



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

**SEROTIPOS DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* AISLADOS EN
NIÑOS CON ENFERMEDAD INVASIVA PREVIAMENTE VACUNADOS
CON VACUNA CONJUGADA ANTINEUMOCÓCICA.**

TESIS
"QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD
EN PEDIATRÍA"

PRESENTA:
LOZANO VILLALOBOS SELENE LYDIA.

ASESOR DE TESIS.
DR. FLORES NAVA GERARDO.

MEXICO, D.F. JULIO 2012



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.

Agradecimientos.

Mis Padres: Gracias por el apoyo incondicional en todo momento, por creer en mí siempre, por quererme tal cual soy. No tengo palabras para agradecerles todo lo que han hecho por mí.

Mi Hermano: Por ser tu mismo siempre y estar ahí en todo momento.

Mis Abuelos: Por ser mis segundos padres, por seguir conmigo hasta el día de hoy siempre pendiente de mí. ¡Gracias los quiero mucho!

A **los niños** del Hospital General Dr. Manuel Gea González por ser una parte muy importante en mi vida, por enseñarme tanto profesionalmente como para crecer de manera personal. Gracias a Todos y cada uno de ustedes que tuve la fortuna de conocer.

Mis amigos: Gracias por seguir conmigo en todo momento a pesar de que siempre estaba con sueño, por su apoyo incondicional a cualquier hora los 365 días de año, por ser parte de mi vida todos estos años.

A **todos** aquellos con los que tuve contacto y que contribuyeron a mi formación de una u otra manera.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González y en la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la Dirección del Dr. Gerardo Flores Nava.

Este trabajo de Tesis con registro de proyecto 21-36-2012 presentado por el alumno Selene Lydia Lozano Villalobos se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal del Dr. Gerardo Flores Nava y con fecha del 31 julio 2012 para su impresión final.

Tutor Principal
Dr. Gerardo Flores Nava

Autorizaciones.

Dra. María Elisa Vega Memije
Subdirección de Investigación
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de enseñanza
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dra. Irma Jiménez Escobar
Subdirector de Pediatría Médica.
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dr. Gerardo Flores Nava
Jefe de División de Pediatría Médica.
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Serotipos de *Streptococcus pneumoniae* aislados en niños con enfermedad invasiva previamente vacunados con vacuna conjugada antineumocócica.

Tipo de Investigación:

Clínica.

INVESTIGADORES:

- Investigador Responsable:

Dr. Gerardo Flores Nava.

Jefe de División de Pediatría.

-Investigador Principal.

Dra. Selene Lydia Lozano Villalobos

Residente de tercer año del curso de especialización en pediatría

-Investigador(es) asociado(s):

Dra. Luz Elena Espinosa De Los Monteros.

Jefe de Departamento de Investigación Microbiológica

-Dra. Lorena Hernández Delgado.

Subdirector de Pediatría

INDICE

Glosario.....	8
Relación de figuras y tablas.....	9
Resumen.....	10
Abstract.....	12
1. Introducción.....	14
2. Antecedentes.....	15
2.1. Generalidades	
3. Justificación.....	25
4. Objetivos.....	26
4.1. Objetivo General	
4.2. Objetivos Particulares	
5. Material y Métodos.....	27
5.1. Tipo de estudio	
5.2. Ubicación temporal y espacial	
5.3. Criterios de selección de la muestra	
5.4. Variables	
5.5. Tamaño de la muestra	
5.6. Procedimiento	
5.7. Análisis estadístico	
5.8. Descripción operativa del estudio	
7. Resultados.....	30
8. Discusión.....	36
9. Conclusiones.....	37
10. Perspectivas.....	38
11. Bibliografía.....	39
12. Anexos.....	41

GLOSARIO.

Enfermedad Neumocócica Invasiva. Esta constituido por bacteriemias neumonías, meningitis, pleuritis, artritis, otitis media secundaria a infección por *Streptococcus pneumoniae*.

Inmunización. Es el proceso de inducción de inmunidad artificial frente a una enfermedad, se logra al administrar a un organismo inmunocompetente sustancias ajenas a el, no es necesario que estas sustancias sean patógenas para despertar una respuesta inmune, esta inmunización puede producir Anticuerpos.

Serotipos. Tipo de microorganismo infeccioso clasificado según los antígenos que presentan en su superficie celular.

***Streptococcus pneumoniae*.** Bacteria Gram positivo, de 1.2-1.8mcm de longitud, es un miembro alfa-hemolítico del género *Streptococcus*, se presenta en forma de diplococo, siendo microbiota de la nasofaringe humana y la colonización puede tener lugar durante los primeros días de vida. Metabólicamente hablando, neumococo es un microorganismo microaerófilo, catalasa negativo.

Vacuna antineumocócica de polisacáridos. Es una vacuna de bacterias inactivadas, lo que significa que utiliza bacterias muertas para activación del sistema inmunitario a reconocer y combatir las bacterias activas.

Vacuna conjugada antineumocócica. Es una solución estéril de sacáridos de los antígenos capsulares de *Streptococcus pneumoniae* conjugados individualmente con la proteína diftérica CRM197, existiendo 3 distintas 7 valente, 10 valente y 13 valente.

RELACION DE FIGURAS Y TABLAS.

Tabla 1. Porcentaje de incidencia de enfermedad invasiva en niños menores de 6 años.

Tabla 2. Por grupo etario el tipo de infecciones invasivas secundarias a *Streptococcus pneumoniae* aislado en pacientes mexicanos.

Tabla 3. Aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* en distintas muestras estériles de cultivo.

Figura 1. Diferentes serotipos identificados por SIREVA, en el periodo 2000-2005 en cultivos de *Streptococcus pneumoniae* aislados en pacientes mexicanos. Resaltando los serotipos contenidos en vacuna antineumocócica 7-valente.

Recuadro 1. Condiciones médicas que son indicación para inmunización contra neumococo en niños.

Figura 2. Diferentes serotipos identificados por SIREVA, en el periodo 2000-2005 en cultivos de *Streptococcus pneumoniae* aislados en pacientes mexicanos. Resaltando los serotipos contenidos en vacuna antineumocócica 7 y 13 valente.

Grafica 1. Frecuencia de enfermedades invasivas por estación del año. Observándose el 53% en Invierno, 30.7% en Otoño y el 15.3% en primavera, en el periodo de junio 2010 a mayo 2012.

Grafica 2. Muestra los diferentes serotipos identificados en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, en el periodo Junio 2010- mayo 2012 en cultivos de *Streptococcus pneumoniae* aislados en pacientes hospitalizados con Enfermedad Invasiva.

Grafica 3. Muestra que se encuentra mayor prevalencia en el sexo masculino con un total de 9 pacientes (69.2 %) y 4 femeninos (30.7%).

Grafico 4. Muestra las edades de presentación de enfermedad invasivas neumocócicas. Observándose 46.1% en menores de 2 años, el 23% se presento en niños de 2 a 4 años, 15.3% de 4años 1 mes a 5 años, 7.6% se presento en niños de 5 a 11 años y de 12 a 16 años respectivamente.

Grafica 5. Siendo aislado *Streptococcus pneumoniae* de distintas muestras estériles de cultivo como lo Muestra la grafica previa.

Grafica 6. Muestra el tipo de infecciones invasivas secundarias a *Streptococcus pneumoniae* aislado en pacientes hospitalizados en el área de pediatría en el Hospital General Dr. Manuel Gea González.

RESUMEN

Introducción.

Streptococcus pneumoniae es uno de los principales agentes causantes de enfermedades localizadas e invasoras como otitis media aguda, sinusitis, neumonía adquirida en la comunidad, bacteriemia y meningitis. Considerado como un problema de salud pública, la organización Mundial de la Salud, estima que en 2002 sucedieron 716.000 muertes entre los niños menores de 5 años atribuibles a *Streptococcus pneumoniae*, por lo que es la causa más común de enfermedades prevenibles por muerte en este grupo de edad mediante la vacunación. Afortunadamente existen avances en la prevención de esta enfermedad causada por la bacteria *Streptococcus pneumoniae*, tal es el desarrollo de vacunas como la vacuna conjugada 7-valente, 10- Valente y 13-valente.

Objetivo.

Determinar los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en aislamiento de distintos cultivos biológicos estériles tomados de pacientes con enfermedad invasiva por neumococo hospitalizados en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, durante el periodo de junio 2010 a mayo del 2012.

Materiales y Métodos.

Es un estudio descriptivo, observacional, abierto, retroproelectivo, transversal. En este se revisaron todos los expedientes de niños hospitalizados en el servicio de pediatría con el diagnóstico de enfermedad invasiva por neumococo, durante el periodo de junio 2010 a mayo 2012, en el Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Resultados.

Se aisló *Streptococcus pneumoniae* con mayor frecuencia en Invierno (61.5%) , en 13 muestras de las cuales 30.7% fueron 19A, 23F (15.3%), 6A (15.3%), 3 (7.6%), 19F (7.6%), 6B (15.3%) lo que corresponde a un 53.8% de serotipos contenidos en la vacuna conjugada 13-valente antineumocócica y el 46.2% de serotipos contenidos en la vacuna conjugada 7-valente antineumocócica. Se observó que el 100% de la población que contaba con alguna dosis de vacuna antineumocócica contaban con vacuna conjugada 7-valente antineumocócica. El 69.2% fueron del sexo masculino y 30.7% femenino, con una edad promedio de presentación de 5.5 años, el 76.9% se les diagnosticó neumonía, 7.6% Artritis Séptica, meningitis e infección de vías urinarias respectivamente, quienes requirieron 16.2 días+9 días de hospitalización. Se presentó una morbilidad del 38.4% y mortalidad del 15.3% del total de los pacientes y presentando secuelas en un 7.6%.

Conclusiones.

Se aisló con mayor frecuencia el serotipo 19A el cual se encuentra contenido en la vacuna conjugada 13-valente este es la principal causa a nivel mundial de enfermedades invasivas posterior a la incorporación de vacuna 7-valente, observándose el remplazo de serotipos vacunables e incrementando los serotipos no vacunables.

Es importante la vigilancia epidemiológica en nuestro país, ya que las recomendaciones de tratamiento que se puedan realizar dependerán de conocer la prevalencia de resistencia local. Además de vigilar la resistencia habrá que vigilar los serotipos circulantes en la población local en quienes se presenta enfermedad invasiva.

Abstract

Introduction.

Streptococcus pneumoniae is a major causative agents of illnesses and invasive as acute otitis media, sinusitis, community acquired pneumonia, bacteremia and meningitis. Considered a public health problem, the World Health Organization estimates that 716,000 deaths in 2002 occurred among children under 5 years attributable to *Streptococcus pneumoniae*, making it the most common cause of preventable death in this group of age by vaccination. Fortunately there is progress in the prevention of this disease caused by the bacterium *Streptococcus pneumoniae*, as is the development of vaccines as the 7-valent conjugate vaccine, 10 – Valente and 13-valent.

Objective.

To determine the serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolated from different biological cultures from patients with sterile invasive pneumococcal disease hospitalized in the Hospital General Dr. Manuel Gea Gonzalez, during the period June 2010 to May 2012.

Materials and Methods.

It is a descriptive, observational, open, retroproelectivo, transverse. In this we reviewed all records of children hospitalized in the pediatric ward with the diagnosis of invasive pneumococcal disease during the period June 2010 to May 2012, at the Hospital General Dr. Manuel Gea Gonzalez.

Result.

Streptococcus pneumoniae was isolated more frequently in winter (61.5%), isolated 13 samples of which 30.7% were 19A, 23F (15.3%), 6A (15.3%), 3 (7.6%), 19F (7.6%), 6B (15.3%), corresponding to 53.8% of serotypes contained in the conjugate vaccine 13-valent pneumococcal and 46.2% of serotypes contained in the vaccine 7-valent pneumococcal conjugate. It was observed that 100% of the population had any doses of pneumococcal conjugate vaccine had 7-valent pneumococcal. The 69.2% were male and 30.7% female, with an average age of presentation of 5.5 years, 76.9% were diagnosed with pneumonia, 7.6% septic arthritis, meningitis and urinary tract infection, respectively, who required 16.2 días + -9 days of hospitalization. He presented a 38.4% morbidity and mortality from 15.3% of patients presenting sequelae and by 7.6%.

Conclusion.

Most often was isolated serotype 19A which is contained in the 13-valent conjugate vaccine this is the main cause global invasive disease after the incorporation of 7-valent vaccine, showing the replacement of serotypes and increasing vaccine-no vaccine-serotypes.

Epidemiological surveillance is important in our country, and that treatment recommendations can be made depend on the prevalence of local resistance. In addition to monitoring the resistance should be monitored serotypes circulating in the local population in whom invasive disease is presented.

1. INTRODUCCIÓN.

Las infecciones por neumococo afectan principalmente a los niños pequeños y a los adultos mayores. Se han descrito más de 90 serotipos de neumococo, y solo en 15 serotipos se concentra más del 90% de las etiologías de enfermedades invasivas. ⁵ *Streptococcus pneumoniae* es uno de los principales agentes causantes de enfermedades localizadas e invasoras ¹⁵. En el mundo mueren alrededor de 1.6 millones de niños entre dos y cinco años de edad a causa de este padecimiento ⁴. La mayor incidencia de enfermedad neumocócica invasiva, se presenta en niños menores de 2 años de edad. En México, según datos de la Asociación Mexicana de Pediatría, fallecen anualmente aproximadamente de mil a mil 600 niños lo que equivale a un 6% a causa infecciones por neumococo¹⁰ sin contar las secuelas que deja esta enfermedad en el niño que sobrevive. ¹⁰

Existen avances en la prevención de esta enfermedad causada por la bacteria *Streptococcus pneumoniae*, tal es el desarrollo de vacunas como la vacuna conjugada 7-valente ^{7, 13}, 10- Valente ⁷ y 13-valente ^{1, 4, 11}. La vacuna conjugada 7-valente forma parte del Sistema Nacional de Salud desde septiembre de 2006 no así la 10-valente y 13-valente las cuales forman parte de las vacunas aplicables por el servicio médico privado esta ultima fue aprobada por la Food Drug Administration y en México la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y se libero su comercialización a partir del mes de abril del 2010 ⁴ a la fecha se han administrado en el sector público 15 millones de dosis a niños mexicanos, lo que de acuerdo con los reportes de la Secretaria de Salud, ha contribuido a reducir en aproximadamente 76% el número de casos reportados de meningitis, neumonías y sepsis ⁵ sin embargo emergen infecciones invasivas por cepas de neumococo no incluidas en la vacuna conjugada 7-valente como la 19A, este serotipo alcanzó el 42% de las muestras aisladas de enfermedades invasivas en el 2007 en EEUU.⁵

2. ANTECEDENTES

El neumococo es causante de infecciones invasivas en niños y adultos, principalmente en niños menores de 5 años. ⁵

Actualmente el uso de antibióticos se ha asociado a la reducción de colonización nasofaríngea, no se debe manejar como medida preventiva debido a que en la mayoría de los estudios el uso de antimicrobianos se asocia con el aumento de resistencia bacteriana y promueve su diseminación, además de que no impacta en la tasa de ataque de enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* en niños sanos. Se debe tener vigilancia epidemiológica ya que el tratamiento a utilizar dependerá de conocer la prevalencia de resistencia local.¹³

Hay que tomar en cuenta la susceptibilidad de *Streptococcus pneumoniae* a la penicilina determinado en los aislamientos en los diferentes estudios, ya que se observa una alta tasa de resistencia del 63.7%, estos resultados sugieren la necesidad de continuar vigilando las tasas de resistencia y cambiar las estrategias para el tratamiento de las infecciones neumocócicas en México, y evitar el uso indiscriminado de beta lactámicos cuando no se encuentre indicado el uso del mismo, teniendo en cuenta que puede tener implicaciones para el tratamiento empírico para infecciones neumocócicas. ¹²

Como se demuestra en la tabla 1 se observa mayor porcentaje de incidencia en niños menores de 6 años, reporte de SIREVA II: ¹⁰

Caracterización de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, México, 2000-2005

Tabla 1. Número de aislamientos invasores por grupos de edad y por año

Grupos de edad (años)	Años						Total	
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	n	%
< 6	93	83	128	95	90	82	571	55,0
6 - 14	10	22	31	31	29	30	153	14,7
15 - 60	19	32	60	59	29	13	212	20,4
> 60	17	10	32	18	13	13	103	9,9
Total	139	147	251	203	161	138	1.039	100,0

Instituto Nacional de Salud Pública de Cuernavaca, n =962
Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE), n=87

Tabla 1.

El éxito en la introducción de la vacunación universal contra neumococo comenzó en 2006 con la licencia de la vacuna conjugada antineumocócica 7-valente, observándose una reducción de dichas enfermedades y también reducción del estado de portador, contribuyendo a reducir el riesgo de contagio en niños no vacunados dando así una protección de rebaño. ¹⁶

La vacuna conjugada 7-valente fue desarrollada tomando en cuenta los serotipos mas prevalentes asociados con infecciones invasivas de niños de EEUU. Por lo que esta no incluye algunos serotipos prevalentes en niños de países de América Latina. ⁵

ANTECEDENTES DE LA VACUNA CONJUGADA 7-VALENTE.

El esquema de vacunación con vacuna 7-valente a su introducción se considero una cobertura teórica contra el 45% de los serotipos causantes de enfermedad invasora en niños menores de 5 años de edad, sin cumplirse la hipótesis de cobertura cruzada entre los serotipos del mismo serogrupo. La vacuna conjugada 7-valente contiene los siguientes polisacáridos (serotipos): 4 - 9V - 14 - 19F - 23F, 18C y 6B. Siendo estos serotipos los causantes del 80% de la etiología de procesos invasivos, al momento de introducir al esquema de vacunación nacional dicha vacuna. La respuesta inmune de lactantes a los 7 serotipos alcanzando después de 3 dosis (2 - 4 - 6 - meses), fue satisfactoria pero con una cuarta dosis administrada entre los 12 a 15 meses de edad estimuló una respuesta constante y de una magnitud significativa, alcanzando una efectividad de 93.9%. ⁹

Las secuelas se han incrementado por la mayor supervivencia de los pacientes que padecieron las enfermedades. ⁹

Actualmente la cartilla de vacunación en México cuenta con la vacuna conjugada 7-valente en el sector público y en el sector privado al igual que en algunas instituciones del seguro social se aplica la vacuna 10-valente o 13-valente con 3 dosis las cuales son aplicadas a los 2, 4 meses con un refuerzo entre los 12 a 15 meses; sin embargo la Guía para el cuidado de la salud de niñas y niños menores de 10 años, del Instituto Mexicano del Seguro Social, marca dos dosis sin refuerzo y Petróleos Mexicanos aplica tres dosis y un refuerzo. Con respecto a estas diferencias hay que seguir llamando la atención sobre los riesgo potenciales de las inmunizaciones incompletas o tardías, e insistir en la importancia de cumplir el calendario desde los primeros meses de vida administrando todas las dosis indicadas de acuerdo con la evidencia que se vaya obteniendo, independientemente del mayor o menor contacto, precoz o tardío con otros niños. ¹³

En países desarrollados el esquema de vacunación consta de 3 dosis (2,4,6 meses) y un refuerzo (12 a 15 meses de edad), en niños con factores de riesgo a los 2 años se encuentra indicada la vacuna antineumocócica de polisacáridos¹⁶. En el caso de México y otros países que no cuentan con una economía suficiente para aplicar cuatro dosis de la vacuna, se debería aplicar como mínimo en todos los menores de 12 meses un esquema de dos dosis más un refuerzo entre los 12 y 15 meses de edad, comenzando la inmunización a los dos meses de edad. Es deseable que las instituciones de salud del país lleguen a un consenso sobre el esquema de vacunación que se va a aplicar en el país, para evitar confusiones entre médicos y pacientes de las diferentes instituciones de salud y la medicina privada.

ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS.

El proyecto SIREVA (Sistema Regional de Vacunas) empezó en 1993 con la vigilancia de *Streptococcus pneumoniae* en procesos invasivos, aislado en sangre, líquido cefalorraquídeo y otros líquidos estériles, comenzando con 6 países, Argentina, Brasil, Colombia, Chile, México y Uruguay, posteriormente en el 2003 comenzó SIREVA II Sumándose 14 países mas. Este proyecto constituye el primer programa internacional de vigilancia prospectiva en países en vía de Desarrollo.

Algunos de sus objetivos específicos iniciales son los siguientes:

Documentar para la región la importancia relativa de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* provenientes de infecciones invasoras en niños menores de 5 años de edad.

Crear banco de material biológico que asociado a información epidemiológica oriente a la autoridades a tomar decisiones, ayudara a la composición ideal de las vacunas, entre otros.

Los antecedentes epidemiológicos regionales disponibles apuntan hacia la uniformidad de serotipos a lo largo del país.

La tabla 2 obtenida en el estudio Sireva II muestra por grupo etario el tipo de infecciones invasivas secundarias a *Streptococcus pneumoniae* aislado en pacientes mexicanos:

Grupo de menores de 6 años

Enfermedad	Años						Total	
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	n	%
Neumonía	22	14	47	17	38	43	181	31,7
Meningitis	24	28	35	32	22	25	166	29,1
Sepsis/bacteriemia	19	11	17	14	11	7	79	13,8
Otra invasora	28	30	29	32	19	7	145	25,4
Total	93	83	128	95	90	82	571	100,0

Instituto Nacional de Salud Pública de Cuernavaca, n=494
 Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE), n=77

Grupo de 6 a 14 años

Enfermedad	Años						Total	
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	n	%
Neumonía	3	2	13	14	18	18	68	44,4
Meningitis	4	7	6	7	6	3	33	21,6
Sepsis/bacteriemia	1	9	4	4	2	4	24	15,7
Otra invasora	2	4	8	6	3	5	28	18,3
Total	10	22	31	31	29	30	153	100,0

Instituto Nacional de Salud Pública de Cuernavaca, n=143
 Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE), n=10

Grupo de 15 a 60 años

Enfermedad	Años						Total	
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	n	%
Neumonía	9	15	30	34	13	8	109	51,4
Meningitis	2	5	6	11	7	2	33	15,6
Sepsis/bacteriemia	3	8	13	2	5	2	35	16,5
Otra invasora	5	4	11	12	4	1	35	16,5
Total	19	32	60	59	29	13	212	100,0

Instituto Nacional de Salud Pública de Cuernavaca, n=212

Tabla 2.

Siendo aislado *Streptococcus pneumoniae* de distintas muestras esteriles de cultivo como lo Muestra la tabla 3.º

Grupo de menores de 6 años

Fuente	Años						Total	
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	n	%
Hemocultivos	19	13	19	19	15	14	99	17,3
LCR	23	27	35	31	22	24	162	28,4
Otros*	51	43	74	45	53	44	310	54,3
Total	93	83	128	95	90	82	571	100,0

Grupo de 6 a 14 años

Fuente	Años						Total	
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	n	%
Hemocultivos	1	9	6	5	2	5	28	18,3
LCR	4	7	4	6	6	3	30	19,6
Otros *	5	6	21	20	21	22	95	62,1
Total	10	22	31	31	29	30	153	100,0

Grupo de 15 a 60 años

Fuente	Años						Total	
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	n	%
Hemocultivos	4	8	15	4	5	2	38	17,8
LCR	2	5	5	10	7	2	31	14,5
Otros*	13	19	40	45	17	9	143	67,7
Total	19	32	60	59	29	13	212	100,0

Tabla 3

La Figura 1 muestra los diferentes serotipos identificados por SIREVA, en el periodo 2000-2005 en cultivos de *Streptococcus pneumoniae* aislados en pacientes mexicanos: 9

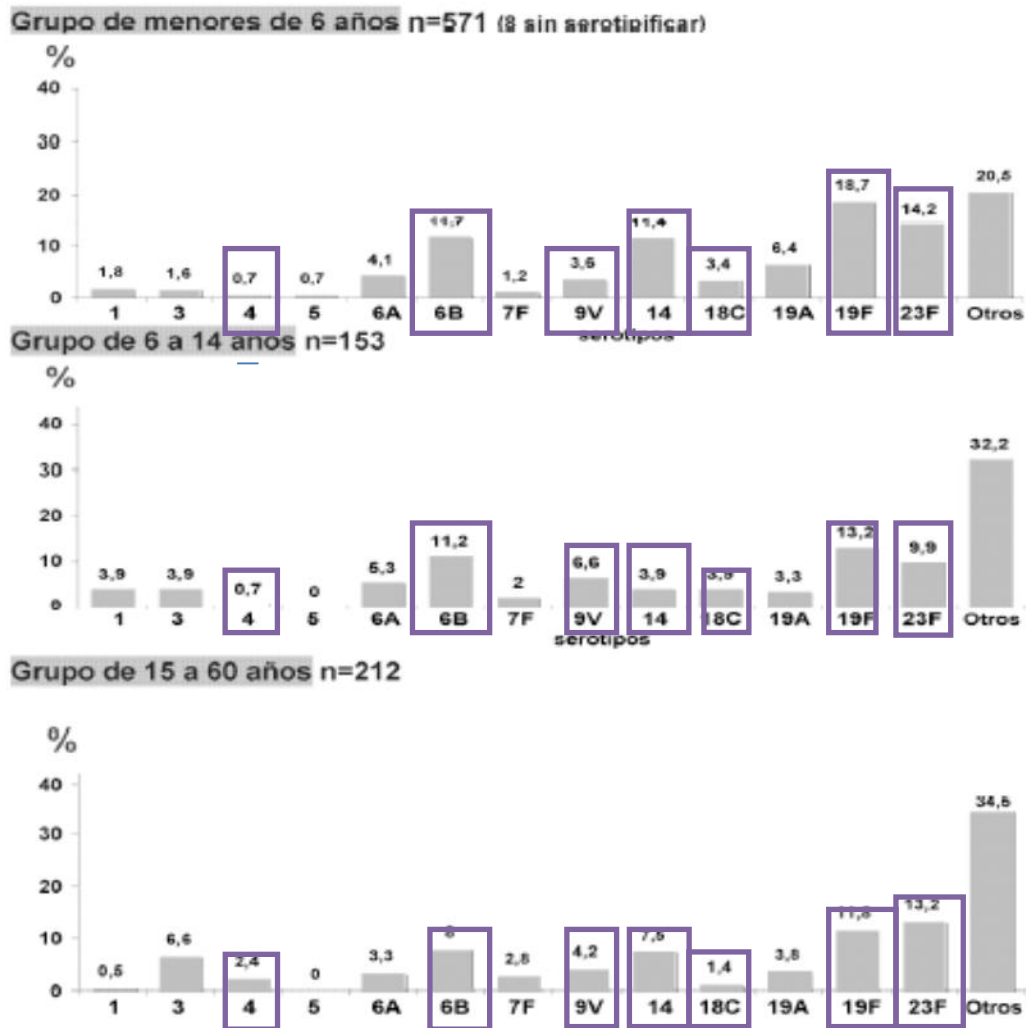


Figura 1.

Como se observa en las graficas previas la cual es información recolectada entre los años 2000 a 2005 antes de la introducción de la vacuna 7-valente al esquema nacional de vacunación de México, los principales serotipos causantes de enfermedades invasivas son los que se encuentran contenidos actualmente en la vacuna antineumocócica 7-valente, resolviéndose en ese momento el problema de Salud Pública en esos años.

Se observa en recuadro morado los serotipos encontrados en la vacuna conjugada 7-valente. Presentando una cobertura del 60% en niños menores de 2 años en México. 9

La vacuna conjugada 10-valente fue precalificada por la OMS el 30 octubre del 2009 y esta compuesta de polisacáridos conjugados de los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18CV, 19F y 23F conjugados con la proteína del toxoide tetánico. Teniendo una cobertura de 73.5%.⁷

La vacuna conjugada 13-valente^{1,11} tiene mayor cobertura que la vacuna conjugada 10-valente, por lo que al realizar el cambio de esquema se encuentra recomendada más ampliamente la vacuna conjugada 13-valente. La vacuna conjugada 13-valente contiene los 7 serotipos contenidos en la vacuna conjugada 7-valente (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, y 23F) y seis serotipos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F, y 19A).^{1,11}

En México predominan los serotipos 23F, 19F y 6B 13; da una protección del 84% para la población infantil de México.¹ La inclusión de la vacuna conjugada 7-valente ha disminuido la incidencia de enfermedad invasiva neumocócica¹³ pero se ha incrementado las infecciones por serotipos no vacunables.¹³ Por lo que se sustituirá la vacuna conjugada 7-valente por la 13-valente por su mayor cobertura.^{1,11}

Teniendo en cuenta ciertas recomendaciones para la transición como son:^{1,11}

- De la vacuna conjugada 7-valente a 13-valente una dosis suplementaria de 13-valente para niños sanos de 14 a 59 meses de edad que han completado el esquema de vacunación con 7-valente.
- Niños de 14 a 71 meses de edad con enfermedad subyacente que aumenta el riesgo de Enfermedades invasivas que han completado su esquema con 7-valente.
- Vacuna conjugada 13-valente para ciertos niños en alto riesgo de 6 a 18 años de edad.

Además, las recomendaciones para el uso de la antineumocócica de polisacáridos.

- La transición de la vacuna 7-valente a 10-Valente no se encuentra recomendado ya que no se ha visto un incremento en la protección contra los serotipos vacunables contenidos en la vacuna 10-valente.

El recuadro 1 muestra las enfermedades de base que predispone a los niños a desarrollar enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*, por lo que en los casos que se mencionan a continuación se encuentra indicado realizar la transición con la vacuna 13-valente y aplicar dosis de refuerzo a los 2 años de edad con la vacuna antineumocócica de polisacáridos.

Condiciones médicas que son indicación para inmunización contra neumococo en niños. (Advisory Committee on Immunization Practices United States, 2010)	
Niños Inmunocompetentes	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiopatía crónica (congénita cianógena, insuficiencia cardiaca) • Neumopatía crónica (incluye asma si es tratada con altas dosis de esteroides) <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes Mellitus • Fistula de Líquido cefalorraquídeo • Implante coclear
Niños con Asplenia funcional o anatómica	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia de células falciformes. • Asplenia o disfunción esplénica congénita o adquirida.
Niños Inmucomprometidos	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con VIH • Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico • Enfermedades asociadas con tratamiento inmunosupresor o radioterapia como leucemias, linfomas, enfermedad de Hogkin, trasplante de órganos • Inmunodeficiencias congénitas

Hay que tomar en cuenta que la vacuna antineumocócica de polisacáridos se encuentra limitada a niños mayores de 2 años con ciertas condiciones médicas subyacentes. 6 Administrar la vacuna antineumocócica de polisacáridos por lo menos 8 semanas después de la última dosis de vacuna conjugada antineumocócica ya que la vacuna conjugada estimula la respuesta inmunológica de anticuerpos contra neumococo aun en lactantes. 6

La cartilla de vacunación en EE.UU; cuenta con esquema ampliado de vacunación utilizando la vacuna 7-valente y aplicándose 3 dosis (2,4,6 meses) y un refuerzo (12 a 15 meses de edad) y niños mayores de 2 años con factores de riesgo se aplica la vacuna de polisacáridos.

Como se observa en la figura 2 el ampliar el esquema de vacunación a la vacuna conjugada 13-valente incluiríamos el 79.2% del total de los serotipos causantes de enfermedades invasivas en México. ¹

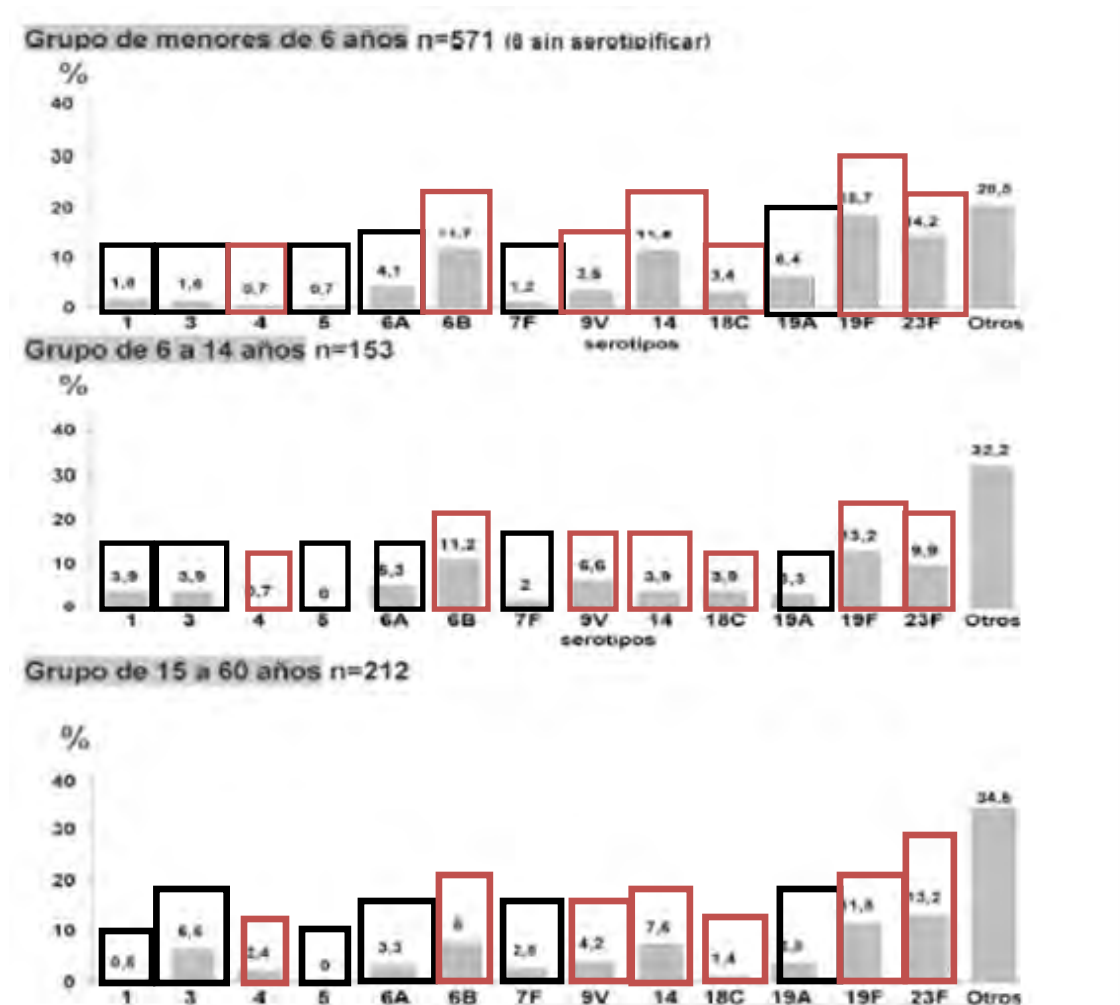


Figura 2.

Se observa en recuadro negro los nuevos serotipos integrados a la vacuna conjugada 13-valente y en rojo a los 7 serotipos de la vacuna conjugada 7-valente. ¹²

En este estudio, algunas diferencias geográficas se observaron en la distribución de serotipos. En México los Serotipos más frecuente encontrados fueron: 19F, 6B, 6A, 23F, 19A, 11A y 15B. En EE.UU, los serotipos más frecuentes han sido: 6B, 14, 19 y 23F, y algunos países europeos y Finlandia en su mayoría serotipos reportados son: 19F, 6B, 6A, 9V y 23F. ¹

La vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente se recomienda en Francia desde hace 10 años para los pacientes mayores de 2 años con alto riesgo de las enfermedades neumocócicas. ² Esta vacuna disponible desde 1983, contiene los siguientes serotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33 F, con una cobertura de un 90% de las infecciones invasivas en los países en desarrollo.

Sin embargo, hoy en día la vacuna 10-valente o 13- Valente no están al alcance de todo el público por razones de costo, la comunidad médica debe estar interiorizada de las bondades y limitaciones de estas nuevas vacunas, y la población en general, debe ser oportunamente informada de la existencia en el mercado nacional de esta herramienta de prevención. ²

3. JUSTIFICACION.

- La vacunación con vacuna conjugada 7-valente en México se introdujo al esquema nacional de vacunación hace 6 años, sin embargo se ha seguido reportando casos con enfermedad invasiva por neumococo.
- Se ha observado disminución en el aislamiento de serotipos contenidos en la vacuna conjugada 7-valente en niños con enfermedades invasivas.
- Pero ha incrementado el aislamiento de serotipos no contenidos en vacuna conjugada 7-valente, como sería el serotipo 19A dado los reportes internacionales de epidemiología reportando así que dicho serotipo causa hasta el 46% del total de enfermedades invasivas en la actualidad.
- Se ha observado en países desarrollados que la aplicación de 3 dosis y 1 dosis de refuerzo de la vacuna conjugada 7-valente ha demostrado una respuesta inmunológica a largo plazo, protegiendo así por un tiempo mas prolongado a los grupos de riesgo de ser portadores nasofaríngeos y por consiguiente el desarrollo de enfermedades invasivas de los serotipos vacunables.

4. OBJETIVOS.

- Determinar los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en aislamiento de distintos cultivos biológicos estériles tomados de pacientes con enfermedad invasiva por neumococo hospitalizados en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, durante el periodo de junio 2010 a mayo del 2012.

OBJETIVO PARTICULAR.

- Conocer si la población pediátrica del Hospital General Dr. Manuel Gea González con diagnóstico de enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* ha cumplido con el esquema Nacional de Vacunación recomendado en México.

5. MATERIAL Y METODOS.

Tipo de Estudio.

Descriptivo, observacional, abierto, retroproelectivo, transversal.

Universo de estudio.

Todos los expedientes de niños hospitalizados en el servicio de pediatría con el diagnóstico de enfermedad invasiva por neumococo, durante el periodo de Junio 2010 a Mayo 2012.

Tamaño de la muestra.

Se incluyeron 12 expedientes de pacientes del servicio de pediatría que ingresaron en el periodo de Junio 2010 – Mayo 2012.

Criterios de Inclusión.

Expedientes de niños menores de 16 años, que se hospitalizaron en el departamento de pediatría desde Junio del 2010 a Mayo de 2012, con aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* en el cultivo de líquido estéril y previamente vacunados con vacuna conjugada antineumocócica.

Criterios de exclusión.

No aplica.

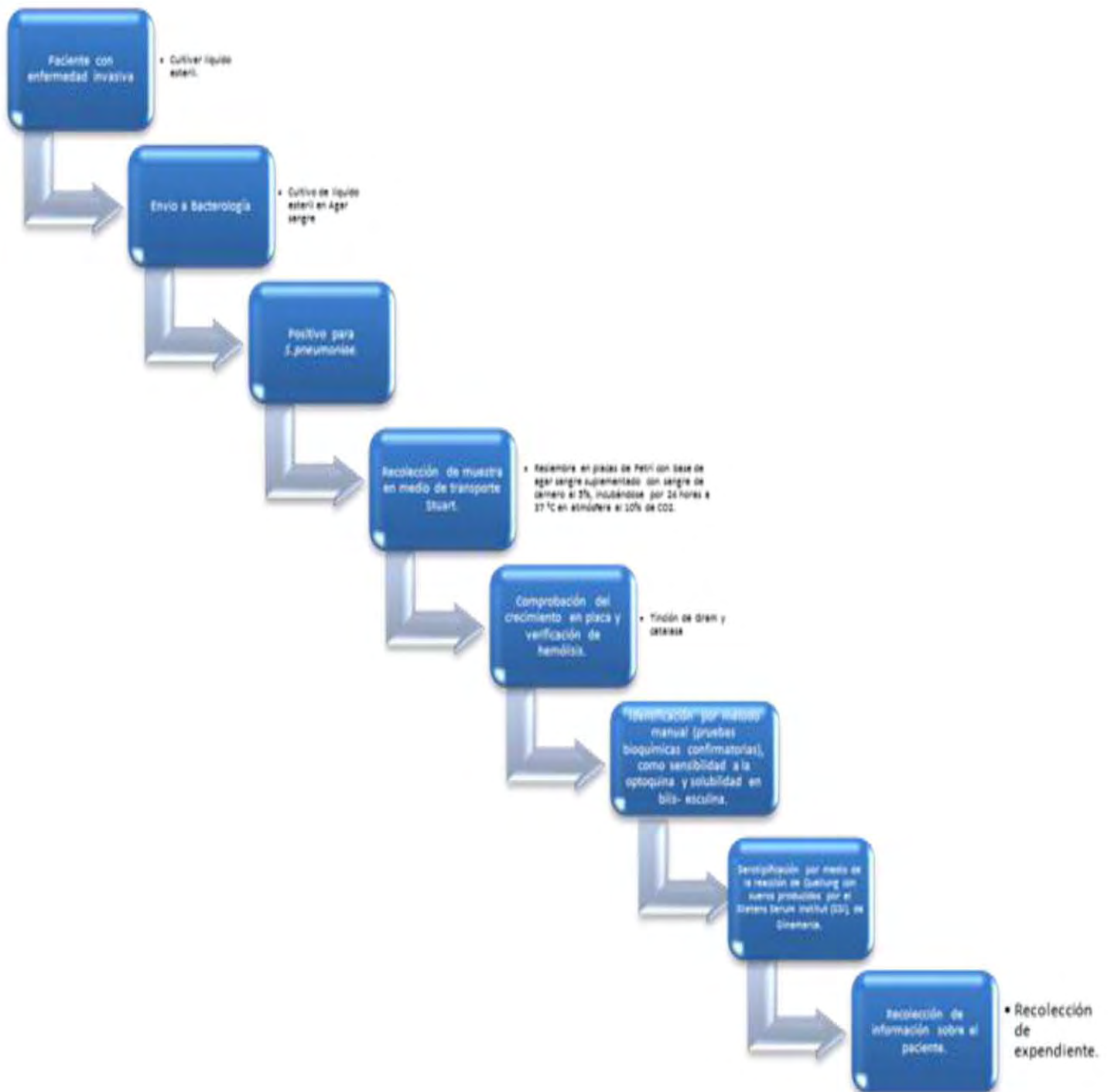
Criterios de eliminación.

Cultivos positivos pero cuya cepa no se pudo serotipificar por cualquier circunstancia. (muestra insuficiente, bacterias muertas).

Definición de Variables.

INDEPENDIENTES	Tipo de variable					
Sexo	Nominal	Fem		Masc		
Edad	Intervalo	0-24m	25-48m	49-60m	5-11a	12-16a
No. De dosis de vacuna conjugada antineumocócica.	Ordinal	1ra	2da		3ra	
Tipo de vacuna antineumocócica	Nominal	7-valente	10-valente	13-valente		
Tipo de enfermedad invasiva	Nominal	Neumonía				
		Bacteriemia				
		Meningitis				
		Artritis séptica				
		Otra:				
Días de evolución previo a hospitalización	Intervalo	-3días	3-5días	5-7días	+7días	
Diagnostico	Nominal					
Líquido cultivado	Nominal	Hemocultivo				
		Secreción bronquial				
		Urocultivo				
		LCR				
		Líquido sinovial				
Antibióticos utilizados previa hospitalización.	Nominal	Beta lactámicos				
		Macrólidos				
		Cefalosporinas				
		Otro:				
Días de antibiótico previos a hospitalización	Ordinal	-3días	3-5días	5-7días	+7días	
Tiempo de hospitalización	Ordinal					
Complicaciones	Nominal					
Motivo de alta	Nominal	Mejoría				
		Máximo beneficio				
		Defunción				
		Otra:				
Serotipo de <i>S.pneumoniae</i> .	Nominal					
<i>Antibiótico utilizado intrahospitalario</i>	Nominal	Beta lactámicos		Susceptibilidad		
				Si	No	
		Macrólidos		Si	No	
		Cefalosporinas		Si	No	
		Otro:		Si	No	

Descripción de procedimientos en pacientes pediátricos con enfermedades invasivas por *Streptococcus pneumoniae*.



6. RESULTADOS.

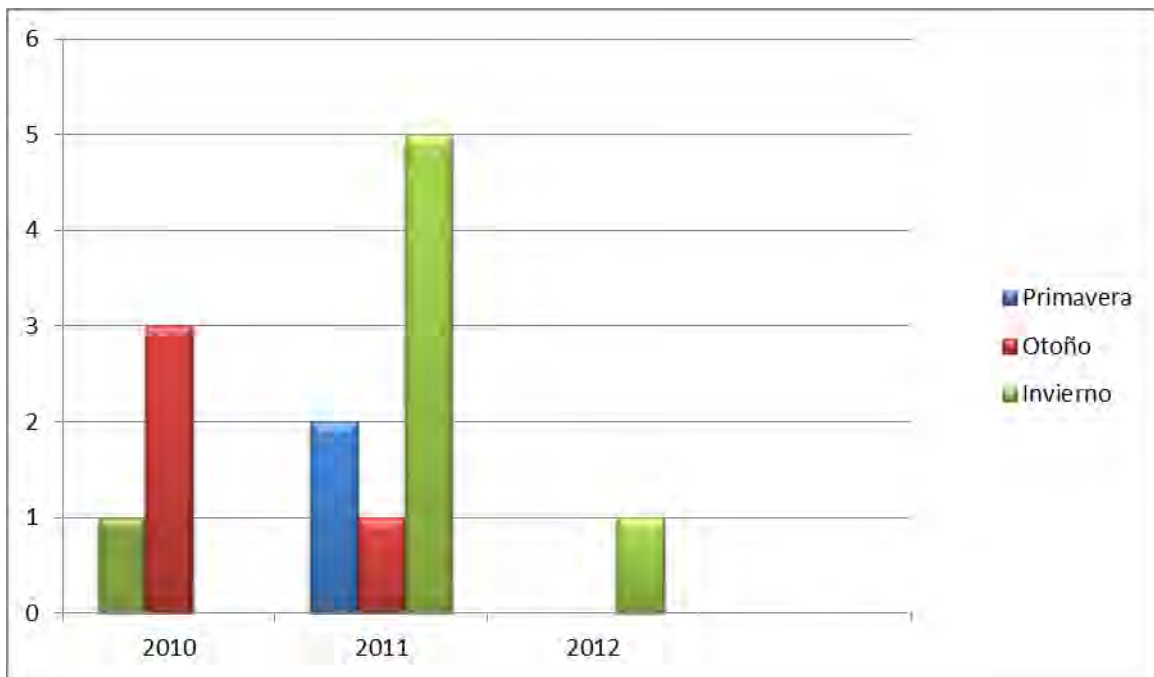
De Junio 2010 a Mayo 2012 se aislaron 13 muestras positivas para *Streptococcus pneumoniae* en líquidos estériles, siendo el 61.5% en Invierno, 30.7% en Otoño y el 7.6% en Primavera. Se serotificaron 13 muestras que se reportaron de la siguiente manera: 4 muestras de 19A (30.7%), 2 muestras de 23F (15.3%), 2 muestras de 6A (15.3%), 1 muestra de 3 (7.6%), 1 muestra de 9V (7.6%), 1 muestra de 19F (7.6%), 2 muestras de 6B (15.3%) lo que corresponde a un 53.8% de serotipos contenidos en la vacuna conjugada 13-valente antineumocócica y el 46.2% de serotipos contenidos en la vacuna conjugada 7-valente antineumocócica.

Se observó que el 100% de la población que contaba con alguna dosis de vacuna antineumocócica contaban con vacuna conjugada 7-valente antineumocócica, el 38.4% cuenta con el esquema completo de vacunación vigente en México, el 30.7% cuenta con 2 aplicaciones de vacuna antineumocócica, el 30.7% solo se ha aplicado 1 dosis de vacuna antineumocócica.

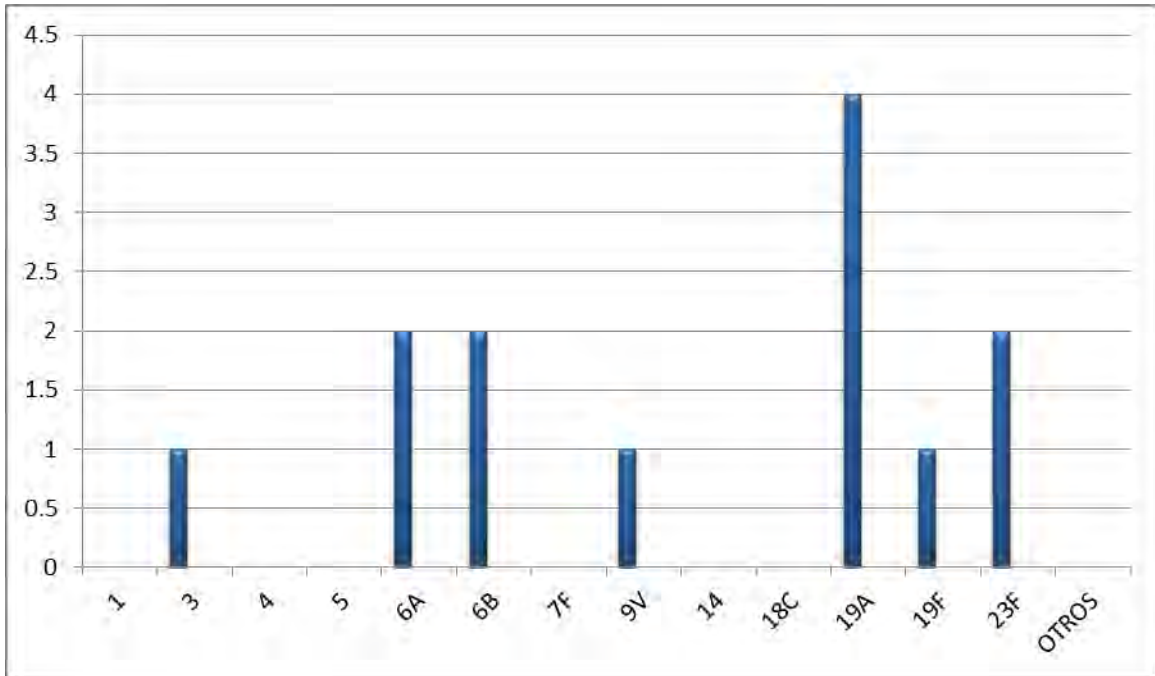
De 13 casos que se presentaron 9 pacientes fueron del sexo masculino con un 69.2 % y 4 femeninos en 30.7% con una relación 3:1.

De los 13 pacientes en quien se aisló *Streptococcus pneumoniae* 11 pacientes requirieron ingreso a terapia intensiva pediátrica (84.6%) y 2 pacientes ingresaron a piso de pediatría (15.3%). El 61.5% se aisló en secreción bronquial, 15.3% en líquido pleural, 7.6% líquido sinovial, Líquido Cefalorraquídeo y urocultivo respectivamente. La edad promedio de presentación de enfermedad invasiva fue 5.5 años +- 7.4 años. Con un Rango de: 2 meses - 12 años. El 76.9% presentó neumonía, 7.6% presentó Artritis Séptica, meningitis e infección de vías urinarias respectivamente. De los 10 pacientes con diagnóstico de neumonía el 30% presentó derrame pleural, el 20% neumonía de focos múltiples. Tuvieron promedio de días de evolución previa a su ingreso 5.6+-1.6días. Con un Rango de: 3 - 7 días. Presentaron 16.2 días +- 9 días de hospitalización en promedio. Con un Rango de 3 – 31 días. De 13 pacientes con enfermedad invasiva 8 recibieron antibioticoterapia previo ingreso lo que corresponde al 61.5% con una media de 2.7+-2días de ingesta previa y el 38.5% con ingesta sintomática únicamente.

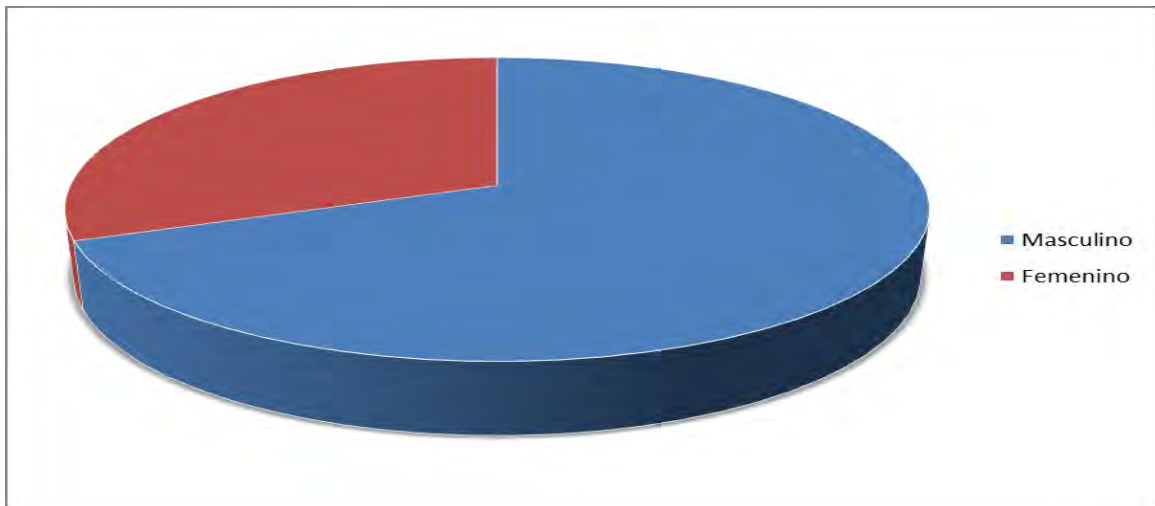
Se presentó una morbilidad del 38.4% y mortalidad del 15.3% del total de los pacientes y presentando secuelas en un 7.6% siendo esta última acortamiento de extremidad superior.



Grafica 1. Frecuencia de enfermedades invasivas por estación del año. Observándose el 53% en Invierno, 30.7% en Otoño y el 15.3% en primavera, en el periodo de junio 2010 a mayo 2012.



Grafica 2. Muestra los diferentes serotipos identificados en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, en el periodo Junio 2010- mayo 2012 en cultivos de *Streptococcus pneumoniae* aislados en pacientes hospitalizados con Enfermedad Invasiva.



Grafica 3. Muestra que se encuentra mayor prevalencia en el sexo masculino con un total de 9 pacientes (69.2 %) y 4 femeninos (30.7%).

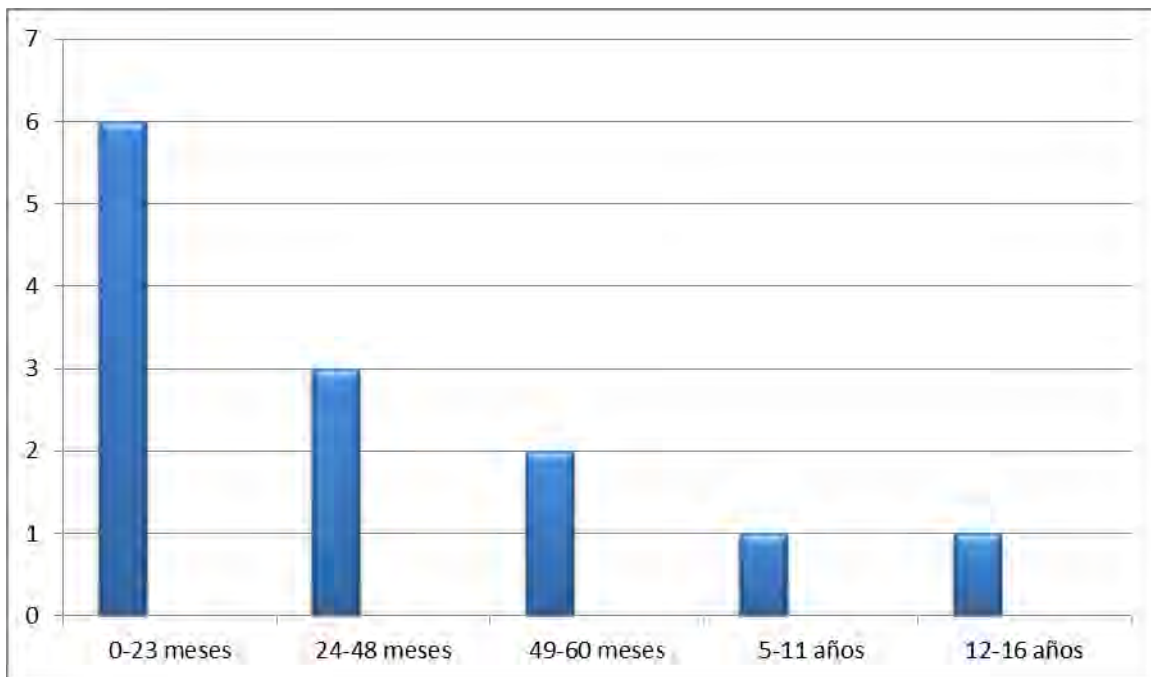
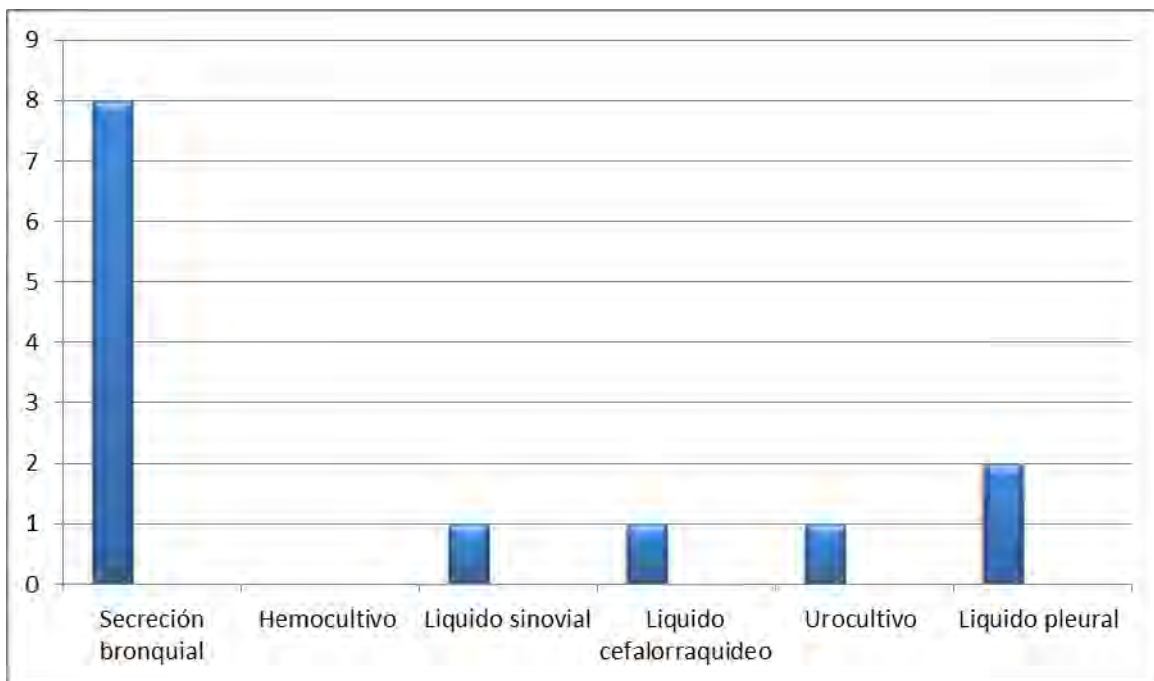
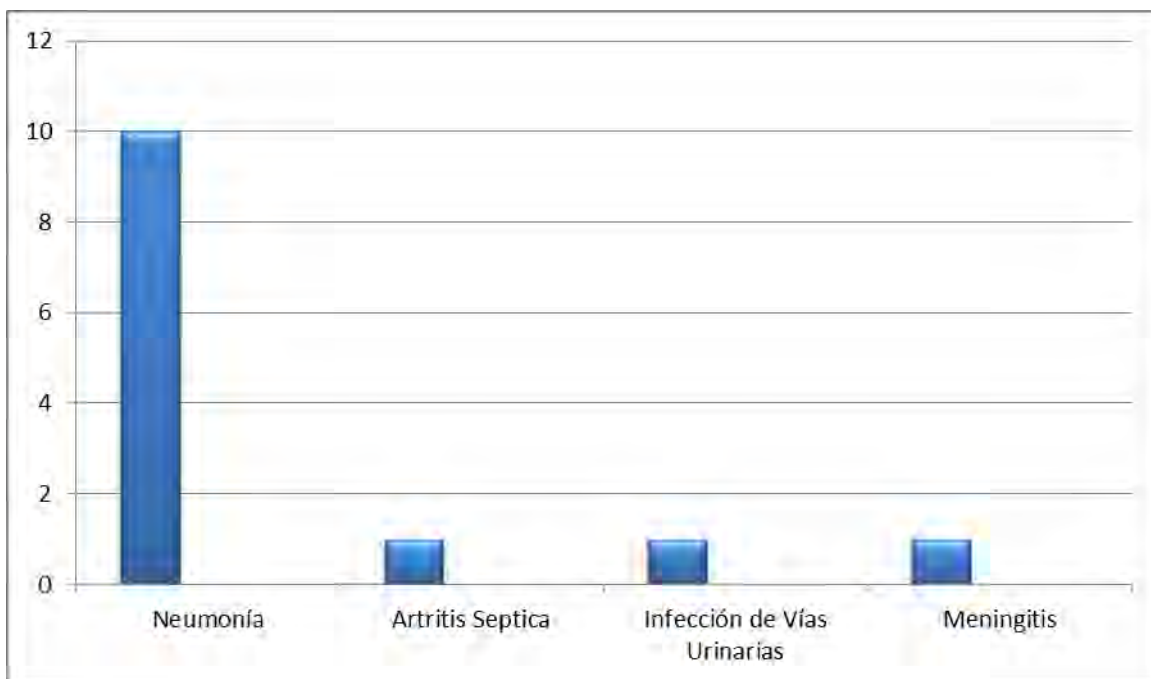


Grafico 4. Muestra las edades de presentación de enfermedad invasivas neumocócicas. Observándose 46.1% en menores de 2 años, el 23% se presento en niños de 2 a 4 años, 15.3% de 4años 1 mes a 5 años, 7.6% se presento en niños de 5 a 11 años y de 12 a 16 años respectivamente.



Grafica 5. Siendo aislado *Streptococcus pneumoniae* de distintas muestras estériles de cultivo como lo muestra la grafica previa.



Grafica 6. Muestra el tipo de infecciones invasivas secundarias a *Streptococcus pneumoniae* aislado en pacientes hospitalizados en el área de pediatría en el Hospital General Dr. Manuel Gea González.

7. DISCUSION.

La mayor incidencia de enfermedades invasivas por neumococo se presentaron el Invierno siendo esta la epidemiología que se presenta a nivel mundial.

Como se encuentra descrita en la incidencia mundial la mayor incidencia de presentación de enfermedades invasivas se presenta en niños menores de 5 años en este trabajo de investigación la media se reporto en 5.5 años lo que no difiere de los reportes mundiales reportándose aquí hasta el 84.6% con pico máximo en menores de 2 años 6 meses siendo en esta edad hasta el 53.8% del total de pacientes que presentan enfermedades invasivas por neumococo.

Se reporto aislamiento principalmente en secreción bronquial (61.5%) en pacientes con neumonía siendo esta la principal causa de enfermedad invasiva hasta en un 76.9% corroborando que se trata de la etiología mas común que origina neumonía en pacientes pediátricos.

Se observo que el 61.5% recibieron antibioticoterapia previo a su ingreso de estos el 53.8% ingirieron beta lactámicos, el 38.5% recibió tratamiento sintomático, 14.6% sulfas u otro, con una media de 2.7+-2días de ingesta previa sin mejoría, los antibiogramas se reportaron generalmente sensibles a cefalosporinas de tercera generación y carbapenem y resistentes a beta lactámicos, lo que demuestra que el uso indiscriminado de antibióticos incrementa la resistencia bacteriana, en su estancia intrahospitalaria se manejo en un 69.2% cefalosporina de tercera generación, Vancomicina en un 23% de esta ultima en un paciente se utilizo doble antibioticoterapia (Vancomicina y Ceftriaxona), 7.6% se utilizo beta lactámico y 7.6% lincosaminas. Los pacientes a quien se les diagnostico enfermedad invasiva por neumococo presentaron larga estancia intrahospitalaria, secundario a la alta resistencia antimicrobiana que presentaban y las complicaciones, con un promedio de 16.2 días +- 9 días intrahospitalarios.

Del total de la muestra tuvo una mortalidad del 15.3% y el 7.6% presento secuelas secundarias a la enfermedad invasiva neumocócica lo que demuestra que incidencia de secuelas se incrementa al incrementar la supervivencia.

8. CONCLUSIONES.

Se aisló con mayor frecuencia el serotipo 19A (30.7%) el cual se encuentra contenido en la vacuna conjugada 13-valente este es la principal causa a nivel mundial de enfermedades invasivas posterior a la incorporación de vacuna 7-valente, observándose el remplazo de serotipos vacunables siendo en este estudio el 46.2% del total de serotipos aislados e incrementando los serotipos no vacunables (53.8%).

Es importante la vigilancia epidemiológica en nuestro país, ya que las recomendaciones de tratamiento que se puedan realizar dependerán de conocer la prevalencia de resistencia local. Además de vigilar la resistencia habrá que vigilar los serotipos circulantes en la población local en quienes se presenta enfermedad invasora.

La prescripción de antibióticos previos al ingreso intrahospitalario puede traducirse como una disminución de enfermedades invasivas ya que la cepa de *Streptococcus pneumoniae* puede ser sensible al antibiótico prescrito, pero no se considera como una medida preventiva para el desarrollo de enfermedad invasiva por neumococo ya que también se asocia con el aumento de resistencia bacteriana como sucedió en los pacientes de este estudio.

9. PERSPECTIVA.

Se deberá aplicar la vacuna 13- Valente a nivel universal para tener una cobertura mas amplia de los serotipos causantes de enfermedades invasivas y se sugiere realizar continuación de este estudio cuando este cambio se haya realizado para observar el cambio de la serotipificación aislada en pacientes pediátricos.

10. BIBLIOGRAFIA.

1. Roiz J, Whitney CG, Nourti JP; Recommendations for the Prevention of Streptococcus pneumoniae Infections in Infants and Children: Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Committee on Infectious Diseases (PCV13) and Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23) Pediatrics 2010;126;186-190; DOI: 10.1542/peds.2010-1280.
2. Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine statement of the advisory committee for immunization. Rev Chil Infect (2001); 18 (2): 153-155.
3. Echániz-Avilés IG, Solórzano-Santos F; Meeting the Challenge: Prevention of Pneumococcal Disease with Conjugate Vaccines. Salud Publica Mex 2001;43:352-367.
4. Kimberly, J. Prevenar™ vaccination: Review of the global data, Global Medical Affairs, Wyeth Pharmaceuticals, USA, 2007.
5. Grijalva CG and Edward KM. Promises challenges of pneumococcal Conjugate vaccines for developing world. Clin. Infect Diseases. 2006, 43:680-682.
6. Ana E. Limón Rojas, Jesús Reyna Figueroa, César Maldonado Rivera, Guillermo Wakida Kusunoki, Luz Elena Espinosa, Demóstenes Gómez Barreto, Octavio Ayala Montiel, Prevalence of Streptococcus pneumoniae in nasopharyngeal isolates from children attending in care-day centers of Petroleos Mexicanos, ENF INF MICROBIOL 2008 28 (3): 99-105
7. García S, Levine O, Cherian T, Gabastou JM, Andrus J. Pneumococcal disease an vaccination in the American: an agenda for accelerated vaccine introduction. Panam J Public Health;2006; 19(5):340- 348.
8. Cohen, R, Ovetchkine P, Reinert' R, Gaudelus J. Les vaccins pneumococciques : espoirs et 'Centre hospitalier intercommunal de Creil, 40, avenue de Verdun,; hospital Jean, avenue du 14 Juillet, Bondy, France, 2008 (4).
9. Viveros Terraza M; Echanis-Avila G; INFORME REGIONAL SIREVA II. Datos por país y grupos de edad sobre los aislamientos de S.pneumoniae, H.influenzae y N.meningitidis en procesos inasores 2000-2005. Canadian International development Agency. 2007 pp. 227-248
10. R. Martinez y Martinez; Salud y Enfermedad del niño y del adolescente, manual moderno,2009, 6ª ed. México: 273-275.

11. Policy Statement—Recommendations for the Prevention of Streptococcus pneumoniae Infections in Infants and Children: Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) and Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23) Downloaded from www.pediatrics.org. Provided by Chulalongkorn Univ on July 23, 2010.
12. Espinosa-de los Monteros LE, Jiménez-Rojas V, Aguilar-Ituarte F, Cashat-Cruz M, Reyes-López A, Rodríguez-Suárez R et al. Streptococcus pneumoniae isolates in healthy children attending day-care centers in 12 states in Mexico. Salud Publica Mex 2007;49:249-255.
13. Espinosa-de los Monteros LE y col ; Reemplazo de serotipos de Streptococcus pneumoniae en niños con vacuna conjugada antineumocócica 7V en México. Salud Publica Mex 2010;52:4-13.
14. N. Villó Sirerola, J.E. Blanco González, P. Sevilla Ramos, E. Vegas Muñoz, M.ªA. García Herrero, J. Álvarez Coca y J. Romanyck; Enfermedad invasiva por Streptococcus pneumoniae y Haemophilus influenzae serotipo b. Estudio retrospectivo de 12 años; An Pediatr (Barc) 2006;61(2):150-5
15. Espinosa-de los Monteros Luz Elena, Felipe Aguilar-Ituarte, Rodolfo Norberto Jiménez-Juárez, Romeo S Rodríguez-Suárez, Demóstenes Gómez-Barreto Reemplazo de serotipos de Streptococcus pneumoniae en niños con vacuna conjugada antineumocócica 7V en México, Salud Publica Mex 2010;52:4-13.
16. Elske J. M. van Gils, Reinier H. Veenhoven, Eelko Hak, Gerwin D. Rodenburg, Debby Bogaert, Jacob P. Bruin Loek van Alphen, Elisabeth A. M. Sanders, PhD Effect of Reduced-Dose Schedules With 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Nasopharyngeal Pneumococcal Carriage in Children; JAMA, July 8, 2009—Vol 302, No. 2

12. ANEXOS.

No. De Caso	
Nombre.	
Numero de registro.	
Numero de cama.	
Edad.	
Sexo.	
Tipo de vacuna antineumocócica.	
Número de dosis administrada.	
Días de evolución previo a hospitalización.	
Diagnostico.	
Tipo de muestra.	
Antibioticoterapia utilizada previa hospitalización.	
Días de antibiótico previa hospitalización.	
Secuelas.	
Motivo de alta.	
Serotipo aislado de <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	
Antibiótico usado intrahospitalario.	