



## Cartas al Director

***Streptococcus pneumoniae*: un patógeno poco habitual en la sepsis neonatal de transmisión vertical*****Streptococcus pneumoniae*: An Unusual Pathogen in Neonatal Sepsis of Vertical Transmission**

Sr. Director:

*Streptococcus pneumoniae* (neumococo) es uno de los microorganismos con mayor morbilidad en la edad pediátrica, sobre todo en relación con el aparato respiratorio (en forma de neumonía) y como foco de infección del área otorrinolaringológica (otitis). La complicación más grave de la infección por neumococo es la enfermedad invasiva neumocócica, ya sea en forma de sepsis o de meningitis. En el periodo neonatal estas formas de presentación de infección neumocócica (ya sea en forma de neumonía, sepsis o meningitis) son relativamente infrecuentes pero están relacionadas con una alta morbilidad y mortalidad.

En el periodo neonatal la sepsis neumocócica puede tener un origen precoz o tardío. La forma de transmisión del germen en estos casos no está clara, y se describen 2 formas posibles: vertical por colonización vaginal del neumococo y horizontal a causa de infecciones locales o infecciones por serogrupos no vacunables.

Se presenta un caso de infección neonatal precoz por transmisión vertical de *S. pneumoniae*.

Neonato de 2 días de vida, recién nacido a término con peso adecuado a su edad gestacional, sin antecedentes obstétricos de interés (rotura de bolsa espontánea y menos de 8 h previas al parto con líquido claro, cultivo del exudado vaginorrectal para *Streptococcus agalactiae* [SGB] negativo, infección antigua por toxoplasma, VHB negativo, infección rubeola pasada) que ingresa en la unidad de neonatología por llanto, irritabilidad y quejido importante.

Exploración física al ingreso: regular estado general, aspecto de enfermedad, llanto continuo. Auscultación pulmonar: hipoventilación global con roncus dispersos. Quejido constante audible sin fonendoscopia. Auscultación cardíaca normal. Resto de la exploración por aparatos sin hallazgos significativos.

Durante las primeras horas de su ingreso presenta un empeoramiento del estado general con taquipnea y aumento del quejido, comenzando con fiebre de hasta 38,6 °C.

El hemograma muestra 6.800 leucocitos por microlitro con desviación izquierda (1% metamielocitos y 6% cayados) con índice infeccioso de 0,2. Resto de la serie blanca, roja y plaquetas normales. Coagulación normal. Bioquímica sanguínea: sodio 129 mEq/l, proteína C reactiva 384 mg/l y procalcitonina 0,22 ng/ml. Líquido cefalorraquídeo (LCR) con citoquímica normal. Sistemático de orina negativo. Además se extraen muestras de sangre, LCR y orina para sus respectivos cultivos.

Radiografía de tórax: infiltrado intersticial bilateral con menor aireación de pulmón derecho en el que se aprecia imagen de infiltrado alveolar de localización retrocardíaca derecha.

Se inicia antibioterapia empírica intravenosa con ampicilina y gentamicina, antitérmicos y sueroterapia.

El tercer día de ingreso se reciben resultados de cultivos, siendo negativos tanto el de orina como el de LCR, y positivo el de sangre a *S. pneumoniae*, modificándose el tratamiento antibiótico a cefotaxima según antibiograma.

Tras recibir el resultado del hemocultivo y no encontrar un ambiente epidemiológico compatible con el cuadro, se decide realizar nuevo cultivo vaginal a la madre, dando positivo 5 días después a *S. pneumoniae*.

Es dado de alta 15 días después tras completar tratamiento antibiótico, con exploración física dentro de la normalidad y diagnóstico de sepsis neonatal precoz por *S. pneumoniae*.

En la actualidad, según el estudio del Grupo de Hospitales Castrillo, el SGB es el agente etiológico que con más frecuencia provoca sepsis de transmisión vertical (33,3%), seguido de *Escherichia coli* (32,3%) y de *Listeria monocytogenes* (7,1%), no registrándose la incidencia del *S. pneumoniae* dada su menor relevancia<sup>1</sup>. Estudios en Estados Unidos indican una incidencia del 1-10% de todas las sepsis neonatales<sup>2</sup>.

*S. pneumoniae* no forma parte de la flora vaginal habitual y se estima que la incidencia de la colonización en las gestantes es excepcional (0,03-0,75% de los casos)<sup>3</sup>. Las estrategias para la prevención y el tratamiento del SGB también son efectivas para las infecciones provocadas por *S. pneumoniae*.

En España hay publicados 16 casos de enfermedad neumocócica neonatal<sup>4-6</sup>: 14 en forma de sepsis precoz<sup>4-6</sup> y 2 en forma tardía<sup>6</sup>. Este caso quedaría encuadrado en la forma precoz de la enfermedad.

La administración de la vacuna antineumocócica heptavalente durante los últimos años, y más recientemente la 10 y 13 valentes (donde se incluyen los serotipos 7F, 3 y 6A, que son causa importante de enfermedad neumocócica invasiva a nivel mundial), ha disminuido aún más la transmisión de las enfermedades por neumococo en la población general (de 50-100 a 9 casos por cada 100.000 personas) y, por consiguiente, ha disminuido la incidencia de la enfermedad invasiva neonatal por neumococo.

Actuaciones como la administración de la vacuna durante el tercer trimestre de gestación podrían ser una medida a seguir en el futuro, aunque no hay estudios lo suficientemente concluyentes en la actualidad como para confirmarlo<sup>1</sup>.

**Bibliografía**

1. Datos del Grupo Hospitales Castrillo correspondientes al año 2009 (datos no publicados).
2. Hoffman JA, Mason EO, Schutze GE, Tan TQ, Barson WJ, Givner LB, et al. *Streptococcus pneumoniae* infections in the neonate. *Pediatrics*. 2003;112:1095-102.

3. Sallam A, Paes B. *Streptococcus pneumoniae*: an old bug with significant maternal-newborn implications. *Am J Perinatol*. 2004;21:491-5.
4. López de Heredia J, Coto A, Castro C, Jaquotot R, Gutiérrez C. Infección neonatal precoz por neumococo. *An Pediatr (Barc)*. 1981;6:416-20.
5. Balliu Badía PR, Reina Prieto J, Armillas Oliveros JC, Moreno Galdó A, Borrell Solé N, Simonet Salas JM. Sepsis neonatal por *Streptococcus pneumoniae*. Presentación de dos casos. *An Pediatr (Barc)*. 1992;36:145-7.
6. De Alba Romero C, Ramos Amador JT, Gómez del Castillo E. El neumococo: ¿un germen nuevo en el recién nacido? *An Pediatr (Barc)*. 2001;54:390-3.

Carlos Hermoso Torregrosa\*, Manuel Carrasco Zalvide y María Teresa Ferrer Castillo

Servicio de Pediatría, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carloshermoso2@hotmail.com

(C. Hermoso Torregrosa).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2012.03.010>

## Potencial papel de racecadotril en el tratamiento de la diarrea asociada a roflumilast

### *The Potential Role of Racecadotril in the Treatment of Diarrhea Associated With Roflumilast*

Sr. Director:

Roflumilast es un nuevo inhibidor de la fosfodiesterasa-4 (PDE4) que se comercializa para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La enzima PDE4 hidroliza e inactiva selectivamente el monofosfato de adenosina cíclico (AMPC). Esta inhibición aumenta los niveles celulares de AMPC reduciendo la mayoría de los procesos pro-inflamatorios y de remodelación dependientes de estas células<sup>1</sup>.

Un reciente análisis agrupado ha demostrado que roflumilast se puede utilizar para reducir las exacerbaciones y mejorar la disnea y la función pulmonar en pacientes con EPOC que reciben concomitantemente tratamiento con  $\beta_2$  agonistas de acción prolongada (LABA) sin aumentar los efectos adversos<sup>2</sup>. En este trabajo, la distribución de los efectos adversos fue similar en pacientes con o sin tratamiento concomitante con LABA. Sin embargo, el trabajo muestra una asociación entre el uso de roflumilast y la aparición de diarrea con una incidencia entre el 7,7 y el 9,1%. Aunque la mediana de duración de este episodio adverso es de 11-12 días<sup>3</sup>, la intensidad de la diarrea debe ser evaluada en cada caso a fin de decidir si se debe o no mantener el tratamiento. Debido a la naturaleza temporal de este efecto adverso y los beneficios del uso de roflumilast, es posible que algunos casos se beneficien de recibir tratamiento para la diarrea. En este sentido, el mecanismo de acción de esta diarrea se ha asociado a mayores niveles de cAMP en las células epiteliales intestinales, de manera que este aumento produce un desequilibrio entre las concentraciones de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  que a su vez promueven la hipersecreción intestinal.

Racecadotril es un potente inhibidor selectivo de la encefalinas que es activo por vía oral. La encefalinas es una enzima responsable de la degradación de las encefalinas que es abundante en las vellosidades intestinales, donde tiene lugar el intercambio de electrolitos. Curiosamente, las encefalinas tienen acciones antisecretoras en el intestino a través de la inhibición de la producción de AMPC. En este sentido, racecadotril actúa rápidamente para resolver la diarrea aguda y tiene una incidencia de efectos adversos que es similar a placebo<sup>4</sup> sin la inducción de la proliferación bacteriana<sup>5</sup>. A diferencia de los opiáceos, este fármaco no tiene efectos secundarios centrales o periféricos, como la depresión respiratoria o la inhibición del tránsito intestinal.

Los efectos antidiarreicos de racecadotril se han investigado en numerosos ensayos tanto en la diarrea aguda y como en la crónica, en adultos y en niños, encontrándose un buen perfil de eficacia/seguridad con un tiempo de inicio de acción rápido, en las primeras 24 h. La dosis para adultos es una cápsula de 100 mg inicialmente seguida de una cápsula 3 veces al día preferentemente antes de las comidas. El tratamiento no debe durar más de 7 días.

Debido a su mecanismo de acción, es plausible plantear la hipótesis de que racecadotril puede actuar sobre la diarrea inducida por roflumilast al contrarrestar sus efectos sobre los niveles celulares de AMPC. Desafortunadamente, hasta la fecha no disponemos de ensayos clínicos que aborden la eficacia y la seguridad de este medicamento para tratar esta potencial nueva indicación clínica y, que sepamos, no existe ninguno en marcha (clinicaltrials.gov). Con la presente carta, nos gustaría aumentar el interés por este potencial efecto y fomentar la realización de ensayos clínicos que investiguen el uso de racecadotril en el tratamiento de la diarrea asociada a roflumilast.

### Bibliografía

1. Hatzelmann A, Morcillo EJ, Lungarella G, Adnot S, Sanjar S, Beume R, et al. The preclinical pharmacology of roflumilast – a selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23:235-56.
2. Bateman ED, Rabe KF, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Bredenbroeker D, et al. Roflumilast with long-acting  $\beta_2$ -agonists for COPD: influence of exacerbation history. *Eur Respir J*. 2011;38:553-60.
3. Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenbroeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:154-61.
4. Hamza H, Ben Khalifa H, Baumer P, Berard H, Lecomte JM. Racecadotril versus placebo in the treatment of acute diarrhoea in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13 Suppl 6:15-9.
5. Duval-Iflah Y, Berard H, Baumer P, Guillaume P, Raibaud P, Joulin Y, et al. Effects of racecadotril and loperamide on bacterial proliferation and on the central nervous system of the newborn gnotobiotic piglet. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13 Suppl 6:9-14.

Jose Luis López-Campos\*, César Gutiérrez y Carmen Calero

Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España  
CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES)

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lcampos@separ.es (J.L. López-Campos).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2012.03.002>