearon para la selección de los países participantes se basaron en la prevalencia de la enfermedad, la ubicación geográfica y la factibilidad operativa. Para determinar los hospitales participantes se consideró el tamaño de la población pediátrica asistida, el interés de los clínicos en colaborar y la capacidad de los laboratorios para realizar el diagnóstico etiológico de los casos, independientemente de que se tratase de hospitales públicos o privados.

El Centro Nacional de *Streptococcus pneumoniae* (*National Centre for Streptococcus*: NCS), en Edmonton, Canadá, y la Oficina de Enfermedades Infecciosas (*Bureau of Infectious Diseases*), en Ottawa, Ca-

nadá, proporcionaron apoyo para la estandarización y garantía de calidad de los procedimientos de laboratorio microbiológico y epidemiológicos, respectivamente.

Población

Participaron en el estudio pacientes de hasta 5 años de edad con neumococias invasoras en las que se aisló *S. pneumoniae* de lugares normalmente estériles. Se incluyeron casos de neumonía, meningitis, sepsis, bacteriemia sin foco clínicamente aparente, artritis, peritonitis y osteomielitis. Para las neumonías se admitieron los casos diagnosticados clínica o radiológicamente y los procesos intratorácicos que se ajustaban a la definición de neumonía de la Organización Mundial de la Salud, basada en parámetros tales como la frecuencia respiratoria para la edad, la presencia de retracciones o la imposibilidad de beber (18). Solo se aceptaron pacientes con neumonía por *S. pneumoniae*, y se excluyeron las infecciones respiratorias agudas con más de 15 días de evolución o los pacientes que presentaban *croup* o estridor laríngeo.

Recolección de datos

Todos los países participantes aceptaron un protocolo básico, propuesto por los asesores en epidemiología, que fue posteriormente ajustado de acuerdo con intereses locales. En ese formulario se recogieron los datos demográficos de los pacientes, el diagnóstico clínico y radiológico, la evolución de los estudios bacteriológicos, que fueron introducidos en una base de datos Epi-Info (6.0).

Bacteriología

La obtención de muestras, especialmente de sangre y derrames pleurales, y los medios de cultivo fueron cuidadosamente establecidos, ya que se trataba de procedimientos que no estaban incorporados a la rutina de mu-

chas instituciones de los países involucrados. Para su estandarización se realizaron talleres de entrenamiento en técnicas de laboratorio, incluidos la identificación, tipificación y estudio de la susceptibilidad de *S. pneumoniae* por diferentes procedimientos. Periódicamente se efectuaron controles de calidad con envíos de cepas desde y hacia el NCS.

La identificación primaria de *S. pneumoniae* se realizó en los laboratorios de bacteriología clínica de cada hospital, pero todos los aislados fueron enviados, en cada país, a los laboratorios de los Centros Nacionales de Referencia, donde se confirmó la identificación, se realizó la serotipificación por reacción de *quellung*, visualizada como un pseudohinchamiento capsular, logrado con 12 combinaciones distintas de antisueros y la subtipificación con antisueros monoespecíficos (*Statens Serum Institut*, Dinamarca), siguiendo la nomenclatura danesa (19). También se confirmó por difusión con disco el comportamiento de *S. pneumoniae* frente a la oxacilina y a otros antibióticos: trimetoprima-sulfametoxazol (TSX), eritromicina, cloranfenicol y vancomicina.

En aquellas cepas en las que el tamizaje con disco de 1 µg de oxacilina evidenció una disminución de la susceptibilidad a la penicilina, se midió la concentración inhibitoria mínima (CIM) de penicilina y de cefotaxima o ceftriaxona por microdilución en caldo o en agar o por *E-test*. Para la lectura e interpretación de los resultados se siguieron las normas de la Comisión Nacional de Estados Unidos para Estándares de Laboratorio Clínico (*National Committee for Clinical Laboratory Standards: NCCLS*) (20).

RESULTADOS

Características clínico-epidemiológicas de las neumonías neumocócicas

Durante 69 meses (1994–septiembre 1999), todos los países participantes realizaron la vigilancia acordada, a lo que se agregaron 179 casos registrados en 1993, correspondientes a Argentina ($n =$

CUADRO 1. Total de neumococias invasoras y de neumonías por país

País	Neumococias		Neumonías	
	No.	No.	No.	%
Argentina	833	430	51,6	
Brasil	1 061	345	32,5	
Colombia	563	224	39,8	
Chile	260 ^a	169	65,0	
México	340	192	56,5	
Uruguay	336	218	64,9	
Total	3 393	1 578	46,5	

^a Datos hasta diciembre de 1996.

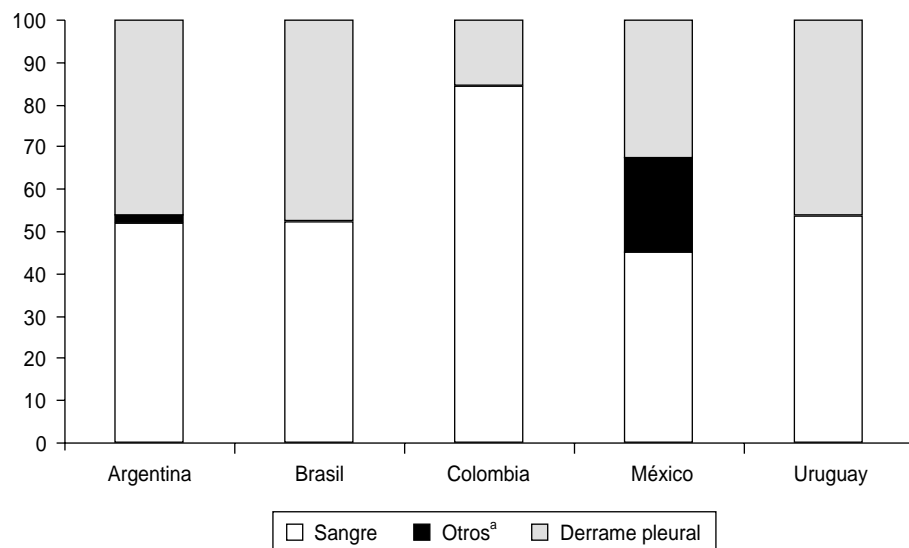
95), Brasil ($n = 73$) y Uruguay ($n = 11$). En total se captaron 3 393 casos de enfermedad neumocócica invasora en niños de hasta 5 años de edad, de los cuales 1 578 (46,5%) fueron diagnosticados de neumonía. El cuadro 1 muestra la totalidad de los pacientes con neumococias invasoras y el número y porcentaje de casos de neumonía en cada país.

La figura 1 presenta el tipo de muestras en las que se aisló *S. pneumoniae* en cada país, considerando únicamente un aislado por paciente. Aunque la mayoría de los aislados de *S. pneumoniae* procedían de hemocultivos (56,8%), resultó llamativa la mayor frecuencia de derrames pleurales en los niños de los países del hemisferio sur, en comparación con los del hemisferio norte (46,4% frente a 19,8%).

La distribución por edades de los niños con neumonía se muestra en el cuadro 2, donde se evidencia un franco predominio de los menores de 2 años, que globalmente representan 56,2%. México fue el único país donde no se comprobó ese predominio (36,4%).

Se dispuso de datos sobre la evolución de las neumonías en tres países. La mayoría de los pacientes tuvieron una evolución favorable, y la tasa de letalidad global fue de 4,7%. En Argentina murieron 16 de los 277 casos (5,8%) con evolución conocida, en Colombia 11 de 224 (4,9%) y en Uruguay 7 de 218 (3,2%). Las edades de los fallecidos fueron diferentes según los países. En Argentina, seis de los decesos se registraron en pacientes menores de 12 meses y de estos la mitad eran menores de 6 meses. En Colombia 6 de los

FIGURA 1. Porcentaje de aislados de *S. pneumoniae* según el tipo de muestra y el país (n = 3 393)



^a Lavado broncoalveolar, punción pulmonar.

CUADRO 2. Distribución por edades de los niños con neumonía de cada país

País	Edad (en meses)					Total
	0 a 11	12 a 23	24 a 25	36 a 47	>48	
Argentina	126	122	57	21	52	378 ^a
Brasil	72	122	70	41	40	345
Colombia	83	59	27	21	34	224
México	24	46	46	27	49	192
Uruguay	53	63	29	18	45	208 ^b
Total (%)	358 (26,6)	412 (30,6)	229 (17,0)	128 (9,5)	220 (16,3)	1 347 (100)

^a 52 casos sin datos.

^b 10 casos sin datos.

11 fallecidos también eran menores de 6 meses, mientras que en Uruguay murió un lactante de 2 meses, uno de un año y los restantes fueron preescolares (dos de 2 años y tres de 4 años, uno de estos con sida).

Distribución y frecuencia de los serotipos

De los 90 serotipos de *S. pneumoniae*, solo un reducido número se asoció con las neumonías del niño y otras infecciones invasoras. En el cuadro 3 se muestran los 12 serotipos predominantes en cada país. Al serotipo 14 le correspondió el mayor porcentaje global (32,6%), con una frecuencia máxima en Uruguay (43,1%), y mínima en México (10,9%). En este país el serotipo dominante fue el 23F (17,7%), ubicado en quinto lugar en el conjunto de los países. Los restantes serotipos presentaron una frecuencia variable de país a país. Sin embargo, debe destacarse la importancia de los serotipos 1 y 5 en todos los países, con la excepción de México. El grupo 6A/6B fue el segundo en frecuencia en México (15,6%) y Colombia (14,7%) y se ubicó en tercer lugar en Brasil (12,2%) y Argentina (8,8%).

Si se utilizara la información obtenida en el presente estudio para diseñar una vacuna conjugada con 11 polisacáridos

CUADRO 3. Distribución por países de los 12 serotipos de *S. pneumoniae* más frecuentes en niños con neumonía

Serotipo	País											
	Argentina n = 430		Brasil n = 345		Colombia n = 224		México n = 192		Uruguay n = 218		Total n = 1409	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
14	168	39,1	110	31,9	66	29,5	21	10,9	94	43,1	459	32,6
1	38	8,8	61	17,7	28	12,5	5	2,6	28	12,8	160	11,4
5	59	13,7	28	8,1	26	11,6	8	4,2	28	12,8	149	10,6
6A/6B	38	8,8	42	12,2	33	14,7	30	15,6	5	2,3	148	10,5
23F	13	3,0	13	3,8	18	8,0	34	17,7	5	2,3	83	5,9
19F	11	2,6	9	2,6	11	4,9	15	7,8	4	1,8	50	3,4
19 ^a	10	2,3	16	4,6	1	0,4	12	6,3	10	4,6	49	3,5
9V	15	3,5	16	4,6	6	2,7	6	3,1	5	2,3	48	3,4
7/7F	21	4,9	1	0,3	2	0,9	1	0,5	10	4,6	35	2,5
3	3	0,7	11	3,2	2	0,9	3	1,6	8	3,7	27	1,9
18C	3	0,7	9	2,6	5	2,2	5	2,6	2	0,9	24	1,7
4	4	0,9	5	1,4	7	3,1	6	3,1	0	0,0	22	1,6
Otros serotipos	47	10,7	24	7,0	19	8,6	46	24,0	19	8,8	155	11,0

capsulares para prevenir las neumonías neumocócicas, la máxima cobertura se lograría en Brasil (91,6%), seguido por Uruguay (91,2%); sin embargo, en México esa misma vacuna apenas cubriría 73% de los casos (cuadro 3).

Los derrames pleurales contribuyeron al diagnóstico etiológico en 39,5% de los casos, con una distribución de serotipos equiparable a la de los aislamientos de la sangre. La excepción fue el serotipo 1, frecuentemente asociado con los derrames pleurales: en Brasil se le identificó en 67,2% (41/61) de los derrames pleurales y en Uruguay en 78,6% (22/28).

De los 34 *S. pneumoniae* recuperados de casos fatales, 26 pertenecían a los principales serotipos: ocho al serotipo 14, cuatro al 6B, tres a cada uno de los serotipos 3, 5, 19F, 23F y dos al serotipo 1. De los ocho restantes, siete correspondieron a serotipos menos frecuentes (dos al serotipo 16F y uno a cada uno de los serotipos 12, 18A, 24, 28F y 48) y uno no fue tipificable.

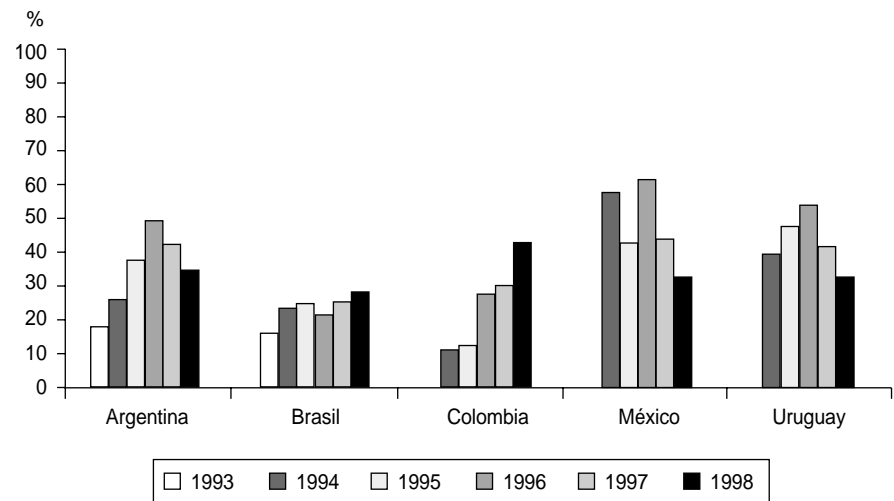
Susceptibilidad a los β-lactámicos y a otros antibióticos

La resistencia a la penicilina y a otros β-lactámicos fue en aumento con el correr del tiempo, incremento que se comprobó, más temprano o más tarde, en todos los países participantes. Cuando se inició el estudio, la resistencia a la penicilina era comparativamente baja en Colombia (10,0%) y muy alta en México (47,3%). En este último país, se mantuvo alta, aunque con fluctuaciones, mientras que en Colombia aumentó paulatinamente, hasta alcanzar 42,0% en 1998.

En Uruguay, en 1994, la resistencia global en todas las neumococias invasoras fue de 24,0%. Considerando solo los casos de neumonía, los porcentajes de resistencia fueron aun mayores (39,5%), lo que siguió evidenciándose durante el resto del período de estudio, con un máximo en 1996 (54,3%).

La figura 2 muestra la evolución de la resistencia a la penicilina entre 1994 y 1998 en los cinco países y en el cuadro 4 se observan los porcentajes de aislados con resistencia intermedia y

FIGURA 2. Evolución de la baja susceptibilidad de *S. pneumoniae* a la penicilina por año y país



absoluta a la penicilina y a las cefalosporinas de tercera generación. En Brasil prácticamente no se registró resistencia absoluta a los β-lactámicos. La mayor parte de los aislados de todos los países con resistencia absoluta a la penicilina tuvieron CIM de 2 mg/L y muy pocos llegaron a CIM de 4 mg/L.

La figura 3 muestra los serotipos asociados con una baja susceptibilidad a la penicilina. La distribución de serotipos de los aislados resistentes fue diferente según los países, destacándose cinco serotipos: 14, 6A/6B, 9V, 19A, y 23F; en otros serotipos el fenómeno fue excepcional.

En Argentina y Uruguay la mayor parte de las cepas resistentes pertene-

cían al serotipo 14 y en Colombia la suma de los tipos 14 y 23F representó 79% de los aislados resistentes.

La susceptibilidad de *S. pneumoniae* a los antibióticos no β-lactámicos también presentó matices de gran interés. El cuadro 5 muestra el comportamiento de *S. pneumoniae* frente a la TSX, eritromicina y cloranfenicol registrado en cuatro países. En Brasil solo se determinó la susceptibilidad a esos antibióticos en los aislados con baja susceptibilidad a la penicilina, comprobándose resistencia a la TSX en 23,2%, a la eritromicina en 0,6% y al cloranfenicol en 0%.

En la resistencia a los antimicrobianos mostrados en el cuadro 5 influyó

CUADRO 4. Porcentajes globales de resistencia intermedia (I) y alta (R) a β-lactámicos por país

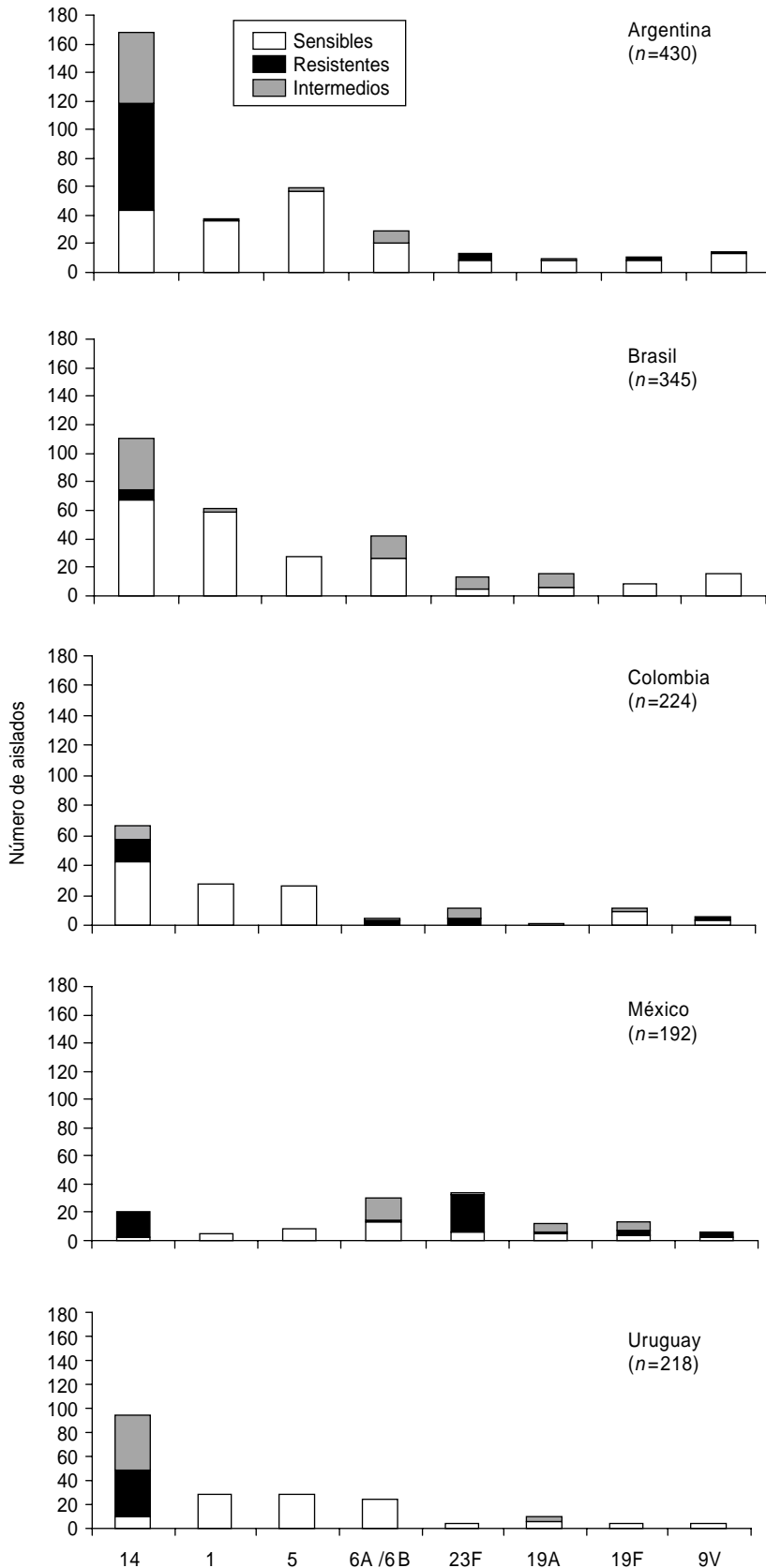
Antibiótico	País				
	Argentina (n = 430) (%)	Brasil (n = 345) (%)	Colombia (n = 224) (%)	México (n = 192) (%)	Uruguay (n = 205) (%)
Penicilina					
I ^a	15,5	21,3	8,5	28,6	24,4
R ^b	20,0	2,0	11,6	20,8	18,5
Ceftriaxona o cefotaxima					
I ^c	18,6	1,4	9,8	15,1	27,8
R ^b	5,6	1,4	20,3	5,4

^a I: 0,12–1,0 mg/L.

^b R: ≥ 2,0 mg/L.

^c I: 1,0 mg/L.

FIGURA 3. Tipos capsulares susceptibles a la penicilina en Argentina, Brasil, Colombia, México y Uruguay



notoriamente la circulación del serotipo 14 (resistente a la penicilina y a la TSX), frecuente en Argentina y Uruguay, y los aislados del serotipo 23F (resistente a la penicilina, TSX, cloranfenicol y, a veces, a la eritromicina), que fueron más frecuentes en México y Colombia. La resistencia a la TSX fue en general alta, con porcentajes muy elevados en Argentina (61,9%) y México (58,9%). La resistencia a la TSX fue particularmente elevada, superando 30%, mientras que la resistencia al cloranfenicol fue baja en Argentina y Uruguay, moderada en Colombia y alta en México. Únicamente en México se registraron porcentajes importantes de resistencia a la eritromicina. En ninguno de los cinco países participantes se detectó susceptibilidad disminuida a la vancomicina.

DISCUSIÓN

Relevancia clínica y epidemiológica de las neumonías neumocócicas del niño

La vigilancia epidemiológica de las neumonías del niño menor de 5 años formó parte de un proyecto más amplio, cuyo interés primordial fue el estudio de las enfermedades invasoras por *S. pneumoniae*, con vistas a su prevención específica (11, 17). Sin embargo, las neumonías presentaban particular interés por corresponderles una importantísima carga de enfermedad entre las enfermedades prevalentes de la infancia (21).

El estudio se centró en niños menores de 5 años con neumonías adquiridas en la comunidad, en quienes los hemocultivos o el cultivo del derrame pleural revelaron la presencia de *S. pneumoniae*. Se examinaron diferencias y similitudes entre los casos de neumonía neumocócica ocurridos simultáneamente en los países participantes de los hemisferios Norte y Sur. En algunos países (Uruguay), el estudio fue de ámbito nacional, mientras que en otros solo abarcó algunas ciudades (el Distrito Federal en México o tres ciudades en Colombia). De todos modos, esta línea de base facilitará la elección

de vacunas apropiadas y, en el futuro, la estimación de la eficacia de la vacunación. En países como Uruguay y Chile, donde se aplicó la vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b (22), los datos que existen sobre las infecciones respiratorias agudas permitieron estimar una reducción de la frecuencia de neumonías de hasta 20,0% (8). Extrapolando esos resultados y teniendo en cuenta que *S. pneumoniae* es la principal causa bacteriana de las neumonías, es presumible que la vacunación contra esta bacteria traiga aparejada una notoria reducción de las neumonías, con los consiguientes beneficios sanitarios y económicos.

En la población estudiada predominaron los menores de 2 años (54,6%), en coincidencia con lo descrito en la literatura (23). En Uruguay (16), en los menores de un año predominaron las meningitis antes de los 5 meses de edad, mientras que en Colombia las neumonías fueron más frecuentes (73,0%) antes de los 6 meses de vida (14). Esta información plantea la necesidad de dedicar especial atención a la protección de este grupo de edad, recurriendo, por ejemplo, a la inmunización materna en el último trimestre de la gestación, a la vacunación del recién nacido (24, 26) o a la protección pasiva con inmunoglobulinas intravenosas (27).

Los datos de letalidad en los casos de neumonía estudiados no coinciden con las tasas de mortalidad registradas en varios de los países participantes (2). Resulta oportuno señalar que, a pesar de tratarse de neumonías graves con indicación de hospitalización, la población cubierta por el estudio tal vez solo represente los casos que, al ser reconocidos a tiempo, recibieron una atención oportuna.

Existe consenso de que la neumonía neumocócica es una entidad clínica infradiagnosticada, por no contar con técnicas bacteriológicas con sensibilidad suficiente. Lo corroboran Garrido et al.¹⁰ con solamente 5,4% de los diag-

CUADRO 5. Porcentajes de resistencia a antibióticos no β -lactámicos

Antibiótico	País ^a			
	Argentina	Colombia	México	Uruguay
TSX ^b	61,9	33,9	58,9	53,2
Cloranfenicol	1,5	14,3	52,1	1,5
Eritromicina	2,3	6,3	24,5	3,9

^a No se dispone de datos de Brasil.

^b TSX: trimetoprima/sulfametoxazol.

nósticos etiológicos logrados en dos hospitales de Montevideo. En un estudio realizado en Colombia (28) se obtuvieron resultados similares. En ambos países, la distribución por edades y las características clínicas y radiológicas de la totalidad de los pacientes con neumonía mostraron similitudes con los casos de neumonía por *S. pneumoniae*. Sin embargo, a pesar de las dificultades para identificar al agente causal de la neumonía, casi la mitad de las neumococias estudiadas (46,5%) correspondieron a casos de neumonía, con un máximo en Uruguay (16). En los demás países, los porcentajes relativamente inferiores de neumonías neumocócicas pueden haber estado influenciados por la preexistencia de un programa de vigilancia de las meningitis supuradas, lo que facilitó la captación de esos enfermos (12, 13).

De todos modos, por razones tanto asistenciales como epidemiológicas, se ha recomendado buscar alternativas de diagnóstico rápido que complementen las técnicas microbiológicas actuales o incrementen su sensibilidad. La investigación de antígenos polisacáridos en los derrames pleurales o en otros líquidos orgánicos (29), la determinación de la presencia de inmunocomplejos (30), de anticuerpos anti-neumolisina por inmunoensayo (31) o el empleo de la reacción en cadena de la polimerasa en diferentes muestras (32) son recursos cuya evaluación debe continuar para aumentar la sensibilidad del diagnóstico etiológico de los casos actuales y futuros, tras la aplicación de las nuevas vacunas.

Distribución y frecuencia de serotipos en niños con neumonía: implicaciones para la aplicación de vacunas

La distribución de los serotipos de *S. pneumoniae* y su frecuencia relativa varían no solo según el área geográfica, con marcadas diferencias entre los países desarrollados y en desarrollo, sino que, cuando se les monitorea a largo plazo, también se observan variaciones en el tiempo (33). Además, los serotipos frecuentemente asociados con infecciones invasoras en el niño no muestran igual predominio en los adultos (34). En América Latina, los datos sobre la frecuencia relativa de diferentes serotipos capsulares eran escasos, o inexistentes en algunas regiones. La información recabada en este estudio, así como el fortalecimiento de la infraestructura de laboratorios, trabajando en red con el sector clínico-epidemiológico, tuvieron extraordinario valor. La distribución geográfica de los serotipos mostró similitudes y diferencias. En los otros cuatro países existió una mayor uniformidad en la frecuencia de serotipos, pero México marcó diferencias notorias, con una distribución similar a la de los otros países de América del Norte.

Se aspiraba a que la información obtenida permitiera diseñar una vacuna conjugada que incluyera los serotipos prevalentes y que fuese a la vez económicamente accesible para todos los niños de América Latina (11-17).

En la actualidad, se están evaluando vacunas con 7 y hasta 11 polisacáridos

¹⁰ Garrido M, Leis MR. Vigilancia epidemiológica de infecciones de vías respiratorias inferiores en el niño menor de 5 años. Informe a OPS/SIREVA, 1997 [manuscrito].

conjugados con proteínas¹¹ (35). Para el mundo industrializado se han preparado vacunas heptavalentes que proporcionarían tasas de cobertura razonables, pero para los países en desarrollo se recomiendan fórmulas más amplias, con hasta 11 serotipos, resultando imperativa la inclusión del serotipo 5, el de mayor frecuencia en los países en desarrollo (36). Así, por ejemplo, en cuatro de los países estudiados este serotipo compartió con el serotipo 1 el segundo o el tercer lugar, tras el serotipo 14, que fue el predominante. En Uruguay, el serotipo 5 se asoció con meningitis del recién nacido y el serotipo 1 predominó en los derrames pleurales de niños de diferentes edades de Brasil y Uruguay.

A la luz de los datos recabados, y previendo que las vacunas conjugadas estarán disponibles en un futuro próximo, es posible estimar que una vacuna heptavalente cubriría 77,6% de las neumonías de la población estudiada, mientras que otra, también conjugada, con 11 antígenos polisacáridos cubriría 87,0%, con porcentajes máximos en Brasil y Uruguay (91,0%).

La vacuna con 23 polisacáridos, disponible desde 1983, puede ser utilizada para la prevención de las neumococias en niños mayores de 2 años de edad (37), con problemas de salud de base que los predisponga a infecciones sistémicas por *S. pneumoniae* (infección por virus de la inmunodeficiencia humana, fibrosis quística, leucosis, esplenectomía, displasia broncopulmonar, etc.).

La diversidad de serotipos existentes y la complejidad de sus relaciones con el hombre han planteado algunos interrogantes para el futuro. Estudios genéticos han proporcionado pruebas de la transferencia de genes de la cápsula (38), fenómeno cuya frecuencia podría aumentar debido a las presiones ejercidas por las vacunas, constituyéndose entonces en una forma de evasión de la cobertura de ellas. Al eliminar los serotipos invasores de la

flora orofaríngea de los niños, la vacuna también podría facilitar la colonización por otros serotipos cuyo potencial patógeno se desconoce (39). Por estas y otras razones, se están investigando componentes proteínicos de *S. pneumoniae* (PspA, neumolisina, etc.), como candidatos para una nueva generación de vacunas (40-42).

Resistencia de *S. pneumoniae* a los antibióticos y su repercusión en el tratamiento de los pacientes con neumonía

El progresivo aumento de la frecuencia de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina y a otros antibióticos ha suscitado dudas en torno a las prácticas terapéuticas tradicionales. Por ese motivo, las enfermedades neumocócicas han sido catalogadas como enfermedades emergentes (43-45).

La resistencia a la penicilina se debe a modificaciones de los genes que codifican proteínas involucradas en la síntesis de la pared celular (PBPs), lo cual se refleja en una pérdida de su afinidad natural por el antibiótico (46). La resistencia a otros β -lactámicos, como la ceftriaxona, resulta en parte del mismo fenómeno, por lo que en muchos casos una cepa resistente a la penicilina, especialmente si su CIM es ≥ 1 mg/L, tendrá también una susceptibilidad disminuida a la ceftriaxona. En nuestro estudio la resistencia intermedia y absoluta a la ceftriaxona, si bien fue menos frecuente que la resistencia a la penicilina, también mostró un aumento progresivo en todos los países. Este aumento de la resistencia de *S. pneumoniae* a los β -lactámicos plantea serios problemas en el tratamiento de las meningitis, pero no así de las neumonías, ya que, siendo antibióticos de baja toxicidad, es posible aumentar las dosis hasta alcanzar concentraciones en suero que superen las CIM de las cepas resistentes (47). No obstante, aunque el incremento de la resistencia puede llegar a porcentajes muy elevados, como ocurrió en Corea (48), en muchos de los países el incremento progresivo se detuvo, tal vez, como propone Baquero (49), debido a

un fenómeno de "saturación" de la población susceptible.

En una comunicación reciente, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos sugirió un posible aumento de la mortalidad en pacientes con neumonías causadas por cepas resistentes (50), por lo que se recomendó intensificar las correspondientes evaluaciones. Sin embargo, en la investigación realizada en Argentina y Uruguay por Deeks et al. (51) no se encontraron diferencias significativas en la evolución de los pacientes infectados por *S. pneumoniae* sensibles y resistentes. En ese mismo trabajo, al analizar los factores de riesgo de adquirir una infección invasora por *S. pneumoniae* resistente, solo dos de los parámetros analizados resultaron significativos: la administración de penicilina o ampicilina en los 3 meses anteriores y el hecho de recibir atención médica en una institución privada. Ambos elementos apuntan en la misma dirección, relacionando esos riesgos con el uso excesivo de antibióticos (52).

El análisis genético de una submuestra de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina de todos los países reveló datos importantes (53). Los aislados con CIM para penicilina ≥ 1 mg/L pertenecían a dos clones de origen extracontinental, aparentemente importados desde el sur de Europa, uno de ellos predominante en México (23F) y el otro en el Cono Sur (14/9V). Las cepas con CIM más bajas mostraban una gran variedad genética que sugería un origen local, consecuencia de diferentes eventos genéticos independientes.

Otros mecanismos de adquisición de resistencia aún no explorados genéticamente en estos aislados también estuvieron presentes, como lo evidenció fenotípicamente la existencia de resistencia a otros antibióticos no β -lactámicos.

La resistencia a la TSX fue alta en todos los países.¹² El CDC ha verifi-

¹¹ Eskola J. Clinical evaluation of pneumococcal vaccines for children. Abstract Book of the 1st International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Elsinore, Denmark (June 13-17, 1998); page 61.

¹² Schwartz B, Dowell S. Treatment of infection with antibiotic resistant pneumococci. Abstract Book of the 1st International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Elsinore, Denmark (June 13-17, 1998); page 86.

cado fracasos terapéuticos que contraindicarían su empleo (52). No obstante, hay autores que plantean dudas sobre la coincidencia entre la eficacia terapéutica y la evaluación de la resistencia *in vitro* (54).

En Colombia se observó con mayor frecuencia la resistencia al cloranfenicol (23,4%) que en Argentina (1,6%) y Uruguay (1,7%), lo cual probablemente refleje las presiones selectivas locales ejercidas por el empleo de ese antibiótico. La resistencia a la eritromicina fue muy baja en tres de los cuatro países que la evaluaron; la excepción fue México. En Argentina, único país donde se investigó, los aislados de niños con neumonía mostraron resistencia al imipenem, que pasó de 6% (1993-95) a 16% (1996-97).¹³

El dinamismo biológico de *S. pneumoniae*, ligado a su resistencia y capacidad de transformación (55, 56), exigen una vigilancia de laboratorio que no solo monitorice las propiedades fenotípicas, sino también las genotípicas (57-59). De momento, mientras no se disponga de vacunas conjugadas, la única medida posible para controlar el aumento progresivo de la resistencia consiste en realizar una intensa campaña educativa del personal de salud y del público en general para prevenir el uso indiscriminado de antibióticos, en forma tanto de automedicación como de prescripción inadecuada.¹⁴

De todos modos, los resultados expuestos en el presente trabajo permitieron obtener una visión global de las características clínico-epidemiológicas y microbiológicas de las neumonías neumocócicas del niño en cinco países latinoamericanos e identificar a la población de niños menores de 2 años candidata para recibir una vacuna con diferentes polisacáridos capsulares conjugados con proteínas.

Los resultados mencionados fueron fruto de una forma de trabajo poco frecuente en nuestros países y con importantes perspectivas de futuro. Organismos sanitarios internacionales (OPS/SIREVA/CIDA) tuvieron la macrovisión de ese importante problema de salud y promovieron las acciones necesarias para su control. El sistema de vigilancia epidemiológica para esta investigación se organizó y se consolidó, demostrando así su factibilidad presente y futura para el estudio de esta y de otras enfermedades transmisibles.

¹³ Pace J, Ruvinsky R, Regueira M, Rossi A, et al. *Streptococcus pneumoniae*: surveillance in Argentinian children. Abstract Book of the 1st International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Elsinore, Denmark (June 13-17, 1998); page 39.

¹⁴ Hortal M, Leis R, López O, Meny M. Uso de antibióticos para el tratamiento de las infecciones respiratorias agudas y de las enfermedades diarreicas agudas del niño. Informe final: investigación subvencionada por AIEPI/OPS, 1999. Contribución a la "Session on prudent use of antibiotics in the developing world". IX International Congress for Infectious Diseases, Buenos Aires, Argentina, (abril, 2000).

REFERENCIAS

1. Kirkwood BR, Gove S, Rogers S, Lob-Levyt J, Arthur P, Campbell H. Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia in developing countries: a systematic review. *Bull World Health Organ* 1995;73:793-798.
2. Organización Panamericana de la Salud/AIEPI. Tasas de mortalidad por enfermedades prevalentes en la infancia. Boletín AIEPI 1996;1. (OPS/HCP/HCT/ARI/CDD/96.35).
3. Trujillo H, Robledo J, Díaz FJ, Mejía J, Espinal D, Restrepo F, et al. Etiología y clínica de la IRA baja adquirida en la comunidad en 100 niños estudiados a nivel hospitalario. *Medicina UPB*. 1994; 13:52-64.
4. Hortal M, Mogdasy C, Russi JC, Deleón C, Suárez A. Microbial agents associated with pneumonia in children from Uruguay. *Rev Infect Dis* 1990;12 (supl 8):S915-S922.
5. Weissenbacher M, Carballal G, Avila M, Salomon H, Harisiadi J, Catalano M, et al. Etiologic and clinical evaluation of acute lower respiratory tract infection in young Argentinian children: an overview. *Rev Infect Dis* 1990;12(supl 8):S889-S898.
6. Teixeira IM, Andrade JR, Lourenço NJ. Serotypes and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Microbiol* 1988;19:93-99.
7. Klein JO. The epidemiology of pneumococcal disease in infants and children. *Rev Infect Dis* 1981;3: 246-253.
8. Landaverde M, Di Fabio JL, Ruocco G, Leal I, de Quadros C. Introducción de la vacuna conjugada contra Hib en Chile y Uruguay. *Rev Panam Salud Publica* 1999;5:200-206.
9. Bromberg K, Hammerschlag MR. Rapid diagnosis of pneumonia in children. *Semin Respir Infect* 1987;2:159-165.
10. Henrichsen J. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1995; 33:2759-2762.
11. Di Fabio JL, Homma A, De Quadros C. Pan American Health Organization epidemiological surveillance network for *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Drug Resist* 1997;3:131-133.
12. Rossi A, Ruvinsky R, Regueira M, Corso A, Pace J, Gentile A, et al. Distribution of capsular types and penicillin-resistance of strains of *Streptococcus pneumoniae* causing systemic infections in Argentinian children under 5 years of age. *Streptococcus pneumoniae* Working Group. *Microb Drug Resist* 1997;3:135-140.
13. Brandileone MC, Vieira VS, Casagrande ST, Zanella RC, Guerra ML, Bokermann S, et al. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from Brazilian children with invasive infections. Pneumococcal Study Group in Brazil for the SIREVA Project. *Regional System for Vaccines in Latin America. Microb Drug Resist* 1997;3: 141-146.
14. Castañeda E, Leal AL, Castillo O, De la Hoz F, Vela MC, Arango M, et al. Distribution of capsular types and antimicrobial susceptibility of invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Colombian children. Pneumococcal Study Group in Colombia. *Microb Drug Resist* 1997;3:147-152.
15. Echaniz-Aviles G, Velázquez-Meza ME, Carnalla-Barajas MN, Soto-Noguerón A, Solórzano-Santos F, Pérez Miravete A, et al. Antimicrobial susceptibilities and capsular types of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolated in children in Mexico City. *Microb Drug Resist* 1997;3:153-157.
16. Hortal M, Algorta G, Bianchi I, Borthagaray G, Cestau I, Camou T, et al. Capsular type distribution and susceptibility to antibiotics of *Streptococcus pneumoniae* clinical strains isolated from Uruguayan children with systemic infections. Pneumococcus study group. *Microb Drug Resist* 1997;3:159-163.
17. Kertesz DA, Di Fabio JL, Brandileone MC, Castañeda E, Echaniz-Aviles G, Heitmann I, et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in Latin American children: results of the Pan American Health Organization surveillance study. *Clin Infect Dis* 1998;26:1355-1361.
18. Benguigui Y. El control de las infecciones respiratorias agudas a nivel local. En: Benguigui Y, ed. Control de las infecciones respiratorias agudas: implementación, seguimiento y evaluación. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 1997. (Serie HCT/AIEPI, No. 6): Pp. 2-34.
19. Sorensen UBS. Typing of pneumococci by using 12 pooled antisera. *J Clin Microbiol* 1993;31: 2097-2100.
20. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: sixth informational supplement. Villanova, Pennsylvania: NCCLS; 1995. (NCCLS document M100-S6).
21. Pan American Health Organization/World Health Organization. Master plan. Development of a conjugated vaccine against *Streptococcus pneumoniae*. HDP/HDR-RVD/92.1, 1992.
22. Robbins JB, Schneerson R, Anderson P, Smith DH. Prevention of systemic infections, especially meningitis, caused by *Haemophilus influenzae* type b. Impact on public health and implications for other polysaccharide-based vaccines. *JAMA* 1996;276:1181-1185.
23. Davies HD, Matlow A, Petric M, Glazier R, Wang EE. Prospective comparative study of viral, bacte-

- rial and atypical organisms identified in pneumonia and bronchiolitis in hospitalized Canadian infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:371-375.
24. O'Dempsey TJ, McArdle T, Ceesay SJ, Banya WA, Demba E, Secka O, et al. Immunization with a pneumococcal capsular polysaccharide vaccine during pregnancy. *Vaccine* 1996;14:963-970.
 25. Kurikka S, Kayhty H, Peltola H, Saarinen L, Eskola J, Makela PH. Neonatal immunization: response to *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Pediatrics* 1995;95:815-822.
 26. Carvalho BTC, Carneiro-Sampaio MM, Solé D, Naspitz C, Leiva LE, Sorensen RU. Transplacental transmission of serotype-specific pneumococcal antibodies in a Brazilian population. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6:50-54.
 27. Weisman LE, Cruess DF, Fischer GW. Opsonic activity of commercially available standard intravenous immunoglobulin preparations. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1122-1125.
 28. Castillo O, Dela Hoz F, de Sánchez M, Leal AL. Vigilancia centinela de IRA de vías bajas por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Ministerio de Salud de Colombia, Instituto Nacional de Salud. Informe Quincenal Epidemiológico Nacional 1997;2:214-216.
 29. Boersma WG, Lowenberg A, Holloway Y, Kutschrutter H, Snijder JA, Koeter GH. Rapid detection of pneumococcal antigen in pleural fluid of patients with community acquired pneumonia. *Thorax* 1993;48:160-162.
 30. Holloway Y, Snijder JA, Boersma WG. Demonstration of circulating pneumococcal immunoglobulin G immune complexes in patients with community-acquired pneumonia by means of an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1993;31:3247-3254.
 31. Korppi M, Koskela M, Jalonen E, Leinonen M. Serologically indicated pneumococcal respiratory infection in children. *Scan J Infect Dis* 1992;24:437-443.
 32. Salo P, Ortvqvist A, Leinonen M. Diagnosis of bacteremic pneumococcal pneumonia by amplification of pneumolysin gene fragment in serum. *J Infect Dis* 1995;171:479-482.
 33. Austrian R. Pneumococcal polysaccharide vaccines. *Rev Infect Dis* 1989;11(supl 3):598-602.
 34. Fedson DS, Musher DM, Eskola J. Pneumococcal vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines* (3a. ed.). Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders; 1998. Pp. 553-607.
 35. Anderson EL, Kennedy DJ, Geldmacher KM, Donnelly J, Mendelman PM. Immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants. *J Pediatr* 1996;128:649-653.
 36. Sniadack DH, Schwartz B, Lipman H, Bogaerts J, Butler JC, Dagan R, et al. Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia: geographic and temporal differences in serotype and serogroup distribution of sterile site isolates from children: implications for vaccine strategies. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:503-510.
 37. Hortal M, Camou T, Palacio R, Dibarboure H, García A. Ten-year review of invasive pneumococcal diseases in children and adults from Uruguay: clinical spectrum, serotypes and antimicrobial resistance. *Int J Infect Dis* 2000;4:91-95.
 38. Coffey TJ, Dowson CG, Daniels M, Zhou J, Martin C, Spratt BG, et al. Horizontal transfer of multiple penicillin-binding protein genes, and capsular biosynthetic genes, in natural populations of *Streptococcus pneumoniae*. *Mol Microbiol* 1991;5:2255-2260.
 39. Obaro SK, Adegbola RA, Banya WA, Greenwood BM. Carriage of pneumococci after pneumococcal vaccination [letter]. *Lancet* 1996;348:271-272.
 40. Russell H, Tharpe JA, Wells DE, White EH, Johnson JE. Monoclonal antibody recognizing a species-specific protein from *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1990;28:2191-2195.
 41. Watson DA, Musher DM, Verhoef J. Pneumococcal virulence factors and host immune responses to them. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:479-490.
 42. Tart RC, McDaniel LS, Ralph BA, Briles DE. Truncated *Streptococcus pneumoniae* PspA molecules elicit cross-protective immunity against pneumococcal challenge in mice. *J Infect Dis* 1996;173:380-386.
 43. Hughes JM, La Montagne JR. Emerging infectious diseases. *J Infect Dis* 1994;170:263-264.
 44. Hortal M. Resistencia bacteriana y su participación en la reemergencia de enfermedades: aspectos microbiológicos. En: *El desafío de las enfermedades emergentes y el SIDA*. Academia Nacional de Medicina; 1998. Pp. 51-54.
 45. Weissenbacher M, Salvatella R, Hortal M. El desafío de las enfermedades emergentes y reemergentes. *Rev Med Uruguay* 1998;14:34-48.
 46. Coffey TJ, Dowson CG, Daniels M, Spratt BG. Genetics and molecular biology of beta-lactam-resistant pneumococci. *Microb Drug Resist* 1995;1:29-34.
 47. Chambers HF. Penicillin-binding protein-mediated resistance in pneumococci and staphylococci. *J Infect Dis* 1999;179(supl 2):S335-S359.
 48. Lee HJ, Park JY, Jang SH, Kim JH, Kim EC, Choi KW. High incidence of resistance to multiple antimicrobials in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from a University hospital in Korea. *Clin Infect Dis* 1995;20:826-835.
 49. Baquero F. Evolving resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae*: a link with long-acting macrolide consumption? *J Chemother* 1999;11(supl 1):35-43.
 50. Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, Ellitt JA, Facklam RR. Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. *JAMA* 1994;271:1831-1835.
 51. Deeks SL, Palacio R, Ruvinsky R, Kertesz DA, Hortal M, Rossi A, et al. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. The *Streptococcus pneumoniae* Working Group. *Pediatrics* 1999;103:409-413.
 52. Tomasz A, Corso A, Severina EP, Echaniz-Aviles G, Brandileone MC, Camou T, et al. Molecular epidemiologic characterization of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* invasive pediatric isolates recovered in six Latin-American countries: an overview. PAHO/Rockefeller University Workshop. Pan American Health Organization. *Microb Drug Resist* 1998;4:195-207.
 53. Lovgren M, Dell'Acqua L, Palacio R, Echaniz-Aviles G, Soto-Nogueron A, Castaneda E, et al. Determination of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in *Streptococcus pneumoniae* by using the E test with Mueller-Hinton agar supplemented with sheep or horse blood may be unreliable. The Pneumococcal Study Group. *J Clin Microbiol* 1999;37:215-217.
 54. World Health Organization/Programme for the control of acute respiratory infections. Interim Programme Report 1992. Geneva: WHO; 1993. (Document WHO/ARI/93.25).
 55. Coffey TJ, Enright MC, Daniels M, Morona JK, Morona R, Hryniewicz W, et al. Recombinational exchanges at the capsular polysaccharide biosynthetic locus lead to frequent serotype changes among natural isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Mol Microbiol* 1998;27:73-83.
 56. Nesin M, Ramirez M, Tomasz A. Capsular transformation of a multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in vivo. *J Infect Dis* 1998;177: 707-713.
 57. Hortal M, Mogdasy MC, Russi JC. Etiology of pneumonia in children [letter]. *Clin Infect Dis* 1992;14:617.
 58. Anonymous. Surveillance for penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*, New York City, 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:297-299.
 59. Kristinsson KG. Effect of antimicrobial use and other risk factors on antimicrobial resistance in pneumococci. *Microb Drug Resist* 1997;3:117-123.

Manuscrito recibido el 28 de enero de 1999 y aceptado para publicación, tras revisión, el 8 de febrero de 2000

Impact of *Streptococcus pneumoniae* in pneumonias of Latin American children

ABSTRACT

Community-acquired pneumonia is one of the leading causes of infant morbidity and mortality. Studies conducted in developing countries indicate that the most serious symptoms of pneumonia are associated with bacterial causes, mainly *Streptococcus pneumoniae*, followed by *Haemophilus influenzae* type b. Managing those infections in children under two years of age is hindered by the lack of appropriate vaccines and by the decreased susceptibility of *S. pneumoniae* to penicillin and other antibiotics. In 1993, at the initiative of the Regional System for Vaccines of the Pan American Health Organization, and with funding from the Canadian International Development Agency, a study was designed to identify the *S. pneumoniae* capsular types that cause invasive disease in Latin American children under 5 years of age. The objective of the study was to determine the ideal composition of a conjugate vaccine that could be used in Latin America, and the penicillin susceptibility of the *S. pneumoniae* isolates. The initiative was undertaken in Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Mexico, and Uruguay. This report analyzes the information that the participating countries generated on pneumococcal pneumonia. A total of 3 393 children were found with systemic *S. pneumoniae* infections, of which 1 578 corresponded to pneumonias. The analysis focused on 1 409 cases of pneumonia in Argentina, Brazil, Colombia, Mexico, and Uruguay. Of the children, 63.8% of them were under two years of age. Twelve prevalent capsular types were identified, of which serotypes 14, 5, and 1 were the three most common in the majority of the countries. At the beginning of the study the highest level of penicillin resistance was found in Mexico (47.0%), and the lowest in Colombia (12.1%). Over the 1993–1998 period, resistance to penicillin increased in the five countries. Penicillin resistance was associated with a small number of capsular serotypes, mainly 14 and 23F. The first of those serotypes was resistant to penicillin and to trimethoprim-sulfamethoxazole, and the second was multiresistant. The frequency of resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole was high in all of the countries; Argentina had the highest level, 58.0%. A decrease in susceptibility to chloramphenicol was uncommon, except in Colombia, where there was a resistance level of 23.4%. Resistance to erythromycin was low in all the countries, and all the isolates were susceptible to vancomycin.
