



Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo  
Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas  
"Dr. Ignacio Chávez"



Memoria de tesis

***“Epidemiología de Enfermedad neumocócica invasiva  
en pacientes atendidos en el Hospital Infantil de Morelia  
de 2008 a Julio 2017”***

Que presenta:

Liuba María Pimentel Roiz

Para obtener el grado de:

Especialista en Pediatría Médica

Dirección de tesis:

Médico Infectólogo Pediatra  
Jorge Alejandro Vázquez Narvaez

Maestro En Investigación En Salud Pública  
José Luis Martínez Toledo

Morelia, Michoacán.  
México, Marzo  
2018

**DEDICADO**

*A mi familia.*

## **AGRADECIMIENTO**

*Agradezco al Dr. Jorge Alejandro Vázquez Narváez, por su dedicación y apoyo en la realización de esta tesis.*

*A la Q.F.B. Cecilia García Ruiz de Chávez, jefa del Laboratorio de Microbiología y especialmente a mi querida amiga la Q.F.B **Laura Karina Avilés Benítez** quienes con su apoyo y orientación me facilitaron los datos.*

*Al Laboratorio Estatal de Salud Pública en Michoacán, a la Química Gloria Figueroa, al InDRE y a su Departamento de Infecciones Respiratorias Agudas, y a la Red SIREVA por permitir la obtención de registros fidedignos del control epidemiológico a nivel nacional e internacional, permitiendo así la investigación y facilitando la realización de este proyecto.*

*A mi respetable Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo y a mi querido Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” por brindarme la enseñanza para forjarme durante todos estos años logrado cada uno a uno mis objetivos académicos.*

## **RESUMEN**

Título: “Epidemiología de Enfermedad Neumocócica Invasiva en pacientes atendidos en el Hospital Infantil de Morelia de 2008 a Julio 2017”

Presenta: Dra. Liuba María Pimentel Roiz, Residente de Pediatría, Matrícula 0527136E.

Director de Tesis: Dr. Jorge Alejandro Vázquez Narváez, Médico Infectólogo Pediatra.

Objetivo general: Analizar el perfil clínico epidemiológico de la enfermedad neumocócica invasiva atendida en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” durante el periodo enero 2008 a julio 2017.

Tipo de estudio: Un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo.

Material y métodos: Se incluyeron todos los pacientes internados en el Hospital Infantil de Morelia, de Enero de 2008 a Julio de 2017, con diagnóstico confirmado de Enfermedad neumocócica invasiva (meningitis, sepsis/bacteriemia, neumonía complicada con derrame pleural o bacteriemia, infección invasiva en otro sitio fuera del tracto respiratorio) por aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* en líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, hemocultivo, aspirado bronquial y otro sitio normalmente estéril fuera del tracto respiratorio. Se consideraron dos periodos de estudio basados en el inicio de la aplicación de PCV13 en Marzo de 2012, considerando 2008-2011 previo a su aplicación, y 2012-2017 posterior a su universalización.

Resultados: Se estudiaron 40 pacientes, 20 masculinos y 20 femeninos, de los cuales 33 contaban con serotipificación. Se registró una tasa anual de 3 a 4 casos. El grupo etario más afectado fue el de menores de 2 años en un 40%. El sitio anatómico de mayor aislamiento fue la sangre, hemocultivo, en un 27.5%. La distribución de las entidades nosológicas fue neumonía 35%, sepsis 27.5%, neuroinfección 15%, y Otras infecciones invasivas (artritis séptica, sepsis

abdominal, absceso periorbitario, conjuntivitis purulenta del recién nacido, conjuntivitis bacteriana, absceso submaxilar, pericarditis) en un 22.5%. Los serotipos mas frecuentes fueron 19A (24.3%), 23F (12.2%), 6A (9.1%) y 6B (9.1%). Se demostró la presencia de serotipos no incluidos en la PCV13, serotipo 33, 10B y 10, estos dos últimos causantes de neuroinfección, así como el serotipo 10A y 15B causantes de artritis séptica y sepsis abdominal, respectivamente.

Conclusiones y recomendaciones: Se demostró una incidencia anual uniforme sin mostrar una disminución en el número de casos de ENI registrados a pesar de la vacunación con PCV13. El serotipo 3 y 6A mostró una notoria disminución en el segundo periodo, sin embargo el serotipo 19A sigue siendo el más común en nuestra población pediátrica, asociado a procesos neumónicos complicados. Se deberá mantener estrecha vigilancia del comportamiento de los nuevos serotipos circulantes, 10B, 10, 10A y 15B ya que éstos no se encuentran cubiertos por el actual esquema de vacunación nacional con PCV13.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, enfermedad neumocócica invasiva, Hospital Infantil de Morelia, serotipos capsulares, PCV13.

## **ABSTRAC**

Title: "Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease in patients treated at the Children's Hospital of Morelia from 2008 to July 2017"

Presented by: Dr. Liuba María Pimentel Roiz, Resident of Pediatrics, Registration 0527136E.

Thesis Director: Dr. Jorge Alejandro Vázquez Narváez, Pediatric Infectious Physician.

General objective: To analyze the epidemiological clinical profile of the invasive pneumococcal disease treated at the Children's Hospital of Morelia "Eva Sámano de López Mateos" during the period January 2008 to July 2017.

Type of study: A retrospective, observational, cross-sectional and descriptive study.

Material and methods: All patients admitted to the Children's Hospital of Morelia, from January 2008 to July 2017, with a confirmed diagnosis of invasive pneumococcal disease (meningitis, sepsis / bacteremia, complicated pneumonia with pleural effusion or bacteremia, invasive infection) were included. In another place outside the respiratory tract) by isolation of *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid, pleural fluid, blood culture, bronchial aspirate and other normally sterile site outside the respiratory tract. Two study periods were considered based on the beginning of the application of PCV13 in March 2012, considering 2008-2011 prior to its application, and 2012-2017 after its universalization.

Results: 40 patients were studied, 20 male and 20 female, of which 33 had serotyping. An annual rate of 3 to 4 cases was recorded. The age group most affected was that of children under 2 years of age by 40%. The anatomic site with the highest isolation was blood, blood culture, in 27.5%. The distribution of the nosological entities was pneumonia 35%, sepsis 27.5%, neuroinfection 15%, and Other invasive infections (septic arthritis, abdominal sepsis, periorbital abscess,

purulent conjunctivitis of the newborn, bacterial conjunctivitis, submaxillary abscess, pericarditis) in a 22.5 %. The most frequent serotypes were 19A (24.3%), 23F (12.2%), 6A (9.1%) and 6B (9.1%). The presence of serotypes not included in PCV13, serotype 33, 10B and 10, the latter two causing neuroinfection, as well as serotype 10A and 15B causing septic arthritis and abdominal sepsis, respectively, was demonstrated.

Conclusions and recommendations: A uniform annual incidence was demonstrated without showing a decrease in the number of cases of ENI recorded despite vaccination with PCV13. Serotype 3 and 6A showed a marked decrease in the second period, however serotype 19A is still the most common in our pediatric population, associated with complicated pneumonic processes. Close monitoring of the behavior of the new circulating serotypes, 10B, 10, 10A and 15B should be maintained since these are not covered by the current national vaccination scheme with PCV13.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, invasive pneumococcal disease, Infantile de Morelia, capsular serotypes, PCV13.

## LISTA DE IMÁGENES

	Página
1. Imagen fotográfica de <i>Streptococcus pneumoniae</i> bajo microscopio 100X.....	15
2. Modelo de la estructura de <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	16
3. Morfología de las colonias de <i>Streptococcus</i> <i>pneumoniae</i> en Agar sangre.....	17
4. Colonias de <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	19
5. Aislamientos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	19
6. Modelo de la pared celular del neumococo.....	21
7. Esquema de los principales factores virulencia de <i>Streptococcus</i> <i>pneumoniae</i> y su localización en la pared celular.....	24
8. Epitelio nasal.....	28
9. Mecanismo del estornudo.....	28
10. Filtración de partículas en el aparato respiratorio.....	30
11. Alteraciones fisiológicas en meningitis bacteriana.....	41
12. Esquema de los mecanismos de acción de los antibióticos.....	48

## **LISTA DE TABLAS**

	Página
Tabla 1. Frecuencia de Enfermedad neumocócica invasiva en el periodo 2008-2017 .....	80
Tabla 2: Distribución de Enfermedad neumocócica invasiva por sexo y periodo.....	82
Tabla 3. Distribución de los casos de ENI por grupo etario y periodo.....	82
Tabla 4: Frecuencia de aislamientos en los periodos 2008-2011 y 2012-2017.....	85
Tabla 5: Distribución de las Entidades nosológicas por periodo.....	86
Tabla 6: Distribución anual de casos de Enfermedad neumocócica invasiva por Entidad nosológica en el periodo 2008-2017.....	87
Tabla 7: Distribución de las Entidades Nosológicas por grupo etario en el periodo 2008-2017.....	89
Tabla 8: Distribución de los serotipos durante los periodos 2008-2011 y 2012-2017.....	91
Tabla 9: Distribución de los serotipos por Entidad Nosológica en el periodo 2008-2017.....	93
Tabla 10. Distribución anual de los serotipos aislados durante el periodo 2008-2017.....	94

## **LISTA DE FIGURAS**

	Página
Figura 1. Número de casos de Enfermedad neumocócica invasiva por año en el periodo 2008-Julio 2017.....	80
Figura 2: Distribución de la Enfermedad neumocócica invasiva por sexo en el periodo 2008-Julio 2017.....	81
Figura 3. Distribución de los casos de Enfermedad neumocócica invasiva por grupo etario durante el periodo 2008-Julio 2017.....	83
Figura 4: Distribución de los casos de ENI por grupo etario y periodo.....	83
Figura 5: Frecuencia de los sitios de aislamientos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> en Enfermedad neumocócica ínvrasiva en el periodo 2008-Julio 2017.....	84
Figura 6: Frecuencia de aislamientos en los periodos 2008-2011 y 2012-Julio 2017.....	85
Figura 7: Distribución anual de casos de Enfermedad neumocócica invasiva por Entidad nosológica en el periodo 2008-Julio 2017.....	88
Figura 8: Distribución de las Entidades Nosológicas por grupo etario en el periodo 2008-Julio 2017.....	90
Figura 9: Frecuencia de los serotipos durante el periodo 2008-Julio 2017.....	92
Figura 10. Distribución anual de los serotipos aislados durante el periodo 2008-Julio 2017.....	95
Figura 11: Distribución anual de los serotipos 3, 19A y 6A durante el periodo 2008-Julio 2017.....	96
Figura 12: Distribución de los serotipos 3, 19A y 6A por entidad nosológica en periodo 2008-Julio 2017. ....	97

## **CONTENIDO**

	<b>Página</b>
<b>Resumen/Abstract</b> .....	<b>2</b>
<b>Lista de Imágenes</b> .....	<b>6</b>
<b>Lista de Tablas</b> .....	<b>7</b>
<b>Lista de Figuras</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Marco teórico: Introducción</b> .....	<b>12</b>
1.1 Microbiología y patogenia de <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	15
1.2 Condiciones para el crecimiento en medios de cultivo y clasificación de los <i>Streptococcus</i> .....	16
1.3 Prueba de susceptibilidad a la optoquina.....	18
1.4 Morfología de <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	20
1.4.1 Cápsula.....	20
1.4.2 Pared bacteriana.....	21
1.5 Factores de virulencia.....	22
1.5.1 Adherencia .....	22
1.5.2 Cápsula polisacárida.....	22
1.5.3 Pneumolisina (o neumolisina).....	22
1.5.4 Neuraminidasa.....	23
1.5.5 Autolisina.....	23
1.5.6 Proteasa para IgA.....	23
1.6. Epidemiología y colonización <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	25
1.7. Mecanismos de defensa inmunológicos del pulmón y patogénesis de la infección por <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	27
1.8. Entidades nosológicas en enfermedad neumocócica invasiva.....	33
1.8.1 Neumonía neumocócica.....	33
1.8.2 Bacteriemia neumocócica.....	38
1.8.3 Meningitis neumocócica.....	40
1.8.4 Otras infecciones .....	42

1.8.4.1 Peritonitis.....	42
1.8.4.2 Artritis séptica.....	43
1.8.4.3 Endocarditis.....	43
1.9. Tratamientos empíricos recomendados.....	44
1.10. Resistencia antimicrobiana de <i>Streptococcus pneumoniae</i> . Generalidades.....	46
1.11. Mecanismos de resistencia de <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	47
1.11.1 Resistencia a beta-lactamasa.....	49
1.11.2 Resistencia a aminoglucósidos.....	49
1.11.3 Resistencia a macrólidos.....	50
1.11.4 Resistencia a fluoroquinolonas .....	50
1.11.5 Tolerancia a glicopéptidos.....	51
1.11.6 Resistencia a las sulfamidas .....	51
1.11.7 Resistencia a la tetraciclina.....	52
1.11.8 Resistencia a la rifampicina.....	53
1.11.9 Resistencia a cloranfenicol.....	53
1.12. Factores de riesgo para la infección por <i>Streptococcus Pneumoniae</i> .....	54
1.13. Prevención de la enfermedad neumocócica invasiva en pacientes pediátricos: Historia, evolución y cambios en la epidemiología de la infección por <i>Streptococcus pneumoniae</i> tras la introducción de la vacunación antineumocócica .....	56
1.13.1 Vacuna conjugada neumocócica 13-valente (PCV13) [Prevnar13].....	60
1.13.1.1.Composición cualitativa y cuantitativa .....	60
1.13.1.2.Presentaciones (suspensión).....	60
1.13.1.3.Posología y vía de administración .....	60
1.13.1.4 Esquema de Prevenar® 13V para lactantes y niños de 6 semanas de edad a 17 años (antes del 18° cumpleaños).....	61
1.13.1.5 Esquema de Prevenar® 13V para lactantes prematuros (<37 semanas de gestación) .....	62

1.13.1.6 Esquema de Prevenar® 13V para lactantes y niños vacunados previamente con la vacuna neumocócica heptavalente conjugada.....	63
1.13.1.7 Esquema de Prevenar® 13V para niños de 12 meses a 5 años de edad vacunados de manera incompleta con Prevenar® 13V.....	63
1.13.1.8 Esquema de Prevenar® 13V para niños entre 2 años y 17 años de edad.....	64
1.13.1.9 Esquema de Prevenar® 13V para adultos de 18 años de edad y mayores .....	64
1.13.1.10 Esquema de Prevenar® 13V para población geriátrica.....	64
1.13.1.11 Esquema de Prevenar® 13V para poblaciones especiales.....	64
1.13.1.12 Reacciones secundarias y adversas de Prevenar® 13V.....	65
1.13.2 Impacto mundial y nacional de la vacuna conjugada neumocócica 13-valente (PCV13) tras su incorporación a los programas nacionales de inmunización infantil.....	66
<b>2. Problema .....</b>	<b>69</b>
<b>3. Justificación.....</b>	<b>70</b>
<b>4. Objetivos.....</b>	<b>71</b>
4.1 Objetivo general.....	71
4.2 Objetivos específicos.....	71
<b>5. Metodología.....</b>	<b>72</b>
5.1 Tipo de estudio.....	72
5.2 Población y muestra.....	72
5.3 Recolección de datos.....	75
<b>6. Resultados .....</b>	<b>80</b>
<b>7. Discusión .....</b>	<b>98</b>
<b>8. Conclusiones .....</b>	<b>108</b>
<b>9. Recomendaciones.....</b>	<b>110</b>
<b>10. Bibliografía .....</b>	<b>113</b>

## 1. MARCO TEÓRICO: *Introducción*

*Streptococcus pneumoniae* es un importante patógeno bacteriano causante de enfermedades neumocócicas invasivas en niños, incluyendo bacteriemia y meningitis y es responsable de altas tasas de morbilidad y mortalidad especialmente en los países en desarrollo. En todo el mundo, cada año 1,1 millones de niños menores de cinco años mueren por infecciones neumocócicas y más de la mitad de estas muertes se producen en niños de países de bajos y medios ingresos (1).

En los Estados Unidos y otros países industrializados, las infecciones neumocócicas siguen planteando significativos retos para los médicos, incluso a más de una década desde la introducción de las vacunas neumocócicas conjugadas (PCV).

En el año 2000, el uso rutinario de una vacuna neumocócica conjugada 7-valente (PCV7) contra los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, y 23F fue autorizada en los Estados Unidos para los niños pequeños. Su introducción disminuyó sustancialmente la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y respiratorias en general causadas por los serotipos incluidos en la vacuna. Sin embargo, en el año 2005 se observó un cambio en las infecciones neumocócicas causadas por los serotipos no vacunales, lo que llevó a la inclusión de 6 serotipos adicionales en la vacuna (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A) para producir una PCV 13, la cual se incluyó en el Programa Nacional de Inmunización en muchos países, en México en abril de 2011 (2 + 1 dosis) para niños de 2 y 4 meses, con un refuerzo a los 12 meses.

La vía natural de la infección por *S. pneumoniae* comienza con la colonización nasofaríngea, que puede progresar a enfermedad invasiva si se ven comprometidas

las barreras inmunológicas naturales. La mayoría de los estudios que evalúan los efectos de la inmunización universal con PCV7 y PCV13 sobre el estado de portador nasofaríngeo de neumococo han concluido que la vacunación no altera la frecuencia de portadores en general. Sin embargo, la colonización por serotipos incluidos en la vacuna desapareció por completo observándose una clara sustitución por serotipos no vacunales (4).

Existen más de 90 serotipos de neumococo identificados, sólo 7 serotipos (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F, 23F) son los más comunes a nivel mundial en el grupo de edad pediátrica, solo unos 13 se consideran causantes de enfermedad grave (1). A pesar de la vacunación universal con PCV en lactantes, las infecciones neumocócicas siguen siendo un problema global debido a la sustitución de los serotipos incluidos en la vacuna por los serotipos no vacunales en cepas aisladas en portadores nasofaríngeos de neumococo y en aquellas que causan enfermedad neumocócica invasiva, en su mayoría asociadas con la aparición de serotipos resistentes a múltiples fármacos.

La aparición de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a antimicrobianos importantes, tales como penicilinas, cefalosporinas y macrólidos, es un problema de gran preocupación mundial que ha hecho que el tratamiento de la enfermedad sea más difícil.

La vigilancia de la enfermedad neumocócica invasiva entre los niños con edades menores de 5 años sigue siendo importante, ya que permite la detección de las poblaciones que no han recibido las vacunas, la vigilancia de la incidencia de serotipos no vacunales causantes de enfermedad y las resistencias farmacológicas las cuales llevan a fallas en los tratamientos antimicrobianos, con incrementos en la mortalidad (1).

En el presente estudio, se evaluó el perfil clínico epidemiológico y serotipos predominantes de los aislamientos de neumococos en los niños con Enfermedad neumocócica invasiva ingresados en un Hospital pediátrico de segundo nivel en el Estado de Michoacán en México, Hospital Infantil de Morelia, “Eva Sámano de López Mateos” en el periodo 2008-2017.

### 1.1 Microbiología y patogenia de *Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pneumoniae* (neumococo) fue aislado por primera vez en 1881 en conejos inyectados con saliva humana, inicialmente este “microorganismo septicémico de la saliva” fue denominado *Micrococcus pneumoniae* pero en 1901 Chester le aplicó su nombre definitivo *Streptococcus pneumoniae* (21).

*S. pneumoniae* es un coco Gram positivo, capsulado. Las células bacterianas tienen una forma lanceolada, miden 0,5 a 1,2  $\mu$ m de diámetro y se disponen en pares o diplos en el frotis bajo tinción de Gram. Son anaerobias facultativas. Para su crecimiento y multiplicación tiene requerimientos específicos (3).

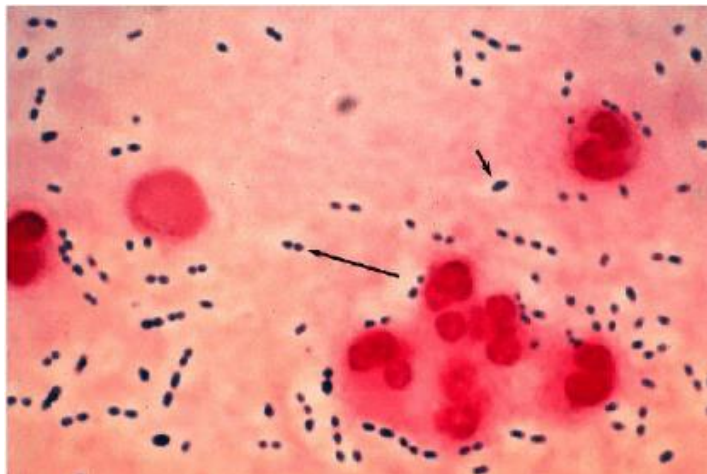


IMAGEN 1: Imagen fotográfica de *Streptococcus pneumoniae* bajo microscopio 100X  
(Extraída de: [www.msevans.com/cnsinfections/s-pneumoniae.jpg](http://www.msevans.com/cnsinfections/s-pneumoniae.jpg))

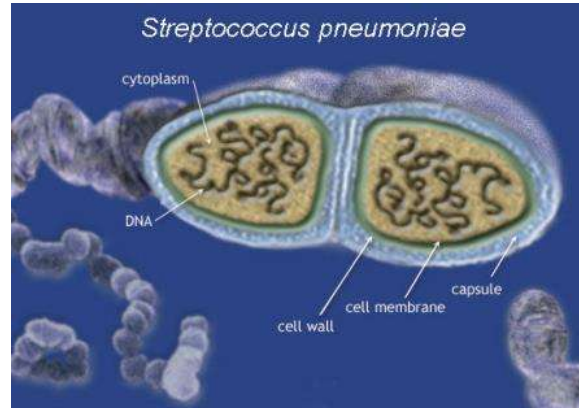


IMAGEN 2: Modelo de la estructura de Streptococcus pneumoniae. Extraído de [www-chori.org](http://www.chori.org)

### **1.2 Condiciones para el crecimiento en medios de cultivo y clasificación de los Streptococcus**

Los medios artificiales que aportan los nutrientes necesarios para el crecimiento de *S. pneumoniae* son medios enriquecidos como agar soya tripticasa o agar infusión cerebro/corazón con adición de 10% de sangre de cordero (entera o calentada lo que constituye el agar chocolate). Carece de la enzima catalasa, la cual debe ser aportada en forma exógena; en la práctica es proporcionada por la sangre. El crecimiento y desarrollo bacteriano se ve facilitado en un ambiente con 8 a 10% de CO<sub>2</sub> (3).

En los medios de cultivo antes señalados éste patógeno crece formando colonias redondas, mucosas y no pigmentadas, de 1 a 3 mm de diámetro, las cuales al cabo de 48 horas presentan un aspecto umbilicado, con una depresión central producida por una autólisis celular progresiva (5,22).



IMAGEN 3: Morfología de las colonias de *Streptococcus pneumoniae* en Agar sangre.  
(Extraído de: <http://www.bacteriainphotos.com/Streptococcus%20pneumoniae.html>)

En estos medios con sangre las colonias del género *Streptococcus* producen hemólisis, permitiendo una clasificación inicial:  $\beta$ -hemolíticos, cuando las colonias están rodeadas por un halo claro, donde los hematíes se han lisado completamente;  $\alpha$ -hemolíticos, cuando la hemólisis es parcial y el medio presenta una coloración verdosa característica del *S. pneumoniae*; y por último los  $\gamma$ -hemolíticos, carentes de halo de hemólisis (3).

Años más tarde, Rebecca Lancefield (1895-1981) realizó sus clásicos estudios sobre carbohidratos antigénicos en extractos de pared de *Streptococcus*  $\beta$ -hemolíticos. Ella logró definir diferentes serogrupos, identificados de la A a la H y de la K a la V, siendo estos polisacáridos de la pared celular (como en los *Streptococcus* humanos grupos A, B, C, F, G) o ácidos lipoteicoicos de la pared celular (*Streptococcus* del grupo D y especies de *Enterococcus*). Ciertos miembros

pertenecientes a los *Streptococcus* grupo D han sido clasificados en un nuevo género denominado *Enterococcus* (23).

Espece	Grupo de Lancefield	Hemólisis
<i>S. pyogenes</i>	A	B
<i>S. agalactiae</i>	B	B (ocasionalmente $\alpha$ ó $\gamma$ )
<i>S. pneumoniae</i>	--	A
<i>S. grupo viridans</i>	--	$\alpha$ (ocasionalmente $\beta$ ó $\gamma$ )
Otras especies	C y G	B (ocasionalmente $\alpha$ ó $\gamma$ )

### 1.3 Prueba de susceptibilidad a la optoquina

La prueba de susceptibilidad a la optoquina se realiza con un disco de 6 mm, con 5  $\mu$ g de optoquina<sup>12</sup> y tiene por objeto diferenciar las cepas de *S. pneumoniae* de las de *Streptococcus viridans*. Las cepas susceptibles a optoquina corresponden a *S. pneumoniae* (5).



IMAGEN 4: Colonias de *Streptococcus pneumoniae*: Nótese cómo el crecimiento es fuerte donde comienza el estriado a la izquierda y luego se ralea en colonias individuales. (WHO/CDS/CSR/RMD/2003)

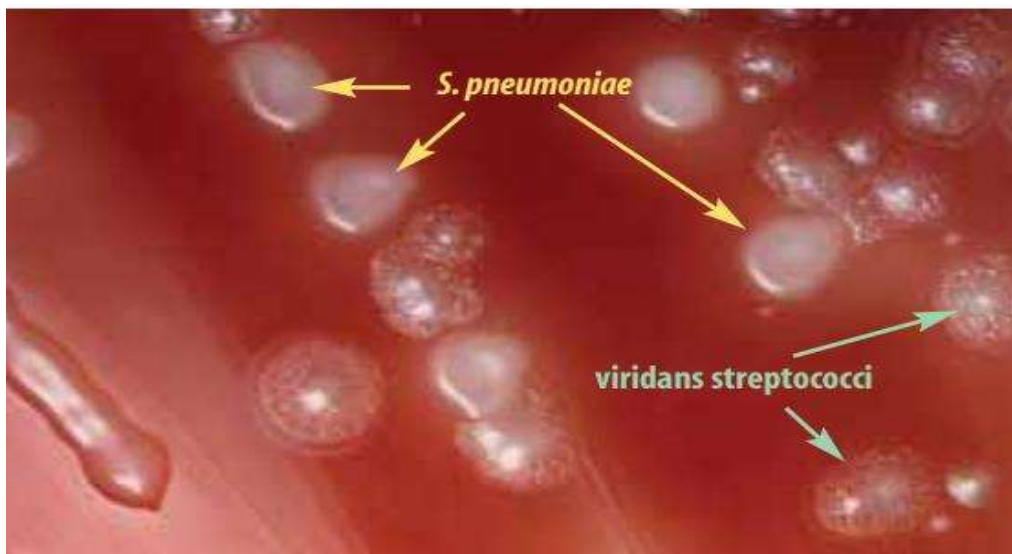


IMAGEN 5: Aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*: tienen un centro deprimido (flechas amarillas) a las 24-48 horas de incubación, mientras que los de *Streptococcus viridans* retienen el centro elevado (flechas negras). (WHO/CDS/CSR/RMD/2003)

## 1.4 Morfología de *Streptococcus pneumoniae*

### 1.4.1 Cápsula.

Presenta una cápsula externa a la pared celular, de naturaleza polisacárida compleja. Es la piedra angular de la patogénesis de las infecciones neumocócicas. La composición antigénica de la cápsula es variable en diferentes cepas y permite agrupar a *S. pneumoniae* en más de 90 diferentes serotipos capsulares y aproximadamente 45 serogrupos (3).

La identificación de cada serotipo se realiza mediante una reacción antígeno-anticuerpo utilizando antisueros específicos, lo que da como resultado una hinchazón capsular de Neufeld, fenómeno conocido como “quellung”, término que en alemán significa hinchazón. También se utilizan hoy en día otras técnicas para la serotipificación, como aglutinación con látex o amplificación génica mediante PCR. Todas estas técnicas de tipificación están disponibles sólo en laboratorios de referencia (4,22).

La complejidad antigénica capsular de *S. pneumoniae* explica en parte la elevada incidencia y severidad de las infecciones por este agente. La inmunidad es serotipo específica, lo que significa que teóricamente un sujeto puede tener cerca de 90 infecciones neumocócicas durante su vida. Esto podría ser verdad si la virulencia de cada serotipo fuera similar y la inmunidad fuera de larga duración y homogénea para todos los serotipos, pero en la realidad la calidad y duración de la inmunidad depende del serotipo, de la edad del paciente y de otros parámetros aún no bien definidos (4).

### 1.4.2 Pared bacteriana.

La pared celular de *S. pneumoniae* tiene la estructura general de las cocáceas Gram positivas, con una triple capa de peptidoglicano constituida por subunidades alternadas de N-acetilglucosamina y ácido N-acetil murámico enlazadas por puentes peptídicos. Un componente importante de esta pared es el ácido teicoico, rico en galactosamina, fosfato y en colina; esta última sustancia es exclusiva de ésta bacteria y cumple una función reguladora importante en la hidrólisis de la pared. Ninguna de estas proteínas tiene un papel en la virulencia (4,22).

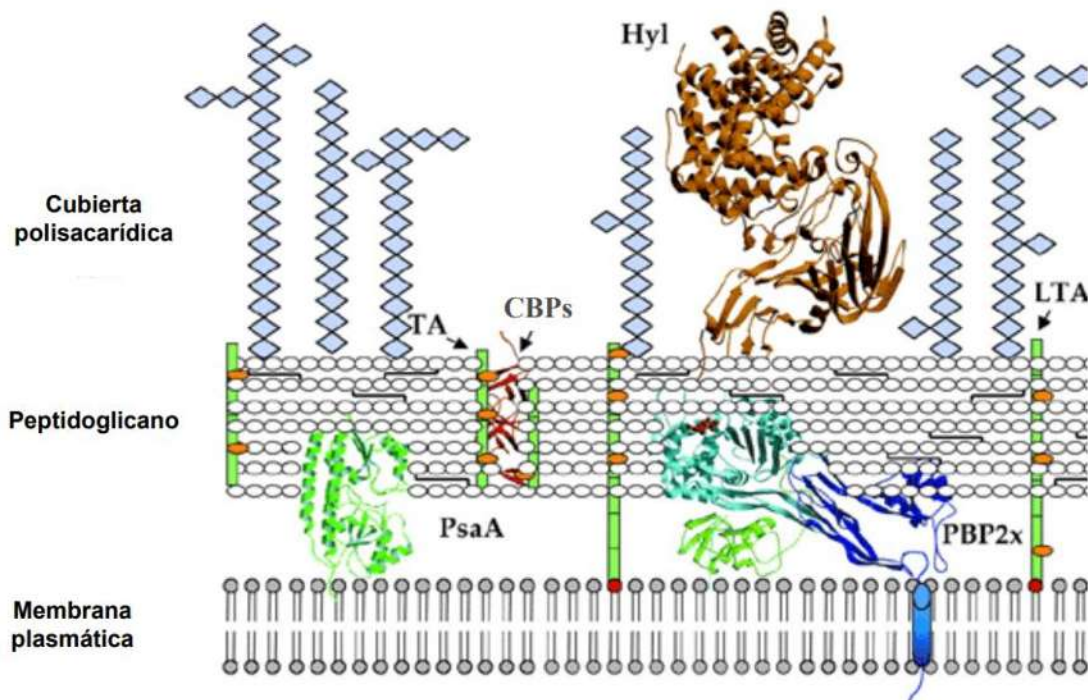


IMAGEN 6: Modelo de la pared celular del neumococo. Imagen modificada de la extraída de [www.nature.com/.../n8/fig\\_tab/embor106\\_f2.html](http://www.nature.com/.../n8/fig_tab/embor106_f2.html).

## 1.5 Factores de virulencia

**1.5.1 Adherencia.** La capacidad de adherirse en forma eficiente a células blanco es un elemento crucial en la etapa inicial de la infección. *S. pneumoniae* establece una íntima interacción con el mucus del tracto respiratorio, se adhiere a la superficie de las células epiteliales y posteriormente es capaz de invadirlas. Como resultado de esta interacción se produce un daño en la actividad de los cilios del epitelio respiratorio(4,10).

**1.5.2 Cápsula polisacárida.** Es el factor de virulencia más importante. Desde 1925, Avery y colaboradores demostraron que la sustancia soluble que rodeaba a los neumococos estaba compuesta por polisacáridos. Ésta le confiere la capacidad de eludir la acción fagocitaria en ausencia de anticuerpos específicos. También inhibe la activación del complemento por la vía alterna y degrada el fragmento C3b unido a la superficie bacteriana. Las cepas R o no capsuladas no producen infección en el hombre ni en animales de experimentación (10).

Los anticuerpos anticapsulares serotipo específicos protegen de la infección por los serotipos homólogos; esta es la base inmunológica de las vacunas antineumocóccicas (3).

**1.5.3 Pneumolisina (o neumolisina).** Desde el punto de vista fisiológico puede considerarse una toxina, ya que destruye la membrana de los glóbulos rojos y es la responsable de la  $\alpha$  hemólisis que se observa cuando se cultiva *S. pneumoniae* en medios con sangre y en ambiente de anaerobiosis. La pneumolisina se relaciona inmunológicamente con la estreptolisina O producida por los estreptococos  $\beta$  - hemolíticos del grupo A. No está bien definido su rol patogénico en las infecciones humanas (4,10).

Algunas funciones de la neumolisina según Koneman, (WINN, y otros 2008) son:

- Inhibe la actividad bactericida de las células fagocíticas: precisamente por su actividad lítica.
- Detiene la motilidad ciliar: modula la actividad de varios tejidos incluyendo las células ciliadas.
- Estimula la producción de citocinas por macrófagos: sobre todo por interleucina (IL1, IL-8) y factor de necrosis tumoral (TNF).
- Activa la vía clásica del complemento: Está basado en la afinidad de la neumolisina por la parte constante de anticuerpos IgG.

**1.5.4 Neuraminidasa.** Es una enzima capaz de hidrolizar las glucoproteínas y los glucolípidos celulares y por lo tanto tendría un papel importante para ayudar a la diseminación y multiplicación de *S. pneumoniae* en los tejidos infectados.

Proteínas de superficie pspA y psaA. Estas proteínas podrían participar en la adherencia inicial a la célula blanco.

**1.5.5 Autolisina.** Denominada también amidasa, es una enzima que hidroliza la capa de peptidoglicano en un sitio específico: entre el ácido N-acetil murámico y el residuo alanina del puente peptídico. En presencia de colina permite la división celular (4).

**1.5.6 Proteasa para IgA.** Las cepas de *S. pneumoniae* producen una proteasa que hidroliza e inactiva la inmunoglobulina A1 presente en las mucosas, lo que facilitaría su adherencia y colonización inicial (3).

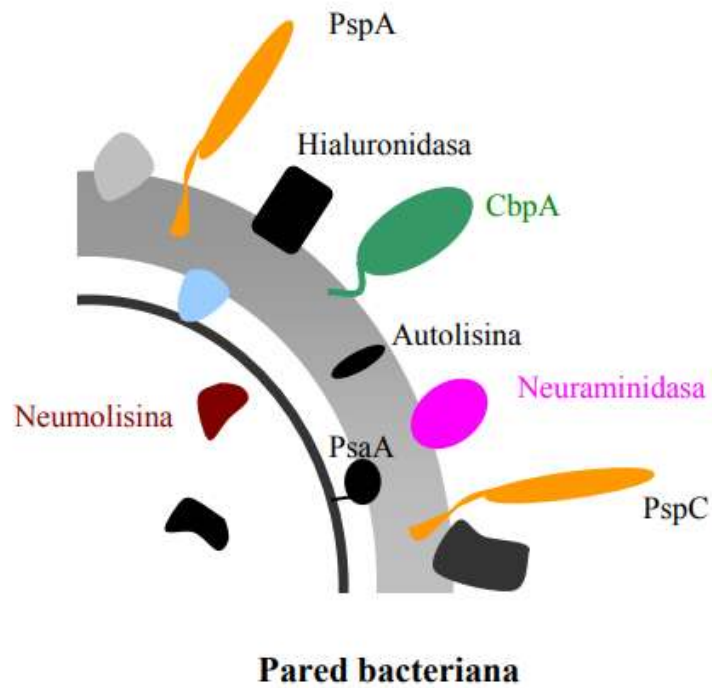


IMAGEN 7: Esquema de los principales factores virulencia de *Streptococcus pneumoniae* y su localización en la pared celular. (Extraído de: [http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2511/BMG\\_TESI.pdf](http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2511/BMG_TESI.pdf))

## 1.6 Epidemiología y colonización *Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pneumoniae* sigue siendo un significativo problema de salud. En el año 2000, se registraron 14,5 millones de episodios de la enfermedad neumocócica invasiva en el mundo, con alrededor 826 000 muertes en niños menores de 5 años de edad, encontrándose la mayor incidencia en países en vías de desarrollo, especialmente en la India, Nigeria, Etiopía, República Democrática del Congo, Afganistán y China. Los casos de estas regiones representaron más de la mitad de todas las muertes. En los Estados Unidos, en el año 2012, se estimó una tasa de incidencia de enfermedad neumocócica invasiva de 31.600 casos (10,1 por 100.000 habitantes) y 3.300 muertes (1,1 por 100,000 población) (11).

En Latinoamérica, en 2012, se estima que el *Streptococcus pneumoniae* causó 20,200 muertes anuales, de las cuales 16,960 son causadas por neumonía y 3,220 por meningitis. Cada año 1'600,000 niños latinoamericanos menores de 5 años tienen por lo menos un episodio de enfermedad neumocócica (16).

En México para el año 2004, la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud reportó una incidencia de 47,849 casos en menores de 1 año, 46,760 en niños de 1 a 4 años y 11,761 entre 5 y 9 años de edad. (16)

En el año 2015, el Instituto Nacional de Salud Pública en México publicó a través del Grupo Interinstitucional para la Vigilancia de Enfermedades Bacterianas Prevenibles por Vacunación (GIVEBPVac 2015) un total de 115 casos de ENI en todos los grupos etarios.(32)

El neumococo habita exclusivamente seres humanos y es una bacteria comensal de nasofaringe y orofaringe, encontrándose hasta en el 60% de los niños pequeños de manera asintomática, con variaciones según la edad, la geografía y la población estudiada. Se transmite por gotitas y aerosoles, ya sea a partir de pacientes infectados con la enfermedad neumocócica o de portadores sanos (10,24).

Aunque la colonización neumocócica es generalmente asintomática, si las barreras inmunológicas se ven comprometidas, puede progresar y difundirse en los sitios del cuerpo normalmente estériles, causando la desregulación del sistema inmune. La composición de la flora de la nasofaringe, que se cree que contienen más de 700 especies diferentes, puede apoyar o dificultar la colonización e invasión por simbiosis y / o competencia (24,18).

Existen diferencias significativas en la tasa de ataque de diferentes serotipos, es decir, la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva por la adquisición de serotipos de neumococo tales como 1, 4, 5 y 9A los cuales tienen altas tasas de ataque, mientras que los serotipos tales como 9N, 16F, 20, y 38 tienen tasas de ataque bajas. Esto puede causar diferentes enfermedades neumocócicas, que van desde infecciones menos graves como sinusitis, conjuntivitis y otitis media aguda, hasta infecciones más graves y mortales, como la enfermedad neumocócica invasiva y neumonía adquirida en la comunidad (11).

### **1.7 Mecanismos de defensa inmunológicos del pulmón y patogénesis de la infección por *Streptococcus pneumoniae***

El pulmón es el órgano que se encuentra mayormente en contacto con el medio ambiente. Un sujeto inhala aproximadamente 10 mil litros de aire al día, exponiendo la superficie epitelial pulmonar a una gran cantidad de partículas contaminantes, entre las que se incluyen también agentes infecciosos. Por ello el pulmón ha desarrollado los mecanismos de defensa necesarios tanto inespecíficos (inmunidad innata) como específicos (inmunidad adaptativa) para llevar a cabo el aclaramiento y eliminación de todo agente nocivo y de esta manera mantener en estado estéril las vías aéreas a partir de la laringe hasta el parénquima pulmonar (18).

El desarrollo de una infección respiratoria ya sea de vías aéreas altas o bajas, indica por una parte la falla de dichos mecanismos de defensa inmunológicos y por otra la capacidad del microorganismo de evadirlos.

La participación de la inmunidad innata es fundamental debido a que es la primera línea de defensa en contra de la infección. Sus mecanismos están presentes aun sin un encuentro previo con los microorganismos y su activación ocurre mucho antes de que se desarrolle una respuesta inmune adaptativa, que en último término, facilita e incrementa la actividad antimicrobiana de la respuesta inmune innata. La importancia de la actividad de la respuesta inmune innata para mantener a los seres vivos libres de infecciones, se manifiesta cuando al inhibir o eliminar sus mecanismos, la susceptibilidad a infecciones graves se incrementa sustancialmente, incluso cuando quede intacta la función de la respuesta inmune adaptativa, así mismo la virulencia de los microorganismos radica en su capacidad de resistir a los mecanismos de la inmunidad innata (1,18).

Los mecanismos de defensa inmunológicos en el pulmón incluyen las barreras anatómicas y mecánicas, la fagocitosis y complemento, que en conjunto constituyen la respuesta inmune inespecífica; y la inmunidad humoral y celular que son los prototipos de la respuesta inmune específica o adquirida (24).

Cuando el aire entra en la nasofaringe es filtrado mediante los pasajes epiteliales tortuosos, las partículas  $\geq 10$  micras de diámetro son removidas eficientemente en esta área. Las vibrisas ayudan a atrapar este tipo de partículas y el estornudo constituye el mecanismo efectivo para su eliminación. En el caso de que algún microorganismo intente colonizar la nasofaringe tendrá que competir también contra la flora normal o flora residente en dicho sitio.

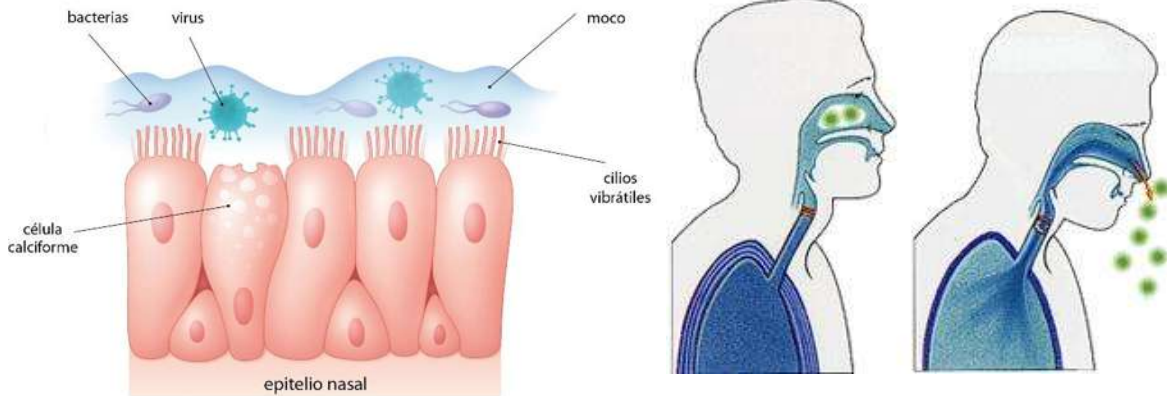


IMAGEN 8: Epitelio nasal.

IMAGEN 9: Mecanismo del estornudo.

El epitelio de la nasofaringe posterior, mediante el movimiento de los cilios, lleva las partículas y microorganismo atrapados en la capa mucosa hacia la faringe para ser deglutidos o expectorados. La saliva, que constituye el fluido predominante de

orofaringe, contiene sustancias inespecíficas con actividad antimicrobiana, entre las que se incluyen péptidos pequeños con actividad bacteriostática y citotóxica como peroxidasas, histatinas, defensinas, lisozima y lactoferrina. Adicionalmente la IgA secretoria también constituye un excelente mecanismo de defensa de la mucosa oral. Así mismo, la colonización de patógenos es inhibida por la flora normal de orofaringe (17).

La epiglotis y cuerdas vocales funcionan como barreras anatómicas, ya que impiden la aspiración de secreciones hacia la tráquea a través del reflejo de la tos, que constituye uno de los mecanismos más efectivos de aclaramiento de las vías aéreas. Debido a que este mecanismo requiere de la integridad en la función del sistema nervioso central, la presencia de alteraciones a nivel del estado de conciencia ocasionada por sedación farmacológica, trauma de cráneo o intoxicación por alcohol entre otros, constituyen factores de riesgo de aspiración y el subsecuente desarrollo de neumonía bacteriana.

Las partículas de entre 2-10 micras de diámetro pasan hacia el tracto respiratorio inferior y son atrapadas y removidas del árbol traqueobronquial, mediante la actividad mucociliar hacia la faringe para ser deglutidos o expectorados. Además de este transporte mecánico, el epitelio está cubierto de una capa de moco que entre otras moléculas con actividad bactericida, contiene péptidos antibacterianos inespecíficos e inmunoglobulinas específicas como IgG e IgA (17).

Partículas de 2 micras de diámetro o menos tienen la capacidad de alcanzar el alvéolo directamente, sin exponerse a los mecanismos de defensa de orofaringe, nasofaringe y traqueobronquial. Esta constituye la ruta de infección para patógenos

como virus, micoplasma, *Mycobacterium tuberculosis* y *Legionella* spp, que en lugar de ser microaspirados son inhalados (17).

En el alvéolo no hay aparato mucociliar, por lo que las partículas que llegan a él son removidas en primer término por la actividad de los macrófagos alveolares y en el caso de que dicha actividad no logre eliminarlos, se activarán posteriormente los mecanismos de respuesta inmune-adaptativa tanto humoral como celular. Así mismo, el líquido que cubre el epitelio alveolar está cubierto de una capa de surfactante, fibronectina, IgG, complemento, ácidos grasos, lisozima y proteínas que fijan hierro, todas estas moléculas tienen actividad microbicida.

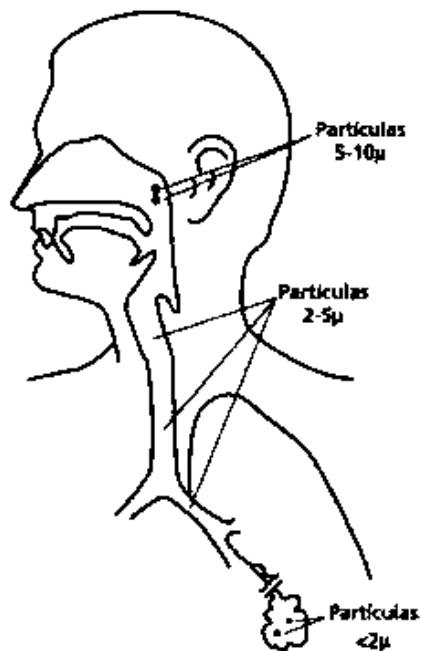


IMAGEN 10: Filtración de partículas en el aparato respiratorio.

### Mecanismos de defensa inmunológicos del aparato respiratorio

Localización anatómica		Mecanismo de defensa
Vías aéreas superiores	Nasofaringe	Pelo nasal Cornetes Aparato mucociliar IgA secretora
	Orofaringe	Saliva Descamación de Cels. Epiteliales Interferencia bacteriana (flora normal) pH
Vías aéreas conductoras	Tráquea y bronquios	Tos Reflejo epiglótico Aparato mucociliar Inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM)
Vías aéreas inferiores	Bronquiolos terminales y alvéolos	Surfactante Fibronectina Complemento Fagocitosis (macrófago alveolar y neutrófilos) Inmunidad humoral Inmunidad celular

*Streptococcus pneumoniae* es uno de los microorganismos patógenos más importantes en el humano y la enfermedad neumocócica es endémica en todo el mundo. Es la causa más común de otitis media aguda, sinusitis y por supuesto de neumonía en todas sus formas. Es un comensal frecuente del epitelio respiratorio de niños y adultos sanos (24).

El proceso que implica la translocación del neumococo de la nasofaringe hacia otros sitios incluyendo el pulmón es probablemente multifactorial y está poco comprendido. Es generalmente aceptado que la neumonía resulta de la aspiración del neumococo del tracto respiratorio superior, aunque la diseminación hematógena también es posible (17).

## **1.8 Entidades nosológicas en Enfermedad neumocócica invasiva**

La frecuencia de presentación de las formas clínicas en la enfermedad invasora en varios estudios realizados en nuestro medio es la siguiente: bacteriemia oculta (55 %), neumonía (30 %), meningitis (10 %) y otros focos o localizaciones de la infección (5 %) (28).

### **1.8.1 Neumonía neumocócica**

Los neumococos suelen llegar al pulmón mediante inhalación o aspiración. Se alojan en los bronquiolos, donde proliferan e inician un proceso inflamatorio que empieza en los espacios alveolares con la extravasación de un líquido rico en proteínas. Este líquido se comporta como un medio de cultivo para las bacterias y les permite extenderse hacia los alvéolos adyacentes, produciendo una neumonía lobar típica. La congestión es el estadio más precoz de la neumonía lobar y se caracteriza por un exudado seroso extenso, con ingurgitación vascular y proliferación bacteriana rápida (22,24).

El siguiente estadio se denomina hepatización roja, término que refleja el parecido del pulmón consolidado con el hígado. Los espacios aéreos se rellenan de polimorfonucleares, se observa congestión vascular y la extravasación eritrocitaria hace que el pulmón tenga un aspecto macroscópico rojizo. El siguiente estadio es el de hepatización gris, en el que la acumulación de fibrina se asocia con inflamación por polinucleares y presencia de hematíes en distintos estadios de desintegración y los espacios alveolares están llenos de un exudado inflamatorio. El estadio final es la resolución, que se caracteriza por la reabsorción del exudado (24).

A pesar de que más de dos tercios de los casos de neumonía infantil más allá del período neonatal son virales, el neumococo sigue siendo una causa importante de neumonía adquirida en la comunidad bacteriana entre los niños pequeños (11).

Según la “Guía para el apego a los indicadores de calidad de la atención en pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad 2013, la definición de neumonía adquirida en la comunidad se considera: Enfermedad aguda en la que el paciente presenta en la radiografía frontal de tórax una opacidad pulmonar nueva asociada al menos a uno de los siguientes signos o síntomas: tos de reciente inicio, fiebre o hipotermia, leucocitosis, o leucopenia, desviación a la izquierda, para los que no hay otra explicación y la enfermedad es la causa principal para la admisión hospitalaria y se tratará como neumonía. Para el diagnóstico definitivo se debe solicitar Gram y cultivo de expectoración y dos hemocultivos de dos sitios diferentes de venopunción antes de la administración del antibiótico (17).

Debe sospecharse neumonía en un paciente con tos (con o sin expectoración), fiebre, aumento de la frecuencia respiratoria, dolor torácico y signos de condensación en el examen físico del tórax. La presentación, los síntomas y signos clínicos pueden ser muy variables (11). El comienzo puede ser agudo o insidioso. El primero es característico de las neumonías llamadas «típicas» de etiología bacteriana y particularmente neumocócica. Éstas presentan fiebre alta (80%), escalofrío (40%) tos con expectoración purulenta, dolor de tipo pleurítico (30%) y franco compromiso del estado general. En el examen físico se constata la fiebre y además se puede documentar taquipnea (45-70%) o taquicardia, se puede presentar cianosis y/o compromiso en otros órganos (24).

Los signos de condensación pulmonar se integran en el 30% de los pacientes. En otros pacientes la neumonía tiene un comienzo más gradual con poca fiebre y tos

irritativa poco productiva. Esta es la presentación más frecuente de la neumonía llamada «atípica» causada frecuentemente por agentes como *el Mycoplasma*, *Chlamydothila*, *Legionella* y la de etiología viral (17,22).

También pueden predominar los síntomas extrapulmonares como cefalea, mialgias, odinofagia, astenia, adinamia, náuseas, vómitos y diarrea; el examen físico en muchas de las ocasiones puede ser poco florido. En pacientes debilitados con comorbilidades o ancianos pueden faltar todos los síntomas y signos descritos y la neumonía puede manifestarse por marcado compromiso general, ausencia de fiebre, tos de intensidad variable, examen físico poco llamativo con gran desproporción con los hallazgos radiográficos del tórax (17).

Los hallazgos del examen físico en la neumonía dependen de las condiciones previas del huésped, de la cuantía del compromiso pulmonar y de su mayor o menor proximidad a la pared costal. Se ha demostrado que no existe ningún signo o síntoma que en forma aislada permita predecir o descartar la existencia de neumonía. Por ejemplo, el dolor puede ser referido y cuando se afectan los lóbulos inferiores, puede sugerir una sepsis intraabdominal, como la apendicitis (17).

Los niños pequeños pueden tener una clínica menos específica de síntomas respiratorios y con frecuencia se presentan con vómitos y dolor abdominal o distensión. Los niños con neumonía neumocócica es frecuente su complicación con derrame paraneumónico, una neumonía necrotizante o un empiema que requiera su evacuación (11).

La poca sensibilidad y especificidad de los síntomas y signos obligan a contar con una radiografía de tórax para confirmar o descartar la presencia de neumonía. Permite confirmar su existencia al demostrar opacidades segmentarias de aparición

reciente en uno o más lóbulos, o zonas de consolidación del espacio aéreo. Además es útil para ofrecer alternativas diagnósticas, o bien identificar alteraciones que sugieren evolución complicada de la enfermedad como afección multilobular o derrame paraneumónico, evaluar patología concomitante no diagnosticada y finalmente, confirmar la resolución (17,19).

Entre las complicaciones graves y potencialmente mortales destacan la neumonía progresiva, en ocasiones asociada con un síndrome de distrés respiratorio del adulto y/o shock séptico. Algunos pacientes desarrollan infecciones en zonas contiguas (empiema o pericarditis purulenta). Se produce derrame pleural en un 25% de los pacientes a nivel radiológico, pero <1% tienen empiema. La bacteriemia concomitante en el momento del diagnóstico se logra identificar en el 20% a 30% de los casos (11), produciendo infecciones extrapulmonares, como artritis séptica, endocarditis, meningitis y peritonitis (en los pacientes con ascitis). Algunos pacientes desarrollan sobreinfecciones pulmonares, caracterizadas porque tras una mejoría temporal con el tratamiento reaparece la fiebre y empeoran los infiltrados pulmonares (17).

El diagnóstico de presunción se basa en la historia, la radiografía de tórax, el cultivo y el Gram de las muestras apropiadas o la reacción de impregnación. El diagnóstico definitivo pasa por la demostración de *S. pneumoniae* en el derrame pleural, la sangre, el tejido pulmonar o en aspirados transtraqueales. Al menos la mitad de los cultivos de esputo obtienen resultados falsos negativos. Las pruebas hematológicas suelen mostrar leucocitosis con desviación izquierda. Los hemocultivos positivos son una evidencia definitiva de infección neumocócica. Se puede producir una hipoxemia por la mala aireación del pulmón y alcalosis respiratoria por hiperventilación. La tinción de Gram del esputo demuestra diplococos en forma de lanceta típicos en cadenas cortas. Se puede confirmar de forma definitiva que

estos estreptococos corresponden a *S. pneumoniae* mediante la reacción de impregnación, en la que se produce edema de la cápsula del germen cuando se expone a la aplicación de antisuero neumocócico polivalente; esta prueba consigue información de inmediato, pero debe ser interpretada por una persona experimentada y no suele realizarse. Como alternativa, algunos laboratorios emplean la contraelectroforesis para determinar los serotipos de las cadenas aisladas o para detectar casos empleando muestras de esputo, orina u otros líquidos corporales. Una radiografía de tórax muestra de forma invariable presencia de infiltrados pulmonares, aunque dichas alteraciones pueden ser mínimas o no ser detectables durante las primeras horas. Los hallazgos de bronconeumonía son los más frecuentes, pero se puede reconocer una condensación densa en un solo lóbulo (neumonía lobar) con broncograma aéreo, más característica de la infección por *S. pneumoniae* (11, 17, 19).

Aunque la morbilidad y la mortalidad por neumonía neumocócica han disminuido de forma sustancial con la introducción de los antibióticos y la vacunación, el neumococo justifica un 85% de todos los casos mortales de neumonía extrahospitalaria en los que se conoce el agente causal. La mortalidad global es del 10% y el tratamiento produce un efecto mínimo sobre la misma durante los primeros 5 d de la enfermedad. Los factores que permiten suponer un mal pronóstico incluyen las edades extremas, sobre todo <1 año o >60 años, los hemocultivos positivos, la afectación de más de un lóbulo, una leucocitosis inferior a 5.000, la presencia de enfermedades asociadas (cirrosis, insuficiencia cardíaca, inmunosupresión, agammaglobulinemia, asplenia funcional o anatómica y uremia), la afectación por determinados serotipos (sobre todo 3 y 8) y el desarrollo de complicaciones extrapulmonares (endocarditis y meningitis). En los pacientes con enfermedad leve que se tratan de forma precoz suele desaparecer la fiebre en 24 a 48 h; sin embargo, en los pacientes graves, sobre todo cuando presentan alguna de las características descritas antes, la fiebre tarda al menos 4 días en desaparecer. No se debe modificar el tratamiento si se produce una mejoría clínica gradual y se

confirma la etiología. Cuando los pacientes no mejoran, se deben valorar los siguientes factores: diagnóstico etiológico erróneo; reacción farmacológica adversa; enfermedad más evolucionada (el más frecuente); sobreinfección; defensas inadecuadas del huésped por enfermedades asociadas; falta de cumplimiento del tratamiento en enfermos ambulatorios; resistencia a antibióticos de la cepa de *S. pneumoniae*, y complicaciones como empiema, que precisan drenaje o focos metastásicos de infección que exigen una dosis mayor de penicilina (meningitis, endocarditis o artritis séptica) (17,19).

### **1.8.2 Bacteriemia neumocócica**

La incidencia de bacteriemia neumocócica es de 15-19/100.000 personas/año, originando estos cuadros más de 40.000 muertes anuales en EE.UU. Acontece frecuentemente en individuos con alguna comorbilidad. Bacteriemia y septicemia pueden ocurrir en el 20-30% de los casos con neumonía neumocócica (19,24).

La bacteriemia comunitaria es aquella que tiene su origen en la comunidad y es detectada dentro de las primeras 48 h de hospitalización, no mediando durante ese período ninguna actividad asistencial que pueda haberla inducido. En la actualidad, entre el 36-50% de las bacteriemias son de origen comunitario (19,25).

La bacteriemia neumocócica es definida como el crecimiento de *S. pneumoniae* en uno o más hemocultivos junto a datos clínicos de bacteriemia (26). La neumonía es considerada como origen principal de la bacteriemia, cuando el paciente tenía evidencia clínica de infección del tracto respiratorio inferior y un infiltrado en la radiografía de tórax (19). En raras ocasiones, el líquido cefalorraquídeo (LCR) es el único foco de infección, considerando las meninges como fuente de bacteriemia. La

peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es definida como origen de la bacteriemia, cuando *S. pneumoniae* se aísla en el líquido ascítico o si los síntomas clínicos y los hallazgos en él son compatibles con el diagnóstico. Por otro lado, se considera bacteriemia primaria cuando no se encuentra el origen de la misma (26).

La bacteriemia oculta es un cuadro clínico que se presenta en niños de 3 a 36 meses de edad y se manifiesta con fiebre de corta evolución, sin un foco de infección evidente y con un estado general conservado. La fiebre alta ( $\geq 39$  °C), la cifra absoluta de neutrófilos superior a 10.000/ $\mu$ l, la leucocitosis por encima de 15.000/ $\mu$ l y el aumento de la proteína C reactiva (PCR) son parámetros que se han considerado como de valor para la evaluación diagnóstica de la bacteriemia oculta (27).

Casi todos los casos de bacteriemia neumocócica son benignas, transitorias y autolimitada, sin embargo también podrían presentar de forma aguda enfermedad abrupta grave, sepsis, púrpura, coagulopatía diseminada y la progresión a fallo multiorgánico, especialmente en el entorno de asplenia o la enfermedad de células falciformes (11).

En la bacteriemia oculta neumocócica se aísla neumococo en el hemocultivo sin que haya signos de sepsis, pero hasta en el 6 al 10 % de los pacientes la infección puede progresar hacia una forma grave y a meningitis en el 2 y el 5 % de los casos. El resto de los pacientes están afebriles y el hemocultivo resulta negativo al cabo de 24-72 hrs, de forma espontánea o después de un tratamiento antibiótico, domiciliario u hospitalario; en un estudio se comprobó un porcentaje del 95,7 % de resolución del cuadro clínico sin antibioticoterapia parenteral. Los pacientes que tuvieron mayor riesgo de bacteriemia persistente y de presentar infecciones focales al ser reevaluados después de conocerse el resultado positivo del hemocultivo

fueron los que no recibieron antibióticos en la evaluación inicial y los tratados con antibióticos por vía oral, pero que siguieron con fiebre (27).

### **1.8.3 Meningitis neumocócica**

La meningitis es una de las infecciones invasivas más graves causadas por *S. pneumoniae*, caracteriza por la infección de la piamadre, la aracnoides, el espacio subaracnoideo y del líquido cefalorraquídeo (29). La letalidad de la meningitis neumocócica oscila del 5 al 15 %, pero sobre todo las complicaciones y las secuelas neurológicas, que oscilan entre el 20 y el 40 %, son más frecuentes que en la meningitis meningocócica. Las complicaciones que se observan con la TAC o la resonancia magnética (RM) son los infartos cerebrales, las colecciones subdurales, la hidrocefalia, la cerebritis y el edema cerebral. Las secuelas incluyen hidrocefalia, parálisis o paresias motoras, hipoacusia neurosensorial, convulsiones, espasticidad, retraso psicomotor, ceguera cortical, ataxia, disfunción de pares craneales y trastornos del comportamiento (28).

Entre el 60 y el 70 % de los casos de meningitis neumocócica se presentan en niños menores de 2 años y la existencia de factores predisponentes o de riesgo de infección neumocócica es mucho más elevada en los pacientes de 2 a 14 años; hasta el 65 % de los enfermos de este grupo de edad tienen alguna enfermedad predisponente (fístula de LCR, traumatismo o cirugía craneal, asplenia, drepanocitosis, cardiopatía congénita, inmunodeficiencia). La presencia de bacteriemia se comprueba en alguno de los estudios hasta en el 73 % de los pacientes y sólo el 10 % de los enfermos tienen otro foco de infección además de la meningitis (otitis media, neumonía, mastoiditis y pericarditis/endocarditis) (28).

Actualmente se acepta que el germen, a partir de un foco en las vías respiratorias altas (pulmones, oído medio etc.), invade las meninges por medio del torrente circulatorio; otras veces existe la propagación directa de un proceso infeccioso vecino, como una sinusitis o una mastoiditis, ya sea atravesando la duramadre o por vía venosa (28).

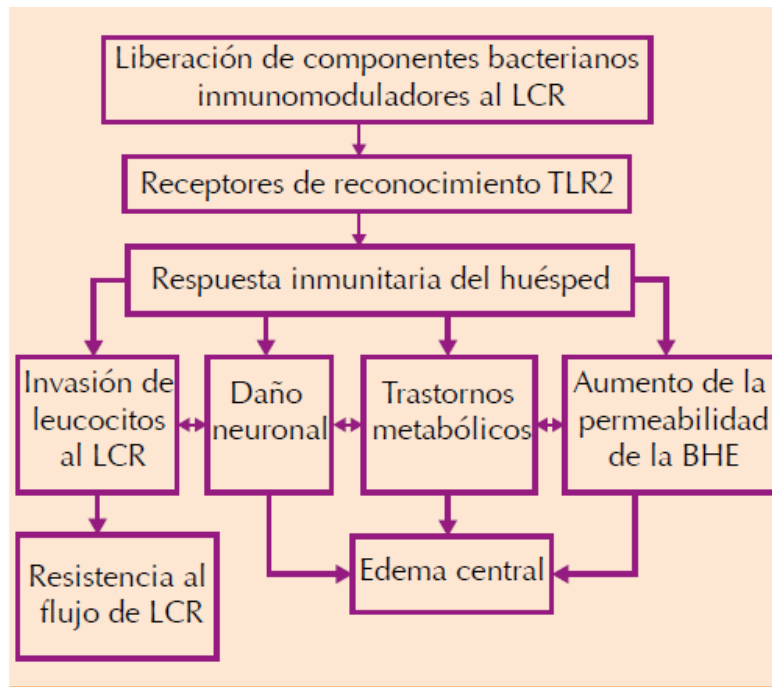


IMAGEN 11: Alteraciones fisiológicas en meningitis bacteriana. (Extraído: Martínez-Hernández L, Meningitis bacteriana aguda por *S. pneumoniae*, Med Int Méx. 2017 enero;33(1):132-138)

Las manifestaciones clínicas con la tríada clásica (fiebre, rigidez de nuca y estado mental alterado), tiene sensibilidad de 99 a 100% para el diagnóstico clínico de meningitis bacteriana (11). Los lactantes pueden presentar irritabilidad, fontanela abombada y convulsiones, mientras que los vómitos y signos neurológicos focales son más prominentes en los niños mayores. La infección puede causar una rápida

progresión a la obnubilación, coma y muerte dentro de las 24 horas de aparición de la enfermedad.

La determinación de *S. pneumoniae* en el Líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con sospecha de meningitis bacteriana presenta una alta sensibilidad y especificidad para establecer un diagnóstico rápido de etiología neumocócica, logrando el diagnóstico etiológico hasta en el 90% de los casos (11); la tinción de Gram inicial de las muestras de LCR continúa siendo de gran utilidad para el diagnóstico cuando se observan diplococos Gram positivos hasta en el 88% de los casos (29).

#### **1.8.4 Otras infecciones**

##### **1.8.4.1 Peritonitis**

El neumococo puede causar una peritonitis espontánea en pacientes con cirrosis hepática y en niños con síndrome nefrótico; mas raramente el neumococo puede aislarse en pacientes con peritonitis secundaria o postoperatoria. La patogenia de la peritonitis espontánea no está clara, aunque probablemente sea en su mayoría consecuencia de una bacteriemia neumocócica a partir de las vías respiratorias, que posteriormente coloniza el peritoneo. El diagnóstico se realiza mediante tinción de Gram y cultivo del líquido peritoneal obtenido por paracentesis (30).

#### **1.8.4.2 Artritis Séptica**

La artritis neumocócica suele producirse a través de una diseminación hematógena desde las vías respiratorias. Es más frecuente en niños y en ancianos y suele presentarse en forma de monoartritis aguda. El diagnóstico de certeza se realiza mediante tinción de Gram y cultivo del líquido articular (sinovial) (30).

#### **1.8.4.3 Endocarditis**

La endocarditis neumocócica acontece en menos del 1% del total de las bacteriemias neumocócicas. Suele asociarse a una neumonía, a una meningitis o ambas (*síndrome de Austrian*), particularmente en pacientes alcohólicos y puede afectar tanto a válvulas cardíacas normales como previamente alteradas. El curso clínico es en general agudo y suele producir destrucción valvular que, a menudo, requiere un recambio valvular, en especial cuando se afecta la válvula aórtica (30).

### **1.9 Tratamientos empíricos recomendados**

El antibiótico empírico inicial debe basarse en las principales causas de meningitis y sus patógenos y puede modificarse una vez obtenidas las susceptibilidades (29).

#### Neumonía complicada y/o bacteriemia/sepsis/otros sistemas (11):

La alta prevalencia local de *S. pneumoniae* penicilinoresistente en infecciones neumocócicas adquiridas en la comunidad justifica el uso de una cefalosporina de tercera generación:

- Ceftriaxona de 75-100 mg/kg/día dividida en dos dosis diarias, cada 12 horas ó
- Cefotaxima 150 mg/kg/día dividido en 3 dosis, cada 8 horas

Agentes alternativos sólo debe considerarse cuando los pacientes no pueden tolerar las cefalosporinas o cuando el *S. pneumoniae* aislado es altamente resistente a éstas (11).

- Vancomicina 40-60 mg/kg/día dividido en 3 o 4 dosis, cada 6-8 horas ó
- Clindamicina 30-40 mg/kg/día dividido en 3 dosis, cada 8 horas ó
- Levofloxacino 16-20 mg/kg/día dividido en 2 dosis para las edades de 6 meses a 5 años ó 8-10 mg/kg/día en 1 dosis para las edades de 5 a 16 años.
- Linezolid 30 mg/kg/día en 3 dosis para las edades <12 años o 20 mg/kg/día en 2 dosis para las edades mayores de 12 años.

## Meningitis

El tratamiento antibiótico empírico para la meningitis neumocócica infantil deberá incluir (11):

- Ceftriaxona 100 mg/kg/día dividido en 2 dosis, cada 12 horas ó
  - Cefotaxima 300 mg/kg/día dividido en 3-4 dosis, cada 6-8 horas
- más**
- Vancomicina 60 mg/kg/día dividido en 4 dosis, cada 6 horas

Si el *S. pneumoniae* aislado es susceptible a la penicilina/cefalosporinas, el uso de vancomicina debe interrumpirse.

Si el paciente no mejora, debe considerarse la adicción en caso de sensibilidad a la rifampicina.

- Rifampicina 20 mg/kg/día dividido en 2 dosis, cada 12 horas.

En la actualidad, la dexametasona es el único tratamiento coadyuvante aceptado en el tratamiento de la meningitis bacteriana. Aunque su prescripción se ha estudiado de manera extensa, su valor se ha debatido con el tiempo. El beneficio de la administración de dexametasona se demostró en un estudio clínico con la primera dosis de antibiótico. El beneficio fue más aparente en pacientes con meningitis por neumococo, en los que la mortalidad disminuyó de 34 a 14%. La dexametasona puede disminuir la penetración al líquido cefalorraquídeo de algunos antibióticos y alterar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, por lo que los pacientes requieren vigilancia constante durante el tratamiento (29). Sin embargo faltan estudios al respecto especialmente en niños por lo que su empleo es bajo responsabilidad del médico tratante.

## **1.10 Resistencia antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae*.**

### **Generalidades**

Según la OMS, la resistencia antimicrobiana se produce cuando los microorganismos (bacterias, hongos, virus y parásitos) sufren cambios al verse expuestos a los antimicrobianos (antibióticos, antifúngicos, antivíricos, antipalúdicos o antihelmínticos, por ejemplo). Como resultado, los medicamentos se vuelven ineficaces y las infecciones persisten en el organismo, lo que incrementa el riesgo de propagación a otras personas (12).

Los pacientes con infecciones causadas por bacterias farmacorresistentes corren mayor riesgo de tener peores resultados clínicos y morir. Además, consumen más recursos sanitarios que los infectados por cepas no resistentes de las mismas bacterias.

La rápida aparición de bacterias resistentes se está ampliando mundialmente poniendo en peligro la eficacia de los antibióticos. La implementación de medidas y recomendaciones como: mejorar el diagnóstico, el seguimiento y las prácticas de prescripción; la optimización de los regímenes terapéuticos y la prevención de la transmisión de la infección, se espera que sean eficaces en el control de esta crisis (12).

La lucha contra la administración de antibiótico implica hacer un compromiso con la prescripción sólo cuando sea necesario, elegir el medicamento adecuado, en la dosis y duración apropiada en cada caso, con la finalidad de mejorar la atención del paciente, acortar la estancia hospitalaria y reducir los costos de farmacia de un centro asistencial.

La prevención de la infección puede disminuir significativamente la resistencia, al eliminar la necesidad de antibióticos en primer lugar.

La vacuna antineumocócica ha proporcionado evidencia de que las vacunas pueden ser eficaces para limitar la transmisión de infecciones bacterianas resistentes. La primera versión de esta vacuna, que se introdujo en el año 2000, redujo la frecuencia de la infección, pero no protegía contra cepas del serotipo 19A. Esta cepa se hizo cada vez más resistente a los antibióticos y por lo tanto era responsable de causar más infecciones. Sin embargo, una nueva versión de la vacuna que protege contra el serotipo 19A estuvo disponible en el año 2010. Como resultado, la tasa de infección neumocócica resistente a antibióticos ha ido disminuyendo, lo que demuestra que las vacunas pueden ayudar a prevenir la propagación de infecciones bacterianas resistentes (7).

### **1.11 Mecanismos de resistencia de *Streptococcus pneumoniae***

La primera resistencia a los antibióticos en cepas *S. pneumoniae* que atrajo la atención fue a finales de 1960 en Australia. Poco después, las tasas de resistencia a diferentes agentes antimicrobianos entre cepas de *S. pneumoniae* aumentaron perturbadoramente y se han convertido en un problema en todo el mundo (20).

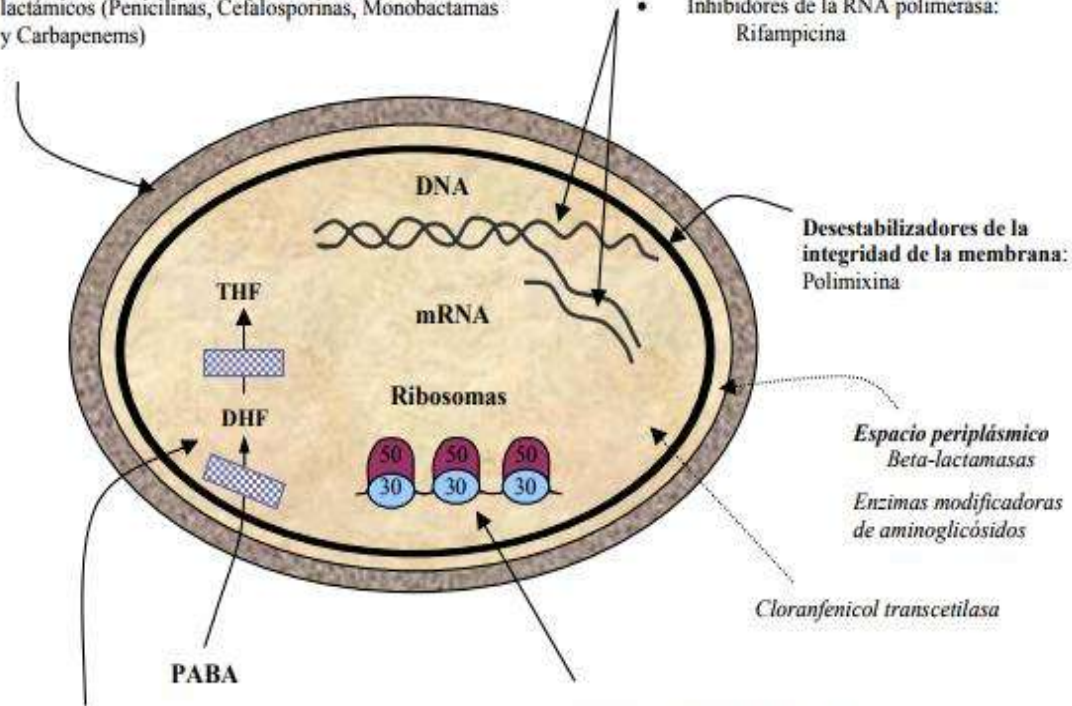
*S. pneumoniae* tiene una resistencia intrínseca a un gran grupo de antibióticos, incluyendo polipéptidos, aminoglucósidos y quinolonas de primera generación.

**Inhibidores de la síntesis de peptidoglicano**

- Inhibidores de la síntesis de precursores en el citoplasma: Fosfomicina
- Inhibidores del transporte de precursores: Bacitracina
- Inhibidores del ensamblaje: Vancomicina y  $\beta$ -lactámicos (Penicilinas, Cefalosporinas, Monobactamas y Carbapenems)

**Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos**

- Inhibidores de la DNA girasa: Quinolonas
- Inhibidores de la RNA polimerasa: Rifampicina



**Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos**

- Inhibidores del metabolismo de nucleótidos (de la biosíntesis del ácido tetrahidrofólico -THF-, sustrato donador de carbonos en la síntesis de purinas y pirimidinas): Trimetoprim Sulfonamidas

**Inhibidores de la síntesis proteica**

- Inhibidores de la subunidad 50S del ribosoma: Macrólidos (eritromicina) Cloranfenicol Clindamicina
- Inhibidores de la subunidad 30S del ribosoma: Tetraciclina Aminoglicósidos Estreptomina Gentamicina Tobramicina Amikacina

IMAGEN 12: Esquema de los mecanismos de acción de los antibióticos. (Extraído de: [http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2511/BMG\\_TESI.pdf](http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2511/BMG_TESI.pdf))

### 1.11.1 Resistencia a Beta-lactamasa

Los Betalactámicos son antibióticos que son responsables de la inhibición de la síntesis de la pared celular a través de la unión específica a enzimas llamadas proteínas de unión a penicilina (PBP). Existen seis PBP en *S. pneumoniae*, de las cuales sólo tres están asociados con la resistencia: PBP1a, PBP2x y PBP2b.

La alteración adquirida de genes PBP de especies relacionadas (tales como *Streptococcus mitis* y *Streptococcus oral*) mediante la recombinación son el principal mecanismo de resistencia a beta-lactamas de *S. pneumoniae*. Un bajo nivel de resistencia a la penicilina puede basarse principalmente en las alteraciones en PBP2x y 2b, sin embargo, se logra un alto nivel de resistencia a través de una combinación de tres PBP alteradas: PBP1a, 2b y/o 2x.

Un estudio reciente de la asociación genómica identificó un conjunto de 301 polimorfismos de nucleótido, de los cuales 73 causan alteraciones en los aminoácidos en los genes que sintetizan de la pared celular (20).

### 1.11.2 Resistencia a Aminoglucósidos

Una vez dentro de la bacteria, el aminoglucósido inhibe la síntesis de proteínas a través de la unión a la subunidad ribosomal 30S. Para completar su actividad antimicrobiana, aminoglucósido demanda una activación del mecanismo aeróbico para penetrar en el interior de la célula.

Ya que *S. pneumoniae* es un anaerobio facultativo, la cadena de transporte de electrones es incompleta, lo que confiere una resistencia natural de bajo nivel para este agente antimicrobiano (20).

### **1.11.3 Resistencia a macrólidos**

La modificación ribosomal fue el primer mecanismo de resistencia descrito en *S. pneumoniae* causado por el gen *erm* transportado por Tn1545 junto a otro Tn917.

En 2001, *ermA* fue descrito en una cepa resistente a macrólidos aislados en Grecia. Ambos *ermA* y *ermB* confieren resistencia a las familias macrólidos-lincosamidas-estreptogramina B (MLSB) (20).

### **1.11.4 Resistencia a fluoroquinolonas**

Con los años, un gran número de mutaciones en las regiones que determinan la resistencia a las quinolona (QRDRs) de *gyrA*, *gyrB*, *prC* y *parE* se han identificado como la causa principal detrás del desarrollo de la resistencia a quinolonas en *S. pneumoniae*.

No todas las sustituciones de aminoácidos determinan el mismo nivel de resistencia: las mutaciones en *parC* solo, confieren un bajo nivel de resistencia. La mutación de la subunidad *parC* el objetivo principal de la resistencia a quinolonas, por lo que cuando se combina con mutaciones en *gyrA* confieren resistencia de alto nivel (20).

### 1.11.5 Tolerancia a glicopéptidos

Una combinación de vancomicina y gentamicina se puede utilizar como una alternativa eficaz para el tratamiento de las cepas resistentes a penicilina y cefalosporina por el aumento de la concentración intracelular de gentamicina. A pesar de que resistencia a la vancomicina no se ha detectado entre *S. pneumoniae*, la aparición de cepas vancomicina tolerante se informó en asociación con la pérdida de la función la mutación de VncS, un gen histidina quinasa. Esta mutación se pensaba que era el principal mecanismo detrás de la tolerancia a vancomicina que conduce a la supresión de la actividad autolítica.

Un estudio realizado a finales de 1990 informó de que el VncS mutante no sólo exhiben tolerancia a la vancomicina, también fue capaz de desarrollar tolerancia a muchos otros antibióticos, incluyendo quinolonas y betalactámicos (20).

### 1.11.6 Resistencia a las sulfamidas

Cepas *S. pneumoniae* resistentes a Cotrimoxazol fueron aislados en 1972. Varios estudios demostraron que la sustitución de un aminoácido, Ile100Leu, en la dihidrofolato reductasa (DHFR) fue responsable de un aumento importante en la resistencia a trimetoprim y cotrimoxazol. También se identificaron mutaciones dentro de DHFR y aunque sus papeles no estaban claros, parecen mejorar y aumentar el nivel de resistencia (20).

### 1.11.7 Resistencia a la tetraciclina

La resistencia a la tetraciclina se asocia generalmente con la adquisición de genes tet, tales como tetA, tetB, tetC y tet31, codificadores para proteínas de eflujo, y tetT, tetW, tet M y tetO, codificadores para proteínas implicadas en la protección ribosomal.

En análisis recientes, el gen tet que se encuentra en cepas de *S. pneumoniae* mostró ser parte de una inserción de ADN extraño que incluía otro gen de resistencia de codificación para resistencia a cloranfenicol, gen cat, transferido por mecanismo plasmido-libre.

Las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a tetraciclinas presentan truncado el promotor tetM que resultó en un aumento en la transcripción de genes, por lo tanto causan un mayor nivel de resistencia, siendo éste el gen dominante.

Además, investigaciones recientes ha demostrado que otro mecanismo de resistencia a la tetraciclina está presente en *S. pneumoniae*, no está asociado con la adquisición de genes tet. El análisis genómico indicó la presencia de mutaciones dentro del gen rpsJ, que codifica para la proteína ribosomal S10 situado cerca del sitio de acción de la tetraciclina, junto con la sobreexpresión del transportador ABC debido a mutaciones en el gen patA (20).

### 1.11.8 Resistencia a la rifampicina

Cepas de *S. pneumoniae* resistentes a rifampicina se han aislado en Sudáfrica y el análisis demostró que éstas contenían mutaciones en el grupo I de rpoB (Asp415Glu y His425Asn) que eran equivalentes a mutaciones identificadas previamente en *Escherichia coli*, junto a mutaciones en el grupo III. Las mutaciones en racimos N y II también se detectaron en las cepas resistentes a rifampicina diseminada en pacientes con VIH y niños con conjuntivitis a partir de cuatro diferentes hospitales españoles (20).

### 1.11.9 Resistencia a cloranfenicol

Aunque los mecanismos de resistencia a cloranfenicol se han descrito, la adquisición de cloranfenicol-acetiltransferasa (Cat) codificada por el gen *cat* sigue siendo el principal mecanismo de entre las bacterias, incluyendo *S. pneumoniae*.

En 2000, una versión linealizada de pC194, un *cat* portador de una plásmido, descrito originalmente en *Staphylococcus aureus*, se encontró integrado en el *S. pneumoniae* cromosoma (20).

El aumento de las tasas de resistencia a los antibióticos es una preocupación en todo el mundo. Los informes de vigilancia y estudios adicionales entre bacterias, incluida *S. pneumoniae*, son necesarios, sobre todo en vista de los problemas actuales de salud pública fuertemente vinculados a los conflictos por la alta difusión y el mal uso y abuso de antibióticos en nuestro medio (14).

En el caso de *S. pneumoniae*, los informes de resistencia antimicrobiana deben acoplarse con el número de casos de neumococo y vigilar la serotipificación en cada país.

Conocer la distribución actual de la enfermedad neumocócica puede contribuir al desarrollo futuro de los programas de prevención a nivel regional, nacional y mundial.

### **1.12 Factores de riesgo para la infección por *Streptococcus pneumoniae***

Muchos factores condicionantes pueden aumentar la probabilidad de la colonización neumocócica:

Edad: niños menores de <5 años edad, especialmente menores de 2 años y los adultos mayores de 65 años.

Sexo: Es más frecuente en pacientes varones.

Estación: los meses de invierno y primavera son los que tienen una mayor incidencia de infección neumocócica.

Alimentación al pecho: no está suficientemente demostrado que los niños alimentados al pecho materno tengan una menor incidencia de infección neumocócica.

Vacunación: pacientes que no cumpla esquema de vacunación antineumocócico completo para la edad.

Asistencia a guardería: incrementa el riesgo de contagio por la exposición a pacientes portadores o infectados.

La colonización neumocócica es también afectada por factores predisponentes:

Defectos no inmunológicos: enfermedad de células falciformes y otras hemoglobinopatías, implantes cocleares.

Defectos de la fagocitosis: entre los que se incluyen neutropenia, hipoesplenismo, asplenia funcional o quirúrgica;

Defectos del sistema inmune: inmunodeficiencias primarias, secundarias (VIH) o déficit de factores del complemento

Enfermedades crónicas: neoplasias malignas, cirrosis hepática, diabetes mellitus, lupus eritematoso diseminado, alcoholismo, drogadicción, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, edad avanzada, terapia con corticoesteroides, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus, etc. (1,15)

Estos factores también aumentan el riesgo de enfermedad neumocócica recurrente.

### **1.13 Prevención de la Enfermedad neumocócica invasiva en pacientes pediátricos: Historia, evolución y cambios en la epidemiología de la infección por *Streptococcus pneumoniae* tras la introducción de la vacunación antineumocócica**

A principios del siglo XX las infecciones por *S. pneumoniae* representaban una alta tasa de mortalidad entre las enfermedades infecciosas, lo que atrajo la atención de grupos de investigadores quienes consideraron el empleo de sueroterapia con la finalidad de disminuir las presentaciones invasivas de la enfermedad.

Los primeros trabajos de investigación encaminados al desarrollo de vacunas antineumocócicas datan de los años 30's, en los laboratorios de Avery, donde se pone en manifiesto una cápsula de naturaleza polisacáridica en la superficie del neumococo, identificando así distintos serotipos y sus respectivos anticuerpos circulantes en el suero, los cuales daban inmunidad específica ante una infección posterior por esta misma cepa.

Estos trabajos culminaron con la elaboración de una vacuna antineumocócica hexavalente, sin embargo, en los años 40's, al descubrirse que los neumococos eran extremadamente sensibles a la penicilina, las infecciones causadas por este microorganismo dejaron de considerarse un problema, introduciéndose el tratamiento antibiótico de forma rutinaria, siendo raramente utilizada la vacunación.

En febrero de 2000, una vacuna neumocócica conjugada 7-valente (PCV7) (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) fue autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para su uso en lactantes y niños pequeños en los Estados Unidos (13,15).

En ensayos clínicos aleatorios, PCV7 demostró ser segura y altamente eficaz contra la enfermedad neumocócica invasiva (ENI), moderadamente eficaz contra la neumonía y algo eficaz en la reducción de episodios de otitis media y las visitas al consultorio relacionadas. Sobre la base de los resultados de estos ensayos clínicos, en 2000, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) recomienda el uso rutinario de la vacuna PCV7 para todos los niños de 2-23 meses y para los niños de 24-59 meses que están en mayor riesgo de enfermedad neumocócica (por ejemplo, los niños con asplenia anatómica o funcional, enfermedad de células falciformes, VIH infección u otra condición prometedora inmunocomprometidos, o una enfermedad crónica que incluye cardíaca crónica o enfermedad pulmonar, fístulas de líquido cefalorraquídeo, y diabetes mellitus) (15).

En 2007, el ACIP revisó su recomendación para el uso rutinario para incluir todos los niños de 2-59 meses, por lo que ese año la Organización Mundial de la Salud (OMS) solicita que todos los países incorporen la vacuna neumocócica conjugada 7-valente en sus programas nacionales de inmunización infantil. Los datos de encuestas en los Estados Unidos de inmunización indicaron que en 2009, la cobertura de PCV7 entre los niños de 19-35 meses fue del 92,6% para las dosis  $\geq 3$  y 80,4% para las dosis  $\geq 4$  (15).

En México, la introducción de la vacuna heptavalente fue gradual; en el año 2006 inició en 58 municipios de nueve estados de la República mexicana por criterio de alto riesgo de mortalidad infantil y con aplicación masiva en población de 2 a 23 meses de edad; a principios de 2008 la PCV7 fue incluida en el Programa de Vacunación Universal, con un esquema de dos dosis primarias a los 2 y 4 meses y el refuerzo al año de edad (2).

Antes de la introducción de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada, la incidencia mundial de ENI entre niños menores de 2 años era aproximadamente 180 a 200 casos/100,000/año, con una tasa global de mortalidad de 1.4%. La incidencia estimada de neumonía entre niños <2 años era 24/100,000. La incidencia de meningitis neumocócica en este grupo de edad se estimó en aproximadamente 7-10 casos/100,000/año, con una tasa de mortalidad relacionada del 8%-25%. De los sobrevivientes, una proporción significativa tuvo secuelas serias, incluyendo retraso psicomotor, trastornos convulsivos y sordera (15).

En los Estados Unidos, después de la vacunación sistemática de los lactantes con PCV7 en el año 2000, hubo un cambio importante en la epidemiología de la ENI, reportándose una disminución en la incidencia entre los niños de <5 años de aproximadamente 99 casos por 100.000 habitantes (Duran 1998-1999) a 21 casos por cada 100.000 habitantes en 2008 (diferencia de tasas: 78 casos por cada 100.000 habitantes; porcentaje de reducción: 79%) (2009. Centros de control y prevención de enfermedades: CDC).

Por otro lado, se reportó la disminución en la incidencia de ENI causada por cepas resistentes a la penicilina del 57% en general y 81% entre los niños de <2 años, con una eliminación casi total de los serotipos que contiene esta vacuna. Estas variaciones fueron el resultado de la disminución de serotipos No-sensibles a antimicrobianos incluidos en la PCV7, sin embargo, se observó un aumento proporcional en otros serotipos causantes de ENI (12,13).

A partir de 2005, el serotipo 19A se había convertido en el serotipo neumocócico predominante como causa ENI en niños de Estados Unidos, representando aproximadamente 30% a 45% de la ENI residual en el 2005 en niños < 5 años de edad. La complicación del problema del predominio del nuevo serotipo 19A fue la

aparición de cepas resistentes a múltiples fármacos, causando meningitis y otras infecciones invasivas graves, mastoiditis y otitis media neumocócica con una alta tasa de fracaso en el tratamiento con antimicrobianos de primera línea (14).

En el 2008, aproximadamente el 61% de los casos serotificados de enfermedad neumocócica invasiva mundial en niños < 5 años en 2006-2007 en la vigilancia bacteriana activa de los CDC se debieron a los serotipos 3, 7F y 19A, en un 99% de los casos, de estos el 43% fue por el serotipo 19A, el resto por 1, 6A y 5. (12,15)

En el año 2012 en México, Echániz-Avilés G y col. basados en la red Sireva, Sireva II, coordinada por la Organización Panamericana de la Salud, la cual cuenta con un banco de los aislamientos de cepas de neumococo, serotipos e información clínica y demográfica, cuyo objetivo es determinar la prevalencia de los tipos capsulares y los patrones de resistencia México y en Latinoamérica, refieren en el periodo de estudio de 2000-2012 un total de 1825 cepas de *S. pneumoniae* causantes de infección en población pediátrica de 22 hospitales de segundo y tercer nivel. En el periodo prevacunal 2000-2008 podemos observar un aumento promedio por año del serotipo 19A de 1%, mientras que en el periodo postvacunal 2009-2012 el incremento promedio fue de 7%, finalizando el año 2012 con una prevalencia de 31.4%. De esta manera se demostró un incremento epidemiológicamente significativo en la prevalencia de infecciones neumocócicas invasivas en pacientes pediátricos tras la introducción de la PCV7 así como un aumento en la resistencia antimicrobiana postvacunal para todos los fármacos, excepto a vancomicina, resultados similares a los encontrados en Estados Unidos en 2005 (2).

Este cambio en la prevalencia y distribución de los serotipos causantes de ENI, así como el incremento en las resistencias a antimicrobianos de primera línea obligó

finalmente al desarrollo de una nueva vacuna la cual ampliara la cobertura de inmunización.

### **1.13.1 Vacuna conjugada neumocócica 13-Valente (Conjugado proteína diftérica CRM 197) (PCV13) [Pprevnar13]**

El 24 de febrero de 2010, la vacuna conjugada neumocócica 13-valente (conjugado proteína diftérica CRM 197) (PCV13) [Pprevnar13] fue aprobada por la FDA para la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva entre los lactantes y niños pequeños causada por los 13 serotipos en la vacuna, la cual contiene los 7 serotipos existentes en la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) más 6 serotipos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) (6). En México, en abril de 2011 se sustituye de manera gradual la PCV7 por PCV13, incluyéndose en el Programa de Vacunación Universal (2).

#### **1.13.1.1 Composición cualitativa y cuantitativa**

Sacáridos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> de los Serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	2.200 mcg
Sacárido de <i>Streptococcus pneumoniae</i> del Serotipo 6B	4.400 mcg
Proteína diftérica CRM197	32.000 mcg

#### **1.13.1.2 Presentaciones (Suspensión)**

Caja con una jeringa prellenada con 0.5 mL (1 dosis) y aguja.

#### **1.13.1.3 Posología y vía de administración**

Sólo para uso intramuscular. La dosis es de 0.5 mL administrada por vía intramuscular. La vacuna no debe inyectarse en el área de los glúteos. Los sitios

aconsejables son la parte anterolateral del muslo en lactantes o el músculo deltoides del brazo en niños mayores y en adultos (6,15).

#### **1.13.1.4 Esquema de PREVENAR® 13V para lactantes y niños de 6 semanas de edad a 17 años (antes del 18° cumpleaños)**

##### Inmunización primaria

Para lactantes, la serie de vacunación de PREVENAR® 13V consiste de 3 dosis, cada una de 0.5 mL, en intervalos de aproximadamente 2 meses, seguidas de una cuarta dosis de 0.5 mL entre los 12 y 15 meses de edad.

Esquema de Vacunación de Rutina de PREVENAR® 13V para Lactantes Menores y Lactantes mayores				
Dosis	Dosis 1* †	Dosis 2 †	Dosis 3 †	Dosis 4 π
Edad de administración	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses
<p>*La dosis 1 se puede administrar desde las 6 semanas de edad.</p> <p>† El intervalo de dosificación recomendado es de 4-8 semanas. (En México no está integrada al esquema Nacional de Vacunación).</p> <p>π Se debe administrar la cuarta dosis, entre los 12 y 15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera.</p>				

COFEPRIS: PREVENAR® 13V 2016

Alternativamente, cuando PREVENAR® 13V es parte del programa de inmunización de rutina, puede considerarse un esquema de 3 dosis. La primera dosis puede administrarse a los 2 meses, con una segunda dosis 2 meses después, y una tercera dosis (refuerzo) es recomendada entre los 11 – 15 meses de edad, siendo este el esquema actual empleado en México (6,15).

### **1.13.1.5 Esquema de PREVENAR® 13V para lactantes prematuros (<37 semanas de gestación)**

En lactantes prematuros, la serie de inmunización recomendada consta de 4 dosis de 0.5 mL cada una. El esquema de dosis primario para lactantes se compone de tres dosis, la primera de las cuales se administrará a los 2 meses de vida y con un intervalo mínimo de 1 mes entre las dosis. La primera dosis puede administrarse a partir de las 6 semanas de edad. Se recomienda aplicar la cuarta dosis (refuerzo) a aproximadamente los 12 meses de edad (6).

Para niños mayores de la edad para el esquema de rutina para lactantes, aplica el siguiente esquema de PREVENAR® 13V:

Esquema PREVENAR® 13V para niños ≥ 7 meses de edad a 5 años de edad (antes del 6to cumpleaños) que no han sido vacunados	
Edad de la primera dosis	Número total de dosis de 0.5 mL
7-11 meses de edad	3 **
12-23 meses de edad	2 †
≥ 24 meses a 5 años de edad	1
<p>**2 dosis con una diferencia de por lo menos 4 semanas, la tercera dosis después del primer cumpleaños, separada de la segunda dosis por lo menos 2 meses.</p> <p>† 2 dosis con una diferencia de por lo menos 2 meses.</p>	

COFEPRIS: PREVENAR® 13V 2016

**1.13.1.6 Esquema de PREVENAR® 13V para lactantes y niños vacunados previamente con la vacuna neumocócica heptavalente conjugada (serotipos de *Streptococcus pneumoniae* 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F):**

Los niños de 15 meses a 5 años de edad quienes están considerados completamente inmunizados, o con cualquier esquema incompleto con la vacuna neumocócica heptavalente conjugada pueden recibir 1 dosis de PREVENAR® 13V para obtener respuestas inmunes a los 6 serotipos adicionales (6).

**1.13.1.7 Esquema de PREVENAR® 13V para Niños de 12 Meses a 5 Años de Edad Vacunados de Manera Incompleta con PREVENAR® 13V:**

Para niños de 12 meses a 5 años de edad con cualquier programa incompleto de PREVENAR® 13V:

Programa de PREVENAR® 13V para niños de 12 meses a 5 años de edad, vacunas incompletamente con PREVENAR® 13 V		
Edad actual (meses)	Antecedente de vacunación con PREVENAR® 13 V	Número total de Dosis con 0.5 ml
12-23 meses	1 Dosis ≤ 12 meses	2 *
	2 o 3 meses ≤ 12 meses	1 †
24-71 meses	Cualquier programa incompleto	1 †
*Dos dosis al menos 2 meses de diferencia y al menos después de la primera dosis.		
† Cuando menos 2 meses después de la dosis previa.		

COFEPRIS: PREVENAR® 13V 2016

#### **1.13.1.8 Esquema de PREVENAR® 13V para Niños entre 2 años y 17 Años de Edad**

Los niños que tienen de 2 años a 17 años de edad pueden recibir dosis únicas de PREVENAR® 13V hayan o no sido vacunados previamente con una o más dosis de vacuna neumocócica conjugada 7-valente (6).

#### **1.13.1.9 Esquema de PREVENAR® 13V para adultos de 18 años de edad y mayores**

PREVENAR® 13V se debe administrar como dosis única a adultos de 18 años, incluso aquellos con esquema completo (6).

#### **1.13.1.10 Esquema de PREVENAR® 13V para población geriátrica**

PREVENAR 13V\* se debe administrar como dosis única a adultos de 50 años, incluso aquellos con esquema completo (6).

#### **1.13.1.11 Esquema de PREVENAR® 13V para poblaciones Especiales**

En individuos con un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), la serie de inmunización recomendada consta de 4 dosis de PREVENAR® 13V, cada una de 0.5 mL. La serie primaria consta de 3 dosis. La primera dosis se le da entre 3 a 6 meses después del TCMH y se debe respetar un intervalo de al menos 1 mes entre dosis. Se recomienda una dosis de refuerzo 6 meses después de la tercera dosis (6,15).

Los individuos que puedan tener mayor riesgo de contraer una infección neumocócica (p. ej., asplenia, enfermedades crónicas, enfermedad de células

falciformes o infección por VIH, otros inmunocompromisos), incluso los que fueron previamente vacunados con 1 o más dosis de una vacuna neumocócica 23-valente polisacárida (PPSV23), pueden recibir al menos 1 dosis de PREVENAR® 13V, sin embargo, ésta no sustituye el uso de la vacuna PPV23 (6,15).

#### **1.13.1.12 Reacciones secundarias y adversas de PREVENAR® 13V**

##### En niños de 6 semanas a 5 años de edad:

Muy común (>1/10): disminución del apetito, irritabilidad, somnolencia, agitación, fiebre, eritema, induración y dolor en el sitio de aplicación.

Común (>1/100): diarrea, vómito, erupción cutánea, fiebre más de 39 °C, eritema, dolor e induración en el sitio de aplicación menor de 7 cm de diámetro.

Poco común (>1/1000): llanto, crisis convulsivas incluyendo crisis febriles, urticaria, eritema, dolor e induración en el sitio de aplicación mayor de 7 cm de diámetro.

Rara (>1/10 000): reacción de hipersensibilidad (angioedema, disnea, broncoespasmo), episodios hipotónicos-hiporresponsivos (6,15).

##### En niños de 5 años a 17 años de edad:

Muy común (>1/10): disminución del apetito, irritabilidad, somnolencia/agitación, eritema, induración y dolor en el sitio de aplicación.

Común (>1/100): cefalea, diarrea, vómito, urticaria, fiebre.

*La administración concomitante de paracetamol podría reducir la respuesta inmunológica a PREVENAR® 13V después de la serie de lactantes. Las respuestas a la dosis de refuerzo, administrada a los 12 meses, no se vieron afectadas. Se desconoce la importancia clínica de esta observación. (COFEPRIS 2016)*

### **1.13.2 Impacto mundial y nacional de la Vacuna Conjugada Neumocócica 13-Valente (PCV13) tras su incorporación a los Programas Nacionales de Inmunización Infantil**

En los países europeos la PCV13 se incluyó en los programas de inmunización infantil en Diciembre de 2009. Un estudio retrospectivo realizado por R. Weinberger et al. en Alemania en el año 2016, evalúa la efectividad de la vacuna 13V frente a la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en relación con el extra de seis serotipos, tras 5 años de la vacunación institucionalizada es este país con un esquema de 3 + 1 dosis (3 inmunizaciones básicas a los 2, 3 y 4 meses de edad y una dosis de refuerzo a los 11-14 meses de edad), en comparación con el esquema empleado en Inglaterra 2 + 1 dosis. Se utilizó el método de Broome y de regresión logística para estimar la efectividad de la vacuna, empleando la base de datos del Programa de Vigilancia Nacional para la ENI en niños menores de 16 años en Alemania (01 de enero 2010 a 31 de diciembre 2014). Con un total de 164 casos de ENI que cumplían los criterios de inclusión, se concluyó que la eficacia de la PCV13 estaba por encima del 90% con respecto a los serotipos incluidos en la vacuna 7-valente y sólo marginalmente inferior para el extra de seis serotipos. En comparación con los datos publicados de Andrews et al. para un esquema 2 + 1 en Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte la eficacia con el 3 + 1 horario en Alemania no era concluyente superior (7).

En Argentina la PCV13V se introdujo en el calendario de vacunación nacional en enero de 2012. Un estudio publicado en 2017 por P. Gagetti et al. evalúa las características de los serotipos 19A causantes de ENI en niños en Argentina entre 1993 y 2014, encontrándose un incremento en el aislamiento de serotipo 19A 3% en 1993 hasta el 6% en 2011, antes de la introducción de PCV13, del año 2012 a 2014 su proporción ha disminuido gradualmente. La resistencia a la penicilina del serotipo 19A aislado mostró un aumento significativo del 0% en 1993 a 87.5% en

2014. Estos hallazgos sugieren que el aumento del serotipo 19A fue en parte asociado con la difusión de clones preexistentes circulantes antes de la introducción de PCV13 en el calendario nacional de vacunación (8).

En México se introduce la PCV13 en el Esquema Nacional de Vacunación de manera gradual en Abril de 2011, con la administración de dos dosis básicas, a los 2 y 4 meses, con un refuerzo a los 12 meses de edad (esquema 2 + 1 dosis). De acuerdo con datos reportados por Díaz-Ortega JL y col. en el primer año (junio de 2011 y mayo 2012), se reportan resultados de coberturas de vacunación para neumococo en niños de 15 a 23 meses de edad de 88%, basados en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut) 2012 (9).

Por el momento no contamos con estudios recientes que nos permitan evaluar el impacto epidemiológico de la enfermedad neumocócica invasiva en nuestro medio tras la introducción de la PCV13, por lo que la realización de este tipo de estudios retrospectivos usando la base de datos de los Sistemas de Vigilancia Epidemiológica de cada unidad hospitalaria, la cual debe tener como obligación el reporte integral de esta serie de caso, con la finalidad de evaluar la experiencia que se tiene en la prevención a través de la inmunización infantil, identificación de los principales factores de riesgo en nuestra población pediátrica, el diagnóstico y serotipificación de los casos de ENI y la respuesta al tratamiento antimicrobiano inicial así como las tasas de resistencia.

Por otro lado, el desconocimiento de la incidencia de la enfermedad invasiva por serotipos, antes y después de la introducción de la vacuna y la baja cobertura vacunal en México, con una tasa media estatal del 40% al 50% (9), bien por inaccesibilidad a los servicios de salud, falta de información a los padres, familias anti-vacunas o la falta del recurso por parte de las Instituciones Gubernamentales, hacen que sea difícil por no decir imposible, analizar el efecto real de la vacunación y el posible reemplazo de serotipos.

Esta falta de reportes epidemiológicos del comportamiento de los serotipos actuales causantes de enfermedad neumocócica invasiva en nuestro país nos ha motivado a la realización del siguiente estudio retrospectivo en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” en el periodo del 1º de Enero de 2008 al 31 de Julio de 2017, incluyendo todos los casos de Enfermedad neumocócica invasiva documentada con el aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* así como su correcta serotipificación, con el objetivo de conocer la experiencia que se tiene en nuestro hospital en la atención de estos casos, su prevalencia y principales presentaciones clínicas por grupo etario y género, así como la determinación de los serotipos identificados durante el periodo de utilización estandarizada en el Esquema Nacional de Inmunización infantil en México de la PCV13 en el año 2012.

## **2. PROBLEMA.**

- 1 ¿Cuál es la frecuencia de enfermedad neumocócica invasiva por grupo etario, sexo y sitio anatómico de aislamiento?
- 2 ¿Cómo es la distribución de las Entidades nosológicas grupo etario y año?
- 3 ¿Cuáles son los serotipos capsulares de *Streptococcus pneumoniae* de los casos estudiados?
- 4 ¿Cuál es la distribución de la enfermedad neumocócica invasiva por sexo, grupo etario, entidad nosológica, sitio de aislamiento y serotipos en el periodo 2008-2011 y 2012-Julio 2017?

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Decidí la realización de este estudio ya que a pesar de que existe una amplia cobertura vacunal antineumocócica, la enfermedad neumocócica invasiva sigue siendo una de las causas de internamiento en el Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos" con alta tasa de morbilidad, así como importantes secuelas a mediano y largo plazo que afectan la calidad de vida de los niños atendidos en dicho nosocomio. La importancia de llevar un control epidemiológico activo en nuestro hospital es evidente, ya que se trata de una enfermedad de notificación epidemiológica, la cual a través de la Red SIREVA I y SIREVA II se ha logrado unificar para mantener una vigilancia activa en toda Latinoamérica, permitiendo identificar los principales serotipos circulantes, así como la aparición de nuevos serotipos no incluidos en las vacunas actualmente integrada a los esquemas de vacunación universales.

El lograr conocer el perfil epidemiológico de la Enfermedad neumocócica invasiva en nuestro medio, nos permite evaluar y promover acciones en beneficio de los grupos más vulnerables, como son los niños.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GENERAL:

Analizar el perfil clínico epidemiológico de la enfermedad neumocócica invasiva atendida en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” durante el periodo enero 2008 a julio 2017.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Estimar la frecuencia de enfermedad neumocócica invasiva por grupo etario, sexo y sitio anatómico de aislamiento.
2. Identificar la distribución de las Entidades nosológicas por grupo etario y año.
3. Determinar los serotipos capsulares de *Streptococcus pneumoniae* de los casos estudiados.
4. Identificar la distribución de enfermedad neumocócica invasiva por sexo, grupo etario, entidad nosológica, sitio de aislamiento y serotipos en el periodo 2008-2011 y 2012-Julio 2017.

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1 TIPO DE ESTUDIO**

Un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo, llevado a cabo en un hospital de segundo nivel, en el periodo de Enero de 2008 hasta Julio 2017, como hospital de alta concentración estatal. El lugar de estudio, el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”, el cual recibe pacientes de todo el estado de Michoacán, así como estados colindantes, como Guerrero y Guanajuato.

### **5.2 POBLACIÓN Y MUESTRA**

**Población:** Se consideraron todos los pacientes de 0 a 17 años ingresados en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” de enero 2008 a julio 2017.

**Muestra:** Todos los pacientes que fueron diagnosticados con Enfermedad neumocócica invasiva (neumonía, sepsis o bacteriemia, meningitis o infección en algún otro sitio fuera del tracto respiratorio normalmente estéril) con aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* en cultivos de muestras tomadas según el sitio de infección.

**Criterios de inclusión:** Se incluyeron en el estudio todo paciente que cumplieran con registro adecuado de:

- Diagnóstico de enfermedad neumocócica invasiva,
- Edad,
- Sexo,

- Fecha de toma de la muestra,
- Tipo de muestra específica para cultivo dependiendo del sitio primario de infección,
- Se mantuvieron para fines de estadística aquellos cuyo registro de serotipificación no se encontraba anexo al expediente.

Criterios de exclusión: ninguno.

## VARIABLES

Variable	Definición	Tipo	Medición
Infección neumocócica	Enfermedad causada por la invasión de <i>Streptococcus pneumoniae</i> en sitios normalmente estériles.	Cualitativa nominal	Caso: cuando se identifique mediante cultivo.
Edad	Años cumplidos al momento del internamiento	Cuantitativa continua	Neonato 0-27 días Lactante 28 días- 23 meses Preescolar 2 a 5 años Escolar 6 a 11 años Adolescente 12 a 17 años.
Entidad nosológica	Enfermedad ocasionada por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cualitativa nominal	<b>Enfermedad neumocócica invasiva:</b>  <b>+Neumonía complicada por <i>Streptococcus pneumoniae</i>:</b> infección aguda en los pulmones, con manifestaciones clínicas y radiográficas, más la presencia de bacteriemia/ sepsis o derrame pleural/empiema con aislamiento de <i>Streptococcus pneumoniae</i> en hemocultivo, aspirado

			<p>bronquial o líquido pleural respectivamente.</p> <p><b>+Meningitis bacteriana por <i>Streptococcus pneumoniae</i>:</b> infección de sistema nervioso central caracterizada por datos clínicos de síndrome meníngeo más aislamiento de <i>Streptococcus pneumoniae</i> en líquido cefalorraquídeo.</p> <p><b>+Bacteriemia/Sepsis por <i>Streptococcus pneumoniae</i>:</b> presencia de <i>Streptococcus pneumoniae</i> en hemocultivo junto con manifestaciones sistémicas de infección.</p> <p><b>+Afección a otro sitio que no sea vía respiratoria:</b> aislamiento de <i>Streptococcus pneumoniae</i> en muestra tomada en otro sitio normalmente estéril.</p> <p>*Región periorbitaria                  *Región submaxilar                  *Articulaciones                  *Cavidad peritoneal                  *Otro sitio</p>
Serotipos de neumococo	Polisacáridos capsulares específicos esenciales en la virulencia de <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cualitativa nominal	<b>Serotipos</b> 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F, 23F (frecuentes en niños). Otros
Vacuna antineumocócica	Vacuna aplicada para la prevención de la infección por serotipos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> específicos incluidos en ésta.	Cualitativa nominal	<b>Cobertura vacunal antineumocócica (PCV7 o PCV13):</b> *PCV7: vacuna neumocócica conjugada 7 valente aplicada en niños

			de 2, 4 y 12 meses de enero 2008 a Junio 2011.  *PCV13: vacuna neumocócica conjugada 13 valente aplicada en niños de 2, 4 y 12 meses de marzo 2012 a julio 2017. (continúa vigente).
--	--	--	--

### **5.3 RECOLECCIÓN DE DATOS**

Los datos se obtuvieron a través de la base de registros del Laboratorio de Microbiología y Parasitología del Hospital Infantil de Morelia, quienes son los encargados de realizar los aislamientos de las muestras según el sitio de la toma: Líquido cefalorraquídeo en pacientes con diagnóstico de neuroinfección; hemocultivo (sangre) en pacientes con diagnóstico de sepsis o bacteriemia; aspirado bronquial en pacientes con diagnóstico de neumonía bacteriémica los cuales se encontraban en fase III de ventilación por lo que se tomó muestra a través de cánula endotraqueal con sonda con trampa; líquido pleural en todo paciente con diagnóstico de neumonía con derrame pleural a través de toracocentesis diagnóstico-terapéutica pero no se cuenta con registro de la fase de ventilación del paciente; líquido sinovial en pacientes con artritis séptica mediante artrocentesis transoperatoria; líquido peritoneal en un paciente con sepsis abdominal mediante toma de líquido transoperatorio; secreción ocular en un paciente con conjuntivitis purulenta del recién nacido; secreción de absceso periorbitario con toma de muestra mediante punción aspiración; secreción de absceso submaxilar mediante punción aspiración transoperatorio; secreción de absceso intracraneal con toma de muestra transoperatorio.

Las muestras con aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* fueron correctamente rotuladas especificando el nombre completo del paciente, la edad, el género, la fecha de toma de muestra, sitio de aislamiento de la cepa y diagnóstico nosológico para su envío a través del proyecto de “Estudio Epidemiológico de los serotipos prevalentes de *Streptococcus pneumoniae* en México” al Laboratorio de Evaluación de Vacunas del CISEI-INSP (Centro de Investigación de Enfermedades Infecciosas-Instituto Nacional de Salud Pública) así como para Control de Calidad al Laboratorio Estatal de Salud Pública de Michoacán del InDRE (Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos), reportándose de manera puntual el serotipo identificado en 33 de los 40 casos documentados.

En base a los registros del servicio de Inmunizaciones del Hospital Infantil de Morelia, las últimas vacunas de PCV7 en el estado de Michoacán fueron aplicadas el 10 de Junio de 2011, con periodo de 9 meses sin recurso a nivel nacional, reiniciándose la vacunación con PCV13 el día 02 de Marzo de 2012, con esquema de 2 + 1, por lo que se consideraron estos periodos para tomar en cuenta la cobertura de la vacuna antineumocócica, considerando el periodo 2008-2011 y 2012-2017, sin embargo no se cuenta con la total certeza de que estos pacientes contaran con el esquema completo para la edad ya que no se encontró la cartilla de vacunación en el expediente.

Los datos fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS.

Base de datos de pacientes:

No	Fecha	Paciente	Edad	Cultivo	Serotipo	Diagnóstico
1	Junio 2017	GGE	5 años	Líquido sinovial	10A	Artritis séptica
2	Abril 2017	MSJA	17 años	Hemocultivo		Anemia hemolítica/ Sepsis
3	Febrero 2017	AHDM	2 años	Líquido pleural		Neumonía con derrame pleural
4	Agosto 2016	CGMA	1años 11mes es	Aspirado bronquial	3	Asfixia por inmersión/ Neumonía bacteriémica
5	Junio 2016	RGK	8 meses	Hemocultivo	NO tipificable	Cirrosis hepática Sepsis
6	Junio 2016	RHJG	6 años	Hemocultivo	19A	Sepsis
7	Mayo 2016	LGZJ	8 años	Líquido cefalorraquídeo	10B	Meningitis
8	Marzo 2016	VRF	2 meses	Aspirado bronquial	19F	Neumonía bacteriémica
9	Enero 2016	BACJ	7 años	Líquido pleural		Neumonía con derrame pleural
10	Diciembre 2015	OUVR	3 años	Líquido pleural		Neumonía con derrame pleural/ Empiema
11	Octubre 2015	LCCL	8 años	Líquido peritoneal	15B	Apendicitis aguda complicada/ Sepsis abdominal
12	Marzo 2015	OGD	1 año 11 meses	Hemocultivo	23F	Pancitopenia/ Sepsis
13	Enero 2015	SDCO	14 años	Secreción de absceso intracraneal	7F	Absceso intracraneal/ Neuroinfección
14	Noviembre 2014	COH	1 año	Hemocultivo	6B	Sepsis
15	Marzo 2014	ÁLCJ	1 año 7 meses	Aspirado bronquial	19A	Neumonía bacteriémica
16	Marzo 2014	GGJM	1 año 11 meses	Aspirado bronquial	19A	Neumonía bacteriémica
17	Enero 2014	RMJ	2 años 6 meses	Líquido pleural		Neumonía con derrame pleural
18	Octubre 2013	MDKN	6 años	Hemocultivo	19F	LLA/ Sepsis
19	Junio 2013	PRMS	9 meses	Aspirado bronquial	19A	Neumonía bacteriémica

*EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA*

20	Mayo 2013	VGI	1 año	Líquido pleural	19A	Neumonía con derrame pleural
21	Diciembre 2012	PLJA	4 años	Hemocultivo		Sepsis
22	Abril 2012	MGL	4 años	Líquido cefalorraquídeo	10	Neuroinfección
23	Abril 2012	OMAR	3 años	Líquido pleural	No tipificable	Neumonía con derrame pleural
24	Diciembre 2011	MCA	20 días	Secreción ocular		Conjuntivitis purulenta del recién nacido/ Sepsis neonatal
25	Septiembre 2011	CAJA	6 años	Hemocultivo	19A	Insuficiencia renal crónica/Sepsis
26	Septiembre 2011	TRJM	10 años	Secreción de absceso submaxilar	14	Absceso submaxilar
27	Marzo 2011	CVD	4 meses	Secreción ocular	33	Conjuntivitis purulenta bacteriana
28	Diciembre 2010	MRY	3 años	Líquido pleural	6A	Neumonía con derrame pleural
29	Octubre 2010	SDF	3 años	Aspirado bronquial	6A	Neumonía bacteriémica
30	Julio 2010	STY	28 días	Secreción de absceso periorbitario	14	Absceso periorbitario/ Celulitis
31	Junio 2010	AGF	1 día	Hemocultivo	23 F	Sepsis neonatal temprana
32	Mayo 2010	GAJ	7 años	Líquido cefalorraquídeo	6B	Neuroinfección
33	Marzo 2010	HMIJ	12 años	Líquido pericárdico	6B	Cardiopatía congénita/ Pericarditis
34	Marzo 2010	VMJN	2 años	Líquido pleural	19A	Neumonía con derrame pleural
35	Junio 2009	MSE	4 meses	Líquido sinovial	23F	Artritis séptica
36	Junio 2009	RBA	9 años	Líquido sinovial	1	Artritis séptica
37	Enero 2009	VMM	2 meses	Hemocultivo	23F	Sepsis
38	14 Marzo 2008	CCJ	11 meses	Líquido cefalorraquídeo	6A	Meningoencefalitis
39	18 Marzo 2008	RGB	10 años	Líquido cefalorraquídeo	19A	Neuroinfección
40	Abril 2008	PBF	8 días	Hemocultivo	5	Sepsis neonatal temprana

Se presentó conflicto en la recopilación de datos ya que en ninguno de los registros hospitalarios cuentan con el número de expediente de cada paciente, siendo rastreado a través del Departamento de Estadística y el de Epidemiología del Hospital Infantil del Morelia, sin encontrarse los 40 expedientes completos por lo que se debió desechar variables importantes para el estudio del perfil clínico y la experiencia del hospital en estas enfermedades, tales como factores de riesgo, esquema de vacunación, tratamientos empíricos empleados, respuesta al tratamiento y resistencias antimicrobianas.

## 6. RESULTADOS

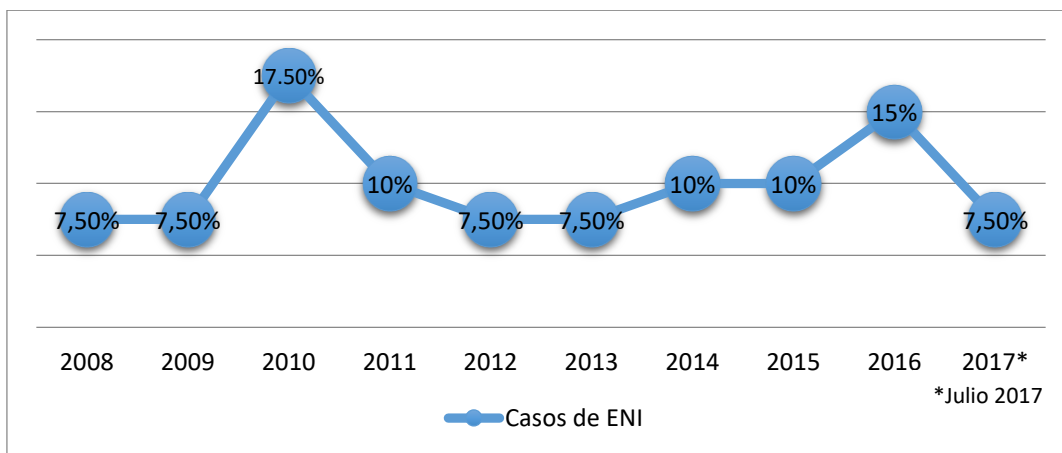
Se registraron 40 casos de Enfermedad Neumocócica Invasiva en el periodo 2008-Julio 2017, la más alta incidencia se dio en el año 2010 con 7 casos y en el 2016 con 6 casos, la menor frecuencia se presentó en los años 2008, 2009, 2012 y 2013, como se muestra en la Tabla1 y Figura 1.

Tabla 1. Frecuencia de Enfermedad Neumocócica Invasiva en el periodo 2008-Julio 2017

AÑO	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE %
2008	3	7.5
2009	3	7.5
2010	7	17.5
2011	4	10
2012	3	7.5
2013	3	7.5
2014	4	10
2015	4	10
2016	6	15
2017*	3	7.5
TOTAL	40	100

\*Julio 2017.

Figura 1. Número de casos de Enfermedad Neumocócica Invasiva por año en el periodo 2008-Julio 2017.



En relación a la frecuencia por sexo se presentó el mismo porcentaje para hombres y mujeres durante el periodo estudiado 2008-Julio 2017, se encontraron diferencias al considerar el periodo 2008-2011 en que se encontró mayor número de casos del sexo femenino, con una relación 1:1.8 y en periodo 2012-Julio 2017 fue mayor en los hombres, con relación 1:1.5, la frecuencia en números absolutos y porcentaje se muestra en la Tabla 2 y Figura 2.

Figura 2: Distribución de la Enfermedad neumocócica invasiva por sexo en el periodo 2008-Julio 2017.

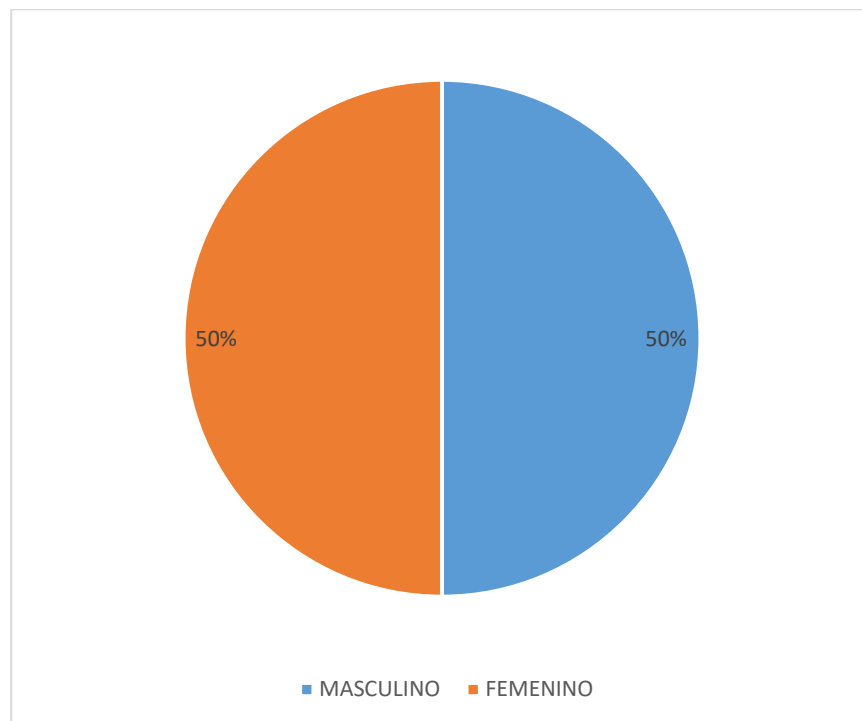


Tabla 2: Distribución de Enfermedad neumocócica invasiva por sexo y periodo 2008-2011 y 2012-Julio 2017.

SEXO	PERIODO 2008-2011		PERIODO 2012-JULIO 2017		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
<b>Masculino</b>	6	35.3	14	60.9	20	50
<b>Femenino</b>	11	64.7	9	39.1	20	50
<b>Total</b>	17	100	23	100	40	100

El grupo etario en general más afectado por la Enfermedad Neumocócica Invasiva fue el grupo 2, de 28 días a 23 meses, con 40%, la menor frecuencia se dio en los grupos 1 y 5 con 7.5% cada uno, como se observa en la Figura 3 . El grupo 2 mantuvo la mayor frecuencia en los dos periodos. Durante el segundo periodo se mantuvo la menor frecuencia en los grupos 1 y 5, pero en el primer periodo se encontró menor frecuencia en el grupo 3 y 5 como se muestra en la Tabla 3 y Figura 4.

Tabla 3. Distribución de los casos de ENI por grupo etario y periodo 2008-2011 y 2012-Julio 2017.

Grupo etario	EDAD	PERIODO 2008-2011		PERIODO 2012-JULIO 2017		TOTAL	
		n	%	n	%	n	%
<b>Grupo 1</b>	0-27 días	3	17.6	0	0	3	7.5
<b>Grupo 2</b>	28 días a 23 meses	6	35.3	10	43.5	16	40
<b>Grupo 3</b>	24 meses a 5 años	2	11.8	6	26.1	8	20
<b>Grupo 4</b>	6 años a 11 años	5	29.4	5	21.7	10	25
<b>Grupo 5</b>	12 años a 17 años	1	5.9	2	8.7	3	7.5
	Total	17		23		40	

Figura 3. Distribución de los casos de Enfermedad Neumocócica Invasiva por grupo etario durante el periodo 2008-Julio 2017.

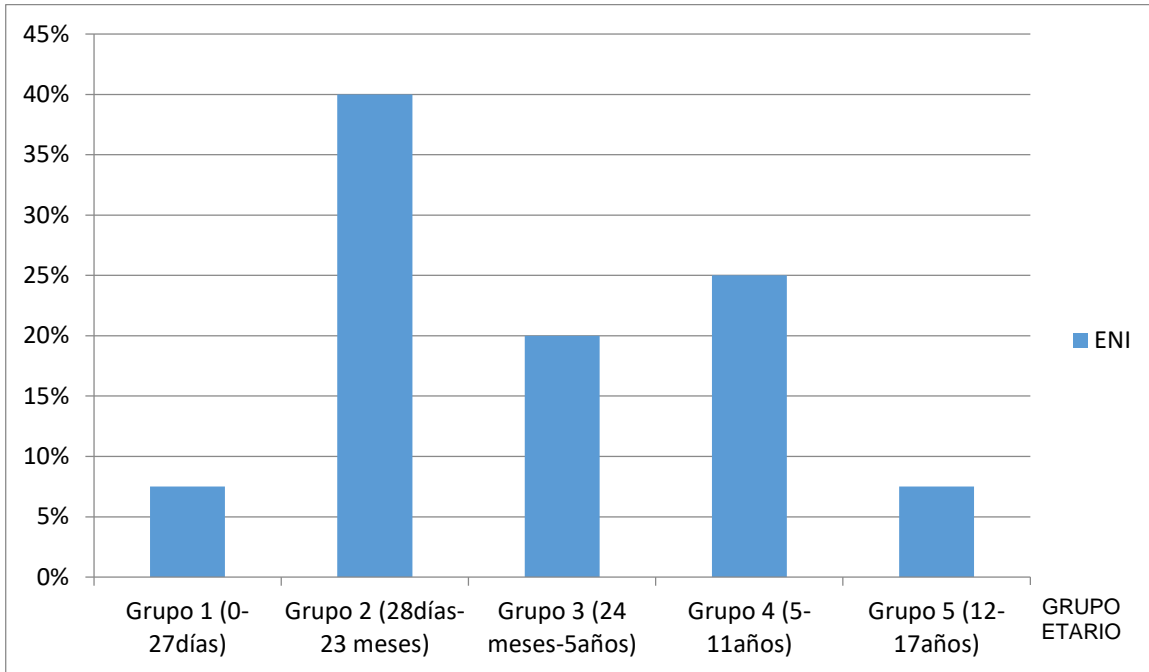
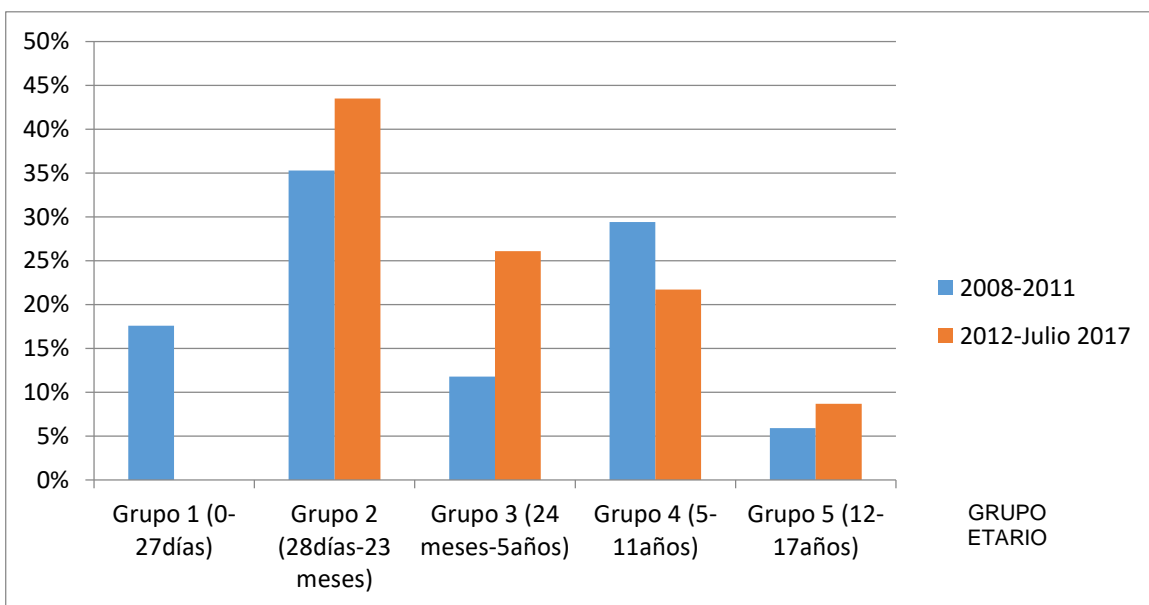
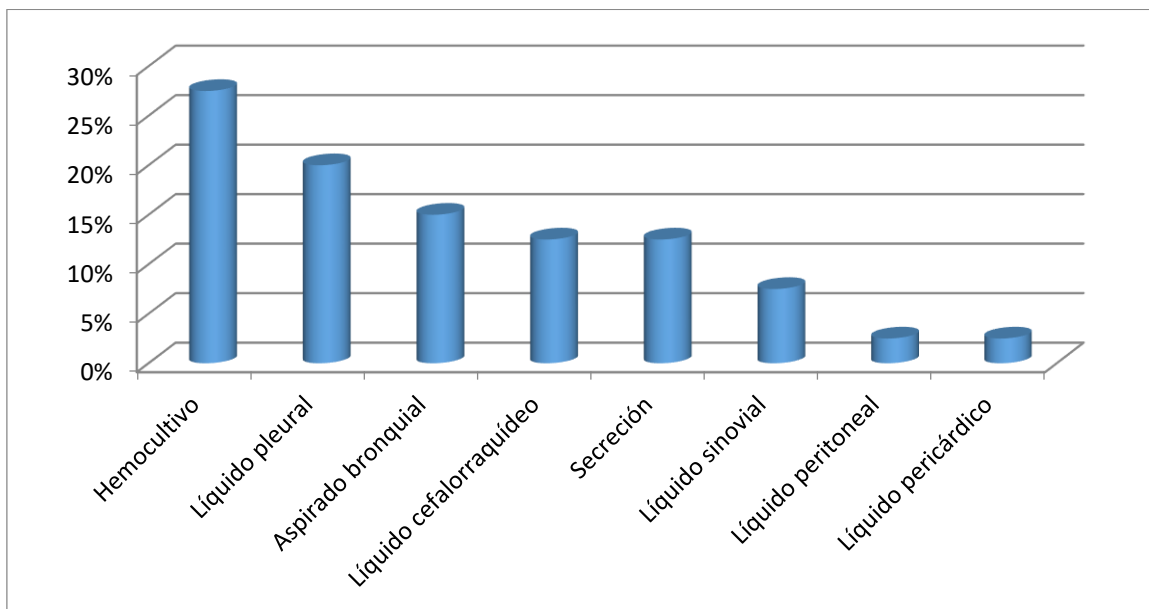


Figura 4: Distribución de los casos de ENI por grupo etario y periodo 2008-2011 y 2012-Julio 2017.



El sitio anatómico de mayor aislamiento en general fue la sangre (hemocultivo), con 27.5% en el periodo estudiado, y el sitio de menor frecuencia fue en líquido peritoneal y pericárdico como se muestra en la Figura 5. Se consideró como Secreción aquella muestra proveniente de un foco infeccioso en tejidos blandos como absceso periorbitario, conjuntivitis purulenta del recién nacido, conjuntivitis bacteriana, absceso submaxilar.

Figura 5: Frecuencia de aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* en Enfermedad Neumocócica Invasiva en el periodo 2008-Julio 2017.



**Secreción:** absceso periorbitario, conjuntivitis purulenta del recién nacido, conjuntivitis bacteriana, absceso submaxilar.

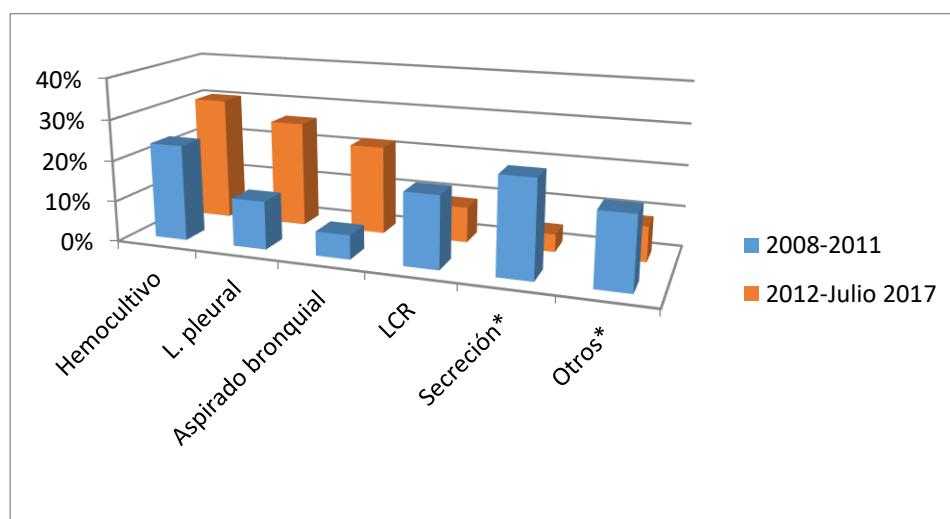
Durante el periodo 2008-2011 los sitios de aislamientos más frecuentes fueron en hemocultivo y secreción, en un 23.5% cada uno y con menor frecuencia en líquido peritoneal sin reportarse ningún caso, y en el periodo 2012-Julio 2017 fue más frecuente el aislamiento en hemocultivo en un 27.5% y con menor frecuencia en líquido peritoneal y pericárdico con 2.5% cada uno como se explica en la Tabla 4 y Figura 6.

Tabla 4: Frecuencia de los sitios de aislamientos en los periodos 2008-2011 y 2012-Julio 2017.

AISLAMIENTO	PERIODO 2008-2011		PERIODO 2012-JULIO 2017		TOTAL	
	N	%	n	%	n	%
Hemocultivo	4	23.5	7	30.5	11	27.5
Líquido pleural	2	11.8	6	26.1	8	20
Aspirado bronquial	1	5.9	5	21.8	6	15
Líquido cefalorraquídeo	3	17.6	2	8.7	5	12.5
Secreción*	4	23.5	1	4.3	5	12.5
Líquido sinovial	2	11.8	1	4.3	3	7.5
Líquido peritoneal	0	0	1	4.3	1	2.5
Líquido pericárdico	1	5.9	0	0	1	2.5
<b>Total</b>	<b>17</b>		<b>23</b>		<b>40</b>	

**Secreción\*:** absceso periorbitario, conjuntivitis purulenta del recién nacido, conjuntivitis bacteriana, absceso submaxilar.

Figura 6: Número de aislamientos Enfermedad Neumocócica Invasiva en los periodos 2008-2011 y 2012-Julio 2017



**Secreción\*:** absceso periorbitario, conjuntivitis purulenta del recién nacido, conjuntivitis bacteriana, absceso submaxilar.

**Otros\*:** líquido sinovial, peritoneal, pericárdico.

Durante el periodo 2008-2011 las Otras enfermedades invasivas (**Otras enfermedades invasivas:** artritis séptica, sepsis abdominal, absceso periorbitario, conjuntivitis purulenta del recién nacido, conjuntivitis bacteriana, absceso submaxilar, pericarditis) fueron las mas frecuentes en el 41.3% y las menos frecuentes fueron la neumonía y la neuroinfección, con un 17.6% cada una, y durante el periodo 2012-Julio 2017 la neumonía fue la más frecuente con el 47.8%, y la menos frecuente fue Otras enfermedades en un 8.8% como se observa en la Tabla 5.

Tabla 5: Distribución de las Entidades nosológicas por periodo 2008-2011 y 2012-Julio 2017.

ENTIDAD NOSOLÓGICA	PERIODO 2008-2011		PERIODO 2012-JULIO 2017		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
<b>Neumonía</b>	3	17.6	11	47.8	14	35
<b>Neuroinfección</b>	3	17.6	3	13.0	6	15
<b>Sepsis/ bacteriemia</b>	4	23.5	7	30.4	11	27.5
<b>Otras enfermedades invasivas *</b>	7	41.3	2	8.8	9	22.5
<b>Total</b>	17	100	23	100	40	100

**Otras enfermedades invasivas\*:** artritis séptica, sepsis abdominal, absceso periorbitario, conjuntivitis purulenta del recién nacido, conjuntivitis bacteriana, absceso submaxilar, pericarditis.

La mayor frecuencia de casos registrados de neumonía fueron durante los años 2010, 2014 y 2016 con un 21% en cada uno, la neuroinfección en el año 2008 con 33.2%, la sepsis en el año 2016 con 18.1%, y en Otras enfermedades invasivas en el año 2011 con 33.4%. La menor frecuencia de casos registrados de neumonía fue en el año 2008, 2009 y 2011 sin registro de casos, la neuroinfección en el año 2009, 2011, 2013, 2014 y 2017 sin registros de casos, la sepsis registró un caso por cada

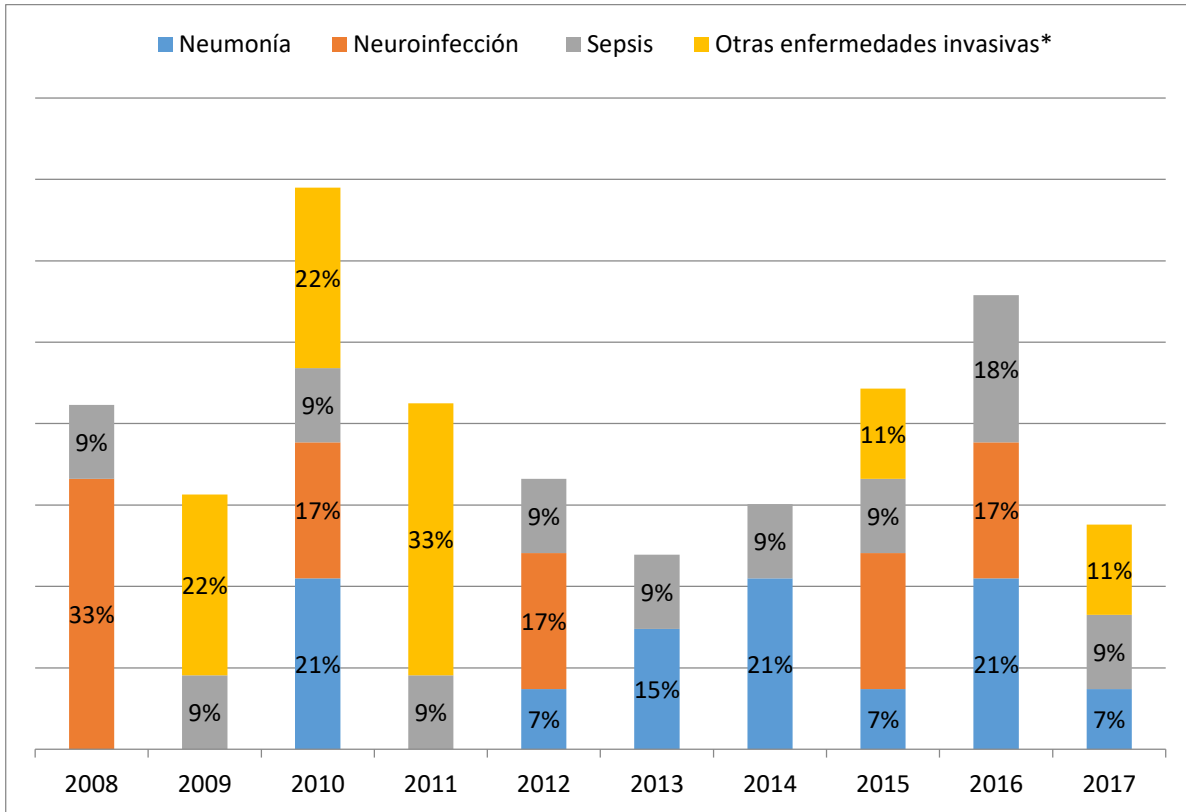
año con 9.1% cada uno y en Otras enfermedades invasivas los años 2008, 2012, 2013, 2014 y 2016 sin registros de casos, como se explica en la Tabla 6 y Figura 7.

Tabla 6: Distribución anual de casos de Enfermedad Neumocócica Invasiva por Entidad nosológica en el periodo 2008-Julio 2017.

ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA										
AÑO	NEUMONÍA		NEUROINFECCIÓN		SEPSIS		OTRAS ENFERMEDADES INVASIVAS*		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2008	0	0	2	33.2	1	9.1	0	0	3	7.5
2009	0	0	0	0	1	9.1	2	22.2	3	7.5
2010	3	21	1	16.7	1	9.1	2	22.2	7	17.5
2011	0	0	0	0	1	9.1	3	33.4	4	10
2012	1	7.4	1	16.7	1	9.1	0	0	3	7.5
2013	2	14.8	0	0	1	9.1	0	0	3	7.5
2014	3	21	0	0	1	9.1	0	0	4	10
2015	1	7.4	1	16.7	1	9.1	1	11.1	4	10
2016	3	21	1	16.7	2	18.1	0	0	6	15
2017	1	7.4	0	0	1	9.1	1	11.1	3	7.5
TOTAL	14	100	6	100	11	100	9	100	40	100

**Otras enfermedades invasivas\*:** artritis séptica, sepsis abdominal, absceso periorbitario, conjuntivitis purulenta del recién nacido, conjuntivitis bacteriana, absceso submaxilar, pericarditis)

Figura 7: Distribución anual de casos de Enfermedad Neumocócica Invasiva por Entidad nosológica en el periodo 2008-Julio 2017.



**Otras enfermedades invasivas\*:** artritis séptica, sepsis abdominal, absceso periorbitario, conjuntivitis purulenta del recién nacido, conjuntivitis bacteriana, absceso submaxilar, pericarditis)

El grupo etario más afectado por la Entidad nosológica de neumonía y sepsis fue el grupo 2 (28 días a 23 meses) con 64.2% y 33.2% respectivamente, la neuroinfección y Otras enfermedades invasivas afectaron más al grupo 4 (6 a 11 años). La neumonía y neuroinfección no se reportaron en el Grupo 1 (0 a 27 días), y la sepsis y Otras enfermedades se encontraron con menor frecuencia en el Grupo 5, en el 8.4% y 11.1% de los casos, como se explica en la Tabla 7.

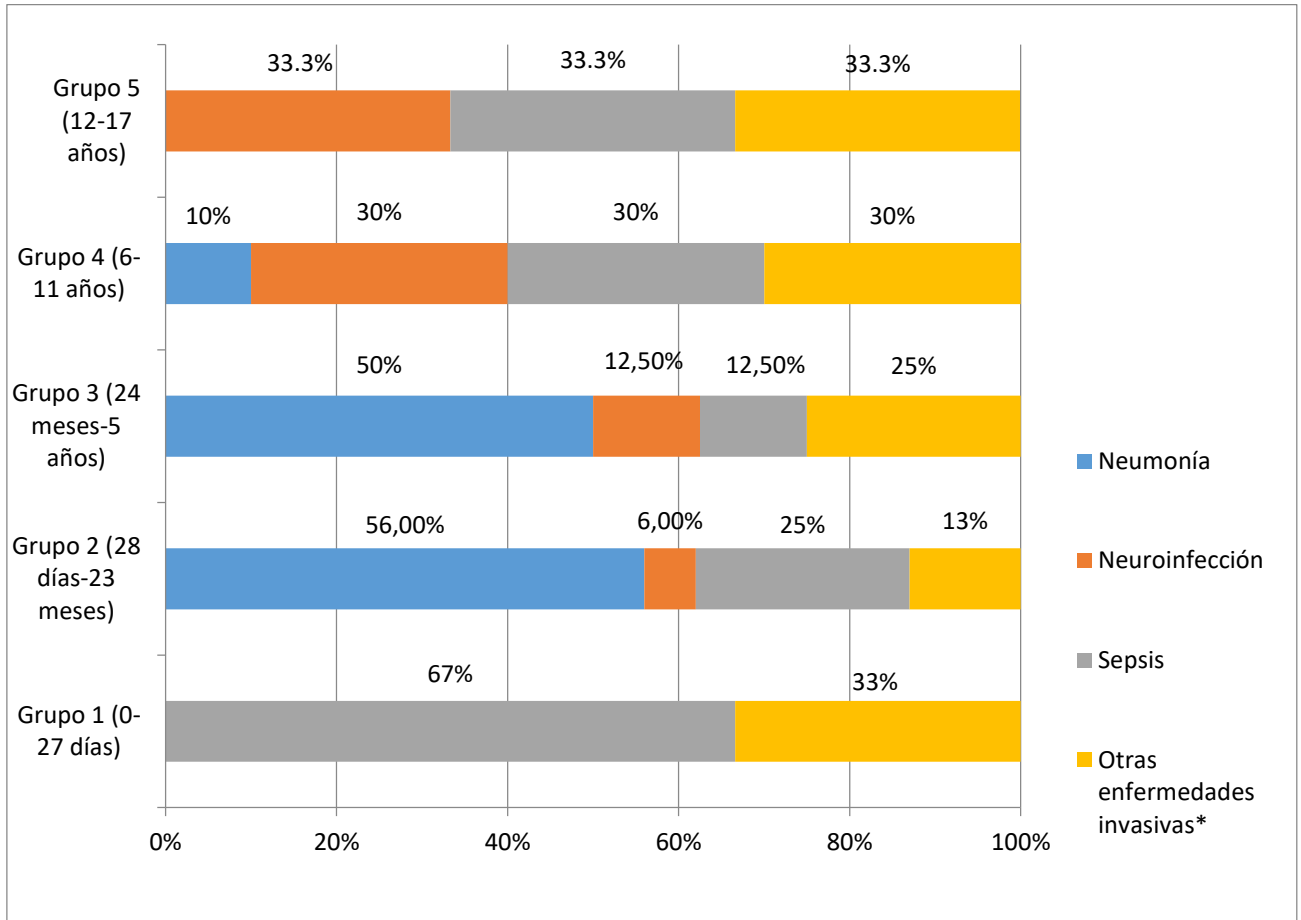
Tabla 7: Distribución de las Entidades Nosológicas por grupo etario en el periodo 2008-Julio 2017.

GRUPO ETARIO	ENTIDAD NOSOLÓGICA								
	NEUMONÍA		NEURO-INFECCIÓN		SEPSIS		OTRAS ENFERMEDADES INVASIVAS*		TOTAL
	n	%	n	%	n	%	n	%	n
<b>GRUPO 1</b> 0-27 días	0	0	0	0	2 (66.6%)	25	1 (33.3)	11.1	3 (100%)
<b>GRUPO 2</b> 28 días a 23 meses	9 (56%)	<b>64.2</b>	1 (6%)	16.7	4 (25%)	<b>33.2</b>	2 (13%)	22.2	16 (100%)
<b>GRUPO 3</b> 24 meses a 5 años	4 (50%)	28.6	1 (12.5%)	16.7	1 (12.5%)	8.4	2 (25%)	22.2	8 (100%)
<b>GRUPO 4</b> 6 a 11 años	1 (10%)	7.2	3 (30%)	<b>49.9</b>	3 (30%)	25	3 (30%)	<b>33.4</b>	10 (100%)
<b>GRUPO 5</b> 12 a 17 años	0	0	1 (33.3)	16.7	1 (33.3%)	8.4	1 (33.3)	11.1	3 (100%)
<b>TOTAL</b>	14 (35%)	100	6 (15%)	100	11 (27.5%)	100	9 (22.5%)	100	40 (100%)

**Otras enfermedades invasivas\*:** artritis séptica, sepsis abdominal, absceso periorbitario, conjuntivitis purulenta del recién nacido, conjuntivitis bacteriana, absceso submaxilar, pericarditis)

La entidad nosológica mas frecuente en el grupo 1 fue la sepsis con el 66.6%, en el Grupo 2 la neumonía con el 56%, en el grupo 3 la neumonía con el 50%, en el grupo 4 la neuroinfección, la sepsis y Otras enfermedades invasivas tuvieron un 30% cada una y en el grupo 5 la sepsis neuroinfección y Otras enfermedades invasivas con un 33.3% cada una como se describe en la Figura 8.

Figura 8: Distribución de las Entidades nosológicas por grupo etario en el periodo 2008-Julio 2017.



**Otras enfermedades invasivas\*:** artritis séptica, sepsis abdominal, absceso periorbitario, conjuntivitis purulenta del recién nacido, conjuntivitis bacteriana, absceso submaxilar, pericarditis)

Se logró una correcta serotipificación de 33 casos de los 40 estudiados, 16 durante el periodo 2008-2011 y 17 durante el 2012-Julio 2017. De manera global el serotipo más frecuente reportado fue el 19A, en un 24.3% y en segundo lugar el 23F con un 12.2% durante el periodo estudiado. Los serotipos más frecuentes durante el periodo 2008-2011 fueron 19A , 6A y 23F, con 18.75% cada uno y en el periodo 2012-2017 el serotipo 19A con 29.42% como se observa en la Tabla 8 y Figura 9.

Tabla 8: Distribución de los serotipos durante los periodos 2008-2011 y 2012-Julio 2017.

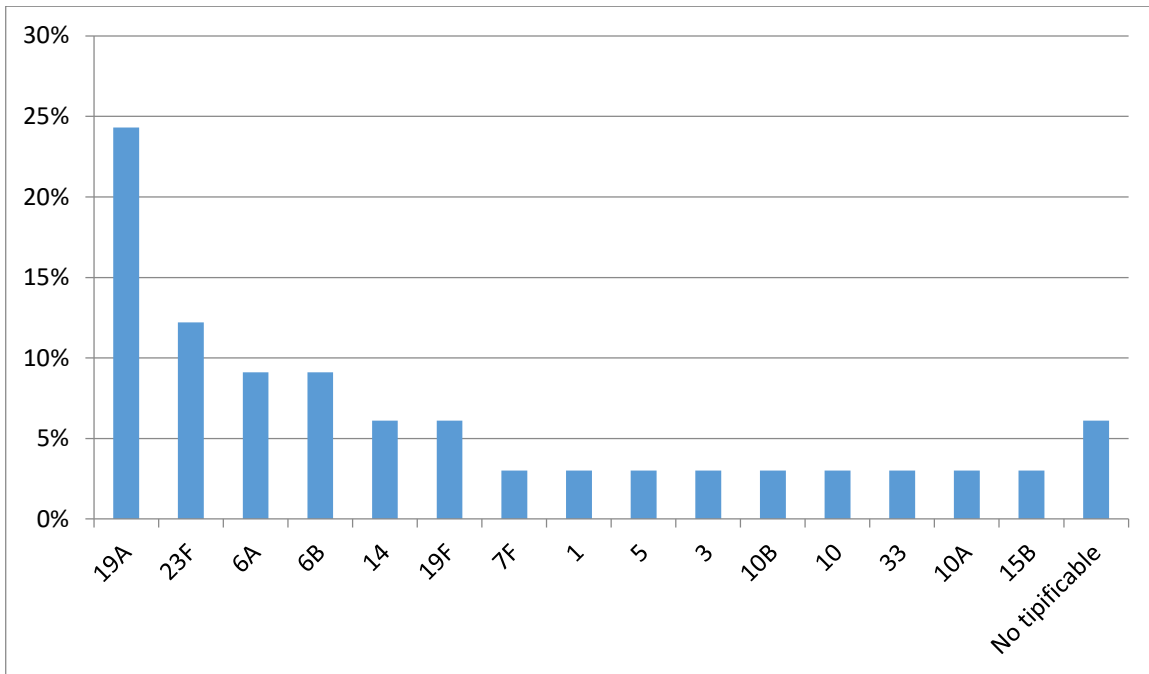
SEROTIPOS	PERIODO 2008-2011		PERIODO 2012-2017		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
19 A	3	18.75	5	29.42	8	24.3
23 F	3	18.75	1	5.88	4	12.2
6 A	3	18.75	0	0	3	9.1
6 B	2	12.5	1	5.88	3	9.1
14	2	12.5	0	0	2	6.1
19 F	0	0	2	11.77	2	6.1
7F	0	0	1	5.88	1	3.0
1	1	6.25	0	0	1	3.0
5	1	6.25	0	0	1	3.0
3	0	0	1	5.88	1	3.0
10 B	0	0	1	5.88	1	3.0
10	0	0	1	5.88	1	3.0
33	1	6.25	0	0	1	3.0
10A	0	0	1	5.88	1	3.0
15B	0	0	1	5.88	1	3.0
NO TIPIFICABLE	0	0	2	11.77	2	6.1
<b>Total</b>	16	100	17	100	33	100

Serotipos incluidos en PCV 7

Serotipos incluidos en PCV 13

Serotipos no vacunales

Figura 9: Frecuencia de los serotipos durante el periodo 2008-Julio 2017.



Durante el periodo estudiado 2008-Julio 2017 el serotipo 19A se encontró el 62.5% en casos de neumonía, así mismo fue el más frecuente en un 50% de los casos serotipificados de neumonía y el serotipo 23F se encontró el 75% en casos de sepsis, así también fue el más frecuente en un 33.33% de los casos de sepsis durante el periodo estudiado como se observa en la Tabla 9.

Tabla 9: Distribución de los serotipos por Entidad Nosológica en el periodo 2008-Julio 2017.

SEROTIPOS	ENTIDAD NOSOLÓGICA									
	NEUMONÍA		NEURO-INFECCIÓN		SEPSIS		OTRAS ENFERMEDADES INVASIVAS*		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
<b>19 A</b>	<b>5</b>	<b>62.5</b>	<b>1</b>	<b>12.5</b>	<b>2</b>	<b>25</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>24.3</b>
<b>23 F</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>75</b>	<b>1</b>	<b>25</b>	<b>4</b>	<b>12.2</b>
<b>6 A</b>	2	66.6	1	33.3	0	0	0	0	3	9.1
<b>6 B</b>	0	0	1	33.3	1	33.3	1	33.3	3	9.1
<b>14</b>	0	0	0	0	0	0	2	100	2	6.1
<b>19 F</b>	1	50	0	0	1	50	0	0	2	6.1
<b>10 B</b>	0	0	1	100	0	0	0	0	1	3.0
<b>7F</b>	0	0	1	100	0	0	0	0	1	3.0
<b>10</b>	0	0	1	100	0	0	0	0	1	3.0
<b>33</b>	0	0	0	0	0	0	1	100	1	3.0
<b>1</b>	0	0	0	0	0	0	1	100	1	3.0
<b>5</b>	0	0	0	0	1	100	0	0	1	3.0
<b>10A</b>	0	0	0	0	0	0	1	100	1	3.0
<b>3</b>	1	100	0	0	0	0	0	0	1	3.0
<b>15B</b>	0	0	0	0	0	0	1	100	1	3.0
<b>NO TIPIFICABLE</b>	1	50	0	0	1	50	0	100	2	6.1
<b>Total</b>	10	30.3	6	18.2	9	27.3	8	24.2	33	100

**Otras enfermedades invasivas\*:** artritis séptica, sepsis abdominal, absceso periorbitario, conjuntivitis purulenta del recién nacido, conjuntivitis bacteriana, absceso submaxilar, pericarditis.

La distribución anual de los serotipos aislados durante el periodo 2008-Julio 2017 mostró la presencia del serotipo 19A durante los años 2008, 2010, 2011, 2013, 2014 y 2016 como se observa en la Figura 10. El mayor número de casos de 19A en el año 2014 y 2013, del serotipo 6A en el 2010 y solo un caso del serotipo 3 en el año 2016, como se observa en la Figura 11.

Tabla 10. Distribución anual de los serotipos aislados durante el periodo 2008-Julio 2017.

SERO-TIPOS	AÑOS										TOTAL
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017*	
<b>19 A</b>	<b>1</b> 33%	<b>0</b>	<b>1</b> 14%	<b>1</b> 33%	<b>0</b>	<b>2</b> 67%	<b>2</b> 67%	<b>0</b>	<b>1</b> 20%	<b>0</b>	<b>8</b>
23 F	0	2 67%	1 14%	0	0	0	0	1 33%	0	0	4
<b>6 A</b>	<b>1</b> 33%	<b>0</b>	<b>2</b> 29%	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
6 B	0	0	2 29%	0	0	0	1 33%	0	0	0	3
14	0	0	1 14%	1 33%	0	0	0	0	0	0	2
19 F	0	0	0	0	0	1 33%		0	1 20%	0	2
10 B	0	0	0	0	0	0	0	0	1 20%	0	1
7F	0	0	0	0	0	0	0	1 33%	0	0	1
10	0	0	0	0	1 50%	0	0	0	0	0	1
33	0	0	0	1 33%	0	0	0	0	0	0	1
1	0	1 33%	0	0	0	0	0	0	0	0	1
5	1 33%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
10 <sup>a</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 100%	1
<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b> 20%	<b>0</b>	<b>1</b>
15B	0	0	0	0	0	0	0	1 33%	0	0	1
NT*	0	0	0	0	1 50%	0	0	0	1 20%	0	2
Total	<b>3</b> 100%	<b>3</b> 100%	<b>7</b> 100%	<b>3</b> 100%	<b>2</b> 100%	<b>3</b> 100%	<b>3</b> 100%	<b>3</b> 100%	<b>5</b> 100%	<b>1</b> 100%	<b>33</b> (100%)

NT\*: No Tipificable. 2017\*: Julio 2017.

Figura 10. Distribución anual de los serotipos aislados durante el periodo 2008-Julio 2017.

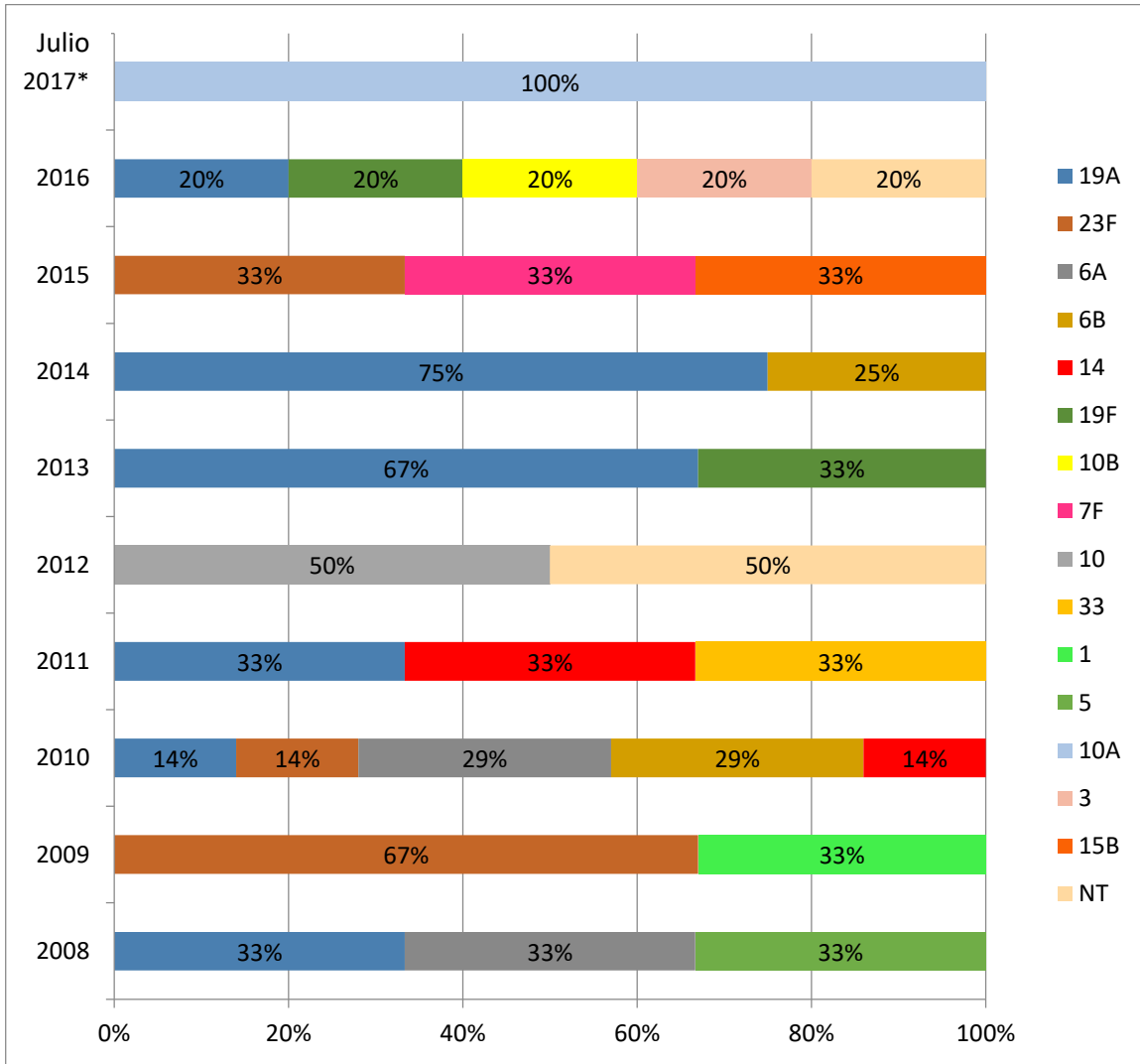
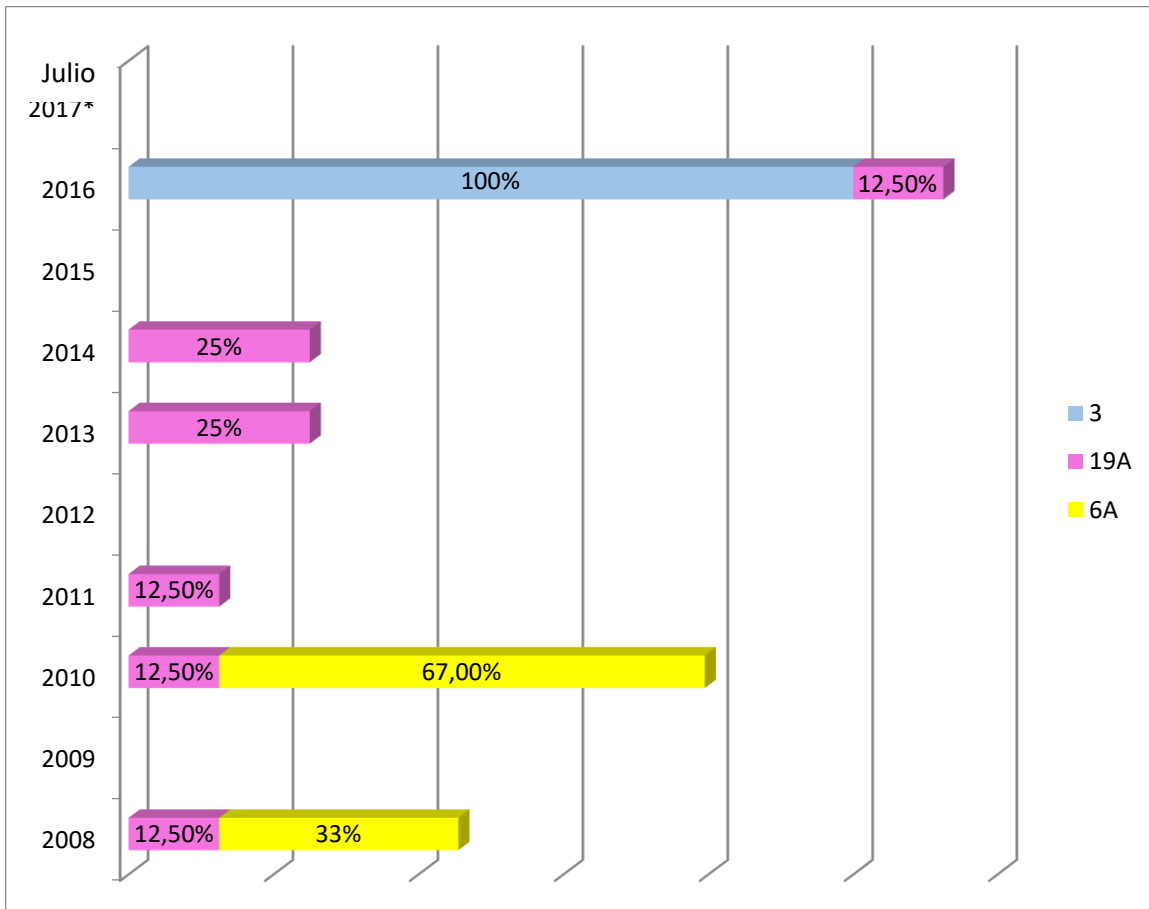


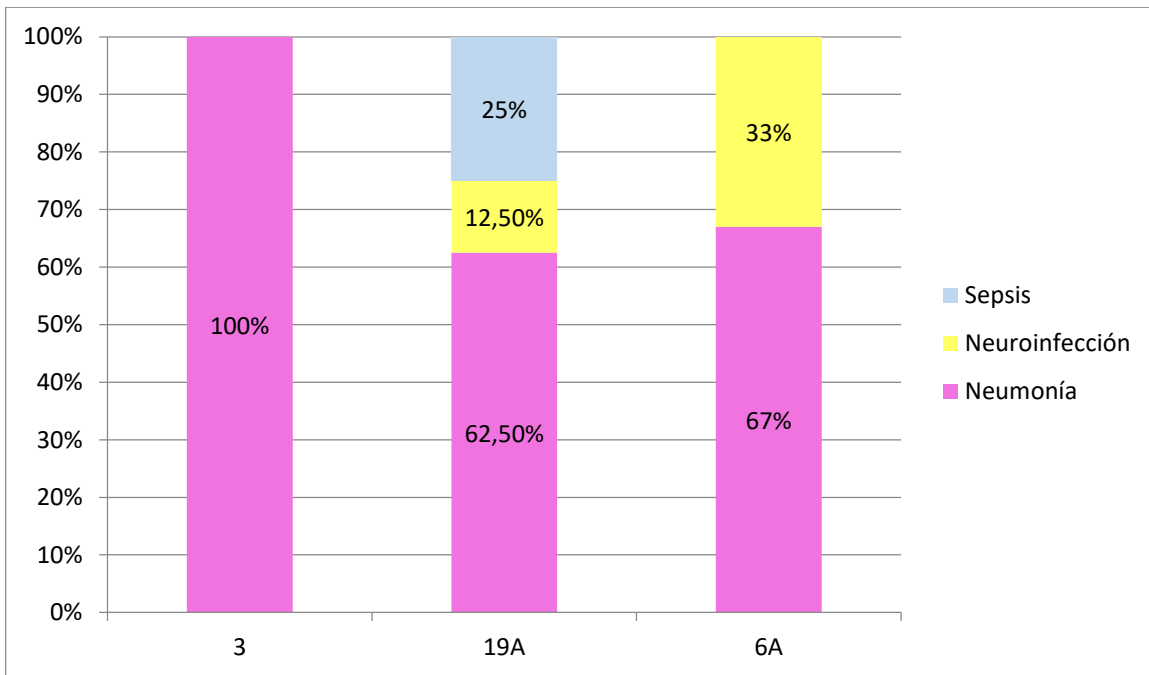
Figura 11. Distribución anual de los serotipos 3, 19A y 6A durante el periodo 2008-Julio 2017.



Durante los años 2008-Julio 2017 los aislamientos del serotipo 19A se realizaron en 5 pacientes con diagnóstico de neumonía de los cuales 3 se encontraban en fase III de ventilación por lo que la muestra fue tomada por aspirado bronquial, y 2 pacientes con derrame pleural, por lo que la muestra fue de líquido pleural; 2 pacientes con diagnóstico de sepsis con aislamiento en hemocultivo y 1 pacientes con diagnóstico de neuroinfección por lo que se aisló en líquido cefalorraquídeo. El serotipo 6A se aisló en 2 pacientes con diagnóstico de neumonía, de los cuales uno se encontraba en fase III de ventilación por lo que la muestra fue de aspirado bronquial y otro presentaba derrame pleural por lo que la muestra se tomó de líquido

pleural. El serotipo 3 solo se aisló en un paciente con diagnóstico de neumonía por inmersión el cual se encontraba en fase III de ventilación por lo que la muestra se tomó por aspirado bronquial. Lo mencionado se describe en la Figura 12.

Figura 12. Distribución de los serotipos 3, 19A y 6A por entidad nosológica en el periodo 2008-Julio 2017.



## **7. DISCUSIÓN**

Este es el primer estudio realizado en nuestro hospital con el fin de analizar de manera retrospectiva el perfil epidemiológico de la enfermedad neumocócica invasiva así como la distribución de los serotipos antes y después de la introducción de la PCV13 en nuestro medio, siendo esta una enfermedad de declaración obligatoria para fines de estadística nacional e internacional a través de la red SIREVA (Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes responsables de Neumonías y Meningitis), SIREVA II, coordinada por la Organización Panamericana de la Salud, la cual es una red de vigilancia epidemiológica pasiva en países de Latinoamérica y el Caribe en la cual se realiza el reporte anual por país de los casos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*.

En nuestros resultados encontramos un tasa de incidencia de ENI constante anual, presentándose de 3 a 4 casos anuales a pesar de una cobertura vacunal reportada en el último censo 2014 de la Secretaria de Salud de 92.91% en Michoacán, la cual refiere un esquema de vacunación completo para la edad de 12 meses cumplidos, con Neumococo 2 + 1. A diferencia de lo publicado por Chacón-Rivas 2005-2013 en su estudio de vigilancia activa de la Enfermedad neumocócica invasiva en un Hospital de Tijuana, México, refiere una disminución anual del 75% de los casos (30), del mismo modo que SIREVA II 2012 reporta una tendencia a la disminución de los casos de ENI en América Latina y el Caribe, solo Brasil reporta incrementos no significativos en el número de casos (31). El GIVEBPVac (Grupo Interinstitucional para la Vigilancia de Enfermedades Bacterianas Prevenibles por Vacunación) 2015 reporta en México una disminución de los casos del 52.5% en todos los grupos etarios (32). Así mismo países como Estados Unidos, Italia y Francia tras la aplicación de PCV13 reportan una disminución en la incidencia de casos de ENI del 64%, 61% y 34%, respectivamente. (13, 33, 34).

Cabe mencionar que la tasa de aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* esta subregistrada debido a varios factores, entre ellos, errores en la toma de la muestra así como al uso indiscriminado de antibióticos previo a su hospitalización, la cual se reporta entre un 5 y 10% de aislamientos en todas las muestras analizadas, como lo publicado por Nagaraj et al en la India 2011-2013 en un estudio epidemiológico prospectivo observacional en un hospital de tercer nivel en la India, donde reporta una tasa de aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* únicamente de 8.2% (1).

Los resultados de nuestro medio muestran una relación hombre-mujer 1:1 (50%/50%), con mayor afección en ambos periodos en el grupo de niños menores de 2 años (47.5%), similar a lo publicado por Chacón-Rivas con un predominio del sexo masculino del 58.3% y con un 41.6% de afección en menores de 2 años (30), así mismo los registros de SIREVA II 2012 en países de Latinoamérica como Argentina y Brasil, el grupo etario mayormente afectado en la etapa infantil fue menores de 2 años, con una preferencia por el sexo masculino del 53.5% y 60.7% respectivamente (31). El GIVEBPVac 2015 reporta en México, en niños de 0 días a 14 años, una frecuencia del sexo masculino del 57.7%, con afección en niños menores de 2 años del 49.2%, similar a lo encontrado en nuestros registros (32). Un estudio realizado en Dallas, EUA, 1999-2014 mostró una disminución en la frecuencia de casos de ENI principalmente en niños menores de 2 años tras la introducción de PCV13, similar a nuestros resultados donde se encontró un porcentaje de afección en el segundo periodo del 43.5% con respecto al periodo previo del 52.9% (35). Andrews et al 2010-2013 realizó un estudio en Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte que abarcó pacientes los cuales contaban con esquema 2 + 1 de PCV13 así como aquellos que hubieran recibido un refuerzo de PCV13 con el objetivo de evaluar la eficacia de la vacuna, registrando una mayor frecuencia de ENI en pacientes menores de 2 años en un 70%, con un 29.1 % en pacientes de 6 a 12 meses, con dos dosis de PCV13, reportando una eficacia de la vacuna del

75%, así mismo se registró una protección del 93% para los serotipos incluidos en PCV7 y solo del 73% para los PCV13. (36)

En el segundo periodo se registró una frecuencia de procesos neumónicos 75% mayor con respecto al periodo previo, representando la principal entidad nosológica (47.8%), de las cuales el 54.5% presentaron derrame pleural. Chacón-Rivas 2005-2013 reportan un 63% de casos de neumonía, 15% neumonía bacteriémica y 48% con empiema, con registro en el primer año posterior a la introducción de la PCV13 del 50% de empiemas (1 de 2 casos) (30), aunque no contamos con el estudio citoquímico, podemos documentar el derrame paraneumónico como complicación en nuestro medio, con una frecuencia similar a lo publicado. De igual manera Mercado-Uribe y cols publicaron un estudio realizado en un Hospital de Guadalajara, Jalisco 2010-2012, encontrando una frecuencia de empiema por neumococo del 25% de los casos de neumonía con empiema paraneumónico, con una tasa global de 11.1 por cada 100 casos (37). El SIREVA II 2012 de igual modo, registra una mayor frecuencia de neumonía en países como Argentina, sin embargo en Brasil el mayor porcentaje de casos de ENI fue por meningitis en todos los grupos etarios (31). El GIVEBPVac 2015 reporta en México un 80% de neumonía en pacientes de 0 días a 14 años, el doble de lo encontrado en nuestro estudio, así como un mayor aislamiento en otros líquidos corporales (32), a diferencia de nuestros resultados, donde el mayor aislamiento se dio en hemocultivo, observando también un incremento de más del 50% en aislamientos en líquido pleural y aspirado bronquial. Gagetti et al. 1993-2014 publicó en Argentina un estudio basado en todos los casos de ENI reportados por el Laboratorio Nacional de Referencia, considerando el periodo 2012-2014 posterior a la vacunación con PCV13, reportando una frecuencia global de neumonías del 49% (8). De manera similar, en la India, Nagaraj et al. registran una mayor frecuencia de neumonía con un 37.5% (1).

El serotipo 19A permanece como el más frecuente antes y después de la introducción de la PCV13 según nuestros resultados, 18.7% y 29.4% respectivamente, con un incremento en la frecuencia de casos reportados por este serotipo durante el segundo periodo de 3 a 5 casos (62.5%) los cuales se aislaron el 80% en neumonías en este periodo. Durante el segundo periodo 2012-2017, el 64.7% de los serotipos reportados se encuentran incluidos en la PCV13 (19A, 7F y 3) sin embargo los serotipos no incluidos en la PCV13 representaron el 23.5% de los casos con serotipo 10, 10A, 10B y 15B, durante este periodo.

Martinez-Hernandez 2010-2013 realizaron un estudio epidemiológico activo en 9 hospitales de México registrando todos los casos de meningitis bacteriana en niños, encontrando un 23.3% (17 casos) por neumococo, y de estos se contó con serotipificación en 7 casos de los cuales 6 fueron por serotipo 19A. (29) sin embargo nosotros solo encontramos un caso de meningitis asociada a serotipo 19A, siendo este encontrado mayormente en casos de neumonía.

Los serotipos 19A, 6A y 3, fueron los de mayor prevalencia en México hasta el año 2014 según la rad SIREVA II 2012 y el EI GIVEBPVac 2014 y 2015, tras el cual, la disminución del serotipo 3 en ENI en pacientes pediátricos ha sido significativa, así como el serotipo 6A. En nuestros resultados, los tres serotipos fueron principalmente aislados en pacientes con diagnóstico de neumonía, el serotipo 19A en 5/8 casos, de los cuales 3 se encontraban en fase III de ventilación y 2 presentaron derrame pleural; el serotipo 6A se aisló en 2/3 casos de los cuales uno se encontraba en fase III de ventilación y el otro presentó derrame pleural; el serotipo 3 se aisló únicamente en una ocasión en un paciente con neumonía por inmersión el cual se encontraba en fase III de ventilación. Durante el segundo periodo, 2012-2017, no se registraron casos del serotipo 6A.

Sería importante conocer la serotipificación de todos los casos de neumonía con derrame pleural, sin embargo no contamos con el reporte de 5 de 6 casos registrados en el periodo 2012-2017.

Después de la introducción nacional de la PCV13, encontramos serotipificación en 17/23 paciente los cuales 5 nacieron antes del 2008, año en el que se introdujo la PCV7 en nuestro esquema nacional de vacunación y por lo tanto no cuentan con ninguna vacuna antineumocócica; un paciente tenía menos de 2 meses por lo que no contaba con ninguna dosis de la PCV13, y otro paciente nació en agosto 2011, periodo durante el cual hubo desabasto de vacunas (del 10 de junio 2011 hasta 02 de marzo 2012) por lo tanto este paciente tendría 8 meses de edad cuando se realizó el cambio a PVC13 y no se le aplicaron las dosis de neumococo. Los serotipos encontrados en estos pacientes fueron 19F, 7F (ambos incluidos en PCV7), 10B, 10, 15B y 10A, no incluidos en PCV7 ni PCV13.

Un paciente con edad suficiente para contar con esquema de PCV13 completo, presenta el serotipo 23F con diagnóstico se sepsis, sin embargo cuenta con diagnostico en estudio de pancitopenia, por lo que se puede considerar como paciente inmunodeprimido. Otro paciente con edad suficiente para contar con esquema de PCV13 completo, presenta el serotipo 3 con diagnóstico se neumonía, sin embargo también con diagnóstico de asfixia por inmersión, considerándose este como factor asociado. Otro paciente con edad de 8 meses, suficiente para contar con las dos dosis de PCV13 presenta aislamiento de serotipo no tipificable con diagnóstico de sepsis, sin embargo esta paciente tiene diagnostico de cirrosis hepática la cual se considera como factor de riesgo. Un paciente con edad suficiente para contar con esquema completo de PCV7 presenta sepsis por 23F, el cual se encuentra incluido en la PCV7, sin embargo cuenta con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda, lo cual se considera factor de riesgo.

Con este análisis concluimos que 12/17 pacientes con ENI durante el periodo 2012-Julio 2017 contaban con factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, tales como ausencia de vacunación, inmunocompromiso por enfermedad neoplásica o crónica y broncoaspiración, y de estos 12 pacientes, 5 se encontraron en el año 2016, explicando el incremento de los casos durante este periodo. De igual modo se analizó el año 2010, encontrando que 4 pacientes nacieron antes del 2008 por lo que no contaban con ninguna vacuna antineumocócica y uno de ellos era cardiópata, dos se encontraban en periodo neonatal por lo que no tenían ninguna dosis.

Andrews, evaluó la respuesta inmunológica específica para cada serotipo de la PCV13, encontrando una eficacia estimada de la vacuna para los 6 serotipos incluidos en la PCV13, no incluidos en la PCV7, del 73%, frente al 93% para los serotipos incluidos en la PCV7, y se refiere una eficacia estimada del serotipo 6A del 64-99% sin embargo se encontró una eficacia del 98% con solo dos dosis, lo que sugiere que la vacuna cuenta con más anticuerpos de los que realmente se requieren para su protección, lo cual explica el hecho de que durante el periodo 2012-2017 no hayamos encontrado ningún caso de 6A, sin embargo ellos mismo demuestran que la dosis estándar de la PCV13 debe ajustarse para el serotipo 19A ya que refieren una eficacia predicha del 55-90%, encontrando solo una protección del 62%, esto justifica que aun encontremos serotipo 19A como el más frecuente en nuestra población a pesar de la correcta administración de PCV13 en nuestra población.

Se ha encontrado una mayor virulencia del serotipo 19A con grandes propiedades biológicas, patógenas e invasoras lo cual le confiere una alta capacidad de colonizar nasofarínge, venciendo las barreras inmunológicas naturales para el desarrollo de neumonías. Este serotipo altamente virulento es capaz de recombinar su ADN con el de otros microorganismos comensales de la nasofaringe, lo cual le permite

desarrollar resistencia antimicrobiana, esto se observó tras la introducción de las vacunas antineumocócicas PCV7 y PCV10 las cuales eliminaron de la nasofaringe a los serotipos incluidos en ellas, sin embargo dio pie a la colonización por nuevos serotipos como 19A, permitiendo con el paso del tiempo desarrollar estas características, volviéndolo un patógeno altamente agresivo para el hombre.

Ya que el 62% de las neumonías fueron por 19A, sumado a su alta virulencia y pedilección por la colonización del epitelio respiratorio, se explicaría la alta incidencia actual de procesos neumónicos.

En este estudios también se encontró que los niños con comorbilidades o factores de riesgo son mayormente afectados por serotipos no vacunales que los niños sanos, como lo encontrado en nuestro estudio donde las 4 serotipos no vacunales encontrados se asociaron a pacientes sin esquema de vacunación antineumococo, esto considerado de los principales factores de riesgo.

En México existen otros estudios sobre ENI sin embargo, pocos evalúan el periodo posterior a la introducción de la PCV13. Echaniz-Román y cols. 2000-2012 realizaron un estudio basado en los datos registrados en SIREVA y SIREVA II México, teniendo como objetivo conocer la prevalencia de *S. pneumoniae* serotipo 19A antes y después de la introducción de la PCV7 en México, encontrando un incremento durante el periodo 2009-2012 previo a la utilización de PCV13 del 53.3% en niños de 7 a 24 meses, asociados en un 41.3% con neumonías, de las cuales, 13 de 31 casos presentaron derrame pleural (2). Con esto podemos identificar una disminución significativa en los casos de serotipo 19A del 53.3% previamente reportado al 29.4% actualmente en nuestro estudio.

Chacón-Rivas revisaron el periodo 2005-2013, valorando de forma activa los casos de ENI, con un registro en el año 2013 posterior a la introducción de la PCV13 de solo 2 casos con 6A y 7B, con una reducción del 100% del serotipo 19A, sin embargo el periodo estudiado fue muy corto (30).

En la red SIREVA II 2012 en México, Brasil y otros países de Latinoamérica y el Caribe, como Cuba, el serotipo 19A sigue siendo el más frecuente (31). En México, antes de la introducción de la PCV13 se reportó un 33.9% de casos por serotipo 19A en pacientes de 0 días a 14 años, y en el reporte del año 2015 en el GIVEBPVac en este mismo grupo etario un 30.4%, tras 4 años de la vacunación con PCV13, sin mostrar una disminución significativa, con lo que podemos documentar que el serotipo 19A sigue siendo el más frecuentemente asociado a ENI en México a pesar de la vacunación, similar al porcentaje encontrado en nuestro estudio, del 29.4%. (32)

En nuestro estudio encontramos la aparición también de nuevos serotipos no vacunales, 10A, 15B, 10 y 10B. En Estados Unidos, Moore-Link et al 2004-2012, evalúan los primeros 2 años de la vacunación con esquema 2 + 1 de PCV13, reportando una cobertura vacunal completa para niños menores de 12 meses del 76%, así como una cobertura con refuerzo único de PCV13 a niños de 14 a 59 meses con esquema completo de PCV7, con lo cual notaron una importante disminución de neumonía en niños menores de 5 años, y una reducción de los aislamientos del serotipo 19A, registrándose solo en el 7 %, con aparición de serotipos no vacunales diferentes a los encontrados en nuestro estudio, como 22F, 33F, 38 y 35B representando el 38% de los casos, sin embargo de estos, 22F y 33F se hallan en la vacuna 23 valente. La disminución significativa del 64% de los casos de ENI en población pediátrica, con una reducción de los serotipos incluidos en la PCV13/no en la PCV7 de hasta 93%, esto puede deberse a la cobertura vacunal recomendada por la ACIP (Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización)

de los CDC, con un refuerzo de PCV13 en todo paciente de 14-59 meses que haya recibido una o más dosis de PCV7, lo cual no se lleva a cabo en nuestro país, incluso en algunas parte de México el esquema inicial de PCV13 fue de 2 dosis (2 y 4 meses) posteriormente agregándose el refuerzo a los 12 meses. En nuestro hospital el esquema de vacunación utilizado siempre fue de 2 + 1 según registros de Inmunización 2012-2017 del Hospital Infantil de Morelia. (13)

Otros estudios similares, como el realizado por Gavira et al en Dallas 1999-2014 describe la incidencia y distribución de serotipos después de 4 años de la introducción de la PCV13, reportando la aparición de serotipos no vacunales como 23B, 6C, 23A y 9 N/L, sin coincidir tampoco con los encontrados en nuestro estudio. (35)

En Alemania, Weinberg et al 2010-2014, evalúa los primeros 5 años con un esquema de PCV13 reportando una mayor frecuencia de 7F y 19A, 10.4% cada uno, con mayor afección en menores de 2 años y con una cobertura para los serotipos PCV13/ no incluidos en PCV7 del 88% con 2 dosis, sin encontrar una diferencia significativa entre el esquema actualmente recomendado en ese país de 3 + 1, con respecto al 2 + 1. (14)

Gagetti, tras 1 año de introducción de la PCV13, reporta una disminución del serotipo 19A del 6% al 3%. (8)

Andrews et al, en Inglaterra a 3 años de la introducción de PCV13 reportan un 12.8% de prevalencia del serotipo 19A con un 58.5% de serotipos no vacunales. (36)

En Noruega, Steens et al 2004-2012, evalúa la epidemiología de la ENI 2 años posteriores al inicio de la PCV13 con esquema 2 + 1, mostrando una reducción en la incidencia de serotipos incluidos en la PCV7, lo cual sugiere una fase de retraso en la respuesta protectora de la vacuna, así también reporta la aparición de serotipos no vacunales como 23B y 15A los cuales no coinciden con los encontrados en nuestros registros. (38)

La principal limitación de nuestro estudio fue que no se logró recabar las cartillas de vacunación de los pacientes.

## **8. CONCLUSIONES**

A pesar de la introducción de la vacuna PCV13 en el esquema de vacunación nacional, el neumococo sigue siendo un agente bacteriano frecuentemente relacionado a ingresos hospitalarios por neumonía, sepsis y neuroinfección, con alta morbilidad y complicaciones asociadas, a pesar de que su tasa de aislamiento puede estar sub registrada debido al uso y abuso de antibióticos.

1. En este estudio se demostró una mayor afección del grupo de pacientes menores de 2 años por Enfermedad neumocócica invasiva, sin mostrar predilección significativa en la distribución por sexo. Se encontró mayor aislamiento por hemocultivo.
2. La neumonía sigue siendo la principal entidad nosológica reportada en el periodo estudiado 2008-2017, afectando principalmente al grupo de pacientes menor de 2 años.
3. El serotipo 19A sigue siendo el más frecuente en nuestro medio, mostrando incluso un incremento en el número de aislamientos durante el segundo periodo, asociados principalmente a neumonías. El serotipo 6A no registró ningún caso en el periodo posterior a la introducción de PCV13, así mismo el serotipo 3 solo se presentó en un caso de neumonía por inmersión en el periodo posterior a la PCV13.
4. Durante los dos periodos estudiados el serotipo 19A fue el mas frecuente asociado principalmente a neumonías en ambos periodos, el grupo etario de niños menores de 2 años fue el mas afectado, siendo las Otras enfermedades invasivas las mas comunes durante el periodo 2008-2011 y

las neumonías durante el 2012-2017 con un incremento significativo de más del doble de casos. Los sitios de aislamientos más frecuentes fueron por hemocultivos, sin embargo se notó un incremento significativo de los aislamientos en líquido pleural y aspirado bronquial durante el segundo periodo, de más del doble de registros.

5. Los serotipos no incluidos en la PCV13 que se registraron fueron 33, 10, 10B, 10A y 15B, de estos solo el serotipo 33 se encontró en el primer periodo. El serotipo 10 y 10B se encontraron en pacientes con neuroinfección, el 15B en un paciente con sepsis abdominal y el 10A en una artritis séptica, todos en pacientes los cuales no fueron vacunados con PCV7 ni PCV13 por nacer antes del 2008, tener menos de 2 meses o bien nacer durante el desabasto de vacunas.

## **9. RECOMENDACIONES**

El actual perfil epidemiológico de la ENI en nuestro medio así como la distribución de los serotipos tras 5 años de la universalización de la PCV13 en nuestro país, mostrando, a pesar de la amplia cobertura vacunal en nuestro estado, un incremento en la frecuencia de ENI.

La mayor incidencia de casos durante los años 2010 y 2016 demostró un incremento de ENI en pacientes con factores de riesgo como falta de aplicación de la vacuna por nacer antes del año 2008, edad menor de 2 años y no contar con ninguna dosis, nacer en periodo de desabasto (10-06-2011 al 02-03-2012) así como comorbilidades. Esto puede justificar también la incidencia anual constante, sin mostrar disminución como en otros países, sin embargo, en países como Estados Unidos, se aplica una dosis única de PCV13 a pacientes con esquemas incompletos o ausentes, y a niños con comorbilidades, lo cual no se realiza en nuestro país, lo que explica que este grupo de pacientes se encuentren vulnerables.

La mayor afección del grupo de niños menores de 2 años puede deberse a varios factores, entre estos, se considera normal que los niños dentro de este grupo etario presenten de 6 y 10 episodios de infección de vías respiratorias principalmente de origen viral, esto sumado a la asistencia a guarderías o la convivencia estrecha con otros niños y adultos mayores, incrementa el riesgo de contraer una infección por neumococo, con una falla en los mecanismos naturales de defensa lo cual propiciaría el desarrollo de una ENI.

La persistencia del serotipo 19A durante el segundo periodo se puede asociar a la poca respuesta inmunológica específica de la PCV13 frente a éste, encontrando

que 4/5 casos con diagnóstico de neumonía, y uno solo con sepsis pero con edad para contar con esquema de PCV7 la cual no incluye al serotipo 19A, contrario a lo visto con el serotipo 6A con el cual se logró una protección total, representada por la ausencia de casos durante el segundo periodo.

La aparición de serotipos no incluidos en la vacuna podría ser el resultado de la introducción de clones recientes o por cambios genéticos individuales. Actualmente vacunas autorizadas (PCV10, PCV13 y PPV23) cubren sólo el 41%, 50% y 67% de los serotipos circulantes, respectivamente, por lo que la presencia de serotipos no vacunales tendría que ser dirigida a garantizar una cobertura adecuada de la vacuna en nuestra región. (39)

Se debe mantener la vigilancia estrecha de los casos de ENI para determinar los cambios epidemiológicos, el perfil clínico, así como la distribución por grupo etario de los serotipos circulantes y de esta manera identificar cambios en la prevalencia de éstos, con aparición de serotipos no vacunales como lo observado en nuestro estudio, donde se identificaron dos casos de serotipos 10 y 10B con importancia clínica ya que fueron causales de infección a sistema nervioso central. Los datos actuales en nuestro medio son limitados.

Se recomienda como requisito indispensable para el internamiento de pacientes en el Hospital Infantil de Morelia la copia de la cartilla de vacunación para tener total certeza del estado de vacunación de nuestros pacientes. Así también el implementar el uso del expediente electrónico para evitar las pérdidas de documentación importante o incluso del expediente completo, lo cual nos hizo imposible la recolección de variables importantes para el estudio epidemiológico completo de nuestros pacientes tales como factores de riesgo asociados, tasas de mortalidad, resistencia a los antimicrobianos, etc.

Se sugiere una revisión minuciosa al esquema de vacunación obligatorio en nuestro país, así como la cobertura vacunal, esperando se lleven a cabo nuevos estudios de vigilancia activa con los cuales se logre sustentar la recomendación de la ACIP de incluir en la cartilla de vacunación la dosis única de vacuna 13 valente en todo paciente mayor de 14 meses con esquema completo o incompleto de PCV7 para obtener respuesta inmune a los 6 serotipos adicionales y lograr con esto una disminución en la incidencia de la enfermedad.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Nagaraj S, Kalal BS, Manoharan A, Shet A. *Streptococcus pneumoniae* serotype prevalence and antibiotic resistance among young children with invasive pneumococcal disease: experience from a tertiary care center in South India. *GERMS* 2017;7(2):78-85.
2. Echániz-Avilés G, San Román-Álvarez L, Sánchez-Alemán M, Carnalla-Barajas MN, Soto-Noguerón A. Prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* serotipo 19A antes y después de la introducción de la vacuna conjugada heptavalente en México. *Salud Publica Mex* 2014; 56:266-271.
3. Prado J, Valeria. Conceptos microbiológicos de *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Chil Infect*, 2001; 18 (Supl. 1): 6 -9.
4. Lee JK, et al. Changes in the Serotype Distribution among Antibiotic Resistant Carriage *Streptococcus pneumoniae* Isolates in Children after the Introduction of the Extended-Valency Pneumococcal Conjugate Vaccine. *J Korean Med Sci* 2017; 32: 1431-1439
5. WHO/CDS/CSR/RMD. *Manual de Laboratorio para la Identificación y Prueba de Susceptibilidad a los Antimicrobianos de Patógenos Bacterianos de Importancia para la Salud Pública en el Mundo en Desarrollo*. 2003.6
6. *Ficha técnica: Prevenar 13V*. Cofepris/SSA. Actualización 2016.
7. Weinberger R. et al. Vaccine effectiveness of PCV13 in a 3 + 1 vaccination Schedule. *Vaccine* 34 (2016), 2062–2065.

8. Gagetti P. et al. *Characterization of Streptococcus pneumoniae invasive serotype 19A isolates from Argentina (1993–2014)*. *Vaccine* 35, 2017, 4548–4553.
9. Díaz-Ortega JL y col. *Cobertura de vacunación en niños y adolescentes en México: esquema completo, incompleto y no vacunación*. *Salud Pública de México*, vol. 55, núm. 2, 2013, pp. S289-S299.
10. Henriques-Normark B, Tuomanen E.I. *The Pneumococcus: Epidemiology, Microbiology, and Pathogenesis*. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a010215.
11. Nizar F. Maraqa. *Pneumococcal Infections*. *Pediatrics in Review* 2014; Vol. 35, Nº 7; 299.
12. Dagan et al. *Efficacy of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) Versus That of 7-Valent PCV (PCV7) Against Nasopharyngeal Colonization of Antibiotic-Nonsusceptible Streptococcus pneumoniae*. *The Journal of Infectious Diseases*, 2015; 211:1144–53
13. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, et al. *Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Used in Children on Invasive Pneumococcal Disease in Children and Adults in the United States: Analysis of Multisite, Population-based Surveillance*. *Lancet Infect Dis*. 2015 March; 15(3): 301–309.
14. Weinberger D. et al. *Serotype replacement in disease following pneumococcal vaccination: A discussion of the evidence*. *Lancet*. 2011 December 3; 378(9807): 1962–1973.

15. Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children — Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. December 10, 2010 / Vol. 59 / No. RR-11.*
16. *Boletín de Información Clínica Terapéutica de la Academia Nacional de Medicina. Enfermedades neumocócicas en niños. Presentación clínica y tratamiento\*. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. Vol. 55, N.o 2. Marzo-Abril 2012.*
17. Báez-Saldaña R. et al. *Neumonía adquirida en la comunidad. Revisión y actualización con una perspectiva orientada a la calidad de la atención médica. Neumol Cir Torax, Vol. 72, Suplemento 1, 2013.*
18. Castellanos Martínez, R. y cols. *Respuestas inmunes innata y adaptativa. MEDISAN 2000;4(2):64-74.*
19. García Ordóñez MA, Moya Benedicto R, López González JJ, Colmenero Castillo JD. *Bacteriemia neumocócica en el adulto en un hospital de tercer nivel. An Med Interna (Madrid) 2003; 20: 563-568.*
20. El Moujaber Grace, et al. *Molecular mechanisms and epidemiology of resistance in Streptococcus pneumoniae in the Middle East región. Journal of Medical Microbiology 2017; 66:847–858.*
21. Sternberg, G.M. 1881. *A fatal form of septicemia in the rabbit produced by subcutaneous injection of human saliva: An experimental research. Natl. Bd. Health Bull. 2: 781-783.*

22. Amodio E. et al. *Invasive pneumococcal diseases in children aged 1-59 months in Sicily, Italy: Importance of active family paediatrician surveillance and vaccination coverage. EuroMediterranean Biomedical Journal* 2014, 9(3):19-23.
23. Piqueras- Mercè. Rebecca C. *Lancefield (1895–1981) ordenadora de los estreptococos. Microbiología: Semáforo. Nº 58. Dic. 2014.*
24. Donkor, Eric S. *Understanding the pneumococcus: transmission and evolution. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2013, Vol. 3.
25. Cisneros-Herreros JM et al. *Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(2):111-30
26. García Ordóñez MA, Moya Benedicto R, López González JJ, Colmenero Castillo JD. *Bacteriemia neumocócica en el adulto en un hospital de tercer nivel. An Med Interna (Madrid)* 2003; 20: 563-568
27. Ruiz Contreras J, Albañil Ballesteros MR. *Abordaje del niño con fiebre sin foco. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2015. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2015. p. 31-8.*
28. Moraga Llop FA. *Espectro clínico de la infección neumocócica. AEP. An Pediatr* 2002;56 Supl 1:31-9 - Vol. 56.
29. Martínez-Hernández L y cols. *Meningitis bacteriana aguda por S. pneumoniae. Med Int Méx. 2017 enero;33(1):132-138.*

30. Chacon-Cruz E et al. *Early trends in invasive pneumococcal disease in children following the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: results from eight years of active surveillance in a Mexican hospital. Therapeutic Advances in Vaccines. 2014, Vol. 2(6) 155– 158.*
31. *Informe Regional SIREVA II 2012: Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis, en procesos invasores. Washington, D.C.: OPS, 2013. Disponible en: [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=category&layout=blog&id=3609&Itemid=3953](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=3609&Itemid=3953)*
32. Instituto Nacional de Salud Pública. *Reporte de serotipos y susceptibilidad antimicrobiana de S. pneumoniae, H. influenzae y S. aureus. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública-Secretaría de Salud, 2015.*
33. Camilli R et al. *Impact of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7 and PCV13) on pneumococcal invasive diseases in Italian children and insight into evolution of pneumococcal population structure. Vaccine. 2017 Aug 16;35(35 Pt B):4587-4593.*
34. Lepoutre A et al. *Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. Vaccine. 2015 Jan 3;33(2):359-66.*
35. Gaviña-Agudelo CL et al. *The Effect of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on the Serotype Distribution and Antibiotic Resistance Profiles in Children With Invasive Pneumococcal Disease. J Pediatric Infect Dis Soc. 2017 Sep 1;6(3):253-259.*
36. Andrews N et al. *Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. Lancet Infect Dis 2014; 14: 839–46.*

37. Mercado-Uribe MC y cols. *Impacto de la vacunación contra el neumococo en la etiología de empiema en niños. Revista Médica. Volumen 5, número 4; mayo- julio 2014, 215-219.*
38. Steens A et al. *Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. Vaccine. 2013; 31 (52): 6.232 a 6.238.*
39. Zangeneh TT et al. *Impact of conjugate pneumococcal vaccines on the changing epidemiology of pneumococcal infections. Expert Rev Vaccines 2011 Mar, 10(3) 345-53.*