



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



**Prevalencia y presentación clínica de infecciones invasivas por
Streptococcus pneumoniae en pacientes pediátricos que ameritan atención
en un tercer nivel: serotipos y sensibilidad**

Tesis para obtener el diploma de médico especialista en Infectología

Presenta:

Dra. Victoria Eugenia Montaña Luna

Residente de Infectología Pediátrica

Tutor:

Dr. Leoncio Peregrino Bejarano

Jefatura de Lactantes

Co-tutor:

Dra. María Guadalupe Miranda Novales

Unidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria

CIUDAD DE MÉXICO, 2017



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.

Colaboradores:

Dra. Gabriela Echaniz Avilés. Instituto Nacional de Salud Pública. Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas. Jefe del Departamento de Evaluación de Vacunas

Biol. María Noemí Carnalla Barajas. Instituto Nacional de Salud Pública. Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas

Biol. Araceli Soto Noguero. Instituto Nacional de Salud Pública. Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3603** con número de registro **13 CI 09 015 192** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **12/12/2011**

DR. LEONCIO PEREGRINO BEJARANO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

PREVALENCIA Y PRESENTACION CLINICA DE INFECCIONES INVASIVAS POR *Streptococcus pneumoniae* EN PACIENTES PEDIATRICOS QUE AMERITAN ATENCION EN UN TERCER NIVEL: SEROTIPOS Y SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3603-76

ATENTAMENTE

DR.(A). HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

Resumen	3
Antecedentes	4
Justificación	9
Pregunta de investigación	10
Objetivo	10
Material y métodos	11
Definición de variables	12
Descripción general del estudio	14
Recursos, financiamiento y factibilidad	15
Aspectos éticos	16
Resultados	17
Discusión	22
Conclusiones	24
Referencias	25
Anexos	27

Resumen

Introducción: *Streptococcus pneumoniae* es una causa mayor de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, afecta principalmente a niños menores de cinco años. **Objetivo:** Registrar los serotipos y la sensibilidad que se reportan con mayor frecuencia en las infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae* en pacientes hospitalizados en el Hospital de Pediatría CMN SXXI. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo. Universo: todos los pacientes con infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae* de enero del 2012 a diciembre del 2016. Criterios de inclusión: Todos los pacientes con infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae*, que tengan disponible el resultado de serotipificación y susceptibilidad antimicrobiana. Criterios de eliminación: Pacientes con expediente incompleto. Descripción del estudio: Se revisaron los expedientes y se registraron los resultados serotipificación y sensibilidad antimicrobiana. Se anotaron los datos generales como edad, sexo, género, enfermedad subyacente, diagnóstico de enfermedad principal, características de la infección y desenlace. **Análisis estadístico:** Estadística descriptiva con frecuencias simples y porcentajes. **Resultados:** Entre enero del 2012 y diciembre del 2016, se revisaron los datos correspondientes a 37 pacientes con aislamiento de *Streptococcus pneumoniae*. Se reportó infección invasiva en 15 (40.5%), de ellos; 8 tuvieron bacteremia, 6 meningocelitis y un caso de peritonitis. La enfermedad principal subyacente más frecuente fue leucemia linfoblástica aguda. Se obtuvieron datos de 22 cepas de sitios no estériles (20 de secreciones respiratorias y 2 de punción aspiración). El serotipo predominante en todos los aislamientos fue el 19A. Con relación a los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana se encontró para los aislamientos de origen meníngeo; que el total fueron resistentes a penicilina y 66% resistentes a cefotaxima. Para los no meníngeos se reportó sensibilidad para penicilina y cefotaxima de 38.7%. Todos los aislamientos fueron sensibles a vancomicina. **Conclusiones:** el serotipo más frecuente fue el 19A; las cepas de *Streptococcus pneumoniae* que causan meningocelitis tienen elevada resistencia penicilina y cefotaxima

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, enfermedad invasiva, serotipo.

ANTECEDENTES

Streptococcus pneumoniae es una causa mayor de morbilidad y mortalidad a nivel mundial ya que puede causar un espectro de enfermedades que varían en severidad desde otitis media a enfermedad neumocócica invasiva incluyendo sepsis y meningitis. La Organización Mundial de la salud, estima que a nivel mundial, 1.6 millones de muertes son atribuidas a enfermedad neumocócica, siendo la mayoría en niños menores a 5 años y en países en vías de desarrollo.¹

La colonización es el paso inicial para el desarrollo de enfermedad neumocócica invasiva, siendo el epitelio de la mucosa nasofaríngea el primer sitio de colonización la cual inicia en la etapa de lactancia y la proporción de portadores disminuye en forma inversamente proporcional a la edad, con 38-45% de los niños menores de 5 años y 9-25% de los niños de 9-14 años colonizados.² Numerosos artículos han reportado el estado de portador en niños sanos de menos del 10% en las primeras semanas posteriores al nacimiento, a 100% durante los primeros años de vida y en casi todos los niños se cree que al menos han sido portadores alguna vez durante su infancia. Sin embargo, a pesar de que la mayoría de niños sanos han sido portadores, muy pocos desarrollan enfermedad invasiva, siendo este un evento raro.³

Características y factores de virulencia de *Streptococcus pneumoniae*

Es un microorganismo alfa hemolítico, lanceolado, Gram positivo, agrupado en diplococos catalasa negativa. Son fastidiosos, crecen mejor en 5% de dióxido de carbono y requieren una fuente de catalasa para crecer en medio agar.

La mayoría de neumococos se encuentran en la nasofaringe; a partir de esta localización puede producirse una infección neumocócica invasiva en donde una interacción compleja de factores determinan si estos microorganismos colonizantes establecen una infección en vías aéreas inferiores.

Las infecciones graves por este microorganismo y las complicaciones resultan de la acción directa de los determinantes de virulencia y la respuesta inmunológica del huésped a los componentes de la bacteria, siendo los más importantes: adhesión, invasión, inflamación y shock. Su virulencia es en gran parte debido a su cápsula de polisacárido, que protege del sistema inmune del huésped y es de suma importancia para la supervivencia del microorganismo. La superficie capsular polisacárida produce una respuesta inmune serotipo específica y sirve como base de tipificación del microorganismo.

Aunque la cápsula puede aumentar la invasividad de muchas maneras diferentes (tales como la formación de biofilm y la interacción con el epitelio nasofaríngeo) su función principal en la virulencia es proteger a la pared celular bacteriana de reaccionar con anticuerpos del huésped y el complemento. Los estudios epidemiológicos han encontrado asociaciones entre el tipo capsular y el tipo de enfermedad, asociándose algunos serotipos con la edad.⁴

Sensibilidad y resistencia antimicrobiana

El *Streptococcus pneumoniae* se vuelve resistente a la penicilina a través de alteraciones en las proteínas de unión a la penicilina (PBPs) de la pared celular. Estas PBPs alteradas tienen disminuida la afinidad por los antibióticos beta-lactámicos. Puesto que los beta-lactámicos no se unen a sus sitios blanco (primordialmente PBP 2b), estos no inician la lisis celular.

La penicilina inhibe la replicación de neumococo al fijar las enzimas necesarias para síntesis de peptidoglucano, incluyendo las transpeptidasas de peso molecular alto. Estas enzimas, que también se denominan proteínas de unión a penicilina son identificables tras la incubación con concentraciones bajas de penicilina. Las cepas resistentes muestran proteínas de unión a penicilina con disminución de afinidad por penicilina en una proporción aproximadamente igual al grado de resistencia. Los cambios en los genes que codifican estas enzimas, con alteraciones de grado relativamente menor en los aminoácidos de los loci esenciales pueden ser el factor responsable de la disminución de la afinidad. Los neumococos han evolucionado hacia la resistencia a través de adquisición de material genético procedente de otras bacterias con las que coexisten en una proximidad estrecha; su capacidad para adquirir material genético a través del mecanismo de la transformación es un determinante importante de este proceso. La diversidad existente entre las cepas, indica que han ocurrido muchos eventos mutacionales discretos, algunos de los cuales

reflejan la adquisición de ADN mientras que otros reflejan su reordenamiento.⁵ El origen principal de la resistencia en todo el mundo ha sido la diseminación geográfica de unos pocos clones que al parecer poseen una capacidad especial para colonizar y diseminarse. La diseminación geográfica está facilitada por la presión antibiótica, lo que explica el hecho de que muchos de los clones con colonización diseminada muestren resistencia a antibióticos.⁶

En un estudio realizado por Agudelo CI y cols, en el que se determinó la resistencia antimicrobiana a antibióticos no betalactámicos en aislamientos invasores de 10 países de América latina y el Caribe; se observó al comparar los datos de los años 2000 a 2005; que la mayor proporción de aislamientos resistentes se encontraron en México para Trimetoprim/Sulfametoxazol, Eritromicina y Cloranfenicol. Asimismo, se observó que las frecuencias más altas de multirresistencia se observaron en México (48.5%) y Venezuela (25%). El patrón más frecuente de multirresistencia fue a penicilina, Trimetoprim/Sulfametoxazol y eritromicina, observado en 406 (50.2%) de los aislamientos estudiados.⁷

Existen variaciones entre las distintas ciudades y segmentos de una población general o entre los diversos centros o instituciones de una única ciudad, de manera que la probabilidad real de que un paciente sufra infección por una cepa resistente es muy variable.⁸

Enfermedad neumocócica invasiva

La enfermedad neumocócica invasiva se define como la infección de cualquier sitio anatómico normalmente estéril, lo cual ocurre mayormente en niños menores de 5 años, especialmente aquellos menores de 2 años. Este grupo de edad, es particularmente susceptible de infecciones; en parte como resultado de una respuesta inmunológica inmadura, exposiciones frecuentes y colonización por *Streptococcus pneumoniae*.

Durante los primeros 2 a 3 meses de vida, los lactantes a término tienen cierta protección para infecciones neumocócicas a través de la transferencia pasiva de anticuerpos maternos. De las formas invasivas, la meningitis se observa más comúnmente en niños entre 6 y 18 meses, mientras que la bacteremia ocurre comúnmente entre los 6 y 26 meses de edad.

La mayoría de las infecciones en hueso y articulaciones se observan entre los 3 y 34 meses, mientras que la mayoría de casos de neumonía ocurren entre los 3 y 60 meses de edad.

Los factores que aumentan el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva incluyen condiciones crónicas como inmunodeficiencia adquirida o congénita, virus de inmunodeficiencia humana, asplenia, implantes cocleares o fístula cerebroespinal.⁹

Epidemiología de la enfermedad neumocócica invasiva

La morbilidad y mortalidad asociada con infección neumocócica invasiva es significativa y la prevención de la enfermedad es de importancia en salud pública. Las enfermedades invasivas por neumococo constituyen la principal causa de morbimortalidad en los niños.¹⁰

La incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en Estados Unidos y Europa es de 8-75 casos /100,000 habitantes/año, siendo la incidencia en niños pequeños que residen en países en vías de desarrollo mucho más alta; 100 a 500 casos/100,000 habitantes/año. Entre el 15 a 25 por ciento de los casos de neumonía adquirida en la comunidad son causadas por neumococos, con una tasa de letalidad del 5-7% en pacientes tratados.

El impacto de la enfermedad neumocócica en niños pequeños es de especial importancia en países en vías de desarrollo en comparación con los países desarrollados en donde la enfermedad produce un estimado de 1.2 millones de muertes al año en niños pequeños, especialmente debido a neumonía.¹¹

En un estudio realizado en un hospital en Santiago, Chile en un período de 6 años, se diagnosticaron 157 casos de infección invasiva por neumococo, los cuales se presentaron con una frecuencia similar en ambos sexos; hombres 72 (51.1%), mujeres 69 (48.9%). El principal sitio de aislamiento fue la sangre en 97 casos (68.8%) y el segundo el líquido cefalorraquídeo en 56 casos. Otros sitios fueron líquidos pleural, peritoneal, articular y hueso. Las formas de presentación clínica más frecuente fueron meningitis (39%) y neumonía (36.9%); otras formas de presentación fueron bacteremia, peritonitis, infección ósea o articular, sepsis y celulitis.¹²

En cuanto a la epidemiología en México, desde 1993 el país ha formado parte de la red SIREVA/SIREVA II en la que se analizan las frecuencias de los serotipos aislados en menores a 5 años de edad con enfermedad invasiva antes de la introducción de la PCV7 encontrando que en un 59% correspondían a los serotipos contenidos en la vacuna, observándose un decremento gradual a partir del 2008 (49%), con posterior prevalencia de los serotipos no contenido en la vacuna. Basado en los serotipos predominantes en 2012,

la cobertura ofrecida por PCV7 se aumentó en solo el 4.8% con PCV10 y 49.5% con PCV13, lo cual apoya la decisión de continuar aplicando esta última.

Los estudios realizados en tercer nivel de atención en nuestro país; han demostrado que la enfermedad neumocócica invasiva es la causa principal de meningitis bacteriana y empiema.

La incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en México reportada por la Dirección General de Epidemiología en la población general en el año 2015, fue del 0.02%.

En la edad pediátrica se reportó el mayor número de casos con 5 casos en el grupo de edad de 5-9 años.¹³

Vacunación anti-neumocócica en México

Existen diferentes tipos de vacunas que protegen contra las enfermedades causadas por neumococo. La primera vacuna heptavalente conjugada proteína-polisacárido contra neumococo (PCV 7), la cual ya no se comercializa, protege contra los serotipos 4, 6B, 9V, 18C, 19F y 23 F; posteriormente se desarrolló la vacuna 10-valente que incluye los serotipos 1, 5 y 7F, además de los serotipos de la PCV 7. En México, la introducción de la vacuna heptavalente, fue gradual; en el año 2006 se inició en 58 municipios de nueve estados de la República Mexicana por criterio de alto riesgo de mortalidad infantil y con aplicación masiva en población de 2 a 23 meses de edad; a principios de 2008 la PCV 7 fue incluida en el Programa de Vacunación Universal, con un esquema de dos dosis primarias a los 2 y 4 meses y el refuerzo al año de edad; para abril del 2011 se sustituye de manera gradual la PCV7 por PCV 13 que contiene los serotipos de la PCV7 más 1,3,5, 6 A, 7F y 19 A; que es la que se utiliza en el Programa de Vacunación Universal actualmente en México.¹⁴

En el reporte realizado por el Grupo Interinstitucional para la Vigilancia de Enfermedades Bacterianas Prevenibles por Vacunación en el año 2015; se observó que, a pesar de la introducción de la vacuna conjugada 13-valente (PCV13) que protege contra los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F y que se aplica a la población de menores de 2 años de edad. El serotipo 19 A es el que predomina en todas las edades y es también el que presenta los niveles de resistencia a penicilina y cefotaxima más elevados.¹⁵

JUSTIFICACION

- Considerando que las vacunas protegen únicamente contra los serotipos incluidos en ellas, resulta fundamental la vigilancia epidemiológica de los serotipos capsulares y la susceptibilidad antimicrobiana de los serotipos participantes en infecciones invasoras por este microorganismo.
- Hasta el momento, desconocemos tanto la prevalencia de los serotipos causantes de infección neumocócica invasiva en nuestro hospital así como la presentación clínica, por lo que sería útil conocer para definir la terapia antimicrobiana empírica adecuada.
- De ahí que surge la siguiente:

Pregunta de investigación

1. ¿Cuál es la prevalencia, presentación clínica, serotipos y sensibilidad antimicrobiana de las infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae* en el Hospital de Pediatría CMN SXXI en el período comprendido entre enero del 2012 y diciembre del 2016?

Objetivo

1. Registrar la prevalencia, presentación clínica, serotipos y sensibilidad que se reportan con mayor frecuencia en las infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae* en pacientes hospitalizados en el Hospital de Pediatría CMN SXXI

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Lugar de realización del estudio:** UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social
- **Universo de estudio:** Pacientes con aislamiento microbiológico de *Streptococcus pneumoniae* registrado en el laboratorio de bacteriología

Material y métodos.

Diseño de estudio: Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo conducido de enero del 2012 a diciembre del 2016

Criterios de selección

Inclusión: Todos los pacientes con infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae*, que tengan disponible el resultado de la serotipificación y susceptibilidad antimicrobiana.

Eliminación

- Expediente incompleto de los pacientes en quienes se aislaron cepas de *Streptococcus pneumoniae*

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición o categoría
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	De acuerdo a la edad cronológica a la fecha de infección.	Cuantitativa	-Días -Meses -Años
Género	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.	Se clasificará como femenino o masculino.	Cualitativa	- Femenino - Masculino
Enfermedad subyacente	Padecimiento por el cual se encuentra en vigilancia. Proceso a fase que atraviesa un ser vivo cuando padece una afección que atenta contra su bienestar al modificar su condición de salud.	Presencia o ausencia de enfermedad que incrementa el riesgo para infección invasiva por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cualitativa	-Presencia -Ausencia
Infección no invasiva por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Enfermedad asociada a identificación de <i>Streptococcus pneumoniae</i> de sitios anatómicos no estériles	Cultivo positivo para <i>Streptococcus pneumoniae</i> en una muestra obtenida de secreciones de oído medio, ocular, senos paranasales.	Cualitativa	Otitis media aguda, conjuntivitis y sinusitis.
Infección invasiva por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Enfermedad grave asociada con identificación de <i>Streptococcus pneumoniae</i> de un sitio anatómicos normalmente estériles	Cultivo positivo para <i>Streptococcus pneumoniae</i> en una muestra obtenida de sangre, líquido peritoneal, líquido cefalorraquídeo	Cualitativa	Neumonía, meningococcal, bacteremia/sepsis, artritis, peritonitis.
Bacteremia por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Datos de sepsis asociados a identificación de <i>Streptococcus pneumoniae</i> en sangre	Identificación de <i>Streptococcus pneumoniae</i> en cultivo de sangre	Cualitativa	Presente/ ausente

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición o categoría
Meningitis por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Síndrome meníngeo asociado a crecimiento de <i>Streptococcus pneumoniae</i> en LCR	Identificación de <i>Streptococcus pneumoniae</i> en cultivo de LCR	Cualitativa	Presente/ausente
Neumonía neumocócica	Datos clínicos y radiográficos de infección de vías respiratorias bajas asociada a crecimiento de <i>Streptococcus pneumoniae</i> en líquido pleural	Identificación de <i>Streptococcus pneumoniae</i> en sangre y/o líquido pleural.	Cualitativa	Presente/ausente
Serotipo	Variaciones dentro de una subespecie de microorganismos definido por medio de antisuero contra determinantes antigénicos expresados en su superficie	Determinado mediante la reacción de Quellung con antisuero	Politémica	1,2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10F, 10A, 10B, 10C, 11F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 12F, 12A, 12B, 13, 14, 15F, 15A, 15B, 15C, 16F, 16A, 17F, 17A, 18F, 18A, 18B, 18C, 19A, 19F, 19A, 19B, 19C, 20A, 20B, 21, 22F, 22A, 23F, 25A, 27, 28F, 28A, 29, 31, 32F, 32A, 33F, 33A, 33B, 33C, 33E, 34, 35F, 35A, 35B, 35C, 36, 37, 38, 39, 40, 41F, 41A, 42, 43, 44, 45, 46, 47F, 47A, 48
Sensibilidad antimicrobiana	Capacidad de una cepa bacteriana de ser inhibida <i>in vitro</i> por una concentración antimicrobiana con alta probabilidad de éxito terapéutico	Determinada mediante la aplicación del método de microdilución en caldo expresada en µg/ml	Ordinal	No meningeos: Penicilina S: ≤ 2, I:4, R: ≥ 8, Cefotaxima S: ≤ 1, I:2, R: ≥ 4, Eritromicina: S: ≤ 0.25, I: 0.5, R: ≥ 1, Cloranfenicol S: ≤ 4, R: ≥ 8, Trimetoprim/Sulfametoxazol: ≤ 0.5/9.5, I: 1/19-2/38, R: ≥ 4/76, Vancomicina : S: ≤ 1, Levofloxacino S: ≤ 2, I:4, R: ≥ 8 Meningeos: Penicilina: S: ≤ 0.06, R: ≥ 0.12; Cefotaxima S: ≤ 0.5, I:1, R: ≥ 2

Descripción general del estudio

El estudio se llevó a cabo en la UMAE de Pediatría del Centro Médico Nacional IMSS Siglo XXI en la Ciudad de México. Se trata de un hospital de tercer nivel, con atención a menores de 17 años derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social. El lugar de acción del estudio tuvo lugar en dicho hospital en los servicios de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), Lactantes, Preescolares y Escolares.

La recolección y análisis de la información necesaria para este estudio se realizó de forma retrospectiva.

Se incluyeron los aislamientos microbiológicos bacterianos de *Streptococcus pneumoniae* de muestras obtenidas de pacientes hospitalizados de ambos géneros, en un rango de edad desde el nacimiento hasta los 16 años 11 meses como; hemocultivos, cultivos de líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal, aspirado bronquial y secreción; reportados por el Laboratorio de Microbiología Clínica del hospital en el período comprendido entre el 1 de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2016.

Con respecto a las características de los microorganismos aislados, se recolectó información sobre la tipificación y perfil de sensibilidad reportado por el Laboratorio de Microbiología.

La determinación del serotipo capsular de las cepas de *S. pneumoniae* se realizó mediante la reacción de hinchazón capsular o Quellung, empleando sueros específicos de grupo, tipo y subtipo. La determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) a los antimicrobianos penicilina, cefotaxima, eritromicina, trimetoprim sulfametoxazol (TMP/SMX), cloranfenicol, vancomicina y levofloxacino se realizó por microdilución en caldo, utilizando el control ATCC 49619 siguiendo los lineamientos del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) con los criterios de 2016.¹⁶

Se utilizó una hoja de recolección de datos y se elaboró una base de datos en el programa Excel.

Análisis estadístico: estadística descriptiva con frecuencias simples y porcentajes.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos

Participaron en el estudio; el tutor de tesis (Pediatra Infectólogo adscrito a la jefatura del servicio de Lactantes), co-tutora (Pediatra Infectólogo adscrito al servicio de Infectología y Unidad de Investigación Epidemiológica) y la tesista (Residente del segundo año de la especialidad de Infectología Pediátrica) del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Recursos materiales

En la realización del estudio se utilizaron: lápices, plumas, hojas de recolección de datos, fotocopias, hojas blancas para impresión, computadora, programas de cómputo, impresora y tinta para impresión.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se realizó dentro de las normas establecidas en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos consignados en el título IV del Reglamento en materia de investigación para la salud, en el artículo 17 del título segundo, donde se establece que el presente estudio corresponde a una investigación sin riesgo, ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental y no se realizó intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio. Toda la información se colectó a partir de los expedientes clínicos y resguardó de forma confidencial.

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación del Hospital.

RESULTADOS

Entre enero del 2012 y diciembre del 2016 se obtuvieron 37 aislamientos microbiológicos de *Streptococcus pneumoniae* de estos; 15 (40.5%) correspondieron a infección neumocócica invasiva e incluyeron 8 aislamientos en hemocultivos, 6 en líquido cefalorraquídeo y un cultivo de líquido peritoneal. Se obtuvieron 22 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* de sitios no estériles de los cuales 20 fueron de secreciones respiratorias y 2 cultivos por punción aspiración de heridas quirúrgicas.

Cuadro 1 Características generales de las infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*

Variable	N	%
Edad (meses)		
0 a 6	2	13.3%
7 a 24	2	13.3 %
25 a 60	4	26.6 %
+ 61	5	33.3%
Género		
Masculino	10	66.6%
Femenino	5	33.4%
Sitio de aislamiento		
Hemocultivo	8	53.3%
LCR	6	40 %
Líquido peritoneal	1	6.7%
Diagnóstico		
Meningitis	6	40 %
Bacteriemia	8	53.3%
Peritonitis	1	6.7%
Serotipos		
Incluidos en PCV 13 y PCV7	6	40 %

En cuanto a las características generales de las infecciones invasivas por neumococo, se reportó predominancia en el sexo masculino en un 66.6 % contra un 33.4% en el sexo femenino. El mayor número de las infecciones se presentó en los menores de cinco años.

La presentación clínica de las infecciones invasivas que se observó con mayor frecuencia fue bacteriemia en un 53.3 % seguida de meningitis en un 40% y un caso de peritonitis que correspondió al 6.7%. En este último caso se documentó también bacteriemia.

La frecuencia de aquellos serotipos no incluidos en ninguna vacuna conjugada fue del 60%.

Cuadro 2 Características clínicas de las infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*

	Género	Edad	Fecha	Diagnóstico de base	Presentación clínica	Vacunación previa	Serotipo	Serotipo contenido en vacunas recibida	Tratamiento	Sensible a tratamiento	Complicaciones
1	FEM	1 AÑO	2012	S/D	Meningitis	S/D	19A	N/A	S/D	S/D	S/D
2	MASC	S/D	2012	S/D	Bacteremia	S/D	19A	N/A	S/D	S/D	S/D
3	MASC	4 AÑOS	2012	Falla hepática	Bacteremia	S/D	15C	N/A	S/D	S/D	S/D
4	MASC	3 AÑOS 1 MES	2012	Síndrome de Dandy Walker+ Hidrocefalia secundaria	Meningitis	PCV7 (3 dosis)	19A	No	Cefotaxima / Vancomicina (6 sem)	Si (Cefotaxima intermedio)	Empiema subdural posterior Sobreinfección por <i>Staphylococcus epidermidis</i>
5	MASC	1 AÑOS 7 MESES	2012	S/D	Meningitis	No	19A	N/A	S/D	S/D	S/D
6	FEM	4 AÑOS 7 MESES	2012	Labio y paladar hendido	Bacteremia	No	15B	N/A	Cefotaxima (10 días)	Si	Ninguna
7	MASC	5 AÑOS 7 MESES	2012	S/D	Meningitis	No	23B	N/A	S/D	-	S/D
8	MASC	3 AÑOS 2 MESES	2012	Atresia tricuspídea PO Glenn	Bacteremia	PCV7 (3 dosis)	19A	No	Vancomicina (14 días)	Si	Falla orgánica múltiple
9	FEM	S/D	2014	S/D	Bacteriemia	No	15B	N/A	S/D	S/D	S/D
10	MASC	3 MESES	2016	Sano	Meningitis	Ninguna	15B	N/A	Meropenem/ Vancomicina 6 semanas	Si	Empiema subdural
11	FEM	3 MESES	2016	Atresia de vías biliares	Peritonitis con bacteremia	PCV 13 (1 dosis)	19A	Si	Meropenem/ Vancomicina (8días)	Si	Muerte
12	FEM	9 AÑOS	2016	Hepatitis autoinmune/ Esplenectomizada	Bacteremia	PCV 7	6C	No	Ceftriaxona 10 días	Si	Ninguna
13	MASC	10 AÑOS	2016	Leucemia linfoblástica aguda L1	Bacteremia	No	11A	N/A	Piperacilina/ Vancomicina (4)	Si	Choque séptico/Muerte
14	MASC	12 AÑOS 6 MESES	2016	Malformación de Chiari/Fístula de LCR otogénico	Meningitis	PCV7 (2 dosis)	24F	No	Cefotaxima/Vancomicina 14 días	Si	Ninguno, absceso drenado
15	FEM	5 AÑOS 8 MESES	2016	Leucemia mieloblástica aguda	Bacteremia	PCV7 (3 dosis)	15A	No	Cefotaxima (10 días)	Si	Ninguna

*S/S : Sin sensibilidad, * S/D: Sin datos, *N/A: No aplica

En todos los pacientes con bacteriemia se reportó una enfermedad subyacente; siendo el diagnóstico más frecuente reportado el de Leucemia linfoblástica aguda en dos casos que correspondieron al 13.3%. En cuanto a las complicaciones; se reportó choque séptico como complicación a pesar del tratamiento adecuado en dos de los casos y finalmente muerte; uno de ellos con leucemia linfoblástica aguda y el segundo con atresia de vías biliares.

De los pacientes en los que se documentó meningitis; se reportaron malformaciones congénitas de sistema nervioso central como enfermedad preexistente en el 33% de estos pacientes y de estos un caso presentó empiema subdural con sobreinfección bacteriana como complicación para lo cual recibió tratamiento adecuado y logró curación.

Otras comorbilidades reportadas fueron falla hepática, labio y paladar hendido, atresia tricuspídea y hepatitis autoinmune.

El serotipo de *Streptococcus pneumoniae* aislado en mayor proporción en infección invasiva fue el 19 A seguido del 15B.

Cuadro 3 Frecuencia de serotipos en aislamientos meníngeos de *Streptococcus pneumoniae*

Serotipos	N	%
19 A	3	50%
15 B	1	16%
23 B	1	16%
24 F	1	16%
Total	6	100%

Cuadro 4. Frecuencia de serotipos en aislamientos no meníngeos de *Streptococcus pneumoniae*

Serotipos	N	%
11 A	3	9.6%
15 B	4	13%
15 C	3	9.6%
19 A	9	29%
19 F	1	3%
23 A	1	3%
23 B	1	3%
35 B	5	16%
6 B	1	3%
6 C	1	3%
7 C	1	3%
Total	31	100%

Según su origen (meníngeos y no meníngeos); el serotipo no meníngeo más frecuente correspondió al 19A en un 29%, seguido del 35B y 15B, ambos en un 13% y 16%. En los aislamientos de origen meníngeo, el serotipo predominante el 19 A en un 50%.

Cuadro 5. Sensibilidad antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae* en aislamientos meníngeos y no meníngeos

Aislamientos		Sensible*		Intermedio*		Resistente*	
		N	%	N	%	N	%
Meníngeos (n= 6)	Penicilina	0	0	N/A		6	100%
	Cefotaxima	2	33%	0	0	4	66%
	Vancomicina	6	100%	N/A			
No meníngeos (n=31)	Penicilina	12	38.7%	14	45.1%	5	16.1%
	Cefotaxima	12	38.7%	15	48.3%	4	12.9%
	Vancomicina	31	100%	N/A			
	Eritromicina	10	32.2%	0	0%	21	67.7%
	Cloranfenicol	20	65%	N/A		11	35%
	TMP/SMX	3	9.6%	0		18	58.06%
	Levofloxacino	18	58.06%	3	9.6%	0	

*Criterios CMI CLSI 2016: No meníngeos: Penicilina S: ≤ 2 , I:4, R: ≥ 8 , Cefotaxima S: ≤ 1 , I:2, R: ≥ 4 , Eritromicina: S: ≤ 0.25 , I: 0.5, R: ≥ 1 , Cloranfenicol S: ≤ 4 , R: ≥ 8 , Trimetoprim/Sulfametoxazol: $\leq 0.5/9.5$, I: 1/19-2/38, R: $\geq 4/76$, Vancomicina : S: ≤ 1 , Levofloxacino S: ≤ 2 , I:4, R: ≥ 8 Meníngeos: Penicilina: S: ≤ 0.06 , R: ≥ 0.12 ; Cefotaxima S: ≤ 0.5 , I:1, R: ≥ 2

En cuanto al perfil de sensibilidad de los aislamientos; en los no meníngeos para penicilina se reportaron 12 (38.7%) aislamientos como sensibles, intermedios 14 (45.1%) y resistentes 5 (16.1%). Para cefotaxima 12 (38.7%) sensibles, 15 (48.3%) intermedios y 4(12.9%) fueron resistentes, 28(90.3%) se reportaron sensibles vancomicina y 3 (9.6%) resistentes.

Para los aislamientos de origen meníngeo; el total de serotipos se reportó 100% resistente a penicilina, 66% resistente a cefotaxima y el 100% sensible a Vancomicina siendo el serotipo 19A el que se reportó con mayor resistencia.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio indican que la frecuencia del serotipo 19A es la predominante en enfermedad invasiva por neumococo. En Latinoamérica una revisión sistemática de Castañeda y cols en el período comprendido 1990-2010 mostró que el serotipo 19A ocupó el noveno lugar entre los 20 serotipos más prevalentes; siendo México el sexto lugar en la frecuencia de este serotipo, lo cual contrasta con los resultados de este estudio.¹⁷

Se observó que la infección neumocócica invasiva se presentó de forma predominante en el grupo de menores de 5 años de edad con mayor distribución de los serotipos vacunales en el período pre PCV13 y mayor distribución de los serotipos no vacunales en el período post PCV13. Se observó disminución de los serotipos vacunales a partir del año 2014 y predominaron los serotipos no contenidos en la vacuna 35B y 15B con una notable disminución en la frecuencia del serotipo 19A. En un estudio realizado por Gaviria- Agudelo CL y cols en el que se evaluó el efecto de la vacunación con vacuna 13 valente en el cambio en la distribución de serotipos en infección invasiva en un período comprendido entre 1999-2014 reportó al serotipo 19 A como el predominante previo a la introducción de la vacuna 13 valente y una disminución en la frecuencia del serotipo 19 A en la era post vacunal.¹⁸ Kaplan SL reportó a los serotipos no vacunales 15B, 33F, 22F, 15C 11 y 23 A como los más comunes.¹⁹

Considerando lo anterior, en cuanto a la distribución de serotipos tanto vacunales (PCV 7 y 13) como no vacunales; se observó una disminución significativa en los serotipos vacunales en especial 19 A en la era postvacunal incluso en pacientes a quienes por edad no se esperaba estuvieran protegidos con la vacuna. Este fenómeno podría explicarse como efecto indirecto de protección, secundario a la vacunación en pacientes susceptibles logrando así una disminución en la transmisión a sujetos no vacunados. Carnalla-Barajas MN y cols en México (2000-2014) observaron una disminución en la proporción de serotipos incluidos en vacunas conjugadas así como un decremento gradual anual en la proporción de serotipos causantes de infección neumocócica invasiva incluidos en vacunas conjugadas en adultos de 18 a 49 años, particularmente posterior a la introducción de PCV13 sugiriendo un efecto de protección indirecta vacunal en este grupo de edad.²⁰

Otro aspecto importante observado en este estudio, es la elevada resistencia antimicrobiana a antibióticos betalactámicos en aislamientos no meníngeos. Hicks LA, et al. en período 1998-2004, en un análisis realizado en ocho estados de EU a través del Centro de Prevención y control de Enfermedades, mostraron un incremento de resistencia a penicilina del serotipo 19 A en menos de cinco años en los años postvacunales (74%).

Se observó una elevada resistencia a cefalosporinas en este estudio que se documentó hasta en 12.1% en los aislamientos no meníngeos y en un 66% en aislamientos meníngeos. Particularmente en el serotipo 19A en EU, es el resultado de la selección y diseminación de un complejo clonal (ST 320) que surgió después de la introducción de PCV7. El uso elevado de estos antimicrobianos favorece la selección de estas clonas así como su diseminación lo cual podría explicar este comportamiento.²¹⁻²²

En cuanto a las comorbilidades observadas con mayor frecuencia en infección invasiva por neumococo en este estudio, se encontraron: padecimientos hematológicos, inmunosupresión farmacológica, cardiopatías y malformaciones congénitas de sistema nervioso central, lo cual no coincide con la mayoría de estudios; en los que se incluyen como comorbilidades más frecuentes malignidad, prematuridad, enfermedad renal y asma. Lo anterior probablemente debido a que este estudio fue realizado en una única unidad de atención de tercer nivel que atiende cierto tipo de población y por lo tanto no pueden generalizarse los resultados; lo cual podría constituir una limitación del estudio.

Este estudio tiene varias limitaciones como lo son; el número de muestra reducido que se obtuvo durante el período de estudio, expedientes incompletos así como la falta de disponibilidad de los datos acerca del esquema de vacunación.

Asimismo, es importante señalar que la vigilancia realizada basada en los reportes de laboratorio; que muestran los datos de los pacientes en los que se realizó la identificación microbiológica de neumococo, como ya se mencionó; no representan a la totalidad de la población que pudiera haberse identificado, sin embargo, apoyan a la evaluación de las medidas de control y prevención como la importancia de la adecuada cobertura de vacunación.

CONCLUSIONES

La prevalencia de las infecciones neumocócicas invasivas en este estudio fue elevada (40.5%) y se presentó con mayor frecuencia en el grupo de menos de 5 años, siendo la bacteriemia la presentación clínica más frecuente.

De los aislamientos obtenidos se observó que el serotipo 19 A fue el más frecuente en los primeros dos años del estudio y posteriormente no se registró ninguno.

La sensibilidad a la penicilina de los aislamientos no meníngeos fue de 38.7%, mientras que el 100% de los aislamientos meníngeos se reportaron resistentes.

La resistencia a la cefotaxima en los aislamientos meníngeos se reportó en 66% y todos fueron susceptibles a la vancomicina.

REFERENCIAS

1. Rima HW, Hiba C, Imane M, Farah N, Maysa B, Marwa S, et al. Epidemiologic characteristics, serotypes, and antimicrobial susceptibilities of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in a nationwide surveillance study in Lebanon Vaccine 2012; 30(6) 11-17
2. Echaniz-Avilés G, Soto-Noguerón A, Miranda-Novales G, Carnalla-Barajas N. Streptococcus pneumoniae serotypes identified in Mexican children with invasive disease before and after introduction of PCV7 (1993-2012). Arch Med Res 2015; 46(2): 149-153
3. Solórzano-Santos F, Ortiz-Campo LA, Miranda-Novales MG, Echaniz-Avilés G, Soto-Noguerón A, Guiscafré-Gallardo G. Prevalence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes on nasopharyngeal colonization in children of Mexico City. Salud Pública Mex. 2005; 47(4): 276-81
4. Elain IT, Austrian R, Masure R. Pathogenesis of pneumococcal infection. N Engl J Med 1995; 332:1280-1284
5. Musher DM, Bartlett JG, Doern GV. A fresh look at the definition of susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to beta-lactam antibiotics. Arch Intern Med 2001;161: 2538-44
6. Versalovic J, Kapur V, Mason EO Jr, et al. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains recovered in Houston; Identification and molecular characterization of multiple clones. J Infect Dis.1993;167(4):850-6
7. Agudelo CI, Castañeda E, Corso A, Ragueira M, Cunto Brandileone MC, Pires Brando A. Resistencia a antibióticos no betalactámicos de aislamientos invasores de *Streptococcus pneumoniae* en niños latinoamericanos. Rev Panam Salud Pública 2009; 23(4): 305-313
8. L O'Brien K, Wolfson LJ, P Watt J, Deloria-Knoll M, Mc Call N. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. Lancet 2000; 374: 893-902
9. Soto- Noguerón A, Carnalla-Barajas MN, Solórzano-Santos F, Arredondo-García JL. *Streptococcus pneumoniae* as cause of infection in infants less than 60 days of age: serotypes and antimicrobial susceptibility. Int J Infect Dis 2016; 42 : 69-73
10. Martens P, Westring Worm S, Lungdren B, Bossen-Konradse H, Benfield T. Serotype-specific mortality from invasive *Streptococcus pneumoniae* disease revisited. BMC Infect Dis 2004; 4:21
11. Tan TQ. Pediatric invasive pneumococcal disease in the United States in the era of pneumococcal conjugate vaccines. Clin Microbiol Rev 2012; 25(3): 409-419

12. Lagos R, Muñoz A, San Martín O, Maldonado A, Hormazabal JC. Age and serotype-specific pediatric invasive pneumococcal disease: Insights from systematic surveillance in Santiago, Chile. *J Infect Dis* 2008;198 (12):1809-17
13. Dirección general de Epidemiología: Incidencia de casos nuevos de enfermedad por grupos de edad Estados Unidos Mexicanos 2015 Población General Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2015/incidencia/incidencia_casos_nuevos_enfermedad_grupo_edad.pdf
14. Díaz-Ortega JL, Ferreira-Guerrero E, Trejo-Valdibia B, Téllez-Rojo MM, Ferreyra-Reyes L, Hernández-Serrato M, et al. Cobertura de vacunación en niños y adolescentes en México: esquema completo, incompleto y no vacunación. *Salud Pub Mex* 2013; 55(2): S289-S299
15. GIVEBPVac (Grupo Interinstitucional para la Vigilancia de Enfermedades Bacterianas Prevenibles por Vacunación), 2015. Reporte de serotipos y susceptibilidad antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae* y H. influenza. Disponible en: <https://www.insp.mx/lineas-de-investigacion/medicamentos-en-salud-publica/sireva.html>
16. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Informational Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute Enero 2016. Vol 34 No.1 Disponible en: www.clsi.org
17. Castañeda E, Agudelo C, De Antonio R, Rosselli D, Calderon C, Ortega E. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19 A in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis, 1990-2010. *BMC Infect Dis* 2012;12 12:124
18. Gaviria- Agudelo CL, Jordan-Villegas A, García K, McCracken Jr G. The effect of 13- Valent pneumococcal conjugate vaccine on the serotype distribution and antibiotic resistance profiles in children with invasive pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 1-8
19. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL. Serotype 19 A is the most common serotype causing invasive pneumococcal infections in children. *Pediatrics* 2010; 125:429-36
20. Carnalla-Barajas MN, Soto-Noguerón A, Sánchez-Alemán MA, Solórzano-Santos F, Velázquez-Meza ME, Echániz-Aviles G. Changing trends in serotypes of *S.pneumoniae* isolates causing invasive and non-invasive diseases in unvaccinated population in Mexico (2000-2014). *Int J Infect Dis* 2017; 58:1-7
21. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV 7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis* 2007; 196:1346-1354
22. Pillai DR, Shahinas D, Buzina A, Pollock RA, Lau R, Khairnar K et al. Genome-wide dissection of globally emergent multi-drug resistant serotype 19 A *Streptococcus pneumoniae*. *BMC Genomics* 2009; 10:642

ANEXOS

Hoja de recolección de datos

Prevalencia y presentación clínica de infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae* en pacientes que ameritan atención en un tercer nivel: serotipos y sensibilidad antimicrobiana

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____ EDAD: ___ años ___ meses SEXO: Fem _____ Masc _____

Fecha de aislamiento: _____

Diagnóstico de ingreso: _____ Diagnóstico de egreso: _____

Esquema de vacunación: Completo: Sí: _____ No: _____ ¿Cuáles? _____

Neumocócica conjugada Sí: _____ Tipo de vacuna: _____ No: _____

ANTECEDENTES

Enfermedades subyacentes:

- Sí: _____ ¿Cuál? _____ No: _____

-Asistencia a guardería: Si _____ No _____

-Inmunocompromiso: Si _____ Congénita _____ Adquirida _____ ¿Cuál? _____ No: _____

SIGNOS Y SÍNTOMAS:

SIGNOS: Fiebre: Sí _____ No _____ Tiempo: _____ días Otros: _____

SÍNTOMAS:

Tos: Sí: _____ No: _____

Dificultad respiratoria: Sí: _____ No: _____ Crisis convulsivas: Sí: _____ No: _____ Deterioro neurológico: _____

Otros: _____

ESTUDIOS DE IMAGEN:

Radiografía de tórax: Si _____ Hallazgos _____ No: _____

TAC de cráneo: Si _____ Hallazgos _____ No: _____

TIPOS DE CULTIVO

Hemocultivo: _____ Secreción bronquial: _____

Lavado broncoalveolar: _____

Líquidos: Cefalorraquídeo: _____ ¿Aglutinación? _____ Si _____

No _____

SEROTIPO AISLADO

Contenido en la vacuna: Sí: _____ No: _____

Peritoneal: _____ Punción aspiración: _____

TRATAMIENTO:

Especifique: _____ Tiempo de tratamiento : _____

COMPLICACIONES: _____

Cuadros adicionales

Cuadro 6 Concentración mínima inhibitoria ($\mu\text{g}/\text{mL}$) de los serotipos de aislamientos meníngeos de *Streptococcus pneumoniae*

Caso	Serotipo	Penicilina	Eritromicina	Cloranfenicol	Cefotaxima	Vancomicina	TMP/SMX
1	19A	8	>128	8	2	1	16/304
2	19A	8	>128	8	4	1	32/608
3	23B	0.5	0.125	4	0.25	1	8/152
4	15B	2	>128	4	2	0.5	2/38
5	24F	1	>128	4	0.5	1	32/608
6	19A	4	16	8	4	1	16/304

Cuadro 7. Concentración mínima inhibitoria ($\mu\text{g}/\text{mL}$) de los serotipos de aislamientos no meníngeos de *Streptococcus pneumoniae*

Caso	Serotipo	Sitio de aislamiento	Penicilina	Eritromicina	Cloranfenicol	Cefotaxima	Vancomicina	TMT/SMX	Levofloxacino
1	19 A	HEMOCULTIVO	8	>128	8	4	0.5	16/304	2
2	15 C	HEMOCULTIVO	4	>128	8	4	0.5	32/608	2
3	19 A	BRONQUIAL	4	16	4	2	1	16/304	1
4	15 B	BRONQUIAL	0.06	0.125	4	0.06	1	1/19	2
5	15 B	HEMOCULTIVO PERIFERICO	4	32	4	2	1	16/304	2
6	6 B	BRONQUIAL	4	16	4	2	0.5	16/304	2
7	19 A	SECRECIÓN	8	>128	8	2	0.5	16/604	2
8	19 A	HEMOCULTIVO	4	0.125	4	2	0.5	16/304	2

Prevalencia y presentación clínica de infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*

9	35 B	BRONQUIAL	4	16	4	2	1	16/304	2
10	15 B	BRONQUIAL	2	0.125	2	1	1	32/608	2
11	15 B	HEMOCULTIVO	4	>128	8	1	1	16/304	2
12	35 B	BRONQUIAL	4	0.125	4	2	1	16/304	2
13	35 B	BRONQUIAL	2	0.125	4	2	2	32/608	2
14	11 A	BRONQUIAL	4	>128	8	2	2	32/608	1
15	15 C	BRONQUIAL	4	>16	8	4	1	16/304	4
16	19 F	BRONQUIAL	4	>128	4	2	0.5	32/608	1
17	19 A	LÍQ. PERITONEAL	4	>128	4	2	0.5	16/304	2
18	19 A	BRONCOALVEOLAR	8	>128	4	4	1	16/304	2
19	7 C	TRAQUEAL	0.06	0.125	2	0.06	1	0.5/9.5	2
20	6C	HEMOCULTIVO PERIFÉRICO	1	8	8	0.5	1	16/304	2
21	11 A	HEMOCULTIVO	0.06	0.125	4	0.03	1	16/304	4
22	19 A	BRONQUIAL	8	>128	8	2	1	16/304	2
23	35 B	BRONCOALVEOLAR	0.06	0.25	4	0.06	2	0.5/9.5	2
24	23 B	BRONQUIAL	2	8	4	1	1	16/304	2
25	11 A	BRONQUIAL	4	>128	8	2	1	32/608	2
26	19 A	BRONCOALVEOLAR	2	>128	8	1	1	16/304	1
27	19 A	BRONQUIAL	8	>128	8	2	1	32/608	2
28	31	BRONQUIAL	0.03	0.125		0.03	1	0.25/4.8	2
29	35 B	PUNCIÓN ASPIRACIÓN	2	8	2	1	1	16/304	
30	15 C	PUNCIÓN ASPIRACIÓN	4	32	4	2	1	16/304	1
31	15 A	HEMOCULTIVO	0.03	0.125	4	0.015	1	¿1/19	2

