



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

Serotipos de *Streptococcus pneumoniae* y enfermedad
neumocócica invasora antes y después de la
introducción de la vacuna neumocócica conjugada
heptavalente en la población del Hospital Infantil de
México Federico Gómez, enero 2005 a diciembre 2011

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA

PRESENTA

DR. LESTER JOSÉ AGUIRRE ROMERO

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Rodolfo Norberto Jiménez Juárez
Médico Adscrito del Servicio de Infectología
Hospital Infantil de México

ASESOR DE TESIS:

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Jefe del Departamento de Infectología
Hospital Infantil de México



México, D.F.

Febrero 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



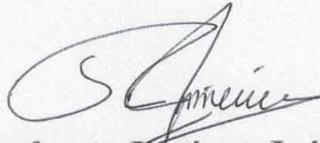
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

DIRECTOR DE TESIS



Dr. Rodolfo Norberto Jiménez Juárez
Médico Adscrito del Servicio de Infectología
Hospital Infantil de México

ASESOR DE TESIS



Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Jefe del Departamento de Infectología
Hospital Infantil de México

DEDICATORIA

A mi esposa Arlen, por su apoyo incondicional durante estos años y por darme ánimos para concluir esta meta.

A mi hijo Denzel, con quien tengo una deuda por los momentos de su vida que me he perdido a causa de mis estudios.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por estar conmigo en todo momento.

A mis padres por su apoyo incondicional.

Al Dr. Rodolfo Jiménez por compartir su tiempo, conocimiento y guiarme en mi formación como Infectólogo.

Al Dr. Sarbelio Moreno por hacerme sentir en casa.

A todos mis adscritos, a mis compañeros y a los niños de México.

INDICE

RESUMEN.....	6
MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	24
JUSTIFICACIÓN.....	25
OBJETIVOS.....	26
MATERIAL Y MÉTODO.....	27
RESULTADOS.....	31
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.....	36
CONCLUSIONES.....	39
REFERENCIAS.....	40
ANEXOS.....	42

RESUMEN

ANTECEDENTES: Hace aproximadamente 120 años, fue descrito el primer caso de infección por *Streptococcus pneumoniae*, desde entonces, es reconocido como una causa de mortalidad en todo el mundo en personas de cualquier edad.

OBJETIVO GENERAL: Conocer los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* y las enfermedades neumocócicas invasoras antes y después de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7) en la población Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

MATERIAL Y MÉTODOS: Tipo de estudio y diseño: es un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y comparativo. **Población:** Se incluirá a todos los pacientes que durante el periodo de enero del 2005 a diciembre del 2011, donde se aislé *S. pneumoniae*, en líquido o en tejido estéril. Se calculó la tasa de prevalencia por 1000 egresos anual. Para evaluar los factores asociados a secuelas y/o mortalidad se utilizó la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher como se considerara más apropiado, se calculó la razón de Momios.

RESULTADOS: Se revisaron 300 expedientes de pacientes con aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* en el periodo de 2005 a 2011, de los cuales 120 casos correspondieron a pacientes con ENI, los 180 casos por serotipos colonizantes o contaminantes.

En relación a los datos generales de los pacientes estudiados obtuvimos que la media de edad correspondió a 5.4 años, el sexo predominante fue el femenino con 54%.

Las tasas de ENI por 1000 egresos fueron las siguientes: en el periodo prevacunal (2005-2007) de 2.43/1000; en el periodo transicional (2008-2009) de 2.47/1000 y en el periodo postvacunal (2010-2011) fue de 2.94/1000.

En el periodo de estudio los síndromes clínico (ENI) que predominaron fueron las neumonías 50 (41%) y las bacteremias 47 (39%). En relación a los serotipos identificamos 55 serotipos de estos 42 (76%) fueron vacunales y 13 (24%) no

vacunales, de los serotipos vacunales el más frecuentemente aislado corresponde al 6B (71%) y de los no vacunales el más frecuente fue el 19A (61%).

Solo se tiene registró de sensibilidad de 36 de cepas. En relación a la sensibilidad a penicilina encontramos que el 60% se los serotipos aislados fueron sensibles, en el periodo prevacunal la sensibilidad fue del 90%, en el transición del 63% y en el postvacunal del 50%. En relación a la cefotaxima la sensibilidad fue del 78%, en el periodo prevacunal la sensibilidad fue del 70%, en el transición del 63% y en el postvacunal del 89%.

La manifestación clínica predominante fue la neumonía con el 46% en el periodo transicional fueron los menores de 2 años con un 41%, la ENI más frecuente fue la bacteremia con 47% y en el periodo postvacunal los más afectados fueron los mayores de 5 años 22 (58%), siendo la ENI más frecuente la bacteremia con 18 (47%). La enfermedad de base al parecer constituye un factor protector con OR 0.23 y $p=0.001$ y el aislamiento de serotipos no vacunales constituye un factor de riesgo con OR 8.89 y $p=0.023$.

La mortalidad asociada a ENI fue del 9%, en el periodo postvacunal ocurrieron el mayor número de muertes asociadas a ENI con 5 (13%), con una $p=0.30$. En cuanto a los factores de riesgo asociados a muerte por ENI encontramos que la bacteremia por fue el más asociado a mortalidad, con un OR de 4.79 y una $p=0.016$.

CONCLUSIONES: Los serotipos incluidos en la PCV7 aun representan un importante aporte a la ENI en la población del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Los serotipos no vacunales representan un factor de riesgo para el desarrollo de secuelas. El serotipo no vacunal 19A es el más frecuentemente aislado a ENI, por lo que la vacunación con VCN13 podría ser una estrategia a futuro para disminuir morbilidad y mortalidad por ENI. El control de la ENI está relacionado con la introducción de vacunas que incluyan los serotipos más frecuentes.

1. MARCO TEORICO

1.1 ANTECEDENTES

Hace aproximadamente 120 años, fue descrito el primer caso de infección por *Streptococcus pneumoniae*, desde entonces, es reconocido como una causa de mortalidad en todo el mundo en personas de cualquier edad.

Pasteur 1880 y Stenberg 1881 trabajando de forma independiente descubrieron el neumococo, Pasteur lo llamo microbio septicémico de la saliva y Stenberg lo llamo *Micrococcus pasteri*.

Fienlander, en 1882 describió la morfología de las colonias de de *S. pneumoniae*, así como la presencia de su capsula característica, se instalo a la bacteria de sangre de pacientes con neumonía. Cerca de 1890, la mayor parte de los investigadores reconocieron al neumococo como el germen más frecuentemente asociado a neumonía y meningitis.

Uno de los avances más importantes cuyo alcance ha llegado hasta nuestros días, es el de Pane, que en 1897 administró en pacientes con neumonía neumocócica, suero de animales inmunizados, y así, en 1900, se establecieron las bases de la inmunoterapia de la neumonía neumocócica, única alternativa hasta la llegada de los antibióticos.

Neufeld y Haendel, en 1910, clasificaron a los neumococos con base en el aspecto inflamatorio de sus cápsulas, evento conocido como reacción de *quellung*.

Con la llegada, primero de las sulfonamidas y posteriormente de las penicilinas, la quimioterapia sustituyó el empleo de antisueros, más tarde, en 1930, Francis y Tillet, iniciaron el empleo de polisacáridos en humanos, demostrando su poder inmunogénico.¹

Los primeros reportes de aislamiento de cepas de neumococos resistentes a penicilinas, se remontan a 1960, a partir de entonces, este problema ha ido incrementando de forma preocupante.

Este incremento, el creciente número de infecciones asociadas a *S. pneumoniae* así como la gravedad de las mismas ha convertido en los últimos 20 años la infección por neumococo en una emergencia epidemiológica y un problema de salud pública, hecho que nos obliga a tomar medidas en la prevención y profilaxis de la misma.

El uso de una vacuna antineumocócica tetradecavalente, fue autorizado en 1977, su administración fue suspendida dada la alta carga antigénica. En la práctica médica, se hace presente en un grupo heterogéneo de síndromes clínicos con un amplio espectro de gravedad, este hecho obstaculiza en parte su estudio.

Con la administración rutinaria de vacunas contra *Haemophilus influenzae* tipo B, se logró una disminución sustancial en la incidencia de infección invasora asociada a esta bacteria, con lo que, el *S. pneumoniae* es actualmente reconocido como la bacteria más comúnmente asociada a meningitis bacteriana en edad pediátrica. ²

BACTERIOLOGÍA

La bacteria conocida con el nombre de *Streptococcus pneumoniae*, es lanceolada y suele aparecer en parejas, por lo que es son descritas como diplococos, es inmóvil, no esporulada, puede ser teñida fácilmente con anilina y es típicamente gram positiva, aunque tienden a convertirse en gram negativas cuando se mantienen reproduciéndose *in vitro* durante un tiempo prolongado, desde que la integridad de la célula se pierde por autólisis. Es aerobio y anaerobio facultativos y en las preparaciones teñidas, se observa la presencia de una cápsula que rodea la célula.

En agar sangre, las colonias de neumococo son pequeñas, húmedas, translúcidas y granulares, con bordes bien definidos. Presentan una hemólisis total o alfa hemólisis, que las hace indistinguibles de otros *Streptococcus spp*, son la misma característica, en cuyo caso, es utilizada sus propiedad de solubilidad en bilis o la prueba de optoquina para el diagnóstico diferencial. Se ha descrito una producción

de hemólisis parcial o beta hemólisis cuando crece en condiciones de anaerobiosis.

Su temperatura óptima de crecimiento es de 37 °C, es sensible a variaciones del PH, a partir de un ideal de 7.8, soportando valores comprendidos entre 6.5 y 5.5, los desinfectantes, antisépticos y los cambios bruscos de temperatura, pueden interferir en su crecimiento.

Son conocidas como hemofermentativas, dada su capacidad de fermentación de gran variedad de azúcares con producción de ácido láctico.

Los distintos tipos de neumococo se distinguen por glucósidos capsulares, inmunológicamente específicos denominado como sustancias específicas solubles (888).

Dentro de la clasificación de Lancefield para *Streptococcus*, el *S. pneumoniae* no constituye un grupo definido.

Existen dos sistemas distintos de nomenclatura para la asignación de subtipos de neumococo; el Danés y el Americano. En el último se asignan números consecutivos a los distintos tipos según el orden en que son descubiertos : mientras que en el primero, los tipos relacionados serológicamente se agrupan en subtipos, por ejemplo, los tipos 6 y 26 del sistema americano equivalen respectivamente a los tipos 6A y 6B del sistema Danés.

Cuenta con capacidad de adherirse con las mucosas del tracto respiratorio superior e inferior, mediante un proceso no estático logrando su permanencia en el epitelio por semanas antes de desencadenar respuesta inflamatoria. Con base a lo anterior, es bien conocida la colonización del tracto respiratorio, hecho que guarda 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.

Su cápsula, un polisacárido, que le confiere virulencia, es su principal factor de virulencia y entre otras funciones, es la encargada de protegerle de la fagocitosis.

La pérdida de la cápsula da lugar a neumococos susceptibles de ser fagocitados y por lo tanto menos virulentos. La estructura del polisacárido capsular, determina los serotipos específicos, hecho involucrado en la inmunidad presentada por el huésped ante la infección.

En casos de enfermedad sintomática, las bacterias adheridas a las mucosas, se introducen a las células hospederas a través de endocitosis, en forma vacuolada. Su adherencia involucra proteínas de membrana. Se ha propuesto que la conversión de infección o colonización a enfermedad invasora, implica la generación local de factores inflamatorios.

La pared celular del neumococo cuenta con una fosforilcolina en el ácido teicoico y el ácido lipoteicoico, que tiene importancia en las funciones de la bacteria y contribuye en la respuesta del huésped a la infección asociándose con inflamación aguda.

La pared celular, el citoplasma y la cápsula son componentes proinflamatorio; de estos tres es la pared celular la que cuenta con actividad más específica.

Los componentes de la pared celular, tiene la capacidad de generar una respuesta inmunológica a través de los siguientes mecanismos:

I. Ácido Teicoico:

- a. Fijación de complemento.
- b. Estimulación de proteínas C reactivas.
- c. Estimulación de CD4 (+).
- d. Activación de receptores del factor activador plaquetario.
- e. Inducción de la actividad procoagulante de las células endoteliales
- f. Activación del endotelio, epitelio leucocitos, a través de producción de interleucinas 1, 2 y factor de necrosis tumoral.

g. Quimiotaxis.

II. Peptidoglicanos:

a. Inducción de factor de necrosis tumoral.

b. Citotoxicidad en cilios de las células de los plexos coroides.

c. Incremento de flujo sanguíneo a través de la barrera hematoencefálica por medio de transporte en vesícula.

d. Citotoxicidad neuronal.

e. Inducción de sueño.

Las características bacteriológicas y morfológicas, le dan a la bacteria factores de patogenicidad y son responsables de la alta tasa de resistencia a los antibióticos betalactámicos, como parte de los mecanismos de defensa generado por el neumococo.

a. Diagnóstico:

El diagnóstico definitivo, se efectúa al aislar a la bacteria en el tejido estéril.

Un método rápido de detección de neumococo consiste en encontrar al antígeno capsular en tejidos estériles, como líquido cefalorraquídeo, pleural, articular o urinario, aunque este último tiene un valor limitado.

b. Tratamiento:

Por muchos años, la penicilina fue el fármaco de primera elección en el tratamiento de las infecciones asociadas a neumococo, actualmente, este concepto ha cambiado, debido a la emergencia de la resistencia bacteriana. En vista de que la emergencia de estas cepas, está en incremento, ha sido necesario modificar diferentes aspectos del tratamiento. Hasta el momento, no existe un consenso aceptado únicamente con respecto al manejo de las infecciones

invasoras asociadas a neumococo, principalmente aquellas que se presentan en el sistema nervioso central, o bien en pacientes con inmunidad afectada.

Las estrategias terapéuticas en las infecciones invasoras por Neumococo, se basan en la actividad bacteriana observada *in vitro*, así como la observada en modelos animales de experimentación.

Una de las enfermedades invasoras con mayor letalidad y que deja un mayor número de secuelas es la meningitis, entre los esquemas de tratamientos propuestos, existe la administración de vancomicina y cefotaxima o ceftriaxona en pacientes mayores de un mes, en casos de hipersensibilidad grave a los betalactámicos, se recomienda la asociación de vancomicina y rifampicina.

En cuanto se logra el aislamiento del germen, se debe montar pruebas de sensibilidad antimicrobiana, si se encuentra que la bacteria es susceptible a penicilina, se continúa manejo con la cefalosporina de tercera generación y se suspende la vancomicina y, en caso que se encuentre que es resistente se evalúa la respuesta clínica y microbiológica antes de decidir adicionar rifampicina al esquema antimicrobiano anterior.

En el caso de enfermedades neumocócicas fuera del sistema nervioso central (SNC) se debe de evaluar el estado inmunológico del hospedero y la gravedad de la enfermedad, los antimicrobianos de elección son los β -lactámicos, la diferencia oscila entre una usar penicilina, amino-penicilinas o Cefalosporinas de tercera generación, decisión basada en las características del hospedero y la epidemiología local.

c. Resistencia

Desde 1940, la penicilina ha sido usada en el manejo de infecciones neumocócicas. Hasta en 1967 casi todas las cepas eran sensibles a dosis inferiores a 0.05 mcg/ml posteriormente comenzaron a aparecer cepas resistentes a niveles moderados de penicilina, primero en Australia y posteriormente en el resto del mundo. Dichas cepas resistían dosis de penicilina de aproximadamente

0.1mcg/ml, pero era poco frecuente la resistencia a múltiples antibióticos. Hasta ese momento aun la mayoría de las infecciones podrían ser tratadas con penicilina al doble de la dosis habitual.

En Sudáfrica, en 1977, se describieron de *Streptococcus pneumoniae* capaces de resistir dosis de penicilina de 2-10 mcg/ml, con niveles similares de resistencias a otros betalactámicos y en algunos casos, resisten a múltiples fármacos.

Este hecho, llevó al descubrimiento de un mecanismo de resistencia distinto a la producción de betalactamasa. Posteriormente descrito como modificación de proteínas de unión a la penicilina (PBP).

Existen varios reportes en la literatura que demuestran el crecimiento de la incidencia de infecciones invasoras por neumococo resistente a penicilina, hecho que nos obliga a la búsqueda intencionada del aislamiento bacteriano en un tejido estéril y posteriormente montaje de sensibilidad, esta puede ser determinada por el método de difusión en disco y por la determinación de la concentración mínima inhibitoria (MIC) a penicilina y cefotaxima.

Las definiciones de susceptibilidad de acuerdo con los antibióticos específicamente buscados en enfermedades fuera de SNC son:

Fármacos	Sensible mcg/ml		Sensibilidad intermedia mcg/ml		Resistencia mcg/ml	
	Fuera SNC	SNC	Fuera SNC	SNC	Fuera SNC	SNC
Penicilina	≤ 2	≤ 0.06	4		≥ 8	≥ 0.12
Cefotaxima.	≤ 1	≤ 0.5	2	1	> 4	≥ 2
Ceftriaxona	≤ 1	≤ 0.5	2	1	> 4	≥ 2

De la gravedad y morbimortalidad asociadas a las infecciones neumocócicas, se define como sepas no susceptibles, aquellas que presentan sensibilidad intermedia o resistencia, a un fármaco determinado³.

En Estados Unidos, más de 35-40 % de bacterias aisladas en cultivos de sitios estériles, tienen sensibilidad intermedia a penicilina y alrededor de 50% son resistentes a la misma. Aproximadamente 50% de las bacterias resistentes a penicilina, presentan resistencias a la cefotaxima y ceftriaxona. En los Estados Unidos en la década de 1990 y a inicios de este siglo, los serotipos que se relacionaron con infecciones invasoras fueron: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, y 23F.

Se han documentados que ciertos serotipos son más proclives a desarrollar resistencias antimicrobianas, entre estos: 6B, 9, 13, 9V, 14, 19A, 19F, y 23F que se han asociado con mayor frecuencias que el resto de serotipos a resistencia de la penicilina. ⁴

En tanto, en Canadá el porcentaje de resistencia ha incrementado de 5% a 20% en la última década, encontrándose predominante resistencia en el serotipo 23F.

Es un estudio multicéntrico en América Latina, en el que participaron México, Brasil, Chile, Colombia, Argentina y Uruguay, la resistencia global fue de 24.9%, siendo la mayor en México.

Hasta el momento actual, no hay reportados casos de sepas resistencia al manejo con Vancomicina.

La resistencia a la penicilina en México es de aproximadamente 40% incluyéndose las cepas con susceptibilidad intermedia a la penicilina, por otra parte se reporta una resistencia aproximadamente al 15 % a la cefotaxima, predominantemente en cepas que ocasionaron meningitis.

Hasta el momento, no se han reportado cepas resistentes a vancomicina. Es importante mencionar que no existen estudios multicéntricos, que reflejen la situación actual de país.

d. Prevención y profilaxis.

Una vez establecido, que el *Streptococcus pneumoniae*, es una de las causas más frecuentes de enfermedad grave en pacientes pediátricos, así como considerado el agente que provoca el mayor número de neumonías en niños, una de las principales causas de meningitis bacterianas, de la mayoría de las bacteremias ocultas sin focos infeccioso evidentes, así como el agente causal más frecuente en las otitis media, resulta obvio que uno de los aspectos más importantes es tener presente la existencia de medidas preventivas y definir las mismas.

Desde la existencia de dos vacunas de polisacáridos, hoy en día, es posible la prevención de infección por algunos serotipos específicos de *S. pneumoniae*, la vacuna 23 Valente, tiene un uso limitado dada la escasa inmunogenicidad que produce en paciente menores de 24 meses. Mientras que, la vacuna conjugada, de la cual existen 3 tipos, con eficacia para formas invasoras de 97%.

- **Vacunas de polisacáridos capsulares**

Los anticuerpos generados contra el polisacárido capsular, son elevados y protegen en contra de las infecciones sistémicas en el adulto asociadas a Neumococo, una de las limitantes de esta vacuna, es la repuesta inadecuada de anticuerpos para la mayoría de los niños menores de 2 años, dados a que en estos últimos la repuesta inmune es dependiente de timo, y no es estimulada por la vacuna. La repuesta de los serotipos de la vacuna es anárquica, es decir, mientras que para algunos hay una repuesta adecuada, para otros, la repuesta es nula.

Cada una contiene 23 polisacárido capsulados purificados, de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 32F y 33F.

Estos serotipos representan el 85-90% de las infecciones invasoras en adultos. Los serotipos 6B, 14, 18C, 23F, 4 y 9V, representan 80% de las infecciones invasoras en niños de Estados Unidos y 60-75% en niños mexicanos.⁵

- **Vacunas conjugadas**

La necesidad de ofrecer protección a los pacientes pediátricos menores de 2 años de edad, quienes sufren el mayor número de infecciones neumocócicas , justifica el descubrimiento y uso de vacunas conjugadas, las cuales incrementan la inmunogenicidad, a través de su conjugación con un acarreador proteico, capaz de inducir la respuesta inmunológica dependiente de timo, las proteínas utilizadas hasta el momento han sido; 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).

Las vacunas conjugadas se han estudiado y aprobando son, Heptavalente (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), Decavalente (las anteriores más 1, 5 y 7F) y Trecevalente (las anteriores más 3, 6A y 19A)⁶.

Se han descrito como efectos adversos asociados a su administración: fiebre, debilidad y disminución del apetito, un pequeño grupo presenta irritabilidad, alteraciones del sueño rash y diarrea.

La disposición de una vacuna tan necesaria, es muy importante pero se debe de evaluar que tan útil es en este momento tomando en cuenta si tenemos reemplazo de serotipos y si es necesario invertir en una nueva vacuna que se ajuste a la epidemiología actual en relación a los serotipos circulantes.

ENFERMEDAD NEUMOCOCICA INVASORA (ENI)

Aproximadamente 90 serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, han sido identificados y es bien conocido que su distribución como causante de enfermedad invasora no es la misma que como responsables de colonización o infección de las superficies mucosas, tales como: otitis, sinusitis, y neumonía de mecanismo descendente.

Se sabe que en la población pediátrica menor de 2 años, en los afroamericanos y en grupos de estratos socioeconómicos bajos, es mayor la prevalencia de

infección neumocócica. Por otra parte, dado que el número de casos incrementa durante el invierno y la primavera, se considera una infección estacional.

Las infecciones virales de tracto respiratorio superior, principalmente aquellas asociadas a virus de influenza, dado que tiene un efecto nocivo sobre el epitelio respiratorio, predisponen a la infección por neumococo.

La incidencia y gravedad de infección neumocócica es mayor en pacientes con inmunodeficiencias celulares y humorales congénitas y adquiridas, como:

- * Pacientes con infección por VIH,
- * Síndrome nefrótico,
- * Insuficiencia renal crónica,
- * Diabetes mellitus,
- * Enfermedad pulmonar crónica,
- * Falla cardiaca congestiva,
- * Afección de la función esplénica (drepanocitosis, asplenia congénita o quirúrgica),
- * Inmunosupresión secundaria a medicamentos,
- * Tratamiento crónico con esteroides,
- * Mal formaciones congénitas del sistema central,
- * Pérdida de la integridad del esqueleto protector del sistema nervioso central.

Es bien conocido que durante los dos primeros años de vida, la incidencia de infección invasora secundaria a neumococo es mayor que en el resto de la población. El rango de gravedad se encuentra indirectamente relacionado 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 30% de los casos.

En estudios realizados en los Estados Unidos, la mortalidad se ha asociado con edad menor de 2 años, así como, con estado de salud alterado previo a la infección.⁷

En México, existe un estudio publicado, en los que se reportaron 120 casos pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez y del Centro Médico Nacional siglo XXI de enfermedad invasora por neumococo de 1992 a 1993 (5) de estos la distribución fue las siguientes: Sangre 37 (30.8), Líquido cefalorraquídeo 31 (25.8%), Líquido pleural 28(23.3%), Oído medio 11 (9.2%), Tejidos blandos 6 (5%)⁸.

En el 14.5 % de los casos no se identificó el serotipo asociado, por no haberse logrado el aislamiento de la cepa; en 20% de los casos se aisló el serotipo 23F y en el 55.8% restante se encontraron los serotipos: 6A, 6B, 14 Y 19A.⁸

En el año 2005 López-Enríquez presenta una tesis en donde se evaluó, la frecuencia de las ENI, la distribución de los serotipos aislados, resistencia antimicrobiana y factores de riesgo para mortalidad. La frecuencia de la ENI fue la siguiente: Meningitis 41 (24.4%), Bacteremia 73 (43.4%), Neumonía 25 (14.9%), Peritonitis 11 (6.5%), Artritis 6 (3.6%), IVU 8 (4.8%), Mastoiditis 4 (2.4%).

En relación a los serotipos aislados se encontró: 23F 32 (19.9%), 6B 20 (11.9%), 14 20 (11.9%), 19F 16 (9.5%), 6A 14 (8.3%), 19A 11 (6.5%), 9V 10 (6.0%), 18C 5 (3%), 5 5 (3%), 18A 4 (2.4%), 1 4 (2.4%), 15 3 (1.8%), 7F 3(1.8%).⁹

RECAMBIO DE SEROTIPOS POST VACUNACION

El reemplazo o sustitución de serotipos es un fenómeno que varios investigadores han observado después de la inmunización con vacunas conjugadas de neumococo (VCN). En África, con VCN 5, Obaro reportó una disminución de la colonización de serotipos vacunales en niños que recibieron 2 a 3 dosis de la vacuna así como un incremento en la colonización de los serotipos no vacunales.

El mismo patrón de recambio en la colonización se observó con la VCN 9. Dagan demostró una clara correlación, inversamente proporcional, entre los niveles séricos de IgG serotipo específica y la probabilidad de tener una nueva colonización, estos resultados sugieren que debe haber títulos elevados de anticuerpos para que exista un reemplazo de serotipos.¹⁰

En Italia como en Europa y Estados Unidos se ha encontrado un incremento de los serotipos no vacunales (reemplazo de serotipos) después de la introducción de la vacuna heptavalente por lo que la vacuna 13-valente surge como una estrategia para cubrir los serotipos no prevalentes no incluidos en la vacuna 7-valente.¹¹

En España se observó que el 97% de los empiemas paraneumónicos eran causados por serotipos no incluidos por la vacuna 7-valente (serotipos 1, 3, 5, 7F, 19A), por lo que recomiendan el uso de la vacuna 13-valente que incluye los serotipos (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A).¹²

En Uruguay después de la introducción de la vacuna heptavalente se vio una reducción de la enfermedad neumocócica invasora por los serotipos vacunales, pero aumentaron los casos de Neumonía adquirida en la comunidad por los serotipos 1, 5, 7F, 19A, y 24F; el 19A fue el más común en menores de 2 años y el 1 y 5 en niños de 2 a 4 años.¹³

En México Espinosa-de los Monteros, reporta reemplazo de los serotipos de neumococo, posterior a la vacunación con PCV7, los serotipos más frecuentes fueron: Serotipo 3, Serogrupo 7C, 7F, Serogrupo 10 (10A, 10F), 11A, 13, Serogrupo 15 (15A, 15B, 15C), 29, 34, otros menos frecuentes (16F, 17 F, 22 F, 22 S, 28 A, 35 A, 35 B, 35 F, 35 R, 42).¹⁴

Las vacunas conjugadas contra *Streptococcus pneumoniae* ofrecen un enorme potencial como posible estrategias preventivas de infecciones neumocócicas. Con el advenimiento de la vacuna heptavalente se espera que aumenten los serotipos

no vacunales o sea se espera un reemplazo de serotipos por lo que los países en vía de desarrollo deberían conocer la epidemiología de los serotipos de neumococo para poder adoptar medidas racionales sobre la utilización de las mismas, se puede tomar decisiones sobre continuar con la utilización de la actual vacuna o si es necesario utilizar otra (vacuna decavalente o trecevalente).

Las vacunas conjugadas recomendadas al momento, es la heptavalente, de estas, la que tiene un mayor uso es la Prevenar, autorizada el 17 de febrero de 2000, confería protección para el 88% de los casos de bacteriemia, 82% de los casos de meningitis y 71% de las otitis, para los serotipos contenidos. Aunque con el uso de esta vacuna se espera un reemplazo de serotipos y que probablemente sea necesario el uso de la Vacuna decavalente o trecevalente.

Su administración es recomendada por la academia americana de pediatría a los 2, 4 y 6 meses de edad con un mínimo de tiempo de 6 semanas entre cada dosis y posteriormente una cuarta dosis de los 12 a los 15 meses. Aunque el esquema nacional mexicano recomienda dos dosis a los 2 y 4 meses con un refuerzo entre los 12 y 15 meses esto basado en el estudio de Quebec y Europa¹⁵.

Kaplan en el Hospital de niños de Texas, EEUU, a observado un reemplazo de serotipos más rápido que lo que se ha previsto, especialmente el Serotipo 19A. Singleton estudio el recambio de serotipos en niños no nativos de Alaska desde 2004, encontrando que después de tres años de la introducción de la vacuna 7-Valente una reducción de le ENI en un 67% en nativos de Alaska y 61% en no nativos, pero en los tres años siguientes se incremento la ENI principalmente asociada al Serotipo 19A (30%).¹⁶

En el estudio de Jacobs en Cleveland encontraron que el número anual de infecciones por *S. pneumoniae* se redujo de 218 en 2000 a 86, durante el período 2002-2007, el número de casos de cepas invasivas disminuyó 96 a 18.

Para el año 1999 en comparación con el período 2005-2007, la incidencia anual de serotipos de la vacuna disminuyó un 92% (IC 95%: -96,3% a -87,0%), mientras que la de los serotipos relacionados con la vacuna y no vacunales aumentó 207,4% (IC 95%, 135,0% -297,7%) y 18,4% (IC 95%: -10,0% a 52,3%), respectivamente. Serotipos 19A, 6C y 22F y el serogrupo 15 representaron la mayor parte de estos aumentos. ¹⁷

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el mundo la enfermedad neumocócica invasora (ENI) es un problema de salud pública, con el advenimiento de la vacunación universal con VCN7 se ha documentado en Estados Unidos y Europa un recambio de serotipos lo que trae como consecuencia ENI por serotipos no incluidos en la VCN7 y la necesidad de vacunas conjugadas antineumocócica donde se incluyan estos serotipos.

En México desde el 2007 se introduce de forma universal la VCN7 se debe de evaluar si ya está ocurriendo un recambio de serotipos a como ha ocurrido en el resto del mundo, lo que nos lleva a plantearnos la siguiente pregunta de investigación.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los serotipos de *S. pneumoniae* en pacientes con enfermedad neumocócica invasora antes y después de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7) en la población del Hospital Infantil de México, Federico Gómez de Enero 2005 a Diciembre 2011?

1.4 JUSTIFICACIÓN

La enfermedad neumocócica invasora es una complicación de la infección por *Streptococcus pneumoniae* el cual a su vez es uno de los principales agentes infecciosos de la infancia en todo el mundo. Con este estudio podremos conocer la morbilidad y mortalidad relacionada a factores de riesgo del huésped (epidemiológicos) y de la bacteria (serotipos) lo que permitirá planificar estrategias terapéuticas de acuerdo a los resultados.

Con el advenimiento de la vacuna heptavalente contra neumococo desde el año 2007 en México se espera una modificación en los serotipos circulantes, es decir que empiecen a prevalecer serotipos no incluidos en la vacuna actualmente utilizada, de ahí que es importante conocer la serotificación actual, lo que podrá servir de base para la elaboración o adquisición de vacunas que sean útiles de acuerdo a nuestra epidemiología.

1.5 Objetivos

Objetivo General

Conocer los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* y las enfermedades neumocócicas invasoras antes y después de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7) en la población Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

Objetivos Específicos

1. Comparar el porcentaje de serotipos incluidos en la VNC7 antes y después de de la introducción universal de la vacuna VNC7 en los pacientes con enfermedad neumocócica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
2. Conocer las enfermedades neumocócicas invasoras antes y después de de la introducción universal de la vacuna.
3. Describir la resistencia a la penicilina antes y después de de la introducción universal de la vacuna.
4. Determinar si hay factores relacionados con la presencias de secuelas y muerte en los niños con enfermedad neumocócica invasora.

2. MATERIAL Y MÉTODO.

2.1 Tipo de estudio y diseño: es un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y comparativo.

2.2 Población: Se incluirá a todos los pacientes que durante el periodo de enero de 2005 a diciembre del 2011, donde se aislé *S. pneumoniae*, en líquido o en tejido estéril, asociado a una infección invasora entre estos se encuentran aislamientos en: líquido cefalorraquídeo, sangre, líquido pleural, líquido peritoneal, secreción articular, orina (si tiene síntomas de sepsis) y secreción de mastoides.

Se revisarán antecedentes de pacientes que pudieran asociarse con la presencia infección invasora por neumococo, entre estos edad, sexo, estado nutricional, administración de antibióticos en los 30 días previos a la infección y estado nosológico previo.

Se describirán los serotipos de neumococo y los sitios específicos de aislamiento.

Se revisaran los expedientes, y se llenara una hoja de recolección de datos, en que se contempla la variable para el estudio:

- ❖ Edad en meses
- ❖ Sexo
- ❖ Estado nutricional
- ❖ Diagnóstico de salud previo
- ❖ Uso de agentes antimicrobianos en los 30 días previos
- ❖ Sitios de aislamiento
- ❖ Serotipo de *S. pneumoniae* aislado
- ❖ Susceptibilidad antimicrobiana
- ❖ Secuelas secundarias

2.3 Muestra: se estudiará a toda la población.

2.4 Criterios de inclusión, exclusión.

a. Criterios de inclusión.

Se incluirán a los pacientes en los que se aisló neumococo a partir del periodo determinado, en líquido o tejido estéril asociado a una infección invasora:

- Líquido cefalorraquídeo (LCR)
- Sangre
- Líquido pleural
- Líquido peritoneal
- Aspirado bronquioalveolar (BAL)
- Secreción de mastoides

b. Criterios de exclusión.

- Se excluirán aquellos pacientes en que no se conto con registro adecuado o bien con expediente completo.
- Se excluirán a todos aquellos pacientes que no completaron tratamientos y/o seguimiento en el hospital infantil de México.
- Paciente con aislamiento de *S. pneumoniae* en BAL que no tenga clínica de neumonía.

2.5 Operacionalización de variables.

- a. Edad: tiempo en meses que ha vivido el paciente.
- b. Años: transcurridos entre el año 2005 y el 2011, agrupado como periodo pre (2005-2007), transicional (2008-2009) y post (2010-2011) introducción de la VNC7.
- c. Sexo: condición orgánica femenino o masculino.
- d. Enfermedad de base: entidad nosológica que es la principal patología de paciente, expresado como presencia o ausencia.

- e. Sitio de aislamiento: sitio anatómico estéril donde fue recuperado *S. pneumoniae*, sangre, LCR, líquido peritoneal, líquido articular, líquido pleural, BAL si el paciente presentaba neumonía adquirida en la comunidad y la muestra fue obtenida al momento de realizar la primera intubación.
- f. Exposición a antibióticos: empleo de antibióticos un mes antes del aislamiento de *S. pneumoniae*.
- g. Exposición a beta lactámicos: empleo de antibióticos β lactámicos antes del aislamiento de *S. pneumoniae*.
- h. Enfermedad neumocócica invasora (ENI): manifestaciones clínicas y aislamiento de *S. pneumoniae* en sitios estériles, sangre, líquido cefalorraquídeo, pleura, mastoides, peritoneo, neumonía complicada y no complicada.
- i. Secuela: definida como patología derivada del daño producido por el *S. pneumoniae* en el órgano blanco.
- j. Muerte: secundaria a la infección por *S. pneumoniae*.
- k. Estado nutricional: basados en percentiles para la edad considerando categorías eutrófico y malnutrición que incluye desnutrido y sobrepeso.
- l. Vacunación: administración de VNC7, considera categorías completas o incompletas a la edad.
- m. Serotipo: identificación de antígenos capsulares de *S. pneumoniae*, considerando vacunales a los incluidos en la VNC7 y no vacunales a los que no estén presentes en esta vacuna.

- n. Sensibilidad a antibióticos: determinada por los métodos de difusión en disco y por MIC a penicilina y cefotaxima.

2.6 Análisis estadístico.

Para el análisis estadístico se usó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión, se calculó la tasa de prevalencia por 1000 egresos anual. Para evaluar los factores asociados a secuelas y/o mortalidad se utilizó la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher como se considerara más apropiado, se calculó la razón de Momios (OR por siglas en inglés) y su IC 95%. Se dividió en tres el periodo de estudio: a) prevacunal 2005-2007, b) transición 2008-2009 y c) postvacunal 2010-2011, se compararon tasas de prevalencia entre grupos y la proporción de serotipos vacunales. Se utilizó el programa SPSS 16.

2.7 Método de recolección de datos.

Se hará uso de una ficha de recolección de datos obtenidos de los expedientes clínicos, libretas de cultivo y la serotipificación de *S. pneumoniae*.

2.8 Limitaciones del estudio.

La principal limitación consistió en la pérdida de cepas de *S. pneumoniae* lo que impidió realizar la serotificación a toda la población estudiada.

Otra debilidad de este estudio es que el Hospital Infantil de México Federico Gómez es un centro de referencia con una población muy particular, por lo que es difícil extrapolar los resultados a la población general.

3. RESULTADOS

Se revisaron 300 expedientes de pacientes con aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* en el periodo de 2005 a 2011, de los cuales 120 casos correspondieron a pacientes con ENI, los 180 casos que se excluyeron corresponden a aislamientos nasofaríngeos, de canal auditivo externo y broncoaspirados que no correspondían clínicamente con una neumonía adquirida en la comunidad o neumonía nosocomial temprana, se pudo realizar la serotipificación a 55 muestras, ya que se perdieron algunas muestras.

En relación a los datos generales de los pacientes estudiados obtuvimos que la media de edad correspondió a 5.4 años con DE (4.78), el sexo predominante fue el femenino con 54%, la malnutrición fue del 60% incluidos desnutridos y obesos, el 72% de los pacientes tenían una enfermedad de base, el 30% utilizaron antibióticos previos al internamiento por ENI y el 16% fueron beta lactámicos.

Las tasas de ENI por 1000 egresos fueron las siguientes: en el periodo prevacunal (2005-2007) de 2.43/1000; en el periodo transicional (2008-2009) de 2.47/1000 y en el periodo postvacunal (2010-2011) fue de 2.94/1000, la relación por año se muestra en el cuadro 1.

Cuadro 1. Tasa de ENI por 1000 egresos durante el periodo de estudio

Año	Número de casos	Egresos	Tasa x 1000 egresos
2005	14	7391	1.80/1000
2006	15	7255	2.06/1000
2007	21	6857	3.06/1000
2008	20	6582	3.03/1000
2009	12	6356	1.88/1000
2010	20	6498	3.07/1000
2011	18	6411	2.80/1000
Total	120	47350	2.53/1000

En el periodo de estudio los síndromes clínico (ENI) que predominaron fueron las neumonías 50 (41%) y las bacteremias 47 (39%), en el periodo prevacunal predominaron las neumonías 46%, en el periodo transicional las bacteremias 47% y en el periodo postvacunal las bacteremias con 47%.

En relación a los serotipos identificamos 55 serotipos de estos 42 (76%) fueron vacunales y 13 (24%) no vacunales, de los serotipos vacunales el más frecuentemente aislado corresponde al 6B (%) y de los no vacunales el más frecuente fue el 19A (%).

Durante el periodo prevacunal se aislaron 4 serotipos vacunales y 4 no vacunales, en el periodo de transición se identificaron 17 serotipos vacunales y 1 no vacunal; y en el periodo postvacunal, se aislaron 9 serotipos vacunales y 8 no vacunales, en cada periodo de estudio predominaron el 6B en los vacunales y el 19A en los no vacunales, el cuadro 2 se observan cada uno de los serotipos aislados por periodo.

Al relacionar los serotipos vacunales y no vacunales versus el periodo de aislamiento encontramos: al relacionar el periodo prevacunal vs el postvacunal encontramos que no existen diferencias en el desarrollo de serotipos no vacunales con una $p = 0.39$, y el periodo transicional solo se identificó un serotipo no vacunal.

Cuadro 2. Serotipos aislados en el periodo de estudio

Año	Serotipos n = 55									
	Vacunales					No vacunales				
	6B	14	19F	23F	Total	15B	19A	23A	38	Total
2005-2007 n (%)	4	0	0	0	4 (50)	0	4	0	0	4 (50)
2008-2009 n (%)	17	2	3	0	22 (96)	0	1	0	0	1 (4)
2010-2011 n (%)	9	0	4	3	16 (67)	2	3	1	2	8 (33)
Total n (%)	30	2	7	3	42 (76)	2	8	1	2	13 (24)

Solo se tiene registró de sensibilidad de 36 de cepas. En relación a la sensibilidad de encontramos que el 60% se los serotipos aislados fueron sensibles, en el periodo prevacunal la sensibilidad fue del 90%, en el transición del 63% y en el postvacunal del 50%. En relación a la cefotaxima la sensibilidad fue del 78%, en el periodo prevacunal la sensibilidad fue del 70%, en el transición del 63% y en el postvacunal del 16%.

En relación a características clínicas asociadas a ENI encontramos que en el periodo prevacunal los pacientes entre 2 a 4 años presentaron la mayoría de ENI con un 46%, la manifestación clínica predominante fue la neumonía con el 46% (incluye neumonías complicadas y no complicadas; en el periodo transicional fueron los menores de 2 años con un 41%, la ENI más frecuente fue la bacteremia con 47% y en el periodo postvacunal los más afectados fueron los mayores de 5 años 22 (58%), siendo la ENI más frecuente la bacteremia con 18 (47%), esto se aprecia en la cuadro 3.

Cuadro3. Características clínicas de ENI por serotipos en los periodos pre (2005-2007), transicional (2008-2009) y post (2010-2011) introducción de la VNC7*

Variable	2005-2007		2008-2009		2010-2011	
	Todos los serotipos (N=50)	PCV7 (n=4/8) ¹	Todos los serotipos (N=32)	PCV7 (n=22/23) ¹	Todos los serotipos (N=38)	PCV7 (n=16/24) ¹
Edad, n (%)						
<2 años	14 (28)	0 (0)	13 (41)	6 (27)	6 (16)	3 (19)
2-4 años	23 (46)	3 (75)	9 (28)	6 (27)	10 (26)	4 (25)
5-17 años	13 (26)	1 (25)	10 (31)	10 (46)	22 (58)	9 (56)
ENI, n (%)						
Meningitis	5(10)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	2 (5)	1 (6)
Bacteremia	14 (28)	3 (75)	15 (47)	8 (36)	18 (47)	8 (50)
Neumonías	23 (46)	1 (25)	13 (41)	10 (45)	14 (37)	5 (32)
Complicadas	10 20	0 (0)	1 (3)	2 (9)	3 (8)	1 (6)
No complicadas	13 (26)	1 (25)	12 (38)	10 (46)	11 (29)	5 (32)
Mastoiditis	1 (2)	0 (0)	3 (9)	2 (9)	3 (8)	1 (6)

* En el periodo de estudio no fue posible realizar la serotipificación de todos los aislamientos ya que se perdieron algunas cepas de *Sreptococcus pneumoniae*

¹ el denominador hace referencia al total de serotipos identificados en cada periodo

En relación a los factores de riesgo asociados a secuelas en pacientes con ENI encontramos que la enfermedad de base al parecer constituye un factor protector con OR 0.23 (IC95% 0.09-0.06) y el aislamiento de serotipos no vacunales constituye un factor de riesgo con OR 8.89 (IC95% 1.12-85.27).

De los cuadros clínicos de ENI la neumonía fue la más asociada al desarrollo de secuelas OR 13.8 (IC95% 2.75-93.42); la bacteremia constituyó un factor protector para el desarrollo de secuelas con OR 0.19 (IC95% 0.03-0.93) como se aprecia en el cuadro 4.

Cuadro 4. Factores de riesgo asociados a secuelas en pacientes con ENI

Factor de riesgo	Secuela		OR (IC 95%)	P
	Si	No		
Edad < 2 años	4	29	0.87 (0.30 – 2.53)	1.000
Malnutrición	6	66	0.35 (0.10 – 1.14)	0.048
Enfermedad de base	6	80	0.23 (0.09 – 0.60)	0.001
ENI				
Meningitis	1	6	1.09 (0.08 – 3.02)	1.000
Bacteremia	2	47	0.19 (0.03 – 0.93)	0.038
Neumonía	14	35	13.80 (2.75 – 93.42)	<0.001
Exposición a Antibióticos	7	29	1.81 (0.73 – 4.49)	0.197
Exposición a β lactámicos	3	16	1.22 (0.38 – 3.89)	0.717
Vacunación incompleta	15	96	1.25 (0.14 – 28.52)	0.838
Serotipo no vacunal	4	9	8.89 (1.12 – 85.27)	0.023

Los pacientes con enfermedad de base (EB) constituyen la mayoría de casos con 86 (72%), en estos la bacteremia 48% y la neumonía 40% constituyen la principal causa de ENI.

La mortalidad asociada a ENI fue del 9%, en el periodo postvacunal ocurrieron el mayor número de muertes asociadas a ENI con 5 (13%), con una $p=0.30$.

En cuanto a los factores de riesgo asociados a muerte por ENI encontramos que la bacteremia por fue el más asociado a mortalidad, con un OR de 4.79 (IC95% 1.07-24.36) la cual es estadísticamente significativa, el resto de factores de riesgo estudiados, como la edad menor a 2 años, la exposición a antibióticos, el uso de beta lactámicos y la identificación de serotipos no vacunales no fueron estadísticamente significativos. En relación a la mortalidad de los pacientes el 91% tenían enfermedad de base y el 9% eran previamente sanos. Del total de pacientes fallecidos por ENI ($n=11$) 8 (73%) tuvieron bacteremias.

4. DISCUSION

En el presente trabajo se analiza el recambio de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* y los síndromes clínicos asociados a enfermedad neumocócica invasora así como los factores de riesgos asociados al desarrollo de secuelas y a la mortalidad, se hace un comparativo de estas variables en relación a tres periodos, pre, trans y post vacunal, estos periodos están relacionados a la vacunación universal con VNC7 en México.

La población estudiada es la del Hospital Infantil de México Federico Gómez un centro médico de tercer nivel en la ciudad de México.

La tasa de ENI en el periodo de estudio fue del 2.5/1000 egresos siendo ligeramente mayor en el periodo postvacunal con 2.9/1000 egresos, situación a la que debe darse seguimiento.

La edad menor a 2 años considerada como un factor de Riesgo para el desarrollo de ENI ha sufrido un cambio ya que encontramos que después de la introducción de la VNC7 los casos de ENI predominan en los mayores de 5 años aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa, igualmente a lo reportado por Krow en Utah.

En relación a los serotipos incluidos en la VNC7 encontramos que a partir de la vacunación universal han ido disminuyendo los serotipos vacunales y han incrementado los no vacunales, pero la balanza aun esta hacia el lado de los serotipos vacunales esto se puede explicar por que la mayoría de nuestra población tenia el esquema de vacunación incompleto (93%), posiblemente debido a que nuestra población es mayoritariamente con enfermedad de base y en el primer contacto existen dudas con respecto a las políticas de vacunación en esta población.

En cuanto a los serotipos encontramos que el serotipo vacunal más frecuentemente aislado fue el 6B tanto en el periodo pre introducción a la VNC7 como posteriormente a su introducción, en esta misma institución pero en el

periodo de 1998-2004 el más frecuente fue el 23F, estudio realizado por López-Enríquez, de los no vacunales en este estudio como en el predecesor el más frecuente fue el 19A, igual a lo reportado por Kaplan en Texas, Krow reporta dentro de los serotipos al 7F y 19A, como los más frecuentes. En nuestra experiencia el recambio está ocurriendo pero de forma mas tardía.

El serotipo 19A está incluido en la vacuna neumocócica conjugada de trece serotipos (VNC13) lo que podría ser una estrategia para cubrir a los serotipos no incluidos en la VNC7.

La sensibilidad a la penicilina en el periodo post vacunal (2010-2011) fue del 50% y a la cefotaxima del 89%, lo cual es similar a lo descrito en la literatura como el estudio de Krow donde la sensibilidad a la penicilina en el periodo post (2001-2010) vacunal fue del 50% y a la cefotaxima del 89%.

Gómez-Barreto reporta como factores de riesgo asociados a mortalidad a la presencia de meningitis, enfermedad de base y el uso de beta-lactámicos con asociación estadísticamente significativa, en nuestro estudio encontramos que la bacteremia se asocio a mortalidad como un factor protector.

Al evaluar los factores de riesgo asociados al desarrollo de secuelas obtuvimos que la enfermedad de base y el serotipo no vacunal se asociaron al desarrollo de secuelas; la enfermedad de base se puede explicar tomando en cuenta que la mayoría de nuestra población tiene una patología de base al ser un centro de tercer nivel de atención, aquí ya se puede ver la importancia que adquieren los serotipos no vacunales en la ENI. En relación a los síndromes clínicos los mas asociados fueron las bacteremia y neumonías, todos estos factores de riesgo fueron estadísticamente significativos con $p < 0.05$.

En cuanto a las limitaciones del estudio tenemos que las coberturas de vacunación son inferiores a lo reportado internacionalmente con 90% de nuestra población con esquema de vacunación incompleto, las cepas no se pudieron serotipificar por completo y pese a documentar 120 casos de ENI en el periodo de estudio solo se serotipificaron 55.

En conclusión está ocurriendo un recambio de serotipos vacunales en nuestra población y ya se prevé inclusión de los serotipos no vacunales en una nueva vacuna.

5. CONCLUSIONES

- ❖ Los serotipos incluidos en la VNC7 aun representan un importante aporte a la ENI en la población del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

- ❖ Los serotipos no vacunales representan un factor de riesgo para el desarrollo de secuelas.

- ❖ El serotipo no vacunal 19A es el más frecuentemente aislado a ENI, por lo que la vacunación con VNC13 podría ser una estrategia a futuro para disminuir morbilidad y mortalidad por ENI.

- ❖ El control de la ENI está relacionado con la introducción de vacunas que incluyan los serotipos más frecuentes y con el alcance de mayores tasas de vacunación.

6. REFERENCIAS

1. Dagan R, Greenberg, Pneumococcal Infections, Feigin and Cherry's, Textbook of Pediatrics Infectious Diseases, Page 1288-1342.
2. López 2003 enfermedad neumocócica invasora en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, años 2002-2003.
3. López 2005, Epidemiología de la enfermedad neumocócica invasora en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de enero 1997 a agosto del 2004.
4. Noga et cols. Immunogenicity of Alternative Regimens of the Conjugated 7-Valent Pneumococcal Vaccine, PIDJ Volume 29, Number 8, August 2010.
5. López 2005, Epidemiología de la enfermedad neumocócica invasora en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de enero 1997 a agosto del 2004.
6. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) sobre Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC). Vol. XXIV Núm. 94 Noviembre 2010.
7. López 2005 Epidemiología de la enfermedad neumocócica invasora en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de enero 1997 a agosto del 2004.
8. López 2003, Enfermedad neumocócica invasora en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, años 2002-2003.
9. López 2005, Epidemiología de la enfermedad neumocócica invasora en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de enero 1997 a agosto del 2004.
10. Espinosa-de los Monteros LE, Aguilar-Ituarte F, Jiménez-Juárez RN, Rodríguez-Suárez RS, Gómez-Barreto D. Reemplazo de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en niños con vacuna conjugada antineumocócica 7V en México. Salud Publica Mex 2010;52:4-13.

11. Detection of *Streptococcus pneumoniae* and Identification of Pneumococcal Serotypes by Real-Time Polymerase Chain Reaction Using Blood Samples from Italian Children ≤ 5 Years of Age with Community-Acquired Pneumonia. *MICROBIAL DRUG RESISTANCE* Volume XX, Number XX, 2011
12. Laboratory-based, 2-year surveillance of pediatric parapneumonic pneumococcal empiema following heptavalent pneumococcal conjugate vaccine universal vaccination in Madrid. *PIDJ* Volume 30, Number 6, June 2011.
13. Impact of universal pneumococcal vaccination on hospitalizations for pneumonia and meningitis in children in Montevideo, Uruguay, *Pediatric Infection Disease Journal*, Volume 30, Number 8, August 2011.
14. Reemplazo de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en niños con vacuna conjugada antineumocócica 7V en México; *Salud Pública de México* / vol. 52, no. 1, enero-febrero de 2010.
15. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine using a 2 + 1 infant Schedule in Quebec, Canada, *PIDJ* Vol 29, Num 6, Junio 2010.
16. Marilyn Larkin, Invasive pneumococcal disease emerging despite vaccine, *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 7, Issue 6, June 2007, Page 378.
17. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* Serotypes 19A, 6C, and 22F and Serogroup 15 in Cleveland, Ohio, in Relation to Introduction of the Protein-Conjugated Pneumococcal Vaccine. *Clin Infect Dis.* 2008 Dec 1;47(11):1388-95.

7. ANEXOS

INSTRUMENTO RECOLECTOR DE DATOS

REGISTRO _____ Año _____ Mes..... Ficha No. _____

- EDAD _____
- SEXO 1. _____ Masculino Estado Base 1. _____ Si Cual _____
2. _____ Femenino 2. _____ No
- Sitio de aislamiento 1. Sangre _____ 2. LCR _____ 3. Peritoneo _____
4. Orina _____ 5. Pleura _____ 6. Líq. Articular _____ 7. Otro _____
- Enfermedad Previa 1. _____ Si 2. _____ No
- Enfermedad Previa Cual _____

Neurológica Infectológica Cardiológica Oncológica

Gastrointestinal Reumatológica Hematológica Otras

- Estado nutricional 1. _____ Eutrofico 2. _____ Desnutrido 3. _____ Obeso
- Muerte 1. _____ Si 2. _____ No
- Secuelas 1. _____ Si Que secuelas _____
2. _____ No
- Exposición previa a AB 1. _____ Si Exposición previa a B-lactámicos 1. _____ Si
2. _____ No 2. _____ No
- Cual Antibiótico _____ Cual B-lactámico _____
- Vacunado 1. _____ Si No. Dosis _____
2. _____ No
- Esquema completo a la edad 1. _____ Si
2. _____ No
- Serotipo SPN _____ Serotipo Vacunal y no Vacuna _____
- Sensibilidad Penicilina 1. Si _____ 2. Intermedio _____ 3. No _____ 4. MIC _____
Cefotaxima 1. Si _____ 2. Intermedio _____ 3. No _____ 4. MIC _____
Vancomicina 1. Si _____ 2. Intermedio _____ 3. No _____ 4. MIC _____
Azitromicina 1. Si _____ 2. Intermedio _____ 3. No _____ 4. MIC _____

1-0.08; 2- 0.16; 3- 0.25; 4 -0.33; 5-0.41; 6- 0.5; 7 -0.58; 8 -0.66; 9 -0.75; 10 -0.83; 11 -0.91; 12 -1.0

1. Datos generales de pacientes con enfermedad neumocócica invasiva (ENI)

Datos generales		
Sexo masculino, n (%)	55	46
Estado nutricional (malnutrido), n (%)	72	60
Enfermedad de base, n (%)	86	72
Exposición a antibióticos, n (%)	36	30
Exposición a β -lactámico, n (%)	19	16
Edad, x (DE)	5.4	4.78

DE: desviación estándar, N=120 Hospital infantil de México Federico Gómez, 2005-2011. México D.F.

2. Tasa de ENI por 1000 egresos durante el periodo de estudio

Año	Número de casos	Egresos	Tasa x 1000 egresos
2005	14	7391	1.80/1000
2006	15	7255	2.06/1000
2007	21	6857	3.06/1000
2008	20	6582	3.03/1000
2009	12	6356	1.88/1000
2010	20	6498	3.07/1000
2011	18	6411	2.80/1000
Total	120	47350	2.53/1000

Hospital infantil de México Federico Gómez, 2005-2011. México D.F.

3. Sitio de aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* y su relación con el estado de salud previo.

Sitio de aislamiento	Previamente sano (PS)	Enfermedad de base (EB)	Mortalidad		Total	
			PS	EB	Casos	Muertos
Bacteremia n (%)	6 (18)	41 (48)	0	8	47 (39)	8 (73)
Neumonía n (%)	16 (47)	34 (40)	0	2	50 (41)	2 (18)
Meningitis n (%)	6 (18)	1 (1)	1	0	4 (6)	1 (9)
Mastoiditis n (%)	4 (12)	3 (3)	0	0	7 (6)	0 (0)
Otros n (%)	2 (5)	7 (8)	0	0	9 (8)	0 (0)
Total n (%)	34 (100)	86 (100)	1	10	120 (100)	11 (100)

Hospital infantil de México Federico Gómez, 2005-2011. México D.F.

4. Características clínicas de ENI por serotipos en los periodos pre (2005-2007), transicional (2008-2009) y post (2010-2011) introducción de la PCV7

Variable	2005-2007		2008-2009		2010-2011	
	Todos los serotipos (N=50)	los PCV7 (n=4/8) ¹	Todos los serotipos (N=32)	los PCV7 (n=22/23) ¹	Todos los serotipos (N=38)	los PCV7 (n=16/24) ¹
Edad, n (%)						
<2 años	14 (28)	0 (0)	13 (41)	6 (27)	6 (16)	3 (19)
2-4 años	23 (46)	3 (75)	9 (28)	6 (27)	10 (26)	4 (25)
5-17 años	13 (26)	1 (25)	10 (31)	10 (46)	22 (58)	9 (56)
ENI, n (%)						
Meningitis	5(10)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	2 (5)	1 (6)
Bacteremia	14 (28)	3 (75)	15 (47)	8 (36)	18 (47)	8 (50)
Neumonías	23 (46)	1 (25)	13 (41)	10 (45)	14 (37)	5 (32)
Complicadas	10 (20)	0 (0)	1 (3)	2 (9)	3 (8)	1 (6)
No complicadas	13 (26)	1 (25)	12 (38)	10 (46)	11 (29)	5 (32)
Mastoiditis	1 (2)	0 (0)	3 (9)	2 (9)	3 (8)	1 (6)

* En el periodo de estudio no fue posible realizar la serotipificación de todos los aislamientos ya que se perdieron algunas cepas de *Streptococcus pneumoniae*

¹ el denominador hace referencia al total de serotipos identificados en cada periodo

5. Factores de riesgo asociados a secuelas en pacientes con ENI

Factor de riesgo	Secuela		OR (IC 95%)	P
	Si	No		
Edad < 2 años	4	29	0.87 (0.30 – 2.53)	1.000
Malnutrición	6	66	0.35 (0.10 – 1.14)	0.048
Enfermedad de base	6	80	0.23 (0.09 – 0.60)	0.001
ENI				
Meningitis	1	6	1.09 (0.08 – 3.02)	1.000
Bacteremia	2	47	0.19 (0.03 – 0.93)	0.038
Neumonía	14	35	13.80 (2.75 – 93.42)	<0.001
Exposición a Antibióticos	7	29	1.81 (0.73 – 4.49)	0.197
Exposición a β lactámicos	3	16	1.22 (0.38 – 3.89)	0.717
Vacunación incompleta	15	96	1.25 (0.14 – 28.52)	0.838
Serotipo no vacunal	4	9	8.89 (1.12 – 85.27)	0.023

Hospital infantil de México Federico Gómez, 2005-2011. México D.F.

6. Mortalidad durante los periodos pre vacunal (2005-2007), transicional (2008-2009) y postvacunal (2010-2011) en relación a la introducción de la PCV7 a mortalidad

Periodo	Muerto	Vivo	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
2005 – 2007	3 (6)	47 (94)	50 (100)
2008 – 2009	3 (9)	29 (91)	32 (100)
2010 – 2011	5 (13)	33 (87)	38 (100)
Total	11 (10)	109 (90)	120 (100)

p=0.30

Hospital infantil de México Federico Gómez, 2005-2011. México D.F.

7. Factores de riesgo asociados a muerte en pacientes con ENI

Factor de riesgo	Muerte		OR (IC 95%)	P
	Si	No		
Edad < 2 años	5	28	2.19 (0.58 – 9.90)	0.172
Malnutrición	2	46	0.33 (0.07 – 1.47)	0.196
Enfermedad de base	10	76	3.95 (0.52 -29.7)	0.137
ENI				
Meningitis	1	6	1.72	0.490
Bacteremia	8	39	4.79 (1.07 – 24.36)	0.016
Neumonía complicada	2	48	0.28 (0.28 – 1.50)	0.118
Exposición a Antibióticos	3	33	0.87 (0.24 – 3.11)	1.000
Exposición a β lactámicos	2	17	1.18 (0.27 – 5.04)	0.685
Vacunación incompleta	10	101	1.23 (0.17 – 8.58)	0.592
Serotipo no vacunal	3	62	1.09 (0.13 – 7.69)	0.920

Hospital infantil de México Federico Gómez, 2005-2011. México D.F.

8. Serotipos aislados en el periodo de estudio

Año	Serotipos									
	Vacunales					No vacunales				
	6B	14	19F	23F	Total n (%)	15B	19A	23A	38	Total n (%)
2005-2007	4	0	0	0	4 (50)	0	4	0	0	4 (50)
2008-2009	17	2	3	0	22 (96)	0	1	0	0	1 (4)
2010-2011	9	0	4	3	16 (67)	2	3	1	2	8 (33)
Total	30	2	7	3	42 (76)	2	8	1	2	13 (24)

Hospital infantil de México Federico Gómez, 2005-2011. México D.F.

9. Sensibilidad a antibióticos en ENI

Variable	Serotipos 2005-2007 (N=50)	Serotipos 2008-2009 (N=32)	Serotipos 2010-2011 (N=38)	Total
Sensibilidad AB, n (%)				
Penicilina ¹	9/10 (90)	5/8 (63)	9/18 (50)	23/36 (60)
Cefotaxima ¹	7/10(70)	5/8 (63)	16/18 (89)	28/36 (78)

¹ el antibiograma solo pudo ser documentado en 36 casos

Hospital infantil de México Federico Gómez, 2005-2011. México D.F.