

112387

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO, FEDERICO GOMEZ
INFECTOLOGIA PEDIATRICA

EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD NEUMOCOCICA
INVASORA EN PACIENTES DEL HOSPITAL INFANTIL DE
MEXICO, FEDERICO GOMEZ, DE ENERO DE 1997 A
AGOSTO DEL 2004, SEROTIPIFICACION Y FACTORES DEL
HOSPEDEPO RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD.

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN
INFECTOLOGIA PEDIATRICA
P R E S E N T A :
DRA. CLAUDIA DEL CARMEN LOPEZ ENRIQUEZ

TUTOR: DR. DEMOSTENES GOMEZ BARRETO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA

ASESOR: D. en C. LUZ ELENA ESPINOSA DE LOS MONTEROS

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE BACTERIOLOGIA INTESTINAL

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO, FEDERICO GOMEZ





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.

**Epidemiología de la enfermedad neumocócica invasora en
pacientes del Hospital Infantil de México, Federico Gómez,
de enero de 1997 a agosto del 2004, serotipificación y
factores del hospedero relacionados con la mortalidad.**





TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
INFECTOLOGIA PEDIATRICA


Presenta:

y R. P. Barro
SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2004


Dra. Claudia del Carmen López Enríquez


Dr. Demóstenes Gómez Barreto.
Jefe del Departamento de
Infectología.
Hospital Infantil de México,
Federico Gómez.


D. en C. Luz Elena Espinosa de los
Monteros
Jefe del Departamento de
bacteriología Intestinal
Hospital Infantil de México,
Federico Gómez

MÉXICO, D.
2004.


SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

F.

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

I. ANTECEDENTES: MARCO TEORICO.

HISTORIA.

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

Pasteur y Sternberg, cada uno por su parte, en 1880 y 1881, aislaron y describieron al Neumococo, en animales del género *syvilagus*, inyectados con saliva humana.

Friedlander, en 1882, describió la morfología de colonias de *S. pneumoniae* así como la presencia de su cápsula característica. Dos años más tarde, se aisló a la bacteria en sangre de pacientes con neumonía. Cerca de 1890, la mayor parte de los investigadores reconocieron al neumococo como el germen mas frecuentemente asociado a neumonía y meningitis.

Uno de los avances más importantes cuyo alcance ha llegado hasta nuestros días, es el de Pane, que en 1897, administró en pacientes con neumonía neumocócica suero de animales inmunizados, y así, en 1900, se establecieron las bases de la inmunoterapia de la neumonía neumocócica, única alternativa eficaz hasta la llegada de los antibióticos.¹

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

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

Los primeros reportes de aislamiento de cepas de Neumococo resistentes a penicilina, se remontan a 1960, a partir de entonces, este problema ha ido incrementando de forma preocupante.²

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

El uso de una vacuna antineumocócica tetradevalente, fue autorizado en 1977, su administración fue suspendida dada la alta carga antigénica con que

contaba y por ende su relación con casos de infección grave asociada a Neumococo. En 1983, fue autorizada la administración de la vacuna 23-valente, y desde 1985, la Academia Americana de Pediatría, recomienda la administración de dicho polisacárido, para la población con riesgo incrementado de infección neumocócica invasora, cuyo único inconveniente es su incapacidad de producir inmunogenicidad en pacientes menores de 23 meses, dado que la inmunidad de éstos, es dependiente de timo. En 1997, se autorizó una vacuna de polisacárido conjugada con un toxoide, con el fin de que este último desencadenara la inmunidad timodependiente, y desde entonces es recomendada su administración rutinaria a partir de los dos meses de edad.³

Actualmente las infecciones por Neumococo, constituyen un problema de salud pública grave y prevenible a través de inmunización activa, por lo que es preciso conocer la epidemiología de Nuestra población, con el fin de emplear de la manera más adecuada posible estas medidas.

GENERALIDADES.

El *Streptococcus pneumoniae* (Neumococo), es la bacteria que con mayor frecuencia es implicada en la etiología de infecciones respiratorias altas y bajas, como otitis media aguda, sinusitis aguda, nasofaringitis, así mismo, se le ha relacionado como causal de infecciones invasoras, como bacteriemia sin foco evidente, neumonía, meningitis, conjuntivitis y con menor frecuencia se ha aislado en líquido peritoneal, líquido articular, orina y en secreciones de abscesos supurativos.⁴

La patogenicidad de esta bacteria es considerable, y aunque se sabe que no incrementa en las cepas resistentes a penicilina, el incremento descontrolado de estas últimas, ha cobrado gran importancia en el tratamiento de dichas infecciones.⁵

Contamos con suficientes motivos para revisar las actuales medidas de control de las enfermedades pediátricas asociadas a *S. pneumoniae*:

- a) Rápida diseminación de cepas resistentes a los antimicrobianos a nivel mundial, lo que ha llevado a sugerir cambios en el tratamiento de la infección neumocócica.⁶
- b) Oportunidades de prevención de enfermedades neumocócicas mediante la inmunización activa.⁷

Hoy en día, se reconoce al Neumococo como uno de los patógenos más complejos a estudiar desde el punto de vista clínico y epidemiológico, y quizá el que

cuenta con mayor impacto global. En la práctica médica, se hace presente en un grupo muy heterogéneo de síndromes clínicos con un amplio espectro de gravedad, este hecho obstaculiza en parte su estudio. ⁸

En los últimos 20 años se ha empezado a dilucidar una parte del problema clínico, pero aún en tiempo presente, en la mayoría de los casos de infección nemocócica invasora, no se logra la identificación del foco primario.⁹

Con la administración rutinaria de vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo B, se logró una disminución sustancial en la incidencia de infección invasora asociada a esta bacteria, con lo que, el *S. pneumoniae* es actualmente reconocido como la bacteria más comúnmente asociada a meningitis bacteriana en edad pediátrica.¹⁰

Se sabe que en la población pediátrica menor de 2 años, en los afroamericanos y en grupos de estrato socioeconómico bajo, es mayor la prevalencia de infección neumocócica. Por otra parte, dado que el número de casos incrementa durante el invierno y la primavera, se considera una infección estacional.⁴

Las infecciones virales de tracto respiratorio superior, principalmente aquellas asociadas a virus de Influenza, dado que tienen un efecto nocivo sobre el epitelio respiratorio, predisponen a la infección por Neumococo.¹¹

La incidencia y gravedad de infección neumocócica, es mayor en pacientes con inmunodeficiencias celulares y humorales congénitas y adquiridas, como: ^{3,12}

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

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

En la población pediátrica de los Estados Unidos, se han relacionado con infecciones invasoras los serotipos: 4, 6B, 9V, 14, 18 C, 19F y 23F.

Se ha documentado que ciertos serotipos son más proclives a desarrollar resistencias antimicrobianas, entre estos: 6B, 9, 13, 9V, 14, 19 A, 19 F y 23 F, que se han asociado con mayor frecuencia que el resto de los serotipos a resistencia a la penicilina.³⁻⁷

En Chile, un país con características epidemiológicas similares a la nuestras, se han realizado estudios en los últimos años, encontrándose que la mayoría de los casos de enfermedad invasora asociada a infección por Neumococo, se presentan como meningitis y neumonía. Reportando una tasa de letalidad de 8.9%, en los que 21% de los casos eran portadores de una enfermedad crónica previa.⁹

En México, existe un estudio publicado, en que se reportaron 120 casos pediátricos del Hospital Infantil de México y del Centro Médico Nacional Siglo XXI de enfermedad invasora por Neumococo de 1992 a 1993 (5). 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 identificó el serotipo asociado, por no haberse logrado el aislamiento de la cepa; 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, en el Hospital infantil de México, Federico Gómez, opera un programa de vigilancia epidemiológica, con relación a las infecciones por *S. pneumoniae*, esto ofrece un panorama de la situación. En estudios recientes, en esta Institución, se reportan los mismos serotipos como los mas frecuentemente asociados a infecciones invasoras.^{12, 13}

Es bien conocido que durante los dos primeros años de vida, la incidencia de infección invasora secundaria a Neumococo es mayor que en el resto de la población. El rango de gravedad se encuentra indirectamente relacionado con la edad, así pues, en niños menores de 2 años y mayores de 2 meses, se reportan casos fatales en 1 a 3% de la población, y en niños en el primer mes de vida en aproximadamente 30% de los casos.^{12-13, 14}

En estudios realizados en Estados Unidos, la mortalidad se ha asociado con edad menor de 2 años, así como, con estado de salud alterado previo a la infección.^{15, 16}

Las vacunas conjugadas contra *Streptococcus pneumoniae* ofrecen un enorme potencial como posible estrategia preventiva de infecciones neumocócicas. Desgraciadamente la llegada de estas, ha sorprendido a los países en vías de desarrollo en una situación de ignorancia epidemiológica de su problemática, lo que impide un adecuado cálculo del impacto de estas vacunas en sus poblaciones, y consecuentemente dificulta la adopción de medidas racionales sobre la utilización de las mismas, por ello, se requiere un mayor número de estudios para conocer la epidemiología local y enfrentar racionalmente este problema.

BACTERIOLOGIA.

La bacteria conocida con el nombre de *Streptococcus pneumoniae*, es lanceolada y suele aparecer en parejas, por lo que es son descritas como diplococos, es inmóvil, no esporulada, puede ser teñida fácilmente con anilina y es típicamente gram positiva, aunque tiende a convertirse en gram negativa cuando se mantiene reproduciéndose *in vitro* durante un tiempo prolongado, dado que la integridad de la célula se pierde por autólisis. Es aerobio y anaerobios facultativo y en las preparaciones teñidas, se observa la presencia de una cápsula que rodea las células.⁸

En agar sangre, las colonias de Neumococo son pequeñas, húmedas, translúcidas y granulares, con bordes bien definidos. Presentan una hemólisis total ó alfa hemólisis, que les hace indistinguibles de otros *Streptococcus spp* con la misma característica, en cuyo caso, es utilizada su propiedad de solubilidad en bilis para el diagnóstico diferencial. Se ha descrito una producción de hemólisis parcial ó beta hemólisis cuando crecen en condiciones de anaerobiosis.¹⁷

Su temperatura óptima de crecimiento es de 37° C. Es sensible a variaciones del pH, a partir de un ideal de 7.8, soportando valores comprendidos entre 6.5 y 8.3. Los desinfectantes, antisépticos y los cambios bruscos de temperatura, pueden interferir en su crecimiento. 8

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

Los distintos tipos de Neumococo se distinguen por glucósidos capsulares, inmunológicamente específicos, denominados como sustancia específica soluble (SSS).

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

Existen dos sistemas distintos de nomenclatura para la asignación de subtipos de neumococo; el Danés y el Americano. En el último se asignan números consecutivos a los distintos tipos según el orden en que son descubiertos; Mientras que, en el primero, los tipos relacionados serológicamente se agrupan en subtipos, por ejemplo, los tipos 6 y 26 del sistema americano equivalen respectivamente a los tipos 6A y 6B del sistema Danés. 8, 18

Cuenta con capacidad de adherirse a las mucosas del tracto respiratorio superior e inferior, mediante un proceso no estático, logrando su permanencia en el epitelio por semanas antes de desencadenar respuesta inflamatoria. Con base en lo anterior, es bien conocida la colonización del tracto respiratorio, hecho que guarda relación con la existencia de una gran proporción de portadores. Se presume que en la población americana, cada individuo adquiere un serotipo distinto de neumococo una vez por mes. 18

Su cápsula, un polisacárido que le confiere virulencia, es su principal agresina y entre otras funciones, es la encargada de protegerle de la fagocitosis. La pérdida de la cápsula da lugar a neumococos susceptibles de ser fagocitados y por lo tanto avirulentos. La estructura del polisacárido capsular, determina los serotipos específicos, hecho involucrado en la inmunidad presentada por el huésped ante la infección.

En casos de enfermedad sintomática, las bacterias adheridas a las mucosas, se introducen a las células hospederas a través de endocitosis, en forma vacuolada. Su adherencia, involucra proteínas de membrana. Se ha propuesto que la conversión de infección o colonización a enfermedad invasora, implica la generación local de factores inflamatorios. 19

La pared celular del Neumococo cuenta con una fosforilcolina en el ácido teicoico y el ácido lipoteicoico, que tiene importancia en las funciones de la

bacteria, y contribuye en la respuesta del huésped a la infección, asociándose con inflamación aguda.

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

Los componentes de la pared celular, tienen la capacidad 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 CD4(+)
- 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, 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, le dan a la bacteria factores de patogenicidad y son responsables de la alta tasa de resistencia a los antibióticos betalactámicos, como parte de los mecanismos de defensa generados por el neumococo.²¹

RESISTENCIA:

Desde 1940, la penicilina ha sido usada en el manejo de infecciones neumocócicas. Hasta 1967 casi todas las cepas eran sensibles a dosis inferiores a 0.05mcg/ml: posteriormente comenzaron a aparecer cepas resistentes a

niveles moderados de penicilina, primero en Australia y posteriormente en el resto del Mundo. Dichas cepas resistían dosis de penicilina de aproximadamente 1.0mcg/ml, pero era poco frecuente la resistencia a múltiples antibióticos. Hasta ese momento aún la mayoría de las infecciones podían ser tratadas con penicilina a al doble de la dosis habitual. ^{11,22, 23}

En Sudáfrica, en 1977, se describieron cepas de *Streptococcus pneumoniae* capaces de resistir dosis de penicilina de 2-10mcg/ml, con niveles similares de resistencia a otros betalactámicos y en algunos casos, resistentes a múltiples fármacos.²⁴

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

Existen varios reportes en la literatura que demuestran el incremento en la incidencia de infecciones invasoras por Neumococo resistente a penicilina, hecho que nos obliga a la búsqueda intencionada del aislamiento bacteriano en un tejido estéril y posteriormente montaje de sensibilidad y determinación de la concentración mínima inhibitoria (MIC) a penicilina y cefotaxima.²⁵

Las definiciones de susceptibilidad de acuerdo con los antibióticos específicamente buscados son: ²⁶

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

Dada gravedad y morbimortalidad asociada a las infecciones neumocócicas, se definen como cepas no susceptibles, aquellas que presentan sensibilidad intermedia o resistencia, a un fármaco determinado.

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

Hasta el 2003, no había sido reportados casos de cepas resistencia al manejo con vancomicina.^{27, 28}

En México, se ha reportado como serotipo más comúnmente aislado en infecciones invasoras por *S. pneumoniae*, el serotipo 23 F.

La resistencia a la penicilina es de aproximadamente 40%, incluyéndose las cepas con susceptibilidad intermedia a la penicilina, por otra parte, se reporta una resistencia aproximada al 15% a la cefotaxima.

Hasta el momento, no se han reportado cepas resistentes a vancomicina. Es importante mencionar que no existen estudios multicéntricos, que reflejen la situación global del País.

DIAGNÓSTICO

El diagnostico definitivo, 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 liquido cefaloraquídeo, pleural, articular o urinario, aunque este último tiene un valor limitado.²⁹

TRATAMIENTO.

Por muchos años, la penicilina fue el fármaco de primera elección en el tratamiento de las infecciones asociadas a Neumococo, actualmente, este concepto ha cambiado, debido a la emergencia de la resistencia bacteriana. En vista de que la emergencia de estas cepas, esta en incremento, ha sido necesario modificar diferentes aspectos del tratamiento. Hasta el momento, no existe un consenso aceptado unánimemente con respecto al manejo de las infecciones invasoras asociadas a Neumococo, principalmente aquellas que se presentan en el Sistema Nervioso Central, o bien en pacientes con inmunidad afectada.

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

Como es de suponer, la interpretación de fallas en el tratamiento, es muy complicada, sobre todo ante la existencia de enfermedades de base que propiciaron la infección por Neumococo, hecho que no dificulta la valoración adecuada de la evolución clínica, es decir, se debe únicamente a la infección

por Neumococo se encuentra asociada en parte a las manifestaciones de una enfermedad subyacente.

El involucro creciente de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de tercera generación, ha hecho aun más complicada la selección de un esquema apropiado de tratamiento, principalmente en aquellos casos de infección con componente meningoencefálico.

Entre los esquemas de tratamiento propuestos, existe la administración de vancomicina y cefotaxima o ceftriaxona en pacientes mayores de un mes en quienes se sospecha de meningitis, en casos de hipersensibilidad grave a los betalactámicos, se recomienda la asociación de vancomicina y rifampicina.

En cuanto se logra el aislamiento del germen, se deben montar pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, si se encuentra que la bacteria es susceptible a penicilina, se continúa manejo con la cefalosporina de tercera generación y se suspende la vancomicina y, en caso de que se encuentre que es resistente, se continúa 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 los principales causantes de meningitis bacteriana, de la mayoría de las bacteriemias ocultas sin foco infeccioso evidente, así como el agente causal más frecuente en las otitis medias, resulta obvio que uno de los aspectos más importantes es tener presente la existencia de medidas preventivas y definir las mismas.³⁰

En un estudio multicéntrico en América Latina, en el que participaron México, Brasil, Chile, Colombia, Argentina y Uruguay, la resistencia global fue de 24.9%, siendo la mayor en México.³⁰

Dada la existencia de dos vacunas de polisacárido, hoy en día, es posible la prevención de infección por algunos serotipos específicos de *S. pneumoniae*, la vacuna 23-Valente, tiene un uso limitado dada la escasa inmunogenicidad que produce en pacientes menores de 24 meses. Mientras que, la vacuna conjugada, de la cual existen 3 tipos, con una eficacia para formas invasoras de 97%.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 asociadas a Neumococo, una de las limitantes de esta vacuna, es la respuesta inadecuada de anticuerpos para la mayoría de los niños menores de 2 años, dado que en estos últimos la respuesta inmune es dependiente de timo, y no es estimulada por la vacuna. La respuesta de los serotipos de la vacuna es anárquica, es decir, mientras que para algunos hay una respuesta adecuada, para otros, la respuesta es nula.³²

Se dispone de 2 vacunas de polisacáridos capsulares:

- Pnuco-Immune
- 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 contra el 85-90% de las infecciones invasoras en adultos. Los serotipos 6B, 14, 18C, 23 F, 4 y 9V, representan 80% de las infecciones invasoras en niños de Estados Unidos y 60-75% en niños mexicanos.^{3, 12, 34}

VACUNAS COJUGADAS.

La inminente necesidad de ofrecer protección a los pacientes pediátricos menores de 2 años de edad, quienes sufren el mayor número de infecciones neumocócicas, justifica el descubrimiento y uso de vacunas conjugadas, las cuales incrementan la inmunogenicidad, a través de su conjugación con un acarreador proteico, capaz de inducir la respuesta inmunológica dependiente de timo, las proteínas utilizadas hasta el momento han sido: toxoide tetánico (TT) (PncT), 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, 34, 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 al momento, es la heptavalente, de estas, la que tiene un mayor uso es la Prevenar, autorizada el 17 de febrero de 2000 (3), confiere protección para el 88% de los casos de bacteriemia, 82% de los casos de meningitis y 71% de las otitis, para los serotipos contenidos.^{34, 35.}

Su administración es recomendada por la Academia Americana de Pediatría a los 2, 4 y 6 meses de edad con un mínimo de tiempo de 6 semanas entre cada dosis y posteriormente una cuarta dosis de los 12 a los 15 meses. 3, 30-35

Se han descrito como efectos adversos asociados a su administración: fiebre, debilidad y disminución del apetito ³², un pequeño grupo presenta irritabilidad, alteraciones del sueño, *rash* y diarrea. ³

La disposición de una vacuna tan necesaria, es motivante, pero antes de recomendar su uso rutinario, debe considerarse que existe variación en la respuesta a su administración en función de los serotipos de cada región geográfica, este hecho, obliga a la realización de estudios epidemiológicos en cada país, y, en función de los resultados de los mismos, la decisión de administración rutinaria de esta vacuna o bien, trabajar en la creación de una distinta.

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA.

Se recomienda para pacientes con enfermedad de células falciformes, asplenia congénita o postquirúrgica. Se administran 125mg de Penicilina V potásica, por vía oral, diarios, de los 2 meses a los 2 años y 250mg posteriormente. ^{3, 31}

II.- OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar las características epidemiológicas de la enfermedad neumocócica invasora (ENI) en la población del Hospital Infantil de México, Federico Gómez, la distribución de los serotipos involucrados y analizar el impacto potencial de las nuevas vacunas conjugadas.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Identificar los serotipos asociados con enfermedad invasora por *S. pneumoniae* en la población del Hospital Infantil de México, Federico Gómez, en un periodo de 7 años, de enero de 1997 a agosto de 2004.
- Relacionar los serotipos de *S. pneumoniae*, aislados en casos de enfermedad invasora en pacientes del Hospital Infantil de México, Federico Gómez, de enero de 1997 a agosto de 2004, con el cuadro clínico, factores de riesgo del hospedero y la mortalidad.
- Identificar los factores de riesgo del hospedero, relacionados con mortalidad en pacientes con enfermedad invasora por *S. pneumoniae* en la población del Hospital Infantil de México, Federico Gómez.
- Relacionar los serotipos aislados en casos de enfermedad invasora por *S. pneumoniae*, en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez, con los serotipos contenidos en la vacuna 7-valente y establecer un porcentaje aproximado de protección.

III.- JUSTIFICACIÓN

- Este estudio tendrá utilidad en la obtención de una idea objetiva de la frecuencia de enfermedad invasora por Neumococo en el Hospital Infantil de México, además de conocer las causas de morbilidad y mortalidad relacionadas con factores de riesgo del hospedero (edad, estado inmunológico, enfermedad de base) y de la bacteria (serotipos), lo que nos permitirá planificar estrategias terapéuticas de acuerdo a los resultados, hecho que redundará en la morbimortalidad de nuestra población.

- 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 y así garantizar la utilización racional de la misma.

IV. MATERIAL Y METODOS

- Se incluyó a todos los pacientes que durante un periodo determinado, de enero de 1997 a agosto de 2004, se aisló *S. pneumoniae*, en un líquido o tejido estéril asociado a una infección invasora entre estos se encuentra aislamiento en: líquido cefalorraquídeo, sangre, líquido pleural, líquido peritoneal, secreción articular, orina y secreción de mastoides.
- Se revisaron antecedentes del paciente que pudieran asociarse con la presencia infección invasora por Neumococo, entre estos edad, sexo, asistencia a guardería ó albergue, estado nutricional, administración de antibióticos en los 30 días previos a la infección y estado nosológico previo.
- Se revisó la asociación entre los distintos serotipos de Neumococo y los sitios específicos de aislamiento.
- Se revisó el pronóstico de acuerdo con la sobre vida y secuelas secundarias.
- Se revisaron los expedientes, de los pacientes seleccionados a través de una hoja de recolección de datos, en que se contemplan las variables para el estudio:
 - Edad en meses
 - Sexo
 - Antecedente de asistencia a guardería ó albergue
 - Estado nutricional
 - Diagnóstico de estado de salud previo
 - Uso de agentes antimicrobianos en los 30 días previos
 - Sitio de aislamiento
 - Serotipo de *S. pneumoniae* aislado
 - Susceptibilidad antimicrobiana
 - Secuelas secundarias

CRITERIOS DE INCLUSION.

- Se incluyó a todos los pacientes en los que se aisló Neumococo a partir del periodo determinado en un líquido o tejido estéril asociado a una infección invasora entre:
 - líquido cefalorraquídeo,
 - sangre,
 - líquido pleural,
 - líquido peritoneal,
 - secreción articular
 - orina
 - secreción de mastoides

CRITERIOS DE EXCLUSION.

- 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.

DISEÑO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio retrolectivo y descriptivo, con una revisión de expedientes de todos los pacientes con enfermedad invasora por Neumococo documentada con aislamiento microbiológico en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez, en el periodo comprendido entre enero de 1997 a agosto del 2004.

Dentro del mismo estudio, se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte, para evaluación de factores de riesgo relacionados con mortalidad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los valores son expresados como promedio y porcentaje. Las diferencias entre los grupos se estimaron con prueba estadística de χ^2 . El riesgo relativo (RR), con un intervalo de confianza de 95%. Para progresión a la muerte, se estimó con un modelo de regresión logística univariado, se consideró con diferencia estadísticamente significativa, una $p < 0.05$.

- Análisis de regresión logística realizado con:
 - Programa SPSS 10

V. DEFINICION DE VARIABLES

Edad: Expresada en meses

Género: Expresado como masculino y femenino

Antecedente de asistencia a guardería y/o a albergue: Expresado como positivo o negativo

Estado nosológico previo: Expresado como ausencia o presencia y tipo de enfermedad de base previo al aislamiento de *S. pneumoniae*.

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 los 30 días previos al aislamiento.

Secuelas: Expresada como ausentes o presentes y cuales.

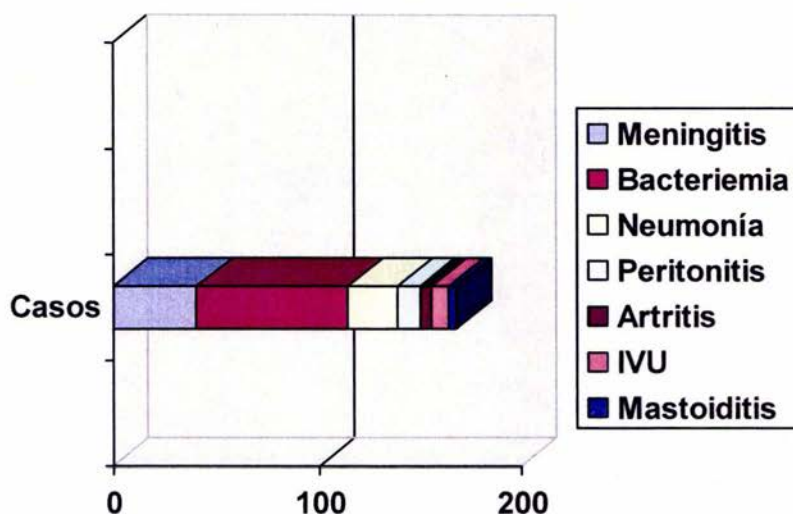
Estado actual:

- **Vivo sin secuelas:** Vivo y sin secuelas secundarias a la infección por Neumococo.

- **Vivo con secuelas:** Vivo y con secuelas secundarias a la infección por Neumococo

- Muerto: Finado secundario a infección por *S. pneumoniae*.

Casos de formas invasoras de *S. pneumoniae* en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez de enero de 1997 a agosto de 2004.



Características epidemiológicas de aislamientos de formas invasoras de Neumococo en Hospital Infantil de México, de enero 1997 a agosto 2004.

Distribución según sexo:

La relación varón/mujer fue de 1.5 (107 varones y 61 mujeres).

GENERO	NÚMERO DE	PORCENTAJE
--------	-----------	------------

VI. RESULTADOS.

De enero de 1997 a agosto de 2004, se detectaron 168 episodios de enfermedad neumocócica invasora en la población del Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

Según los distintos síndromes clínicos, la distribución de los episodios fue la siguiente: 73 bacteriemias (43.4%; edad media 41.1 meses ó 3.4 años), 41 meningitis (24.4%; edad media 34.1 meses ó 2.8 años), 25 neumonías (14.9%; edad media 43.7 meses ó 3.6 años) 11 peritonitis (6.5%; edad media, 92 meses ó 7.6 años), 6 artritis (3.6%; edad media 42.6 meses ó 3.5 años) 8 infecciones de vías urinarias (4.8%; edad media 48.8 meses ó 4.1 años) y 4 episodios de mastoiditis (2.4; edad media, 15.5 meses ó 1.3 años).

Casos de formas invasoras de *S. pneumoniae* en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez de enero de 1997 a agosto de 2004.

SITIO DE AISLAMIENTO	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Meningitis	41	24.4%
Bacteriemia	73	43.4%
Neumonía	25	14.9%
Peritonitis	11	6.5%
Artritis	6	3.6%
Infección de vías urinarias	8	4.8%
Mastoiditis	4	2.4%
TOTAL	168	100%

Total	168	100%
--------------	------------	-------------

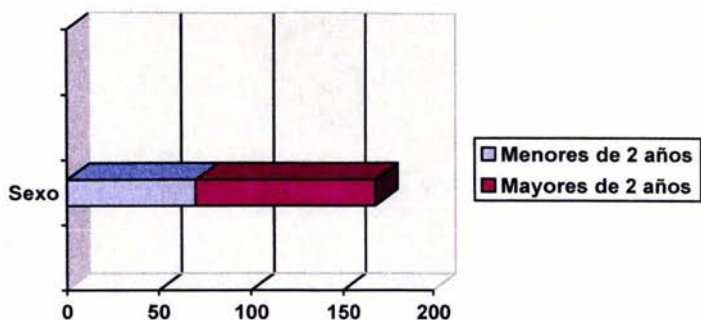
Distribución según grupo etáreo:

Los niños mayores de 2 años constituyeron el grupo de edad con mayor frecuencia de enfermedad neumocócica invasora (ENI). En esta población se contabilizaron 98 episodios de ENI (58.3%).

EDAD	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Menores de 2 meses	3	1.8%
3 a 23 meses	67	39.9%
24 a 71 meses	56	33.3%
72 a 131 meses	28	16.7%
132 a 215 meses	14	8.3%
Mayores de 216 años	0	0%
TOTAL	168	100%

EDAD	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Menores de 2 años	70	41.7%
Mayores de 2 años	98	58.3%
TOTAL	168	100%

Distribución por grupo de edad

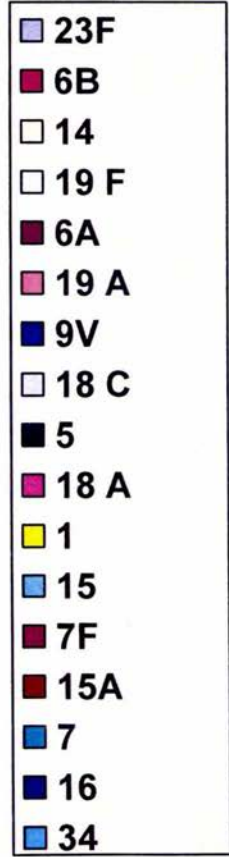
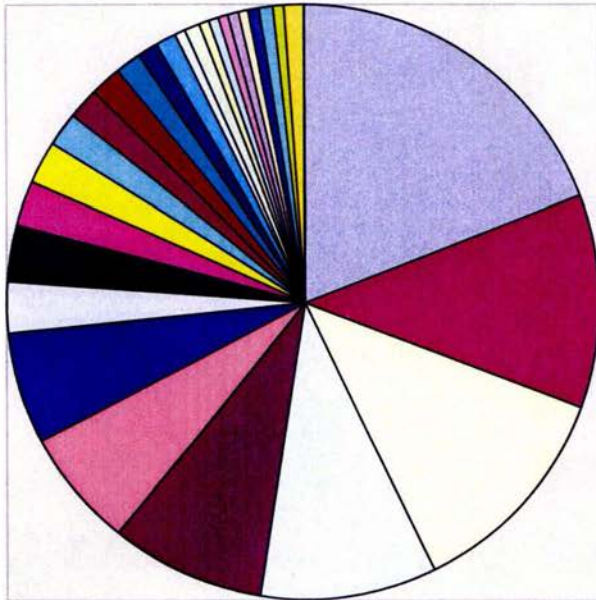


Serotipos de formas invasoras de *S. pneumoniae* en el Hospital Infantil de

México, de enero de 1997 a agosto de 2004

SEROTIPO AISLADO	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
23 F	32	19.0%
6 B	20	11.9%
14	20	11.9%
19 F	16	9.5%
6 A	14	8.3%
19 A	11	6.5%
9V	10	6.0%
18 C	5	3.0%
5	5	3.0%
18 A	4	2.4%
1	4	2.4%
15	3	1.8%
7 F	3	1.8%
15 A	3	1.8%
7	2	1.2%
16	2	1.2%
34	2	1.2%

27	1	0.5%
18 B	1	0.5%
18 F	1	0.5%
11 D	1	0.5%
35 C	1	0.5%
19 C	1	0.5%
3	1	0.5%
31	1	0.5%
15 B	1	0.5%
TOTAL	168	100%



Se serotipificaron los 168 neumococos aislados en casos de enfermedad invasora en el período 1997-2004. Los siete serotipos más frecuentes fueron en orden decreciente: 23F, 6B, 14, 19F, 6A, 19A y 9V, de estos, 5 se encuentran en la vacuna 7 valente.

Los neumococos cuyos serotipos están incluidos en la vacuna 7-valente, 9-valente (7-valente más serotipos 1 y 5) y 11-valente (9-valente más serotipo 3 y 7F) produjeron durante todo el período estudiado del 60.1% (101/168), 65.5% (110/168) y 67.9% (114/168) de los episodios, respectivamente.

Al incluir en el estudio los serotipos antigénicamente relacionados (serogrupos), la cobertura de las vacunas 7, 9 y 11-valente aumentó al 79.2% (133/168), 84.5% (142/168) y 88.7% (149/168), respectivamente.

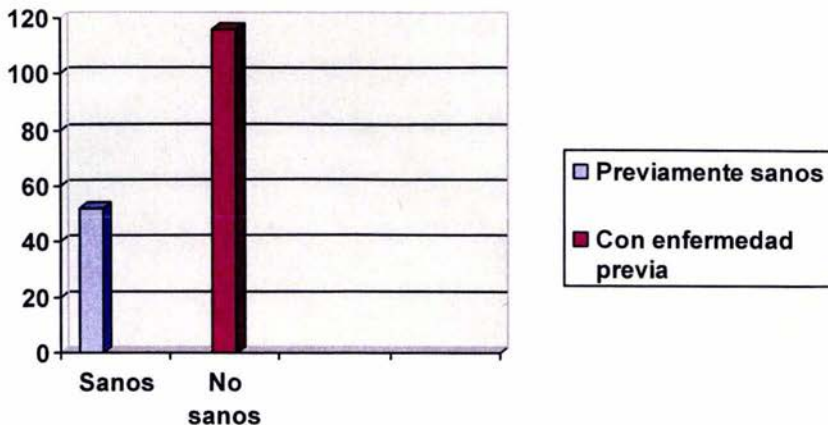
Distribución según estado de salud previo:

De los 168 aislamientos, 52 casos, correspondientes al 31%, se realizaron en pacientes previamente sanos, y 116 (59%) en pacientes con factores de riesgo asociados.

Se encontraron asociados los siguientes factores de riesgo: neoplasia, 34 casos; insuficiencia renal, 6 casos; síndrome nefrótico, 10 casos; cardiopatía congénita, 11 casos; virus de la inmunodeficiencia humana positivo (VIH +), 8 casos; encefalopatía fija, 15 casos; atresia de vías biliares, 6 casos; postransplantados, 5 casos; malformaciones congénitas, 8 casos; traumatismo craneoencefálico, 4 casos; neuropatía crónica, 3 casos; endocrinopatías, 2 casos; trastornos hematológicos, 2 casos; neonatos, 2 casos

ESTADO DE SALUD PREVIO	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Previamente sanos	52	31%
Con enfermedad previa	116	69%
TOTAL	168	100%

Distribución según estado de salud previo



Distribución según estado de salud previo

ESTADO DE SALUD PREVIO	No. CASOS	PORCENTAJE
Sanos previamente	52	31%
Tumor sólido	12	7.1%
Leucemia/linfoma	21	12.5%
Insuficiencia renal crónica terminal	6	3.6%
Síndrome nefrótico	10	5.9%
Histiocitosis	1	0.6%
Cardiopatía	11	6.5%
Infección por VIH/SIDA	8	4.8%
Encefalopatía fija/RDPM	15	8.9%
Postransplantados	5	2.9%
Atresia de vías biliares	6	3.6%
Síndrome de Down	3	1.8%

Traumatismo craneoencefálico	4	2.4%
Malformación ano-rectal	3	1.8%
Gastrosquisis	1	0.6%
Hipotiroidismo	2	1.2%
Neuropatía crónica	3	1.8%
Enfermedad de Adisson	1	0.6%
Anemia aplásica	1	0.6%
Neonatos	2	1.2%
Hematológicos	1	0.6%
TOTAL	168	100%

*SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida. VIH: Virus de inmunodeficiencia humana
RDPM: Retraso del Desarrollo Psicomotor

Distribución de acuerdo a estado nutricional previo.

ESTADO NUTRICIONAL	No. CASOS	PORCENTAJE
Eutróficos	76	45.2%
Desnutrición de 1er grado	36	21.5%
Desnutrición de 2º grado	32	19.0%
Desnutrición de 3er grado	23	13.7%
Obesidad	1	0.6%
TOTAL	168	100%

*Grado de desnutrición de acuerdo a Clasificación de Federico Gómez.

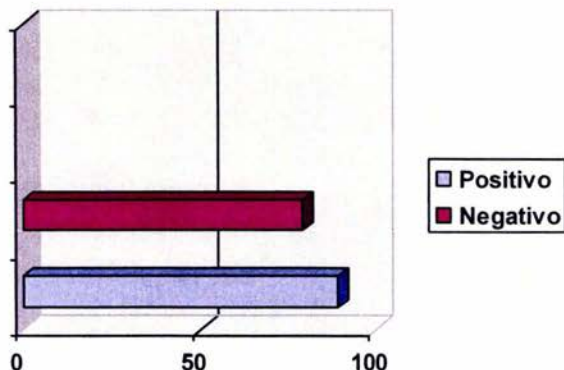
Antecedente de Asistencia a la Guardería y/o albergue

ASISTENCIA A LA GUARDERIA	No. CASOS	PORCENTAJE
Positiva	17	10.2%
Negativa	151	89.8%
TOTAL	168	100%

Antecedente de Antibioticoterapia previa.

ANTIBIÓICOS PREVIOS	No. CASOS	PORCENTAJE
Positivo	89	53%
Negativo	79	47%
TOTAL	168	100%

Antecedente de uso de betalactámicos previo a infección por Neumococo

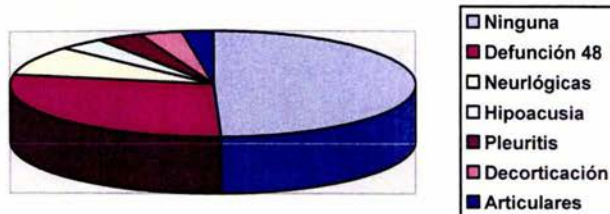


Secuelas:

Del total de 168 casos, 83 pacientes (49.4%), no presentaron ninguna secuela, mientras que 48 pacientes (28.5%), fueron los casos asociados a mortalidad. De el resto de las secuelas, las más importantes fueron las secuelas neurológicas, que se presentaron en 15 casos (8.9%), seguidas de las pulmonares, 12 casos (7.2%), la hipoacusia, 6 casos (3.5%) y con menor frecuencia 4 casos con secuelas articulares (8.4%)

SECUELAS	No. CASOS	PORCENTAJE
Ninguna	83	49.4%
Neurológicas	15	8.9%
Hipoacusia	6	3.6%
Pleuritis	6	3.6%
Decorticación	6	3.6%
Articulares	4	2.4%
Defunción	48	28.5%
TOTAL	168	100%

Secuelas de enfermedad invasora por *S. pneumoniae* en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez, de enero de 1997 a agosto de 2004



Relación de los distintos síndromes clínicos asociados a enfermedad invasora por *S. pneumoniae* con serotipo, estado de salud previo, secuelas y vacunas conjugadas

A. MENINGITIS.

Serotipos asociados

SEROTIPOS	CASOS	PORCENTAJE
23 F	10	23.4%
14	7	17.1%
6B	6	14.6%
19 F	4	9.7%
18 C	2	4.9%
9V	1	2.4%
6 A	3	7.3%
19 A	1	2.4%
18 A	1	2.4%
7	2	4.9%
1	1	2.4%
15	1	2.4%
15 C	1	2.4%
27	1	2.4%
TOTAL	41	100%

De los 41 casos de meningitis, 73.2% (30/41) y 74.6% (31/41) de los serotipos asociados a meningitis, se encuentran en la vacuna 7 valente y 11 valente

respectivamente, con cobertura aproximada de 85.4% (35/41) y 90.1%(37/41), al incluir los serogrupos relacionados, en las vacunas 7 y 11 valente.

En este período, en relación con meningitis, hubo una mortalidad de 39% (16/41); 48.8% (20/41) tuvieron secuelas graves: epilepsia, hidrocefalia, encefalopatía fija, hipoacusia, e incluso pérdida de extremidades relacionada con choque séptico y fallo orgánica múltiple.

41.5% (17/41) de los pacientes que presentaron meningitis, eran previamente sanos, y el 58% (24/41) restante, tenían una alteración en su estado de salud previo al desarrollo del cuadro, en orden decreciente: enfermedades neurológicas (7/41), cardiopatía (4/41), neoplasia (3/41), traumatismos craneoencefálicos (3/41), VIH (+) y postransplantados (2/41) en cada caso y Sx. Down así como enfermedad de Addison (1/41).

En el 53.6% (22/41) de los casos, no existía el antecedente de administración de betalactámicos en los 30 días previos a la ENI.

B. BACTERIEMIA

Serotipos asociados

SEROTIPOS	CASOS	PORCENTAJE
23 F	14	19.2%
14	10	13.7%
6B	10	13.7%
19 F	8	10.9%
18 C	1	1.4%
9V	5	6.8%
6 A	7	9.6%
19 A	5	6.8%
18 A	1	1.4%
18 F	1	1.4%
5	1	1.4%
7F	2	2.7%
16	2	2.7%
15	2	2.7%
15 A	1	1.4%
11D	1	1.4%
34	1	1.4%
35 C	1	1.4%
TOTAL	73	100%

De los 73 casos de bacteriemia 67.7% (48/73), 72.6% (53/73) y 75.3% (55/73) de los serotipos asociados, se encuentran en la vacunas 7, 9 y 11- valente respectivamente, con cobertura aproximada de 84.9% (62/7341), 86.3% (63/73) y 87.7%(64/71), al incluir los serogrupos relacionados, en las vacunas 7, 9 y 11 valente.

En este período, en relación con los casos de bacteriemia, se encontró una mortalidad de 34.2% (25/73); y solo 1 paciente presentó secuelas articulares.

19.2% (14/73) de los pacientes con bacteriemia, eran previamente sanos, y el 80.8% (59/73) restante, tenían una alteración en su estado de salud previo al desarrollo del cuadro: neoplasia (22/73), cardiopatía (8/73), neurológicos (5/72), traumatismos craneoencefálicos (1/73), VIH (+) (5/73), atresia de vía biliar (5/73), nefropatías (8/41), neonatos (2/73) y Sx. Down así como enfermedad de malformación anorrectal (1/73).

En el 61.6% (45/73) de los casos, existía el antecedente de administración de betalactámicos en los 30 días previos a la ENI.

C. NEUMONIA

Serotipos asociados

SEROTIPOS	CASOS	PORCENTAJE
23 F	2	8%
14	2	8%
6B	2	8%
19 F	1	4%
18 C	1	4%
9V	2	8%
6 A	2	8%
19 A	3	12%
19 C	1	4%
5	3	12%
3	1	4%
1	3	12%
10 ^a	1	4%
15 A	1	4%
TOTAL	25	100%

En el caso de las neumonías, 25 pacientes 40% (10/25), 64% (16/25) y 68 (17/25) de los serotipos asociados, se encuentran en la vacunas 7, 9 y 11-valente respectivamente, con cobertura aproximada de 64%, 88% y 92%, al incluir los serogrupos relacionados, en las vacunas 7, 9 y 11 valente.

En relación con los casos de neumonía, una mortalidad de 16% (4/25); y 12 (48%) pacientes presentaron secuelas, 6 (24%) de ellos pleuritis y 6 con decorticación.

El 64% (16/2573) de los pacientes, eran previamente sanos, de los restantes, padecían: neoplasia (2/25), neurológicos (2/25), VIH (+) (1/25), neumopatías (3/25) y malformación anorectal (1/25).

En el 52% (13/25) de los casos, existía el antecedente de administración de betalactámicos en los 30 días previos a la ENI.

D. PERITONITIS

Serotipos asociados

SEROTIPOS	CASOS	PORCENTAJE
23 F	3	27.3%
18 C	1	9.1%
19F	1	9.1%
6 A	1	9.1%
19 A	1	9.1%
5	1	9.1%
7 F	1	9.1%
31	1	9.1%
15 A	1	9.1%
TOTAL	11	100%

En el caso de las peritonitis, de los 11 casos 45.5%, 54.6% y 63.6% de los serotipos asociados, se encuentran en la vacunas 7, 9 y 11-valente respectivamente, con cobertura aproximada de 64%, 73% y 82%, al incluir los serogrupos relacionados, en las vacunas 7, 9 y 11 valente.

En relación con los casos de peritonitis, sólo hubo 1 defunción y ningún paciente con secuelas.

Solo 1 paciente era previamente sanos, el resto, portaban: neoplasia (2/11), y nefropatía (8/11).

En el 63.6% (7/11) de los casos, no existía el antecedente de administración de betalactámicos en los 30 días previos a la ENI.

E. ARTRITIS

Serotipos asociados

SEROTIPOS	CASOS	PORCENTAJE
23 F	1	16.6%
9 V	2	33.3%
19 F	2	33.3%
19 A	1	16.6%
TOTAL	6	100%

Para el caso de artritis, el porcentaje aproximado de cobertura es de 83.3% para la vacuna 7- valente y del 100% al incluir los serotipos asociados.

2 de los pacientes eran previamente sanos, 2 con neoplasias, 1 con Sx. de Down y uno con endocrinopatía

En 4 casos (66.6%), se tenía el antecedente de uso previo de antibióticos.

3 de los pacientes (59%) presentaron secuelas articulares.

F. INFECCION DE VIAS URINARIAS (IVU)

Serotipos asociados

SEROTIPOS	CASOS	PORCENTAJE
23 F	1	12.5%
14	1	12.5%
6 ^a	2	25%
18 A	2	25%
34	1	12.5%
15 B	1	12.5%

TOTAL	8	100%
--------------	----------	-------------

Para el caso de IVU, el porcentaje aproximado de cobertura es de 25% para la vacuna 7- valente y del 75% al incluir los serotipos asociados.

No había pacientes previamente sanos

En 4 casos (50%), se tenía el antecedente de uso previo de antibióticos.

Hubo 1 defunción y ninguna secuela.

G. MASTOIDITIS

Serotipos asociados

SEROTIPOS	CASOS	PORCENTAJE
23 F	1	25%
6B	2	50%
10 A	1	25%
TOTAL	4	100%

Para este caso, el porcentaje aproximado de cobertura es de 75% para la vacuna 7- valente.

2 (50%) de los pacientes, eran previamente sanos, 1 con neoplasia y 1 con hipotiroidismo

De los 4 casos, solo 1 tenía el antecedente de uso previo de antibióticos.

Hubo 1 defunción y un paciente son secuelas (hipoacusia).

DEFUNCIONES:

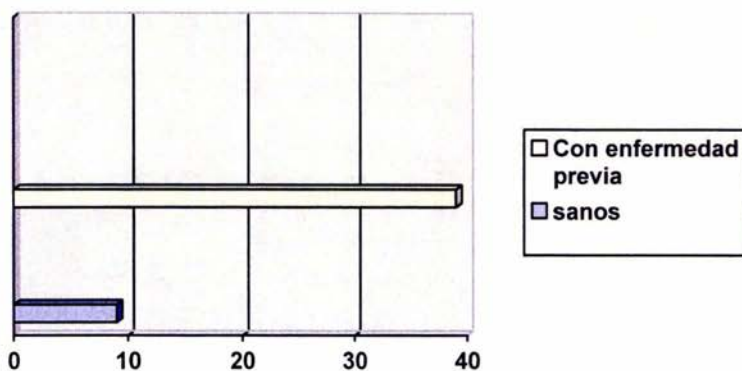
De 1997-2004 la mortalidad fue del 28.5 %, con fallecimiento de 48 pacientes incluidos.

Distribución según estado de salud previo a la Infección por Neumococo.

ESTADO DE SALUD PREVIO	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Previamente Sanos	9	18.8%
Leucemia/linfoma	10	20.8%
Encefalopatía fija/RDPM	6	12.5%
Cardiopatía	5	10.4%
Tumor sólido	4	8.3%
Infección por VIH/SIDA	4	8.3%
Atresia de vías biliares	3	6.3%
Síndrome nefrótico	2	4.1%
Traumatismo craneoencefálico	1	2.1%
Síndrome de Down	1	2.1%
Neonatos	1	2.1%
Anemia aplásica	1	2.1%
Insuficiencia renal crónica terminal	1	2.1%
TOTAL	48	100%

*SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida. RDPM: Retraso del Desarrollo Psicomotor

Distribución según estado de salud previo a la Infección por Neumococo.



Según estado nutricional previo

EDO. NUTRICIONAL	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Eutróficos	15	31.2%
Desnutrición de 1er grado	6	12.5%
Desnutrición de 2º grado	15	31.2%
Desnutrición de 3er grado	12	25.0%
TOTAL	48	100%

Según grupo etáreo

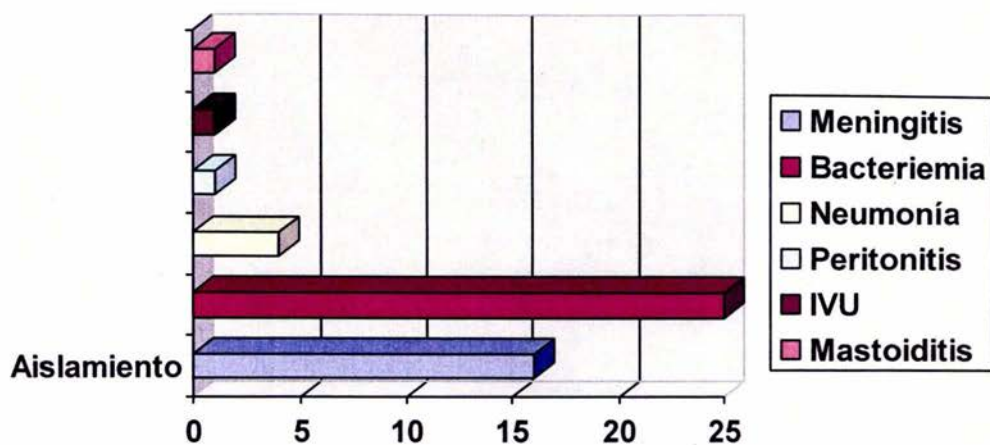
EDAD	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Menores de 2 meses	1	2.1%
3 a 23 meses	23	47.9%
24 a 71 meses	9	18.8%
72 a 131 meses	13	27.1%

132 a 215 meses	2	4.1%
Mayores de 216 años	0	0%
TOTAL	48	100%

Según sitio de Aislamiento del *S. pneumoniae* en pacientes que murieron:

SITIO DE AISLAMIENTO	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Meningitis	16	33.3%
Bacteriemia	25	52.1%
Neumonía	4	8.3%
Peritonitis	1	2.1%
Infección de vías urinarias	1	2.1%
Mastoiditis	1	2.1%
TOTAL	48	100%

Sitio de Aislamiento de *S. pneumoniae* en pacientes que murieron



Serotipos de Neumococo asociados a ENI en pacientes que murieron

Serotipos	Número de casos	Porcentaje
14	8	16.7%
6 B	8	16.7%
23 F	7	14.6%
6 A	6	12.5%
19 F	3	6.3%
19 A	3	6.3%
9 V	2	4.2%
18 C	2	4.2%
10 A	2	4.2%
15 C	1	2.1%
1	1	2.1%
27	1	2.1%
18 F	1	2.1%

11 D	1	2.1%
7 F	1	2.1%
15 A	1	2.1%
Total	48	100%

Antecedente de betalactámicos en pacientes que murieron

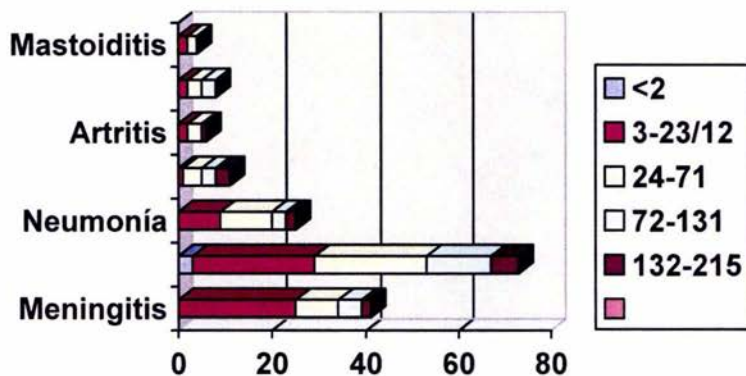
Antecedente	Número de casos	Porcentaje
Positivo	30	62.5%
Negativo	18	37.5%
Total	48	100%

Síndromes clínicos de enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* en niños del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" de enero de 1997 a agosto de 2004.

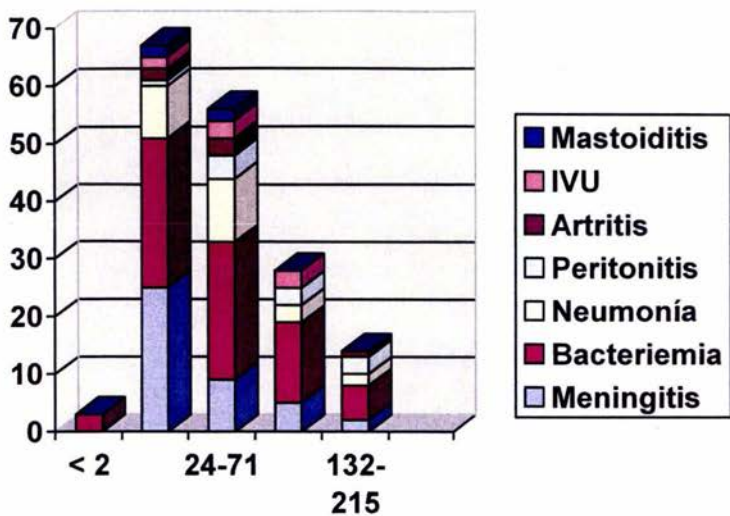
Edad	Meningitis	Bacteriemia	Neumonía	Peritonitis	Artritis	IVU	Mastoiditis	TOTAL
Menor de 2 meses	0	3	0	0	0	0	0	3
3 a 23 meses	25	26	9	1	2	2	2	67
24 a 71 meses	9	24	11	4	3	3	2	56
72 a 131 meses	5	14	3	3	0	3	0	28

132 a 215 meses	2	6	2	3	1	0	0	14
TOTAL	41	73	25	11	6	8	4	168

Síndromes clínicos de enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*



Síndromes clínicos de enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*



VII. DISCUSIÓN

En un periodo de estudio de 7 años, en pacientes del Hospital Infantil de México, Federico Gómez, se aislaron un total de 321 cepas de *S. pneumoniae* asociadas a infecciones invasoras, de estas, para fines del presente estudio, se excluyeron 153, por no contar con las características del hospedero, bien, por no ser pacientes de este Hospital, o por haber sido trasladados a otro, antes de completar tratamiento.

De los 168 pacientes que completaron los criterios de inclusión para el estudio, la infección invasora documentada como bacteriemia, fue la más frecuente, con un total de 73 casos, que representan el 43%, seguidos de meningitis en 41 (24.4%) casos y neumonía en 25 casos (14.8%). Esto concuerda con lo reportado en la literatura mundial, en donde se reporta como manifestación más común en población pediátrica la bacteriemia sin foco infeccioso evidente, con frecuencias que van desde 40-80% según las distintas series.³⁶

Aunque las tasas de incidencia de enfermedad neumocócica invasora (ENI) pediátrica varían de un país a otro, universalmente los menores de 2 años constituyen el grupo de edad en el cual la incidencia es mayor.³⁷

En nuestro estudio, contrario a lo reportado en la literatura, la mayoría de la población, correspondió a pacientes mayores de 2 años (116/186 casos), 69% del total; este hecho, podría guardar relación con las características particulares de la población del Hospital Infantil de México, caracterizada por que el 69% (116/168) cuenta con una condición intrínseca, que por sí sola se relaciona con un mayor riesgo para infección invasora por *S. pneumoniae*: neoplasias, cardiopatía, infección por VIH/SIDA, atresia vías biliares, nefropatías, fistula de líquido cefalorraquídeo secundaria a traumatismo craneoencefálico, síndrome de Down, endocrinopatías, condiciones hematológicas e inmadurez inmunológica asociada a prematuridad.

En series de Chile, Costa Rica y Argentina, en las que se evaluó a pacientes con enfermedades de base, la incidencia fue mayor en pacientes menores de 2 años, hecho que hace a la población del Hospital Infantil de México, diferente de las reportadas con anterioridad en otros países.³⁵

En los pacientes con meningitis, 61% (25/41) de los pacientes se encontraron en el grupo de entre 2 meses y 24 meses (25/41), sin encontrar diferencias significativas en la relación de la edad con el tipo de enfermedad invasora producida por *S. pneumoniae*. No se documentó meningitis en ningún paciente menor de 2 meses.

Únicamente 52 de los 168 casos (31%) eran pacientes previamente sanos, y en esta población por separado, si fue mayor la incidencia de ENI en menores de 2 años.

La mortalidad de la ENI en nuestra serie fue del 28.5% (48/168), un porcentaje elevado comparado con lo observado en Hospitales de Tercer Nivel de Países desarrollados, en los que se efectúa como práctica rutinaria la aplicación de vacuna 7-valente, como en: Canadá, 2 % (39/1.906)³⁸; Estados Unidos: 2,16 % (26/1.200)³⁹ y Europa 1% (1/98)⁴⁰ , estas cifras corresponden a series de pacientes previamente sanos.

Estudios en estos mismos países, realizados en pacientes con inmunocompromiso, principalmente secundaria a infección por VIH o neoplasias, se reportan mortalidades tan bajas como 8%, 12% y 15%. ³⁹

Se encontró una relación estadísticamente significativa, entre enfermedad previa y mortalidad (OR 5.4; con un intervalo de confianza de 95%, 2.5-18.3; con $p < 0.05$), con lo que podemos concluir que la enfermedad de base constituye un factor de riesgo asociado a mortalidad.

Los serotipos aislados en la población del estudio, fueron en su mayoría 23 F (32/168), 6B (10/186), 14 (10/168) 19F (16/168), todos ellos incluidos en las vacunas conjugadas.

En los casos de meningitis y bacteriemia sin foco infeccioso evidente los serotipos mas comunes fueron 23 F y 14; en los casos de neumonía 23 F y 9 V. Se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre los distintos serotipos y la enfermedad que producían. Las variables de dispersión demostraron diferencias significativas en todos los casos.

Los serotipos de los neumococos causantes del 60.1% (101/168) de los casos de ENI en el Hospital Infantil de México, se encuentran en su mayoría incluidos en la vacuna heptavalente, y, cuando consideráramos la existencia de protección cruzada entre serotipos de un mismo serogrupo (fundamentalmente 6B-6A, 19F-19A, 18F y 18C) la cifra de porcentaje aproximado de protección es de 75% (126/168).

La posible cobertura vacunal, con vacuna 7-valente, fue mayor al 60% en casi todas las situaciones clínicas analizadas por separado; 73.2% para meningitis; 65.7% para bacteriemia; 83.3% para artritis y 75% para mastoiditis; con la excepción de los casos de neumonías 40%; peritonitis 45.5%; e infecciones de vías urinarias donde sólo el 25% de los serotipos aislados forman parte de esta vacuna.

La baja cobertura en neumonías para nuestra población, se debe sobre todo a la falta de inclusión en la vacuna heptavalente de los serotipos 1 y 5 que conjuntamente causaron el 24% de los casos de neumonías. ⁴¹

Esta información de los serotipos más frecuentemente implicados en las diferentes manifestaciones de ENI y su relación con las formas más graves de infección es de extrema importancia a la hora de diseñar las nuevas vacunas conjugadas.

VIII.- CONCLUSIONES.

En conclusión, dado el control de las infecciones asociadas a *Haemophilus influenzae* tipo B, la incidencia de ENI se ha puesto de manifiesto como la más importante en la población pediátrica.

Durante los últimos años, se ha incrementado la resistencia bacteriana a diferentes fármacos y en México, se reportan tasas similares a las de otros países.

Debemos considerar que este estudio, tiene como limitante, que se realizó en una pacientes que en su mayoría cuentan con enfermedades de base, lo que impide traspasar los resultados a la población general, por lo cual es inminente la necesidad de un estudio multicéntrico para evaluar las características epidemiológicas de la población de México.

Es necesario, establecer un sistema de vigilancia epidemiológica a nivel nacional, así como la de la resistencia antibiótica y distribución de serotipos para establecer futuras estrategias preventivas frente a la infección neumocócica invasora.

Por otra parte, la protección que brindan las vacunas conjugadas disponibles, en el mercado, tiene una cobertura de aproximadamente 60% de los casos de ENI.

Según los resultados aportados en el estudio, la mortalidad en pacientes del Hospital Infantil de México, se encuentra estrechamente relacionada con enfermedades de base, por lo que, de acuerdo a las recomendaciones internacionales, se deben aplicar rutinariamente, vacunar neumocócicas en población de alto riesgo ENI.

AGRADECIMIENTO

Este estudio ha sido realizado con el apoyo del personal del Departamento de Bacteriología Intestinal del Hospital Infantil de México y del Maestro en Salud Pública,
Alfonso Reyes.

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 Tomas 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 Nonmeningeal 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 neumocóccicas 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 Conjugaccine (Prevnar), 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; 16 (18): 1177-1183.
- ³⁶ King, D: Redurrent invasive Pneumococcal Disease: A population-Based Assessment. CID, 2003; 37: 1029-1036.
- ³⁷ Ulloa-Gutiérrez, R: Invasive pneumococcal disease in Costa Rican children: a seven year survey. Pediatr Infect Dis J, 2003; 22: 1069-74
- ³⁸ Scheifele D, Halperin S, Pelletier L, Talbot J. Invasive pneumococcal infections in Canadian children, 1991-1998: Implications for new vaccination strategies. Canadian Paediatric Society/ Laboratory Centre for Disease Control Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). Clin Infect Dis 2000;31: 58-64.

³⁹ Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barrett NL, Pass M, Lexau C, et al. Epidemiology of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Infections in the United States, 1995-1998. Opportunities for Prevention in the Conjugate Vaccine Era. *JAMA* 2001; 285:1729-35.

⁴⁰ Iglesias, L.: Epidemiología de la enfermedad invasiva neumocócica en Guipúzcoa (1981-2001): *Anales de Pediatría*. 57: 5: 401-407. 2002.

⁴¹ Kyat, M.: Pneumococcal Disease in Scotland, 1999-2001: Use of record linkage to explore associations between patients and disease in relation to future vaccination policy. *CID*, 2003; 37: 1283-91