

## **INFECCIÓN BACTERIANA DE LAS VIAS RESPIRATORIAS EN PEDIATRÍA RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS Y USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS EN EL AÑO 2.002.**

José M<sup>a</sup> García-Arenzana. Servicio de Microbiología. Hospital Donostia. San Sebastián.

**INTRODUCCIÓN.** Actualmente uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo según la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) es la elevada prevalencia de bacterias causantes de enfermedades en humanos, que son resistentes a los antibióticos, tanto en infecciones adquiridas en la comunidad, como en las intrahospitalarias.

Según datos de la Sección de Pediatría Extrahospitalaria de la Sociedad Española de Pediatría, el 64,7% de las consultas pediátricas extrahospitalarias están motivadas por una enfermedad infecciosa y en cerca del 70% de los casos se trata de una infección respiratoria.

La mayor parte de las prescripciones de antibióticos en la población general y especialmente en la pediátrica son debidas a infecciones de las vías respiratorias. En U.S.A. se estima que aproximadamente las tres cuartas partes de las prescripciones de antibióticos en pediatría extrahospitalarias, son para las cinco entidades siguientes:

1. Otitis media
2. Sinusitis
3. Tos/Bronquitis
4. Faringitis
5. Infecciones inespecíficas del tracto respiratorio superior (resfriado común)

A la hora de plantear el tratamiento de uno de los citados episodios hay que basarse sobre todo en datos clínicos y si es posible también en datos epidemiológicos. Si se pueden esperar los resultados de los cultivos microbiológicos, el tratamiento será sin duda más acertado, puesto que nos ayudarán a decidir si se administra un antibiótico o no y en su caso qué antibiótico y a qué dosis será lo más adecuado, pero por otra parte ello nos obliga a esperar al menos 24 horas (generalmente 48 horas). Por tanto el tratamiento será con frecuencia empírico y deberá basarse en los datos de prevalencia de las resistencias antibióticas en cada región. Dichos datos deben ser actualizados periódicamente.

Los niños tratados con un antibiótico tienen un riesgo mayor de convertirse en portadores de bacterias resistentes y especialmente de *Streptococcus pneumoniae* y de *Haemophilus influenzae*. Por ello especialmente y también por otros motivos como evitar consecuencias no deseadas del tratamiento antibiótico (alergias, diarreas, sobreinfecciones, etc...) es preciso tener en cuenta que en algunas de las enfermedades citadas, como en el resfriado común o la tos no está indicado el tratamiento antibiótico y en el resto no siempre está indicado, ya que son infecciones con un elevado índice de curación espontánea. Por otra parte, también hay que tener en cuenta que algunas de las citadas enfermedades pueden causar complicaciones importantes (aunque excepcionales) si no se tratan con antibióticos, como es el caso de la fiebre reumática en la faringoamigdalitis por Estreptococo del grupo A (*Streptococcus pyogenes*), la mastoiditis en el caso de la otitis media por *Streptococcus pneumoniae* (Neumococo) o el absceso cerebral en la Sinusitis.

Los datos que a continuación voy a referir son los datos de prevalencia y de resistencia antibiótica en Gipuzkoa en los últimos años, de los principales patógenos bacterianos de las vías respiratorias altas y bajas. No voy a citar datos de bacterias que tienen poca relevancia desde el punto de vista de una prevalencia muy baja sobre todo en Pediatría (*Legionella pneumophila*), o bien porque se van a tratar hoy mismo en otra mesa redonda (*Mycobacterium tuberculosis*) o porque no presentan el problema de las resistencias antibióticas (*Bordetella pertusis* o bacterias atípicas como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* o *Coxiella burnetii*).

Las bacterias de las que voy a referir nuestros datos son: en primer lugar de *Streptococcus pneumoniae* (Neumococo), por su importancia tanto cuantitativa como cualitativa como primer causante de infecciones respiratorias de las vías bajas (neumonía adquirida en la comunidad) de las altas (otitis media, sinusitis aguda) y como responsable de infecciones invasivas que pueden ser graves (bacteriemia y meningitis); en segundo lugar *Haemophilus influenzae*, muy frecuente en infecciones de las vías respiratorias altas (otitis, sinusitis) y mucho menos de las bajas (neumonías, bronquitis); en tercer lugar de *Streptococcus pyogenes* (grupo A) bacteria muy prevalente en faringoamigdalitis aguda y además causante en ocasiones de escarlatina, erisipela y otras manifestaciones clínicas. Finalmente presentaré algunos datos sobre *Moraxella catarrhalis* y de la prevalencia en Gipuzkoa de los principales patógenos bacterianos meníngeos.

### **STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE**

Es la causa más frecuente de otitis media, de bacteriemia (muchas veces sin foco –bacteriemia oculta-) y de neumonía adquirida en la comunidad (al menos en los mayores de 5 años) y también es frecuente en sinusitis y conjuntivitis.

Se conocen 90 serotipos distintos de Neumococo, en base al polisacárido de su cápsula, por tanto las posibilidades de reinfección por neumococo son muy numerosas, al ser independiente la inmunidad que produce cada serotipo. Los serotipos asociados a infecciones graves en pediatría de todas formas no pasan de ser alrededor de una decena.

Los neumococos tienen como reservorio el ser humano y causan con frecuencia infección asintomática (estado de portador) del tracto respiratorio superior, que es especialmente frecuente en la edad pediátrica (mayor en los niños más pequeños, sobre todo si acuden a guarderías) y en las épocas frías del año. El contagio se produce por contacto persona a persona a través de gotitas respiratorias, manos y objetos compartidos y es especialmente eficaz en las guarderías. Durante el mes posterior a la primoinfección por un nuevo serotipo de neumococo, alrededor del 15% de los niños más pequeños desarrollarán una enfermedad (sobre todo otitis media), en el resto la infección pasará de forma subclínica. El desencadenante de la enfermedad con frecuencia será una infección viral previa o concomitante.

En cuanto al **diagnóstico** de una infección neumocócica, se realiza sobre todo por cultivo de las secreciones del foco supurativo. La muestra debe de ser de buena calidad y se deben excluir los frotis de secreciones o de mucosas, ya que no se puede excluir en caso de crecimiento de neumococo, que se trate de un portador. Las muestras más adecuadas son la punción timpánica en caso de otitis media (el frotis ótico sirve si el resultado es positivo, pero no excluye si es negativo), la punción sinusal en caso de sinusitis, el hemocultivo en caso de fiebre (siempre valorable) tanto en caso de neumonía como de fiebre sin foco y las secreciones bronquiales de buena calidad (aspirado traqueal, broncoaspirado, líquido pleural, o similar).

No existen datos suficientes para valorar en pacientes pediátricos como prueba indirecta de bacteriemia o de neumonía neumocócicas, una prueba rápida como es la detección de antígeno de neumococo soluble en orina, aunque los datos preliminares parece que apuntan a que se trata de una prueba más sensible que específica, es decir que presenta más falsos positivos que falsos negativos.

En cuanto a la **resistencia antibiótica** del Neumococo, hay que tener ante todo en cuenta que la resistencia a Penicilina, sobre todo se trata de una susceptibilidad disminuída, es decir de una resistencia en general de bajo nivel, que no suele suponer un fracaso terapéutico si se utilizan los antibióticos betalactámicos adecuados y a las dosis correctas. Si se trata de una infección grave como neumonía o bacteriemia, una cefalosporina parenteral de 3ª generación (Ceftriaxona o Cefotaxima) nos da seguridad de llegar adecuadamente al foco de infección, ya que la resistencia a cefotaxima en los neumococos aislados en pediatría en los dos últimos años es de solo el 2% y además es una resistencia parcial (intermedia o de bajo nivel). Únicamente en caso de aislarse el neumococo en el líquido cefalorraquídeo el porcentaje de resistencias es de 18,5%, lo que obliga a dar dosis muy elevadas (300 mgr/kg/día o superior) en caso de meningitis. Si se trata de una infección más leve como otitis, sinusitis o incluso neumonía sin criterios clínicos de ingreso en el hospital, el antibiótico más seguro por vía oral es la Amoxicilina a dosis altas (80 mgr/kg/día) repartido en tres tomas. Una dosis normal (40 mgr/kg/día) sería suficiente en caso de que el neumococo fuese sensible a la Penicilina, pero dado que el número de neumococos con susceptibilidad disminuída es elevado (resistencia global a las penicilinas de alrededor del 40% y del 10% de resistencia de alto nivel) las dosis elevadas son más recomendables.

Se desaconseja el uso empírico de otros antibióticos no betalactámicos, ya que presentan unas cifras de resistencia mayores y sobre todo porque son resistencias casi siempre de alto nivel, que no puede superarse subiendo la dosis de antibiótico administrada. La resistencia de los neumococos a los macrólidos (que en el 90% de los casos es resistencia cruzada para todos ellos, incluyendo Claritromicina y Azitromicina) en pediatría es de 43,4% en los años 2000-2001. Otro tanto se puede decir del Cotrimoxazol (Trimetoprim-Sulfametoxazol) que además de su mediocre actividad intrínseca frente a los estreptococos en general (incluídos los neumococos) presenta unas cifras de resistencia de 47,8%.

En cuanto a otras alternativas, la Clindamicina tiene cifras de resistencia similares a las de los macrólidos y las resistencias a la Tetraciclina son de 41,5%. Las nuevas fluoroquinolonas (Levofloxacino y Moxifloxacino) son alternativas útiles (% de resistencia menor al 5%) pero no recomendadas en niños pequeños, porque pueden causar artralgias y tendinitis.

Por tanto para tratar empíricamente una infección neumocócica no hay nada mejor que un betalactámico a dosis elevadas, o bien a dosis normales si se trata de un niño mayor de 3 años y que no ha recibido ningún tratamiento antibiótico recientemente, ni ha estado ingresado en un hospital en los tres meses previos, ni se trata de una infección recidivante, ya que con esas condiciones se reduce bastante la posibilidad de infección por neumococos resistentes.

### **HAEMOPHILUS INFLUENZAE**

Es una bacteria que causa con mucha frecuencia infecciones de las vías respiratorias, sobre todo de las altas (otitis media, sinusitis, conjuntivitis) y con mucha menor frecuencia neumonía, bacteriemia, meningitis y epiglotitis, ya que las infecciones invasivas se han conseguido casi erradicar desde la utilización masiva de la vacuna

contra el *Haemophilus influenzae* B (HIB) en el calendario vacunal de la comunidad Autónoma Vasca desde el año 1996. Desde entonces prácticamente todos los aislamientos de *Haemophilus influenzae* que realizamos en el Servicio de Microbiología son de cepas no capsuladas, lo que conviene tener en cuenta de cara a la utilización de antibióticos, ya que las cepas no capsuladas son mucho menos virulentas y casi incapaces en la práctica de producir infecciones graves, a no ser que existan factores predisponentes (inmunodeficiencias, fistula craneal,...).

El reservorio y el mecanismo de transmisión son similares a lo descrito para *Streptococcus pneumoniae* y las cifras de colonización asintomática por *Haemophilus influenzae* no capsulados incluso superior (60% o mayor).

El **diagnóstico** de una infección causada por *Haemophilus influenzae* solamente se puede realizar mediante cultivo de las secreciones del foco supurativo. Se debe tener en cuenta las mismas salvedades que las mencionadas para el neumococo, es decir que la muestra debe de ser de buena calidad y se debe de excluir los frotis de secreciones o de mucosas, ya que no se puede excluir en caso de crecimiento de neumococo, que se trate de un portador. Las muestras adecuadas son la punción timpánica en caso de otitis media, la punción sinusal en caso de sinusitis, el hemocultivo en caso de fiebre (siempre valorable), tanto si se trata de neumonía como de fiebre sin foco y las secreciones bronquiales de buena calidad (aspirado traqueal, broncoaspirado, líquido pleural, o similar).

La detección rápida de antígenos capsulares solubles en suero o en orina no son útiles debido a su escasa especificidad, pero tampoco necesarios dada la escasa prevalencia de infección por cepas capsuladas desde la generalización de la vacunación de HIB.

En cuanto a la **resistencia antibiótica**, el único dato que hay que tener en cuenta a la hora de tratar empíricamente una infección supuestamente causada por *Haemophilus influenzae*, es el del porcentaje de cepas productoras de betalactamasa. En nuestro medio esa cifra es del 20% en los dos últimos años. Todos los aislamientos son sensibles a las cefalosporinas de 3ª generación (ceftriaxona y cefotaxima) que será el tratamiento de elección en caso de infección grave como meningitis o neumonía. El 80% de los aislamientos son sensibles a la Amoxicilina y el 20% restante (las cepas productoras de betalactamasa) necesitarán de la adición del ácido clavulánico para inhibir la betalactamasa. Prácticamente todas las cepas son sensibles a los nuevos macrólidos (Claritromicina y Azitromicina) pero con una sensibilidad (y eficacia clínica) inferior a las de los antibióticos betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas). Al igual que con *Streptococcus pneumoniae*, existen pocos *H. influenzae* resistentes a las nuevas fluoroquinolonas (Levofloxacino y Moxifloxacino), por lo que son alternativas útiles, pero a causa de su posible toxicidad, solo en los niños mayores de 8 años.

### **STREPTOCOCCUS PYOGENES**

*Streptococcus pyogenes* o Estreptococo beta hemolítico del grupo A (EGA) es una bacteria muy prevalente en faringoamigdalitis aguda, especialmente en niños en edad escolar y adolescentes, que es capaz de causar (aunque excepcionalmente) complicaciones no supurativas graves (fiebre reumática y glomerulonefritis especialmente). Con bastante frecuencia además de faringoamigdalitis puede cursar con escarlatina y con menor frecuencia el EGA causa infecciones dérmicas (erisipela, impétigo, celulitis perianal, infección de heridas quirúrgicas, sobreinfección de

varicela,...) que excepcionalmente pueden cursar con miositis o con fascitis necrotizante.

La transmisión del EGA es por contacto directo con personas infectadas que en general tienen faringitis. Pueden darse brotes en ambientes de hacinamiento o en guarderías y excepcionalmente pueden ser transmitidos por los alimentos. El estado de portador de EGA es posible en un pequeño porcentaje de la población sana, pero ello no es epidemiológicamente relevante.

El **diagnóstico** se realiza por cultivo de la zona afectada, normalmente frotis faringoamigdalares o de lesiones dérmicas. Es posible detectar de forma rápida (en unos 20 minutos) a partir de muestras faríngeas, antígenos de EGA mediante equipos comerciales. Son pruebas muy específicas (sin falsos positivos), pero menos sensibles, es decir que un resultado positivo en general es confirmatorio de infección por EGA, pero un resultado negativo no descarta que se trate de una infección por EGA, ya que la sensibilidad de la prueba depende de la calidad de la muestra obtenida y de la técnica realizada, pero en general es de alrededor del 80%.

Nosotros recomendamos realizar cultivo faríngeo ante toda faringitis con sospecha de infección por EGA, ya que se trata de una prueba rápida (en general 24 horas), barata, muy sensible y específica y que además nos permite aislar y estudiar la cepa circulante de EGA en cuanto a sus características antigénicas y a su susceptibilidad antibiótica, cosa que no resulta posible si se realiza el diagnóstico solamente mediante la prueba rápida. Ésta última estaría más bien indicada en caso de carecer de accesibilidad a un laboratorio (pueblos alejados) o en medicina privada.

En cuanto al **tratamiento**, en general se asume que aunque el índice de curación espontánea es alto, el riesgo de complicaciones (sobre todo de fiebre reumática) obliga a tratar con antibióticos todo episodio sintomático de faringoamigdalitis estreptocócica. No se han descrito en todo el mundo aislamientos de *Streptococcus pyogenes* resistentes a las penicilinas. El tratamiento clásico es con una Penicilina durante diez días, que puede ser Penicilina V, Penicilina Benzatina o Amoxicilina. La dosis de Penicilina V oral es de 250-500 mgr. según la edad del niño de 2 a 3 veces al día. La de Penicilina Benzatina intramuscular es de una sola dosis de 600.000 unidades en menores de 27 kg. y de 1.200.000, en mayores de ese peso. En cuanto a la Amoxicilina, aunque hay datos, todavía preliminares, que afirman que una sola dosis al día puede ser válida, nosotros recomendamos 40 mgr./kg./día dividido **en dos dosis** (la dosificación en dos dosis solo sirve para el estreptococo del grupo A, con las demás bacterias debe ser en tres dosis). Si se trata de alérgicos a las penicilinas, el tratamiento empírico de elección será un macrólidos de 16 átomos de Carbono (Midecamicina, Espiramicina o Josamicina) o bien Clidamicina, ya que en nuestro medio el porcentaje de *Streptococcus pyogenes* resistentes a los macrólidos de 14 (Eritromicina, Claritromicina) o de 15 átomos de Carbono (Azitromicina) es superior al 15% en los dos últimos años (en el año 1995 llegó a ser del 35%).

No hay una única opinión entre los expertos acerca de la actitud terapéutica a adoptar ante infecciones recidivantes por EGA, en pacientes que recaen pocos días después de los diez de un tratamiento antibiótico clásico. Además de ser prudente una consulta con un especialista de O.R.L., unos opinan que se deben tratar con Amoxicilina+Acido clavulánico, otros que con cefalosporinas orales, otros que con Clindamicina y algunos opinan que se pueden administrar dos días de Rifampicina al final de cualquier tanda de diez días con alguno de los antibióticos clásicos.

## MORAXELLA CATARRHALIS

*Moraxella* (antigua *Branhamella*) *catarrhalis* es una bacteria gramnegativa, menos importante que las anteriormente citadas, tanto desde el punto de vista cuantitativo, ya que es el tercero en discordia en las otitis o sinusitis, pero a mucha distancia de *Streptococcus pneumoniae* y de *Haemophilus influenzae*, como desde el punto de vista cualitativo ya que es una bacteria incapaz de causar infecciones invasivas (bacteriemia o meningitis) ni complicaciones graves.

Desde el punto de vista terapéutico hay que considerar que para tratar con éxito una infección por ésta bacteria habría que añadir ácido clavulánico a la Amoxicilina, ya que más del 80% de los aislamientos son productores de betalactamasa. En cuanto al resto de antibióticos alternativos, son muy eficaces las cefalosporinas orales de 2ª o 3ª generación, las fluoroquinolonas, los macrólidos o el cotrimoxazol.

### CONCLUSIONES

1. Las **faringoamigdalitis estreptocócicas** se tratarán con dosis habituales de una penicilina (Penicilina V o Amoxicilina) por vía oral durante 10 días, pudiendo administrarse la Penicilina V cada 8 horas, la Amoxicilina cada 12 horas, o bien con una inyección intramuscular de Penicilina Benzatina. En caso de alergia a las penicilinas se utilizará un macrólido de 16 átomos de carbono (Miacamicina, Josamicina o Espiramicina)
2. Los tratamientos antibióticos posibles para las **otitis medias** y sinusitis agudas son en orden de preferencia:
  - a) no administrar antibióticos sino tratamiento sintomático y evaluar a las 24-48 horas (muchas evolucionarán a curación)
  - b) Amoxicilina sola a dosis de 40-80 mg/kg/día repartida en tres dosis, durante 5 días en niños mayores de dos años y diez días en los menores
  - c) Amoxicilina + Acido clavulánico a dosis elevadas de Amoxicilina (80 mg/kg/día), ya que con ello cubrimos las posibilidades de los neumococos (incluidos los resistentes a penicilinas) y los *Haemophilus influenzae* incluídos los productores de betalactamasa. Esta pauta es preferible dejarla como 1ª elección, para los niños más pequeños (< 2 años), especialmente si se trata de otitis recidivantes.
  - d) Ceftriaxona intramuscular, una sola dosis de 50 mg./kg. (dosis máxima de 1 gramo), en algún estudio fue tan eficaz como las pautas largas anteriores. Con las pautas c) y d) también quedan cubiertos otros patógenos menos frecuentes como es el caso de *Moraxella catarrhalis*.Son preferibles las pautas a) o b), y dejar la c) o la d) para casos recidivantes o formas clínicamente graves.
3. Para tratar una infección por **bacterias atípicas** que ocurren principalmente en niños mayores, sobre todo si se trata de neumonías atípicas que suelen estar causadas por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* o *psitaci* o *Coxiella burneti*, elegiremos un macrólido.
4. Las **infecciones virales** no se deben tratar con antivirales específicos salvo las bronquiolitis graves en lactantes que se tratan en el hospital con Rivabirina en aerosol.
5. En la medida de lo posible, desde el punto de vista del precio y sobre todo de la ecología microbiana, evitar usar cefalosporinas orales, especialmente las de 3ª generación (como Cefixima), ya que son menos eficaces que otros antibióticos

frente a neumococo (el principal patógeno de las vías respiratorias) y además son especialmente peligrosas a la hora de seleccionar bacterias resistentes entre la flora microbiana de la persona tratada.

### **MENINGITIS BACTERIANAS EN PEDIATRÍA**

En la siguiente tabla se muestra el número de aislamientos de bacterias causantes de meningitis ocurridos en la población pediátrica (0-14 años) durante la última década en Gipuzkoa, agrupados en periodos bianuales. Se incluyen todos los casos en los que se aisló la bacteria en L.C.R. o bien en hemocultivo en niños con clínica de meningitis y con pleocitosis en el L.C.R.

<u>Años</u>	<u>Meningococo</u>	<u>H.Influenzae B</u>	<u>Neumococo</u>	<u>S. agalactiae</u>
1992-93	40	3	2	1
1994-95	39	5	7	0
1996-97	28	7	1	0
1998-99	33	1	0	0
2000-01	24	1	0	0

Resulta destacable de los datos de la tabla:

1. En los últimos 8 años (desde 1993 fecha del último aislamiento), no se ha aislado ningún *Streptococcus agalactiae* (EGB) en el L.C.R. en neonatos, fruto sin duda de la adecuada política de detección de la bacteria en las embarazadas (en la semana 36) y la consecuente profilaxis intraparto de las colonizadas. Las bacteriemias por EGB detectadas en neonatos han descendido en Gipuzkoa, desde unos 9 casos por año a los 2-3 casos actuales.
2. Desde el año 1997 no hemos detectado ninguna meningitis por *H. Influenzae B*. El último caso detectado fue a principios de 1996, cuando comenzaba la campaña de vacunación general en calendario vacunal frente a dicha bacteria.
3. La incidencia de **meningitis neumocócica** en pediatría en Gipuzkoa es baja: 1,7 episodios/año por cada 100.000 niños menores de 15 años, 4,4 en menores de cinco años y 8,7 en menores de dos años. En los cuatro últimos años (1998-2001) solo hemos diagnosticado en 2 ocasiones meningitis neumocócicas en pediatría en Gipuzkoa.
4. La incidencia de **meningitis meningocócica** en pediatría es con diferencia la más elevada, debido en parte a la ausencia de vacuna frente al serogrupo B y también a la menor eficacia de la vacuna frente al serogrupo C, al menos en comparación con otras vacunas.