

11237 194

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GÓMEZ"
PEDIATRÍA MÉDICA

Infecciones Invasoras por Neumococo: Serotipificación y resistencia en
el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", en el periodo de enero
1997- diciembre 2001: .

T E S I S DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

PEDIATRÍA MÉDICA

Presenta

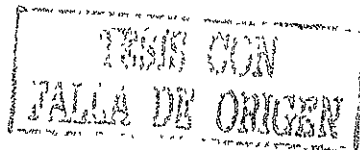
Dra. CLAUDIA DEL CARMEN LOPEZ ENRIQUEZ

TUTOR: Dr. Demóstenes Gómez Barreto. Infectólogo Pediatra.

**COTUTOR: QBP, D en C. Luz Elena Espinosa de los Monteros. Jefe de Depto. de
Bacteriología Intestinal.**

MÉXICO D. F.

2002





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GÓMEZ"
PEDIATRÍA MÉDICA.

"Infecciones Invasoras por Neumococo: Serotipificación y resistencia en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", en el periodo de enero 1997- diciembre 2001"

T E S I S D E P O S G R A D O
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
PEDIATRIA MEDICA

Presenta.

Dra. CLAUDIA DEL CARMEN LOPEZ ENRIQUEZ

Dr. Demófilo Gómez Barreto
TUTOR

Dra. Luz Elena Espinosa de los Monteros
COTUTOR

MÉXICO D. F.

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2002

2002

INDICE

I. Antecedentes: Marco teórico

II. Objetivos

III. Justificación

IV. Material y métodos

V. Definición de variables

VI. Resultados

VII. Discusión

VIII. Conclusiones

IX. Bibliografía

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y mis hermanos, por darme siempre todo su apoyo y su confianza, pero sobre todo por su comprensión en los momentos más difíciles.

A mis amigos, por seguir ahí siempre con una sonrisa y dispuestos a esperar.

A ti Alejandro por todo el amor y el apoyo, por ayudarme a crecer en el camino de la pediatría, por tu complicidad.

A la Clínica 8 de Ensenada, Baja California, por enseñarme que el camino de la pediatría era lo adecuado en mi vida.

A todos aquellos familia, amigos, pareja, maestros, pacientes y compañeros que contribuyeron a que el camino que tan difícil era, fuera llevadero, y que pusieron sonrisa en los labios.

A la infancia por existir y a mis neuronas por recordarla.

I. ANTECEDENTES. MARCO TEORICO.

HISTORIA.

El *Streptococcus pneumoniae*, es desde hace aproximadamente 120 años, una causa importante de morbimortalidad en el mundo en personas de cualquier edad. A pesar de más de un siglo de investigación, siguen oscuros muchos aspectos de la infección neumocócica.

Pasteur y Sternberg, cada uno por su parte, en 1880 y 1881, descubrieron el neumococo, cada uno lo aisló en animales del género *syvilagus*, inyectados con saliva humana. En 1882, Friedlander conformó neumococos en aspirados de pacientes con neumonía, describió la cápsula característica y morfología de la colonia. En 1884, por primera vez se aisló el neumococo en sangre de pacientes con neumonía. En 1890, los investigadores establecieron que el neumococo era la causa más frecuente de neumonía aguda, meningitis y otras infecciones serias. En 1897, Pane, administró suero de animales inmunizados en pacientes con neumonía neumocócica, y fue así como en 1900, se establecieron las bases de la inmunoterapia de la neumonía neumocócica, única alternativa eficaz hasta la llegada de los antibióticos (1).

En 1910, Neufeld y Haendel clasificaron los neumococos en serotipos, basados en el aspecto inflamatorio de la cápsula, la reacción de *quellung*. Después de estos descubrimientos, las investigaciones acerca de infecciones neumocócicas incrementaron y se encontraron diferentes serotipos de neumococos, así como finalmente se originaron importantes descubrimientos con el uso de antisueros y antibióticos para el control de las infecciones neumocócicas.

La llegada de la quimioterapia, primero las sulfonamidas y posteriormente la penicilina, se siguió de una considerable reducción de empleo de antisueros.

En 1930, Francis y Tillet demostraron que la aplicación de polisacáridos en humanos, tenía alto poder inmunogénico.

En 1960, aparecieron los primeros reportes de aislamiento de cepas de Neumococo resistentes a penicilina (2), a partir de entonces, el problema de infección por cepas resistentes, se ha ido incrementando preocupantemente. En los últimos 20 años, el importante incremento en el número de infecciones asociadas a *S. Pneumoniae* así como la gravedad de las mismas y la asociación creciente a resistencia a la penicilina y otros antibióticos, ha convertido a la infección por Neumococo en un problema de Salud Pública endémico, así como en una emergencia epidemiológica, que nos obliga a tomar medidas en la prevención y profilaxis de las mismas.

En 1977 se autorizó el uso de una vacuna antineumococo tetradecavalente, posteriormente en 1983, se autoriza la administración de la vacuna 23-valente. Para 1985, la Academia Americana de Pediatría, recomienda la administración de dicho polisacárido, cuyo único

inconveniente era el de no producir inmunogenicidad en pacientes menores de 23 meses, lo que llevó a la creación de una vacuna de polisacárido conjugada y a partir de febrero de 2000, se recomienda su administración rutinaria a partir de los dos meses de edad, con alta capacidad de disminución de infecciones invasoras asociadas a *S. Pneumonie* (3)

Esto, nos ubica en el momento actual, en el que el problema de infecciones por Neumococo, es un problema de salud grave y endémico, considerado una emergencia epidemiológica y lo más importante, es que tenemos al alcance de en nuestras manos la prevención y profilaxis de las mismas, por lo que es preciso conocer la epidemiología de nuestro país en lo que al momento actual respecta.

GENERALIDADES.

El *Streptococcus pneumoniae* (Neumococo), es el agente bacteriano más frecuentemente asociado a la etiología de infecciones respiratorias como otitis media aguda, sinusitis aguda, nasofaringitis y neumonía de la comunidad, así mismo, la bacteria que con más frecuencia se ha asociado a infecciones invasoras en niños, como bacteremia sin foco evidente, neumonía grave, meningitis bacteriana, conjuntivitis y con menor frecuencia se ha aislado en líquido peritoneal, líquido articular, orina y en secreciones de abscesos supurativos. (4)

Es una bacteria con una patogenicidad considerable, cuya creciente importancia radica en parte en el incremento de su incidencia en infecciones pediátricas y de adultos a partir del descontrolado aumento de cepas resistentes a la penicilina. (5)

La importancia de las infecciones asociadas a Neumococo, no sólo es debida a la frecuencia de las mismas, existen nuevos motivos que nos obligan a revisar las actuales medidas de control de las enfermedades pediátricas asociadas al mismo, entre estos:

- a) Por un lado la rápida diseminación de cepas resistentes y multiresistentes a los antimicrobianos, ha convertido dichas infecciones en una emergencia epidemiológica, la cual se ha incrementado en forma alarmante a nivel mundial (6), lo que ha llevado a sugerir cambios en el tratamiento de la infección neumocócica
- b) Por otra parte, la materialización de la oportunidad de prevención de enfermedades neumocócicas del niño mediante la inmunización activa (7)

El Neumococo es reconocido como uno de los patógenos con mayor impacto global, y quizá uno de los más complejos a estudiar, tanto desde el punto de vista clínico, como epidemiológico. En la práctica médica, se hace presente en un grupo numeroso y heterogéneo de síndromes clínicos que abarcan un espectro amplio de gravedad. El principal obstáculo para su estudio, radica en que las enfermedades causadas por Neumococo corresponden a manifestaciones clínicas sindrómicas (8)

A más de 120 años de su descubrimiento, en los últimos 20 años se ha empezado a dilucidar una parte del problema de salud pública, y aún en el presente, en la mayoría de los casos de infección invasora neumocócica, no se identifica el foco primario (9)

A partir de la administración de vacuna contra *Haemophilus influenzae*, el Neumococo es la bacteria más comúnmente asociado a meningitis bacteriana en lactantes y niños (10)

Las infecciones por Neumococo, son más frecuentes en la población pediátrica menor de 2 años y tienen predisposición étnica por grupos afroamericanos, así como mayor prevalencia en grupos de estrato socioeconómico bajo. Se considera una infección estacional dado que su prevalencia incrementa durante el invierno y la primavera (4). Por otra parte, se sabe que las infecciones virales de tracto respiratorio superior, principalmente asociadas a virus de Influenza, predisponen a la infección por Neumococo (11).

Se ha encontrado que la incidencia y la severidad de la infección por Neumococo incrementa en pacientes con inmunodeficiencias humorales congénitas y adquiridas como, infección por VIH, síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica, Diabetes Mellitus, enfermedad pulmonar crónica, falla cardíaca congestiva, ausencia o disminución de la función esplénica (drepanocitosis, asplenia congénita o quirúrgica), inmunosupresión secundaria a medicamentos como en el caso de pacientes postransplantados, pacientes con manejo crónico basado en esteroides, así como en pacientes con malformaciones congénitas del sistema central o con pérdida de la integridad del esqueleto protector del sistema Nervioso Central, ya sea traumática o secundaria a procedimientos neuroquirúrgicos (3)(12).

Se han identificado aproximadamente 90 serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. La distribución de los serotipos entre las cepas causantes de enfermedad invasora, puede variar a la de las cepas responsables de colonización e infección de las superficies mucosas, tales como otitis, sinusitis y neumonías de mecanismo descendente. Se asocian a infecciones invasoras en la población pediátrica de Estados Unidos los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18 C, 19F y 23 F. Así mismo, se ha documentado que ciertos serotipos son más prevalentes a desarrollar resistencias a la penicilina y otros antibióticos, entre estos el 6B, 9, 13, 9V, 14, 19 A, 19 F y 23 F (3-7)

En tanto en Chile, un país con características epidemiológicas similares a la nuestras, se han realizado estudios en los últimos años, encontrándose 846 casos de enfermedad invasora asociada a infección por Neumococo, de éstas, la mayoría en forma de meningitis y neumonía, si bien en los últimos años se encontró disminución en el número de formas meningéas. Los chilenos, reportan una tasa de letalidad de 8.9%, encontrando que 21% de los casos eran portadores de patología previa.(9)

Por otra parte, estudios realizados en México, reportaron de 1992 a 1993 (5), 120 casos de enfermedad invasora asociada a Neumococo en pacientes pediátricos, con información recolectada en El Hospital Infantil de México "Federico Gómez" y en el Centro Médico Nacional Siglo XXI. De estos la distribución fue la siguiente

Sitios de aislamiento de Neumococo en niños de 0 a 5 años de Junio de 1992 a Diciembre de 1993 en la Ciudad de México.

SITIO DE AISLAMIENTO	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Sangre	37	30.8%
Líquido Cefalorraquídeo	31	25.8%
Líquido Pleural	28	23.3%
Oído Medio	11	9.2%
Tejidos Blandos	6	5.0%
Líquido Peritoneal	3	2.5%
Rodilla	2	1.6%
Abscesos Lumbares	2	1.6%
TOTAL	120	100%

En 14.5% de los casos no se encontró el serotipo asociado, en 20% de los casos se aisló el serotipo 23 F y en el 55.8% restante se encontraron los serotipos 6A, 6B, 14 y 19 A.(5)(12)

Hoy en día, en México, no se dispone de información a nivel general, sin embargo, en el Hospital infantil de México "Federico Gómez, opera un programa de vigilancia epidemiológica y de portadores en relación a las infecciones por *S. Pneumoniae*, dicho programa a reportado recientemente que los serotipos prevalentes en algunas infecciones invasoras y en portadores, son muy similares a los reportados en otros países (Chile, Canadá y Estados Unidos)(12).

La incidencia de infección invasora secundaria a Neumococo es mayor en los primeros 2 años de vida y varía de acuerdo a la localización geográfica y el estrato socioeconómico. El rango de severidad de la infección 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 (12-14)

La mortalidad se ha asociado directamente con la edad, así como, con estado de salud previo a la infección (15)(16)

El incremento creciente de la resistencia a la penicilina y a otros antibióticos, ha dado lugar a la creación de recomendaciones preventivas, entre estas, las vacunas

Las vacunas conjugadas contra *Streptococcus pneumoniae* ofrecen un enorme potencial para superar las estrategias de manejo de infecciones neumocócicas. Desgraciadamente la llegada de la vacuna, sorprende a los países en vías de desarrollo en una situación de desconocimiento de su problemática epidemiológica, lo que hace más difícil adoptar decisiones racionales sobre la utilización de las mismas, por lo que se requieren estudios para conocer la epidemiología local, como los que se están realizando en Nuestro Hospital

BACTERIOLOGIA.

El *Streptococcus pneumoniae*, conocido como Neumococo, es una bacteria lanceolada, que suele aparecer en parejas, o diplococos, no es móvil ni esporulado, se tiñen fácilmente con anilina y son típicamente gram positivos, aunque tienden a convertirse en gram negativos cuando son mantenidos reproduciéndose "in vitro" durante un tiempo prolongado, dado que la integridad de la célula se pierde por autólisis. Son aerobios y anaerobios facultativos y en las preparaciones teñidas en exudados, se observa la presencia de una cápsula que rodea las células (8).

Las colonias de Neumococo en infusión o en agar sangre son típicamente pequeñas, húmedas, translúcidas y granulares, con bordes bien definidos. Son alfa hemolíticos, dando lugar a colonias que son indistinguibles de las de otros estreptococos alfa hemolíticos. Cuando crecen en condiciones de anaerobiosis, pueden producir beta hemólisis (7).

Los Neumococos crecen en una temperatura óptima de 37 grados C. Son sensibles a variaciones del pH, a partir de un óptimo de 7.8, soportando valores comprendidos entre 6.5 y 8.3. Se sabe que son sensibles a desinfectantes y antisépticos, así como a cambios bruscos de temperatura (8).

Dan lugar a fermentación de una gran variedad de azúcares con producción de ácido láctico, por lo que se conocen como hemofermentativos. Son solubles en bilis, propiedad que se utiliza para distinguirlos de otras colonias de estreptococos alfa hemolíticos.

No constituyen un grupo definido dentro de los grupos de Lancefield. Los tipos de Neumococos se distinguen por sus polisacáridos capsulares, inmunológicamente específicos. Denominados como sustancia específica soluble (SSS). Existen dos sistemas distintos de nomenclatura para la asignación de subtipos de neumococo, el Danés y el Norteamericano. La que se utiliza en Estados Unidos asigna números consecutivos a los distintos tipos según el orden en que son descubiertos; en el sistema Danés, 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, y están serológicamente relacionados, pero no son idénticos (8)(18).

Los Neumococos tienen la capacidad de adherirse a las mucosas del tracto respiratorio superior e inferior, mediante un proceso no estático, pudiendo permanecer en el epitelio por semanas, antes de desencadenar respuesta inflamatoria. Con base en lo anterior, es bien conocida la colonización del tracto respiratorio y ello tiene relación con la existencia de una gran proporción de portadores. Se presume que en la población Americana, cada individuo adquiere un serotipo distinto de neumococo una vez por mes (18).

La virulencia de los neumococos, depende directamente de la cápsula de polisacárido que le recubre, y que por ende es su principal factor de virulencia y se encarga entre otras funciones, de protegerle de la fagocitosis. La pérdida de la cápsula da lugar a neumococos susceptibles a la fagocitosis y por lo tanto avirulentos. La estructura del polisacárido

capsular. determina los serotipos específicos y esto se involucra en el la inmunidad presentada por el huésped ante la infección.

En los casos en que se presenta enfermedad sintomática, las bacterias adheridas a las mucosas, se introducen en forma de vacuolas a las células del huésped, a través de endocitosis. Como en el caso de la mayoría de las bacterias, la adherencia del Neumococo, involucra la presencia de proteínas de membrana (19). Se ha propuesto que la conversión de infección o colonización por Neumococo a enfermedad invasora involucra la generación local de factores inflamatorios.

La pared celular del Neumococo cuenta con la presencia de una fosforilcolina en el ácido teicoico y el ácido lipoteicoico, que tiene importancia en las funciones de la bacteria, además de contribuir de manera importante en la respuesta del huésped a la infección, asociándose con inflamación aguda.

La pared celular, el citoplasma y la cápsula del Neumococo, tienen capacidad proinflamatoria; de estos tres, es la pared celular la que tiene una actividad mas específica(8). La bioactividad es influenciada por la estructura de la pared celular y sus componentes, los cuales son capaces de generar una respuesta inmunológica a través de los siguientes mecanismos (8)(18)(20):

I. Acido Teicoico:

- a. Fijación de complemento
- b. Estimulación de proteína C reactiva
- c. Estimulación de CD 4
- d. Activación de receptores del factor activador plaquetario
- e. Inducción de la actividad precoagulante de las células endoteliales
- f. Activación del endotelio, epitelio y leucocitos, a través de producción de interleucinas 1 y 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 vesículas
- d. Citotoxicidad neuronal
- e. Inducción de sueño.

Las características bacteriológicas y morfológicas del Neumococo, le confieren un alto poder como patógeno, y son responsables de la alta tasa de resistencia a los antibióticos beta lactámicos, como parte de los mecanismos de defensa generados por el neumococo (21)

RESISTENCIA:

Desde su utilización por primera vez en 1940, la penicilina ha sido eficaz en el manejo de las infecciones neumocócicas. Hasta 1967 casi todas las cepas eran sensibles a dosis inferiores a 0.05mcg/ml de penicilina. Posteriormente comenzaron a aparecer cepas resistentes a niveles moderados de penicilina, primero en Australia y posteriormente en el resto del Mundo(22)(23). Dichas cepas resistían dosis de penicilina de aproximadamente 1.0mcg/ml o menos, pero era poco frecuente la resistencia a múltiples antibióticos. Hasta este momento aún la mayoría de las infecciones podían tratarse con penicilina, mientras esta se administrara a dosis mayores (11)

En 1977 aparecieron en Sudáfrica cepas de *Streptococcus pneumoniae* que resistían altas dosis de penicilina (2 a 10mcg/ml), estas tenían niveles similares de resistencia a otros beta lactámicos y algunas presentaban resistencias múltiples (24), encontrándose entonces que la resistencia a los antibióticos no se debía a la presencia de beta lactamasas

Actualmente existen varios reportes en la literatura que demuestran el incremento en la incidencia de infecciones invasoras por Neumococo resistente a penicilina (25).

Dado el incremento en el número de Neumococos resistentes, actualmente se recomienda que siempre que se aisle la bacteria en un tejido estéril, se monte sensibilidad para la misma, determinando la concentración mínima inhibitoria (MIC) de penicilina y cefotaxima o ceftriaxona. Para fines prácticos, debido a la severidad de la morbimortalidad asociada a infecciones Estreptococcicas, principalmente invasoras, se definen como microorganismos no susceptibles aquellos que presentan resistencia intermedia o alta

Las definiciones de susceptibilidad o no susceptibilidad de acuerdo a los antibióticos específicamente buscados son (26):

FÁRMACO	Susceptibilidad mcg/ml	Intermedia	Resistente
Penicilina	< 0.06	0.1-2.0	>2.0
Cefotaxima	< 1.0	2.0	>4.0
Ceftriaxona	<1.0	2.0	>4.0

En Estados Unidos, más de 35-40% de bacterias aisladas en cultivos de sitios estériles, tienen sensibilidad intermedia a penicilina y alrededor de 30% son resistentes a la misma. Aproximadamente 50% de las bacterias resistentes a penicilina, presentan resistencia a la cefotaxima y ceftriaxona (6)

En tanto en Canadá el porcentaje de resistencia ha incrementado de 5% a 20% en la última década, encontrándose predominantemente resistencia en el serotipo 23 F (6)

Es importante mencionar, que en un estudio multinacional en América Latina, participando México, Brasil, Chile, Colombia, Argentina y Uruguay, la resistencia global fue de 24 9%, siendo la mayor en México (30)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se efectúa al aislar a la bacteria en tejidos estériles

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 (29).

TRATAMIENTO.

El tratamiento habitual de todas las infecciones por Neumococo usualmente tenía como fármaco de elección primaria a la penicilina, sin embargo, la emergencia de la resistencia bacteriana ha cambiado este concepto. Lo cual a su vez ha permitido identificar varios factores de riesgo. En vista de que la resistencia bacteriana del *Streptococcus pneumoniae* continua y se incrementa, es necesario modificar los diferentes aspectos del tratamiento de acuerdo a dichos cambios. No existe un consenso respecto al manejo de las infecciones invasoras, principalmente aquellas que se presentan en el Sistema Nervioso Central.

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

La presencia de cepas de Neumococo resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, ha complicado aun más, la selección del esquema apropiado de tratamiento, principalmente en aquellas con componente meningoencefálico

Entre los esquemas de tratamiento propuestos, existe la administración de vancomicina y cefotaxima o ceftriaxona en pacientes menores de un mes en quienes se sospecha meningitis, en casos de hipersensibilidad grave a los beta lactámicos, se recomienda la asociación de vancomicina y rifampicina. Posteriormente, en cuanto se aísla el germen, si se encuentra que éste es sensible a penicilina, se continúa manejo con la cefalosporina de tercera generación y se suspende la vancomicina y, en caso de que se encuentre que es resistente, se continua con vancomicina y la cefalosporina de tercera generación

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 mayor número de neumonías en niños, una de las causas principales de meningitis bacteriana, la mayoría de las bacteremias ocultas sin foco infeccioso evidente, así como el agente causal más frecuente en las otitis medias (30) , es obvio que uno de los aspectos más importantes es tener presente la existencia de medidas preventivas y definir las mismas

Ahora es posible la prevención, dada la existencia de dos vacunas de polisacárido, la 23-Valente, cuyo uso se limita dada la poca inmunogenicidad que produce en pacientes menores de 24 meses (30) y la vacuna conjugada, de la cual existen 3 tipos, y en la cual se ha probado hasta un 97% de efectividad (31).

VACUNA DE POLISACARIDO CAPSULAR:

Los anticuerpos generados contra el polisacárido capsular, son elevados y protegen en contra de las infecciones sistémicas en el adulto, una de las limitantes de esta vacuna, es la respuesta inadecuada de anticuerpos para la mayoría de los niños menores de 2 años, la respuesta de los serotipos de la vacuna es anárquica, para algunos hay respuesta y para otros no (32).

Actualmente se dispone de 2 vacunas de polisacáridos capsulares La Pnu-Immune 23 y la Pneumovax, cada una contiene 23 polisacáridos capsulares purificados, de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10 A, 11 A, 12 F, 14, 15B, 17, 18C, 19 A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F (3)(33)

Estos serotipos confieren protección de 85-90% de las infecciones invasivas en adultos Los serotipos 6B, 14,18C, 23 F, 4 y 9V, representan 80% de las infecciones invasivas en niños de Estados Unidos y 60-75% en niños mexicanos (3)(12)(34)

VACUNAS COJUGADAS

La necesidad de ofrecer protección a los pacientes pediátricos menores de 2 años de edad, quienes sufren mayor número de infecciones neumocócicas, justifica la presencia de vacunas conjugadas, las cuales aumentan la inmunogenicidad con el acoplamiento de un acarreador proteico, las proteínas utilizadas han sido el toxoide tetánico (TT) (PncT), toxide diftérico (TD) (PncD), una variante no tóxica de la toxina diftérica (CMR) (Prevenar) y la proteína externa de membrana del meningococo (OMPC) (PncOMPC) (3)(12)(33-35).

Las vacunas conjugadas se han estudiado como monovalentes (6B), pentavalentes (6B, 14, 18C, 19F y 23 F), heptavalente (los mismos mas 4 y 9V), nonavalente (heptavalente mas 1 y 5) y 11-valente (nonavalente mas 3 y 7V)(35)

La vacuna conjugada recomendada es la heptavalente, la más usada es la Prevenar, autorizada el 17 de febrero de 2000 (3), confiere protección para el 88% de los casos de bacteremia, 82% de los casos de meningitis y 71% de las otitis, para los serotipos contenidos (3)(34-35). Se recomienda su administración a los 2, 4 y 6 meses de edad con un mínimo de 6 semanas entre cada dosis y posteriormente una cuarta dosis de los 12 a los 15 meses (3)(30-35).

Los efectos adversos de la vacuna conjugada son fiebre, debilidad y disminución del apetito (32), un pequeño grupo presenta irritabilidad, alteraciones del sueño, rash y diarrea (3)

Aunque ciertamente es halagador disponer de una vacuna tan necesaria, la administración de la misma debe variar en función de los serotipos de cada variación geográfica, lo cual obliga a la realización de estudios epidemiológicos en cada país, y en función del resultado de los mismos, la decisión de administración de esta vacuna o bien de la creación de una nueva con serotipos distintos

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

Se recomienda para pacientes con enfermedad de células falciformes, asplenia congénita o esplenectomizados.

La recomendación es la administración de 125mg de Penicilina V potásica por vía oral, diarios, de los 2 meses a los 2 años y 250mg posteriormente (3)(31)

II.- OBJETIVOS

1. Identificar los serotipos de Neumococo prevalentes en infecciones invasoras en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, en un periodo de 5 años (enero de 1997- diciembre de 2001)
2. Conocer el patrón de resistencia de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* aislados en infecciones invasoras en el Hospital Infantil de México, “Federico Gómez” de enero de 1997 a diciembre 2002.
3. Relacionar los serotipos de *S pneumoniae*, aislados en infecciones invasoras en el Hospital Infantil de México, de enero de 1997 a diciembre de 2002, con el cuadro clínico, el patrón de resistencia y la morbimortalidad

III.- JUSTIFICACIÓN

No existen estudios en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” en los que se analice el aislamiento de los distintos serotipos de Neumococo en tejidos específicos, y se correlacione a los mismos con las características clínicas, antecedentes, terapéutica administrada y secuelas secundarias. Por lo cual este estudio tendrá utilidad en la obtención de una idea objetiva de la frecuencia de formas invasoras de Neumococo en el Hospital, además de el éxito o falla de los esquemas de tratamiento utilizados, con lo cual será posible establecer pautas para futuros criterios terapéuticos y pronósticos en nuestra población pediátrica.

Por otra parte, el advenimiento de las vacunas conjugadas de *S pneumoniae*, ofrece un gran potencial para superar las estrategias de manejo en infecciones neumocócicas, por lo que es necesario conocer la epidemiología de las infecciones asociadas a Neumococo en nuestra población, para garantizar la utilización racional de la misma.

IV . MATERIAL Y METODO

Se trata de un estudio retrolectivo y descriptivo, con una revisión de expedientes de todos los aislamientos de formas invasoras de Neumococo en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, en el periodo comprendido entre enero de 1997 a diciembre del 2001

Se realizará revisión a través de una hoja de recolección de datos, en la cual se concentrarán las variables para el estudio, las cuales son: edad, sexo, antecedente de asistencia a guardería, atopia, tabaquismo en el hogar, estado nutricional, estado nosológico previo, antecedente de infección por Neumococo, utilización previa de agentes antimicrobianos, sitio de aislamiento de Neumococo (uno ó más), serotipo de Neumococo aislado, sintomatología al diagnostico, días de evolución, tratamiento actual administrado, respuesta al tratamiento (sensibilidad antimicrobiana, falla al tratamiento, cambio de esquema) y secuelas secundarias

Se incluirá a todos los pacientes en los que se aisló Neumococo a partir un periodo comprendido entre enero de 1997 y diciembre de 2001, en líquido o tejido estéril asociado a una infección invasora entre estos se encuentra aislamiento en. líquido cefalorraquídeo, sangre, líquido pleural, líquido peritoneal, secreción articular y y cultivos de sangre obtenida de catéter.

Se aisló *Streptococcus pneumoniae* en 130 pacientes de enero de 1997 a diciembre de 2001, de estos 44 en sangre, 40 en líquido cefalorraquídeo, 13 en líquido pleural, 4 en líquido peritoneal, 1 en articulación y sangre y 29 broncoaspirados. De estos se excluyeron 66 pacientes, por no contar con los criterios de inclusión completos

Se excluyó a aquellos pacientes en que no se contó con registro adecuado o bien con expediente completo Se excluyó a todos aquellos pacientes que no completaron tratamiento y/o seguimiento en el Hospital Infantil de México. debido a que fueron trasladados a otra Institución o bien egresados de mancia voluntaria Se excluyó a los pacientes con registros duplicados, 1 para el servicio de Urgencias y 1 para el de

Hospitalización Se excluyó a todos los pacientes con problemas administrativos en número de expediente que hicieran posible información clínica poco fidedigna

Así mismo, los aislamientos de tejidos estériles que no se consideran como infecciones invasoras, tales como oído medio, secreción conjuntival, abscesos, heridas quirúrgicas, o bien en los que el aislamiento no se realizó con técnica adecuada como toma de broncoaspirado pulmonar sin técnica estéril o con sonda de doble lumen

Se revisarán antecedentes del paciente que pudieran asociarse con la presencia de Neumococo invasor, entre estos sexo, edad, antecedentes de atopia y asistencia a guardería, condición nutricional, infección previa por Neumococo y estado nosológico previo

Se revisará la asociación que pudiera existir entre los distintos serotipos de Neumococo y los sitios específicos de aislamiento.

Se analizará la relación existente entre las formas invasoras de Neumococo y serotipos específicos del mismo

El tratamiento se revisará de acuerdo al antecedente de administración previa de antibiótico, así como esquema administrado al momento del diagnóstico, sensibilidad de la bacteria aislada, serotipo de la misma, respuesta al tratamiento y necesidad de cambio del mismo

Se revisará el pronóstico de acuerdo al éxito terapéutico, sobre vida y secuelas secundarias

V. DEFINICION DE VARIABLES

Edad Expresada en años con meses al momento del diagnóstico

Género Expresado como masculino y femenino

Antecedente de asistencia a guardería: Expresado como positivo o negativo

Antecedente de atopía: Expresado como presente y de que tipo o como ausente

Estado nosológico previo: Expresado como ausencia o presencia y tipo de enfermedad de base previa.

Sitio de aislamiento de Neumococo: Localización del tejido en que se realizó el aislamiento

Serotipo de Neumococo aislado: Expresado como serotipo específico aislado, de acuerdo a la nomenclatura mundial.

Antecedente de administración previa de antibióticos: Expresada como ausente o presente, en este caso cuantos y cuáles .

Tratamiento: Expresando el tipo o tipos específicos de antibióticos, administrados al momento del diagnóstico.

Sensibilidad antimicrobiana: Expresado como resistente, con sensibilidad intermedia o sensible a antibióticos específicos.

Secuelas: Expresada como ausentes o presentes y cuales

Estado actual:

Vivo sin secuelas: Vivo y sin secuelas secundarias a la infección por Pneumococo

Vivo con secuelas: Vivo y con secuelas secundarias a la infección por Pneumococo

Muerto: Finado secundario a infección por Pneumococo

VI. RESULTADOS

1.- Aislamientos de Neumococo en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” de enero de 1997 a diciembre de 2001.

SITIO DE AISLAMIENTO	NÚMERO DE CASOS
Bacteremias	44
Meningitis	40
Neumonía	13
Peritonitis	4
Otitis	23
Infecciones de herida quirúrgica	10
Conjuntivitis	7
Mastoiditis	4
Abscesos	4
Artritis	4
Orina	2
Broncoaspirado	29
TOTAL	184

Aislamientos de formas invasoras de Neumococo en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, de enero de 1997 a diciembre 2002.

SITIO DE AISLAMIENTO	NÚMERO DE CASOS
Bacteremias	44
Meningitis	40
Neumonías	13
Peritonitis	4
Articulación/sangre	1
Broncoaspirados	29
TOTAL	131

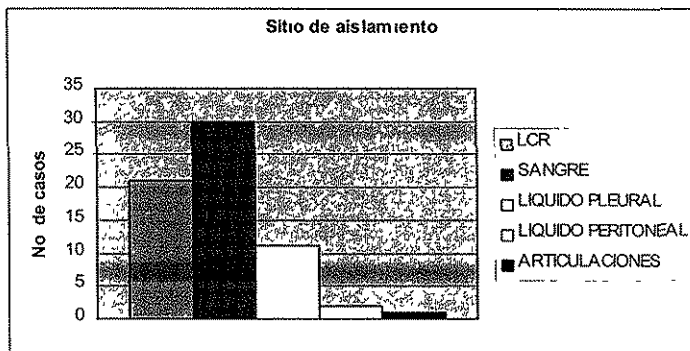
⁴66 eliminadas por no cumplir con los criterios de inclusión 29 aislamientos en broncoaspirado y los 36 restantes, por haber sido trasladados o dado que no se contaba con el expediente clínico completo

2.- Aislamiento de Infecciones Invasoras por Neumococo en el Hospital Infantil de Mexico "Federico Gómez" De enero de 1997 a diciembre de 2001.

A - Sitio de Aislamiento

AISLAMIENTO	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
LCR	21	32.3%
SANGRE	30	46.1%
LIQUIDO PLEURAL	11	16.9%
LIQUIDO PERITONEAL	2	3.1%
ARTICULACION/SANGRE	1	1.5%
TOTAL	65	100%

*LCR: Líquido cefalorraquídeo



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

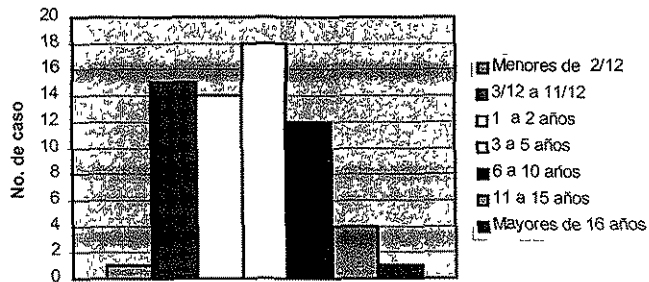
B - Distribución según género

GENERO	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Femenino	18	27.7%
Masculino	47	72.3%
Total	65	100%

C.- Distribución según grupo etareo:

EDAD	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Menores de 2/12	1	1.5%
3/12 a 11/12	15	23.1%
1 a 2 años	14	21.5%
3 a 5 años	18	27.7%
6 a 10 años	12	18.5%
11 a 15 años	4	2.5%
Mayores de 16 años	1	1.5%
TOTAL	65	100%

Distribución según grupo etareo



TRABAJO CON
FALLA DE OPTICION

EDAD	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
MENORES DE 2 AÑOS	30	46.2%
MAYORES DE 2 AÑOS	35	53.8%
TOTAL	65	100%

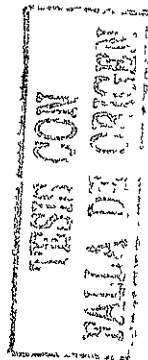
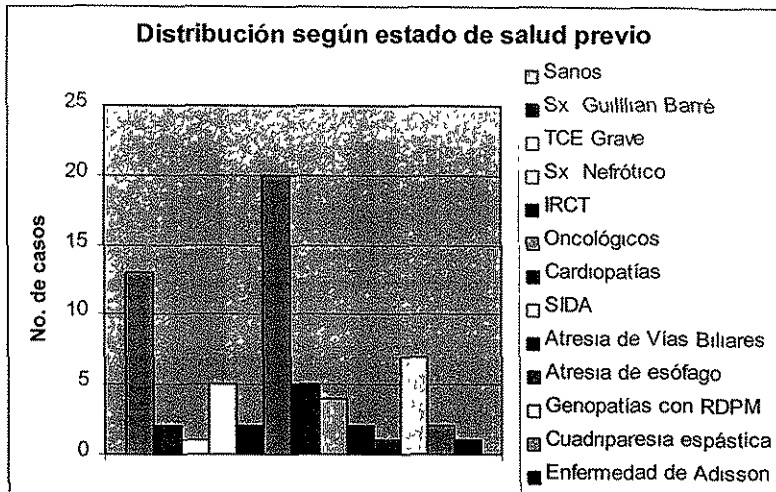
D - Estado de Salud previo:

ESTADO DE SALUD PREVIO	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
PREVIAMENTE SANOS	16	24.6%
CON PATOLOGÍA PREVIA	49	75.6%
TOTAL	65	100%

D II Distribución según estado de Salud previo

ESTADO DE SALUD PREVIO	No. CASOS	PORCENTAJE
Sanos	13	20%
Sx. Guillian Barré	2	3.0%
TCE Grave	1	1.5%
Sx. Nefrótico	5	7.5%
IRCT	2	3.0%
Oncológicos	20	30.8%
Cardiopatías	5	7.5%
SIDA	4	6.2%
Atresia de Vías Biliares	2	3.0%
Atresia de esófago	1	1.5%
Genopatías con RDPM	7	10.7%
Cuadriparesia espástica	2	3.0%
Enfermedad de Adisson	1	1.5%
TOTAL	65	100%

† TCE Traumatismo Craneoencefálico IRCT Insuficiencia renal crónica Terminal SIDA Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
RDPM Retraso del Desarrollo Psicomotor



E.- Distribución de acuerdo a Estado nutricional previo

ESTADO NUTRICIONAL	No. CASOS	PORCENTAJE
Eutróficos	34	52-3%
Desnutricion de 1er grado	10	15 4%
Desnutricion de 2º grado	11	16 9%
Desnutrición de 3er grado	10	15 4%
TOTAL	65	100%

* Grado de desnutricion de acuerdo a Clasificacion de Federico Gomez

F - Antecedente de Asistencia a la Guarderia

ASISTENCIA A LA GUARDERIA	No. CASOS	PORCENTAJE
Positiva	1	1 5%
Negativa	64	98 5%
TOTAL	65	100%

G - Antecedente atópico.

ATOPIAS	No. CASOS	PORCENTAJE
Asma	3	4.5%
Alergia a la Penicilina	1	1.5%
Negadas	61	94%
TOTAL	65	100%

H.- Antecedente de Tabaquismo

TABAQUISMO	No. CASOS	PORCENTAJE
Positivo	38	58.5%
Negativo	27	41.5%
TOTAL	65	100%

I.- Antecedente de Infección previa por Neumococo documentada con cultivos:

INFECCIÓN PREVIA POR NEUMOCOCO	No. CASOS	PORCENTAJE
Positiva	2	3.0%
Negativa	63	97%
TOTAL	65	100%

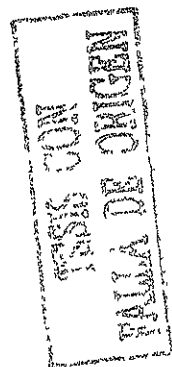
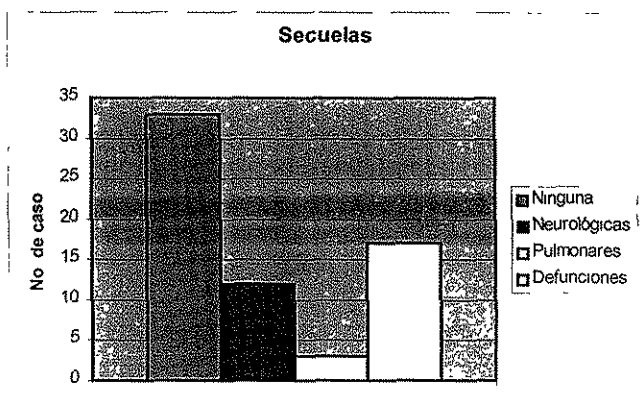
* Las 2 infecciones previas por Neumococo, documentadas en paciente con Leucemia no linfoblástica aguda 1 y una neumonía y la otra, una peritonitis primaria en un paciente con Sx Nefrótico

J - Antecedente de Antibioticoterapia previa

ANTIBIÓTICOS PREVIOS	No. CASOS	PORCENTAJE
Positivo	44	67.6%
Negativo	21	32.4%
TOTAL	65	100%

K - Secuelas

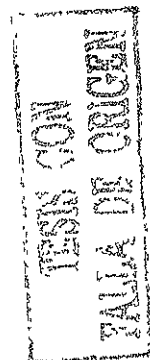
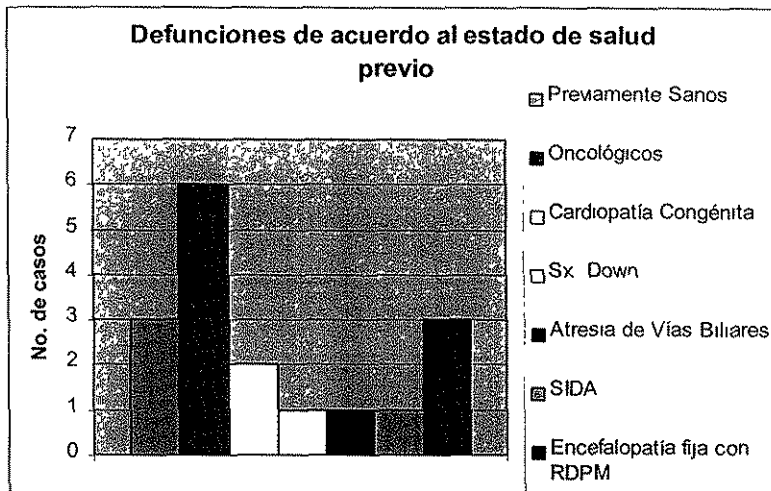
SECUELAS	No. CASOS	PORCENTAJE
Ninguna	33	50.8%
Neurológicas	12	18.4%
Pulmonares	3	4.5%
Defunciones	17	26.1%
TOTAL	65	100%



K 1 - DEFUNCIONES Estado de salud previo a la Infección por Neumococo

ESTADO DE SALUD PREVIO	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Previamente Sanos	3	17.6%
Oncológicos	6	35.2%
Cardiopatía Congénita	2	11.8%
Sx Down	1	5.9%
Atresia de Vías Biliares	1	5.9%
SIDA	1	5.9%
Encefalopatía fija con RDPM	3	17.6%
TOTAL	17	100%

*SIDA Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida RDPM Retraso del Desarrollo Psicomotor



K2 - DEFUNCIONES: Estado Nutricional en pacientes que murieron:

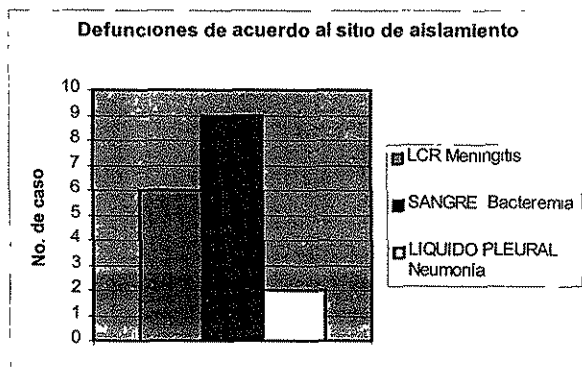
ESTADO NUTRICIONAL	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Eutróficos	8	5.9%
Denutrición de 1er grado	1	5.9%
Desnutrición de 2º grado	2	11.7%
Desnutrición de 3er grado	6	35.3%
TOTAL	17	100%

K3 - DEFUNCIONES Edades de pacientes que murieron

EDAD	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
< 2/12	1	5.9%
3/12 a 11/12	3	17.6%
1 a 2 años	6	35.3%
3 a 5 años	1	5.9%
6 a 10 años	4	23.5%
11 a 15 años	2	11.8%
> 16 años	0	0%
TOTAL	17	100%

K4 - DEFUNCIONES: Sitio de Aislamiento en pacientes que murieron

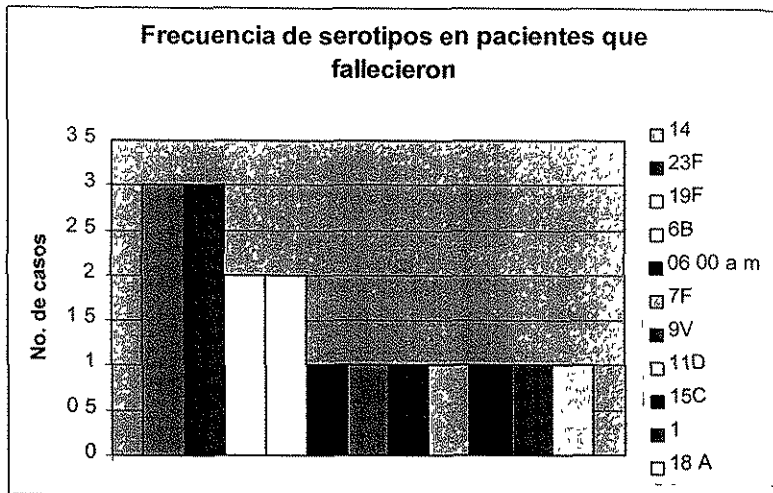
SITIO DE AISLAMIENTO	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
LCR Meningitis	6	35.3%
SANGRE Bacteremia	9	52.9%
LIQUIDO PLEURAL Neumonía	2	11.8%
TOTAL	17	100%



K5 - DEFUNCIONES: Serotipos de Neumococo aislados en pacientes que murieron.

SEROTIPO AISLADO	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
14	3	17.6%
23F	3	17.6%
19F	2	11.8%
6B	2	11.8%
6 A	1	5.9%
7F	1	5.9%
9V	1	5.9%
11D	1	5.9%
15C	1	5.9%
1	1	5.9%
18 A	1	5.9%
TOTAL	17	100%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



K6.- DEFUNCIONES: Sensibilidad a Penicilina y Cefotaxima de Serotipos aislados en pacientes que murieron.

SENSIBILIDAD A PENICILINA

SENSIBILIDAD A PENICILINA	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAE
Sensible (S)	9	52.9%
Sensibilidad Intermedia (I)	7	41.2%
Resistente (R)	1	5.9%
TOTAL	17	100%

SENSIBILIDAD A CEFOTAXIMA

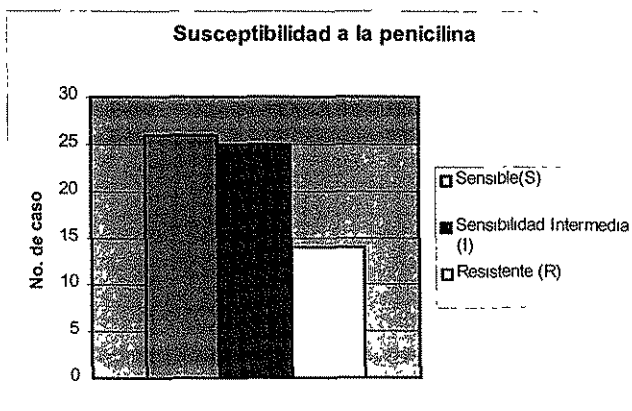
SENSIBILIDAD A CEFOTAXIMA	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Sensible (S)	13	74.5%
Sensibilidad Intermedia (I)	2	11.8%
Resistente (R)	2	11.8%
TOTAL	17	100%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

L . RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

L 1 - SUSCEPTIBILIDAD A PENICILINA

SENSIBILIDAD	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Sensible(S)	26	40%
Sensibilidad Intermedia (I)	25	38 5%
Resistente (R)	14	21 5%
TOTAL	65	100%



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

L 2 - SUSCEPTIBILIDAD A CEFUROXIME

SENSIBILIDAD	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Sensible(S)	31	47 6%
Sensibilidad Intermedia (I)	17	26 2%
Resistente (R)	17	26 2%
TOTAL	65	100%

L 3 - SUSCEPTIBILIDAD A CEFOTAXIMA

SENSIBILIDAD	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Sensible(S)	50	76 9%
Sensibilidad Intermedia (I)	8	12 3%
Resistente (R)	7	10 8%
TOTAL	65	100%

L 4 -SUSCEPTIBILIDAD A AMOXICILINA/CLAVULANATO.

SENSIBILIDAD	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Sensible(S)	48	73 8%
Sensibilidad Intermedia (I)	7	10 8%
Resistente (R)	10	15 4%
TOTAL	65	100%

L II.- SEROTIPOS RESISTENTES A PENICILINA

SEROTIPO AISLADO	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
23F	7	50%
19F	6	42 5%
9V	1	7 5%
TOTAL	14	100%

L III - SEROTIPOS CON SENSIBILIDAD INTERMEDIA A PENICILINA

SEROTIPO AISLADO	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
23F	4	16%
14	3	12%
6 A	3	12%
9V	3	12%
6 B	2	8%
15	2	8%
19 A	2	8%
7 F	1	4%
16	1	4%
15C	1	4%
11D	1	4%
19F	1	4%
9 A	1	4%
TOTAL	25	100%

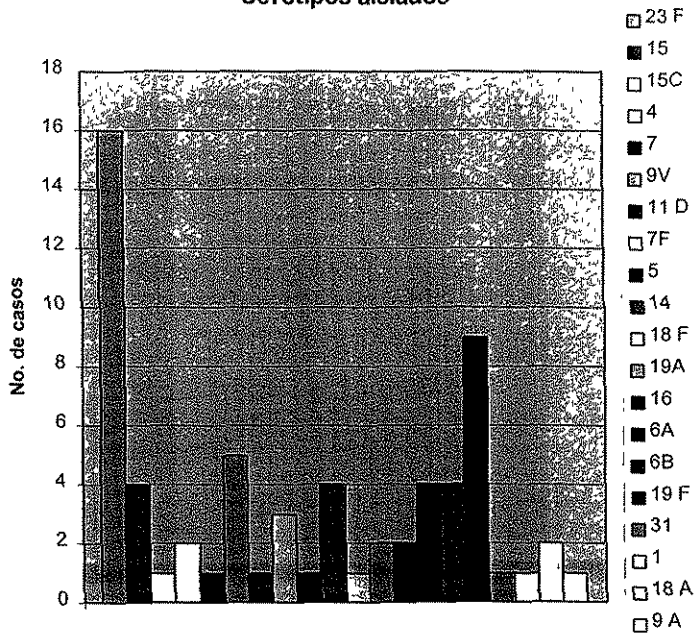
LIV - SEROTIPOS SENSIBLES A PENICILINA.

SEROTIPO AISLADO	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
23F	5	19.2%
7F	2	7.7%
5	2	7.7%
6B	2	7.7%
4	2	7.7%
19F	2	7.7%
18 A	2	7.7%
15	1	3.8%
7	1	3.8%
14	1	3.8%
6A	1	3.8%
18 F	1	3.8%
16	1	3.8%
9V	1	3.8%
31	1	3.8%
1	1	3.8%
TOTAL	26	100%

M.- SEROTIPOS AISLADOS

SEROTIPO	CASOS	PORCENTAJE
23 F	16	24.6%
15	4	6.2%
15C	1	1.5%
4	2	3.0%
7	1	1.5%
9V	5	7.7%
11 D	1	1.5%
7F	3	4.5%
5	1	1.5%
14	4	6.2%
18 F	1	1.5%
19A	2	3.0%
16	2	3.0%
6A	4	6.2%
6B	4	6.2%
19 F	9	13.8%
31	1	1.5%
1	1	1.5%
18 A	2	3.0%
9 A	1	1.5%
TOTAL	65	100%

Serotipos aislados



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Síndromes clínicos de enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* en niños del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" de enero de 1997 a diciembre 2001.

EDAD	MENINGITIS	NEUMONIA	PERITONITIS	BACTEREMIA	ARTRITIS	TOTAL
< dc 2/12	0	0	0	1	0	1
3 a 11/12	6	2	0	7	0	15
1-2años	7	3	0	4	0	14
3-5años	6	4	0	7	1	18
6-10años	1	2	1	8	0	12
11-15años	1	0	0	3	0	4
>16 años	0	0	1	0	0	1
TOTAL	21	11	2	30	1	65

VII. DISCUSIÓN.

El presente estudio demuestra que como en la literatura internacional, en el Hospital Infantil de México, las infecciones invasoras por *Streptococcus pneumoniae*, son una causa significativa de morbimortalidad. Se aisló *Streptococcus pneumoniae* en 184 pacientes a lo largo de 5 años, de enero de 1997 a diciembre de 2001, de estos se excluyó a 66 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión, 29 por tratarse de aislamientos en broncoaspirados no tomados con la técnica estéril adecuada, 12 por haber sido trasladados a un Hospital de Segundo nivel a completar tratamiento una vez establecido el diagnóstico y los 25 restantes, por no contar con expediente completo o con información completa en el mismo, sin embargo, estos 184 aislamientos, no incluidos en este estudio, nos han dado información epidemiológica importante, que será motivo de publicaciones posteriores.

Se estudiaron 65 casos con aislamientos positivos para *Streptococcus pneumoniae*. Del total de casos, 30 (46.1%) correspondieron a bacteremias, 21 (32.3%) a meningitis, 11 (16.9%) a neumonías, 2 (3.1%) a peritonitis y 1 (1.5%) a artritis con bacteremia.

Como en reportes previos en la literatura, se encontró preponderancia de infecciones por Neumococo en pacientes del sexo masculino, encontrando que 47 pacientes (72.3%), fueron del sexo masculino.

La edad de distribución no fue como en la mayoría de los estudios, en nuestro estudio, se encontró que 30 pacientes (46.2%), eran menores de 2 años, cuando en la mayoría de las series estudiadas, se reporta preponderancia en pacientes menores de 2 años, llegando a ser hasta del 75%.

Lo anterior puede explicarse dado que la población en el Hospital Infantil de México, en su mayoría tiene un estado patológico de base, lo que incrementa la incidencia de infecciones invasoras por Neumococo en pacientes mayores de 2 años. Así pues, se encontró que solo 16 pacientes (24.6%) eran previamente sanos y los 49 restantes (75.6%) tenían una alteración patológica de base. De entre estas últimas, la mayoría condicionando alteraciones inmunológicas en el paciente. Las patologías de base encontradas fueron: 20 (30.8%) pacientes oncológicos (6 con tumores sólidos y 14 con leucemia no linfoblástica aguda), 7 pacientes con alteraciones renales (5 (7.5%) con Síndrome Nefrótico y 2 (3.0%) con Insuficiencia Renal Crónica Terminal), 5 (7.5%) pacientes con cardiopatía congénita, 4 (6.2%) con SIDA, 2 (3.0%) con Atresia de Vías biliares, 7 (10.7%) con genopatías que condicionan Retraso del Desarrollo Psicomotor, 2 (3.0%) con cuadriparesia espástica, 1 (1.5%) con Atresia de esófago y 1 más (1.5%) con Enfermedad de Addison.

No se encontró mayor preponderancia de infecciones invasoras en pacientes con alteraciones del Estado nutricional, encontrando que 34 pacientes (52.3%) eran eutróficos antes de la infección por Neumococo, es decir que este último no tiene relación con la predisposición a infecciones neumocócicas, sino que lo que tiene una relación muy importante con lo mismo es el estado de salud previo.

Se encontró que 44 de los pacientes estudiados (67.6%), habían recibido esquemas antibióticos previos al diagnóstico de la infección por Neumococo, de estos, se habían administrado cefalosporinas de primera y segunda generación, penicilina y amoxicilina

Aproximadamente la mitad de los pacientes estudiados a lo largo de los 5 años, no presentaron secuelas de la infección neumocócica, 33 (50.8%) se encontraron sin secuelas secundarias a la infección y 32 (49.2%) con secuelas secundarias a la misma, de estas secuelas, 12 pacientes (18.4%) presentaron secuelas neurológicas, 10 de ellos con diagnóstico de meningitis y los 2 restantes con encefalopatía fija de base, 3 pacientes (4.5%) presentaron secuelas pulmonares (ambos postoperados de decorticación, por neumonía complicada con derrame pleural tabicado) y 17 pacientes (26.1%) murieron a consecuencia de la infección por Neumococo.

Se encontró relación de la defunción con el estado de salud previo, así pues, de los 17 pacientes que murieron, únicamente 3 (4.5%) eran previamente sanos y los 14 restantes tenían una alteración de base, 6 (35.2%) eran oncológicos, 2 (3.0%) con cardiopatía congénita, 3 (4.5%) con encefalopatía fija, y 1 (1.5%) para cada uno de los siguientes padecimientos Sx de Down, Atresia de Vías biliares y SIDA. Así pues, la mayoría de los pacientes que murieron, tenían una alteración patológica de base que probablemente predisponía la muerte de los mismos

La mayoría de los pacientes que murieron, eran menores de 2 años, lo cual demuestra que la mortalidad se relaciona también con la edad y con la poca capacidad de respuesta a las infecciones en pacientes menores de 2 años, de los 17 pacientes estudiados, 10 (58.8%) eran menores de 2 años

En cuanto al sitio de aislamiento, en la mayoría de los pacientes que murieron el aislamiento se realizó en sangre, con cuadro clínico de bacteremia sin foco infeccioso evidente, de los 17, 9 (52.9%) tenían bacteremia, 6 (35.3%) meningitis y 2 (3.0%) neumonía. Lo anterior señala que los índices de aislamiento son mayores para bacteremia y meningitis, y menores en neumonía, lo cual concuerda con los índices de aislamiento reportados en la literatura mundial.

Los serotipos mas asociados a mortalidad fueron el 14 y el 23 F, responsables de 35.2% de los casos de defunción de infecciones invasoras, seguidos del 19 F y el 6 B, encontrando que entre estos últimos cuatro serotipos, eran responsables de 58.8% de la mortalidad datos que concuerdan con lo reportado en estudios de otros países

De acuerdo con la literatura, la mortalidad se relacionó directamente con el estado de salud previo y no con la virulencia del serotipo o con la resistencia a penicilina o cefotaxima del mismo, así pues, de los 17 pacientes que murieron, en 9 pacientes (52.9%), se encontraron cepas sensibles a penicilina en 7 (41.2%), con sensibilidad intermedia, y solo en 1 caso (5.9%) resistentes a penicilina. En lo que respecta a la cefotaxima en 13 pacientes (74.5%) se encontraron cepas sensibles, y en el 8% (2 pacientes) sensibilidad intermedia y en el mismo porcentaje resistencia

ESTA TAPA NO CAERÁ
DE LA BIBLIOTECA

En lo que se refiere a la sensibilidad a la penicilina del total de 65 pacientes, en 26 aislamientos (40%) se encontraron cepas sensibles a penicilina, en 25 (38.5%) sensibilidad intermedia y en 14 (21.5%) resistencia

Para cefotaxima, se encontraron 50 cepas (76.9) sensibles. 8 cepas (12.3%) con sensibilidad intermedia y 7 (10.8%) resistentes

Con lo anterior, tenemos que, como está sucediendo en otros países, los datos de resistencia ya son alarmantes lo que da lugar a cambios en la perspectiva de las recomendaciones terapéuticas.

Las cepas resistentes fueron en 50% de los casos 23 F, 42.5% 19 F y 7.5% 9V, así pues, tenemos que entre el serotipo 23 F y 19 F, se encuentran 92.55 de las cepas resistentes en pacientes del Hospital Infantil de México, ambos serotipos que se encuentran en la vacuna heptavalente.

Por último, del total de 65 pacientes 24.6% se asociaron a infección por Serotipo 23 F, 13.8% a 19F, 7.7% a serotipo 9V, 6.2% a cada uno de los serotipos 15, 14, 6 A y 6B, 4.5% a serotipo 7F, 3% a serotipos 4, 19 A, 16 y 18 A, y 1.5% a serotipos 15 C, 7, 11 D, 5, 18 F, 31, 1 y 9 A.

Así pues, la vulnerabilidad de pacientes pediátricos con enfermedades invasoras, tiene implicación importante en un esquema de vacunación preventivo. De los serotipos más frecuentemente encontrados en el Hospital Infantil de México, 5 se encuentran como parte de la vacuna heptavalente

VIII.- CONCLUSIONES

En el presente estudio, podemos ver que las formas invasoras de *Streptococcus pneumoniae* continúan siendo un problema importante de morbimortalidad, a pesar de que en Nuestro País hay poca información al respecto, debido a que hasta el momento, no es una enfermedad de reporte epidemiológico obligatorio, por lo que es recomendable que se inicie a nivel nacional, un programa de vigilancia epidemiológica y así podremos conocer la magnitud real del problema en Nuestro País, y en función de los resultados, tomar las medidas más adecuadas.

En nuestro trabajo, concluimos que los serotipos mas frecuentemente asociados a infecciones neumocócicas invasoras, fueron en orden decreciente el 23F, 19F, 9V, 15, 14, 6 A, 6B, 7F, 4, 19 A, 16 y 18 A, lo que concuerda con la información internacionalmente reportada. De estos, 5 forman parte e la vacuna heptavalente conjugada actualmente aceptada, por lo que se sugiere la aplicación de la misma, sin embargo, es recomendable la obtención de información a nivel nacional para la sistematización de la aplicación de la vacuna en poblaciones de alto riesgo, principalmente menores de 2 años

En nuestro estudios y en otros, se reporta un importante número de cepas de *S. Pneumoniae* resistentes a penicilina y otros antibióticos, lo que da lugar a cambios en las recomendaciones terapéuticas en infecciones invasoras.

IX.- BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Butler JC, et al. Pneumococcal vaccines. history, current status and future directions Am J Med 1999, 107:695-765
- 2 - Austrian, R. The Pneumococcus at the Millennium. Not Down, Not Out. J Inf Dis 1999, 179 (Suppl 2). S338-341
- 3.- Overturf G Technical Report. Prevention of Pneumococcal Infections, Including the Use of Pneumococcal Conjugate and Polysaccharide Vaccines and Antibiotic Prophylaxis Pediatrics 2000; 106 (2): 367-376.
- 4 - Laupland K, et al Predictors and Outcome of Admission for Invasive *Streptococcus pneumoniae* Infections at Canadian Children's Hospital. CID. 1998; 27: 597-602.
- 5.- Echániz G. Capsular Types of *Streptococcus Pneumoniae* causing disease in children from México City. J Pediatr Infec Dis 1995; 14 (10): 907-909.
- 6.- Jetté L, et al Surveillance of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Infection in the Province of Quebec, Canadá, from 1996 to 1998: Serotype, Distribution, Antimicrobial Susceptibility, and Clinical Characteristics. J Clin Microbiol. 2001; 39 (2). 733-737.
- 7 - Lagos R, et al Epidemiología de las enfermedades invasoras causadas por *Streptococcus Pneumoniae* en niños chilenos. Proyecciones clínicas y de salud pública Rev Chil Infect. 2001; 18 (Supl. 1) 15-21.
- 8.- Tuomanen, E Review. The Biology of Pneumococcal Infection Pediatr Res. 1997; 42 (3) 253-258.
- 9.- Hortal M, et al. Epidemiología molecular de *Streptococcus pneumoniae* Rev Chil Infect. 2001, 18 (Supl. 1): 22-25.
- 10 - Kaplan S, et al. Three-Year Multicenter Surveillance of Systemic Pneumococcal Infections in Children Pediatrics 1998; 102 (2): 538-545
- 11.- Chiou CH, et al Extremely High Prevalence of Nasopharyngeal Carriage of Penicillin-Resistant *Streptococcus Pneumoniae* among Children in Kaohsiung, Taiwan J Clin Microbiol 1998, 36 (7) 1933-1937
- 12.- Hardie W, et al Pneumococcal Pleural Empyemas in Children Clin Inf Dis 1996, 22 1057-1063
- 13 - Gómez-Barreto D, et al Bases fisiopatológicas para la prevención de las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* Bol Med Hosp Infant Mex 2001; 58 866-878

- 14 - Kaplan S Six years multicenter surveillance of invasive pneumococcal infections in children *Pediatr Infect Dis J* 2002, 21 (2). 141-147
- 15 - Dallaire F, et al. Microbiological and Inflammatory Factors Associated with the Development of Pneumococcal Pneumoniae *J Infect Dis* 2001, 184 292-300
- 16.- Numan M, et al. Time to Positivity of Blood Cultures for children with *Streptococcus pneumoniae* Bacteremia *CID*. 2001; 33: 1224-1228.
- 17 - Prado V Conceptos microbiológicos de *Streptococcus pneumoniae* *Rev Chil Infect* 2001, 18 (supl 1). 6-9
18. De Velasco E, et al. *Streptococcus pneumoniae*: virulence factors, pathogenesis and vaccines. *Microbiol Rev* 1995; 59. 591-603.
- 19 - Gómez-Barreto D, et al. Características clínico-microbiológicas de la meningitis por *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina. *Salud Pública en México* 1999,41 (5). 397-404.
- 20.- Ahman H, et al. *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine is immunogenic in early infancy and able to induce immunologic memory. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17:211-216.
- 21 - Schutze, G. Multidrug-Resistant Pneumococcal Infections. *Sem Pediatr Infect Dis* 1996; 7 (3): 157-161
- 22 - Venglarcik J *Streptococcus Pneumoniae* antimicrobial susceptibility testing *Pediatr Infect Dis* 2000, Apr: 329-332
- 23 - McCracken G. Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae*. a problem in pediatrics *Pediatr Infect Dis J* 1995, 14: 424-428
- 24 - Tomasz A. Antibiotic Resistance in *Streptococcus pneumoniae* *CID* 1997, 24 (Suppl 1): S85-88.
- 25 - Charpentier E, et al. Mechanisms of antibiotic resistance and tolerance in *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Infect*. 2000, 2. 1855-64
- 26 - Sahm D, et al. In Vitro Activities of Broad-Spectrum Cephalosporins against Nonmeningococcal Isolates of *Streptococcus pneumoniae* MIC Interpretation Using NCCLS M100-S12 Recommendations *J Clin Microbiol* 2002, 40 (2) 669-674
- 27 - Doern G Antimicrobial Use and the Emergence of Antimicrobial Resistance with *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *CID* 2001,33 (suppl 3) S187-192

- 28 - Moroney J, et al. Clinical Outcomes of Bacteremic Pneumococcal Pneumonia in the Era of Antibiotic Resistance. *CID* 2001, 33: 797-805.
- 29 - Rieux V, et al. Complex Relationship between Acquisition of β -Lactam Resistance and Loss of Virulence in *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 2001, 184: 66-72
- 30- López E. Proyecciones de las vacunas anti neumocócicas conjugadas en Latinoamérica. *Rev Chil Infect* 2001; 18 (Supl. 1): 25-30
- 31.-Scheifele D, et al. Invasive Pneumococcal Infections in Canadian Children, 1991-1998: Implications for New Vaccination Strategies. *CID*. 2000; 31: 58-64.
- 32 - O'Brien K, et al. Safety and Immunogenicity of Heptavalent Pneumococcal Vaccine Conjugated to CRM Among Infants With Sickle Cell Disease. *Pediatrics* 2000, 106: 965-972
- 33.- Hausdorff W, et al. Which Pneumococcal Serogroups Cause the Most Invasive Disease: Implications for Conjugate Vaccine Formulation and Use, Part I and Part II. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 100-140
- 34 - AAA. Policy Statement: Recommendations for the Prevention of Pneumococcal Infections, Including the Use of Pneumococcal Conjugate Vaccine (Pneumovax), Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, and Antibiotic Prophylaxis (RE9960). *Pediatrics* 2000, 106 (2): 362-366.
- 35.- Giebink G. The Prevention of Pneumococcal Disease in Children. *N Engl J Med* 2001; 34 (18): 1177-1183.