

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN – COORDINACIÓN GENERAL DE
POSGRADO.

HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE.

TÍTULO DE LA TESINA.
INFECCIÓN INVASIVA POR *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* EN LOS
PACIENTES DEL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE, DE ENERO DE 2012 A
ENERO DE 2020.

TESINA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:
DRA. ANDREA VARGAS GARCÍA.

DIRECTOR DE TESINA:
DR. EDUARDO ARIAS DE LA GARZA.

CO-DIRECTOR.
DR. JORGE ISRAEL HERNÁNDEZ BLANQUEL.



Universidad Autónoma del Estado de Morelos
Facultad de Medicina

**INFECCIÓN INVASIVA POR *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* EN LOS
PACIENTES DEL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE, EN LOS ÚLTIMOS 8
AÑOS.**

Presenta:

Dra. Andrea Vargas García.

SINODALES

Dr. Eduardo Arias de la Garza.

Firma.

Dr. Jorge Israel Hernández Blanquel.

Firma.

Dra. Vera Lucia Petricevich.

Firma.

Dr. Joaquín Sánchez Castillo.

Firma.

Dra. Gabriela Castañeda Corral

Firma.

Dra. Vera Lucia Petricevich.
Directora de la Facultad.

Coordinador general de posgrado.

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
1. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.....	8
2. JUSTIFICACIÓN:	40
3. OBJETIVOS.....	41
4. METODOLOGÍA.....	42
<i>Diseño</i>	
b. <i>Población de estudio</i>	
c. <i>Definición operacional de variables</i>	
d. <i>Descripción general del estudio</i>	
e. <i>Viabilidad del proyecto</i>	
f. <i>Análisis estadístico</i>	
g. <i>Consideraciones éticas.</i>	
5. RESULTADOS.....	48
6. DISCUSIÓN.....	63
7. CONCLUSIONES.....	66
8. PERSPECTIVAS.....	67
9. BIBLIOGRAFÍA.....	68

IDENTIFICACIÓN DEL LUGAR DE INVESTIGACIÓN E INVESTIGADORES

Unidad de Realización del Proyecto
HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE
Avenida de la Salud # 1 Colonia Benito Juárez
Emiliano Zapata, Morelos
CP. 62765
TEL. 7773621170

Alumno

Dra. Andrea Vargas García.
Médico Residente de Pediatría
Hospital del Niño Morelense

Tutor de Tesis

Dr. Eduardo Arias de la Garza
Infectologo Pediatra

Revisores de tesis

Dr. Jorge Israel Hernández Blanquel.
Infectologo Pediatra

Dra. Vera Lucia Petricevih. Directora
de la facultad.

Dr. Joaquín Sánchez Castillo.

Dra. Gabriela Castañeda Corral

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a Dios quién supo guiarme por el buen camino, darme fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades.

A mi madre, por ella soy lo que soy, que ha sabido formarme con buenos sentimientos, hábitos y valores, por ser mi cómplice y apoyo incondicional para lograr todos mis objetivos. Ojalá algún día pueda devolverte todo lo que has hecho por nosotros.

A mi padre que, ahora está en cielo, por motivarme a seguir el camino de la medicina, y dejarme la mejor herencia del mundo, sus enseñanzas.

A mis hermanos, por su comprensión y estímulo constante, además su apoyo incondicional a lo largo de mis estudios y compartir buenos y malos momentos.

A mis amigos de residencia, por todas las aventuras vividas a lo largo de este tiempo y siempre motivarnos a ser mejores.

A mi maestro, el Dr. Eduardo Arias de la Garza, por ser mi guía, por la paciencia para que pudiera finalizar este proyecto, por haber confiado en mí y apoyarme en este momento tan importante de mi vida.

Al Hospital del Niño Morelense, por todo lo que me permitió aprender, desarrollarme y crecer como persona y como profesional.

A todos los pacientes que han formado parte de mi camino, por ser mis grandes maestros y el principal motivo para nunca querer dejar de crecer.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar las características epidemiológicas, clínicas, serotipos más frecuentes, tratamiento, resistencias y complicaciones, de los pacientes pediátricos atendidos en el Hospital del Niño Morelense por infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae*.

MÉTODO: Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional de los expedientes clínicos de los pacientes en edad pediátrica (0 a 18 años de edad) en los que se corroboró aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* en sangre, líquido cefalorraquídeo y líquido pleural, en el periodo de enero de 2012 a enero de 2020 en el Hospital del Niño Morelense, registrando variables epidemiológicas, sitio afectado, características clínicas, serotipos más frecuentes, tratamiento, resistencias y complicaciones. Se definió enfermedad neumocócica invasiva como el aislamiento de *S. pneumoniae* en sangre, líquido cefalorraquídeo o líquido pleural.

RESULTADOS: En el estudio se detectaron 29 pacientes en el periodo de 2012- 2020 que cumplieron criterios de selección para este análisis, de los cuales 14 (48.3%) corresponden al género masculino y 51.7% (n=15) al género femenino. La media para la edad fue de 4.5 años, con un rango de 2 meses a 18 años. Con respecto a los aislamientos de neumococo se obtuvieron de líquido pleural en el 44.8%, líquido cefalorraquídeo en el 37.9% y sangre en el 17.2%. En relación al estado vacunal el 72.4% contaban con esquema completo de PCV13 (2+1) y el 27.6% incompleto. Se encontraron 13 diferentes serotipos, el más frecuente fue el 19A en el 48.3%% (n=14), los serotipos 3, 6C y 8 en el 20.7%, (n=6) y los serotipos 6A, 7C, 12F, 15A, 15B, 15C, 23B, 34 y 35B en el 31% de los casos. De los serotipos aislados en nuestros pacientes solo tres se encuentran en la vacuna neumocócica 13 valente (3, 6A y 19A), el resto son no vacunales (6C, 7C, 8, 12F, 15A, 15B, 15C, 23F 34 y 35B). El 59% (n=17) de los pacientes padecían alguna comorbilidad, entre las que encontramos inmunodeficiencias secundarias, como síndrome de Down, leucemia aguda linfoblástica, leucemia mieloblástica aguda, sarcoma de Ewing, trombocitopenia inmune primaria e inmunodeficiencia de C5; anatómicas: traumatismo craneoencefálico labio y paladar hendido y papilomatosis laríngea y otras patologías como enfermedad por reflujo gastroesofágico, asma y síndrome colestásico.

El 100% (n=29) de los pacientes con infección invasiva por *S. pneumoniae* recibieron antibióticos de amplio espectro. De los casos de serotipos 19A (n=6, 20.7%) fue resistente a penicilina, al igual que el 15A, 15B, 15C, 23B y 35B con un caso cada uno (3.4%). Los serotipos 8, 15A, 15C, 19A y 35B fueron resistentes a penicilina, eritromicina, cloranfenicol, cefotaxima, trimetoprim sulfametoxazol, representando el 34.4% de los casos. De los 29 pacientes que padecieron enfermedad invasiva por el neumococo, ocurrieron cinco defunciones, que representan 17.2%, de las cuales cuatro (80%) se determinaron como secundarias a meningitis y una (20%) a choque séptico. Los serotipos causantes de estas infecciones fueron 6A, 6C, 7C, 8 y 12F, siendo vacunales solo 6A y 6C. Dos de los pacientes fallecidos no contaron con ninguna dosis de PCV13, uno tuvo esquema incompleto con 2 dosis y dos de ellos sí contaban con esquema completo.

CONCLUSIONES: El serotipo 19A continúa siendo una de las principales causas de infección neumocócica invasiva.

En nuestro estudio encontramos una protección limitada contra la enfermedad neumocócica invasiva y la mortalidad causada por la misma conferida por el esquema nacional con la vacuna conjugada 13 valente, por lo que es importante continuar promoviendo la aplicación correcta del esquema. Se considera muy importante que el refuerzo sea aplicado para tener una adecuada respuesta inmunológica protectora

contra cada serotipo (definida por la OMS como un título de anticuerpos IgM 0.35 µg/dL del polisacárido anti-capsular), Si el refuerzo no se aplica, con las primeras dosis se tendrán concentraciones de IgG <0.35 µg/mL, consideradas como no protectoras.

Se sugiere que el esquema de aplicación de la vacuna PCV13 (3+1) es el ideal para buscar el mayor título de anticuerpos en todos los sujetos inmunizados.

Es importante conocer la epidemiología local de resistencia para una correcta utilización dirigida y empírica de antibióticos, que puede influir en mejores resultados y control de las resistencias. En nuestro estudio encontramos que en el Hospital del Niño Morelense el 37.9% de los diferentes serotipos de *S. pneumoniae* son resistentes a penicilina y el 34.4% resistentes por lo menos a 4 familias de antibiótico, por lo que concluimos que el uso de cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona) para el tratamiento empírico de neumonía y bacteriemia secundaria a *S. pneumoniae* y el tratamiento empírico para meningitis por *S. pneumoniae* con cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona) y glucopeptido (vancomicina) es adecuado, hasta contar con las pruebas de susceptibilidad y poder dirigir tratamiento.

1. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

1.1 INTRODUCCIÓN.

Las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* están consideradas dentro de las principales causas de morbimortalidad en niños menores de 5 años, adultos mayores de 65 años y huéspedes inmunocomprometidos. (1)

Ocasionalmente causa mastoiditis, celulitis periorbitaria, endocarditis, osteomielitis, pericarditis, artritis piógena, infección de tejidos blandos. Siguen siendo una causa común de higromas subdurales en niños menores de 2 meses de edad. (2)

1.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

S. pneumoniae fue descubierto, de manera independiente y casi simultánea, en 1881 por dos microbiólogos, George M. Sternberg en Estados Unidos y Louis Pasteur en Francia. Ambos describieron vagamente la existencia de bacterias conoides con forma lanceolada en la saliva humana. Pasteur y Sternberg inyectaron saliva humana en conejos, pero de un modo diferente, ya que Pasteur usó saliva de un niño muerto por rabia, mientras que Sternberg usó su propia saliva, aislando así los dos investigadores, diplococos en la sangre de estos animales.(3)

En 1886, Freenkel lo denominó Pneumococcus, por su capacidad de producir enfermedades pulmonares. (4) Se renombró como *Diplococos pneumoniae* en 1920. Este epíteto ya había sido sugerido por Weichselbaum, en 1886, en una serie de artículos referidos al agente causante conocido en ese entonces como *Croupus pneumonia* o *kapsel kokken*. Sin embargo, no fue hasta 1901 cuando recibió el nombre actual *S. pneumoniae*, debido a su característica de crecer en forma de cadenas en medio líquido. No obstante, debe hacerse notar que esta última denominación no fue aceptada oficialmente hasta 1980 y que, hoy en día, también es común referirlo como neumococo, durante los años 80 del siglo XIX, Christian Gram desarrolló la tinción que lleva su nombre, con el fin de observar la bacteria en el tejido pulmonar de pacientes muertos por neumonía. Esta tinción permitió catalogar a esta bacteria como Gram positiva, siendo aún hoy en día una de las herramientas bacteriológicas más importantes. (5)

S. pneumoniae ha desempeñado un papel fundamental en el nacimiento de la biología molecular, demostrando que el material genético se compone de ADN. (6). Después de la temprana descripción del papel de neumococo en la enfermedad, Klemperer y Kemplerer demostraron que el suero de conejos infectados con bacterias inactivadas por calor contenían factores que conferían inmunidad frente a reinfecciones con el mismo aislamiento bacteriano pero no necesariamente frente a infecciones con otros aislamientos clínicos del mismo microorganismo y, lo que es más importante, demostraron que los conejos que eran inyectados con suero procedente de animales previamente inmunizados estaban protegidos frente a la infección de neumococo. En los años veinte del siglo pasado se demostró que el polisacárido capsular era el responsable de la actividad inmunológica de neumococo, y además que confería protección cepa-específica en ratones, convirtiéndose en el primer antígeno no proteico identificado (7). En 1928, el científico británico Frederick Griffith obtuvo la primera evidencia de transformación genética bacteriana trabajando con *S. pneumoniae*. Griffith, que estudiaba la relación entre la cápsula de polisacárido y la patogenicidad de la bacteria, descubrió el "principio transformante", Demostró que la inoculación simultánea de bacterias capsulares, denominadas por él como lisas, o `S` (del inglés *smooth*) y, por tanto, virulentas, pero inactivadas por calor junto con bacterias no capsulares vivas, rugosas `R` (*rough*), no virulentas de por sí, producía una infección mortal en los ratones, siendo las bacterias recuperadas de tipo capsular, no pudo entender el significado de su descubrimiento en ese momento y no fue hasta 1944 cuando

Avery, McLeod y McCarty, usando el mayor factor de virulencia de neumococo, el polisacárido capsular, demostraron que el DNA, y no otras moléculas, constituía el material genético responsable del cambio fenotípico observado en los procesos de transformación.(8)

A partir de 1964 se encontraron cepas de *S. pneumoniae* con concentración mínima inhibitoria (CIM) a penicilina $>0.06 \mu\text{g/ml}$ (resistentes -R), en 1967 se informó el primer aislamiento de *S. pneumoniae* con susceptibilidad disminuida a penicilina y en 1977 con resistencia alta (CIM $>2 \mu\text{g/ml}$). En julio de 1992 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) a través del grupo SIREVA en Washington DC, convocó una reunión para preparar un protocolo de vigilancia de los serotipos que causan enfermedades invasivas en niños menores de 5 años de edad, este monitoreo logró evaluar los cambios temporales de los serotipos y las resistencias a antibióticos, representando un avance importante en el conocimiento de las características del neumococo. Desde el inicio del sistema de vigilancia epidemiológica SIREVA en 1993, se demostró un incremento constante de la disminución de la sensibilidad a penicilina por neumococo, registrándose las mayores tasas en zonas con alta concentración poblacional como la Ciudad de México (60%), principalmente de los serotipos 14, 23F, 6B, 19, 19F, 6A y 9V. Los serotipos 1, 3, 5, 7 y 18 raramente se asocian con resistencia a la penicilina. En 1995 se registraron cepas resistentes a múltiples antimicrobianos, convirtiéndose en un problema grave de salud pública, por lo que se vio la necesidad de controlar las infecciones neumocócica por medios más efectivos como la prevención a través de las vacunas conjugadas específicas, que fueran eficaces en lactantes y niños. (1)

El uso de vacunas ha reducido la enfermedad invasiva por neumococo, la vacuna 23 valente puede cubrir $>85\%$ de los serotipos que causan enfermedad invasiva, su uso en niños menores de 24 meses de edad no se recomienda, ya que producen respuesta mediada por anticuerpos a los antígenos de polisacáridos y atenúa la respuesta a dosis posteriores de vacuna 7 valente. La inmunización tiene un hito en el inicio del milenio. En febrero del año 2000 la Food Drug Administration (FDA) autorizó en Estados Unidos la primera vacuna conjugada, "Heptavalente" (PCV7v) (Prevanar, Wyeth). Desde 1998 (antes de que se introdujera PCV7 en 2000) hasta el año 2007, la incidencia de las infecciones por neumococo disminuyó hasta un 99% y la incidencia de infecciones invasivas disminuyó en un 76% en niños menores de 5 años. En adultos mayores de 65

años la infección invasiva causada por los serotipos que contiene la vacuna conjugada 7 valente disminuyó hasta un 92%. Lo que demuestra que la inmunización obtenida por la vacuna es capaz de interrumpir la transmisión de neumococo de niños a adultos. (9)

1.3 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*.

S. pneumoniae es un microorganismo patógeno capaz de causar diversas infecciones y procesos invasivos severos. Se trata de una bacteria Gram positiva de 0.5 a 1.0 μm de longitud, que presenta forma oval con los extremos distales lanceolados. Es inmóvil, no forma endósporas, y es un miembro α -hemolítico del género *Streptococcus*. Generalmente se presenta en forma de diplococo, aunque existen algunos factores que pueden inducir la formación de cadenas. (2)

Crece mejor en dióxido de carbono, requiere una fuente catalasa (ejemplo; la sangre) para crecer en placas agar. (10) Si es incubado en anaerobiosis se observa β -hemólisis debida a la acción de la neumolisina. Metabólicamente hablando neumococo es un microorganismo microaerófilo, catalasa negativa, que se encuentra dentro del grupo de las bacterias del ácido láctico, ya que este compuesto es el principal producto resultante de la fermentación de carbohidratos.

S. pneumoniae es una bacteria autótrofa para la colina siendo este aminoalcohol, en forma de fosforilcolina (PCho), un componente estructural de los ácidos teicoicos (TAs) de pared (WTA) y

lipoteicoicos (LTA). En cuanto al genoma de neumococo, tiene una longitud media de 2.1 millones de pares de bases (Mpb) con un contenido en G+C de, aproximadamente, 40% (11)

De manera característica, el neumococo se lisa rápidamente en presencia de sales biliares como el desoxicolato sódico (Doc). La capacidad del desoxicolato para disolver la pared celular depende de la presencia autolítica de los neumococos, disparan la acción descontrolada de la principal autolisina de neumococo, LytA (N- acetilmuramil, L-alanina amidasa o NAM-amidasa), que degrada la pared en un proceso totalmente dependiente de colina. Los neumococos comparten la capacidad de autólisis y de transformar el ADN con otras bacterias como son *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*. (10)

Este patrón de susceptibilidad se utiliza en la identificación del microorganismo. Otros medios diagnósticos de identificación de neumococo en el laboratorio clínico son la sensibilidad a la optoquina (Opt) y la reacción capsular en la presencia de anticuerpos o reacción de Quellung.

1.4 FACTORES DE VIRULENCIA.

El neumococo está compuesto de una pared bacteriana que tiene la estructura general de las bacterias Gram positivas, una capa importante de peptidoglicano constituida por subunidades alternadas de N-acetil glucosamina y ácido N-acetilmurámico enlazadas por puentes peptídicos. Además, contienen ácido teicoico, rico en galactosamina, folatil y colina. La colina es exclusiva del neumococo y cumple una función reguladora en la hidrólisis de la pared. El ácido teicoico se dispone en dos formas: una en la superficie celular (Sustancia C) y otra unida de manera covalente a los lípidos de la membrana citoplasmática. La pared también contiene proteína R, y proteína M, ninguna con papel en la virulencia. (12)

Los determinantes de virulencia se pueden dividir en 3 categorías: cápsula, productos citotóxicos y proteínas de la superficie.

- Cápsula polisacárida:

La cápsula está formada de polisacáridos (principal elemento de la superficie antifagocítico y principal antígeno protector) el gen galU es un gen esencial para la biosíntesis del polisacárido capsular.

Es el factor de virulencia más importante, ya que las cepas capsuladas son capaces de evadir la acción fagocitaria al limitar la activación del complemento en su superficie, enmascarar antígenos de la superficie y facilitar la adherencia a la célula huésped. (13)

Sobre la base de la composición bioquímica y serológica del polisacárido capsular los neumococos se clasifican en 100 serogrupos capsulares. (14). La cápsula se desprende de la superficie bacteriana a medida que esta ingresa al tracto respiratorio. Su contacto con péptidos antimicrobianos activa la enzima autolítica LytA para escindir la pared celular liberando a la bacteria de la cápsula sin destruirla, lo que reduce la capacidad del anticuerpo anti capsular de opsonizar la bacteria. (10) La cápsula también inhibe la activación del complemento por vía alternativa y degrada el fragmento C3b unido a la superficie bacteriana. (12)

- Adherencia:

La capacidad de adherirse en forma eficaz a las células blanco es un elemento esencial en la etapa inicial de la infección por *S. pneumoniae*, esta bacteria establece una estrecha interacción con el moco del tracto respiratorio, se adhiere a la superficie de las células epiteliales y posteriormente es capaz de invadirlas. Como resultado produce daño en la actividad de los cilios del epitelio respiratorio. Contiene proteínas de unión no covalente entre colina y la pared celular, lo que permite que establezcan puentes con los carbohidratos de la superficie celular humana, proteínas y moléculas de defensa del huésped. Una minoría contiene pili que facilita su adherencia. Con excepción de los serotipos 7A, 7F, 14, 33F y 37, todas las cápsulas neumocócicas poseen carga negativa neta que repele electrostáticamente a los macrófagos y neutrófilos, evadiendo así la fagocitosis. Son capaces de alterar el nivel de expresión de la cápsula en respuesta a señales ambientales como la disponibilidad de oxígeno, contiene adhesinas de superficie celular como proteína de unión a colina A, la capacidad de adherirse a las células huésped resulta de la contribución colectiva de diversas proteínas de superficie que incluyen proteínas de unión a colina, moléculas de matriz adhesiva, fosforilcolina que contribuyen a lesionar la barrera epitelial del huésped. (15)

S. pneumoniae expresa diferentes ligandos que pueden unirse a fibronectina, N-acetilgalactosamina que al unirse a los receptores del huésped (ya sea en la conjuntiva, trompa de Eustaquio, nasofaringe o tracto respiratorio inferior) activan vías de señalización intracelular y así absorben a la bacteria, al reordenar su citoesqueleto o inducir inflamación. (10)

- Neumolisina:

Es una toxina que destruye los glóbulos rojos, es responsable de la α -hemólisis. Esta toxina se relaciona inmunológicamente con la estreptolisina O, producida por los estreptococos β -hemolíticos del grupo A.

- Neuraminidasa:

Es una enzima capaz de hidrolizar las glicoproteínas y los glucolípidos celulares, disminuye la viscosidad del moco que reviste el epitelio respiratorio, además altera la estructura de los oligosacáridos, exponiendo los receptores, facilitando de esta manera la colonización.

- Proteínas de superficie PspA y PsaA:

Participan en la adherencia inicial a la célula blanco. Autolisina (amidasa) es una enzima que hidroliza la capa de peptidoglicano en un sitio específico, entre el ácido N-acetil murámico y el residuo alanina del puente peptídico. La actividad de esta enzima depende de la presencia de fosfato de colina en el ácido teicoico de la pared celular. El neumococo produce una proteasa que hidroliza e inactiva la inmunoglobulina A1 presente en las mucosas, lo que facilita su adherencia y colonización inicial. (12) La proteína de superficie A PspA es una proteína de unión a la colina, se une al sitio activo de la apolactoferrina a través de interacciones electrostáticas, bloqueando la muerte bacteriana por esta vía.

Existen dos enzimas N-acetil glucosamina desacetilasa y ADR O-acetil transferasa que modifican la pared celular de neumococo haciéndola resistente a la degradación mediada por lisozima. (15)

Principales factores de virulencia de <i>S. pneumoniae</i> .		
Factor de virulencia	Descripción	Función en la patogénesis.
CPS	<ul style="list-style-type: none"> • Antígeno mayor de superficie. • 100 serotipos diferentes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Evita quedar atrapado en el moco durante la colonización. • Inhibe la opsonofagocitosis al prevenir la interacción de C3b y el fragmento Fc de IgG unido a estructuras bacterianas con receptores de células fagocíticas.
CHOP del ácido teicoico.	<ul style="list-style-type: none"> • Ligando PAFR 	<ul style="list-style-type: none"> • Se une al PAFR en la superficie de las células epiteliales y endoteliales, facilitando la adherencia y la invasión.
Lipopéptidos, ácido lipoteicoico y fragmentos de peptidoglicano.	<ul style="list-style-type: none"> • Vías moleculares de la patogénesis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Promueve la inflamación
Ply	<ul style="list-style-type: none"> • Toxina formadora poros. • TRL4 ligando. 	<ul style="list-style-type: none"> • Citotóxica pro apotoica. • Activa vía clásica del complemento y disminuye la actividad opsonizante. • Altos niveles de sustancias pro inflamatorias y líticas. • Activa las vías TLR4, NLRP 3
PspA	<ul style="list-style-type: none"> • CBP 	<ul style="list-style-type: none"> • Limita el depósito de C3 en la superficie de neumococo. • Protege contra los efectos bactericidas de la lactoferrina libre.
CbpA (PspC)	<ul style="list-style-type: none"> • CBP 	<ul style="list-style-type: none"> • Se une a C3 y al factor H y limita el depósito de C3b en la superficie de neumococo. • Se une al receptor PIGR y laminina. • Facilita la adherencia e invasión del epitelio respiratorio y barrera hematoencefálica.
LytA	<ul style="list-style-type: none"> •• CBP Autolisina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Digiere la pared celular. • Libera productos bacterianos pro inflamatorios. • Media el desprendimiento de la cápsula durante la invasión celular.
CbpD	<ul style="list-style-type: none"> •• CBP Hidrolasa 	<ul style="list-style-type: none"> • Promueve la formación de biofilms.
CbpE (Pce)	<ul style="list-style-type: none"> •• CBP Esterasa fosforilcolina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminuye la actividad de neutrófilos a través de inactivar el PAF. • Se une al plasminógeno.
CbpG	<ul style="list-style-type: none"> • CBP proteasa serina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Promueve la adherencia celular. • Degrada fibronectina.
		<ul style="list-style-type: none"> • Importante para enfermedad invasiva y adherencia a mucosas.
CbpL	<ul style="list-style-type: none"> • CBP 	<ul style="list-style-type: none"> • Se une a elastina, colágeno y PCR:

		<ul style="list-style-type: none"> Promueve la diseminación desde la nasofaringe hasta los pulmones y de allí al torrente sanguíneo inhibiendo el plasminógeno.
NanA	<ul style="list-style-type: none"> •• Neuraminidasa A LPXTG 	<ul style="list-style-type: none"> • Escinde el ácido siálico terminal de la mucina del huésped. • Papel importante en otitis media. • Activa la señalización de TGF-β para facilitar la invasión tisular.
BgaA	<ul style="list-style-type: none"> • B galactosidasa LPXTG 	Escinde secuencialmente los azúcares glucoconjugados del huésped
StrH	<ul style="list-style-type: none"> • B-N-acetilglucosaminidasa LPXTG 	Escinde secuencialmente los azúcares glucoconjugados del huésped
EndoD	<ul style="list-style-type: none"> • Endo-N-Acetilglucosaminidasa LPXTG 	<ul style="list-style-type: none"> • Escinde secuencialmente los azúcares glucoconjugados del huésped
HYL	<ul style="list-style-type: none"> •• Hialuronidasa LPXTG 	<ul style="list-style-type: none"> •• Degrada la matriz extracelular. Facilita la penetración a tejidos.
PrtA	<ul style="list-style-type: none"> • Pared celular asociada a proteasa serina LPXTG 	<ul style="list-style-type: none"> • Ayuda a la adherencia.
ZmpA (IgA1 proteasa)	<ul style="list-style-type: none"> • Metaloproteasa Zinc LPXTG 	<ul style="list-style-type: none"> • Escinde la IgA humana.
ZmpB	<ul style="list-style-type: none"> •• Metaloproteasa zinc LPXTG 	<ul style="list-style-type: none"> • Facilita la adhesión.
ZmpC	<ul style="list-style-type: none"> • Metaloproteasa zinc LPXTG 	<ul style="list-style-type: none"> • Escinde la matriz de metaloproteasa 9.
PepO	<ul style="list-style-type: none"> • Endopeptidasa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se une a fibronectina y plasminógeno. • Facilita la adherencia e invasión. • Se une a C1q para inhibir la vía clásica del complemento.
PsrP	<ul style="list-style-type: none"> • O-glucosilatoserina rico en proteína muy larga LPXTG 	<ul style="list-style-type: none"> •• Adherencia. Favorece la formación de biofilms.
RrgA, RrgB y RrgC	<ul style="list-style-type: none"> •• Proteínas LPXTG Componentes estructurales de pilus 1. 	<ul style="list-style-type: none"> ••• Adherencia. Se une a glicanos. Facilita colonización y formación de biofilms.
PsaA	<ul style="list-style-type: none"> •• Lipoproteína Transportador ABC 	<ul style="list-style-type: none"> • Es esencial para resistir el estrés oxidativo.

Fuente de información: . Jeffrey N. Weiser 1, Daniela M. Ferreira and James C. Paton . Streptococcus pneumoniae: transmission, colonization and invasion. Nature reviews | Microbiology. 2018.

1.5 IMPORTANCIA CLÍNICA.

Aunque las muertes por infecciones neumocócicas se han reducido a la mitad entre los años 2000 y 2015 en todo el mundo, se estimó que el neumococo era responsable de 735 000 muertes en niños no infectados por VIH y 14.5 millones de enfermedades infantiles en total, en el año 2000. A finales de 2015, 195 países incluidos 54 en vías de desarrollo, contaban con la vacuna de neumococo conjugada (PCV) este número aumentó en septiembre de 2017 a 141 países, la PCV ha reducido sustancialmente la enfermedad invasiva neumocócica en niños. (16).

Durante 2019, se observó una reducción en el número de cepas causantes de meningitis por el neumococo comparado con el año anterior, un impacto muy importante de la introducción de las vacunas conjugadas contra neumococos. Persistiendo 4 serotipos vacunales: 3, 6B, 19A y 23F, causantes de enfermedad neumocócica invasiva. (17)

S. pneumoniae, es un patógeno Gram positivo extracelular, oportunista que coloniza las mucosas del tracto respiratorio superior del ser humano; en el 2017 la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo incluyó como uno de los 12 patógenos prioritarios. A pesar del extenso estudio sobre el neumococo y la disponibilidad de vacunas contra diferentes serotipos, sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. (10)

Es capaz de producir infecciones con diferentes expresiones clínicas, de acuerdo a las características del huésped, del microorganismo y del ambiente. Las infecciones neumocócicas se clasifican en invasoras y no invasoras.

No invasoras: Diseminación a través del canalículo causando otitis media aguda, sinusitis, mastoiditis y conjuntivitis. (18)

Invasoras: La enfermedad neumocócica invasiva se define como el aislamiento de *S. pneumoniae* en sitios corporales normalmente estériles.

Diseminación hematógena de *S. pneumoniae* con o sin localización secundaria en un parénquima o sitio normalmente estéril. Las principales son bacteriemia, sepsis, meningitis, neumonía, artritis, osteomielitis, celulitis, endocarditis, pericarditis y peritonitis.

La enfermedad invasiva neumocócica se ha convertido en un problema de salud pública.

Rara vez coloniza el tracto urogenital femenino o causa sepsis de inicio temprano. Se ha informado que la edad media de colonización nasofaríngea por el neumococo es de 38 días. Aunque las infecciones neumocócicas son poco frecuentes en el periodo neonatal se asocia con una alta morbilidad y mortalidad. (19)

La notable capacidad de neumococo para remodelar su genoma a través de la absorción e incorporación exógena de ADN de otros neumococos y estreptococos orales se ha relacionado estrechamente con su capacidad para evadir la inmunidad del huésped y el aumento en la resistencia a antibióticos. El alto índice de infección por neumococo se debe a la combinación de tasas altas de transporte, su adaptabilidad genética y capacidad para cambiar de interacción comensal a patógena en el huésped. Neumococo puede vivir en la saliva humana ex vivo hasta por 21 días, sobrevive a la desecación por muchos días. (20)

Debido posiblemente a su conocida capacidad de formación de biofilms, un gran número de niños (27-65%) son portadores de *S. pneumoniae*; se requiere de contacto cercano con el portador. Es más frecuente en meses secos y fríos, cuando las secreciones de las vías aéreas son más abundantes. La colonización del tracto respiratorio superior tiene lugar después del nacimiento y es conocida como estado de portador. En niños las tasas de transporte nasofaríngeo varían del 21% en países industrializados a más del 90% en países en vías de desarrollo. La transmisión es de persona a persona, por contacto de gotitas respiratorias, el riesgo es mayor por gotitas < 10µm, que permanecen suspendidas más de 30 minutos, las enfermedades infecciosas se producen cuando la bacteria es capaz de acceder a áreas generalmente estériles, produciéndose así la diseminación, colonización e invasión de neumococo. (2)

La colonización como se ha señalado es más frecuente en niños con tasas de ataque de 40-60% en comparación con adultos 6-10%, además las tasas de colonización son más altas en lugares con hacinamiento como guarderías y orfanatos (mayor del 50%) (21). El periodo de contagio se desconoce, probablemente sea menor de 24 horas después de que comience la terapia antimicrobiana efectiva.

La aparición de síntomas clínicos viene determinada por ciertos factores de interacción entre el hospedero y la bacteria, como el serotipo capsular. (2).

La tasa de incidencia de las diferentes infecciones varía entre los 100 serotipos capsulares conocidos, secundario a las diferencias antigénicas y estructurales entre ellos. (14)

15 de los 100 serotipos de neumococo son los responsables de la mayoría de las infecciones invasivas, los serotipos de baja inmunogenicidad como el 6,14, 19, 23 y 25 tienen más probabilidad de sobrevivir por más tiempo en la nasofaringe y por lo tanto mayor probabilidad de ser transmitidos, a personas previamente sanas.(21) En México, en los estudios realizados por Echaniz y colaboradores, en los cuales se analizó el comportamiento de los serotipos en las eras prevacunal y postvacunal del aislamiento de neumococos en sangre, líquido cefalorraquídeo y lavado bronquio alveolar. Se observó en la era prevacunal (1993-2007) el predominio de los serotipos 6B, 14 y 23 F, (todos incluidos en la vacuna conjugada 7 valente PCV7). Se reportó una emergencia de serotipos 3, 6A, 19F y 19A, incluidos en la vacuna PCV13 elementos que fueron importantes para la decisión de salud pública del cambio de la vacuna PCV7 a la vacuna conjugada 13 valente (PCV13) en nuestro país.(1) El fenómeno de reemplazo de serotipos vacunales por los no vacunales, se ha observado en todos los países que han introducido la vacuna conjugada, siendo los más frecuentes 35B, 15B y 23B, y de estos los dos primeros se aíslan de procesos invasores y con mayor frecuencia presentan resistencia a cefotaxima, eritromicina y trimetoprim sulfametoxazol. (17)

La incidencia de enfermedad neumocócica invasiva es difícil de estimar debido a las diferencias existentes entre cada uno de los países y sus diversos estudios de investigación. La tasa global de enfermedad neumocócica invasiva se estima en 15/100.000 personas, respecto a la incidencia de neumonía por neumococo, se estiman a nivel de América Latina entre 34-51 casos por 100,000 habitantes menores de un año, y en niños de uno a cuatro años 256.22 por cada 100,000 habitantes.

Respecto a los aislamientos microbiológicos en México el reporte de la red SIREVA de 2008 a 2019, se identificaron 1,276 casos de enfermedades causadas por *S. pneumoniae*. El 63.9% fueron neumonías comunitarias en menores de cinco años. *S. pneumoniae*, además es responsable del 80% de los casos de bacteriemia oculta en menores de 23 meses; de igual manera, continúa siendo el agente etiológico principal en meningitis comunitaria, hasta en un 85% de los casos. (1) En 2019

se identificaron en México 214 casos de enfermedades causadas por *S. pneumoniae*. El 68.3% fueron neumonías, 8.5% de meningitis, 19.5% de bacteriemia en menores de 5 años de edad. (17)

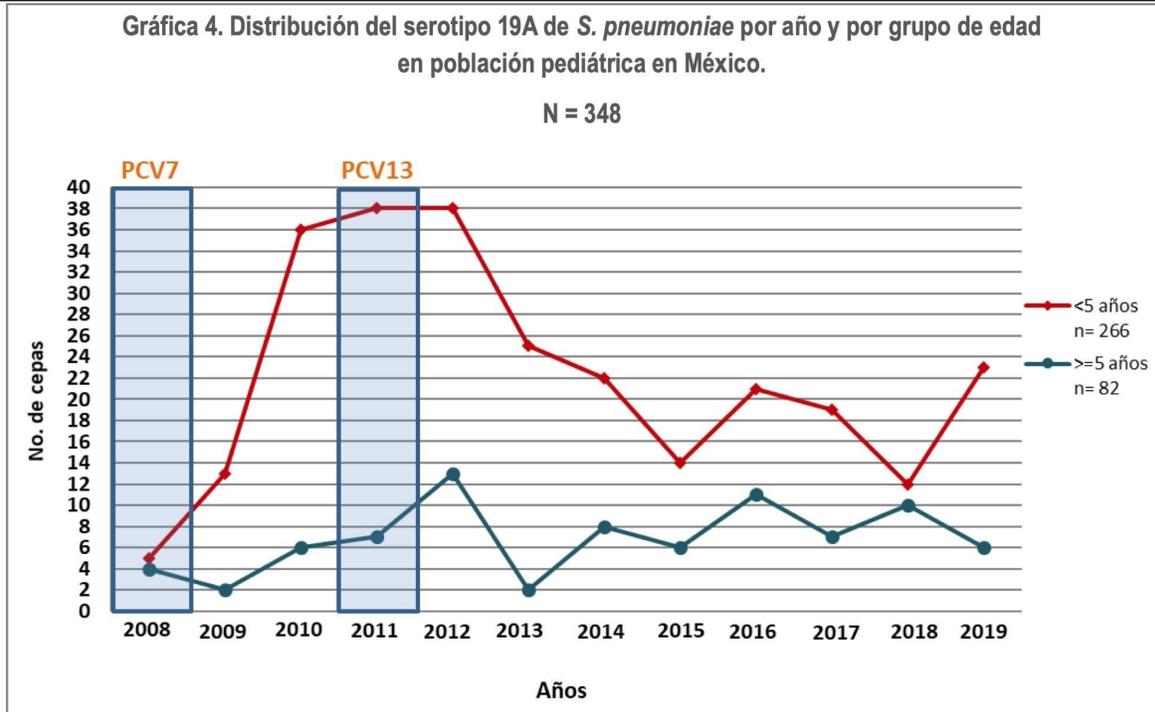
Número de aislamientos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> por grupo de edad y sexo 2019.						
Grupo de edad en meses y años.	Sexo.					
	Masculino		Femenino		Total.	
	n	%	n	%	n	%
<12 meses.	20	69.0	9	31.0	29	13.6
12-23 meses.	11	61.1	7	38.9	18	8.4
25-59 meses	18	51.4	17	48.6	35	16.4
Subtotal (1)	49	59.8	33	40.2	82	38.3
5-14 años	21	52.5	19	47.5	40	18.7
15-29 años	3	30.0	7	47.5	10	4.7
30-49 años	17	70.8	7	29.2	24	11.2
Subtotal (2)	41	55.4	33	44.6	74	34.6
50-59 años.	7	43.8	9	56.3	16	7.5
< 60 años	26	61.9	16	38.1	42	19.6
Subtotal (3)	33	56.9	25	43.1	58	27.1
Total	123	57.5	91	42.5	214	100.0

Fuente de información: Grupo interinstitucional para la vigilancia de Enfermedades Bacterianas Prevenibles por Vacunación (GIVEBPVac). Datos por sexo y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* en procesos infecciosos. (). 2019.

Las infecciones neumocócicas más graves que se desarrollan en la era posterior a la vacuna son impulsadas principalmente por cambios en los perfiles metabólicos de los serotipos no vacunales, resultado de las variantes capsulares. (22)

Las enfermedades preexistentes especialmente las inmunodeficiencias y las enfermedades autoinmunes, pueden aumentar el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva (23)

Fuente de información: Grupo interinstitucional para la vigilancia de Enfermedades Bacterianas Prevenibles por Vacunación (GIVEBPVAc). Datos por sexo y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* y 2019 Dentro de las infecciones que puede causar neumococo las principales son: *Neisseria meningitidis* en procesos infecciosos. ().



Distribución del serotipo 19A de *S. pneumoniae* por año y por grupo de edad en población pediátrica en México.

Otitis media aguda: se define como la presencia de líquido purulento en oído medio, con rápido desarrollo de uno o más signos y síntomas de inflamación, menor a 3 semanas de evolución, el cuadro clínico se caracteriza por otalgia, fiebre, irritabilidad, anorexia, vómitos y/o diarrea. (18)

Neumonía: infección aguda del parénquima pulmonar con signos clínicos de ocupación alveolar y datos radiológicos de opacidad, puede ser de ocupación única o múltiple, por múltiple o multifocal se entiende el compromiso de opacidades radiográficas generalmente mal definidas sin límites segmentarios, acompañadas de ataque al estado general del paciente, La neumonía cursa de forma clínica con fiebre, tos taquipnea, tiraje intercostal, estertores bronquio-alveolares, síndrome de condensación, eventualmente derrame pleural, lo anterior puede acompañarse de compromiso al estado general, anorexia y dolor abdominal.

La Organización Mundial de la Salud define taquipnea dependiendo de la edad en menores de 2 meses frecuencia respiratoria mayor de 60 por minuto, entre 2 y 12 meses mayor de 50 respiraciones por minuto y en mayores de 12 meses frecuencia respiratoria mayor a 40 por minuto. (18)

Meningitis: Es la inflamación de las meninges, el cuadro clínico puede ir acompañado de fiebre, irritabilidad, somnolencia, cefalea, vómitos, rechazo alimentario, en menores de un año fontanela tensa o abombada. Rigidez de nuca, signos meníngeos como Kerning y Bruzdinski, convulsiones y déficit del estado de conciencia. (18)

La diseminación de *S. pneumoniae* dentro de la circulación permite que los neumococos accedan a pequeños vasos sanguíneos dentro de los órganos, en el cráneo puede producir translocación

bacteriana a través de la barrera hematoencefálica hacia el espacio subaracnoideo produciendo meningitis. (15)

En la enfermedad grave por neumococo se activa el plasminógeno en la sangre y líquido cefalorraquídeo, lo que conduce a adhesión y daño a la matriz extracelular, utilizan ácido hialurónico, condroitina y condroitin sulfato para romper la barrera hematoencefálica.

Además, pueden acceder por senos paranasales y nervios olfatorios después de la colonización.

La pared celular de neumococo y la liberación de pili mediada por autólisis inducen una respuesta inflamatoria masiva en el sistema nervioso central, hasta producir apoptosis neuronal. (15)

En los trabajos realizados por Chacón y colaboradores en Tijuana, BC, México se observó que el serotipo 19 A fue principalmente asociado a meningitis, con una mayor tasa de mortalidad. (1)

Bacteriemia: presencia de neumococo en sangre (hemocultivo).

Sepsis: Respuesta inflamatoria sistémica que puede confirmarse o no desde el punto de vista microbiológico. (18)

1.6 FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA.

La mayor incidencia en la población infantil se debe a que el sistema inmune no esta completamente desarrollado y tiene una menor capacidad para responder a antígenos polisacáridos, lo que se manifiesta en una mayor vulnerabilidad a determinadas infecciones bacterianas. Además, la colonización y adquisición de nuevas cepas de neumococo es más frecuente en este sector de la población, lo cual podría contribuir a la alta incidencia de la enfermedad de dicha población (24). La incidencia y severidad de las infecciones aumentan en personas con inmunodeficiencia humoral congénita o adquirida, personas con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), disfunción esplénica ya sea por enfermedad de células falciformes, asplenia congénita o quirúrgica, comorbilidades como diabetes mellitus, enfermedad hepática crónica, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, respuestas inmunes innatas anormales. (2).

Otros factores predisponentes son el clima seco y frío, haber padecido una infección respiratoria viral reciente. (21).

Neumococo forma sinergia con virus, ya que estos ejercen efecto citopático sobre los cilios de la mucosa respiratoria destruyéndola o alterando su código genético. La disfunción tubárica o alergia respiratoria también aumenta el riesgo de otitis media aguda y sinusitis. (20) Los niños con implantes cocleares tienen altas tasas de meningitis neumocócica, al igual que los niños con fístula de líquido cefalorraquídeo ya sea congénita o adquirida. (2)

1.7 TIPIFICACIÓN Y GENES CAPSULARES.

Hoy en día, debido a la gran incidencia de neumococo como patógeno humano, el incremento de cepas con alto grado de resistencia antibiótica y cepas multirresistentes, así como la necesidad de encontrar una vacuna eficaz, basada en proteínas de la bacteria que sean comunes a todos o a la mayor parte de los aislamientos clínicos, que poseen un alto grado de conservación y que confieran inmunidad ha llevado a que los estudios epidemiológicos sobre esta bacteria adquieran un gran interés. En 1998, la técnica más común para la tipificación de *S. pneumoniae* era la serotipificación

mediante la reacción capsular o reacción de Quellung, que consiste en la determinación del tipo capsular mediante la utilización de anticuerpos específicos frente el CPS (25). Esta técnica se sigue empleando con tecnologías que permiten simplificar el procedimiento. (26)

La cápsula de neumococo es el principal factor de patogenicidad y su composición antigénica es variable en las diferentes cepas, lo cual permite eludir la acción fagocitaria en ausencia de anticuerpos específicos. La cápsula está formada por polisacáridos complejos, que, a su vez, están compuestos por unidades repetidas de azúcares. En la mayoría de los casos estos polisacáridos se encuentran unidos covalentemente al peptidoglicano o componentes de la membrana que, a veces, pueden liberarse de la célula. (27)

La regulación genética de la cápsula es compleja, de manera que algunas cepas pueden experimentar una transformación o cambio de serotipo. Aunque la serotipificación siempre es importante para distinguir los aislamientos de neumococo y evaluar el impacto de las vacunas disponibles, el hecho de que sólo una fracción de los aislamientos que expresan el mismo serotipo sean capaces de desarrollar resistencia a los antimicrobianos hizo necesario el desarrollo de técnicas que permitieran distinguir entre diferentes aislamientos de un mismo serotipo. Así, se desarrollaron técnicas adicionales como la electroforesis de DNA genómico en campo pulsátil (PFGE) y, más tarde, la técnica de MLST. La técnica de PFGE se basa, generalmente, en la comparación visual de los perfiles resultantes de la digestión del genoma completo. (28)

Los serotipos se han ido numerando progresivamente, y se ha impuesto la nomenclatura Danesa que dentro de cada grupo va denominando los diferentes serotipos el primero con la letra F, y los sucesivos dentro de este serogrupo consecutivamente con las letras A, B, C etc. (29)

Aunque todos los serotipos pueden causar cualquier tipo de enfermedad neumocócica invasiva, es bien conocido que algunos de ellos manifiestan especial predisposición a producir una enfermedad invasiva concreta, como el caso del serotipo 1 y las neumonías complicadas con empiema en niños mayores de dos años, o los serogrupos 6, 10 y 23 y las meningitis.

Los niños menores de cinco años son especialmente incidentes de serotipos 1, 3, 5, 5F y 19 A y mucho más a raíz de la introducción de la vacuna conjugada 7 valente (PVC 7) que no los incluía. (29)

1.8 PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA.

El primer paso hacia la enfermedad invasiva es el transporte nasofaríngeo de *S. pneumoniae*, las principales características de esta bacteria que facilitan su colonización son la adherencia para hospedarse en células y tejidos, evaden la inmunidad innata y adaptativa del huésped, así como el aclaramiento mucociliar. Las glucoproteínas del moco en la nasofaringe facilitan que las bacterias permanezcan en la superficie, además de que proporcionan nutrientes que favorecen la colonización. (20)

El revestimiento epitelial del tracto respiratorio secreta lactoferrina, péptidos antimicrobianos catiónicos, AMP y lisozima con actividad antineumocócica. El neumococo incorpora D- alanina el ácido teicoico de la pared celular para reducir la carga negativa de la superficie celular. Expresa serina proteasa PrtA que escinde la forma libre de hierro en la lactoferrina. (15)

La colonización por *S. pneumoniae* es dinámica y fluctuante. Esta forma parte del microbioma en la faringe y nasofaringe de sujetos sanos. La frecuencia de portadores se ha reportado de forma muy variable con intervalos entre 5 al 85%.

La colonización inicia en la etapa de lactante y la proporción de portadores disminuye en forma inversamente proporcional a la edad. Esta colonización nasofaríngea juega un papel importante en la patogenia de la enfermedad. (1) El estado de portador tiene mucha mayor importancia para el entorno que para el propio colonizado, debido a la potencial contagiosidad. (29)

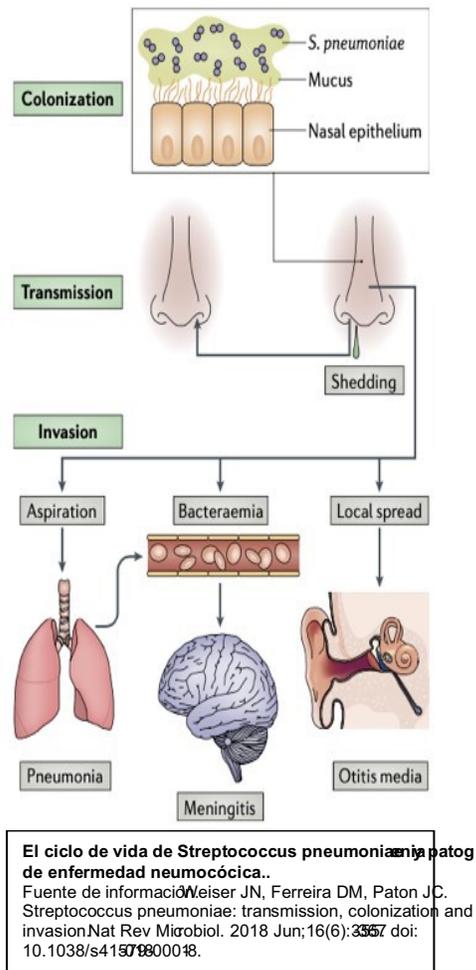
El periodo de incubación varía según el tipo de infección, pero puede ser tan corto como 1 a 3 días. (2)

El neumococo aumenta la expresión de muchos receptores epiteliales favoreciendo la adherencia en respuesta al estímulo inflamatorio. Además, codifica al menos 10 glucosidasas extracelulares (neuraminidasa a y b galactosidasa) que funcionan como adhesinas. (20)

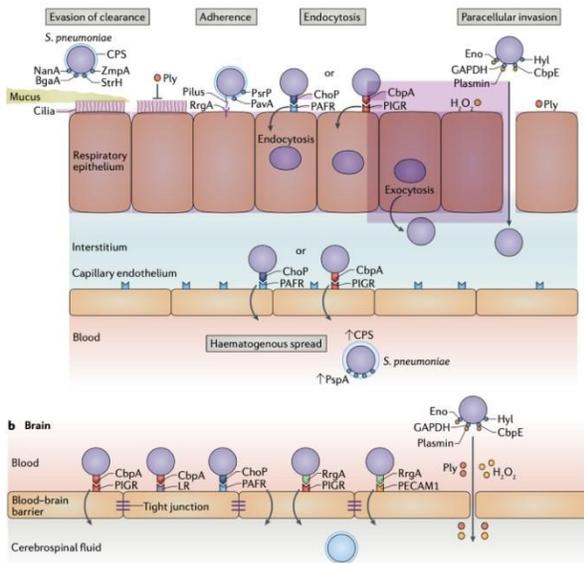
La invasión de células y tejidos por neumococo es mediada por los componentes de la pared celular (adhesinas), citotóxicas como neumolisina. La fosforilcolina es un componente clave de la pared celular que se une al receptor activador de plaquetas PAF. (30)

Otra forma en la que neumococo puede invadir las células es utilizando la vía de captación de macro pinocitosis. Una vez en la vacuola endocítica los neumococos se transportan a la célula baso lateral (transcitosis), lo que induce citotoxicidad, mediada por la unión al receptor PAF. (30)

El neumococo es capaz de cambiar su superficie utilizando mecanismos reguladores en respuesta a entornos hostiles, es capaz de modificar proteínas después de la exposición al choque térmico (cuando se transloca de la mucosa nasal a los pulmones). La proteína de choque térmico *pneumoniae* ClpP regula la expresión de neumolisina y polisacárido capsular. (30)



La neumolisina, es una potente citotóxica que se une al colesterol y forma poros en membranas pudiendo destruir con este mecanismo cualquier célula. La neumolisina promueve la replicación intra-alveolar, su ingreso al intersticio pulmonar y diseminación por el torrente sanguíneo. Neumococo es capaz de entrar a la circulación sistémica por translocación a través del epitelio respiratorio y las células endoteliales mediante migración celular y para celular a través de la barrera respiratoria epitelial y endotelial. El plasminógeno unido a neumococo mejora la adhesión a las células lo que lleva a la escisión de las uniones intercelulares con cadherina. (15)

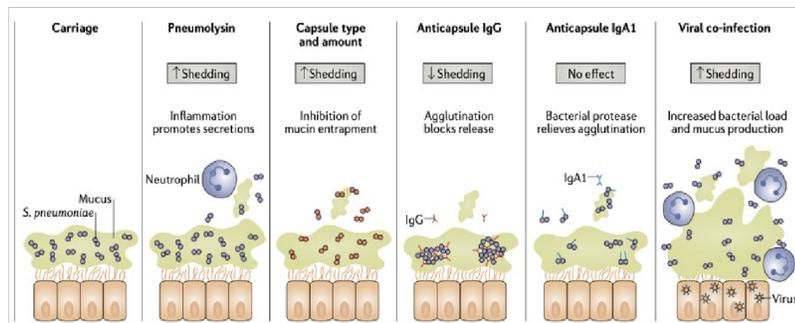


Fases de invasión y adherencia de Fuente de información. Weiser JN, Ferreira

DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*. Streptococcus pneumoniae: transmission, colonization and invasion. Nat Rev Microbiol. 2018 Jun;16(6):355-367.

doi: 10.1038/s41579-018-0001-8.

1.9 RESPUESTA INFLAMATORIA DEL HUÉSPED.



Factores bacterianos y del huésped que afectan la diseminación neumocócica de los portadores.

Fuente de información Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. Nat Rev Microbiol. 2018 Jun;16(6):355-367. doi: 10.1038/s41579-018-0001-8.

Una vez que neumococo ingresa al torrente sanguíneo se enfrenta a diversos mecanismos de defensa antibacterianos. Los mecanismos inmunitarios innatos compuestos por el sistema del complemento, proteína C reactiva y células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos) se consideran las primeras líneas de defensa. (15)

La activación del sistema del complemento implica el reconocimiento de patrones moleculares específicos en los patógenos, que inicia una cascada de escisión proteolítica que implica varios factores del complemento hasta la muerte bacteriana ya sea por reclutamiento del complejo de ataque a la membrana o por opsonofagocitosis (30)

La IgM específica contra ácido teicoico dirigida contra ChoP de la pared celular neumocócica inicia el depósito de C1q en las bacterias, induciendo la vía clásica del complemento. La vía alterna de complemento se activa por interacción directa con C3 de la pared celular lo que lleva al depósito de C3B en la superficie bacteriana. La activación de C1q conduce a activación de C2 que al interactuar con C4 activado, conduce la activación de C3b, lo que desencadena la fagocitosis e induce la producción de citocinas. (15)

Los macrófagos residentes en hígado y bazo desempeñan un papel en la muerte de neumococo dentro de la circulación sistémica. (15)

El neumococo produce 3 hemolisinas (citolisina, ácido teicoico y ácido lipoteicoico) que activan la vía de complemento, tienen actividad pro coagulante, producción de citocinas, contribuyendo de manera importante en la respuesta inflamatoria. (10)

1.10 RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.

La selección de cepas resistentes a antibióticos sucede fundamentalmente en la nasofaringe de los portadores. Por ello, hay una correlación bastante consistente entre los serotipos más frecuentemente aislados en la nasofaringe y aquellos más resistentes a antimicrobianos, el conocimiento de diferentes clones comunes a varios serotipos "Spanish 23F clone" asociados a multiresistencia a antibióticos ha permitido demostrar un importante papel de estas dotaciones genéticas en las resistencias de diferentes serotipos de neumococo, ya que se ha podido demostrar que unos pocos clones se encuentran detrás de más del 80% de las cepas multiresistentes.(29)

Los periodos más prolongados en la nasofaringe permiten un mayor intercambio genético entre los diferentes serotipos y, en último término, mayor probabilidad de adquisición de resistencias a antibióticos. (29)

La resistencia antibiótica depende de muchos factores y puede variar por área geográfica y el buen control y abuso de antibióticos.

Las causas de resistencia a antimicrobianos se deben a varios factores ya sea por la presión selectiva al uso imprudente de antibióticos, especialmente las cefalosporinas de tercera generación, así como a las modificaciones en la estructura genética de neumococo. Estas modificaciones ocurren en las proteínas ligadas a penicilina (PBPs) en especial PBP 2b relacionada con la resistencia a penicilina. La resistencia se ha extendido a otros antibióticos β -lactámicos como cefotaxima, ceftriaxona, cefuroxima e imipenem. (2)

El principal serotipo que ha evidenciado a nivel mundial un incremento en la prevalencia y elevado nivel de resistencia antibiótica es el serotipo 19A. Este serotipo aumentó de frecuencia a raíz de la distribución globalizada de la vacuna conjugada 7 valente (PCV7). (1)

La sensibilidad disminuida a la penicilina en el Spn tipo 19A se asoció a un clon dominante denominado ST1131 (SLV172). (31)

En EUA, se documentó un fuerte incremento en la susceptibilidad a penicilina posteriormente a la introducción de PCV7. El panorama de México es considerado de alto riesgo debido al elevado porcentaje de resistencia antibiótica; el serotipo 19A es el que tiene mayor prevalencia en México y presenta en la actualidad incremento en la resistencia a antibióticos de primera línea. Echaniz y colaboradores reportaron el comportamiento de la susceptibilidad antibiótica del serotipo 19A, aislado

en enfermedades invasivas comparando las eras pre- y postvacunal con PCV7 observando un incremento en la concentración mínima inhibitorias en el periodo postvacunal, principalmente a penicilina y trimetoprim/sulfametoxazol. La susceptibilidad del neumococo serotipo 19A a penicilina con CMI < 2 disminuyó de 85.3-37.3% después de la introducción de PCV7, así mismo se observó un decremento a la susceptibilidad para eritromicina y cefotaxima; no se reportaron incrementos en la resistencia a vancomicina. La resistencia antibiótica en México sigue siendo un problema difícil de abordar, debido a la presión bacteriana que emerge por ciclos repetidos de antibióticos y el impacto sobre las cepas colonizadoras de nasofaringe. (1)

El programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY monitorea la frecuencia de aparición y la susceptibilidad antimicrobiana de organismos como *S. pneumoniae* en todo el mundo, utilizando métodos de microdilución en caldo de referencia. (32)

Clásicamente, los serotipos más relacionados con resistencias a antimicrobianos han sido 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F y 23F. Además de la selección natural ante la presión antibiótica y del intercambio de material genético, se ha descrito un fenómeno implicado en la adquisición de resistencias denominado transformación capsular (Capsular Swatching). (29)

S. pneumoniae multirresistente (MDR) y extensamente resistente (XDR) presentan desafíos para los agentes antimicrobianos existentes. (32)

Multirresistente (MDR) se define como la no susceptibilidad adquirida a al menos un agente en tres o más categorías de antimicrobianos. Extensamente resistente (XDR) se define como la no susceptibilidad a al menos un agente en todas las categorías de antimicrobianos (siguen siendo susceptibles a 1 o 2 categorías). (33)

Estudios de seroprevalencia en Estados Unidos después de la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente (PCV7), demostraron que los serotipos 19A y 35B eran los más prevalentes con menor susceptibilidad a la penicilina, ceftriaxona y otros agentes.

Se ha atribuido una disminución significativa de *S. pneumoniae* resistente a penicilina a la introducción más reciente de PCV13, eficaz para serotipo 19A, con incremento en serotipos 35B, 23^a y 15A. (32)

El estudio SENTRY evaluó un total de 65 993 mil cepas de *S. pneumoniae* de 372 centros médicos de América del norte, Europa, región Asia pacífico y América Latina, los tipos más frecuentes de infección incluídas fueron infecciones del torrente sanguíneo, neumonía adquirida en la comunidad, neumonías en pacientes hospitalizados, infecciones de piel y anexos, infección de tracto urinario, infecciones intraabdominales. El estado de multirresistente se determinó en función de concentración mínima inhibitoria. (MIC) >3 mg/L, para la penicilina.

- Ceftriaxona (MIC, ≥ 2 mg / L).
- Eritromicina (MIC, ≥ 0.5 mg / L).
- Clindamicina (MIC, ≥ 0.5 mg / L).
- Levofloxacin (MIC, ≥ 4 mg / L).
- Tetraciclinas (MIC, ≥ 2 mg / L)
- Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX; MIC, ≥ 1 mg / L).(32)

Se utilizó el método de microdilución CPN caldo Mueller-Hinton ajustado por cationes con sangre de caballo lisada al 2.5% y 5%. (32).

Definiciones del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio de susceptibilidad in vitro y no susceptibilidad de cepas neumocócicas no meningéas y meningéas.			
Antibiótico	Susceptibilidad, µg/mL	Susceptibilidad, µg/mL.	
		intermedia	resistente
Penicilina (oral)	0.06	0.12-1.0	2.0
Penicilina (intravenosa)	2.0	4.0	8.0
No meningéa			
Meningéa	0.06	Ninguno.	0.12
Cefotaxima o ceftriaxona.	1.0	2.0	4.0
No meningéa			
Meningéa			

Fuente de información: of *Streptococcus pneumoniae* Sader HS, Mendes RE, Le J, Denys G, Flamm RK, Jones RN. from North America, Europe, La Program (1997 tin America, and the Asia-2016). *Open Forum Infect -Pacific Region: Results From 20 Years Dis.* 2019;6(Suppl 1):S14-S23. PAntimicrobial Susceptibility of the SENTRY Antimicrobial Surveillance ublished 2019 Mar 15. doi:10.1093/ofid/ofy263

Solo algunos antimicrobianos tienen actividad contra cepas multirresistentes y extensamente resistentes, linezolid y vancomicina tienen actividad del 100% contra estas cepas, al igual que ceftarolina, tigeciclina y levofloxacino.

Las cefalosporinas de tercera generación tienen actividad limitada contra cepas MDR y XDR. Ceftarolina ha mostrado una actividad del 99.7% contra MDR y 99.1% contra XDR. Levofloxacino tiene una actividad de 96.6% contra MDR y 93.7% contra XDR.

Susceptibilidad antimicrobiana de <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente a múltiples fármacos y extensamente resistente a fármacos de 1997 a 2016 y estratificados por región geográfica.							
Antibiótico.	MIC mg/L	MIC mg/L	% de susceptibilidad por el Instituto clínico y laboratorio estándar.				
			América del norte	Europa.	Región Asia-Pacífico	América Latina	Todas las regiones.
Multidrogorresistente.			(6155)	(4168)	(2968)	(553)	(13 844)
Amoxicilina ácido clavulánico.	<2	>4	56.6	82.4	72.6	74.5	68.5
Azitromicina.	>4	>4	4.5	3.1	1.0	7.3	3.4
Ceftarolina	0.12	0.25	>99.9	99.6	98.7	100.0	99.7
Ceftriaxona.	1	2	43.3 69.5	49.3 82.6	32.3 68.7	46.2 72.7	42.8 73.5

Clindamicina>1	>1	>1	27.2	16.7	26.5	37.5	24.3
Eritromicina.	>2	>2	1.8	2.3	0.9	5.3	1.9
Imipenem.	<0.5	1	43.8	53.6	38.5	42.2	45.2
Levofloxacino.	1	1	97.1	96.5	95.3	99.1	96.6
Linezolid.	1	1	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Meropenem.	0.5	1	44.5	52.4	39.5	41.7	45.2
Penicilina.	2	4	8.9 58.8	25.1 82.2	15.7 64.3	20.1 69.8	15.7 67.4
Tetraciclina.	>4	>4	9.6	10.6	2.7	18.6	8.8
Tigeciclina	<0.12	<0.12	97.2	94.9	98.7	96.1	98.8
TMP-SMX	4	>4	18.2	34.6	27.5	19.0	25.2
Vancomicina	<1	<1	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Extensamente drogorresistente.			(2202)	(659)	(962)	(95)	(3918)
Amoxicilina ácido clavulánico.	>4	>4	8.1	35.2	32.2	14.7	18.8
Azitromicina.	>4	>4	0.6	0.2	0.02	2.3	0.4
Ceftarolina	0.25	0.25	100.0	98.4	96.6	100.0	99.1
Ceftriaxona.	2	>2	2.6 32.2	5.7 23.4	1.7 19.3	0.0 26.6	2.9 27.4
Clindamicina	>1	>1	6.0	10.8	12.9	14.9	8.7
Eritromicina.	>2	>2	0.0	0.0	0.2	0.0	0.1
Levofloxacino.	0.5	1	96.7	90.8	88.2	98.9	93.7
Linezolid.	>2	>2	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Meropenem.	1	1	1.6	8.0	2.4	1.2	2.8
Penicilina.	4	4	0.2 5.4	3.0 22.2	0.1 13.7	0.0 5.3	0.7 10.3
Tetraciclina.	>4	>4	2.0	4.3	1.0	6.3	2.3
Tigeciclina	<0.12	<0.12	95.4	94.7	98.2	98.9	96.0
TMP-SMX	>4	>4	0.4	3.3	1.9	0.0	1.2
Vancomicina	<1	<1	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Fuente de información: Sader HS, Mendes RE, Le J, Denys G, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* from North America, Europe, Latin America, and the Asia-Pacific Region: Results From 20 Years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2016). *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(Suppl 1):S14-S23. Published 2019 Mar 15.

1.11 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.

La recuperación de *S. Pneumoniae* de un sitio que normalmente es estéril (ejemplo sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido articular) o de un foco infeccioso confirma el diagnóstico. El hallazgo de organismos Gram positivos en esputo expectorado o exudado pleural sugiere neumonía neumocócica en cualquier grupo etario.

La recuperación de neumococo en muestras de hisopados nasofaríngeos no es suficiente para atribuirlo como agente etiológico de infecciones de oído medio, senos paranasales o tracto respiratorio superior.

La reacción en cadena de polimerasa en tiempo real es un estudio experimental, pero se ha demostrado que puede ser más específico y sensible que el cultivo de líquido pleural, líquido cefalorraquídeo o sangre, particularmente en pacientes que ya han recibido tratamiento antimicrobiano. (12)

Todo aislamiento de neumococo debe analizarse para determinar la sensibilidad a antimicrobianos y así determinar la concentración mínima inhibitoria (MIC) a penicilina, cefotaxima, ceftriaxona y clindamicina, en caso de haberse aislado en líquido cefalorraquídeo también debe de realizarse a vancomicina y meropenem. En el caso de resultar sensible a penicilina se deben de realizar pruebas de sensibilidad a rifampicina. La MIC utiliza diferentes puntos de corte dependiendo del sitio donde se aísla la bacteria. Las pruebas cuantitativas de concentración mínima inhibitoria utilizan métodos de microdilución de caldo o tiras de gradiente antimicrobiano que son muy confiables. La prueba cualitativa de disco de oxacilina de 1µg en agar se debe realizar cuando no están disponibles las pruebas cuantitativas, ya que ésta identifica de manera confiable todos los neumococos sensibles a penicilina mediante puntos de ruptura (es decir, mide el diámetro de la zona de disco, si éste es igual o mayor a 20 mm significa que es sensible), esta prueba se une como métodos de detección de resistencia a medicamentos betalactámicos. (2)

1.12 PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA.

Las vacunas son la estrategia fundamental para proteger a los niños de las enfermedades neumocócicas. (34)

El desarrollo de anticuerpos contra la cápsula es la base de las vacunas actuales, están compuestas de polisacáridos conjugados con proteínas. La neumolisina (ply) una toxina y diversas proteínas de la superficie están involucradas en el daño tisular, la modulación de la respuesta del huésped, evasión inmune, adhesión e invasión de células del huésped. (15)

La organización Mundial de la salud en el año 2007 considero una prioridad introducir la vacuna conjugada 7 valente en los programas de vacunación con especial énfasis en los países en vías de desarrollo. (9) Según la OMS define una respuesta inmunológica protectora contra un serotipo como un título de IgG 0.35 mg/ml del polisacárido anti-capsular 4 semanas después de la vacunación y un título de actividad opsonofagocítica 1:8 (21)

Los lactantes menores de 2 meses de edad son demasiado pequeños para recibir la vacuna antineumocócica, por lo que la protección contra la enfermedad neumocócica invasiva depende de la protección indirecta a través de una cobertura vacunal adecuada para los niños mayores. Se ha mostrado protección indirecta de bebés de 0 a 90 días de vida después de la introducción de la

vacuna conjugada 7 valente, no se ha evaluado el impacto de la vacuna conjugada 13 valente (PCV13) en la prevención de enfermedad invasiva neumocócica en lactantes pequeños. (19)

En México, las políticas e intervenciones realizadas en el Sector Salud, en particular, la introducción de nuevas vacunas contra neumococo, han coadyuvado a la disminución de la mortalidad infantil. La mortalidad en México por infecciones de vías respiratorias agudas en menores de 5 años al 2015 fue de 1541(tasa de 1.3 por 100 000 habitantes).(1)

De acuerdo con el reporte de ALAPE (Asociación Latinoamericana de Pediatría), el 95%de las cohortes de niños de América Latina están recibiendo vacunas neumocócicas conjugadas; 26 países emplean PCV13, incluido México, y 7 países usan vacuna conjugada 10 valente (PCV7 +1, 5 7F).

Con base al crecimiento del número de casos de enfermedad invasiva por serotipo 19 A y las recomendaciones del Comité Consultivo de Inmunizaciones de la Sociedad Chilena de Infectología Chile cambió su esquema a la vacuna PCV13. En países como Canadá y Estados Unidos de Norteamérica, los principales serotipos responsables de enfermedad neumocócica invasiva reemergentes son el 19A, 12F, 3 y 35B.

En México, en lo estudios realizados por Echaniz y colaboradores, en los cuales se analizó el comportamiento de los serotipos en las eras prevacunal y postvacunal del aislamiento de neumococos en sangre, líquido cefalorraquídeo y lavado bronco alveolar. Se observó en la era prevacunal (1993-2007) los serotipos 6B, 14 y 23F. Así como se demostró que en la era post-introducción de la vacuna PCV7 (2008-2012) existió una emergencia de los serotipos 3, 6^a, 19F y 19A, incluidos en la vacuna PCV13. (1)

Existe evidencia internacional que muestra que posteriormente a la introducción de la vacuna conjugada, existe una disminución significativa en los casos de neumonía comunitaria. (1)

La era postvacunal trajo consigo un fenómeno de reemplazo en los portadores de serotipos vacunales de *S. pneumoniae* por serotipos no vacunales. Ocasionando una transición etiológica caracterizada por aumento en la colonización nasofaríngea de neumococos no vacunales, que condujo a casos de enfermedad invasiva. En respuesta a este fenómeno se incluyeron los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F, 9B y 19A a la vacuna conjugada 13 valente (PCV13) (1)

Los estudios sobre portadores sanos también muestran una disminución brusca de los serotipos vacunales que ahora colonizan la nasofaringe de niños preescolares sanos, y su sustitución por nuevas cepas emergentes, lo que mantiene el porcentaje de niños sanos preescolares portadores de neumococo en torno a un 30-35% (30)

- Vacuna de polisacárido capsular.

El polisacárido capsular de los neumococos expresa cadenas de 1 a 92 subunidades de polisacáridos inmunológicamente distintos anclados a la superficie de la pared celular. Estos polisacáridos protegen a los neumococos de ser opsonizados y fagocitados por el complemento. Las subunidades de polisacárido son esenciales para la virulencia y colonización de neumococo. Las subunidades de polisacárido son altamente inmunogénicas, producen anticuerpos que reaccionan con el serotipo homólogo. Estos serotipos capsulares han sido monitoreados internacionalmente desde el inicio de su uso como antígenos para la vacuna, con el fin de utilizar los de mayor prevalencia. (9)

Las primeras vacunas desarrolladas contra neumococo contenían cápsulas de polisacáridos purificados como antígenos. Las primeras vacunas contenían 14 serotipos de polisacáridos capsulares. La vacuna de polisacárido antineumocócica 23 valente se desarrolló en 1983, brinda protección del 80-90% de los serotipos capsulares que causan enfermedad invasiva, contiene los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 19A, 20, 22F, 23F y 33F (34). No se conoce con exactitud el título de anticuerpos que se asocia a protección, pero se estima que podría ser > 0.15µg/ml. Se mantienen a títulos superiores durante más de 5 años posteriores a la vacunación. (2)

-Indicaciones: Está indicada en todo adulto mayor de 65 años de edad, cualquier individuo mayor de 2 años de edad con alguno de los siguientes factores de riesgo:

- Enfermedad crónica (diabetes, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrítico).
- Enfermedades cardiovasculares.
- Enfermedades respiratorias.
- Enfermedad de células falciformes.
- Cirrosis hepática.
- Fístula de líquido cefalorraquídeo.
- Leucemia, linfoma.
- Asplenia anatómica o funcional.
- Trasplante de órganos.
- Infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- Que reciba cualquier medicamento o procedimiento que disminuye la protección contra la infección por neumococo como uso prolongado de esteroides, radioterapia, quimioterapia. (35)

-Esquema de inmunización: Una dosis a partir de los 2 años de edad en los casos previamente comentados. No está indicada como medida de prevención de infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior. (35)

-Refuerzo: Se recomienda en personas mayores de 85 años que recibieron la primera dosis antes de los 60 años. En niños menores de 10 años con comorbilidades previamente mencionadas se aplica una segunda dosis a los 3 años de aplicada la primera dosis. Niños mayores de 11 años segunda dosis se aplica a los 5 años de la primera dosis. Se recomienda a los niños con factores de riesgo que reciben inmunización con vacunas conjugadas. Los niños inmunocomprometidos deberán recibir una única dosis de PPSV23 después del esquema habitual con PCV13. (35).

El número máximo de dosis es de 3 de por vida. La eficacia de esta vacuna contra infecciones por serotipos de neumococo contenidos en la vacuna en inmunocompetentes es de 65%, sin embargo no se redujo la tasa de portador asintomático, no genera respuesta inmune en menores de 2 años de edad debido a la incapacidad de montar una respuesta independiente de células T.(35)

La respuesta que genera es independiente de células T, también puede estimular la respuesta mediada por linfocitos B independientes de las células T cooperadoras, debido a la repetición de subunidades de polisacárido capsular contenidas en la vacuna. (35)

-Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad comprobada a cualquier componente de la vacuna.

- Uso de gammaglobulina intravenosa o hemoderivados en las últimas 6 semanas.

-Efectos adversos:

- Reacciones localizadas a sitios de la inyección como dolor, eritema, induración, edema, se reporta en un 50% de las personas vacunadas.
 - Reacciones adversas sistémicas como fiebre, mialgias.
 - Reacción anafilactoide. (35)
- Vacunas de polisacárido conjugado.

Se basan en formulaciones de varios antígenos capsulares derivados de los serotipos seleccionados. Se ha logrado una vacunación exitosa en poblaciones pediátricas mediante la conjugación de polisacáridos con proteínas transportadoras, que varían entre los fabricantes. (34)

Son vacunas de polisacárido capsular conjugado con la toxina de difteria, se crearon con el fin de provocar una respuesta inmune protectora en niños menores de 2 años de edad. (35)

Generan una respuesta dependiente de células T, también demostró títulos de anticuerpos más altos que con la vacuna no conjugada. (35)

Vacunas neumococicas conjugadas.

VACUNA	SEROTIPOS	NOMBRE COMERCIAL	DISPONIBILIDAD
7 valente	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F.	Prevanar (Pfizer)	Junio 2001.
10valente	7 valente más 1, 5, 7B	Sinflorix (GSK)	Agosto 2009.
13valente.	10valente más 3, 6A, 9A.	Prevanart13 (Pfizer)	Junio 2010

Fuente de información: García Vera C. Estado de portador de neumococo en niños y su relación con la enfermedad invasiva. ¿Qué ha cambiado tras la introducción de la vacuna conjugada? Revista Pediatría de Atención Primaria. septiembre de 2010;XII:457-482.

- Vacuna de polisacárido 7 valente.

La primera vacuna conjugada de polisacárido es neumococo 7 valente PCV7), desarrollada en 2002, demostró una reducción significativa de la tasa de contagios en la comunidad por inmunidad de rebaño, así como reducción de las tasas de transporte de neumococo.(35) Esta vacuna se encuentra conjugada con la proteína CRM197 (variante no dañina) de difteria, aislada de cultivos de *Corynebacterium diphtheriae* purificada mediante ultrafiltración. La conjugación induce la formación de anticuerpos tipo específicos que se fijan al polisacárido en la superficie de la bacteria y propicia reacciones de opsonización fagocitosis y destrucción de microorganismos encapsulados. (9) Protege contra los siguientes serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F.(35)

En el 2006, la vacuna PCV7 se empezó a aplicar en grupos especiales en México y fue incorporada a la cartilla nacional de vacunación en 2008. (36)

El uso de la vacuna conjugada ha demostrado más del 95% de efectividad contra enfermedad neumocócica invasiva por los serotipos contenidos, ha mostrado el siguiente porcentaje de efectividad 6-8% para otitis media aguda producida por cualquier etiología, 34% neumonía de cualquier etiología y 51% para serotipos incluidos en la vacuna. (35)

Otro aspecto importante sobre la vacuna es que contiene la gran mayoría de serotipos resistentes a penicilina. En situaciones de cobertura general se obtiene un efecto de rebaño (35) En la publicación Morbidity an Mortality Weekly Report 2005 se reconoce el efecto de rebaño, por cada niño vacunado se protege a 2.2 niños.(9)

La eficacia de la PCV 7 en la erradicación de la colonización nasofaríngea por cepas incluidas en esa vacuna está en relación directa con la capacidad de producir anticuerpos IgA e IgG antipolisacáridos en la mucosa bucal, tras la dosis de refuerzo. (29)

-Indicaciones:

- Todos los niños menores de 24 meses de edad, niños de 24 a 59 meses de edad que no recibieron el esquema completo de la vacuna antes de los 2 años de edad.

Niños de 2 a 4 años de edad con alguna de las siguientes condiciones:

- Hemoglobinopatías.
- Asplenia anatómica o funcional.
- Infección por VIH.
- Implantes cocleares.
- Enfermedades crónicas (Cardiaca o pulmonar).
- Insuficiencia renal crónica o síndrome nefrítico.
- Diabetes.
- Fístula de líquido cefalorraquídeo ·
Trasplante de órganos o de médula ósea.
- Terapia inmunosupresora o radioterapia.

-Esquema de inmunización: Se puede iniciar desde las 6 semanas de edad.

-Dosis 0.5mL Vía intramuscular.

La efectividad de la vacuna varía de acuerdo a cada área geográfica, debido a los serotipos prevalentes. (18)

-Contraindicaciones:

- En caso de enfermedad aguda o grave con o sin fiebre se recomienda diferir su aplicación.
- Personas con hipersensibilidad comprobada a cualquier componente de la vacuna o reacción severa después de la aplicación de dosis previas.
- Uso de gammaglobulina intravenosa o hemoderivados en las últimas 6 semanas.

-Efectos adversos:

- Reacciones localizadas en el sitio de inyección: dolor, eritema, induración, edema, se reporta hasta en el 25% de los niños vacunados.
- Fiebre en una tercera parte de los vacunados.
- Irritabilidad.
- Somnolencia.
- Diarrea.
- Vómito y falta de apetito. (18)

Reemplazo de serotipo después de la introducción de PCV7.

A los 5 años de la introducción de la PCV7 se observó cambio de serotipos infectantes, además la tasa de infección en personas de riesgo volvió a niveles previos a la vacunación, así como la resistencia a antibióticos aumento en los serotipos no vacunales.

- Vacuna de polisacárido 10 valente (PCV10).

Desde la introducción de la PCV10 han disminuido de manera significativa las hospitalizaciones por neumonía. (37)

La vacuna antineumocócica conjugada 10 valente o Sunflorix ofrece protección contra 3 serotipos adicionales 1, 5 y 7F. También empleo una nueva proteína transportadora derivada de NTHi que se presume confiere protección contra otitis media aguda. Parece ofrecer protección cruzada contra enfermedad neumocócica invasiva por serotipo 19A. (38)

- Vacuna polisacárido 13 valente PCV13.

La vacuna conjugada de neumococo 13 valente contiene los serotipos de la PCV7 y 5 serotipos de PPSV23 y 1 serotipo único el 6A. (35)

Esta vacuna ha proporcionado beneficios sustanciales desde su introducción en 2010, en la reducción de la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva, se ha demostrado la reducción general de 64% de la enfermedad neumocócica invasiva en menores de 5 años. (35)

La revisión más reciente de Cochrane sobre los efectos de las vacunas conjugadas antineumocócicas encontró beneficios sobre la prevención de otitis en lactantes sanos que recibieron PCV7. (35)

PCV13 demostró prevenir sobre todo de enfermedades invasivas que son más severas y costosas, en un estudio multicéntrico en fase 3, abierto realizado en la República Checa, Urbancikova y colaboradores evaluaron la inmunogenicidad y seguridad de una dosis de refuerzo con PCV13, se incluyeron en total 98 sujetos de la República Checa y 89 de Eslovaquia. El objetivo primario de estos estudios fue evaluar la no inferioridad de los títulos para el serotipo 19A en sujetos vacunados con PCV10 en comparación con aquellos con esquema PCV13 en un mes después del refuerzo. Esta investigación mostró que un mes después de la dosis de refuerzo con la vacuna PCV13, las respuestas inmunes no son inferiores y protegen a otros serotipos incluidos en la vacuna PCV13. No reportaron efectos en el perfil de seguridad en ambas poblaciones en estudio. (1) La inmunización con PCV13 genera efecto de rebaño entre los adultos. (39)

-Indicaciones: de 5 a 54 años de edad.

-Esquema La CDC recomienda que todos los niños menores de 2 años de edad con aplicación de 4 dosis separadas por 8 semanas (intervalo de 4 semanas).

Se recomienda que los niños en riesgo posterior al esquema 13 valente reciban PPSV23, la primera dosis 8 semanas después de la última PCV13 y la segunda dosis 3 a 5 años después. En pacientes con anemia de células falciformes se ha observado títulos más altos de anticuerpos con la vacuna PCV13, al igual que pacientes con VIH.

-Refuerzo: entre 12 a 15 meses de edad.

-Dosis: 0.5mL.

-Efectos adversos:

- Irritabilidad en sitio de inyección.
- Hiperoxia.
- Fiebre.
- Cefalea.
- Mialgias y escalofríos.

Recientemente se ha desarrollado una vacuna conjugada contra 15 serotipos, los contenidos PCV13 y dos más 22F y 33F. (15)

- Vacunación de niños de 6 a 18 años con comorbilidades de alto riesgo.

En estos pacientes que no han recibido dosis de PCV13 que tienen mayor riesgo de enfermedad invasiva (asplenia anatómica o funcional, anemia de células falciformes, infección por VIH, implante coclear, fístula de LCR u otras inmunodeficiencias), se recomienda administrar dosis única de PCV13 seguida de una dosis de PPSV23 en mayores de 2 años y por lo menos 8 semanas posterior a la última dosis de PCV13. Se recomienda un refuerzo de PPSV23 5 años posterior a la primera dosis de PPSV23. No más de 2 dosis de PPSV23 antes de los 65 años.

Niños de 6 a 18 años que recibieron 1 dosis de PPSV23 y ninguna de PCV13, deben recibir 1 dosis única de PCV13, incluso si han recibido 1 dosis previa de PCV7, al menos 8 semanas después de la última dosis de PPSV23. Si está indicada una segunda dosis de PPSV23, debe administrarse al menos 5 años posterior a la primera dosis y no más de 2 dosis en menores de 65 años de edad.

Inmunización de niños de 2 a 18 años de edad que tienen mayor riesgo de enfermedad invasiva con PPSV23 después de PCV7 y PCV13. Estos pacientes deben recibir PPSV23 tan pronto como sea posible.

En pacientes que recibirán trasplante de órganos sólidos. Se debe administrar una dosis de PCV13, 2 semanas previas al trasplante, incluso para los mayores de 6 años. La dosis de PCV13 debe complementarse antes de administrar PPSV23, con un intervalo mínimo de 8 semanas entre la última dosis de PCV13 y la primera dosis de PPSV23. (2)

RECOMENDACIONES DE DOSIS DE RECUPERACIÓN DE LA VACUNA PCV13 PARA NIÑOS SANOS MENORES DE 5 AÑOS.			
Dosis previa de PCV7	Edad.	Número de dosis para complementar la serie primaria.	Dosis extra.
Ninguna.	<6	3	Si.
Ninguna.	7-11	2	Si.
Ninguna.	12-23	2	No.
Ninguna.	24-59	-	Si.
1-2	7-11	1	Si.
Ninguna o 1 menos de 12 meses.	12-23	2	No.
1 administrada hace más de 12 meses	12-23	1	No.
2-3 dosis administradas hace menos de 12 meses.	12-23	1	No.

Fuente de información Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, VatopoulosMagiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012 Mar;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. Epub 2011

Programa de vacunación con PCV13, para pacientes parcialmente vacunados entre 2 y 71 meses.

Edad	Historial de inmunización	Régimen recomendado.
2 a 6 meses	0 Dosis	3 dosis, con intervalos de 2 meses entre aplicaciones y cuarta dosis a los 12 o 15 meses de edad.
	1 dosis	2 dosis, con 2 meses de diferencia entre aplicaciones, cuarta dosis a los 12 o 15 meses de edad.
	2 dosis	1 dosis, 2 meses posterior a la última aplicación y cuarta dosis a los 12 o 15 meses de edad.

7 a 11 meses	1 dosis 2 o 2 dosis antes de los 7 meses	2 dosis con dos meses de diferencia entre aplicaciones, 3ª dosis a los 12 o 15 meses de edad. 1 dosis entre los 7 y 11 meses con refuerzo entre los 12 y 15 meses de edad (esperar 2 meses de diferencia entre aplicaciones)
12 a 23 meses	1 dosis 2 dosis antes de los 12 meses 1 dosis después de los 12 meses. 2 o 3 dosis en menores de 12 meses.	2 dosis, con 2 meses de diferencia entre aplicaciones. 2 dosis, con 2 meses de diferencia entre aplicaciones. 1 dosis 2 meses posterior a la última aplicación. 1 dosis 2 meses posterior a la última aplicación.
24 a 59 meses niños sanos.	Cualquier esquema incompleto.	1 dosis 2 meses posterior a la última aplicación.
24 a 71 meses en pacientes con comorbilidades.	Menos de 3 dosis. 3 dosis	2 dosis, con 2 meses de diferencia entre aplicaciones. 1 dosis, aplicar 2 meses después de la última dosis.

Fuente de información: W. Kimberlin, MD, FAAP. Pneumococcal Infections. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, Red Book. 2015 Report of the Committee on Infectious Disease. 30TH ed. 2015. 626-638.

Recomendaciones para la inmunización antineumocócica con la vacuna PCV13 o PPSV23 para pacientes pediátricos con alto riesgo para enfermedad invasiva.		
Edad	Dosis previas de cualquier vacuna del neumococo.	Recomendaciones.
23 meses o menor	Ninguna.	PCV13 2 dosis con 2 meses de diferencia entre aplicaciones.
24 a 71 meses.	4 dosis de PCV13	1 dosis de PPSV23 a los 24 meses de edad, u 8 semanas posterior a la dosis de PCV13. 1 dosis de PPSV23 5 años posterior a primera dosis de PPV7.

24 a 71 meses	3 dosis previas de PCV7 antes de los 24 meses de edad.	1 dosis de PCV13. 1 dosis de PPSV23 8 semanas posterior a la última dosis de PCV7. 1 dosis de PPSV23 5 años posterior de la primer dosis de PPSV23.
24 a 71 meses	Menos de 3 dosis de PCV7 antes de los 24 meses de edad.	2 dosis de PCV13, con 8 semanas de diferencia entre las aplicaciones. 1 dosis de PPSV23 8 semanas posterior a la última dosis de PCV13. 1 dosis de PPSV23 5 años posterior a la primer dosis de PPSV23.
24 a 71 meses	1 dosis de PPSV23	2 dosis de PCV13, con 8 semanas de diferencia, iniciando 6 a 8 semanas de la última dosis de PPSV23. 1 dosis de PPSV23 5 años posterior de la primera aplicación.
6 a 18 años de edad con comorbilidades (inmunosupresión)	Ninguna dosis previa de PCV13 o PPSV23 1 dosis de PCV13	1 dosis de PCV13 seguido de 1 dosis de PPSV23 al menos 8 semanas posterior y segunda dosis de PPSV23 5 años posterior a la primera dosis. 1 dosis de PPSV23 y segunda dosis 5 años posterior a la primera (en pacientes con anemia de células falciformes aplicar 3 años posterior a primera dosis)

Fuente de información: W. Kimberlin, MD, FAAP. Pneumococcal Infections. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, Red Book. 2015 Report of the Committee on Infectious Disease. 30TH ed. 2015. 626-638.

- Vacunas con nuevos antígenos.

Otras estrategias se dirigen a epítomos superficiales que son comunes en la mayoría o en todas las cepas neumocócicas. Una nueva generación de vacunas se dirige a proteínas comunes que incluyen entre otras, neumolisina A de superficie neumocócica (PspA). Proteínas C de superficie neumocócica (PspC), antígeno A de superficie neumocócica (PsaA), enzima neuraminidasa e histidina. Proteínas de la tríada, con el objetivo de inducir una protección más amplia de serotipos cruzados que las PCV actuales. (34,34)

El reemplazo de serotipos aislados como portadores o en infecciones ha cambiado después de la implementación de vacunas conjugadas, así como a la resistencia a antibióticos. Por lo que se requiere de vacunas antineumocócicas con mayor cobertura. Las nuevas vacunas se han centrado en conservar el antígeno a través de proteínas. Se ha investigado la proteína de superficie neumocócica A (PspA), que es una proteína unida de manera no covalente al anticuerpo a través de la unión de residuos de colina en ácido lipoteicoico y ácido teicoico de la superficie de la pared celular. Esta proteína se ha encontrado en todos los aislamientos clínicos. La región proteica se divide inmunológicamente en 7 familias. Esta región ha sido estudiada ampliamente por su capacidad para

provocar una adecuada respuesta inmune mediada por anticuerpos, esta porción está alejada de la unión a colina C-terminal que ancla la proteína. Actualmente existe una vacuna vía oral de antígeno PspA atenuada, como vector Salmonella que ha demostrado ser segura en ensayos clínicos de fase I en adultos sanos. (35)

Neumolisina: Es otro posible antígeno de la vacuna proteica, esta es una toxina que interfiere con la función de los neutrófilos durante la respuesta inmune, inhibe la proliferación y producción de anticuerpos, además es tóxica para células ciliares y epiteliales alveolares, debido a esto se ha considerado demasiado tóxica para ser utilizada en vacunas humanas. Un ensayo clínico de fase I en Suiza ha demostrado que la vacunación humana con antígeno de neumolisina inactivado es inmunogénica, segura y eficaz. (35)

Sanofi Pasteur está desarrollando la vacuna de subunidad de proteínas más avanzada, que compromete las siguientes proteínas recombinantes: (proteína D de la tríada de histidina neumocócica (PhtD), proteína A de unión a colina neumocócica (PcpA) y neumolisina.(35)

La inmunidad de rebaño se define como disminución de la incidencia de la enfermedad invasiva en niños y adultos no vacunados debido a la inmunidad o protección de grupo al disminuir la colonización nasofaríngea en los inmunizados y por tanto la transmisión de los serotipos vacunales. (9)

Las vacunas PCV7 y PCV13 han demostrado una respuesta similar a los serotipos comunes de ambas vacunas después de dos dosis. El esquema establecido en nuestro país es de 2+1, similar al que se ha adoptado en diferentes países, buscando una buena protección contra enfermedad neumocócica invasiva y disminuyó el costo de las coberturas. El uso del esquema 2+1 tiene riesgo de que, en sus primeras dosis en el primer año de vida la protección contra serotipos 6B y 23F puede ser reducida. Se considera muy importante que el refuerzo sea aplicado en cualquiera de los siguientes esquemas (2+1 o 3+1), ya que, si no se aplica, con las primeras dosis se tendrán concentraciones <0.35 µm/ml, que se considera por debajo de lo deseado en protección. Los estudios demuestran que la administración del refuerzo permite alcanzar concentraciones >4µm/ml. El esquema 2+1, utilizado bajo nuestro modelo de farmacoeconomía en salud pública ha demostrado en población general ser efectivo para prevenir enfermedad invasiva, sin embargo con este esquema, con las 2 primeras dosis de PCV13 no se alcanzan niveles ideales de anticuerpos contra serotipos 6B y 23 F, mismos que son logrados hasta el refuerzo a los 12 meses. (1)

RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL USO DE VACUNAS ANTINEUMOCÓCICAS.

Se puede administrar PPSV23 y PCV13 al mismo tiempo que otras vacunas infantiles con una excepción. Para los niños con asplenia funcional o anatómica, la vacuna conjugada meningocócica cuadrivalente conjugada con toxoide diftérico no debe administrarse concomitante, o dentro de las 4 semanas posteriores a la administración de PCV13, para evitar posible interferencia con la respuesta inmune a PSV13, que también está conjugada con toxoide diftérico.

Cuando se realiza esplenectomía electiva por cualquier motivo, la inmunización con PCV13 debe completarse al menos 2 semanas antes de la esplenectomía. La inmunización también debe preceder al inicio de la terapia inmunosupresora o a la colocación de implante coclear por al menos 2 semanas.

CONDICIÓN DEL ESTADO DE PORTADOR DE NEUMOCOCO EN LA INFANCIA EN RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD INVASIVA.

Toda enfermedad neumocócica en la infancia ha sido precedida por una colonización asintomática en la nasofaringe. La distribución de los serotipos en la nasofaringe varía poco según países, entre Canadá y EE: UU. la mayoría de los países europeos los principales serotipos en la era prevacunal en portadores eran 19F, 6B, 14, 23F, 6A. En edades posteriores, a partir de los 8 a 10 años y en adultos se observa colonización por serotipos menos detectados a edades precoces (3, 8, 10, 11 y 15)

La edad media de la primera colonización son 6 meses, aunque la mayoría de los niños no va a padecer la enfermedad, si van a ser los principales reservorios y transmisores de la bacteria en el entorno. Se ha demostrado que infecciones virales facilitan la adhesión de neumococo a la mucosa de la vía respiratoria.

Factores como el hacinamiento, tabaquismo pasivo o activo, asistencia a guardería y centros escolares y la infección viral concomitante son predisponentes para colonización neumocócica. (29)

1.13 TRATAMIENTO.

Iniciar tratamiento antibiótico adecuado de manera temprana es crucial en la enfermedad invasiva por *S. pneumoniae*. Se debe iniciar tratamiento empírico de manera inicial hasta conocer la sensibilidad del neumococo, por lo que este se debe basar en la sensibilidad local y factores de riesgo del paciente. (40)

En el caso de neumonía se ha recomendado como terapia empírica la combinación de 2 antibióticos antineumocócicos en particular un betalactámico (cefalosporina de tercera generación) y un macrólido. Las fluoroquinolonas son una alternativa en el caso de alergia a betalactámicos. (40)

Las recomendaciones para el tratamiento de las infecciones neumocócicas son las siguientes: Meningitis bacteriana posiblemente o donde ya se demostró que es causada por *S. pneumoniae*. La terapia combinada con vancomicina y ceftriaxona o cefotaxima debe administrarse inicialmente a todos los niños mayores de 1 mes de edad. En caso de alergia a betalactámicos se debe considerar la combinación de vancomicina y rifampicina.

La vancomicina no debe administrarse sola, ya que las concentraciones bactericidas en líquido cefalorraquídeo son difíciles de mantener. El meropenem también puede ser administrado.

Se debe considerar repetir punción lumbar 48 horas después de iniciado el tratamiento en las siguientes circunstancias:

- El organismo no es susceptible a la penicilina mediante pruebas de disco a oxacilina o cuantitativas (MIC), y aún no se dispone de pruebas cuantitativas de susceptibilidad a cefalosporinas.
- La condición del paciente no ha mejorado o empeorado.
- El paciente ha recibido dexametasona, que puede interferir con la capacidad de interpretar la respuesta clínica como la resolución de la fiebre.

- Una vez que se encuentren disponibles los resultados de susceptibilidad, la terapia debe modificarse.

Terapia antimicrobiana para pacientes pediátricos con meningitis causada por <i>S. pneumoniae</i> basada en test de susceptibilidad.	
Resultados de test de susceptibilidad.	Manejo antimicrobiano.
Sensible a penicilina	Suspender Vancomicina e iniciar penicilina (suspender cefalosporina) o continuar cefalosporina de tercera generación como monoterapia.
Sensibilidad intermedia o resistente a penicilina, pero sensible a cefotaxima o ceftriaxona.	Suspender vancomicina y continuar cefotaxima o ceftriaxona.
Resistente a ceftriaxona y cefotaxima.	Continuar con vancomicina y altas dosis de cefotaxima o ceftriaxona e iniciar rifampicina.

Fuente de información: W. Kimberlin, MD, FAAP. Pneumococcal Infections. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, Red Book. 2015 Report of the Committee on Infectious Disease. 30TH ed. 2015. 626-638.

Dosis de antibióticos intravenosos para infección neumocócica invasiva en pacientes pediátricos.

Agente antimicrobiano	Meningitis.		Infección no meníngea.	
	Dosis/Kg por día	Intervalo de dosis.	Dosis/Kg por día	Intervalo de dosis.
Penicilina G	250 000-400 000 U	4-6 horas	250 000-400 000 U	4-6 horas
Cefotaxima	225-300 mg	8 horas	75-225 mg	8 horas
Ceftriaxona	100mg	12 horas	50-75mg	12-24 horas
Vancomicina	60 mg	6 horas	40-45 mg	6 horas
Rifampicina	20 mg	12 horas	No.	
Cloranfenicol	75-100 mg	6 horas	75-100 mg	6 horas.
Clindamicina.	No.	-	25-40 mg	6-8 horas.
Meropenem	120 mg	8 horas	60 mg	8 horas

Fuente de información: W. Kimberlin, MD, FAAP. Pneumococcal Infections. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, Red Book. 2015 Report of the Committee on Infectious Disease. 30TH ed. 2015. 626-638.

*Esteroides: El uso de dexametasona se ha recomendado en la meningitis neumocócica, pero es un tema controvertido y la información no es suficiente para hacer una recomendación rutinaria.

En caso de usarla se debe administrar antes o al mismo tiempo que la primera dosis de antimicrobianos.

INFECCIONES INVASIVAS NO MENÍNGEAS.

En lactantes críticos y niños con infecciones invasivas por *S. pneumoniae* se debe considerar la vancomicina además de terapia empírica (cefalosporina de tercera generación). Estos pacientes son los que presentan choque séptico, neumonía grave con empiema o hipoxia significativa, afección miopericardica. (2)

No se recomienda quimioprofilaxis antimicrobiana para los contactos de niños con enfermedad neumocócica invasiva, independientemente de su estado de vacunación. (2)

QUIMIOPROFILAXIS:

Se recomienda la profilaxis antimicrobiana diaria para niños con asplenia funcional o anatómica, independientemente de su estado de inmunización, para la prevención de la enfermedad neumocócica, Se recomienda penicilina V oral (125 mg, dos veces al día, para niños menores de 3 años, 250 mg, dos veces al día para niños mayores de 3 años) (2)

2. JUSTIFICACIÓN.

Las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*, denominadas enfermedades neumocócicas invasivas (Meningitis, neumonía complicada y bacteriemia) y enfermedades neumocócicas no invasivas (otitis media, sinusitis), continúan siendo consideradas dentro de las principales causas de mortalidad en niños menores de 2 años de edad en el mundo.

S. pneumoniae es el patógeno identificado con mayor frecuencia en la neumonía adquirida en la comunidad, con tasas de mortalidad que siguen siendo altas, por ejemplo, en México en 2005, hubo un estimado de 1.6 millones de muertes debido a la enfermedad de neumococo. Dentro de esta estimación, entre 0.7 y 1 millón eran niños de menos de 5 años de edad. A pesar de ser una enfermedad prevenible por vacunación, lo que representa un reto para la salud pública de todo el mundo.

La aplicación correcta del esquema de vacunación contra neumococo, no solo reduce la incidencia de enfermedades neumocócicas también conlleva a una disminución en el uso de antibióticos, preservando así su eficacia como tratamiento primario. Así mismo reelentiza el desarrollo de resistencia a los antibióticos, especialmente penicilina, β -lactámicos y macrólido.

La resistencia a los antimicrobianos es el fenómeno por el cual un microorganismo deja de ser afectado por un antimicrobiano al que anteriormente era sensible, convirtiéndose en un problema de salud pública que limita las opciones terapéuticas. La resistencia surge por la mutación del microorganismo o por la adquisición del gen de resistencia.

Como se comentó la enfermedad neumocócica invasiva continua siendo un problema de salud pública en nuestro país a pesar de ser una enfermedad prevenible por vacunación, por lo que en este estudio nos interesa describir las variables epidemiológicas, sitio afectado, características clínicas, serotipos más frecuentes, tratamiento, resistencias y complicaciones de las enfermedades neumocócicas invasivas con la finalidad de hacer un diagnóstico oportuno, sistematizar un tratamiento empírico inicial de acuerdo a los serotipos más frecuentes y susceptibilidad a antibióticos que encontramos en los pacientes tratados por enfermedad neumocócica invasiva en el Hospital del Niño Morelense y así disminuir las complicaciones y tasas de mortalidad por esta enfermedad.

3. OBJETIVOS.

a) Objetivo General:

Realizar un análisis descriptivo de los casos de infecciones invasivas causadas por *Streptococcus pneumoniae* en los pacientes del Hospital del Niño Morelense, en el periodo comprendido entre enero de 2012 y enero de 2020.

b) Objetivos Específicos

1. Determinar la prevalencia de enfermedad neumocócica invasiva en el Hospital de Niño Morelense.
2. Identificar cuáles fueron las comorbilidades que más se asociaron a este padecimiento.
3. Describir los serotipos más frecuentes de *Streptococcus pneumoniae* causantes de infección invasiva.
4. Precisar qué tratamientos antibióticos se utilizaron.
5. Identificar cuáles son las complicaciones más frecuentes.
6. Describir el esquema vacunal de los pacientes con infección invasiva por *S. pneumoniae*.

4. METODOLOGÍA

a) Diseño

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional para analizar los casos de infección invasiva por *S. pneumoniae*.

b) Población de estudio

Pacientes con infección invasiva por *S. pneumoniae* que fueron tratados en el Hospital del Niño Morelense.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico de enfermedad neumocócica invasiva, que corresponde a las claves CIE: A40.3 Sepsis por *S. pneumoniae*, G00.1 Meningitis neumocócica y J13 Neumonía por *S. pneumoniae*
- Confirmación por aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* en sangre o líquido cefalorraquídeo o cultivos de líquido pleural.
- Atención médica en el Hospital del Niño Morelense entre enero de 2013 y enero de 2020.
- Edad pediátrica (0 – 18 años).

Criterios de exclusión

- Cultivos de en sangre, líquido cefalorraquídeo o cultivos de líquido pleural negativos para *Streptococcus pneumoniae*.
- Mayores de 18 años de edad
- Expediente incompleto

C) Definición operacional de las variables

Nombre de la variable.	Definición conceptual.	Definición operativa.	Categoría.	Escala de medición.	Fuente de información.
Edad.	Número de años cumplidos según fecha de nacimiento.	Años que han transcurrido entre la fecha de nacimiento del paciente y la fecha en que se diagnosticó con infección invasiva por <i>S. pneumoniae</i> en el Hospital.	Cuantitativa. Continua.	0-18 años.	Expediente clínico electrónico del paciente.
Sexo.	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer.	Género fenotípico registrado en el expediente clínico electrónico de los pacientes con diagnóstico de infección invasiva por <i>S. pneumoniae</i> del Hospital del niño Morelense.	Cualitativa. Dicotómica	Hombre. Mujer.	Expediente clínico electrónico del paciente.
Cuadro clínico.	Conjunto de signos y síntomas clínicos del paciente que orientan a un diagnóstico.	Conjunto de signos y síntomas clínicos del paciente atendido por enfermedad invasiva por <i>S. pneumoniae</i> registrado en el expediente clínico electrónico del Hospital del Niño Morelense.	Cualitativa. Politémica. Nominal.	Otitis media aguda. Neumonía. Neumonía complicada. Meningitis. Bacteriemia.	Expediente clínico electrónico del paciente.

Vacunación.	Acto y el resultado de vacunar. Esta acción se refiere a aplicar una vacuna; un antígeno que, al ser inoculado a un sujeto, le protege frente a ciertas enfermedades	Estado de vacunación para neumococo del paciente al momento que se diagnosticó con infección invasiva por <i>S. pneumoniae</i> en el Hospital.	Cualitativa. Ordinal.	Completo. Incompleto.	Expediente clínico electrónica del paciente.
Serotipos.	Variedad de un microorganismo o identificado por características capsulares.	Sobre la base de la composición bioquímica y serológica del polisacárido capsular los neumococos se clasifican en 97 serogrupos capsulares.	Cualitativa. Nominal.	100 serotipos.	Reporte compartido por la Dra. Gabriela Echaniz Avilés, Investigadora en Ciencias Médicas del Instituto Nacional de Salud Pública.
Tratamiento.	Es el conjunto de medios (higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos u otros) cuya finalidad es la curación o alivio de la enfermedad o síntomas.	Esquema antibiótico utilizado de manera empírica al inicio de la Hospitalización y cambio de tratamiento al obtenerse la sensibilidad a cierto antibiótico en los pacientes diagnosticado de ser invasivo por <i>S. pneumoniae</i> en el Hospital.	Cualitativa. Nominal.	Penicilinas. Cefalosporinas. Inhibidores de las beta-lactamasas. Carbapenémicos. Glucopéptidos. Macrólidos. Sulfamidas. Tetraciclinas. Lincosamidas.	Expediente clínico electrónico del paciente.

Resistencia antimicrobiana	La resistencia a los antimicrobianos es el fenómeno por el cual un microorganismo deja de ser afectado por un antimicrobiano al que anteriormente era sensible.	La concentración mínima inhibitoria (CMI) es decir la concentración más baja (en µg/ml) de un antibiótico que inhibe el crecimiento de una determinada cepa de <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	Cuantitativa Continua.	Concentración mínima inhibitoria para diferentes antibióticos. -Ceftriaxona (MIC, ≥2 mg / L). -Eritromicina (MIC, ≥0.5 mg / L). -Clindamicina (MIC, ≥0.5 mg / L). -Levofloxacina (MIC, ≥4 mg / L). -Tetraciclinas (MIC, ≥2 mg / L) -Trimetoprim sulfametoxazol (TMP-SMX; MIC, ≥1 mg / L). (32)	Expediente clínico electrónico del paciente. Reporte compartido por la Dra. Gabriela Echaniz Avilés, Investigador a en Ciencias Médicas del Instituto Nacional de Salud Pública.
Complicaciones	Problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento.	Complicación es derivadas de la enfermedad invasiva por <i>S. pneumoniae</i> en los pacientes atendidos en el hospital.	Cualitativa. Nominal.	Crisis convulsivas. Lobectomía. SHU Muerte.	Expediente clínico electrónico del paciente.

d) Descripción general del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, en el que se incluyeron a todos los pacientes en edad pediátrica (0 -18 años) que fueron atendidos en el Hospital de Niño Morelense con infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae*, en el periodo de enero de 2012 a enero de 2020. Se definió diagnóstico de enfermedad neumocócica invasiva como el aislamiento de *S. pneumoniae* en sangre, líquido cefalorraquídeo o cultivos de punción pleural, así como aspirado traqueal.

Se revisaron los expedientes de los pacientes para determinar sus características demográficas, clínicas y se revisó el esquema de vacunación aplicado en el momento de la atención. Así mismo se integró la información sobre los serotipos y resistencia a antibióticos de las cepas aisladas de *S. pneumoniae* de estos pacientes, misma que es proporcionada por el Instituto Nacional de Salud Pública, a donde se envían todos los aislamientos de *S. pneumoniae* realizados en el Hospital, para confirmación, caracterización adicional, serotipificación y pruebas de susceptibilidad a antibióticos.

e) Viabilidad del proyecto

La investigación es viable ya que es posible recuperar la información sobre los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* y de los pacientes a través del sistema de expediente clínico electrónico, no requiriéndose recursos adicionales.

f) Análisis estadístico

Los datos se registrarán en un formato electrónico de Excel para realizar un análisis estadístico descriptivo, incluyendo medidas de frecuencia y medidas de tendencia central.

g) Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de investigación y por el Comité de Ética en Investigación del Hospital del Niño Morelense.

Conforme al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en México, y con base en el artículo 3, la investigación en salud es un proceso que tiende a contribuir a las buenas acciones en salud, asimismo de acuerdo a lo señalado en el título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos y conforme a lo señalado en el capítulo 1 artículo 17 fracción 1, la presente investigación establece un nivel nulo de riesgo, ya que el método empleado es documental y no se modifican las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan. Así mismo, con base en los artículos 13, 16 de la misma ley, se protege la dignidad de los participantes, sus derechos y bienestar no dando a conocer su identidad solo que los resultados lo requieran y él lo autorice. De igual forma y con base en el artículo 23 se dispensa el obtener el consentimiento informado por el nulo nivel de riesgo en la investigación.

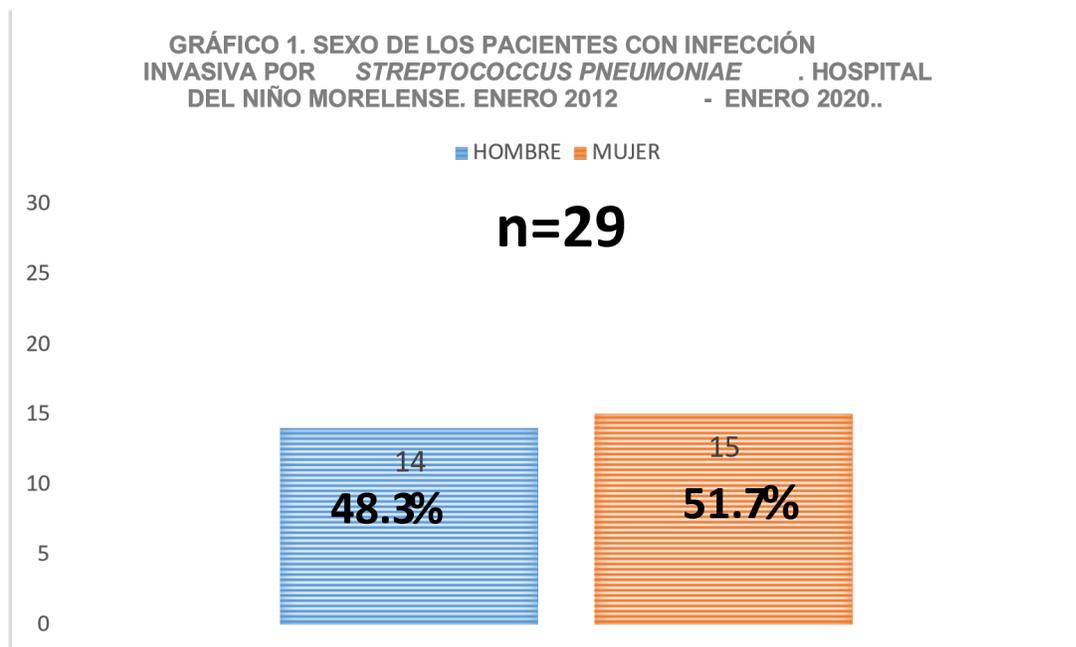
En esta investigación se asegura que el manejo de la información sea de manera confidencial y sólo para los fines descritos en el protocolo. En apego a las buenas prácticas de la investigación, se garantiza que este estudio no atenta contra la salud o integridad de ninguna persona.

El objetivo de esta investigación, basados en el estudio bioético, es mejorar o al menos ponderar la calidad de vida para el paciente, y se atiende a los cuatro principios básicos de la bioética:

- **Autonomía:** capacidad de las personas de deliberar sobre sus finalidades personales y de actuar bajo la dirección de las decisiones que pueda tomar. Todos los individuos deben ser tratados como seres autónomos y las personas que tienen la autonomía mermada tienen derecho a la protección.
- **Beneficencia:** “Hacer el bien”, la obligación moral de actuar en beneficio de los demás. Curar el daño y promover el bien o el bienestar. Es un principio de ámbito privado y su no cumplimiento no está penado legalmente.
- **No-maleficencia:** Es el *primum non nocere*. No producir daño y prevenirlo. Incluye no matar, no provocar dolor ni sufrimiento, no producir incapacidades. No hacer daño. Es un principio de ámbito público y su incumplimiento está penado por la ley.
- **Justicia:** Equidad en la distribución de cargas y beneficios. El criterio para saber si una actuación es o no ética, desde el punto de vista de la justicia, es valorar si la actuación es equitativa. Debe ser posible para todos aquellos que la necesiten. Incluye el rechazo a la discriminación por cualquier motivo. Es también un principio de carácter público y legislado.

5. RESULTADOS.

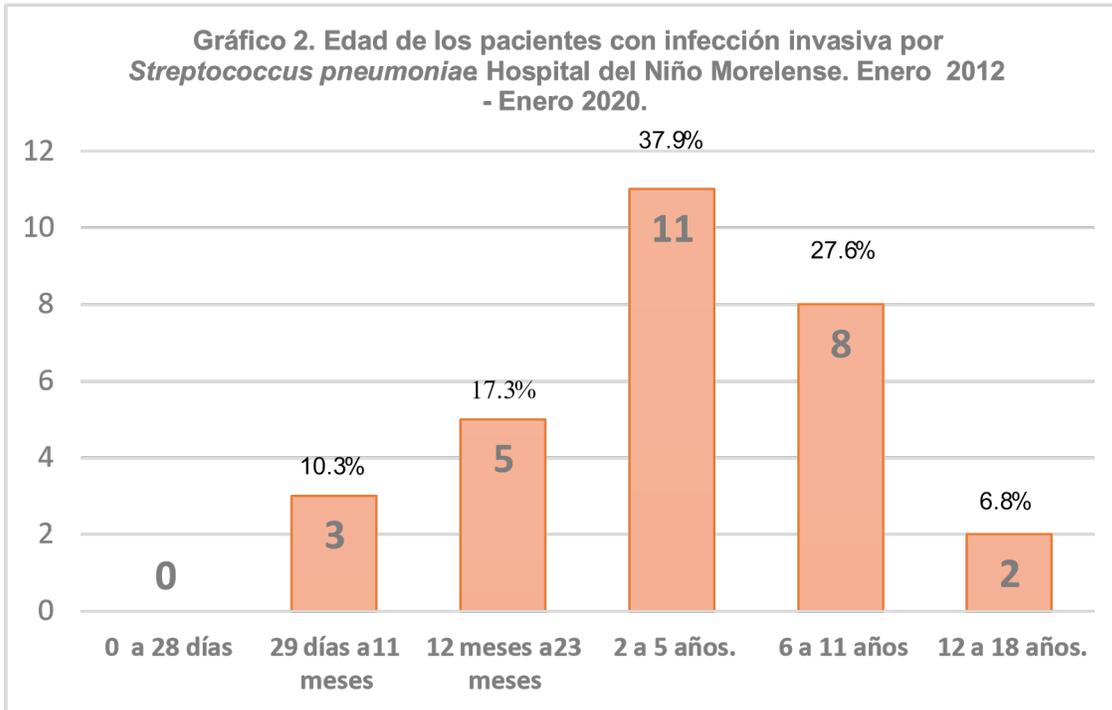
Se incluyeron 29 pacientes en el periodo 2012 a 2020 que cumplieron criterios de selección para este análisis de los cuales el 48.3% (n=14) son masculinos y 51.7% (n=15) son femeninos. (Gráfico 1)



Con respecto a la edad tres (10.3%) de nuestros pacientes son menores de 1 año de edad, cinco (17.3%) de 12 a 23 meses de edad, once (37.9%) de 2 a 5 años de edad, ocho (27.6%) de 6 a 11 años de edad y dos (6.9%) de 12 a 18 años de edad. (Tabla 1 y Gráfico 2)

Tabla 1. Número de aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* por grupo etario y sexo de los pacientes. Hospital del Niño Morelense. Enero 2012 - Enero 2020.

Grupo de edad en meses y años.	Sexo.					
	Masculino		Femenino		Total.	
	n	%	n	%	n	%
0 a 28 días	0	0	0	0	0	0
29 días a 11 meses	2	6.9	1	3.4	3	10.3
12 meses a 23 meses	1	3.4	4	13.9	5	17.3
2 a 5 años.	4	13.9	7	24.1	11	37.9
6 a 11 años	5	17.3	3	10.3	8	27.6
12 a 18 años.	2	6.9	0	0	2	6.9
Total	14	48.3	15	51.7	29	100



En relación a los aislamientos de *S. pneumoniae* de los 29 pacientes con infección invasiva el 48.8% (n=13) se aislaron de líquido pleural, 37.9% (n=11) de líquido cefalorraquídeo y 17.2% (n=5) de sangre. (Gráfico 3, 4 y tabla 2).

GRÁFICO 3. AISLAMIENTOS DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* POR TIPO DE MUESTRA. HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE. ENERO 2012 – ENERO 2020.

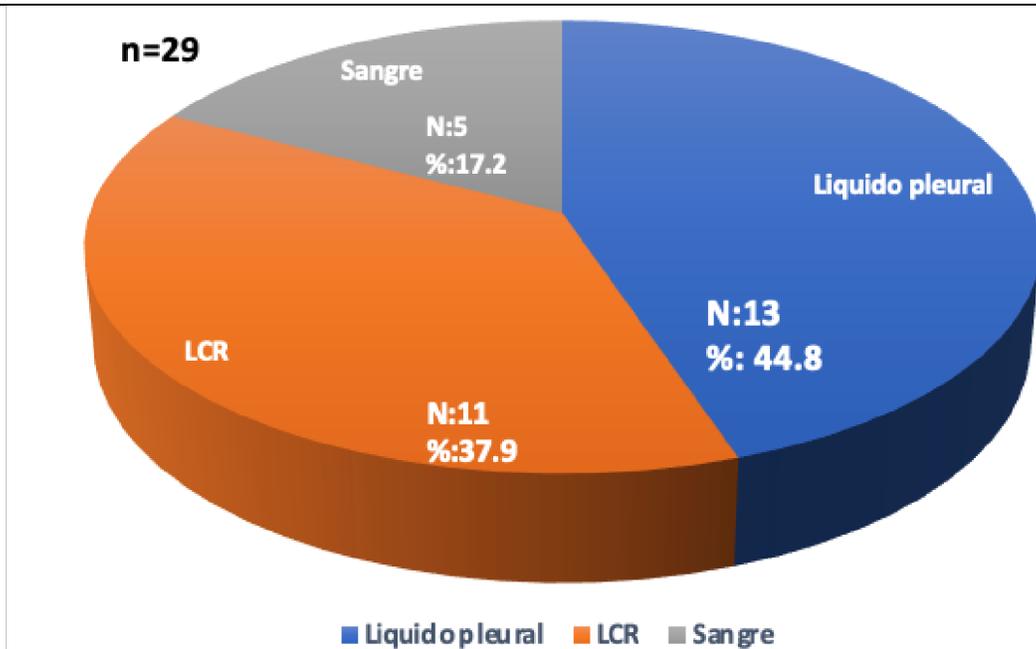
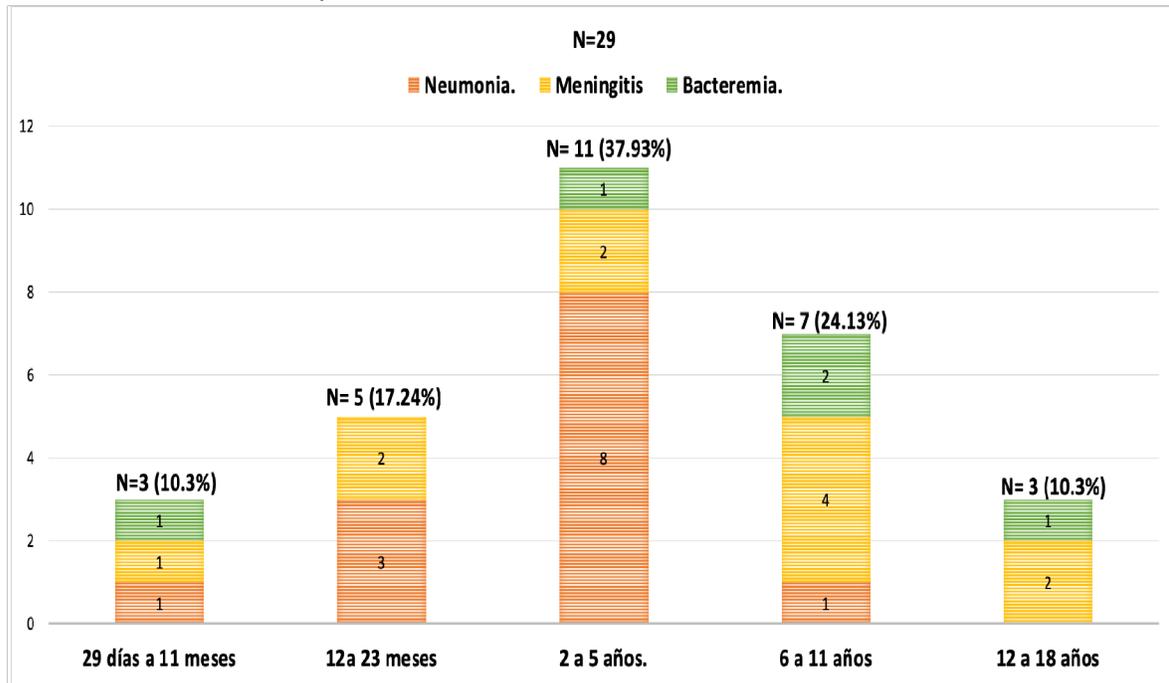


Tabla 2. Número de aislamientos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> por tipo de muestra y grupo etario de los pacientes. Hospital del Niño Morelense. Enero 2012 - Enero 2020.									
Grupos de edad en meses y años	Diagnóstico								
	Líquido pleural.		Líquido cefalorraquídeo.		Sangre.		Total.		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
29 días a 11 meses	1	3.4	1	3.4	1	3.4	3	10.3	
12a 23 meses	3	10.3	2	6.9	0	0	5	17.2	
2 a 5 años.	8	27.6	2	6.9	1	3.4	11	37.9	
6 a 11 años	1	3.4	4	13.8	2	6.9	7	24.1	
12 a 18 años.	0	0	2	6.9	1	3.4	3	10.3	
Total	13	44.8	11	37.9	5	17.2	29	100	

Gráfico 4. Estado vacunal de los pacientes con infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae*. Hospital del Niño Morelense. Enero 2012 – enero 2020.

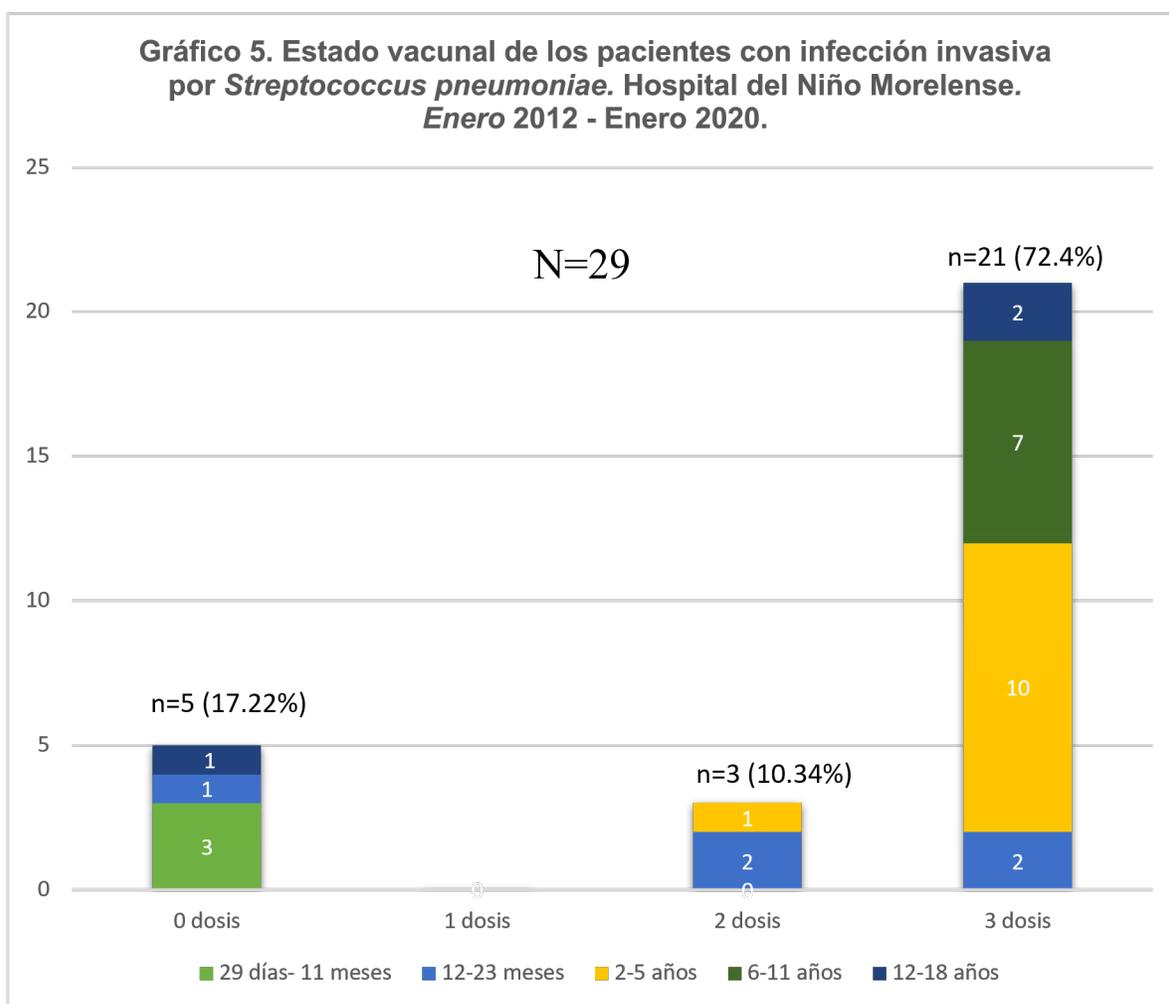


En relación al estado vacunal (n=29), el 72.4% (n=21) contaban con el esquema completo (2+1) de PCV13 y el 27.6 % (n=8) incompleto, de los cuales 5 pacientes (17.2%) no contaban con ninguna dosis y 3 pacientes (10.3%) contaban con 2 dosis.(Tabla 3 y gráfico 5).

Tabla 3. Estado vacunal de los pacientes con infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae*. Hospital del Niño Morelense. Enero 2012 - Enero 2020

Grupo de edad en meses y años.	PCV13.							
	0 dosis		1 dosis		2 dosis		3 dosis	
	n	%	n	%	n	%	n	%
29 días a 11 meses	3	10.3	0	0	0	0	0	0
12 meses a 23 meses	1	3.4	0	0	2	6.9	2	6.9
2 a 5 años.	0	0	0	0	1	3.4	10	34.4
6 a 11 años	0	0	0	0	0	0	7	24.1
12 a 18 años.	1	3.4	0	0	0	0	2	6.9
Total	5	17.2	0	0	3	10.3	21	72.4

Gráfico 5. Estado vacunal de los pacientes con infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae*. Hospital del Niño Morelense. Enero 2012 - Enero 2020.



En cuanto a la distribución de serotipos causantes de infección invasiva se encontraron 13 diferentes serotipos, el más frecuente fue el 19A en el 48.2%% (n=14), los serotipos 3, 6C y 8 con dos casos cada

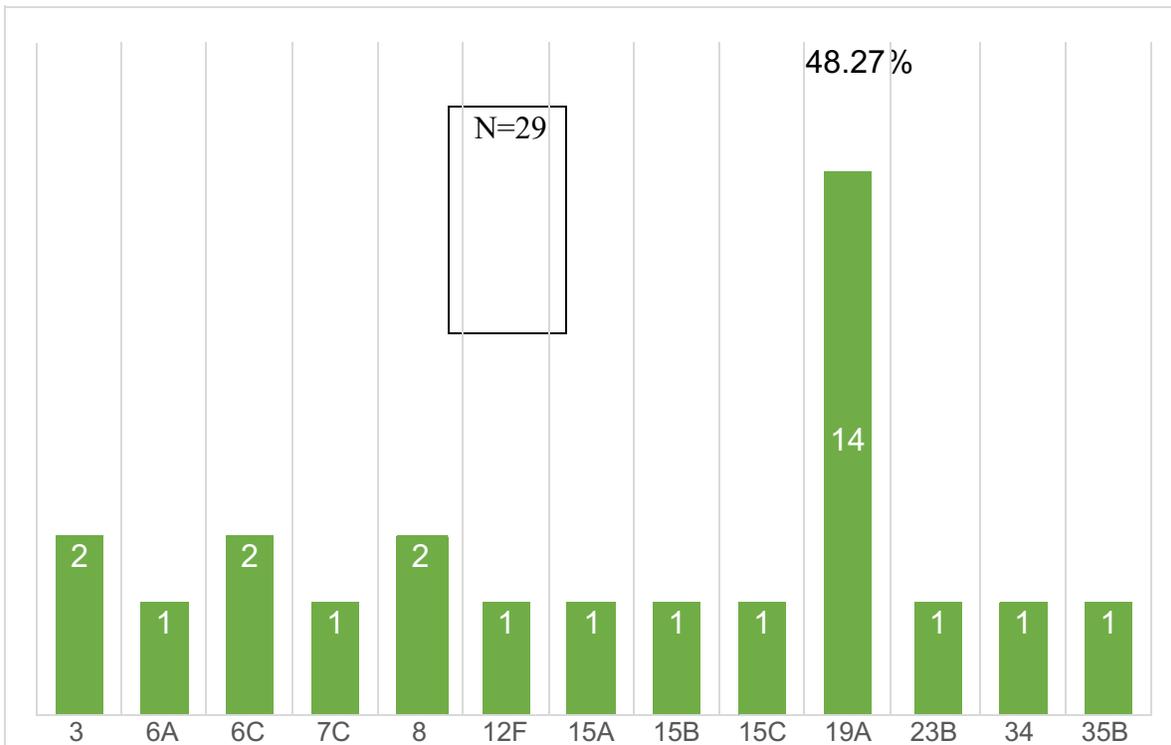
uno (6.9%) y los serotipos 6A, 7C, 12F, 15A, 15B, 15C, 19F, 23B, 34 y 35B un caso cada uno (3.4%) (Gráfico 6, tabla 4.)

Tabla 4. Distribución de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* por grupo etario de los pacientes. Hospital del Niño Morelense. Enero 2012 – Enero 2020.

Serotipos	29 días a 11 meses		12 a 23 meses		2 a 5 años		6 a 11 años		12 a 18 años		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
3	0	0	1	3.4	0	0	1	3.4	0	0	2	6.9
6A	0	0	0	0	0	0	1	3.4	0	0	1	3.4
6C	0	0	1	3.4	0	0	1	3.4	0	0	2	6.9
7C	1	3.4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.4
8	1	3.4	1	3.4	0	0	0	0	0	0	2	6.9
12F	0	0	0	0	0	0	1	3.4	0	0	1	3.4
15A	0	0	1	3.4	0	0	0	0	0	0	1	3.4
15B	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.4	1	3.4
15C	0	0	0	0	0	0	1	3.4	0	0	1	3.4

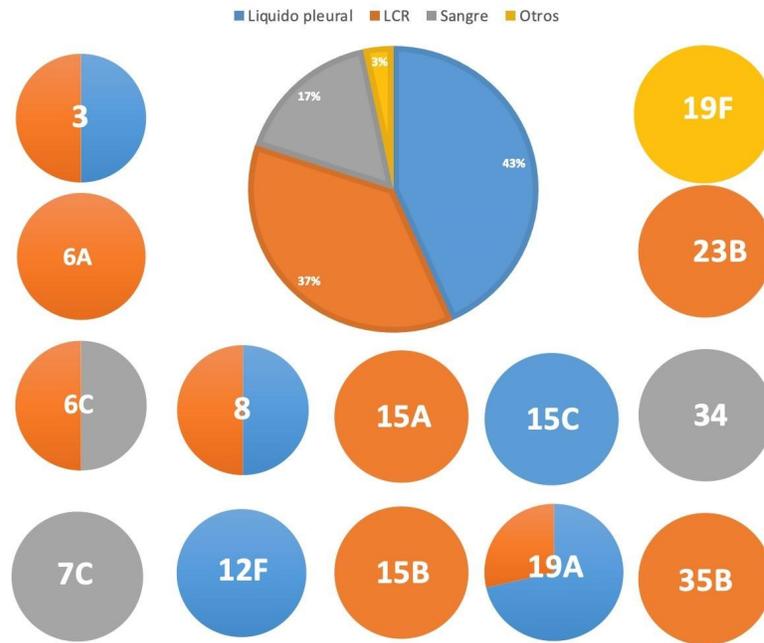
19A	1	3.4	1	3.4	10	34.5	1	3.4	1	3.4	14	53.8
23B	0	0	0	0	0	0	1	3.4	0	0	1	3.4
34	0	0	0	0	1	3.4	0	0	0	0	1	3.4
35B	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.4	1	3.4
Total	3	10.3	5	17.2	11	37.9	7	24.1	3	10.3	29	100

Gráfico 6. Distribución de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* aislados. Hospital del Niño Morelense. Enero 2012 – Enero 2020



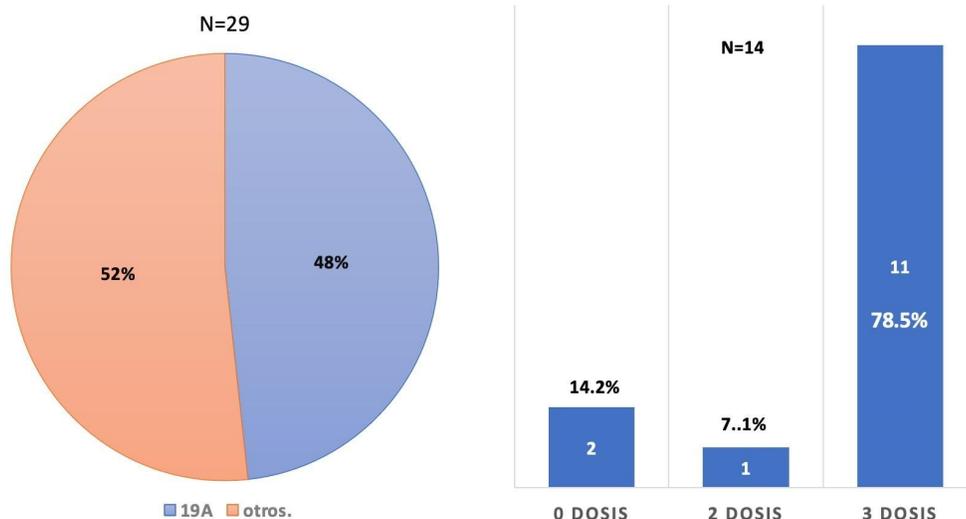
De los catorce casos de infección invasiva por *S. pneumoniae* causados por el serotipo 19A diez (71.4%) ocasionaron neumonía y cuatro (28.5%) meningitis; el serotipo 3 ocasionó dos casos de (neumonía y meningitis); el serotipo 6C ocasionó dos casos (bacteriemia y meningitis); y el serotipo 8, dos casos (neumonía y meningitis); el resto de los serotipos fue responsable de un solo caso: los serotipos 6A, 15A, 15B, 23B y 35B causaron meningitis, los serotipos 12F y 15C pneumoniae: los serotipos 7C y 34, bacteriemia.(Gráfico 7).

Gráfico 7. Distribución de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* y patología. Hospital del Niño Morelense. Enero 2012 – Enero 2020.



El serotipo 19A ocasionó el 52% de la infecciones neumocócicas invasivas, de estos casos el 21.4% (n=3) de los pacientes tenían el esquema vacunal (2+1) incompleto, el 78.5% (n=11), restante sí contaba con esquema completo. (Gráfico 8)

Gráfico 8. Distribución del serotipo 19A y estado vacunal de los pacientes. Hospital del Niño Morelense. Enero 2012 – Enero 2020.



De los 13 diferentes serotipos aislados en nuestros pacientes, solo tres se encuentran en la vacuna neumocócica 13 valente; que son el 3, 6A y 19A, el resto son no vacunales y corresponden a los serotipos 6C, 7C, 8, 12F, 15A, 15B, 15C, 23F 34 y 35B. Gráfico 9 y 10.

Gráfico 9. Serotipos vacunales de *Streptococcus pneumoniae*, por grupo etario de los pacientes . Hospital del Niño Morelense. Enero 2012 – Enero 2020.

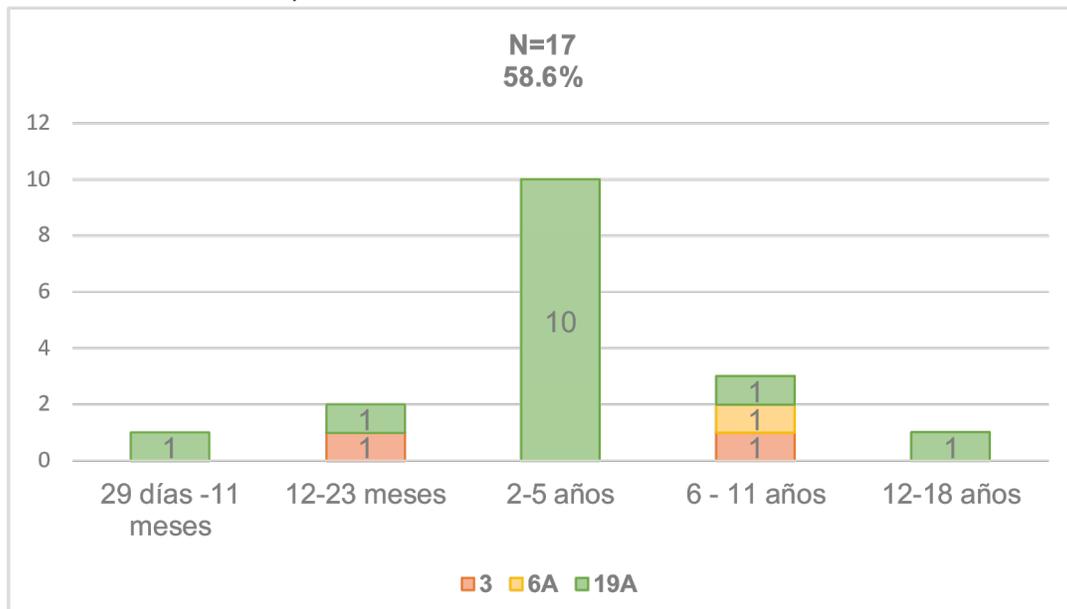
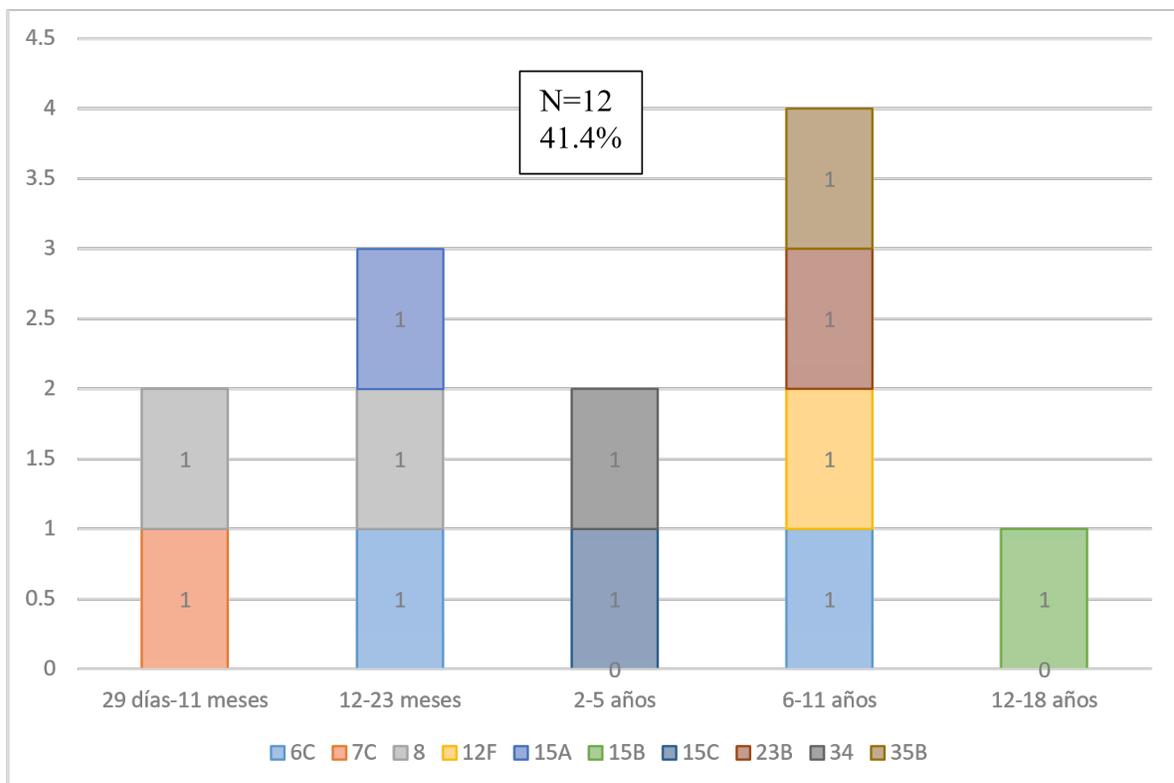


Gráfico 10. Serotipos no vacunales de *Streptococcus pneumoniae* por grupo etario de los pacientes. Hospital del Niño Morelense. Enero 2012 – Enero 2020.



De los 29 casos de infección neumocócica invasiva, el 72.4% (n=21) contaban con esquema 2+2 de PCV13 completo; de éstos, 67% de los aislamientos de neumococo pertenecían a serotipos vacunales y el 33% a no vacunales. (Gráfico 11, 12 y 13).

Gráfico 11, Pacientes con infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae* y esquema 2+1 de PCV13. Hospital del Niño Morelense. Enero 2012 – Enero 2020.

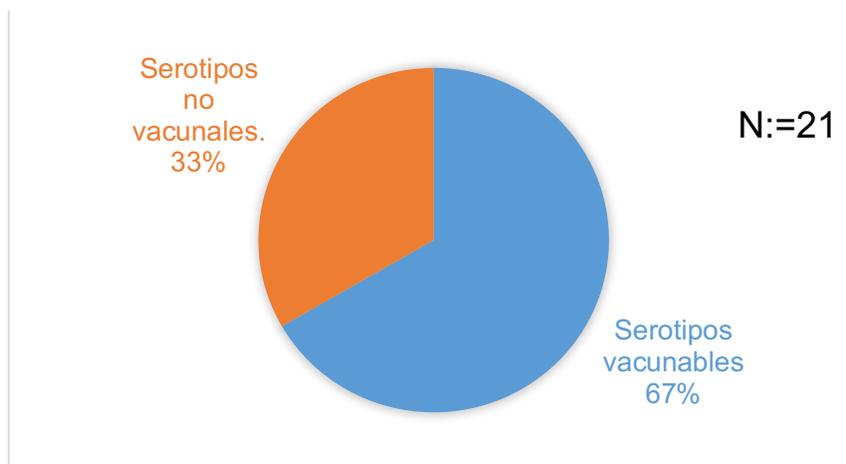


Gráfico 12. Serotipos no vacunales en pacientes con infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae* y esquema 2+1 de PCV13 completo. Hospital del Niño Morelense. Enero 2012 – Enero 2020.

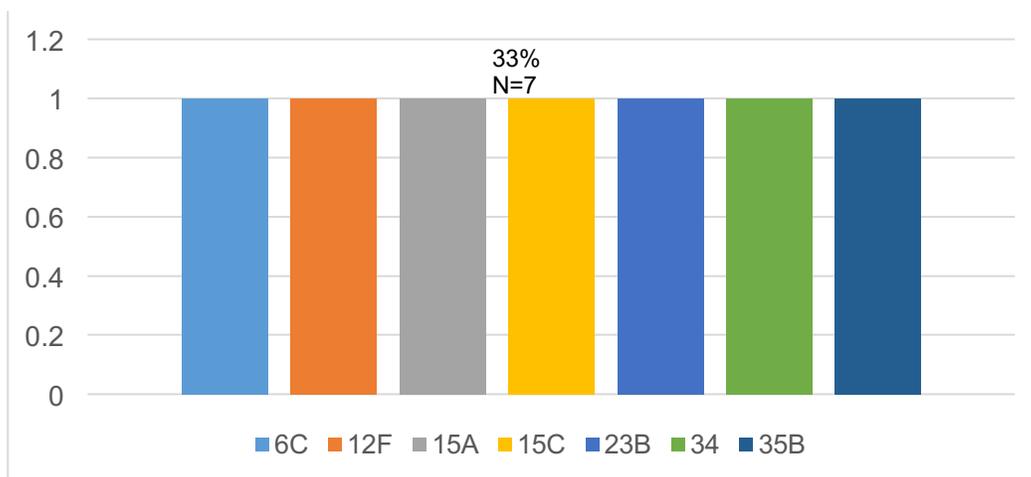
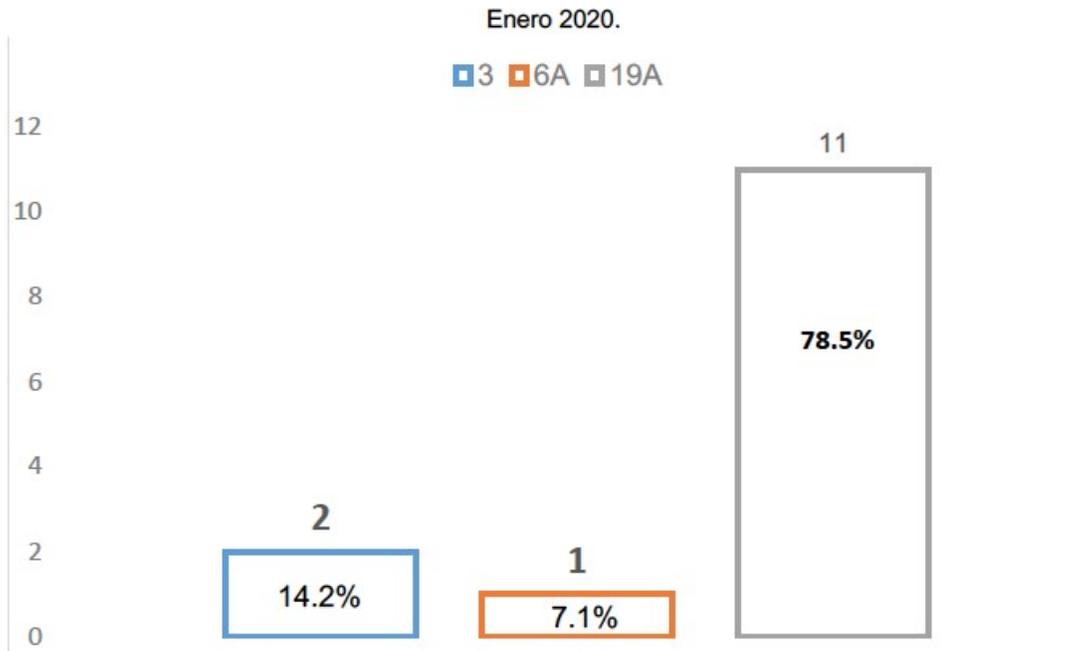


Gráfico 13. Serotipos vacunales en pacientes con infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae* y esquema 2+1 de PCV13 completo. Hospital del Niño Morelense. Enero 2012 – Enero 2020.



De los 29 casos de infección invasiva por *S. pneumoniae* 18 de los pacientes (59%) padecían alguna comorbilidad, y 12 (41%) se identificaron como previamente sanos. Entre las principales comorbilidades encontramos inmunodeficiencias secundarias dentro de las cuales se encuentra Síndrome de Down, Leucemia aguda linfoblástica, Leucemia mieloblástica aguda, Sarcoma de Ewing, Trombocitopenia inmune primaria e inmunodeficiencia de C5. Se identificaron las comorbilidades anatómicas siguientes: traumatismo craneoencefálico, labio y paladar hendido y papilomatosis laríngea. También otras patologías como enfermedad por reflujo gastroesofágico, asma y síndrome colestásico. (Gráfico 14, tabla 5 y 5.1.)

Gráfico 14. Comorbilidades asociadas en los pacientes con infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae*. Hospital del Niño Morelense. Enero 2012 – Enero 2020.

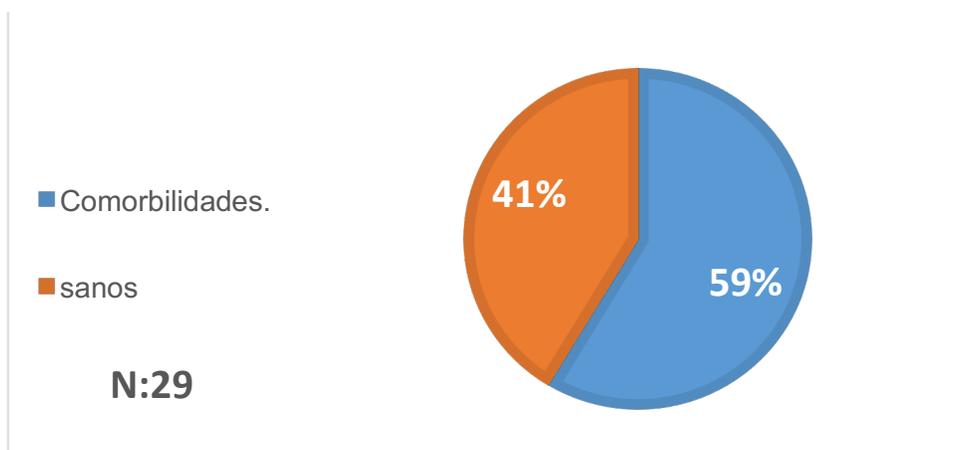


Tabla 5.1 Comorbilidades asociadas de acuerdo a sitio de infección en los pacientes. Hospital del Niño Morelense. Enero 2012 – Enero 2020.

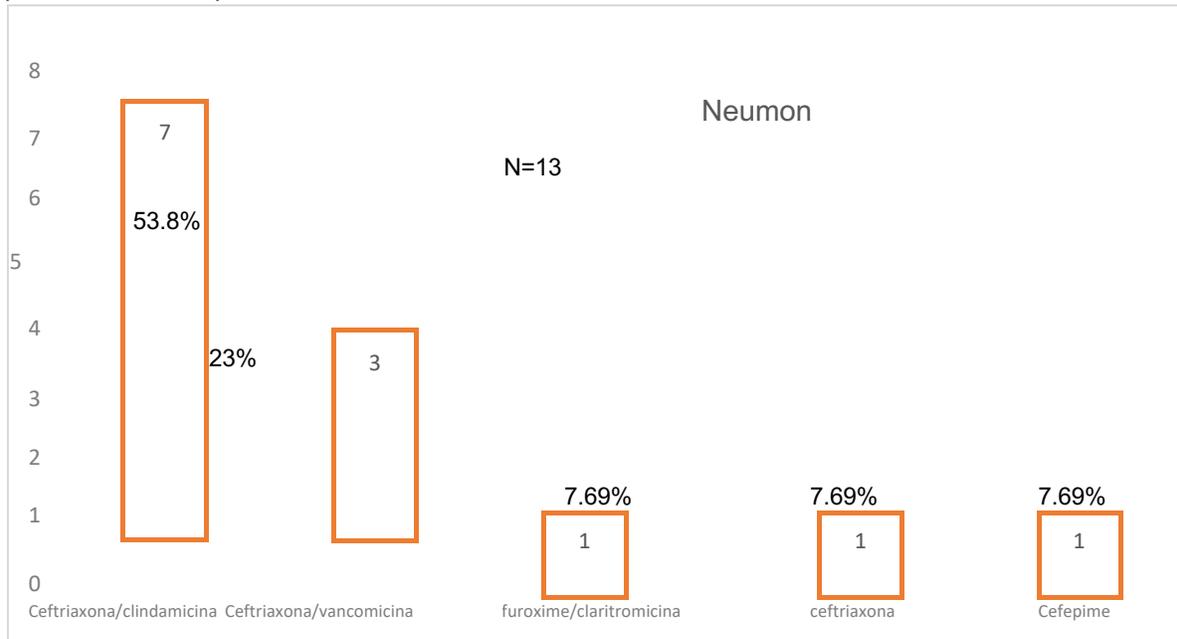
	Neumonía.	Meningitis.	Bacteriemia.
Síndrome de Down.	1	1	
Leucemia aguda linfoblástica.			1
Leucemia aguda mieloblástica.			1
Sarcoma de Ewing			1
Inmunodeficiencia C5		1	
Trombocitopenia inmune primaria.		1	
Asma.	2		
Enfermedad por reflujo gastroesofágico.	1		
Síndrome colestásico.			1
Traumatismo craneoencefálico.		4	
Papilomatosis laríngea.	1		
Labio y paladar Hendido.	1		

Siete de los pacientes se encontraban con estados asociados con inmunosupresión al momento de presentar la infección invasiva por *S. pneumoniae*, cuatro de ello tuvieron serotipos vacunales (19A, 19F y 3) y los tres pacientes restantes tuvieron serotipos no vacunales (6C, 23B y 34), de entre los cuales solamente uno tenía el esquema vacunal incompleto. (Tabla 6).

Tabla 6. Pacientes con infección invasiva por <i>Streptococcus pneumoniae</i> y comorbilidad asociada a inmunosupresión, por estado vacunal y tipo de serotipos aislados. Hospital del Niño Morelense. Enero 2012 – Enero 2020.			
	Esquema 2+1 de PCV13 completo.	Esquema 2+1 de PCV13 incompleto.	Total.
Serotipos vacunales.	4	0	4
Serotipos no vacunales.	2	1	3
Total	6	1	7

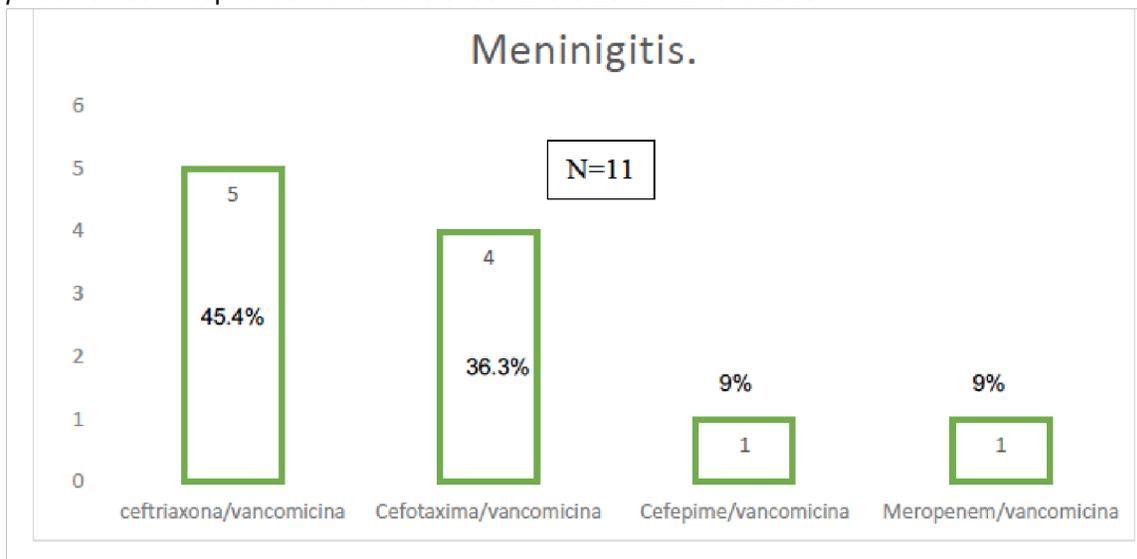
El 100% de los pacientes (n=29) con infección invasiva por *S. pneumoniae* que fueron estudiados en este trabajo recibieron antibióticos de amplio espectro. En los casos de neumonía el esquema más utilizado fue ceftriaxona/clindamicina en el 23.3% de los pacientes (n=7), ceftriaxona / Vancomicina el 10% (n=3), cefuroxima/claritromicina 3.33% (n=1), y monoterapia con cefepime 3.33% (n=1) ceftriaxona 3.33% (n=1). (Gráfico 14)

Gráfico 14. Tratamiento antibiótico utilizado en los pacientes con neumonía por *Streptococcus pneumoniae*. Hospital del Niño Morelense. Enero 2012 – Enero 2020.



En los casos de meningitis los esquemas antibióticos fueron ceftriaxona/vancomicina 16.66% (n=5), cefotaxima/vancomicina 13.33% (n=4), cefepime/vancomicina 3.55% (n=1), meropenem/vancomicina 3.33% (n=1). (Gráfico 15)

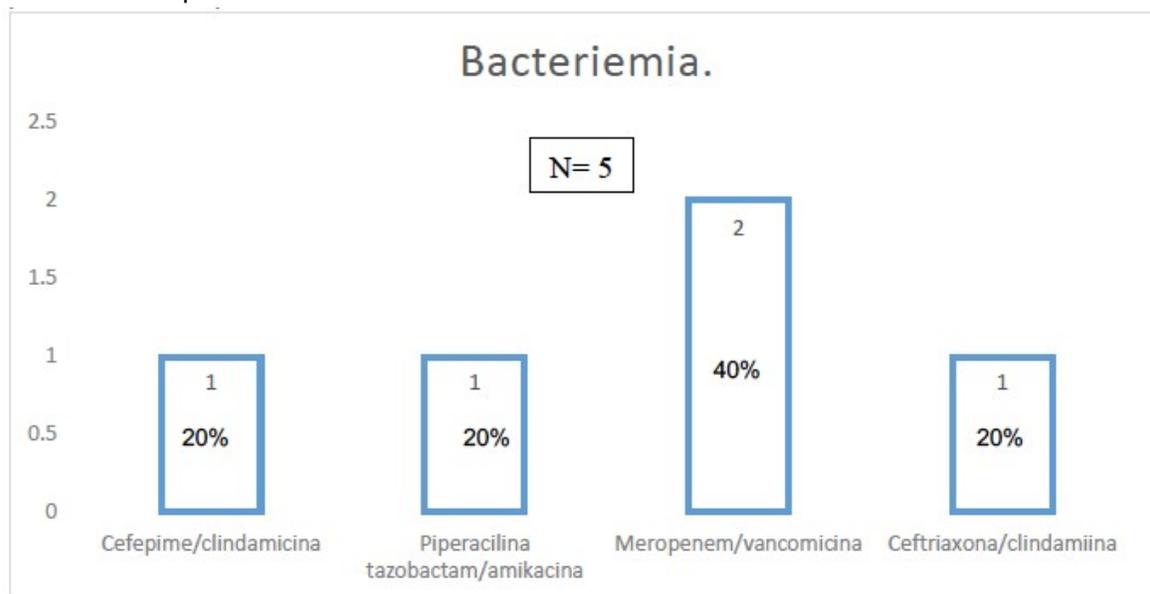
Gráfico 15. Tratamiento antibiótico utilizado en los pacientes con meningitis por *Streptococcus pneumoniae*. Hospital del Niño Morelense. Enero 2012 – Enero 2020.



En los casos de bacteriemia se utilizó meropenem/ vancomicina 6.66% (n=2), cefepime/ amikacina 3.33% (n=1), cefepime/clindamicina 3.33%, (n=1) y piperacilina/tazobactam + amikacina 3.33% (n=1).

(Gráfico 16).

Gráfico 16. Tratamiento antibiótico utilizado en los pacientes con bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae*. Hospital del Niño Morelense. Enero 2012 – Enero 2020.



Resistencias

De los casos de infección invasiva por *S. pneumoniae* los serotipos 19A (n=2, 6.8%) fueron resistentes a penicilina; los serotipos 15B y 23B con un caso cada uno (3.4%) también fueron resistentes a penicilina.

Los serotipos 8, 15A, 15C, 19A y 35B fueron resistentes a penicilina, eritromicina, cloranfenicol, cefotaxima y trimetoprim sulfametoxazol, representando el 34.5% de los casos (Tabla 7).

	Serotipo	Sensibles	Resistentes sólo a penicilina	Resistentes a penicilina, eritromicina, cloranfenicol, cefotaxima y trimetoprim sulfametoxazol	Total.
Vacunales.	3	2	0	0	2
	6A	1	0	0	1
	19A	6	2	6	14

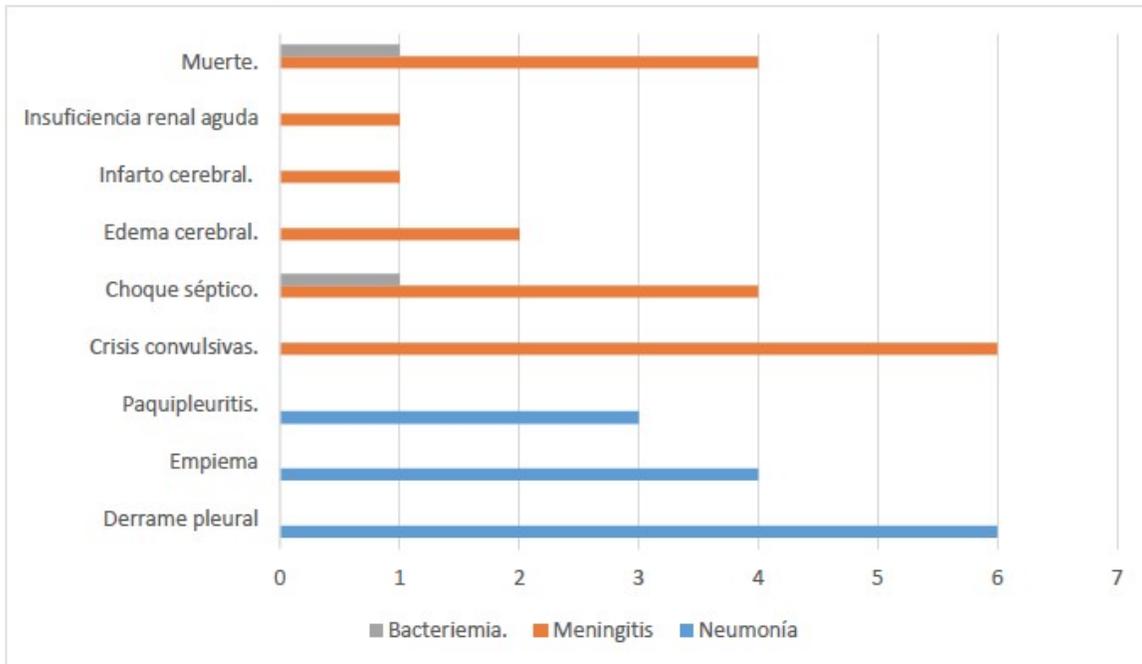
No vacunales	6C	2	0	0	2
	7C	1	0	0	1
	8	1	0	1	2
	12F	1	0	0	1
	15A	0	0	1	1
	15B	0	1	0	1
	15C	0	0	1	1
	23B	0	1	0	1
	34	1	0	0	1
	35B	0	0	1	1
	Total	15 (51.7%)	4 (13.8%)	10 (34.5%)	29 (100%)

Complicaciones:

De los pacientes que presentaron neumonía secundaria a *S. pneumoniae* (n=13, 100%), la complicación más frecuente (46.1%) fue derrame pleural. Los pacientes con meningitis 11 (100%) la complicación más frecuente (36.4%) fue crisis convulsivas. Y de los 5 pacientes que presentaron bacteriemia, uno (20%) presentó choque séptico y muerte. (Tabla 8 y Gráfico 17).

	Neumonía (n=13)	Meningitis (n=11)	Bacteriemia (n=5)
Derrame pleural	6	-	-
Empiema	4	-	-
Paquipleuritis	3	-	-
Crisis convulsivas	-	6	-
Choque séptico	-	4	1
Edema cerebral	-	2	-
Infarto cerebral	-	1	-
Insuficiencia renal aguda	-	1	-
Muerte	-	4	1

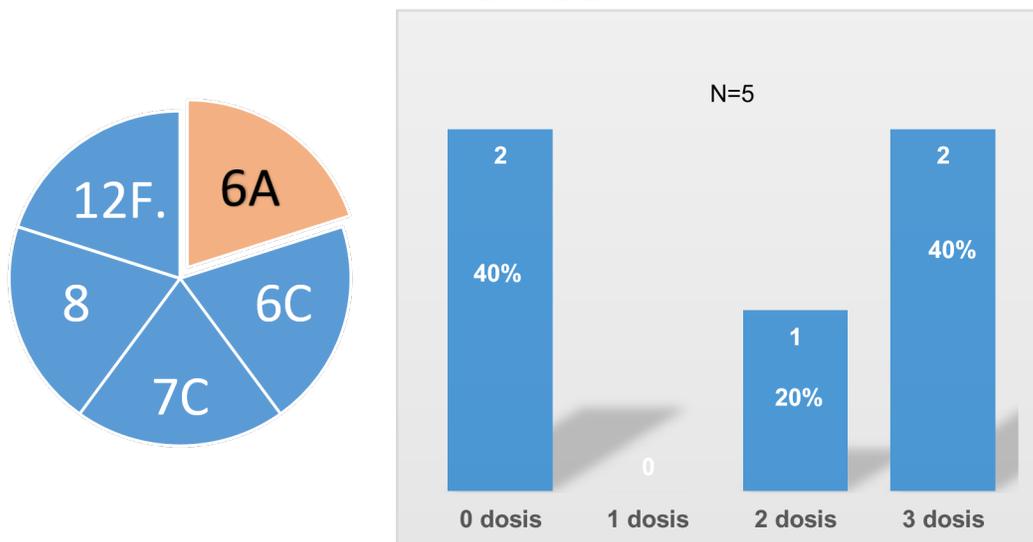
Gráfico 17. Complicaciones presentadas en los pacientes con infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae* por patología. Hospital del Niño Morelense. Enero 2012 – Enero 2020.



Mortalidad:

De los 29 pacientes que padecieron enfermedad invasiva por el neumococo, ocurrieron cinco defunciones, que representan 17.2% del total: cuatro (80%) fueron secundarias a meningitis y una (20%) a choque séptico. Los serotipos causantes de estas infecciones fueron 6A, 6C, 7C, 8 y 12F, siendo vacunal sólo el serotipo 6A. (Gráfico 19) Dos de los pacientes no contaban con ninguna dosis de PCV13, uno tenía esquema incompleto con 2 dosis y dos pacientes si contaban con esquema completo. (Gráfico 18)

Gráfico 18. Serotipos asociados a mortalidad y estado vacunal de los pacientes finados por infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae*. Hospital del Niño Morelense. Enero 2012 – Enero 2020.



DISCUSIÓN.

La infección invasiva por *S. pneumoniae* está considerada dentro de las primeras causas de morbimortalidad en menores de 5 años de edad. La muestra de nuestro estudio estuvo inicialmente compuesta por 30 pacientes de los cuales se excluyó uno que presentó infección de herida quirúrgica, lo que consideramos como contaminación y no propiamente dicha infección invasiva por el neumococo.

La enfermedad invasiva por el neumococo puede darse en cualquier edad; sin embargo, las mayores tasas de ataque se dan en menores de 5 años, especialmente en los primeros 2 años de vida, como se observa en otros estudios. De los 29 pacientes de nuestro estudio, la mayoría (65.5%) se encuentran en el grupo de edad entre un mes y 5 años de edad, este punto es de suma relevancia por la relación tan importante que existe entre la edad, el estado de portador y la gravedad de las infecciones invasivas por *S. pneumoniae*. Según Martín, SA. (24) en su estudio de 2005, esto se debe a la combinación de un sistema inmune inmaduro con menor capacidad para responder a antígenos polisacáridos, las altas tasas de transporte, su adaptabilidad genética y capacidad para cambiar de interacción comensal a patógena en el huésped.

Según Ciacontti Oliver (41) en su estudio de 2014, la neumonía constituyó la principal forma de presentación de la enfermedad, datos que concuerdan con nuestra investigación el 48.8% de nuestros pacientes presentó neumonía. Otros estudios han mostrado un orden diferente de las formas de presentación: bacteriemias, neumonías y meningitis (en ese orden) (42).

La incidencia y severidad de las infecciones aumentan en personas con inmunodeficiencia humoral congénita o adquirida. Según un estudio realizado en 2013 (43), el 67.7% tenían una enfermedad subyacente, Las enfermedades asociadas que predominaron en el estudio fueron: enfermedad hemato oncológica (44.4%), síndrome nefrótico (9.9%), inmunodeficiencias (12.8%) y cardiopatías congénitas (6.2%) En nuestro estudio el 59% de los pacientes presentaban una comorbilidad entre las cuales se encuentra síndrome de Down, Leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, Déficit de C5, trombocitopenia inmune primaria, y algunas otras condiciones que pueden contribuir a ciertas infecciones como el traumatismo craneoencefálico que confiere riesgo para el desarrollo de meningitis, en nuestro estudio se presentó en el 36.6% de los pacientes que desarrollaron meningitis. Otra es el asma que se presentó en el 15.3% de los pacientes con neumonía neumocócica.

La introducción de las vacunas conjugadas contra el neumococo ha contribuido a disminuir la incidencia de morbimortalidad en menores de 5 años. También han traído consigo un fenómeno de reemplazo de los serotipos vacunales por los no vacunales.

La distribución de los serotipos de *S. pneumoniae* varía según la región geográfica. Según un estudio the SIREVA Working Group (2006-2017) (44) en América Latina y el Caribe, encontraron que los serotipos más frecuentes causantes de enfermedad neumocócica invasiva eran principalmente 13 serotipos capsulares, que representaban un 85% de los aislamientos del neumococo (14, 6A, 6B, 5, 1, 23F, 19F, 18C, 19A, 9V, 7F, 3 y 9N), posterior a la introducción de las vacunas conjugadas observaron un potencial beneficio contra enfermedad neumocócica invasiva, con un descenso de hasta el 45% en el número de aislamientos de neumococo, así como una cobertura del $64 \pm 2\%$ para PCV 7, $80 \pm 4\%$ para PCV 10 y $89 \pm 5\%$ para PCV13.

Posterior a la introducción de PCV 13 observaron un descenso del serotipo 14, e incrementó la frecuencia del serotipo 3, 5, 19A y serotipos no vacunales (15A, 15C, 23B y 35B). Lo que concuerda con nuestro estudio donde la mayoría de los casos de infecciones invasivas neumocócicas (52%) fueron causadas por el serotipo 19A contenido en esta vacuna. Lo que se ha informado en otros

estudios como el de Dres. G. (31) en 2014 que este es el principal serotipo que ha evidenciado a nivel mundial un incremento en la prevalencia y aumento en la resistencia a antimicrobianos, lo que se ha asociado a un clon dominante denominado ST1131. Además el estudio SIREVA (44) de 2020, ha observado incremento del serotipo 19A relacionado con complejo clonal CC320 y CC172.

Las vacunas PCV7 y PCV13 han demostrado una respuesta similar a los serotipos comunes de ambas vacunas después de dos dosis. El esquema establecido en nuestro país es 2+1, similar al que se ha adoptado en diferentes países, buscando buena protección contra enfermedad neumocócica invasiva y disminuyendo el costo de las coberturas. Sin embargo, según el Consenso de neumococo (1) de 2018 han encontrado que el esquema 2+1 tiene el riesgo de que, en sus dos primeras dosis en el primer año de vida, la protección contra los serotipos 6B y 23F puede ser reducida. En nuestra investigación, a pesar de contar con una cobertura vacunal completa (2+1) con PCV13 del 72.4%, encontramos que la mayoría de las enfermedades neumocócicas invasivas, como ya mencionamos fueron causadas por el serotipo 19A, no encontramos ningún aislamiento de los serotipos 6B o 23F.

El resto de los serotipos vacunales en nuestro estudio fueron el 3 y 6A, en estos pacientes con esquema 2+1 fueron responsables del 21.3% de infección invasiva. Similar a lo documentado en el estudio de SIREVA (44) de 2020 donde encontraron en América Latina un incremento en la incidencia de enfermedad invasiva por los serotipos 3,5, 6B, el serotipo 5 fue aislado por última vez en 2015, En nuestra investigación no se aisló este serotipo entre enero de 2012 y enero de 2020. En el estudio previamente mencionado que reporta incremento del serotipo 3, refieren no ser significativo debido a la baja inmunogenicidad de polisacárido capsular; en nuestra investigación este serotipo ocasionó dos casos de infección neumocócica invasiva, representando el 6.8% de los casos (una neumonía y una bacteriemia).

En cuanto a los serotipos no vacunales en nuestro estudio aislamos los siguientes 6C,12F,15A, 15B, 15C, 23B, 34 y 35B, que fueron responsables del 33% de infecciones invasivas en los pacientes con esquema 2+1, lo que concuerda con lo mencionado en el Consenso de neumococo (1) de 2018, que observaron posterior a la introducción de vacuna conjugada 13 valente una emergencia de serotipos 35B, 15B y 23B. En nuestro estudio tuvimos un caso de enfermedad neumocócica invasiva causada por estos tres últimos serotipos.

Los pacientes inmunosuprimidos son el grupo más afectado y con mayores tasas de mortalidad. El estudio mexicano realizado por Soto-Noguerón (45) que incluyó 3,249 aislamientos de *S. pneumoniae* de 1994 a 2016, identificó 175 aislamientos (5.4%) de los pacientes con cáncer, el análisis de los serotipos mostró que el 60.5% de los serotipos más frecuentemente observados están incluidos en la vacuna PCV13. En nuestra investigación el 59% de los pacientes contaba con alguna comorbilidad asociada, de las cuales el 41.1% correspondían a estados asociados con inmunosupresión, de estos pacientes (n=7), el 57.1% causados por serotipos vacunales (19A, 19F y 3), el 48.2% no vacunales (6C, 23B y 34), la cobertura vacunal con esquema 2+1 de estos pacientes fue de 85.7%, solo uno (14.2%) contaba con esquema incompleto (2 dosis), donde se aisló serotipo 6C (no vacunal).

Se identificaron al menos dos estudios de inmunogenicidad de PCV13 en este grupo de pacientes. El primero es de Hung TY y colaboradores (46) en el cual se midieron los títulos de IgG pre y post administración de PCV13 de 85 pacientes con cáncer (1-18 años), compararon los niveles entre terapia inmunosupresora activa versus terapia inmunosupresora complementaria. Los resultados de este ensayo clínico fueron que la respuesta serológica fue apropiada en ambos grupos, con diferencias sutiles contra algunos serotipos, concluyeron que la respuesta inmune es satisfactoria. El segundo estudio de Jallow S y su grupo (47); incluyeron pacientes de 12 a 71 meses con patología inmunosupresora (VIH/SIDA, insuficiencia renal o patología pulmonar crónica, entre otros) y

compararon los niveles de geométricos medios de anticuerpos (GMC) con un grupo control de niños sanos tras una o dos dosis de PCV13. Los resultados mostraron que, aun con una menor respuesta inmunogénica para algunos serotipos, la respuesta de GMC en niños con inmunodeficiencia probada es óptima, siendo mayor aún usando un esquema de dos dosis.

La progresión de la resistencia a penicilina en *S. pneumoniae* es un fenómeno preocupante a nivel mundial, que se atribuye a la diseminación de clones resistentes, cambios en la circulación de serotipos, fluctuaciones naturales y al abuso en el consumo de antimicrobianos. Para prevenir su avance a nivel nacional es preciso la adopción de medidas para regular el uso de los mismos. Clásicamente los serotipos más relacionados con resistencia a antimicrobianos han sido 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F y 23F, según el estudio de C. García Vera (29) de 2010. El hablar del tratamiento es un tema muy extenso, sin embargo tiene mucha utilidad para fines de nuestro estudio, es importante mencionar que al revisar las pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos de nuestros pacientes con cultivos positivos para los diferentes serotipos de *S. pneumoniae*, pudimos observar que hasta el 37.9% eran resistentes a penicilina entre ellos el 19A, 23B, 15C, 15B, 15A y 35B y hasta el 34.4% resistentes a penicilina, eritromicina, cloranfenicol, cefotaxima y trimetoprim con sulfametoxazol (entre ellos el 8, 15A, 15C, 19A y 35B). Lo que nos hace concluir que el tratamiento empírico utilizado en nuestro hospital para las enfermedades neumocócicas invasivas como en el caso de neumonía donde se utilizó en el 53.8% un betalactámico (cefalosporina de tercera generación) en combinación con lincosamida; y en el caso de meningitis el uso de cefalosporina de tercera generación en combinación con glucopéptido en el 82.5% de los casos ha sido adecuada, hasta contar con la certeza del aislamiento de *S. pneumoniae* y las pruebas de sensibilidad para hacer modificaciones necesarias, con el fin disminuir la presión selectiva al uso imprudente de antibióticos.

El empiema es una de las principales complicaciones de la neumonía neumocócica, las crisis convulsivas son una de las principales secuelas neurológicas en los pacientes con meningitis neumocócica hasta en el 35% de los casos en nuestro hospital.

Finalmente, la mortalidad en nuestro hospital por enfermedad neumocócica invasiva es del 17.2%, en la mayoría de los casos 80% secundaria a meningitis y en el 20% a choque séptico. En nuestro estudio no logramos correlacionar el impacto de la vacunación con la disminución de la mortalidad ya que el 40% de estas defunciones ocurrieron en pacientes con esquema vacunal completo, es importante mencionar que de estos casos sólo el serotipo 6A es vacunal, sin embargo este paciente contaba con esquema completo, el resto de los serotipos fueron no vacunales. Lo que toma real importancia en fomentar el cambio al esquema 3+1 con la vacuna conjugada 13 valente.

Pese a que nuestra muestra fue pequeña; pudimos identificar en la mayoría de nuestros pacientes factores de riesgo reportados en la bibliografía revisada, con lo que podemos iniciar a modificar algunos de ellos, de esta manera poder evitar que la historia natural lleve a nuestros pacientes a que sufran complicaciones.

Conclusiones.

Este estudio ha permitido obtener, simultáneamente, la valoración de la incidencia, las características clínicas más notables y la evolución epidemiológica de la enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* en la población pediátrica del Hospital del Niño Morelense entre 2012 y 2020, aunque se debe tener en cuenta a este respecto la posible infradetección.

Se debe mantener e incrementar en el Hospital del Niño Morelense la vigilancia estrecha del comportamiento epidemiológico de los principales serotipos involucrados en la enfermedad neumocócica, con énfasis particular en el serotipo 19A y sus clonas de resistencia, así como en los serotipos emergentes o de reemplazo.

La creciente incidencia de infecciones neumocócicas sistémicas y la gran frecuencia de resistencia a los antibióticos más comúnmente prescritos en la terapéutica pediátrica, deberían servir de alarma para intensificar la vigilancia epidemiológica de este microorganismo en nuestro hospital

Al igual que lo observado en los sistemas de vigilancia de colonización a nivel mundial, se documenta una disminución dramática en los casos de enfermedad invasiva por los serotipos incluidos en la vacuna.

Hasta el momento, existe poca evidencia reportada en la literatura nacional que nos permita analizar el impacto en general de la vacuna PCV13 en meningitis bacteriana en nuestro país

En nuestro estudio encontramos una protección limitada contra la enfermedad neumocócica invasiva y la mortalidad causada por la misma conferida por el esquema nacional con la vacuna conjugada 13 valente, por lo que es importante continuar promoviendo la aplicación correcta del esquema, Se considera muy importante que el refuerzo sea aplicado, ya que si no se aplica, con las primeras dosis se tendrán concentraciones $<0.35 \mu\text{g/mL}$, que se consideran por debajo de lo deseado para la protección de la población.

Se concluye que el esquema de aplicación de la vacuna PCV13 (3+1) es el ideal para buscar el mayor título de anticuerpos en todos los sujetos inmunizados.

Se recomienda como mínimo aplicar una dosis de PCV13 a todo paciente con patología inmunosupresora de fondo, independientemente de cuántas dosis de PCV13 haya recibido antes o de los medicamentos o inmunosupresores que esté tomando, haciendo énfasis en que la respuesta inmune es mejor cuando este refuerzo de vacunación se inicia antes del comienzo del manejo inmunosupresor.

En el momento actual se están evaluando nuevas vacunas conjugadas a proteínas. Hasta el momento en que las nuevas vacunas estén disponibles, los pediatras deberán ser cautos en el uso de antibióticos de amplio espectro con el fin de reducir el grado de resistencia a antimicrobianos.

Perspectivas.

En base a esta tesina se pueden realizar las siguientes investigaciones:

-Seguimiento de los pacientes de 0- 18 años de edad, que acuden a valoración al Hospital del Niño Morelense que cuenten con aplicación de vacuna conjugada neumocócica 13 valente con esquema ampliado (3+1) y con el esquema nacional (2+1) y comparar la tasa de infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en cada grupo, con el fin de valorar el impacto de aplicar un esquema ampliado (3+1) en nuestra población.

-Con los datos recolectados en esta tesina en cuanto a los principales serotipos de neumococo y la susceptibilidad a antibióticos se puede plantear una guía diagnóstico terapéutica de las infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Ortiz-Ibarra F. J,* Velázquez Luévanos Antonio,** González Saldaña Napoleón,*** ReynaFigueroa Jesús,+ Chacón Cruz Enrique Chacón Cruz,++ Echaniz Avilez Gabriela,+++ Santos Ecil José ,‡ García Velasco Leopoldo,‡‡ Gómez Altamirano César Misael,‡‡‡ Hernández Porras Marte,§. Consenso de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP) sobre el impacto de la vacunación en la disminución de la carga de enfermedad neumocócica en México, 2018. *Rev Latin Infect Pediatr.* 2018;31:62-75.
2. Kimberlin, W. FAAP. Pneumococcal Infections. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, Red Book. 2015 Report of the Committee on Infectious Disease. 30TH ed. 2015. 626-638.
3. Bajic, G., Degn, S.E., Thiel, S., y Andersen, G.R. Complement activation, regulation, and molecular basis for complement-related diseases. *EMBO J.* 2015;34:2735-2757.
4. Fraenkel A. Further contributions to the theory of the micrococci of genuine fibrinous pneumonia. *Z Klin Med.* 1886;11:437-58.
5. Watson, D.A., Musher, D.M., Jacobson, J.W., y Verhoef, J. A brief history of the pneumococcus in biomedical research: a panoply of scientific discovery. *Clin Infect Dis.* 1993;17:91324.
6. Loughran A. J. ,1 J. Orihuela Carlos,2 and I. Tuomanen Elaine,#. *Streptococcus pneumoniae: Invasion and Inflammation. Microbiol Spectr.* 2019;7.
7. Heidelberger, M., y Avery, O.T. The Soluble Specific Substance of pneumococcus. *J Exp Med.* 1924;40:301-17.
8. Avery, O.T., MacLeod, C.M., y McCarty, M. Studies on the chemical Nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction of transformation by a deoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. *J Exp Med.* 1994;79:13758.
9. Reyes-Gómez, U. Neumococo, Nuevas Actuales y Nuevas Vacunas. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son.* 2011;27-30.
10. Tuomanen Elaine I, MD. Microbiología y patogenia de *Streptococcus pneumoniae*. *UpToDate.* 2019; <https://www.uptodate-com.e-revistas.ugto.mx/contents/>
11. Donati, C. , N.L Hiller, H. Tettelin. Structure and dynamics of the pan-genome of *Streptococcus pneumoniae* and closely related species. *Genome Biol.* 2010;11(R107).
12. J.1,Prado Valeria. Conceptos microbiológicos de *Streptococcus pneumoniae*. *Infect.* 2001;6-9.
13. Ditte Høyer Engholm1, Mogens Kilian2. A visual review of the human pathogen *Streptococcus pneumoniae*. *EMS Microbiology Reviews.* 2017;37.
14. Ganaie, a Jamil. SFeroze Saad,b McGee Lesley Andries J. van Tonder,d Stephen D. Bentley,e Rebecca A. Gladstone,e Paul Turner,f,g Jeremy D. Keenan,h Robert F. Breiman,i Moon H. Nahma, Stephanie W. Lo,e. A New Pneumococcal Capsule Type, 10D, is the 100th Serotype and Has a Large cps Fragment from an Oral *Streptococcus*. *mbio.asm.org.* 2020, 1-15, Disponible en: DOI: 10.1128/mBio.00937-20
15. Shenoy AT, Orihuela CJ. Anatomical site-specific contributions of pneumococcal virulence determinants. *Pneumonia (Nathan).* 2016;8:7. doi: 10.1186/s41479-016-0007-9. Epub 2016 Jun 3 16. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, Lukšić I, Nair H, McAllister DA, Campbell H, Rudan I, Black R, Knoll MD. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health.* 2018 Jul;6(7):e744-e757. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30247-X.
17. Grupo Interinstitucional para la Vigilancia de Enfermedades Bacterianas Prevenibles por Vacunación. Datos por sexo y por grupos de edad sobre características de los aislamientos de

Streptococcus pneumoniae y *Neisseria meningitidis* en procesos infecciosos. México. Instituto de Salud Pública.() 2019.

18. Enfermedades neumocócicas en niños. Presentación clínica y tratamiento. *Rev Fac Med UNAM* . 2012;55(2):44-52.

19. Olarte L, Barson WJ, Bradley JS, Tan TQ, Lin PL, Romero JR, Givner LB, Hoffman JA, Hultén KG, Mason EO, Kaplan SL. Invasive Pneumococcal Disease in Infants Aged 0-60 Days in the United States in the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Era. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018 Aug 17;7(3):249-252. doi: 10.1093/jpids/pix034.

20. Weiser, J.N., Ferreira, D.M. & Paton, J.C. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol* 16, 355–367 (2018). <https://doi.org/10.1038/s415790180001-8>

21. Mehr S, Wood N. *Streptococcus pneumoniae*--a review of carriage, infection, serotype replacement and vaccination. *Paediatr Respir Rev*. 2012 Dec;13(4):258-64. doi: 10.1016/j.prrv.2011.12.001. Epub 2012

22. Berezin EN, Jarovsky D, Cardoso MRA, Mantese OC. Invasive pneumococcal disease among hospitalized children in Brazil before and after the introduction of a pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2020 Feb 11;38(7):1740-1745. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.12.038. Epub 2019 23.

Schnappauf, C., Rodloff, A., Siekmeyer, W. *et al*. Invasive pneumococcal diseases in children and adolescents-- a single centre experience. *BMC Res Notes* 7, 145 (2014). <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-145>

24. Hussain M, Melegaro A, Pebody RG, George R, Edmunds WJ, Talukdar R, Martin SA, Efstratiou A, Miller E. A longitudinal household study of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage in a UK setting. *Epidemiol Infect*. 2005 Oct;133(5):891-8. doi: 10.1017/S0950268805004012. 25. Neufeld, F. Ueber die agglutination der pneumokokken und über die theorien der agglutination. *Z Hyg Infektinskr*. 1902;40:54-72.

26. Marimon JM, Monasterio A, Ercibengoa M, Pascual J, Prieto I, Simón L, Perez-Trallero E. Antibody microarray typing, a novel technique for *Streptococcus pneumoniae* serotyping. *J Microbiol Methods*. 2010 Mar;80(3):274-80. doi: 10.1016/j.mimet.2010.01.011. Epub 2010

27. Eberhardt, A., Hoyland, C.N., Vollmer, D., Bisle, S., Cleverley, R.M., Johnsborg, O., Håvarstein, L.S., Lewis, R.J., y Vollmer, W. Attachment of capsular polysaccharide to the cell wall in *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Drug Resist*. 2012;18:240-55.

28. McGee, L., McDougal, L., Zhou, J., Spratt, B.G., Tenover, F.C., George, R., Hakenbeck, R., Hryniewicz, W., Lefevre, J.C.,. Nomenclature of major antimicrobial-resistant clones of *Streptococcus pneumoniae* defined by the pneumococcal molecular epidemiology network. *J Clin Microbiol*. 2001;39:2565-71.

29. García Vera C. Estado de portador de neumococo en niños y su relación con la enfermedad invasiva. ¿Qué ha cambiado tras la introducción de la vacuna conjugada? *Revista Pediatría de Atención Primaria*. septiembre de 2010;XII:457--482.

30. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018 Jun;16(6):355-367. doi: 10.1038/s41579-018-0001-8.

31. G. Pérez Dres. 1, Mastroianni A.2, Parra A. 1, INFECCIONES INVASIVAS CON BACTERIEMIA POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE EN NIÑOS: ¿qué pasó en los últimos 5 años? *Medicina Infantil*. 2014;4(XXI):318-323.

32. Sader HS, Mendes RE, Le J, Denys G, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* from North America, Europe, Latin America, and the Asia-Pacific Region: Results From 20 Years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2016). *Open Forum*

Infect Dis. 2019;6(Suppl 1):S14-S23. Published 2019 Mar 15. doi:10.1093/ofid/ofy263

33. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ,

- Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Mar;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.14690691.2011.03570.x. Epub 2011
34. Alderson MR. Status of research and development of pediatric vaccines for *Streptococcus pneumoniae*. *Vaccine.* 2016;34(26):2959-2961. doi:10.1016/j.vaccine.2016.03.107
 35. Daniels CC, Rogers PD, Shelton CM. A Review of Pneumococcal Vaccines: Current Polysaccharide Vaccine Recommendations and Future Protein Antigens. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2016 Jan-Feb;21(1):27-35. doi: 10.5863/1551-6776-21.1.27.
 36. Rodríguez-Muñoz Lorena*, Solórzano-Santos Fortino, Flores-Reyes Edgar A., EscalanteLópez Juana, Rodríguez-Balderas Dora E., Echániz-Avilés Gabriela y CarnallaBarajas M. Noemi. Infecciones invasivas por serotipos no vacunales de *Streptococcus pneumoniae*: una amenaza creciente. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* vol.76 no.6 México nov./dic. 2019 Epub 13-Mar-2020 <https://doi.org/10.24875/bmhim.19000046>
 37. Sigurdsson S, Eythorsson E, Erlendsdóttir H, Hrafnkelsson B, Kristinsson KG, Haraldsson Á. Impact of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on hospital admissions in children under three years of age in Iceland. *Vaccine.* 2020 Mar 10;38(12):2707-2714. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.01.094. Epub 2020
 38. Berman Melissa- O'Donnell Shauna, Barker Mackenzie and Quach Caroline. Efficacy and Effectiveness of the PCV-10 and PCV-13 Vaccines Against Invasive Pneumococcal Disease *Pediatrics* April 2020, 145 (4) e20190377; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0377>
 39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive pneumococcal disease in young children before licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine - United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010 Mar 12;59(9):253-7. PMID: 20224541.
 40. Fitzgerald D, Waterer GW. Invasive Pneumococcal and Meningococcal Disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2019 Dec;33(4):1125-1141. doi: 10.1016/j.idc.2019.08.007.
 41. Ciancotti Oliver LR, Huertas Zarco I, Pérez Pérez E, Carmona Martí E, Carbó Malonda R, Gil Bru A, et al. Enfermedad neumocócica invasiva en la Comunidad Valenciana. Seis años de vigilancia (2007-2012). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(3):149-55.
 42. Valenzuela M. Teresa, Seoane Mabel, Canals Andrea, Pidal Paola, Hormazábal Juan C, Araya Pamela et al . Vigilancia de laboratorio de *Streptococcus pneumoniae* procedente de enfermedad invasora, Chile 2007-2012. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2014 Dic [citado 2021 Feb 15] ; 31(6): 651-658. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716
 43. Pérez GM, Parra A, Casimir L. Infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae* en un hospital pediátrico de tercer nivel antes de la introducción de la vacuna conjugada. Características clínicas y serotipos involucrados. *Arch Argent Pediatr [serie en Internet]* [Internet]. 2013; Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Horacio_Lopardo/publication/237016557_Invasive_infections_caused_by_Streptococcus_pneumoniae_in_a_terciary_care_pediatric_hospital_before_the_introduction_of_the_conjugate_vaccine_Clinical_characteristics_and_serotypes_involved/links/55363ec70cf268fd00163a65.pdf
 44. Agudelo CI, Castañeda-Orjuela C, Brandileone MCC, et al. The direct effect of pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in the Latin American and Caribbean region (SIREVA 2006-17): a multicentre, retrospective observational study. *The Lancet. Infectious Diseases.* 2020 Sep. DOI: 10.1016/s1473-3099(20)30489-8.
 45. Soto-Noguerón A, Carnalla-Barajas MN, Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P, Velázquez-Meza ME; Grupo SIREVA-México, Echániz-Aviles G. *Streptococcus pneumoniae*: distribution

- of serotypes and antimicrobial susceptibility in patients with cancer. *Salud Publica Mex.* 2018 Jan-Feb;60(1):21-28. doi: 10.21149/8159.
46. Hung TY, Kotecha RS, Blyth CC, Steed SK, Thornton RB, Ryan AL, Cole CH, Richmond PC. Immunogenicity and safety of single-dose, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric and adolescent oncology patients. *Cancer.* 2017 Nov 1;123(21):4215-4223. doi: 10.1002/cncr.30764. Epub 2017
47. Jallow S, Madhi SA, Madimabe R, Sipambo N, Violari A, Kala U, Petersen K, Naidoo S, Verwey C, Moore DP, Nunes MC. Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine among children with underlying medical conditions. *Vaccine.* 2017 Aug 3;35(34):4321-4329. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.081. Epub 2017



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE MEDICINA

Secretaría de Investigación – Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Morelos a 13 de Diciembre del 2021.

Dra. Vera Lucia Petricevich
Directora de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Petricevich, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“INFECCIÓN INVASIVA POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE EN LOS PACIENTES DEL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE, DE ENERO DE 2012 A ENERO DE 2020”**, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporcione la alumna Andrea Vargas García. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 110 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE



Dr. Eduardo Arias de la Garza



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE MEDICINA

Secretaría de Investigación – Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Morelos a 13 de Diciembre del 2021.

Dra. Vera Lucia Petricevich
Directora de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Petricevich, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“INFECCIÓN INVASIVA POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE EN LOS PACIENTES DEL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE, DE ENERO DE 2012 A ENERO DE 2020”**, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporciono la alumna Andrea Vargas García. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 110 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dr. Jorge Israel Hernández Blanquel

Calle Leñeros esquina Iztaccihuatl s/n. Col. Volcanes. C.P. 62350. Cuernavaca, Morelos. México.
Tel. (777) 329-3473 • jefatura.posgrado.medicina@uaem.mx

**UA
EM**

Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023



Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el **ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19)** emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los **LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS** emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

JORGE ISRAEL HERNANDEZ BLANQUEL | Fecha:2021-12-14 13:41:11 | Firmante
zTqbAsgrZYGQFKmTq5Xm21MHTGG8pvpT2nyeh4nmGDPeykYpuW7+Mj4refoHnlkhcH76X4E/JAERNH+/93N8Mfrv9QH9nqFxy++6EE1ZL8c08x8C5qxjDTNa6HkAwnaJdKivT
elplB7YJLiGPSzJdDPvO8c3h7UPLINhIZTTh/BMGLB3poSC6Edd5bcClCq6frvzjaB1GOfxYD8JTLRuGkylBB/bx3U8l/cUICX1c1h1sQLbLcePjW04mjPK/Fn6llJfiCunCj0zbFPfBv
dyVFSSn7Dq92WX6NvOy9H2+AEo6H/JLDBPqfIoHfIzkaRbYYTjshK3dSkSiWNw==



Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:

[EfbOyDci](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/fgl847qP7ivmi5Ne3QUBR7dwYlBiyD3O>



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE MEDICINA

Secretaría de Investigación – Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Morelos a 13 de Diciembre del 2021.

Dra. Vera Lucia Petricevich
Directora de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Petricevich, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina “**INFECCIÓN INVASIVA POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE EN LOS PACIENTES DEL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE, DE ENERO DE 2012 A ENERO DE 2020**”, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporciono la alumna Andrea Vargas García. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 110 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dr. Joaquín Sánchez Castillo

Calle Leñeros esquina Iztaccihuatl s/n. Col. Volcanes. C.P. 62350. Cuernavaca, Morelos. México.
Tel. (777) 329-3473 • jefatura.posgrado.medicina@uaem.mx



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023



Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRONICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

JOAQUIN SANCHEZ CASTILLO | Fecha:2021-12-13 18:48:43 | Firmante
OmOQZww1obpruPzIMZORCgmVpNoIUIQKR9yCzc57yVCXsyG3IVDIKFLNND1h1ShELH7Mbgajmy6/EF9okQc2byjxO822fgjNVow3zyCNzQekn3N3nXCznOpGFsA4RZcl+o
CUFOaxM3BQu+BPazBwVZ5a2m3cRHouxeqeyalEKGJxrewjABuydeGzyKixhLBMmIXZaCS+4SQzh64N0z2qOX1ds28Wdzy8RT2B71ZRfeYwiyeyPmqoPTBwzjWlwxTOMF1rl
CJJGC3l/+CqIrfZPuBM8oQlXAKj3QXh5aZyGQgCHW5vgUuJcejXEBLK79N73ZVW2B7WwBGW==



Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:

[vDqgaBKcQ](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/GC51gzwrBeNCOQBOakp1IKBnlMwCz4>



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE MEDICINA

Secretaría de Investigación – Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Morelos a 13 de Diciembre del 2021.

Dra. Vera Lucia Petricevich
Directora de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Petricevich, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina “**INFECCIÓN INVASIVA POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE EN LOS PACIENTES DEL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE, DE ENERO DE 2012 A ENERO DE 2020**”, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporciono la alumna Andrea Vargas García. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 110 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen l se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dra. Gabriela Castañeda Corral

Calle Leñeros esquina Iztacihuatl s/n. Col. Volcanes. C.P. 62350. Cuernavaca, Morelos. México.
Tel. (777) 329-3473 • jefatura.posgrado.medicina@uaem.mx

**UA
EM**

Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

GABRIELA CASTAÑEDA CORRAL | Fecha:2022-01-11 15:37:59 | Firmante
Tspj5dS//PyDBp2coSfl/eHVNElnA2z3nD+vqKTngcVNc3KOD3ftJZr/ljX2ntN7bvJjJNh9iNjajxoSazRs7Ru3tBkE40bBflubOMWe88XKC4Cpx9DCaKfJSXbZ4Q4qKuExm28YZOgAjd
Q0f7FAJAyaqTKvF/C7zfpfll+mft1tDOKanqhQAwJjuRmkR1jJV1TniuERNKupeRbSZ2qjdi2KwGPVoT9p6kd0xKiYxpvDcf/XmfGjm7krRFKMHKllojb7LsZ2U7d+JC3vjxEduQkzpO6
JY9+xD0Ny9Mlv9jbnSfILKeS+MiVruRd1MI3JabKV4ykgFJJYci7amZLOA==



Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:

[evJqTQmZP](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/WF4wkJ4IO94E7rGAzblqhtRi6T8I5P>



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023



FACULTAD DE MEDICINA

Secretaría de Investigación – Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Morelos a 13 de Diciembre del 2021.

Dr. Ernesto González Rodríguez
Secretario de Docencia
de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. González, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina “**INFECCIÓN INVASIVA POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE EN LOS PACIENTES DEL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE, DE ENERO DE 2012 A ENERO DE 2020**”, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporciono la alumna Andrea Vargas García. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 110 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dra. Vera Lucia Petricevich

Calle Leñeros esquina Iztacihuatl s/n. Col. Volcanes. C.P. 62350. Cuernavaca, Morelos. México.
Tel. (777) 329-3473 • jefatura.posgrado.medicina@uaem.mx



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

VERA LUCIA PETRICEVICH | Fecha:2021-12-13 11:51:55 | Firmante
cb145ERQb8iutLNBfKGTWjxrGOhqURXcFsoJESSO6izh1nMbiEuviuLxDQ6xCidBSPLWrO90nweq3s54wj+nAKT5T76nhkPceb1H0Skhe5Ui9YprZD5L4+XZq6qBPOjCridQac
PdKD2YSaT64tozbMjFH+Z4ohwwSyXnSitanZ4clwO+nNizC11Jlkm2R/Xm6t0c2UKI2NEVs7qJrUwkTePhwq/ObjsKh+xtWCNv7pZZJao9zdWE1hG9R57QV8u8LDI58BMMFcAIF
JAOZ0WxKp12yog8i3cOqJSHWq9IMQXuw7Vwa/JiOv+BMKSkUTzspI2si6/j9UIg==



Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:

POs0Sn8fb

<https://efirma.uaem.mx/hoRepuidio/LFKHiG4M4iPkvy6Onz94S2WOnsDDI9D>



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023