

112387

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

RELEVANCIA ENTRE AISLAMIENTOS DE
Streptococcus pneumoniae DE PORTADORES Y
ENFERMEDAD INVASORA EN POBLACION
PEDIATRICA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
INFECTOLOGO PEDIATRA
P R E S E N T A
DR. CESAR ADRIAN MARTINEZ LONGORIA

ASESORES:
DR. DEMOSTENES GOMEZ BARRETO
DRA. LUZ ELENA ESPINOSA DE LOS MONTEROS PEREZ



MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE, 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

RELEVANCIA ENTRE AISLAMIENTOS DE *Streptococcus*
pneumoniae DE PORTADORES Y ENFERMEDAD INVASIVA
POBLACIÓN PEDIÁTRICA



DIRECCIÓN DE
ENSEÑANZA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
INFECTOLÓGO PEDIATRA
P R E S E N T A
DR. CÉSAR ADRIÁN MARTÍNEZ LONGORIA

2003

ASESORES

Dr. Demóstenes Gónz Barreto

Jefe del Departamento de Infectología Pediátrica

Dra. Luz Elena Espinosa de los Monteros

Jefe del Departamento de Bacteriología Intestinal

MÉXICO D. F. SEPTIEMBRE DEL 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REGISTRADO
DIRECCIÓN DE
ENSEÑANZA
UNAM
2

Agradecimientos

A Dios por permitirme llegar a donde estoy y por dejarme llegar aun más lejos.

A la Nena por ser mi aliento en los días difíciles, por su comprensión, por permitirme ser su compañero por el resto de los días y por seguir conmigo en lo que falta.

A mis padres por brindarme parte de ellos en la educación que me dieron y porque siempre han creído en mí.

A mis hermanos, amigos y compañeros quienes contribuyeron a que el camino fuera menos difícil y más llevadero.

A mis maestros que han cultivado en mí la semilla del éxito.

A los niños, fruto inagotable de conocimiento y de admiración.

A todos, gracias...

TESIS CON
FALLA DE OREGON 3

Índice

1.- Título.....	1
2.- Marco teórico.....	1
2.1 Antecedentes.....	1
2.2 Generalidades.....	5
2.3 Patogénesis.....	9
2.4 Diagnóstico.....	11
2.5 Resistencia.....	12
2.6 Tratamiento.....	16
2.7 Vacunas.....	18
2.8 Relación del estado de portador con enfermedad invasora por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	21
3.- Objetivos.....	27
4.- Justificación.....	29
5.- Material y métodos.....	30
6.- Definición de variables.....	32
7.- Resultados.....	33
8.- Discusión.....	49
9.- Conclusiones.....	54
10.- Bibliografía.....	56

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.- Título:

Relevancia entre aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* de portadores y enfermedad invasora en población pediátrica.

2.- Marco teórico

2.1 Antecedentes

Por más de 100 años el estudio de *Streptococcus pneumoniae* ha ocupado una posición importante en el desarrollo de bases científicas para el control de enfermedades infecciosas. El organismo fue aislado casi simultáneamente por Sternberg y Pasteur en 1881. La asociación entre el neumococo y neumonía lobar fue establecida inicialmente por Friedlander y Talamon en 1883 pero la neumonía neumocócica fue confundida con otros tipos de neumonía hasta el descubrimiento de la tinción de Gram en 1884. En 1897, Pane, administró suero de animales inmunizados en pacientes con neumonía neumocócica, y fue así como a principios del siglo pasado se establecieron las bases de la inmunoterapia de la neumonía neumocócica.

De 1915 a 1945 se descubrió la estructura química y antigénica del polisacárido capsular del neumococo, así como su asociación con virulencia y el rol de estos polisacáridos con la enfermedad en humanos. Durante estos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

años también se estableció un método para clasificar el neumococo en serotipos de acuerdo a la reacción de *quelling* que consiste en la hinchazón de la cápsula al colocarse antisuero específico de serotipo en contacto con el neumococo. Con este método ha sido posible el descubrimiento de alrededor de 90 serotipos de neumococo.

Con el descubrimiento posterior de antibiotioterapia alrededor de los años 30's se logró una importante mejoría de la evolución y pronóstico de pacientes con infecciones neumocócicas. Los esfuerzos para el desarrollo de vacunas iniciaron alrededor de 1911, pero con el advenimiento de la terapia con penicilina en los 40's el interés por el desarrollo de una vacuna eficaz declinó hasta que fue observado que muchos pacientes morían a pesar de tratamiento antibiótico. Francis y Tillet encontraron que el uso de polisacáridos capsulares del *Streptococcus pneumoniae* en humanos tenía alto poder inmunogénico (1,2,3).

En 1960 aparecen los primeros reportes de aislamientos de cepas de neumococo resistentes a penicilina (4) y a partir de entonces, el problema de infecciones por cepas resistentes, se ha ido incrementando importantemente. La primer vacuna contra neumococo fue autorizada en Estados Unidos en 1977 posteriormente en 1983 se autoriza la administración de la vacuna de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

polisacáridos 23-valente. Para 1985, la Academia Americana de Pediatría recomienda la administración de dicha vacuna cuyo inconveniente era el de no producir inmunogenicidad en pacientes menores de 2 años. Debido a esta inconveniencia se desarrollan vacunas conjugadas para su utilización en población pediátrica, lo que llevó a la creación de una vacuna conjugada de 7 valencias autorizada en Estados Unidos en el 2000 (5).

Actualmente la infección por *Streptococcus pneumoniae* entraña un problema de salud pública grave debido a la alta prevalencia de resistencia y a la capacidad de prevención de infecciones invasoras por medio de inmunización.

La investigación de la correlación del estado de portador con el desarrollo de enfermedad invasora ha sido tema de muchos estudios a nivel mundial sin lograr resultados concluyentes. En nuestro país el estudio del *Streptococcus pneumoniae* ha tenido un repunte en los últimos años por la posibilidad del uso de vacuna conjugada como parte del esquema de vacunación obligatorio, más sin embargo es necesaria la realización de estudios para colocar a la vacuna en el sitio que le corresponde de acuerdo a la epidemiología de la infección por neumococo en nuestro país. Este estudio pretende establecer

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

bases para la correcta toma de decisiones en el manejo y prevención de infecciones por neumococo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.2 Generalidades

Streptococcus pneumoniae es el agente bacteriano más frecuentemente asociado con infecciones del tracto respiratorio como otitis media aguda, sinusitis aguda y neumonía tanto en adultos como en niños. En países en vías de desarrollo, ocurren más de un millón de muertes anualmente en niños menores de 5 años de edad debidas a infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* (6).

El espectro de infecciones causadas por neumococo son clasificadas como invasoras entre las cuales se cuentan neumonía, meningitis, endocarditis, peritonitis, artritis séptica, osteomielitis y abscesos así como enfermedades consideradas como no invasoras como otitis media aguda y sinusitis.

Las cepas más frecuentes que causan enfermedad que también son las más virulentas fueron las primeras que se descubrieron por lo que también fueron las primeras a las que se les asignó un número, por lo tanto los serotipos con números menores son las más relacionadas con enfermedad invasora. Existen dos formas de numeración de los serotipos que puede ser de forma consecutiva desde el número 1 al 90 (sistema Americano) o los serotipos pueden ser agrupados de acuerdo a similitudes antigénicas en serogrupos (sistema Danés) por ejemplo el grupo 19 incluye los tipos 19F, 19A, 19B y

19C que en el sistema americano corresponde a los tipos 19, 57, 58 y 59 respectivamente. Cabe mencionar que el sistema más usado a nivel mundial es el Danés.

Estudios en la era preantibiótica identificaban colonización nasofaríngea por neumococo en el 40% de adultos sanos y una proporción aun mayor en niños (7).

Las infecciones por neumococo son más frecuentes en los extremos de la vida, menores de 2 años y mayores de 65 años, existe mayor prevalencia en grupos de estrato socioeconómico bajo, se presenta estacionalidad dado que su prevalencia se incrementa durante el invierno y el inicio de la primavera (8). La severidad de la infección se encuentra directamente relacionada con la edad, así pues, en niños menores de 2 años y mayores de 2 meses. se reportan casos fatales en 1 a 3% de la población, y en niños en el primer mes de vida en aproximadamente en 30% de los casos (9,10). La mortalidad se ha asociado directamente con la edad así como con estado de salud previo a la infección. Debido a la introducción de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b ha aumentado la proporción de enfermedades invasoras por neumococo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La incidencia y severidad de la infección por neumococo incrementa en pacientes con inmunodeficiencias humorales congénitas y adquiridas, infección por VIH, síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica, Diabetes Mellitus, enfermedad pulmonar crónica, falla cardíaca congestiva, ausencia o disminución de la función esplénica (drepanocitosis, asplenia congénita o quirúrgica), inmunosupresión secundaria a medicamentos como en el caso de pacientes postransplantados, pacientes con manejo crónico basado en esteroides, así como en pacientes con malformaciones congénitas del sistema nervioso central o con pérdida de la integridad del esqueleto protector del sistema nervioso central, ya sea traumática o secundaria a procedimientos neuroquirúrgicos (8,9).

Existe nueva evidencia que nos obliga a revisar las actuales medidas de control de las infecciones producidas por neumococo entre las que se encuentran:

- a) La existencia de cepas resistentes a antibióticos así como la diseminación de las mismas a nivel mundial, lo que ha llevado a sugerir modificaciones en el abordaje terapéutico;
- b) La relación existente entre individuos portadores y enfermedad invasora; y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- c) La posibilidad de disminución de enfermedades invasoras mediante la inmunización activa (7).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.3 Patogénesis

La neumonía neumocócica es el resultado de colonización de la nasofaringe después de la inhalación o microaspiración del microorganismo. La adherencia a las células de la nasofaringe resulta de la interacción de las proteínas de superficie de la bacteria con receptores celulares. Los pacientes con alteraciones en los mecanismos de aclaramiento de secreciones como fumadores (activos y pasivos) y neumópatas crónicos tienen mayor riesgo de infección pulmonar. Así mismo, las infecciones virales, en especial por el virus de la influenza, predisponen a neumonía por neumococo debido a una alteración en estos mecanismos de aclaramiento. Si existe alteración en inmunidad humoral es más probable que se presenten infecciones por neumococo. La meningitis usualmente ocurre como resultado de siembra de las meninges durante bacteriemia desde un sitio de infección identificado o no.

Inmunidad

La cápsula del neumococo le permite resistir la fagocitosis por macrófagos pulmonares o por neutrófilos reclutados. En el huésped no inmune, los anticuerpos contra los constituyentes de la pared son fijados a la superficie

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

de la bacteria y fija complemento, pero debido a la cápsula del neumococo ni la fracción Fc de la IgG ni C3b de las superficie celular son capaces de interactuar con receptores de las células fagocíticas. En ausencia de anticuerpos contra polisacáridos capsulares no es posible la fagocitosis ni la muerte de la bacteria, en lugar de esto la bacteria prolifera y se disemina en el parénquima pulmonar. La pared celular y los constituyentes de la cápsula activan el complemento por la vía alterna y los anticuerpos contra la pared celular lo activan por la vía clásica. Estos eventos llevan a liberación de C5a que funciona como quimiotáctico de neutrófilos. También se liberan otras citocinas como IL-1 y FNT que al igual que la neumolisina que es producida por el neumococo funcionan como quimiotácticos. Estos factores producen inflamación que explica los signos y síntomas de la neumonía (1,7).

La pared celular, el citoplasma y la cápsula tienen capacidad proinflamatoria; de estos tres, es la pared celular la que tiene una actividad mas específica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.4 Diagnóstico

El diagnóstico de infección por neumococo se realiza al aislar la bacteria de sangre o de algún otro sitio que sea normalmente estéril; en el caso de broncoaspirados estos deben llenar ciertos requisitos para poder ser válidos como representativos de infección pulmonar como es la presencia de más de 25 polimorfonucleares y menos de 10 células epiteliales por campo a 100x. Si la muestra llena dichos requerimientos, la presencia de cocos Gram positivos en la tinción de Gram sugestivas de neumococo o el crecimiento de neumococo en medios de cultivo será representativo de neumonía por esta bacteria.

Otras pruebas diagnósticas consisten en la identificación de antígenos capsulares en tejidos estériles, como líquido cefalorraquídeo, pleural, peritoneal o articular con sensibilidades y especificidades reportadas en 50-75% y 96-100% respectivamente dependiendo del método que se utilice (contrainmunolectroforesis, coaglutinación, aglutinación en látex, ELISA). Existen otras pruebas diagnósticas que se encuentran en investigación como la determinación de anticuerpos contra polisacáridos capsulares o de la pared celular o contra neumolisina pero aun no se establece la utilidad real de estas (1,2).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.5 Resistencia

Desde la emergencia de resistencia a betalactámicos y otros antibióticos, el tratamiento de infecciones por neumococo se ha vuelto cada vez más difícil. La prevalencia de resistencia a penicilina ha aumentado desde su primer reporte en 1960's. Esta tendencia es mundial, siendo reportada inicialmente en Latinoamérica en 1987 en Chile. Desde este hallazgo se han realizado estudios posteriores para valorar la prevalencia de resistencia en países de Latinoamérica siendo el más grande el realizado por el grupo Sireva-Vigia donde se valoró la susceptibilidad de neumococo a penicilina en 6 países de aislamientos de enfermedades invasoras de 1993 a 1999, encontrando los más altos porcentajes de sensibilidad disminuida a la penicilina en nuestro país, con 23.2% de resistencia y 25.9% de sensibilidad intermedia (6,13).

Actualmente existen muchos reportes en la literatura que demuestran el incremento en la incidencia de infecciones invasivas por neumococo resistente a penicilina (14).

Dado el incremento en el número de neumococos resistentes, actualmente se recomienda que siempre que se aisle la bacteria en un tejido estéril, se realice susceptibilidad, determinando la concentración mínima inhibitoria (CMI) de penicilina y cefotaxima o ceftriaxona. Para fines prácticos, debido

TESIS CON
FALLA DE CUBREN

a la morbimortalidad asociada a infecciones neumocócicas, principalmente invasoras, se definen como microorganismos no sensibles o con sensibilidad disminuida aquellos que presentan sensibilidad intermedia o resistencia (15).

Fármaco	Sensible *	Intermedia *	Resistente *
Penicilina	< 0.06	0.1-2.0	>2.0
Cefotaxima Ceftriaxona	< 1.0	2.0	>4.0

* mcg/ml

En Estados Unidos, más de 35-40% de neumococos aislados en cultivos de sitios estériles, tienen sensibilidad disminuida a la penicilina. Aproximadamente 50% de las bacterias tienen alta resistencia a penicilina, presentan resistencia a la cefotaxima y ceftriaxona. Hasta el momento, no ha sido reportada la existencia de resistencia al manejo con vancomicina (16).

Se ha documentado que ciertos serotipos son más proclives a desarrollar resistencia a varios antibióticos, entre estos el 6B, 9V, 14, 19A, 19F y 23F que se han asociado con mayor frecuencia que el resto a resistencia a la penicilina (17).

Por otra parte, estudios realizados en México, reportaron de agosto de 1993 a abril de 1995, 220 casos de enfermedad invasora asociada a neumococo en

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

pacientes pediátricos, con información recolectada en el Hospital Infantil de México Federico Gómez y en el Centro Médico Nacional Siglo XXI. De estos la distribución fue la siguiente: (18)

Susceptibilidad a la penicilina de neumococos de acuerdo al sitio de aislamiento en la Ciudad de México (Agosto 1993-Abril 1995)

Sitio de Aislamiento	Total	Sensible	Intermedia	Resistente
Sangre	94	42	31	21
Líquido Cefalorraquídeo	46	26	10	10
Líquido Pleural	44	26	9	9
Broncoaspirado	17	11	4	2
Oído Medio	10	4	2	4
Otros	9	5	1	3
Total	220	114	57	49
(%)	(100)	(51.8)	(25.9)	(22.2)

Hoy en día, en México, no se dispone de información reciente, sin embargo, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, opera un programa de vigilancia epidemiológica en relación a las infecciones por *Streptococcus*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

pneumoniae, se tiene un panorama de la situación y estudios recientes encuentran a los mismos serotipos dentro de los más frecuentes asociados a enfermedades invasoras y a sensibilidad disminuida a la penicilina (19).

El incremento creciente de la resistencia a la penicilina y a otros antibióticos, ha dado lugar a la recomendación de inmunizaciones activas: las vacunas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.6 Tratamiento

El tratamiento habitual de todas las infecciones por neumococo usualmente tenía como fármaco de elección primaria a la penicilina. sin embargo, la emergencia de la resistencia bacteriana ha cambiado este concepto. En vista de que la resistencia bacteriana del *Streptococcus pneumoniae* continua y se incrementa, es necesario modificar los diferentes aspectos del tratamiento de acuerdo a dichos cambios. La presencia de cepas de neumococo resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, ha complicado aun más, la selección del esquema apropiado de tratamiento, principalmente en aquellas que se presentan en el sistema nervioso central (20).

La interpretación de fallas en el tratamiento, como es de suponer, es muy complicada, sobre todo ante la existencia de enfermedades de base que propiciaron la infección por neumococo, lo que no nos permite valorar adecuadamente si la evolución clínica es debida únicamente a la infección por neumococo o asociada en parte a las manifestaciones del padecimiento subyacente.

Entre los esquemas de tratamiento propuestos, existe la administración de vancomicina y cefotaxima o ceftriaxona en pacientes en quienes se sospecha meningitis, en casos de hipersensibilidad grave a los betalactámicos, se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

recomienda la asociación de vancomicina y rifampicina. Posteriormente, en cuanto se aísla el germen, si se encuentra que éste es sensible a penicilina, se puede continuar manejo con ésta (400,000 unidades/kg/día), si presenta sensibilidad intermedia a penicilina y sensible a cefalosporinas de tercera generación y la infección es fuera de sistema nervioso central se pueden usar dosis altas de penicilina (400,000 unidades/kg/día) o una cefalosporina de tercera generación, al tratarse de infección del sistema nervioso central debe usarse una cefalosporina de tercera generación a dosis máxima. Si se reporta el neumococo como resistente a penicilina y con sensibilidad intermedia o resistente a cefalosporinas de tercera generación, en caso de infecciones fuera del sistema nervioso central debe considerarse continuar con estos antibióticos en caso de buena evolución clínica, en caso contrario debe usarse vancomicina; si se trata de infección del sistema nervioso central debe agregarse vancomicina al manejo con cefalosporina de tercera generación. En caso de pacientes con hipersensibilidad a betalactámicos se puede usar vancomicina y rifampicina como tratamiento (11, 12, 20).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.7 Vacunas

Vacuna de polisacáridos capsulares

Los anticuerpos generados contra el polisacárido capsular, son elevados y protegen en contra de las infecciones sistémicas en el adulto, una de las limitantes de esta vacuna, es la respuesta inadecuada de anticuerpos en niños menores de 2 años (21). Actualmente se dispone de 2 vacunas de polisacáridos capsulares la Pnu-Immune 23 y la Pneumovax, cada una contiene 23 polisacáridos capsulares purificados, de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11 A, 12F, 14, 15B, 17, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F (22). Estos serotipos confieren protección de 85-90% de las infecciones invasoras en adultos. Los serotipos 6B, 14, 18C, 23 F, 4 y 9V, representan 80% de las infecciones invasoras en niños de Estados Unidos (23).

Vacunas conjugadas

Las vacunas conjugadas contra *Streptococcus pneumoniae* ofrecen un enorme potencial para mejorar las estrategias de manejo de infecciones neumocócicas. Desgraciadamente la llegada de la vacuna, sorprende a los países en vías de desarrollo en una situación de desconocimiento de su

TESIS CON
FALLA DE CREEN

problemática epidemiológica, lo que hace más difícil adoptar decisiones racionales sobre la utilización de las mismas, por lo que se requieren estudios para conocer la epidemiología local.

La necesidad de ofrecer protección a los pacientes pediátricos menores de 2 años de edad, quienes sufren mayor número de infecciones neumocócicas, justifica la presencia de vacunas conjugadas, las cuales aumentan la inmunogenicidad con el acoplamiento de un acarreador proteico, las proteínas utilizadas han sido el toxoide tetánico (TT) (PncT), toxoide diftérico (TD) (PncD), una variante no tóxica de la toxina diftérica (CMR) (Prevenar) y la proteína externa de membrana del meningococo (OMPC) (PncOMPC) (22,23,24). Estas han sido integradas como monovalentes (6B), pentavalentes (6B, 14, 18C, 19F y 23 F), heptavalente (los mismos mas 4 y 9V), nonavalente (heptavalente mas 1 y 5) y 11-valente (nonavalente mas 3 y 7V). La vacuna conjugada recomendada es la heptavalente, la más usada es la Prevenar, autorizada el 17 de febrero de 2000, confiere protección para el 88% de los casos de bacteriemia y 82% de los casos de meningitis para los serotipos contenidos (23,24).

Debido a que existen variaciones en el orden de serotipos más frecuentes aislados de enfermedades invasoras entre diferentes grupos etarios y áreas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

geográficas, debe existir investigación de la distribución de serotipos de neumococo en donde se desee implementar la vacunación. La formulación de vacunas conjugadas debe corresponder a la distribución de serotipos causantes de enfermedad en aquellas áreas donde van a ser usadas y en función de los resultados de estos, la decisión de administración de esta vacuna o bien de la creación de una distinta. Otra importancia para el uso de la vacuna es la aparición de serotipos multirresistentes de neumococo (25).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.8 Relación del estado de portador con enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*

Los neumococos tienen la capacidad de adherirse a las mucosas del tracto respiratorio superior e inferior, pudiendo permanecer en el epitelio por semanas, antes de desencadenar respuesta inflamatoria. Con base en lo anterior, es bien conocida la colonización del tracto respiratorio y ello tiene relación con la existencia de una gran proporción de portadores. Se presume que en la población Americana, cada individuo adquiere un serotipo distinto de neumococo una vez por mes (26).

Se han identificado 90 serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. La distribución de los serotipos entre las cepas causantes de enfermedad invasora no son iguales a los de las cepas responsables de colonización e infección de las superficies mucosas, tales como otitis, sinusitis y neumonías de mecanismo descendente. Se asocian a infecciones invasoras en la población pediátrica de Estados Unidos los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18 C, 19F y 23 F.

El neumococo entra al huésped colonizando inicialmente el epitelio nasofaríngeo. Aunque la cápsula es esencial para la invasión, estructuras en la pared celular son indispensables para la adhesión a las células epiteliales

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

necesaria para la colonización. El grado de adhesión se correlaciona con el tipo de infección que produce, las cepas más adherentes causan infecciones locales a diferencia de las menos adherentes que producen mas enfermedad invasora. El factor del huésped más importante que evita la colonización bacteriana es la producción de IgA secretora que interviene la adherencia del neumococo. Esta IgA se produce en etapas más tempranas del desarrollo que los anticuerpos séricos, tan temprano como a los 6 meses, pero esta inmunidad de mucosas es inmadura en el niño, comparada con los adultos, lo que explicaría la mayor prevalencia de colonización y otitis media en los niños (1).

Se han descrito serotipos que son más frecuentes de colonizar durante mayor tiempo como el 6 y el 23 los cuales se ha visto que inducen poca inmunidad, probablemente esta sea una de las causas por las que son colonizadores en mayor frecuencia que otros.

Existen ciertos riesgos para presentar colonización por neumococo como son la edad menor de 2 años, asistencia a estancias infantiles, la falta de alimentación al seno materno, fumadores pasivos, enfermedad subyacente (VII) (27).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En países en desarrollo casi el 100% de los menores de 5 años han sido colonizados por neumococo en algún momento de su vida, a diferencia de los países desarrollados en los cuales se documenta una colonización de entre el 25-50% de los menores de 10 años, por ende se encuentra una mayor incidencia de enfermedad invasora en los primeros. De acuerdo al serotipo aislado se puede suponer el grado de riesgo de enfermedad invasora, por ejemplo el serotipo 14 se ha encontrado mayormente como invasor a diferencia de los serotipos 3, 6, 19 y 23 que se han relacionado mayormente con otitis media e infecciones respiratorias superiores. Aun no hay estudios concluyentes que relacionen el estado portador con enfermedad invasora. Los datos comparando susceptibilidad a antibióticos entre neumococos de portadores e invasores son limitados y conflictivos, aunque es importante saber si el estado de portador representa la prevalencia de neumococo resistente a la penicilina encontrado en enfermedad invasora. Con esto podemos establecer 4 puntos importantes:

1. Conocer los serotipos predominantes en una cierta región.
2. Conocer la susceptibilidad a los antibióticos de una determinada región geográfica.
3. Establecer pautas de tratamientos antibióticos empíricos y definitivos.

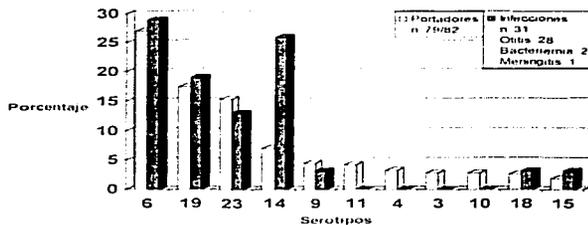
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4. Conocer la utilidad de la vacuna conjugada (28).

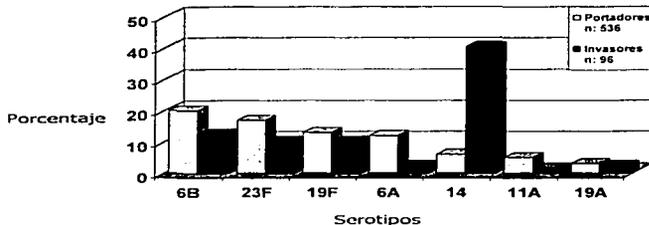
En un estudio llevado a cabo con 82 recién nacidos en Boston, los cuales se siguieron durante 24 meses para averiguar la colonización nasofaríngea de estos por neumococo se encontró que se adquieren de 1-3 serotipos diferentes en los primeros 2 años de vida (82%); promedio de edad de adquisición de primer serotipo: 6 meses (4 días-18 meses), segundo serotipo: 12 meses; todos los serotipos se adquieren a una misma edad en promedio (10.3 meses) excepto el serotipo 14 que se adquiere a una edad más tardía (12 meses); duración en promedio de colonización de serotipos dependió del serotipo: 4.2 meses los 6, 14, 19 y 23 y 2.7 meses otros tipos; entre más temprana la adquisición, más largo el período de colonización del serotipo; el primer serotipo fue el que más tiempo se encontraba en comparación con el segundo y tercero; los serotipos 6, 9, 11, 14, 19 y 23 representaron el 75% de todos los colonizadores. De estos niños solamente 3 presentaron enfermedades invasoras: 1 meningitis y 2 bacteriemias; 41% pacientes tuvieron infección con el primer serotipo encontrado; de estos serotipos el 74% fueron serotipos portados durante 1 mes o menos (29). En la siguiente

TESIS CON
FALLA DE CÍGEN

gráfica se observan los serotipos aislados con mayor frecuencia de enfermedad invasora y de portadores en dicho estudio.



Existe otro estudio llevado a cabo en Canadá donde se encontró lo reportado en la gráfica siguiente (28).



TESIS CON
FALLA DE CENSO

Al igual que en el estudio previo se encontró una correlación entre los serotipos predominantes de enfermedad invasora con los serotipos de portadores, a excepción del serotipo 14 que se ha reportado incluso en estudios previos con asociación predominante con enfermedad invasora y no como portador. En estos estudios también se encontró que el hecho de ser un portador prolongado no induce suficiente inmunidad local o sistémica como para evitar una recolonización posterior por el mismo serotipo.

En cada región del mundo al menos el 80% de los serotipos resistentes a antibióticos parecen estar representados en la vacuna, a inicios de siglo 20 predominaban los serotipos 1, 2 y 3 pero en los últimos 40 años ha habido variación en cuanto a serotipos. La vacuna cubre 90% serotipos de E. U. y Canadá y 60% en otras regiones excepto Asia que sería del 45% (17).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.- Objetivos

1. Conocer los serotipos predominantes de *Streptococcus pneumoniae* como colonizadores de tracto respiratorio superior en población pediátrica sana que asiste a estancias infantiles.
2. Conocer los serotipos predominantes de *Streptococcus pneumoniae* en enfermedad invasora en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en un período comprendido desde enero 1997 hasta marzo 2003.
3. Conocer el patrón de susceptibilidad a la penicilina de *Streptococcus pneumoniae* aislado tanto de portadores como de enfermedad invasora.
4. Comparar las proporciones de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* aislados de portadores y los aislados de enfermedad invasora, así como las proporciones de serotipos de acuerdo a su susceptibilidad a la penicilina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5. Establecer porcentajes de protección probable de la vacuna conjugada heptavalente contra *Streptococcus pneumoniae* de acuerdo a los datos obtenidos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.- Justificación

Existen estudios realizados en México sobre la prevalencia de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en población pediátrica tanto en portadores como en enfermedad invasora, más sin embargo no existen estudios valorando la relación existente entre estos dos.

En nuestro hospital se llevan a cabo estudios para identificar los principales serotipos de *Streptococcus pneumoniae* relacionados tanto con el estado de portador como con enfermedad invasora, pero no existe ningún estudio que compare ambos estados ni su importancia para el uso de la vacuna conjugada heptavalente contra *Streptococcus pneumoniae*, aunque estos estudios se han llevado a cabo en otros países, sin resultados concluyentes.

La importancia de las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* en nuestra población pediátrica mexicana nos obliga a establecer parámetros para el manejo de éstas así como establecer la utilidad de la vacuna antes mencionada en nuestro país.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.- Material y métodos

Estudio transversal en el cual se realizó análisis comparativo entre las proporciones de serotipos que se encontraron en portadores asintomáticos como colonizadores y los encontrados en pacientes relacionados a enfermedad invasora.

Muestra: Se formaron dos grupos compuestos de la siguiente manera:

- 1) aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* y su susceptibilidad a la penicilina procedentes de una población pediátrica sana menor de 6 años de edad a partir de exudados nasofaríngeos tomados de niños de estancias infantiles, obteniendo los siguientes datos: sexo, edad., serotipo de *Streptococcus pneumoniae* y susceptibilidad a la penicilina.
- 2) aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* y su susceptibilidad a la penicilina , procedentes de sitios estériles de pacientes pediátricos identificados por haber presentado enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* al momento del aislamiento; que hayan ingresado al Hospital Infantil de México Federico Gómez entre el período de enero 1997 hasta marzo 2003 recopilando los siguientes

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

datos: sexo, edad, enfermedad invasora producida y susceptibilidad a la penicilina.

Análisis: Los datos recopilados fueron analizados usando SPSS (Versión 11.0). Los datos descriptivos fueron anotados como frecuencias simples. Las asociaciones entre variables fueron medidas usando la prueba de χ^2 . El muestreo realizado fue no probabilística. Las proporciones de los datos analizados de pacientes portadores fueron comparadas con los datos de pacientes con enfermedad invasora. El poder para detectar diferencia entre las proporciones observadas en los grupos de serotipos aislados de portadores y en los grupos de serotipos aislados de pacientes con enfermedad invasora fue calculado por medio de χ^2 asumiendo un nivel de significancia de 0.05.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6.- Definición de variables

Edad: Expresada en meses al momento del diagnóstico.

Género: Expresado como masculino o femenino.

Portador de neumococo: Individuo en el cual se aísla *Streptococcus pneumoniae* de exudado nasofaríngeo sin presentar enfermedad en el momento de la toma del exudado.

Sitio de aislamiento de neumococo: Identificación del tejido en que se realizó el aislamiento del *Streptococcus pneumoniae*.

Serotipo de neumococo aislado: Expresado como serotipo específico aislado, de acuerdo a la nomenclatura danesa.

Susceptibilidad antimicrobiana a la penicilina: Expresado como resistente, con sensibilidad intermedia o sensible a la penicilina de acuerdo a lo establecido por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.- Resultados

Se analizaron datos de diversas estancias infantiles, de las cuales se obtuvieron 3144 exudados nasofaríngeos de la misma cantidad de niños menores de 6 años de edad, encontrando 918 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* (29%), los cuales fueron serotipificados y se determinó la susceptibilidad a la penicilina de cada uno de ellos. Los resultados se muestran en las siguientes tablas.

Tabla 1. Distribución por sexo de 918 portadores nasofaríngeos de neumococo de estancias infantiles.

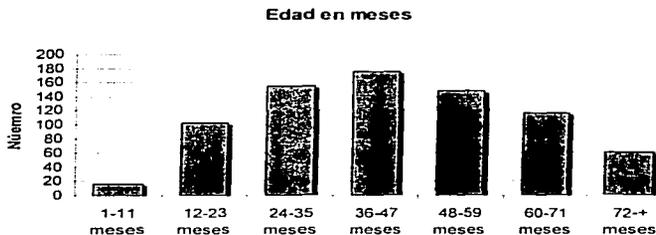
Género	Número de casos	Porcentaje
Masculino	480	52.3%
Femenino	437	47.6%
Total	918	100%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2. Distribución por edad de 918 portadores nasofaríngeos de neumococo en estancias infantiles.

Edad en meses	Número de casos	Porcentaje
1-11	17	1.85%
12-23	103	11.22%
24-35	155	16.88%
36-47	176	19.17%
48-59	148	16.12%
60-71	117	12.75%
72ó más	60	6.54%
Total	776	84.53%
Desconocido	142	15.47%
Total	918	100.00%

Gráfica 1. Distribución por edad de 918 portadores nasofaríngeos de neumococo en estancias infantiles.



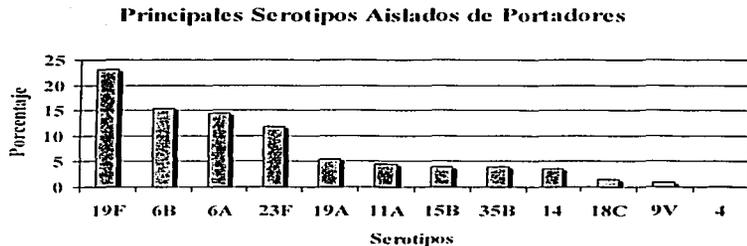
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3. Descripción de serotipos aislados de 918 portadores de estancias infantiles.

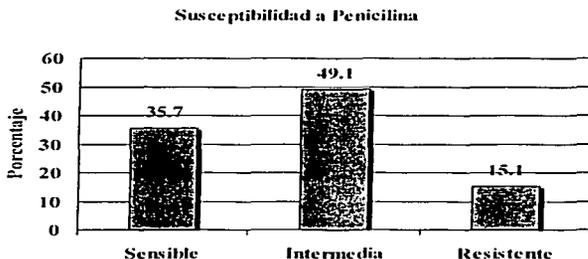
Serotipo	Número de Casos	Porcentaje
19F	212	23.1%
6B	142	15.5%
6A	133	14.5%
23F	108	11.8%
19A	50	5.5%
11A	42	4.5%
15B	36	3.9%
35B	36	3.9%
14	32	3.4%
NT	19	2%
18C	13	1.4%
34	12	1.3%
23A	9	0.9%
9V	8	0.8%
3	7	0.7%
15C	7	0.7%
9A	6	0.6%
28A	6	0.6%
29	5	0.5%
35A	4	0.4%
10A	3	0.3%
15A	3	0.3%
23B	3	0.3%
4	2	0.2%
16F	2	0.2%
18A	2	0.2%
22F	2	0.2%
35F	2	0.2%
37	2	0.2%
7C	1	0.1%
13	1	0.1%
17F	1	0.1%
18B	1	0.1%
18F	1	0.1%
19C	1	0.1%
28F	1	0.1%
35C	1	0.1%
38	1	0.1%
42	1	0.1%
Total	918	100%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 2. Principales serotipos de neumococo aislados de 918 portadores de estancias infantiles.



Gráfica 3. Porcentajes de susceptibilidad a penicilina de serotipos aislados de 918 portadores de estancias infantiles.



TESIS CON
FALLA DE CUBRIR

Tabla 4. Porcentajes de susceptibilidad a penicilina de serotipos aislados de 918 portadores de estancias infantiles.

Susceptibilidad	Número de Casos	Porcentaje
Sensible	328	35.7%
Intermedia	451	49.1%
Resistente	139	15.1%
Total	918	100%

Tabla 5. Sensibilidad disminuida a penicilina de serotipos de 918 portadores de estancias infantiles.

Serotipo	Número de Casos	Porcentaje
19F	154	17%
6B	119	13%
6A	83	9%
23F	73	8%
35B	34	4%
19A	28	3%
14	27	3%
15B	18	2%
9V	7	1%
4,6B,9V,14,18C,19F,23F	385	42%

Durante el período de enero de 1997 a marzo de 2003 se identificaron 146 enfermedades invasoras producidas por *Streptococcus pneumoniae* los

TESIS CON
FALLA DE JUREN

cuales fueron manejados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez y los datos se distribuyeron de la siguiente manera.

Tabla 6. Distribución por sexo de 146 pacientes con enfermedad invasora por neumococo.

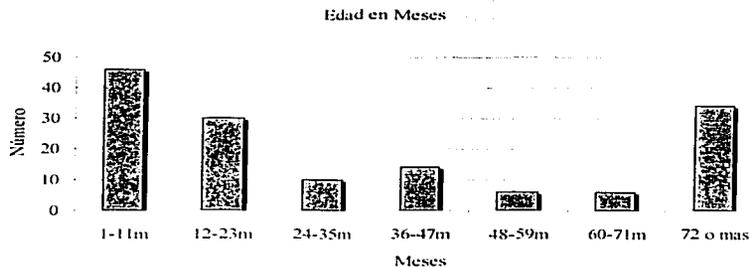
Género	Número de casos	Porcentaje
Masculino	92	63%
Femenino	54	37%
Total	146	100%

Tabla 7. Distribución por edad de 146 pacientes con enfermedad invasora por neumococo.

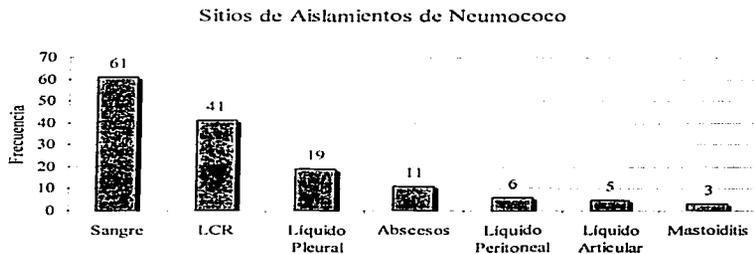
Edad en meses	Número de casos	Porcentaje
1-11	46	32%
12-23	30	21%
24-35	10	7
36-47	14	10
48-59	6	4%
60-71	6	4%
72 ó más	34	22%
Total	146	100%

TESIS CON
FALLA DE CUBREN

Gráfica 4. Distribución por edad de 146 pacientes con enfermedad invasora por neumococo.



Gráfica 5. Sitios de aislamiento de neumococo de 146 pacientes con enfermedad invasora.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 8. Sitios de aislamiento de neumococo en 146 pacientes con enfermedad invasora.

Sitio de Aislamiento	Número de Casos	Porcentaje
Sangre	61	42%
LCR	41	28%
Líquido Pleural	19	13%
Abscesos	11	8%
Líquido Peritoneal	6	4%
Líquido Articular	5	3%
Mastoiditis	3	2%
Total	146	100%

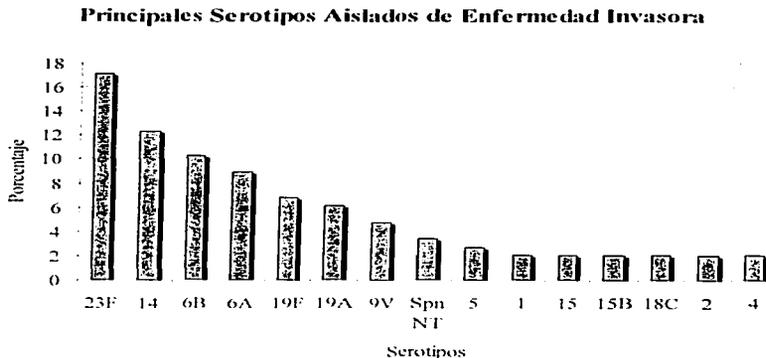
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 9. Descripción de serotipos aislados de 146 pacientes con enfermedad invasora.

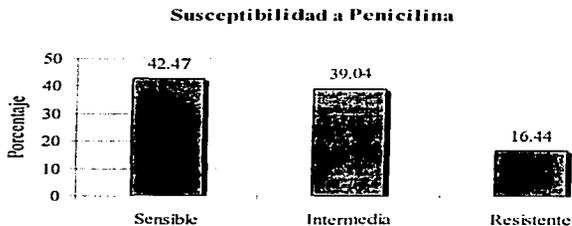
Serotipos	Número de Casos	Porcentaje
23F	25	17%
14	18	12%
6B	15	10%
6A	13	9%
19F	10	6.8%
19A	9	6.2%
9V	7	4.8%
Spn NT	5	3.4%
5	4	2.7%
1	3	2.1%
15	3	2.1%
15B	3	2.1%
18C	3	2.1%
2	3	2.1%
4	3	2.1%
7	3	2.1%
15A	2	1.4%
18A	2	1.4%
31	2	1.4%
7F	2	1.4%
9A	2	1.4%
11D	1	0.7%
15C	1	0.7%
16	1	0.7%
17	1	0.7%
18B	1	0.7%
18F	1	0.7%
19C	1	0.7%
22	1	0.7%
9	1	0.7%
Total	146	100%

TESIS CON
FALLA DE CIEGEN

Gráfica 6. Principales serotipos aislados de 146 pacientes con enfermedad invasora



Gráfica 7. Porcentajes de susceptibilidad a penicilina de serotipos aislados de 146 pacientes con enfermedad invasora.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 10. Susceptibilidad a penicilina de serotipos aislados de 146 pacientes con enfermedad invasora.

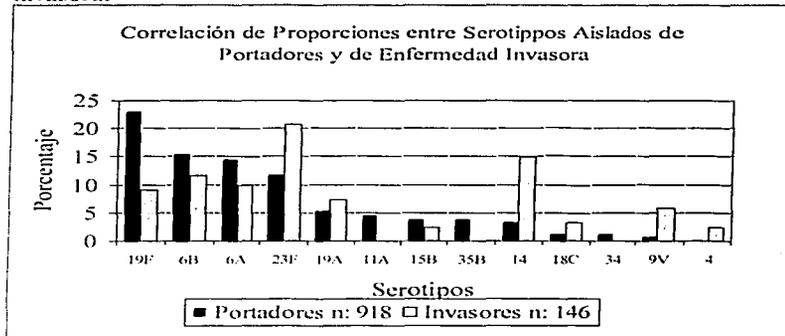
Susceptibilidad	Número de Casos	Porcentaje
Sensible	62	43%
Intermedia	57	39%
Resistente	24	16%
Total	143	98%

Tabla 11. Sensibilidad disminuida de serotipos aislados de 146 pacientes con enfermedad invasora.

Serotipo	Número de Casos	Porcentaje
23F	14	9,8%
14	14	9,8%
19F	10	7%
6B	10	7%
6A	6	4,2%
9V	5	3,5%
19A	5	3,5%
Spn NT	2	1,4%
7F	2	1,4%
15B	2	1,4%
4,6B,9V,14,18C,19F,23F	53	37,1%

TESIS COM
FALLA DE COMPLETAR

Gráfica 8. Correlación de proporciones entre serotipos aislados de 918 portadores de estancias infantiles y 146 pacientes con enfermedad invasora.



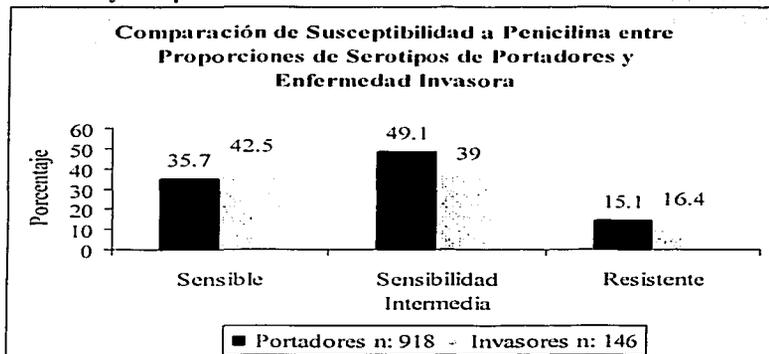
Existe una correlación entre los porcentajes de serotipos encontrados en portadores con los aislados de enfermedad invasora, a excepción del serotipo 23F, 14 y 9V en los cuales se aprecia una diferencia entre estos datos.

Específicamente estos serotipos fueron más prevalentes entre los aislamientos de enfermedad invasora que entre los de portadores, a diferencia de los serotipos 19F, 6B y 6A que fueron más comunes entre portadores que entre los productores de enfermedad invasora.

**TESIS CON
FALLA DE CUBRIR**

Al igual que en la gráfica anterior, en la siguiente gráfica muestra que las diferentes proporciones de neumococos en relación a su susceptibilidad a la penicilina no tienen diferencia importante entre los aislados de portadores y los de enfermedad invasora.

Gráfica 9. Comparación de susceptibilidad a penicilina entre proporciones de serotipos aislados de 918 portadores de estancias infantiles y 146 pacientes con enfermedad invasora.



Posteriormente se compararon las proporciones entre los dos grupos de los serotipos más frecuentes y se calculó la diferencia entre estas dos encontrando lo siguiente:

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 12. Distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* de aislamientos de 918 portadores nasofaríngeos y 146 aislamientos de pacientes con enfermedad invasora.

Serotipos	Portadores		Invasores		Diferencia	P
	n	%	n	%		
14	32	3.5	18	12.3	8.8	0.001
15B	36	3.9	3	2.1	1.8	0.265
18C	13	1.4	4	2.7	1.3	0.556
19A	50	5.4	9	6.2	0.8	0.725
19F	212	23.1	11	7.5	15.6	0.001
23F	108	11.8	25	17.1	5.3	0.069
4	2	0.2	3	2.1	1.9	0.003
6A	133	14.5	12	8.2	6.3	0.040
6B	142	15.5	14	9.6	5.9	0.100
9V	8	0.9	7	4.8	3.9	0.001
4,6B,9V,14,18C,19F,23F	517	56.3	82	56.2	0.1	0.725

* χ^2

Los serotipos incluidos en la vacuna correspondieron al 56.3% de todos los serotipos aislados en portadores mientras que en los invasores constituyó el 55.52%. Por otro lado la cobertura de serotipos relacionados que en teoría están cubiertos por tener reacción cruzada con los incluidos en la vacuna (6A, 9A, 9L, 9N, 18A, 18B, 18F, 19A, 19B, 19C, 23A y 23B) fue de 22.4% en los portadores y 20.5% en los de enfermedad invasora. En conclusión

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

podríamos considerar una protección probable del 78.7% y 76% respectivamente con la vacuna conjugada heptavalente.

Los 9 serotipos más prevalentes en ambos grupos fueron los mismos aunque en diferente orden a excepción de los serotipos 11A, 35B, 34 y 4 que se encontraban entre los más frecuentes pero solamente de un grupo, los primeros 3 en los portadores y el último en los invasores.

Se realizó comparación entre las proporciones de ambos grupos en cuanto a la susceptibilidad a la penicilina como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 13. Susceptibilidad del *Streptococcus pneumoniae* a penicilina y comparación de las proporciones de serotipos aislados de 918 portadores de estancias infantiles y 146 pacientes con enfermedad invasora.

Antibiótico	Susceptibilidad	Portadores		Invasores		Diferencia	P
		N	%	N	%		
Penicilina	Sensible	328	35.7	62	42.5	6.8	0.114
	Intermedia	451	49.1	57	39	10.1	0.019
	Resistente	139	15.1	24	16.4	1.3	0.254

* χ^2

Estos hallazgos muestran que las diferencias encontradas entre las proporciones de ambos grupos no tienen significancia a excepción del grupo

TESIS CON
FALLA DE CENSURAS

de sensibilidad intermedia en el cual existe mayor prevalencia de este fenotipo en los portadores en comparación con los invasores.

Por último se valoró la relación de factores como edad en meses y sexo asociados con la presencia de neumococo con sensibilidad disminuida a la penicilina (NSDP) tanto en portadores como en enfermedad invasora encontrando que en el grupo de los portadores a mayor edad en meses existe una asociación negativa para la presencia de neumococo con sensibilidad disminuida a la penicilina. Por otro lado no encontramos asociación de este factor en los serotipos aislados de enfermedad invasora, así como tampoco se encontró asociación del género del paciente con la presencia de neumococo con sensibilidad disminuida a la penicilina.

Tabla 14. Factores asociados con neumococo con sensibilidad disminuida a la penicilina.

Factor	Portadores		Invasores	
	P	OR	P	OR
Sexo	0.969	1.006	0.355	0.719
Edad	0.001	0.982	0.555	1.003

*Regresión logística

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8.- Discusión

El objetivo del presente estudio fue evaluar la relación que existe entre la colonización nasofaríngea por *Streptococcus pneumoniae* y la enfermedad invasora producida por el mismo. Como se describe previamente, a nivel mundial no existen estudios concluyentes sobre esta relación, más sin embargo se han publicado varios estudios en los cuales se considera que los serotipos que se encuentran colonizando a la población pediátrica son probablemente los mismos que producen enfermedad invasora, esto a su vez basado en el mecanismo de fisiopatogenia por el cual se produce la enfermedad invasora (1,2,7).

Es importante tomar en consideración varios factores que podrían influir en la incidencia y evolución de enfermedad invasora:

- 1) Estado de Portador: la proporción de individuos que se encuentran colonizados en nasofaringe por neumococo, esto se ha documentado en estudios previos en los que se mencionan que en países en vías de desarrollo se han colonizado cerca del 100% de los niños menores de 5 años en algún momento de su vida, a diferencia de los países desarrollados en los cuales encontraron una colonización tan solo del 25-50% en niños menores de 10 años (28), el presente estudio

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

demonstró una proporción de colonización del 29% que se encuentra dentro de los rangos reportados en la literatura, pero se valoraron niños de estancias infantiles en los cuales es más frecuente la colonización por neumococo.

- 2) Serotipo: es sabido que ciertos serotipos presentan mayor grado de invasión que otros, como el 14 que se ha reportado previamente en Estados Unidos y Canadá (28,29) que tienden a asociarse mayormente a enfermedad invasora en comparación con colonización, este hallazgo se comprobó al analizar nuestros resultados que demuestran que el 12.3% de los invasores correspondió a serotipo 14 comparado a 3.5% en los portadores con una diferencia significativa (P 0.001), aunque encontramos esta relación de prevalencia mayor en la enfermedad invasora también asociada con otros serotipos como el 4 (2.1% vs 0.2%; P 0.003) y el 9V (4.8% vs 0.9%; P 0.001); por otro lado se observa también asociación de otros serotipos con mayor prevalencia en portadores en comparación con enfermedad invasora como el 19F (23.1% vs 7.5%; P 0.001) y el 6A (14.5% vs 8.2%; P 0.04), así mismo se confirma que los 9 serotipos más frecuentes tanto

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

en enfermedad invasora como en portadores son los mismos pero en diferente proporción.

- 3) Susceptibilidad a la penicilina; debido a que el manejo inicial de infecciones fuera del sistema nervioso central por neumococo es con este antibiótico y la falla del tratamiento es una amenaza presente por la alta prevalencia de neumococo con sensibilidad disminuida a la penicilina, que en otros países se reporta hasta del 50-60%, comparado con lo obtenido en este estudio: 64.2% en portadores y de 55.4% en enfermedad invasora, esto cobra relevancia debido a que casi una tercera parte de las enfermedades invasoras (28%) que se incluyeron fueron infecciones del sistema nervioso central. Este estudio demostró una diferencia significativa entre las proporciones de sensibilidad disminuida en serotipos de portadores y los encontrados en enfermedad invasora. Es posible que las cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a antibióticos sean más frecuentemente encontradas como colonizadores de la nasofaringe y menos probable que causen enfermedad invasora. Esta divergencia probablemente sea explicada por la diferencia en la proporción de serotipos específicos encontrada en portadores y en enfermedad invasora (30).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En este estudio se demuestra que el serotipo con mayor proporción de sensibilidad disminuida a la penicilina es el 19F (17%) y el 6B (13%) ambos en portadores, en contraste con el serotipo 14 en enfermedad invasora (9.8%); y contrario a lo reportado en la literatura con respecto al serotipo 23F, presente en enfermedad invasora y con sensibilidad disminuida a la penicilina (31,32).

Al evaluar la asociación entre la edad y presencia de neumococo con sensibilidad disminuida a la penicilina se determinó una asociación negativa significativa ($P < 0.001$) en portadores, a diferencia de enfermedad invasora en la que no se obtuvo una asociación significativa ($P < 0.555$). El género de los individuos valorados tanto para portadores como para enfermedad invasora no tuvo asociación significativa con la presencia de neumococo y sensibilidad disminuida.

En trabajos publicados sobre la relación entre estado de portador con enfermedad invasora se han reportado datos no concluyentes (28,29). Existen limitaciones en los hallazgos encontrados en nuestro estudio. El primero es el hecho de que el muestreo de los portadores fue realizado de una manera no probabilística y en niños de estancias infantiles que no podemos tomar como representativas de la población general, debido a que

TESIS CON
FALLA DE JUREN

este grupo se encuentra colonizado en nasofaringe por neumococo en mayor proporción que el resto de la población (1). Por esta razón consideramos que este estudio es susceptible de sesgo y no es representativo de la población en general.

Aunque este estudio no proporciona datos concluyentes de la relación entre portadores y enfermedad invasora, si existen en la literatura 2 estudios de cohorte, prospectivos en los cuales se demuestra que podría existir concordancia casi completa entre los serotipos aislados de sitios estériles y de nasofaringe obtenidos durante la enfermedad en pacientes con enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* o con otitis media (29,33).

TESIS CON
FALLA DE CUBRIR

9.- Conclusiones

1. Estos resultados nos dan una idea del comportamiento de la epidemiología de los serotipos de neumococo y su susceptibilidad a la penicilina en la población portadora así como en la enfermedad invasora para poder establecer pautas de manejo en pacientes con infección por *Streptococcus pneumoniae*, conforme a lo encontrado en el grupo estudiado que representa parte de la población pediátrica de riesgo, sin necesidad de tener que manejar a los pacientes de acuerdo a parámetros obtenidos de estudios en poblaciones con distintas condiciones socioculturales y económicas que marcarían las diferencias de incidencia y evolución de la enfermedad neumocócica.
2. Este estudio no es concluyente de lo que sucede entre la población de portadores y la enfermedad invasora.
3. Son indispensables estudios de biología molecular para establecer similitudes entre neumococos aislados de pacientes con enfermedad invasora y los que se puedan encontrar colonizando a dichos pacientes en ese momento.

TESIS CON
FALLA DE ORDEN

4. Considero necesario continuar con estudios de este tipo para poder sustentar estos hallazgos y así brindar mejores guías de manejo del paciente pediátrico con enfermedad invasora por neumococo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

10.- Bibliografía

1. Gómez-Barreto D, Rodríguez RS, Calderón E, Espinosa LE. Bases fisiopatológicas para la prevención de las infecciones por *Streptococcus pneumoniae*. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001;58:866-78.
2. Pneumococcal disease. Chapter 16:249-63.
3. Butler JC, et al. Pneumococcal vaccines: history, current status and future directions. *Am J Med* 1999;107:695-765.
4. Austrian, R. The Pneumococcus at the Millennium: Not Down, Not Out. *J Inf Dis*. 1999;179(Suppl 2):S338-41.
5. Overturf G. Technical Report: Prevention of Pneumococcal Infections, Including the Use of Pneumococcal Conjugate and Polysaccharide Vaccines and Antibiotic Prophylaxis. *Pediatrics*. 2000;106(2):367-76.
6. Streptococcus pneumoniae susceptibility in Latin America.
7. Musher DM. Infections Caused by *Streptococcus pneumoniae*: Clinical Spectrum, Pathogenesis, Immunity, and Treatment. *Clin Infect Dis* 1992;14:801-9.
8. Laupland K, et al. Predictors and Outcome of Admission for Invasive *Streptococcus pneumoniae* Infections at Canadian Children's Hospital. *Clin Infect Dis*. 1998;27:597-602.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9. Hardie W, et al. Pneumococcal Pleural Empyemas in Children. *Clin Inf Dis.* 1996;22:1057-63.
10. Kaplan S. Six years multicenter surveillance of invasive pneumococcal infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(2):141-7.
11. Schutze GE. Multidrug-Resistant Pneumococcal Infections. *Sem Pediatr Infect Dis.* 1996;7(3):157-61.
12. Schreiber JR, Jacobs MR. Antibiotic Resistant Pneumococci. *Pediatr Clin North Am.* 1995;42(3):519-36.
13. Di Fabio JL, et al. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva-Vigia Group, 1993 to 1999. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:959-67.
14. Charpentier E, et al. Mechanisms of antibiotic resistance and tolerance in *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Infect.* 2000; 2:1855-64.
15. Sahm D, et al. In Vitro Activities of Broad-Spectrum Cephalosporins against Nonmeningeal Isolates of *Streptococcus pneumoniae*: MIC Interpretation Using NCCLS M100-S12 Recommendations. *J Clin Microbiol.* 2002;40(2):669-74.
16. Jetté L, et al. Surveillance of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Infection in the Province of Quebec, Canadá, from 1996 to 1998: Serotype,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Distribution, Antimicrobial Suceptibility, and Clinical Characteristics. *J Clin Microbiol.* 2001;39(2):733-37.
17. Babl FE, Pelton SI, et al. Constancy of Distribution of Serogroups of Invasive Pneumococcal Isolates Among Children: Experience during 4 Decades. *Clin Inf Dis.* 2001;32:1155-61.
18. Echaniz-Aviles G, et al. Antimicrobial Susceptibilities and Capsular Types of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Isolated in Children in Mexico City. *Microb Drug Resist.* 1997;3(2):153-7.
19. López C. Infecciones Invasoras por Neumococo: Serotipificación y Resistencia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el Período de enero 1997-diciembre 2001. Tesis de postgrado. Septiembre 2002.
20. Gómez-Barreto D, Calderón-Jaimes E, Rodríguez RS, Espinosa LE, Juárez M. Características clínico-microbiológicas de la meningitis por *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina. *Salud Pública de México.* 1999;41(5):397-404.
21. O'Brien K, et al. Safety and Immunogenicity of Heptavalent Pneumococcal Vaccine Conjugated to CRM Among Infants With Sickle Cell Disease. *Pediatrics.* 2000;106:965-72.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

22. Hausdorff W, et al. Which Pneumococcal Serogroups Cause the Most Invasive Disease: Implications for Conjugate Vaccine Formulation and Use, Part I and Part II. *Clin Infect Dis*. 2000;30:100-140.
23. AAA. Policy Statement: Recommendations for the Prevention of Pneumococcal Infections, Including the Use of Pneumococcal Conjugate Vaccine (Prevenar), Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, and Antibiotic Prophylaxis (RE9960). *Pediatrics*. 2000;106(2):362-6.
24. Giebink G. The Prevention of Pneumococcal Disease in Children. *N Engl J Med*. 2001;16(18):1177-83.
25. Echániz-Aviles G, et al. Capsular types of *Streptococcus pneumoniae* causing disease in children from Mexico city. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14(10):907-9.
26. De Velasco E, et al. *Streptococcus pneumoniae*: virulence factors, pathogenesis and vaccines. *Microbiol Rev*. 1995;59:591-603.
27. Ghaffar F, Friedland IR, McCracken GH. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:638-46.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN. TESIS NO SALLA BIBLIOTECA

28. Kellner JD, McGeer A, Cetron MS, et al. The use of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children to predict features of invasive disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:279-86
29. Gray BM, Converse III GM, Dillon HC. Epidemiologic Studies of *Streptococcus pneumoniae* in Infants: Acquisition, Carriage, and Infection during the First 24 Months of Life. *J Infect Dis*. 1980;142(6):923-33.
30. Dagan R, Yagupsky P, et al. Increasing prevalence of penicillin-resistant pneumococcal infections in children in southern Israel: implications for future immunization policies. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:782-6.
31. Smart LE, Platt DJ, et al. A comparison of the distribution of pneumococcal types in systemic disease and the upper respiratory tract in adults and children. *Epidemiol Infect*. 1987;98:203-9.
32. Barker J, Gratten M, et al. Pneumonia in the Eastern Highlands of Papua New Guinea: a bacteriologic study of patients selected by standard clinical criteria. *J Infect Dis*. 1989;159:348-51.
33. Mastro TD, Nomani NK, et al. Use of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from children in

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Pakistan for surveillance for antimicrobial resistance. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;2:824-30.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN