



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Caracterización clínica, microbiológica y epidemiológica de la enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en población pediátrica en Bogotá posterior a la implementación de la vacunación en forma masiva

Dr. Yufar José López García

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría
Bogotá, Colombia
2015

**Caracterización clínica, microbiológica y
epidemiológica de la enfermedad invasiva por
Streptococcus pneumoniae en población pediátrica en
Bogotá posterior a la implementación de la vacunación
en forma masiva**

Dr. Yufar José López García

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Especialista en Pediatría

Director (a):

Doctor Germán Camacho.
Especialista en Infectología Pediátrica
Profesor auxiliar. Universidad Nacional de Colombia

Codirector (a)

Dra. Aura Lucía Leal Castro.
Médico Microbióloga
Profesor asociado. Departamento de Microbiología.
Universidad Nacional de Colombia

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría
Bogotá, Colombia

2015

Dedicado

A mi familia

Agradecimientos

Agradezco a la Universidad Nacional de Colombia en donde me he formado, y en donde siempre he encontrado una oportunidad de seguir creciendo académicamente, agradezco a profesores y compañeros, y a la Fundación Hospital de la Misericordia al hacer posible este proceso.

Resumen

El *Streptococcus pneumoniae* es un microorganismo responsable de infecciones graves en la edad pediátrica, produciendo un espectro de enfermedades que van desde infecciones de buen pronóstico y manejo sencillo como otitis media aguda y sinusitis hasta infecciones invasivas como bacteremia, meningitis y neumonía así como complicaciones derivadas de estas. El presente trabajo busca realizar una caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes que cursaron con enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* en el Hospital de la Misericordia durante los años 2008 a 2015. Se realizó una búsqueda de los pacientes a quienes se aisló en áreas normalmente estériles el germen, y posteriormente se realizó una revisión de la historia clínica correspondiente. Se realiza posteriormente una caracterización clínica, microbiológica y epidemiológica de la enfermedad invasiva por *S. pneumoniae*. Se realiza una correlación del estado vacunal de dichos pacientes con el serotipo causante, y el perfil de resistencia antibiótica de los serotipos aislados. Se halló que algunos serotipos circulantes no se encuentran dentro del perfil de la vacuna disponible actualmente, concluyendo la importancia de la vigilancia del neumococo y las cepas circulantes en nuestro medio para toma de medidas epidemiológicas para el control de mismo.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*. Neumonía. Meningitis. Bacteremia.

Abstract

Streptococcus pneumoniae is a microorganism responsible of serious infections in pediatric age, it produces a whole spectrum of diseases, from infections of good prognosis that are easy to treat, as acute otitis media and sinusitis to invasive infections such as bacteremia, meningitis and pneumonia, and the complications derived from these. This study aims to make a clinical and an epidemiological characterization of the patients that had invasive disease by *S. pneumoniae* at the Fundación Hospital de la Misericordia from 2008 until 2015. A search was made of the patients with isolations of the microorganisms from normally sterile fluids. Then, an analysis and a clinical, microbiological and epidemiological characterization were made. Besides, an interrelationship of the immunization status with the responsible serotype and the resistance profile of the isolations were made. Some circulating serotypes are not found in the profile of the current available vaccine, concluding the significance of the pneumococcal study and its serotypes in our country, to take epidemiological measures to control the disease.

Reference words: *Streptococcus pneumoniae*. Pneumonia. Meningitis. Bacteremia.

Contenido

	Pág.
Resumen	V
Abstract	VI
Lista de figuras	VIII
Lista de tablas	IX
Introducción	1
1. Marco teórico	3
1.1 <i>Streptococcus pneumoniae</i> o neumococo.....	3
1.2 Estado de portador.....	4
1.3 Factores de virulencia y patogenicidad.....	5
1.4 Enfermedad neumocócica invasiva.....	7
1.5 Resistencia antimicrobiana.....	8
1.6 Escenario epidemiológico.....	11
1.7 Implicaciones de la vacunación frente a <i>Streptococcus pneumoniae</i>	17
2. Objetivos	24
2.1 Objetivo general.....	24
2.2 Objetivo específico.....	24
3. Metodología	25
3.1 Tipo de estudio.....	25
3.2 Población y muestra.....	25
3.3 Procedimientos de recolección.....	27
3.4 Procesamiento y análisis de los datos.....	27
3.5 Consideraciones éticas.....	27
4. Resultados	28
5. Discusión	43
6. Conclusiones y recomendaciones	47
7. Bibliografía	49

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. Distribución de género de los pacientes que tuvieron aislamiento.....	28
Figura 2. Distribución de la población según grupos etarios.....	29
Figura 3. Diagnósticos de enfermedad invasiva y proporción por año.....	30
Figura 4. Estado de vacunación antineumocócica por años.....	31
Figura 5. Estado de vacunación.....	32
Figura 6. Relación de serotipos de los aislamientos obtenidos.....	34
Figura 7. Relación de los fallos vacunales con el tipo de vacuna aplicada y el estado del esquema de vacunación.....	35
Figura 8. Serotipos vacunales relacionados con fallo vacunal y su proporción.....	35
Figura 9. Aislamientos de serotipos no vacunales relacionados con enfermedad invasiva en pacientes con vacuna antineumocócica.....	36
Figura 10. Serotipos relacionados con resistencia a la penicilina y proporción.....	38
Figura 11. Serotipos vacunales y la relación con resistencia a penicilina.....	38
Figura 12. Sensibilidad del neumococo a la penicilina en cepas no meníngeas.....	39
Figura 13. Sensibilidad del neumococo a la penicilina en cepas meníngeas.....	40
Figura 14. Tendencia anual de la resistencia antibiotica del neumococo.....	41

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Vacunas conjugadas antineumocócicas con sus serotipos incluidos.....	18
Tabla 2. Relación de aislamientos y serotipos durante el período 2.008-2.015.....	28
Tabla 3. Diagnósticos de enfermedad neumocócica invasiva y relación por años.....	29
Tabla 4. Tasas anuales de neumonía y meningitis por <i>S. pneumoniae</i> en el Hospital de La Misericordia	31
Tabla 5. Serotipos y la relación de aislamientos por año (Se encuentran resaltados los serotipos incluidos en las vacunas disponibles en la actualidad).....	33
Tabla 6. Relación de diagnósticos de enfermedad invasiva y los serotipos aislados en cada uno de ellos.....	37

Introducción

El *Streptococcus pneumoniae* es el patógeno más común entre las enfermedades bacterianas adquiridas en la comunidad en la edad pediátrica. Las infecciones causadas por este microorganismo se clasifican en invasivas, dentro de las que se incluyen meningitis, neumonía y septicemia; y en no invasivas como la neumonía no bacterémica, otitis media y otras infecciones del tracto respiratorio.

La neumonía, la meningitis y la bacteremia asociadas a *Streptococcus pneumoniae* continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, especialmente en niños menores de 5 años (1). Su incidencia, severidad y mortalidad varían ampliamente dependiendo de diversos factores, algunos relacionados con el huésped, otros con el agente causal (2). A nivel global, un estimado de 1,6 millones de personas, incluyendo 1 millón de niños menores de 5 años, muere anualmente por enfermedad neumocócica invasiva, la mayoría ocurriendo en países en desarrollo (3,4).

Basados en los serotipos de importancia clínica, se han desarrollado vacunas polisacáridas y conjugadas con miras a la prevención de la enfermedad, pero dada la cantidad elevada de serotipos con amplia y diferente distribución geográfica, sumada a diversos factores socioeconómicos presentes en las poblaciones afectadas, la vacunación efectiva universal es un ideal aún difícil de alcanzar.

En general, con la introducción de la vacuna heptavalente para uso pediátrico en el año 2.000, la incidencia de enfermedad invasiva ha ido disminuyendo, sin embargo, con esta reducción de las infecciones por los serotipos presentes en ella, han ido emergiendo serotipos no cubiertos por la vacuna, para dar un ejemplo, el serotipo 19A, que exhibe una alta propensión para la colonización de la nasofaringe e igualmente para el desarrollo de enfermedad invasiva.

La resistencia a los antibióticos se ha incrementado en las últimas décadas, dados sus patrones de uso, densidad poblacional y por la propagación internacional de algunos clones; situación preocupante, teniendo en cuenta la preponderancia del *Streptococcus pneumoniae* como agente causal en las entidades asociadas a enfermedad invasiva y por la carga que estas patologías representan sobre la mortalidad global (3,5-9).

Las vacunas neumocócicas conjugadas se han venido introduciendo en los países de América Latina y el Caribe desde el año 2.006 (6); al ser este un proceso relativamente reciente, se reconoce que a nivel local se requiere de mayor información y conocimiento de su impacto en la presentación de la enfermedad, dada su importancia para la salud pública.

Es así cómo el presente trabajo, llevado a cabo en el Hospital de La Misericordia, hace parte de un esfuerzo conjunto que se ha venido gestando igualmente en otras instituciones de tercer nivel de la ciudad de Bogotá: Fundación Cardioinfantil, Hospital Militar Central, Hospital El Tunal, Hospital Santa Clara, Hospital San Rafael, Clínica El Bosque, Clínica Colombia, pretendiendo caracterizar la enfermedad neumocócica invasiva en población pediátrica hospitalizada, luego de la introducción masiva de la vacunación en la ciudad, contribuyendo de esta manera al fortalecimiento de la información local del impacto y del comportamiento clínico y epidemiológico de este tipo de patología. Estas instituciones conforman la Red Neumocolombia.

El Hospital de La Misericordia es una de las instituciones prestadoras de servicios de salud pediátrica más importantes del país, contando con una amplia trayectoria desde el punto de vista asistencial y académico, igualmente cuenta con una infraestructura y recurso humano apropiados para la atención de pacientes con patologías de la complejidad que implica la enfermedad neumocócica invasiva, lo que lo convierte en un espacio apto para la realización de este trabajo.

1. Marco teórico

1.1 *Streptococcus pneumoniae* o neumococo

Los estreptococos son bacterias esféricas grampositivas que por lo general forman pares de cadenas durante su crecimiento. Algunos son miembros de la flora humana normal, otros se relacionan con importantes patologías humanas. Sus especies se distinguen por algunas características: Morfología de las colonias, patrones de hemólisis sobre agar sangre (hemólisis alfa, beta o no hemólisis), composición antigénica de las sustancias de la pared celular específicas de grupo, reacciones bioquímicas. La pared de la célula estreptocócica contiene proteínas, carbohidratos (específicos de grupo) y peptidoglicanos. Específicamente considerando a los diferentes tipos de *Streptococcus pneumoniae*, estos se clasifican por la composición antigénica de los polisacáridos capsulares.

La identificación de un *Streptococcus pneumoniae* a partir de un cultivo se logra por la observación de dos aspectos de la bacteria: Su morfología (lanceolada, diplococo o cocos en cadena) y por cuatro características fenotípicas principales (hemólisis alfa en agar sangre, catalasa negativa, susceptibilidad a optoquina y solubilidad en bilis); Las colonias sufren lisis con facilidad por acción de los agentes tensoactivos como las sales biliares, que activan una amidasa autolítica, la cual rompe el enlace entre la alanina y el ácido acetil-murámico en el peptidoglicano. Son hemolíticos alfa (parcial, con halos verdosos) sobre agar sangre (2,10). Sobre medio sólido el crecimiento usualmente se inhibe alrededor de un disco de optoquina. Cuando neumococos de un cierto tipo se mezclan sobre un portaobjetos de microscopio con suero antipolisacárido específico del mismo tipo, o con antisuero polivalente (“omnisuero”), la cápsula sufre una tumefacción notable (reacción Quellung / prueba de tumefacción de la cápsula). Esta reacción es útil para identificar y tipificar con rapidez los microorganismos, sea en esputo o cultivo.

En la actualidad cerca de 95 serotipos han sido descritos, sin embargo, en todo el mundo, 20 de ellos cuentan por más del 80% de las enfermedades invasivas neumocócicas, con variaciones en su prevalencia según la región (2,6,11).

En 1.997, una organización internacional, *The Pneumococcal Molecular Epidemiology Network*, fue establecida con el propósito de caracterizar, estandarizar, nominar y clasificar los clones de neumococos resistentes a antimicrobianos en todo el mundo. Expusieron una nomenclatura que incluye el país de origen, el primer serotipo identificado (en el superíndice) y la numeración secuencial del clon en la red. Los criterios para la inclusión de un clon comprenden amplia distribución geográfica, presencia por un número de años y resistencia a uno o más antibióticos. En grandes países, tales como Estados Unidos y Rusia, la nominación de los clones puede ser considerada por provincia o estado si el clon es predominantemente hallado en una región del país, por ejemplo, Tennessee^{23F}-4. Miembros de un único clon pueden expresar diferentes polisacáridos capsulares, la nomenclatura es por ejemplo: España^{23F}-1-19F, indicando que corresponde a un serotipo 19F variante del clon España^{23F}-1 (12,13).

El conocimiento de la distribución clonal de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* permite determinar el mecanismo de dispersión, establecer la expansión clonal, detectar el surgimiento de nuevas líneas clonales, vigilar eventos genéticos que puedan generar cambios en el tipo capsular o la generación de variantes clonales con nuevos marcadores de resistencia (14).

1.2 Estado de portador

El *Streptococcus pneumoniae* es una bacteria comensal común de la flora normal del tracto respiratorio superior de los humanos (15-17). El estado de portador de este agente es mayor en niños y disminuye con la edad. La transmisión se da de persona a persona por aerosoles infectados, procedentes de individuos afectados por enfermedad neumocócica y de portadores nasofaríngeos asintomáticos.

Su adquisición puede ocurrir durante los primeros días de vida, usualmente alrededor de los 6 meses y tiene un pico hacia el segundo o tercer año de edad. La prevalencia en preescolares varía de un 38 a un 60% y de un 29 a 35% en niños de escuela primaria. La duración del estado de portador depende de la edad y del serotipo, usualmente unos 3 a 4 meses, pero puede durar tanto como 17 meses, tendiendo a disminuir con cada adquisición. Se han llegado a reportar hasta de cuatro serotipos presentes por varios meses en un estado de portador, pero se ha reconocido que la mayoría de infecciones por neumococo ocurren luego de una reciente adquisición de un nuevo serotipo. Sólo 15% de las nuevas adquisiciones en los primeros dos años de vida están asociadas con enfermedad clínica ya sea en el tracto respiratorio o por enfermedad invasiva. Es así cómo el estado de portador desempeña un papel importante en la transmisión de la bacteria y se convierte en un destacable factor de riesgo para desarrollar enfermedad invasiva. Los principales factores de riesgo para que se presente el estado de portador de neumococo incluyen: Edad menor de 6 años, tener hermanos jóvenes y asistir a guarderías. En el caso de los adultos, por ejemplo, la prevalencia entre los que no tienen niños es de un 6%, el contacto con ellos hace que se aumente a un 29%. En parte la diferencia en la colonización entre niños y adultos ha sido atribuida al desarrollo gradual de anticuerpos específicos en respuesta a múltiples exposiciones a varios serotipos de neumococo, que ocurre con el incremento de la edad (1-3,16,18,19).

1.3 Factores de virulencia y patogenicidad

Desde el punto de vista microbiológico, la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el *Streptococcus pneumoniae* están relacionadas con dos factores importantes, el primero, la virulencia de las cepas, y el segundo, la habilidad de la bacteria para vencer el efecto de los antibióticos usados en el tratamiento. Su patogenicidad ha sido atribuida a diversos componentes, la mayoría de los cuales están situados en su superficie, una lista que está aún por completar. Parece ser que la morbilidad desencadenada está dada principalmente por la respuesta del huésped, más que por la producción de toxinas bacterianas (12).

Un importante y reconocido determinante es su cápsula polisacárida, la cual impide la opsonización y la fagocitosis e igualmente aumenta la habilidad para la adherencia bacteriana a la superficie mucosa. Las cepas encapsuladas son mucho más virulentas que aquellas que carecen de ella. La proteína A de superficie, la proteína A de unión a colina y la citotoxina neumolisina también inhiben la opsonización por el complemento. La neumolisina es una citolisina dependiente de colesterol que inhibe la quimiotaxis del neutrófilo y reduce la proliferación linfocitaria. Durante la infección, la actividad de la autolisina estimula la liberación de los componentes de la pared celular del neumococo (tales como peptidoglicano y ácido lipoteicoico) y de neumolisina, los cuales actúan como mediadores de la inflamación. Factores de virulencia implicados en la colonización nasofaríngea incluyen neuraminidasa, antígeno A de superficie, proteína A de unión a colina, proteína A de superficie y piruvato oxidasa (10,20,21).

Componentes de la pared celular como el ácido teicoico y lipoteicoico intervienen en la respuesta inflamatoria al activar la vía alterna del complemento. Igualmente inducen citoquinas y quimoquinas, particularmente interleucina 1 y factor de necrosis tumoral, los cuales desempeñan un rol esencial en el proceso inflamatorio, y factor activador de plaquetas, para la unión a la célula huésped, principalmente a través de receptores CD14. Esta es la razón por la cual la degradación de la pared celular resulta en una respuesta inflamatoria más potente que su contraparte intacta. La neumolisina es a menudo referida como una hemolisina, pero también puede alterar células bronquiales y pulmonares. El daño a las células epiteliales puede facilitar el acceso a la corriente sanguínea. La neuraminidasa facilita la adhesión a las células epiteliales. La hialuronidasa posibilita la invasión por degradación del tejido conectivo y probablemente desempeña un rol en la colonización nasal (10).

1.4 Enfermedad neumocócica invasiva

La nasofaringe es el único sitio reservorio del *Streptococcus pneumoniae* en el ser humano; su propagación desde allí hacia el tracto respiratorio inferior u otros sitios puede causar enfermedad invasiva, la cual se define por el aislamiento del neumococo de un sitio normalmente estéril (como sangre, líquido cefalorraquídeo, pleural o peritoneal), afectando más frecuentemente a personas en los extremos de la vida (niños menores de 2 años, adultos mayores de 65 años) e individuos inmunocomprometidos. Las infecciones por diseminación hematógena ocurren a nivel del sistema nervioso central, válvulas cardíacas, huesos, articulaciones y cavidad peritoneal. La bacteria alcanza el sistema nervioso central por vía hematógena y rara vez por extensión de infecciones en el oído medio o los senos paranasales. Los complejos factores que median la progresión desde el estado de portador en la nasofaringe hasta la enfermedad clínica son aún parcialmente entendidos. La integridad de la inmunidad local de la mucosa y de la inmunidad sistémica son importantes, igualmente presentar una infección viral concomitante (3,7,19); infecciones respiratorias virales pueden predisponer a un brote de neumonía neumocócica por las cepas predominantes de la población que resulte afectada (16), y defectos de los mecanismos de defensa del huésped pueden permitir que cepas de baja virulencia puedan invadir a un individuo inmunocomprometido (2).

Es así cómo la coincidencia de dos situaciones clave puede conducir al desarrollo de enfermedad invasiva; la primera, la colonización del huésped por un serotipo de neumococo para el cual no ha establecido inmunidad, y la segunda, una alteración de las barreras naturales o del sistema inmunológico del huésped (2).

El riesgo de enfermedad invasiva y su mortalidad asociada, es más alto en niños de países en desarrollo, probablemente como reflejo de la pobreza, fallas en el acceso a los servicios de salud y malnutrición. En personas inmunocompetentes la incidencia de enfermedad invasiva es más alta cuando se presentan las siguientes comorbilidades: Falla cardíaca congestiva, infección reciente por el virus de la influenza, diabetes mellitus, asma, institucionalización y exposición a humo de cigarrillo.

El riesgo se incrementa en pacientes con inmunodeficiencias primarias o adquiridas (por ejemplo, enfermedad de células falciformes, infección por HIV, malignidades hematológicas, esplenectomía o asplenia, trasplantados) (3,23).

1.5 Resistencia antimicrobiana

La selección de cepas resistentes a antibióticos probablemente ocurre en la nasofaringe y no en sitios estériles. Debido a la naturaleza prolongada del estado de portador, es en la nasofaringe donde las cepas pueden estar expuestas a una presión selectiva antibiótica prolongada y a otras especies comensales con la habilidad de transmitir genes de resistencia (22,24). La diseminación de la resistencia está determinada en parte por el alto consumo de antimicrobianos en una zona determinada, esto se correlaciona con el hecho de que los países en los cuales se restringe el uso de antibióticos presentan porcentajes de resistencia bajos (5).

El neumococo, a través de genes o segmentos de genes derivados de la misma especie o de otros estreptococos, o por incorporación de elementos móviles (transposones) o por mutaciones, puede adquirir propiedades que le permiten evadir presiones selectivas específicas, tales como una respuesta inmunológica del hospedero o un tratamiento con antimicrobianos (25).

La resistencia del neumococo a los beta lactámicos es el resultado de alteraciones (usualmente varias mutaciones) en las moléculas blanco, las proteínas de unión a penicilina, las cuales consecuentemente presentan afinidad disminuida a estos medicamentos.

Los neumococos tienen seis tipos de estas proteínas, cinco de alto peso molecular (1A, 1B, 2A, 2B y 2X) y una de bajo peso molecular (proteína de unión a penicilina 3). La resistencia a la penicilina se asocia principalmente a la alteración de tres de éstas: 1A, 2B, 2X y la resistencia a cefalosporinas con la 2X. El neumococo es una bacteria con una alta capacidad de tomar ADN extraño, un fenómeno conocido como transformación. Las proteínas de unión a penicilina de aislamientos resistentes son codificadas por genes mosaico, que resultan de la integración al genoma del neumococo de secuencias de DNA que contienen información de otras bacterias, a través de recombinación (12).

Desde su introducción, la penicilina ha sido el agente antimicrobiano de elección para tratar la infección neumocócica, sin embargo luego del primer informe de resistencia a este antibiótico en 1967, algunos países como España, Sudáfrica y Hungría han dado a conocer altas tasas de resistencia (3,5,26).

Los puntos de corte a penicilina antes de 2007 se dividían en sensible (concentración inhibitoria mínima (MIC) menor de 0,06 ug/ml) intermedio (MIC mayor o igual a 0.12 y menor o igual a 1 ug/ml) y resistente (MIC mayor o igual a 2 ug/ml) (10). Desde el 2008 se dividieron los puntos de corte de acuerdo a si las cepas eran meníngeas o no, es decir, Las cepas meníngeas se consideran sensibles con MIC menor a 0,06 ug/ml y resistentes con MIC mayores de 0,12 ug/ml. Para cepas no meníngeas se consideran sensibles con MIC menor a 2 ug/ml, intermedias con MIC de 4 ug/ml y resistentes con MIC igual o mayor de 8 ug/ml. Es necesario tener presente que la utilización de un disco de oxacilina de 1 ug permite diferenciar el fenotipo sensible, de esta manera cuando el halo de inhibición es mayor o igual a 20 milímetros (sensible) no existe ningún mecanismo de resistencia y cuando es menor o igual a 19 milímetros (resistente), indica la presencia de algún mecanismo de resistencia. Sin embargo, según un cambio realizado por el CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*), aunque el disco de oxacilina sirve como marcador de sensibilidad a los betalactámicos, no se debe utilizar como marcador de resistencia clínica ya que en los puntos de corte de los betalactámicos frente a neumococo cuando la MIC de penicilina es menor o igual a 2 ug/ml, las cepas se consideran sensibles y se pueden tratar por vía parenteral con penicilina, además se consideran también sensibles a ampicilina (parenteral), amoxicilina-clavulánico, cefotaxima, ceftriaxona, cefepima y ertapenem y estas cepas serían resistentes a la oxacilina.

En el caso de los neumococos aislados del líquido cefalorraquídeo, la utilización del disco de oxacilina sirve como marcador de sensibilidad y también de resistencia clínica ya que en este caso se consideran cepas con sensibilidad intermedia a la penicilina aquellas frente a las cuales la CIM de penicilina es de 0.12-1 ug/ml y serían resistentes a la oxacilina (27).

En América Latina la resistencia a la penicilina fue inicialmente identificada en México en el año de 1.981. Desde entonces, otros autores han reportado su ocurrencia en otros países (28).

La resistencia a antibióticos no betalactámicos tales como cloranfenicol, tetraciclina, eritromicina, clindamicina, rifampicina y trimetoprim sulfametoxazol también han sido reportadas y con frecuencia se asocian con sensibilidad disminuida a penicilina. Hasta el momento no se ha reportado resistencia a vancomicina (1,5,7,11,13,14,29-31). La resistencia a eritromicina (y a otros macrólidos) se ha incrementado casi en paralelo con la resistencia a penicilina, lo que podría estar relacionado con el aumento en el uso de este tipo de medicamentos en los últimos años (como en el tratamiento de infecciones respiratorias y en gastritis) y con la diseminación de clones con resistencia adquirida a penicilinas y a macrólidos. Existe una general resistencia cruzada entre los diferentes macrólidos. Las cefalosporinas parenterales, tales como cefotaxime, ceftriaxona y cefepime todavía tienen buena actividad contra el *Streptococcus pneumoniae*, los carbapenems son más activos que las cefalosporinas; sin embargo, en algunos países se ha visto resistencia a estos medicamentos (10).

El tratamiento de las infecciones neumocócicas invasivas se ha convertido en un gran reto debido al incremento de las cepas resistentes a antimicrobianos. Con un panorama como este, se hace necesario ser precavidos con el uso de los medicamentos, por ejemplo en el caso de una meningitis, se puede considerar el uso de las cefalosporinas de tercera generación, tales como cefotaxime o ceftriaxona, las cuales cruzan la barrera hematoencefálica, como terapia de primera línea antibiótica, siendo una opción más segura, previo al conocimiento de la sensibilidad.

En pacientes con historia de hipersensibilidad a beta lactámicos, la vancomicina debería ser administrada como alternativa. En regiones en las cuales resultan comunes las cepas resistentes a la penicilina, la vancomicina debería ser administrada en combinación con una cefalosporina de tercera generación (recomendación únicamente para el caso de neuroinfección) . Una vez se obtienen las pruebas de sensibilidad, en caso necesario la terapia antibiótica puede ser modificada, manteniéndose por 10 a 14 días, dependiendo de la respuesta clínica y de la disminución de los marcadores de respuesta inflamatoria del paciente (2,19).

1.6 Escenario epidemiológico

Con la disminución de la enfermedad invasiva generada por *Haemophilis influenzae* tipo b debido al uso generalizado de la vacuna conjugada, ha habido un incremento en el porcentaje de su representación por causa del *Streptococcus pneumoniae*. La incidencia de infecciones invasivas por este último agente varía en diferentes países y poblaciones (12,19).

Aunque la neumonía en sí misma usualmente no se considera como una infección invasiva, hasta un 20 a 40% de los casos tiene bacteremia asociada. En general, entre las formas invasivas de enfermedad neumocócica, la meningitis se aprecia más frecuentemente en niños entre los 6 y 18 meses de edad, mientras que la bacteremia ocurre más comúnmente entre las edades de 6 y 36 meses. La mayoría de casos de neumonía ocurre en niños entre los 3 y 60 meses de edad. Durante los primeros 2 a 3 meses de vida, los infantes a término tienen algún tipo de protección contra las infecciones por neumococo debido a la transferencia pasiva de anticuerpos maternos (1).

A pesar del diagnóstico temprano, de terapia antibiótica apropiada y de terapia médica intensiva, continúan presentándose unos niveles significativos de morbilidad y mortalidad en la meningitis por neumococo, especialmente si la enfermedad es causada por serotipos específicos que pueden asociarse con enfermedad más severa (1). La meningitis en niños menores de 1 año se asocia con alto riesgo de muerte (10.15%), y de secuelas neurológicas (30%), tales como pérdida auditiva, déficits neurológicos focales, deterioro cognitivo (2,32).

La incidencia de enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en niños menores de 6 años se reporta en ser cinco a diez veces más alta en los Estados Unidos que en Europa Occidental, esto probablemente se debe a que en este país dentro de la práctica clínica realizan en un mayor grado la toma de hemocultivos (22). Diferencias en los umbrales para la toma de exámenes complementarios hacen que se presente por lo tanto cierta dificultad para comparar la carga de la enfermedad al respecto: La incidencia se puede eventualmente relacionar con la medida en la cual se obtienen hemocultivos de los niños febriles (19).

El diagnóstico de bacteremia se realiza con base en el aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* por un hemocultivo, muchas veces porque éste se obtuvo previo a la iniciación de terapia antibiótica (1). La fiebre es con frecuencia el único síntoma y por lo tanto existe una considerable sobreposición en la presentación clínica de un niño con fiebre sin un foco aparente debido a enfermedad viral y de un niño con bacteremia oculta, que podría darse en un 3 a 22% de los casos, asociándose ocasionalmente con una sepsis, una neumonía, artritis séptica o una meningitis (19). La preocupación de pasar por alto el diagnóstico de una bacteremia oculta es el que se dé su progresión hacia una infección focal o sistémica, especialmente meningitis y sepsis (1).

En una revisión sistemática Johnson, et al., analizaron la distribución de serotipos asociados a enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 5 años, según estudios reportados entre 1.980 y 2.007. De los 1.292 estudios revisados, 169 fueron incluidos, comprendiendo 60.090 aislamientos de 70 países. Siete serotipos (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F, 23F) fueron los más comunes a nivel global representado el 58% al 66% de la enfermedad neumocócica invasiva en cada región (eso sí, la proporción de enfermedad invasiva causada por cada uno de estos serotipos varió entre las regiones). El serotipo 14 fue la causa más común de enfermedad. El serotipo 1 se destacó por ser una importante causa en África, Asia y en Europa, contradiciendo la noción de que este serotipo es solamente común en países en desarrollo. Además, refieren que en el año 2.000, los serotipos que se cubren en las vacunas deca y tridecavalente estuvieron asociados a 10 millones de casos y a 600.000 muertes en todo el mundo (4).

En Latinoamérica se han gestado varios esfuerzos para mejorar la caracterización de la epidemiología de la enfermedad neumocócica invasiva. Por ejemplo, en julio de 1.992 se convocó en la OPS (Organización Panamericana de la Salud), a través de SIREVA (Sistema Regional de Vacunas) a una reunión para preparar un protocolo de vigilancia de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* que causaran infecciones invasivas en población pediátrica, menor de 6 años, con el propósito de conocer su prevalencia y la resistencia a la penicilina y otros antimicrobianos, desarrollando una vigilancia activa continua que posibilitara un mejor entendimiento de las tendencias de la enfermedad de acuerdo a la circulación de los serotipos y sus patrones de susceptibilidad a los antimicrobianos, constituyéndose en el primer programa internacional de vigilancia prospectiva en países en desarrollo. Seleccionaron seis países latinoamericanos: Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Uruguay (6,8,26,33). La recolección de los aislamientos se inició a mediados de 1.993. A fines del año 2.000 habían sido recolectados y analizados más de 4.000 aislamientos relacionados con procesos invasivos, registrando globalmente una resistencia a penicilina de 28% (Utilizando los puntos de corte del año 2007). Los serotipos aislados con mayor frecuencia en los seis países fueron: 14, 6A/B, 5, 1, 23F, 18C, 19F, 19A, 7F, 9V, 3, 4, 9N (9,26). A partir de 2.004, el programa se denominó Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonía y Meningitis, SIREVA II (31). Los datos de vigilancia de diez países desde el año 2.000 a 2.005 fueron posteriormente presentados: Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Cuba, República Dominicana, México, Paraguay, Uruguay y Venezuela. Analizaron 8.993 cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas en menores de 6 años. 3.277 (36.4%) procedían de casos de neumonía, 3213 (35.7%) de meningitis, 2.155 (24%) de sepsis o bacteremia y 348 (3.9%) de otras enfermedades invasivas. El serotipo 14 fue el más importante en ocho de los diez países, con especial interés debido a su asociación con sensibilidad disminuida a penicilina (suma de la resistencia intermedia y alta).

Hubo una fuerte asociación entre los serotipos 14, 1, 19A y 3 y neumonías y entre los serotipos 6B, 18C, 19F y 23F y meningitis. Al tener en cuenta el anterior informe, se apreció una tendencia similar en cuanto a los serotipos más frecuentemente asociados a sensibilidad disminuida a penicilina: 14, 23F, 19A, 6B, 19F; el 19A, que en Estados Unidos se ha convertido en un serotipo altamente significativo después de la introducción de la vacuna heptavalente, en dicho reporte varió de 5.9% en Venezuela, 5.8% en México a 0.9% en Colombia, aunque 55.7% mostró sensibilidad disminuida a penicilina, la cual igualmente fue detectada en el 37.8% de todos los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, con la más alta prevalencia en República Dominicana y México; adicionalmente 14.3% fueron resistentes a cefalosporinas de tercera generación (31,34).

En la revisión de Castañeda, et al., de estudios en América Latina y el Caribe en niños menores de 6 años, de 1.990 a 2.010, identificaron que el serotipo 14 fue el más común en la generación de enfermedad invasiva (28.7%). Los serotipos 1 y 5 fueron más frecuentes en niños de 2 a 5 años y los serotipos 6B y 14 fueron más frecuentes en menores de 2 años que en otros grupos de edad (6). El que se reconozca la presencia de diseminación del clon Colombia⁵ ST289 en varios países latinoamericanos, previamente llamado clon Colombia⁵-19, apoya la necesidad de continua vigilancia de los aislamientos del *Streptococcus pneumoniae* tipo 5 en la región, no incluido en la vacuna heptavalente, debido a que están asociados con resistencia a trimetoprim sulfametoxazol y son una de sus principales causas de enfermedad invasiva (7,29).

Entre 1.994 y 1.996, el Grupo Colombiano de Trabajo en *Streptococcus pneumoniae* realizó un estudio para determinar los patrones de susceptibilidad a los antimicrobianos de los aislamientos de neumococos causantes de enfermedad invasiva en niños menores de 5 años en las principales ciudades del país (Bogotá, Medellín y Cali), analizando 324 aislamientos, de los cuales el 36.7% presentaba susceptibilidad disminuida por lo menos a un antimicrobiano y 12% susceptibilidad disminuida a la penicilina, con un 6.7% de casos multirresistentes; siendo los serotipos más frecuentemente resistentes a penicilina: 23 F (53.8%), 14 (25.6%), 6B (7.7%), 9V (5.1%), 19F (5.1%) y 34 (2.6%).

El 63.3% de los aislamientos fue susceptible a la penicilina o a algún otro antimicrobiano. El mayor porcentaje de aislamientos con resistencia se encontró en pacientes menores de 2 años (26). Asimismo, Ríos et al., analizaron las fichas de 245 pacientes, estudiando aspectos como la letalidad, correspondiendo a un 11%. Los serotipos 7F y 8 tuvieron el mayor impacto sobre la mortalidad por *Streptococcus pneumoniae* invasor, siendo el diagnóstico de meningitis el que más se asoció a la misma, igualmente la presencia de multirresistencia. En el caso del diagnóstico de neumonía, la resistencia a trimetoprim sulfá y los serotipos fueron los predictores más importantes de la mortalidad (35).

En el estudio de Agudelo, et al., analizaron 2.022 aislamientos invasores de *Streptococcus pneumoniae* en población pediátrica y adulta, entre 1994 y 2004, procedentes de 120 hospitales de diferentes regiones de Colombia, recuperados principalmente de hemocultivos (50.7%) y líquido cefalorraquídeo (42%), recibidos por el Grupo de Microbiología del Instituto Nacional de Salud. Los serotipos más importantes fueron el 14, 6B, 23F, 1, 5, 6A, 19F, 18C y 9V. El 29.8% presentó susceptibilidad disminuida a penicilina, todos fueron sensibles a vancomicina. En los menores de 6 años, el 31.6% de los aislamientos de pacientes con meningitis y el 37.5% de los aislamientos de pacientes con neumonía tenía sensibilidad disminuida a penicilina. Los clones 1-España^{23F}, 2-España^{6B}, 3-España^{9V} (que expresa el tipo capsular 14) y 26-Colombia^{23F} agruparon el 73% de los aislamientos resistentes a penicilina. Encontraron que la cobertura de las vacunas contra los serotipos con sensibilidad disminuida a penicilina para los menores de seis años sería del 96.3% con la heptavalente y la decavalente y del 98% con la tridecavalente. La neumonía y la meningitis fueron los diagnósticos más frecuentes en niños menores de seis años. Identificaron que los niños de cero a seis meses fueron más vulnerables a sufrir meningitis que neumonía (14).

De la misma manera, como parte del programa de vigilancia molecular, en un estudio colombiano se determinaron las relaciones genéticas de 190 aislamientos invasores de *Streptococcus pneumoniae* con susceptibilidad disminuida a la penicilina recuperados de niños colombianos menores de 5 años durante los años 2.000-2.003.

Cuatro patrones electroforéticos agruparon el 76% de los aislamientos, los cuales se encontraron igualmente relacionados con los clones internacionales 1-España^{23F}, 2-España^{6B}, 3-España^{9V} y 26-Colombia^{23F}; resultados que indican que en Colombia es de gran importancia la dispersión de clones internacionales en la diseminación de neumococos resistentes a la penicilina, especialmente el clon 3-España^{9V} (comprendiendo el 56% de los aislamientos resistentes a la penicilina) (36).

Como parte del SIREVA II, en Colombia, 1.775 aislamientos de neumococos de poblaciones pediátrica y adulta fueron analizados desde enero de 2.005 a diciembre de 2.010; 15 serotipos correspondieron al 80.7% de todos los aislamientos y el serotipo 14 fue el más frecuente con el 23.1%. La resistencia a la penicilina estuvo presente en 30.7% de los casos de meningitis y en 9% de los casos no asociados a dicha entidad (11).

En 2.009 Colombia inició la vacunación con la vacuna heptavalente en niños menores de 2 años de 12 regiones, incluyendo Bogotá (11). En esta ciudad se inició la vacunación masiva contra neumococo para todos los nacidos a partir del primero de octubre de 2.008 con la vacuna heptavalente según un esquema de tres dosis, a los 2 meses, los 4 meses y refuerzo a los 12 meses de edad. Durante el año 2.010 se introdujo la tridecavalente cuya implementación se llevó a cabo hasta agosto de 2.011 cuando por decisión del Ministerio de Protección Social se adoptó la introducción de la vacuna decavalente para todo el territorio nacional.

En el informe sobre la tendencia de los serotipos circulantes de *Streptococcus pneumoniae* en Colombia en menores de 5 años durante 1.994-2.014, disponible en la página web de la Asociación Colombiana de Infectología, se describe que en cuanto a la frecuencia de serotipos que integran la vacuna heptavalente, el 14 fue el que con mayor frecuencia se aisló representando el 40%, disminuyendo a un 10% luego del inicio de la vacunación en el país. El segundo serotipo más frecuentemente aislado fue el 6B, correspondiendo a un 12% disminuyendo bajo la misma situación del anterior serotipo, luego del inicio de la vacunación, a un 5%; sin embargo se pudo apreciar un incremento del serotipo 23F después del año 2.010.

En relación con los serotipos presentes en la vacuna decavalente, de los no encontrados en la heptavalente, se resalta por ejemplo, que del 5 no se reportaron aislamientos en los dos últimos años analizados. Finalmente al evaluar los serotipos de la vacuna tridecavalente, los no presentes en las dos vacunas anteriormente referidas, destacan que el 19A aumentó su frecuencia después de 2.010 con un 23%, lo que asociaron con que la vacuna disponible en el país a partir de 2.011 fue la decavalente (37).

1.7 Implicaciones de la vacunación frente al *Streptococcus pneumoniae*

Los individuos inmunizados con un tipo determinado de polisacárido neumocócico son subsecuentemente inmunes a ese tipo de neumococo y poseen anticuerpos precipitantes y opsonizantes para dicho tipo de polisacárido. La vacuna polisacárida 23 valente fue introducida en el año de 1.983, originalmente indicada en adultos de 65 años o mayores y en individuos de 19 a 64 años con condiciones médicas subyacentes, basándose en serotipos con conocidas resistencia y virulencia y cubriendo un 85 a 90% de aquellos relacionados con enfermedad invasiva (conteniendo polisacáridos capsulares purificados de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F y 33F) resultando ser eficaz en adultos pero no en menores de 2 años. Se considera que esta vacuna es pobremente inmunogénica en niños menores de 2 años, debido a que ellos responden pobremente a antígenos T independientes, fallando en provocar una respuesta inmune protectora en este grupo de edad. Sin embargo, el acoplamiento de polisacáridos débilmente inmunógenos con una proteína transportadora, lo que sucede en una vacuna conjugada, estimula una fuerte producción de anticuerpos y una respuesta de refuerzo cuando el mismo antígeno se encuentra subsecuentemente, por ello con base en la experiencia adquirida con el uso generalizado de la vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b y el importante impacto en la reducción de la enfermedad invasiva asociada, una vacuna conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* fue desarrollada; fue así cómo la vacuna heptavalente, serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23 F), introducida en el año 2.000 en los Estados Unidos, demuestra ser eficaz en niños, cubriendo entre el 80 y 97,7% de los casos que se producen en niños menores de 6 años en dicho país, aunque lo sería en una menor proporción de los casos,

el 59% (de 41 a 77,4%), en este mismo grupo de edad en los países de América Latina y el Caribe; el serotipo 4, por ejemplo, no es prevalente en Sur América, en contraste con los serotipos 1 y 5 que se aíslan con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad invasiva. En los Estados Unidos, la incidencia de enfermedad invasiva cayó sustancialmente luego de la introducción de la vacuna heptavalente. Disminución de hospitalizaciones y en visitas ambulatorias por neumonía fueron también apreciadas. El beneficio de la vacunación fue más evidente entre grupos de alto riesgo. El desarrollo de nuevas vacunas conjugadas con coberturas más amplias, como la decavalente (añade los serotipos 1, 5 y 7F) y tridecavalente (añade además los serotipos 3, 6A, 19A) ha abierto la posibilidad de mejorar el impacto de las vacunas sobre los serotipos implicados en otros países donde la epidemiología es diferente a la de los Estados Unidos; de todas maneras la cobertura potencial de las diferentes vacunas debería analizarse país por país (2,3,8,11,14,19). Actualmente la tridecavalente parece ser la vacuna más efectiva, la cual viene introduciéndose por lo tanto en los programas de inmunizaciones para la población pediátrica de muchos países. Su uso se ha autorizado inclusive para adultos de 50 años o mayores (38). En la Tabla 1. Se especifican las vacunas (Pneumococcal conjugated vaccine (PCV)) disponibles y los respectivos serotipos cubiertos por cada una de ellas

Tabla 1. Vacunas conjugadas antineumocócicas con sus serotipos incluidos.

PCV7	PCV10	PCV13
<i>Prevenar®</i>	<i>Synflorix®</i>	<i>Prevenar13®</i>
4	4	4
6B	6B	6B
9V	9V	9V
14	14	14
18C	18C	18C
19F	19F	19F
23F	23F	23F
	1	1
	5	5
	7F	7F
		3
		6A
		19A

Las vacunas conjugadas neumocócicas reducen el estado de portador nasofaríngeo de serotipos asociados a las mismas, lo que resulta en una disminución de la transmisión en la comunidad y en “inmunidad de grupo o colectiva” de niños y adultos no vacunados, por lo cual su impacto se espera que sea aún más alto del esperado, al tener presente este tipo de efectos (39). Un principio de contagio de patógenos respiratorios es que, dentro de una familia, los adultos probablemente adquieren la infección de los niños. Además de la reducción de las tasas de enfermedad invasiva causadas por cepas resistentes en niños vacunados, igualmente se han documentado reducciones en niños mayores y adultos que no habrían recibido las vacunas conjugadas, las cuales han podido mostrar que reducen el riesgo de portar y transmitir las cepas asociadas a las mismas entre los miembros de su hogar, lo que sugiere que se puede contribuir en disminuir la transmisión de neumococos resistentes de niños a adultos, que indirectamente impacta por lo tanto en una reducción de la tasa de enfermedad resistente en los segundos (3,22,19,40).

Igualmente, en niños no vacunados cuyo riesgo de colonización nasofaríngea se ve reducida debido a que muchos de sus compañeros de juego han sido vacunados, se disminuiría la probabilidad de que pudieran llevar a casa serotipos de neumococo comúnmente infectantes. Los epidemiólogos usan el término “efecto de rebaño” para describir el beneficio que reciben los individuos no vacunados de aquellos que lo han sido, por una menor transmisión del agente; que aunque importante desde la perspectiva epidemiológica, es mucho menos fuerte en la protección que el efecto directo de la vacunación, ya que una vez se da una exposición directa, el efecto de rebaño ya no es aplicable. Todo ello confirma la importancia, los beneficios y la responsabilidad individual y social de la vacunación (24, 41).

Se ha podido apreciar que las tasas de portadores nasofaríngeos frente a los serotipos incluidos en la vacuna conjugada se reducen hasta por dos años luego de la inmunización en la infancia, aunque las diferencias entre vacunados y no vacunados es menos aparente luego de los 3 a 4 años de edad debido a la adquisición de respuestas inmunes a nivel de la mucosa (42).

En contraste, recibir una vacuna conjugada se acompaña por un rápido cambio, a nivel de la nasofaringe, de colonización por serotipos asociados a la vacuna a serotipos predominantemente no asociados con la misma. Sin embargo no se ha mostrado evidencia de un importante y significativo incremento de casos de enfermedad invasiva causados por serotipos no asociados a la vacuna heptavalente. De todas maneras este fenómeno requiere ser vigilado, pues entre otras razones, de alguna manera podría constituirse en un potencial factor reductor del beneficio general de la vacuna contra las infecciones por neumococo (1,22,40).

La vigilancia de los serotipos nasofaríngeos parece ser un sistema confiable para medir el impacto de las vacunas en términos de corroborar la disminución en los serotipos cubiertos por ellas e identificar la emergencia de que no, luego de su introducción (7).

Como un efecto no deseado de la vacunación se ha visto entonces la emergencia de lo que ha sido denominado como “el reemplazo de serotipos”: mientras la carga de la enfermedad disminuye por causa de las cepas asociadas a la vacuna, se incrementa por los serotipos no incluidos en la misma, tales como el 11 y 15. Lo que preocupa es que estas cepas también implican resistencia antibiótica. El problema se hace además complejo por el hecho de que a través de transformación genética, los neumococos pueden cambiar sus cápsulas (“*switching*”). Por razones pobremente entendidas, ciertas cepas, tales como 6B, 9V y 23F tienen una capacidad especial para propagarse. Si estas cepas adquieren genes para cápsulas no vacunales, nuevos tipos pueden emerger, escapando así de la contención dada por la vacuna y propagarse por el mundo (24).

La mayoría de los aislamientos resistentes a penicilina y a macrólidos son derivados de 5 serotipos (6B, 9V, 14, 19F, 23F), todos cubiertos por las vacunas conjugadas de 7,10 y 13 valencias y la polisacárida de 23 valencias (3,5). Como consecuencia se esperaría que producto de la vacunación, se dé una reducción de la enfermedad invasiva por las cepas cubiertas por la vacuna, lo que también reduciría el porcentaje de cepas resistentes circulantes de *Streptococcus pneumoniae*, lo cual ha sido demostrado (19).

Como un efecto no deseado de la vacunación se ha visto entonces la emergencia de lo que ha sido denominado como “el reemplazo de serotipos”: mientras la carga de la enfermedad disminuye por causa de las cepas asociadas a la vacuna, se incrementa por los serotipos no incluidos en la misma, tales como el 11, 15 y 19A. Lo que preocupa es que estas cepas también implican resistencia antibiótica. El problema se hace además complejo por el hecho de que a través de transformación genética, los neumococos pueden cambiar sus cápsulas (“switching”). Por razones pobremente entendidas, ciertas cepas, tales como 6B, 9V y 23F tienen una capacidad especial para propagarse. Si estas cepas adquieren genes para cápsulas no vacunales, nuevos tipos pueden emerger, escapando así de la contención dada por la vacuna y propagarse por el mundo (24).

La mayoría de los aislamientos resistentes a penicilina y a macrólidos son derivados de 5 serotipos (6B, 9V, 14, 19F, 23F), todos cubiertos por las vacunas conjugadas de 7, 10 y 13 valencias y la polisacárida de 23 valencias (3,5). Como consecuencia se esperaría que producto de la vacunación, se dé una reducción de la enfermedad invasiva por las cepas cubiertas por la vacuna, lo que también reduciría el porcentaje de cepas resistentes circulantes de *Streptococcus pneumoniae*, lo cual ha sido demostrado (19).

En el estudio de Kyaw, et al., realizado en los Estados Unidos, antes de la introducción de la vacuna heptavalente, la enfermedad invasiva no susceptible a penicilina en niños menores de 5 años fue de 25.9 a 33.8 por 100.000 entre 1.996 y 1.999 con una caída a 7.5 por 100.000 en 2.004. La enfermedad invasiva resistente a penicilina causada por serotipos no presentes en la vacuna heptavalente de 1.999 a 2.004 se incrementó de 0.2 casos por 100.000 a 0.5 casos por 100.000 afectando a todos los grupos etarios (40).

En el caso de Uruguay, por ejemplo, en marzo de 2.008 incluyó la vacuna heptavalente en su programa de inmunizaciones, luego en abril de 2.010 cambió a la tridecavalente. En un estudio llevado a cabo en un hospital de referencia pediátrico, en el cual describen la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad en niños hospitalizados de 0 a 14 años entre enero de 2.003 a diciembre de 2.012, encontraron que las tasas de hospitalización por neumonía neumocócica entre los años previos a la introducción de la vacunación (2.003-2.007) y 2.012 disminuyeron significativamente en un 78.1%.

La neumonía causada por serotipos no asociados a la vacuna tuvo un incremento significativo durante el periodo 2.009-2.012, sin embargo, la tasa fue hasta 10 veces menor comparando las tasas prevacunación de serotipos asociados a la vacuna (43).

Como otro ejemplo, en 2.010 Nicaragua añadió la vacuna tridecavalente a su programa de inmunizaciones. Dentro de los dos años siguientes, identificaron, con base en un estudio realizado en el departamento de León, a partir de los diagnósticos recolectados de 107 centros de salud públicos entre 2.008 y 2.012, que igualmente fueron menores las tasas de hospitalizaciones y visitas ambulatorias por neumonía entre niños de todas las edades (desde los 0 hasta los 14 años de edad), asimismo que fue menor la tasa de mortalidad infantil. Además, apreciaron menores tasas de neumonía en grupos de edad no elegibles para recibir la vacuna, lo que consideraron sugería un efecto indirecto de la misma (44).

Considerando a Colombia, en el estudio prospectivo de Benavides, et al., que analizó a una población pediátrica de 28 días a 36 meses de edad, de seis centros de atención de una entidad privada en la ciudad de Bogotá, entre 2.006 y 2.008, en relación con enfermedad invasiva: identificaron que el serotipo 14 fue el más común (51.6%), seguido por el 19F, 6B, 19A, 1, 4 y 5; teniendo frente a ellos la vacuna heptavalente una cobertura de 77.4%, la decavalente un 85.5% y la tridecavalente un 91.9%. Adicionalmente, de los 62 aislamientos de enfermedad invasiva, 45.2% fue no susceptible a penicilina, siendo un 96.3% serotipos incluidos en la vacuna heptavalente y en la decavalente y un 100% en la tridecavalente (12). Haciendo parte de un estudio con centros de Costa Rica y de Brasil, este estudio adicionalmente contribuyó al conocimiento de otros patógenos bacterianos aislados de sitios estériles (en el caso de la población analizada en Colombia *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*), reconociendo de todas maneras que el *Streptococcus pneumoniae* fue la causa principal de enfermedad invasiva en los tres países (45).

En el estudio llevado a cabo por Parra, et al., evaluaron aislamientos de muestras nasofaríngeas tomadas de niños sanos entre los 12 y 18 meses de edad antes (entre mayo de 2005 y noviembre de 2006) y después (entre junio y noviembre de 2011) de la introducción de la vacuna heptavalente e igualmente la enfermedad invasiva de niños bogotanos de 2 años o menores. La prevalencia de portadores disminuyó de 55.7% (137/246) en no vacunados a 44.2% (87/197) en vacunados. La proporción de niños portadores de serotipos presentes en la vacuna heptavalente disminuyó de 23.6% a 7.6%, apreciándose un incremento de la proporción de los serotipos no asociados a la vacuna, de estos siendo los más prevalentes 15A, 15B, 15C, 11A y 35B. Entre los aislamientos de enfermedades invasivas, los serotipos presentes en la vacuna heptavalente disminuyeron de 69.1% (235/340) en 2005-2009 (prevacunación) a 38% (32/84) en 2010-2011 (postvacunación). La resistencia a penicilina entre los aislamientos de neumococos invasores relacionados con meningitis disminuyó de 41.1% (30/73) en el periodo prevacunal a 14.2% (2/14) en el periodo postvacunal. Los serotipos 1, 5 y 3 fueron infrecuentes en portadores, pero constituyeron una importante causa de enfermedad invasiva. La frecuencia del serotipo 6A disminuyó en ambos grupos después de la introducción de la vacuna, lo que puede ser debido a la respuesta de anticuerpos inducida por 6B que provee protección cruzada contra serotipos 6A (18).

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Caracterizar la enfermedad neumocócica invasiva en población pediátrica hospitalizada en el Hospital de La Misericordia entre enero de 2.008 y junio de 2.015.

2.2 Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas y epidemiológicas de las infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae* en pacientes pediátricos del Hospital de La Misericordia de Bogotá en el periodo comprendido entre enero de 2.008 y junio de 2.015.
2. Determinar el perfil de presentación de *Streptococcus pneumoniae* procedente de infecciones invasivas en el Hospital de La Misericordia, según los aislamientos recuperados y su nivel de serotipificación entre enero de 2.008 y junio de 2.015.
3. Determinar el perfil de susceptibilidad de los aislamientos de neumococo a los principales antibióticos disponibles en nuestro medio.
4. Establecer la relación entre las infecciones invasivas, el serotipo causante y el estado vacunal de los pacientes.

3. Metodología

3.1 Tipo de estudio

Estudio observacional descriptivo, con dos fases, una retrospectiva, desde enero de 2.008, antes del inicio de la introducción de las vacunas conjugadas, y la segunda de tipo prospectivo, a partir de la aprobación del protocolo por parte del comité de ética institucional emitida el 14 de diciembre de 2.012.

3.2 Población y muestra

Se realizó un muestreo por conveniencia en el cual se incluyeron todos los casos de pacientes entre 0 y 17 años con diagnóstico de infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae* entre enero de 2.008 y junio de 2.015 del Hospital de La Misericordia de Bogotá.

Se utilizaron los criterios diagnósticos clínicos, de laboratorio y radiológicos de neumonía consolidativa, neumonía con derrame, bacteremia, meningitis bacteriana y meningitis neumocócica propuestos por la Organización Mundial de la Salud.

Bacteremia por neumococo:

- Todo caso de fiebre > 38° con aislamiento de neumococo en sangre, pero que no cumple con los criterios de caso compatible para otra enfermedad invasora.

Neumonía:

- *Neumonía adquirida en la comunidad* (NAC). Todo caso con clínica de neumonía (polipnea en <5 años y/o síndrome de condensación a bronquio permeable) en el que la radiografía de tórax muestre un patrón radiológico compatible con neumonía de probable etiología bacteriana (consolidación con o sin derrame pleural)

Neumonía adquirida en la comunidad con empiema: todo caso de NAC con derrame pleural cuyo estudio citoquímico cumpla con los criterios diagnósticos de empiema

- (al menos dos de las siguientes características: LDH > 1000, pH < 7.2, glucosa < 40 mg/dl, celularidad aumentada a predominio de polimorfonucleares, bacterias en el examen directo), se aíse *S. pneumoniae* de líquido pleural o se identifiquen antígenos capsulares en líquido pleural.
- *Neumonía neumocócica*: Todo caso de NAC en el cual se identifique o aíse *S. pneumoniae* en sangre o en líquido pleural.

Meningitis bacteriana:

- *Caso probable de meningitis bacteriana*: Todo caso sospechoso en el cual el examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) es compatible con meningitis bacteriana, es decir, que presenta al menos una de las siguientes características:
 - Turbidez
 - Leucocitos aumentados (>100/mm³)
 - Leucocitos entre 10 y 100/mm³ y elevación de proteínas (>100 mg/dl) o disminución de la glucosa (<40 mg/dl)
- *Meningitis neumocócica*: Todo caso con clínica de meningitis bacteriana en el cual el examen del LCR es compatible con meningitis bacteriana en el cual se identifica o aísla *S. pneumoniae* en LCR y/o sangre.

Igualmente para el análisis de la información se tuvieron en cuenta los códigos CIE10 correspondientes a neumonía y a meningitis como se relaciona a continuación:

J13. Neumonía debida a *Streptococcus pneumoniae*

J15. Neumonía bacteriana no especificada

Otras neumonías bacterianas

J18. Bronconeumonía no especificada

Neumonía no especificada

J22. Infección aguda no especificada de las vías respiratorias inferiores

G00. Meningitis bacteriana no especificada

Meningitis neumocócica

Meningitis estreptocócica

Otras meningitis bacterianas

G03. Meningitis no especificada

3.3 Procedimientos de recolección de datos

A todos los pacientes que ingresaron al estudio se les revisaron las historias clínicas y se les diligenció una ficha que incluía variables demográficas como edad, género, factores de riesgo, antecedentes de vacunación y evolución clínica. Para la verificación sobre la información de antecedentes vacunales se tuvo como apoyo la información disponible en la página web de la Secretaría Distrital de Salud (<http://app.saludcapital.gov.co/pai/publico/busqueda.aspx>).

La información obtenida en este estudio está almacenada en una base de datos que será custodiada por los investigadores y dispone de una copia de seguridad. Todos los pacientes están identificados con las iniciales del nombre.

3.4 Procesamiento y análisis de los datos

Toda la información está almacenada en una base de datos construida en Excel (versión registrada). Los resultados más relevantes se representaron de forma gráfica por medio de tablas e histogramas. Todos los análisis se realizaron en Excel.

3.5 Consideraciones éticas

El presente estudio corresponde a una investigación sin riesgo de acuerdo a la clasificación expuesta en el artículo 11 de la resolución 8430 de 1.993. No se hará publicación de datos que afecten la intimidad o la integridad física o moral de las personas que aparecen en la base de datos. Se obtuvo el permiso institucional del Hospital de La Misericordia.

5.Resultados

Se recolectaron los aislamientos de 104 pacientes, de los cuales se obtuvo el serotipo en 64. En la Tabla 2. se observa la relación de los aislamientos con los serotipos obtenidos.

Tabla 2. Relación de aislamientos y serotipos durante el período 2.008-2.015

	2.008	2.009	2.010	2.011	2.012	2.013	2.014	2.015	Total
Aislamientos	13	13	15	17	13	10	18	5	104
Aislamientos con Serotipo	1	5	8	11	11	5	18	5	64
Porcentaje de Serotipificación	8%	38%	53%	64%	85%	50%	100%	100%	61.5%

Del total de aislamientos, 62 (59.6%) correspondieron a niños y 42 a niñas (40.4%) como se puede apreciar en la Figura 1. Según los grupos etarios, del grupo de menores de 2 años se obtuvieron 44.2% de las muestras, seguido por el grupo de 2 a 5 años con un 32.7% y finalmente el grupo de mayores de 5 años con un 23.1%. En la Figura 2. se observa dicha distribución.

Figura 1. Distribución de género de los pacientes que tuvieron aislamientos.

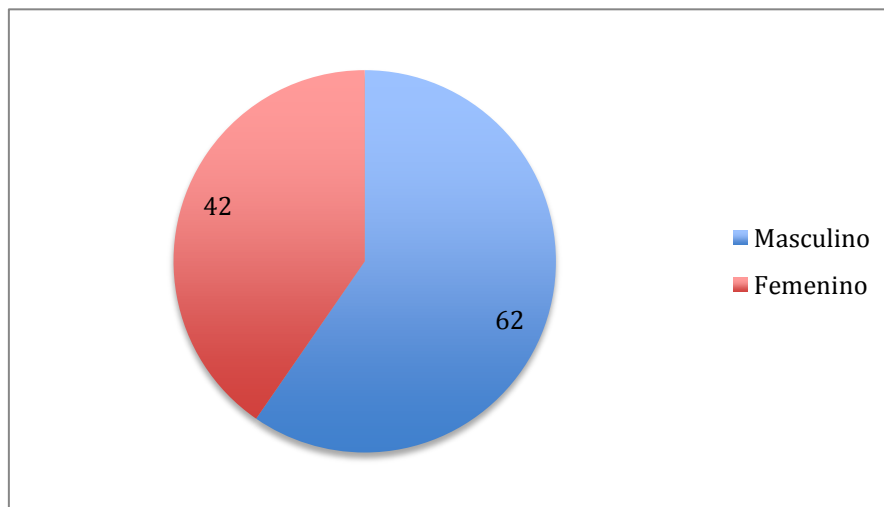
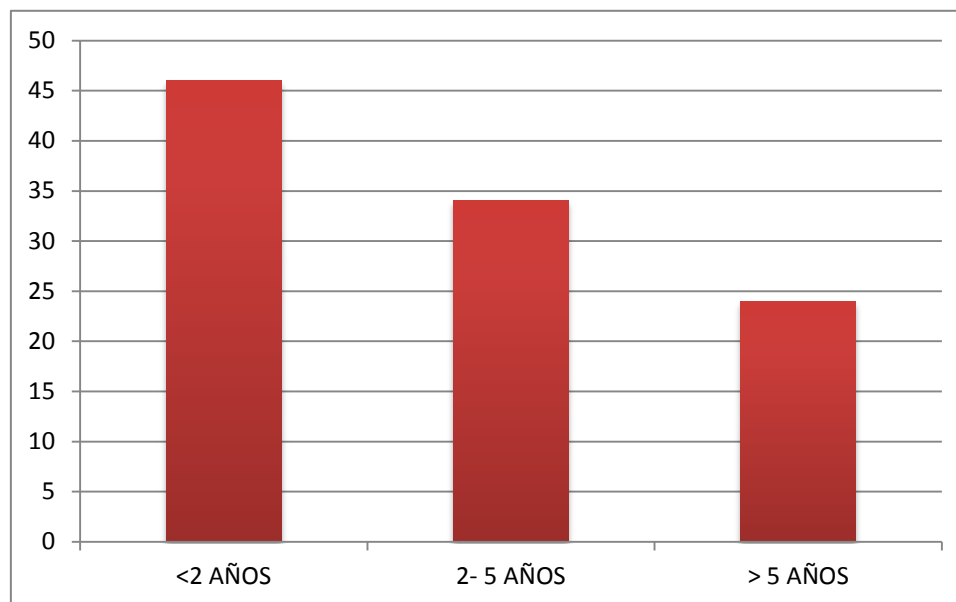
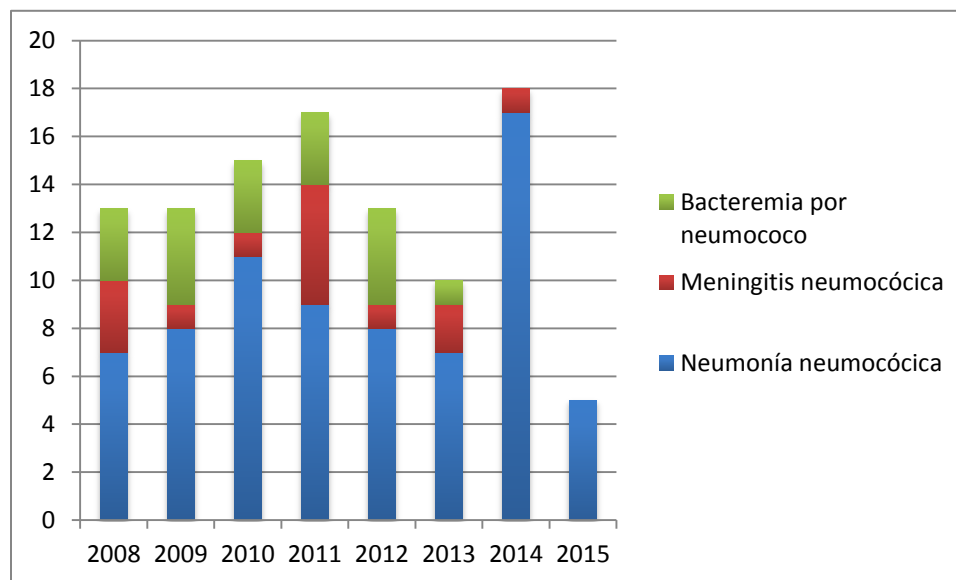


Figura 2. Distribución de la población según grupos etarios

En la población estudiada al tener en cuenta los diagnósticos definitivos de neumonía neumocócica, meningitis neumocócica y bacteremia neumocócica, se observó que la mayoría correspondieron a neumonía neumocócica (69.2%) seguido por el diagnóstico de bacteremia (17.3%) y por el de meningitis neumocócica (13.4%). En la Tabla 3. se relaciona el número de diagnósticos por año y en la Figura 3. se establece una proporción por año.

Tabla 3. Diagnósticos de enfermedad neumocócica invasiva y relación por años

Diagnóstico	2.008	2.009	2.010	2.011	2.012	2.013	2.014	2.015
<i>Neumonía neumocócica</i>	7	8	11	9	8	7	17	5
<i>Meningitis neumocócica</i>	3	1	1	5	1	2	1	0
<i>Bacteremia por neumococo</i>	3	4	3	3	4	1	0	0
<i>Total</i>	13	13	15	17	13	10	18	5

Figura 3. Diagnósticos de enfermedad invasiva y proporción por año

Se encontró una tasa relativamente constante de casos de enfermedad invasiva por neumococo en los últimos años, sin embargo se destaca un aumento importante de neumonía en el 2.014 asociado igualmente a una disminución de los casos de meningitis en el mismo año, como se puede apreciar en la Tabla 4. (No se aportan las tasas del 2015, dado que se trata del año en curso)

Tabla 4. Tasas anuales de neumonía y meningitis por *S. pneumoniae* en el Hospital de La Misericordia

	Neumonia	Meningitis
2.008	16.5/10000 casos	17.5/1000 casos
2.009	14.7/10000 casos	6.53/1000 casos
2.010	20.9/10000 casos	8.13/1000 casos
2.011	16.5/10000 casos	32.6/1000 casos
2.012	17.5/10000 casos	8.4/1000 casos
2.013	13.3/10000 casos	16.5/1000 casos
2.014	34.5/10000 casos	7.2/1000 casos

Se encontró que de los 104 pacientes sólo a 37 (35.6%) se les pudo verificar el estado de vacunación frente a neumococo, ya sea por historia clínica, carné de vacunación o por el registro que se consulta en la aplicación de la página web de la Secretaría Distrital de Salud. Se observó de igual forma que el estado de vacunación incompleto fue el predominante (65%) frente al completo, el cual alcanzó solamente el 35% (Figuras 4 y 5).

Figura 4. Estado de vacunación antineumocócica por años

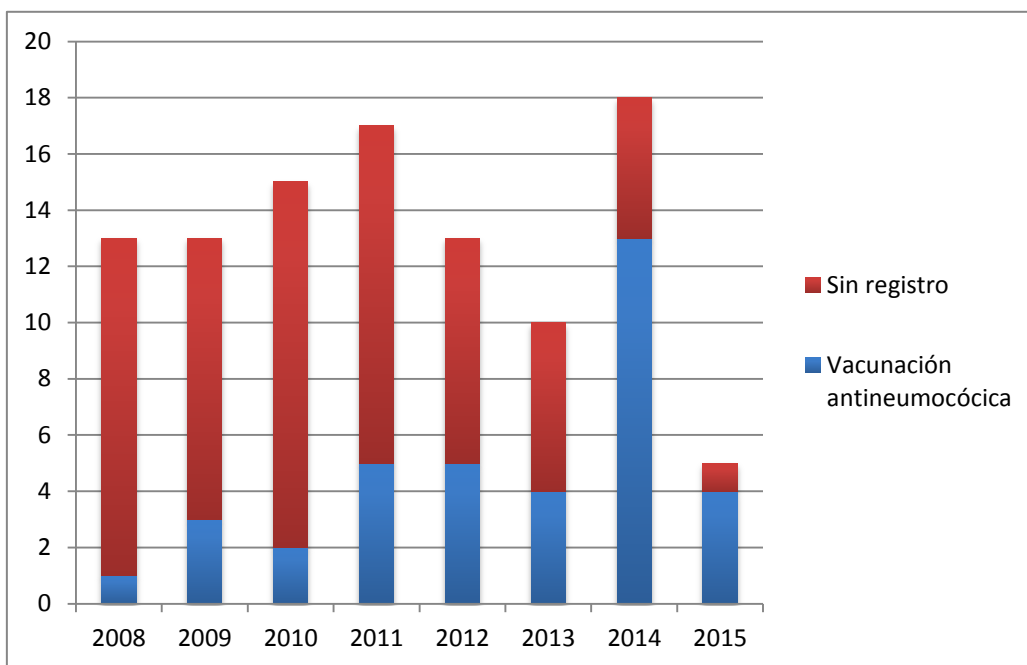
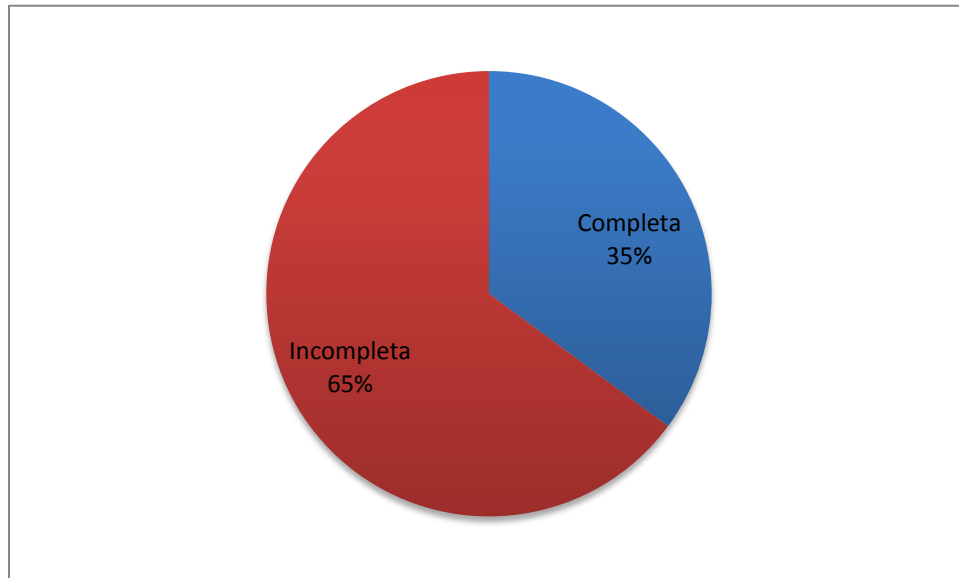


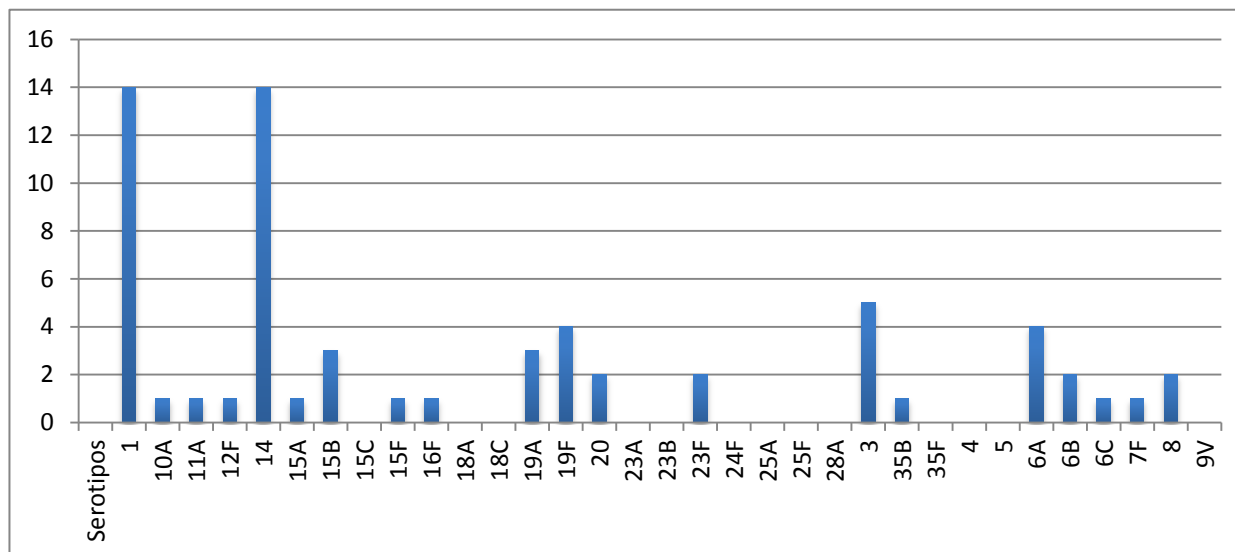
Figura 5. Estado de vacunación

Se pudo identificar que los serotipos 1, 14, 15B 19A, 19F, 3 y 6A, fueron los predominantemente aislados. Los serotipos 4, 5, 9V y 18C incluidos en las vacunas disponibles actualmente no son cepas circulantes en los pacientes que fueron estudiados. En la Tabla 5. se relacionan el número de aislamientos por año y los serotipos a los cuales corresponde cada uno de ellos y en la Figura 6. se presentan las relaciones entre estos serotipos. Se observan resaltados los serotipos cubiertos según el tipo de vacuna.

Tabla 5. Serotipos y la relación de aislamientos por año (Se encuentran resaltados los serotipos incluidos en las vacunas disponibles en la actualidad)

Serotipos	AÑO								TOTAL
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
1			1	6	4	1	2		14
10A						1			1
11A							1		1
12F		1							1
14	1	1	4	1	2		3	2	14
15A								1	1
15B				1	1		1		3
15C									
15F					1				1
16F							1		1
18A									
18C									
19A		1			1			1	3
19F		1			1		2		4
20						1	1		2
23A									
23B									
23F		1				1			2
24F									
25A									
25F									
28A									
3				1	1	1	2		5
35B			1						1
35F									
4									
5									
6A			1	1			2		4
6B				1			1		2
6C								1	1
7F			1						1
8							2		2
9V									
TOTAL	1	5	8	11*	11	5*	18	5	64

	Serotipos incluidos en PCV7
	Serotipos incluidos en PCV10
	Serotipos incluidos en PCV13

Figura 6. Relación de serotipos de los aislamientos obtenidos

A 11 (29,7%) de los 37 pacientes a quienes se les corroboró el estado de vacunación, se les confirmó fallo vacunal, una vez que se comprobó que los serotipos aislados estaban incluidos en su esquema de vacunación. De los 11 pacientes, 2 (18,2%) fueron vacunados con la vacuna heptavalente y los otros 9 (81,8%) con la decavalente. En la Figura 7. se relacionan el número de fallos vacunales con el estado de vacunación de dichos pacientes y el tipo de vacuna recibida. Se observó que los serotipos relacionados con los fallos vacunales fueron el 14 (54,5%), el 1 (18,1%) y el serotipo 19F (27,3%), como se observa en la Figura 8.

Figura 7. Relación de los fallos vacunales con el tipo de vacuna aplicada y el estado del esquema de vacunación

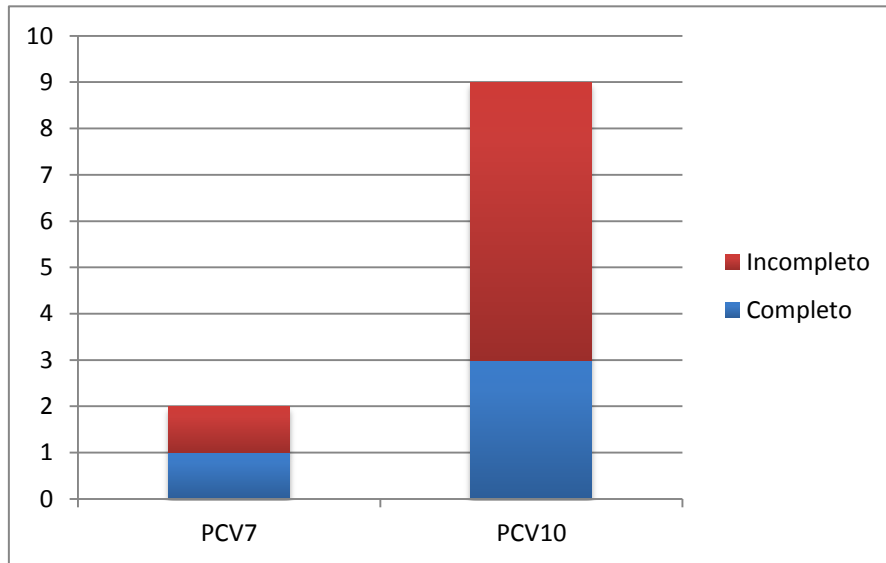
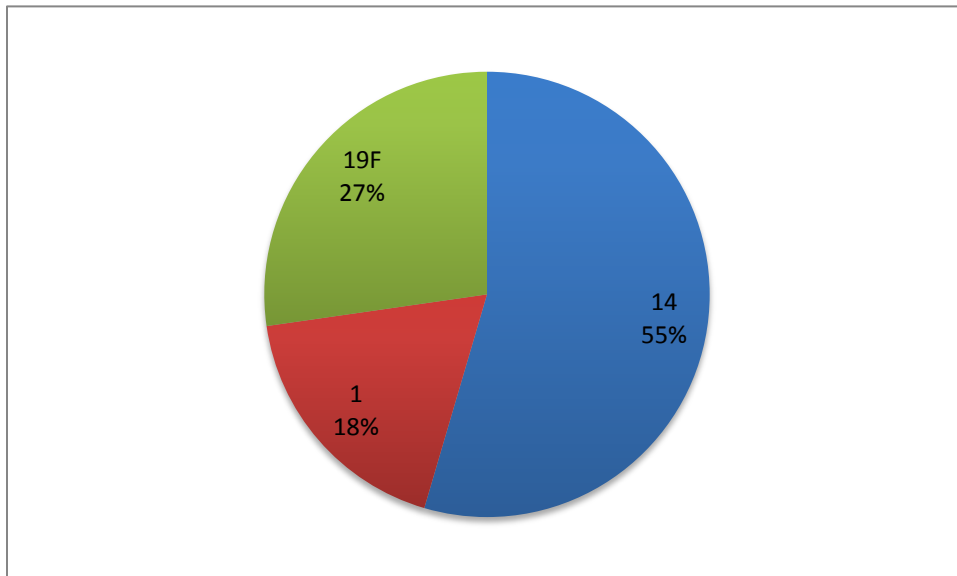
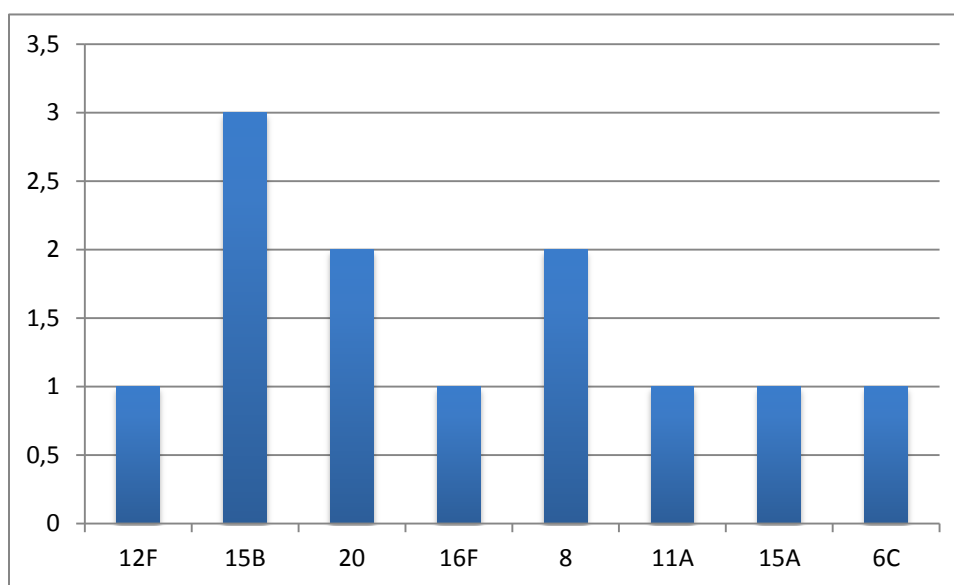


Figura 8. Serotipos vacunales relacionados con fallo vacunal y su proporción



Se identificaron serotipos no vacunales relacionados con enfermedad invasiva en 19 casos de los pacientes a quienes se les administró por lo menos una dosis de vacuna contra neumococo, correspondiendo al 12F, 15B, 20, 16F, 8, 11A, 15A y 6C, 1 (estos pacientes recibieron la heptavalente que no cubre dichos serotipos), 3 y 19A (estos pacientes recibieron la decavalente, que no cubre dichos serotipos). En la Figura 9. se puede observar la tendencia de dichos aislamientos.

Figura 9. Aislamientos de serotipos no vacunales relacionados con enfermedad invasiva en pacientes con vacuna antineumocócica.



En la Tabla 7. se realiza una relación de los serotipos identificados en las neumonías, bacteremias y meningitis diagnosticadas; se encontraron como serotipos predominantes para los casos de neumonía el 1, 14, 19A, 19F y 3; las cepas relacionadas con meningitis en los pacientes analizados fueron 3, 6B, 10A, 15F y 35B.

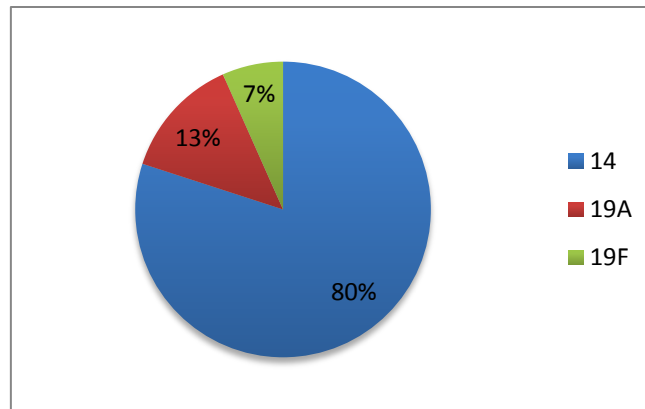
Tabla 7. Relación de diagnósticos de enfermedad invasiva y los serotipos aislados en cada uno de ellos

NEUMONÍA NEUMOCÓCICA		BACTEREMIA NEUMOCOCICA		MENINGITIS NEUMOCOCOCICA	
SEROTIPO	NÚMERO DE CASOS	SEROTIPO	NUMERO DE CASOS	SEROTIPO	NUMERO DE CAOS
1	13	6A	2	35B	1
14	12	14	2	6B	1
19A	3	19F	1	3	1
19F	3	23F	1	15F	1
3	3	1	1	10A	1
15B	2	3	1		
8	2	15B	1		
20	2	16F	1		
6A	2				
23F	1				
12F	1				
6B	1				
7F	1				
11A	1				
15A	1				
6C	1				

Se realizó una división de las comorbilidades para su evaluación global y según grupos etarios. Se encontró que en la población de menores de 2 años, predominó la ausencia de comorbilidades (71.7% de dicho grupo etario), y entre las que fueron observadas se listan la neumopatía (6.52%), la prematuridad (4.34%) y el antecedente de patología oncológica (4.34%). En el grupo de 2 a 5 años se observó una ausencia de comorbilidad en el 56% de los aislamientos, siendo la patología oncológica (15%) y la neumopatía crónica (15%) las comorbilidades más frecuentes. Se encontró en el grupo de mayores de 5 años, que la mayoría presentaba alguna comorbilidad como probable factor predisponente en el desarrollo de la enfermedad invasiva; se documentó que la patología oncológica fue la más frecuente (17%), seguida por la neumopatía crónica (13%) y la presencia de lupus eritematoso sistémico (13%); se encontró en dos pacientes (8.3%) algún factor neurológico asociado al cuadro (trauma craneoencefálico y encefalocele esfenoidal).

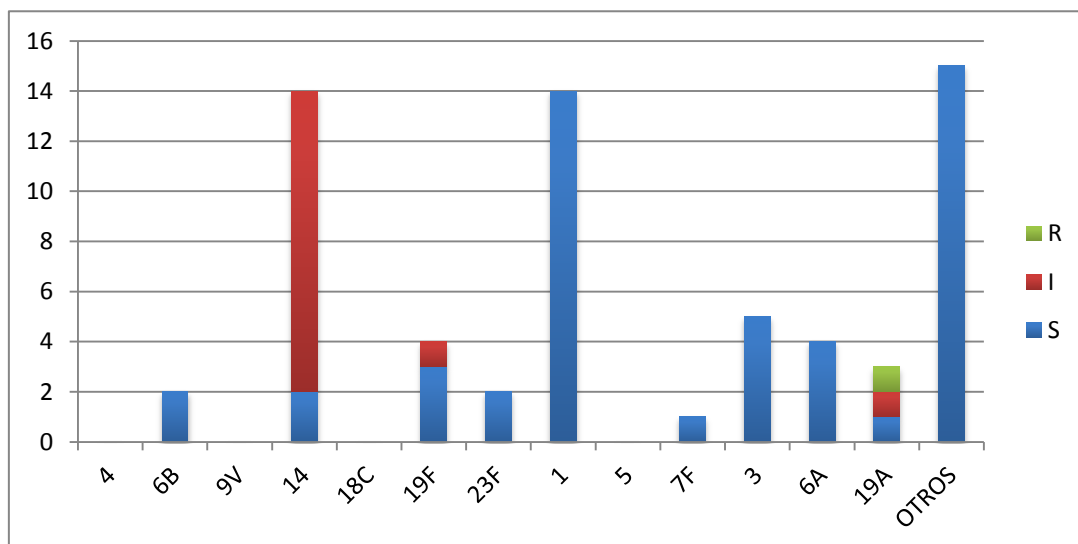
De las cepas resistentes se obtuvieron datos de serotipos de 15 aislamientos encontrando que dicha resistencia estuvo más relacionada con los serotipos 14, 19A y 19F. En la Figura 10. se analizan los porcentajes de resistencia de estos serotipos.

Figura 10. Serotipos relacionados con resistencia a la penicilina y proporción.



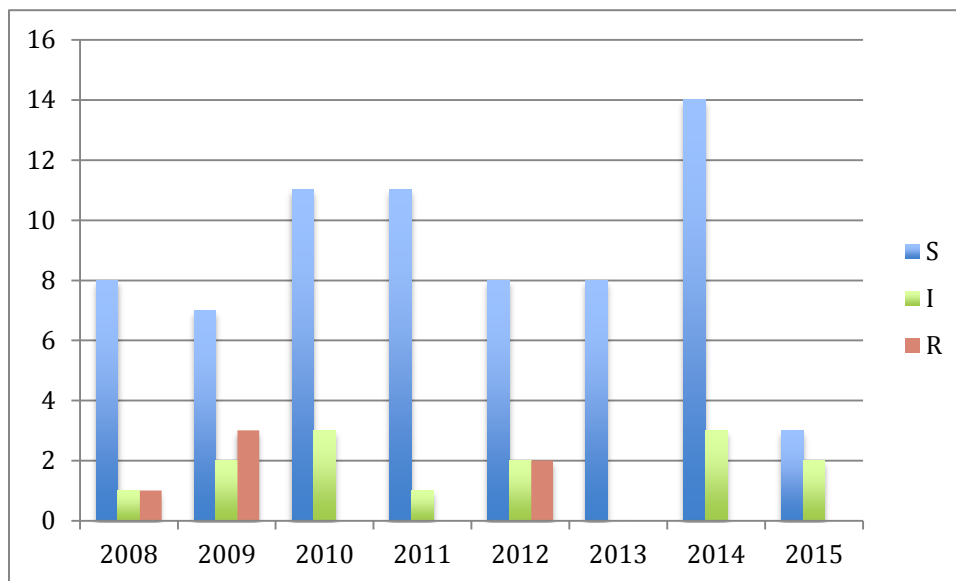
En la Figura 11. se observan los serotipos vacunales y la proporción de la resistencia a penicilina, se observa que la mayor resistencia se encuentra relacionada con los serotipos vacunales, mientras en nuestros resultados ningún serotipo no vacunal se encontró resistencia a la penicilina.

Figura 11. Serotipos vacunales y la relación con resistencia a penicilina.



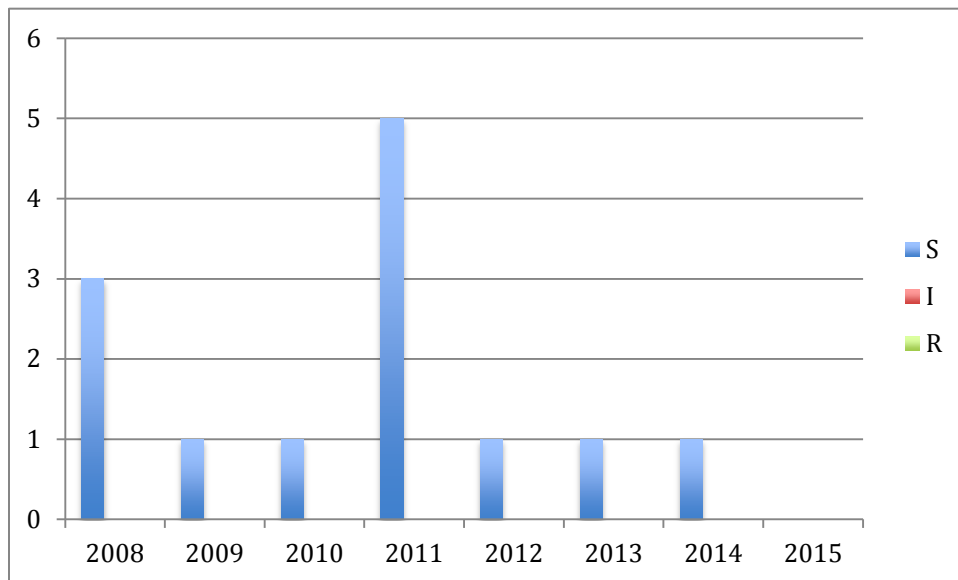
Se realizó un análisis de las cepas meningéas y no meningéas relacionándolas con la resistencia a la penicilina encontrando que de las cepas no meningéas (90 aislamientos) el 77.7% (70 aislamientos) fue sensible, mientras el 15.6% (14 aislamientos) fue intermedio y el 6.7% (6 aislamientos) fueron resistentes a penicilina. Se analizó de igual forma esta tendencia a través del tiempo, haciendo la diferenciación por años, encontrando que en los últimos dos años no se observaron cepas resistentes predominando la sensibilidad a este antibiótico. Es preciso aclarar que de estas cepas resistentes, por tratarse de aislamientos en la fase retrospectiva cuyo antibiograma era realizado con disco de oxacilina, no hay reporte de MIC disponible para su análisis, solo el reporte que las cataloga como resistentes. En la Figura 12. se observa la sensibilidad a penicilina a través de los años del estudio. (2008-2015)

Figura 12. Sensibilidad del neumococo a la penicilina en cepas no meningéas



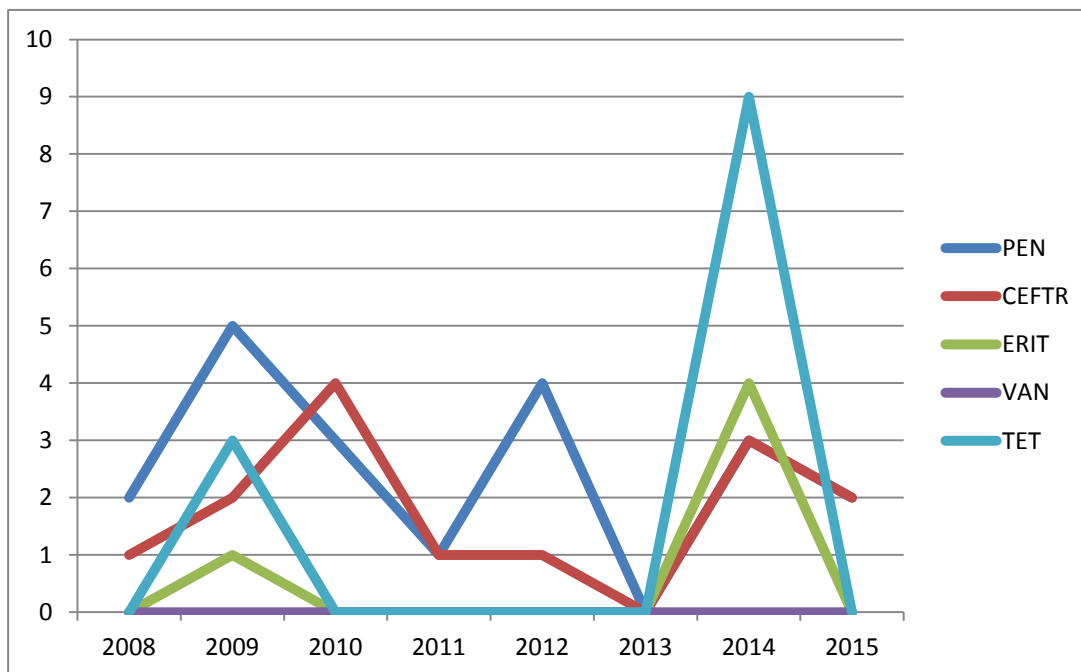
De igual forma se realizó un análisis de las cepas meníngeas, encontrando 14 aislamientos, de los cuales el 100% fue sensible. En la Figura 13. se observa la sensibilidad de las cepas meníngeas por año.

Figura 13. Sensibilidad del neumococo a la penicilina en cepas meníngeas



De los antibiogramas evaluados, se analizó la tendencia de la resistencia a lo largo de los años a los antibióticos penicilina, ceftriaxona, eritromicina, vancomicina y tetraciclina. Se encontró que en la muestra en los últimos tres años ha aumentado la resistencia a principalmente a tetraciclina seguido de eritromicina y ceftriaxona. En la Figura 14. se observa la tendencia anual de resistencia a los antibióticos descritos.

Figura 14. Tendencia anual de la resistencia antibiotica de cepas no meníngeas de neumococo.



Globalmente se registró una mortalidad del 11.53% de los casos (12 pacientes). De los aislamientos pudieron ser tipificados 5, cuyos serotipos correspondieron al 3, 6A, 11A, 35B y 23 F.

6. Discusión

En este estudio se analizaron los casos de un total de 104 pacientes del Hospital de La Misericordia. Se observó que en la población se vieron comprometidos niños desde el período neonatal hasta la edad de 17 años. El grupo en el que se encontró una carga de enfermedad mayor fue en el correspondiente a los menores de dos años, y una menor en el grupo de pacientes de 5 años de edad. Se encontraron predominantemente los serotipos 1, 14, 15B, 19A, 19F, 3 y 6A, lo cual es consistente con lo descrito sobre los serotipos predominantemente aislados según los estudios publicados en Latinoamérica (11, 26, 29).

Se pudo apreciar un número relativamente constante de aislamientos obtenidos por año, sin embargo, como hallazgo positivo, se ha aumentado el porcentaje de aislamientos en los cuales se ha caracterizado el serotipo correspondiente, ya que se posibilita un análisis más confiable de los datos obtenidos. Hasta el año 2007 los aislamientos de neumococo eran enviados directamente por el hospital al Instituto Nacional de Salud; a partir de ese mismo año, por cambios en la administración distrital, no se autorizaba el traslado de estas muestras directamente de los hospitales privados al Instituto, sino que eran remitidos a la Secretaría de Salud y de allí posteriormente al INS; A partir del año 2010 el proceso mejoro y desde el 2013, dada la vigilancia activa realizada para el presente estudio, se logro incrementar el porcentaje de cepas serotipificadas. Se destaca la importancia acerca la vigilancia epidemiológica activa, dado que la implementación de medidas para la identificación de los casos, la recolección de los datos y el seguimiento de los mismos ha permitido que se obtengan registros más confiables y cada vez más fieles que en años previos.

Haciendo una diferenciación por año, se apreció que a pesar de que el número de diagnósticos de enfermedad invasiva resultó ser relativamente constante, se ha ido observando una disminución de los aislamientos relacionados con bacteremia y meningitis y un aumento de los relacionados con el diagnóstico de neumonía neumocócica Cabe anotar que el análisis de los casos se realizó hasta junio de 2015, para no tener la sensación errada de disminución de diagnósticos totales en este año.

Durante la recolección de los datos de vacunación, se observaron dificultades para la obtención de la información. En general, a partir de las historias clínicas de los aislamientos correspondientes que fueron revisadas, no se apreciaba un adecuado registro del estado de vacunación de los pacientes, dado que en los antecedentes se registran en relación con el mismo términos como “completo”, sin especificar a la fecha si se había administrado la vacunación antineumocócica, el número de dosis y el tipo de vacuna aplicada. En la mayoría de dichos registros además se encontró que se reporta la ausencia del carné en físico dado que no fue aportado por el familiar al momento del ingreso, por lo que muchos de estos pacientes que en realidad pudieron tener por lo menos una dosis de vacunación, por ausencia de estos datos no fueron registrados como se hubiese querido y por consiguiente en nuestros resultados no fueron tomados en cuenta por la no fidelidad de esta información. Se agrega que durante diferentes períodos del análisis del estudio se realizó una búsqueda de los pacientes sin registro adecuado de vacunación en el aplicativo virtual del registro de la Secretaría de Salud de Bogotá donde se hallan las dosis de vacunación aplicadas a la población del distrito. Infortunadamente tampoco se encontró que la información brindada por la Secretaría de Salud fuese completamente fiel dado que muchos pacientes no aparecen registrados en el sistema y los que lo están, pueden tener datos insuficientes, aunque cabe notar que se ha observado una mejoría en la calidad de la información registrada.

Se identificó que algunos pacientes vacunados desarrollaron enfermedad neumocócica invasiva por serotipos incluidos en la vacunación administrada, lo que se correlacionó con presentación de casos de fallo vacunal, correspondiendo a un 29.7% de los pacientes que recibieron por lo menos una dosis de la vacunación. Se apreciaron tres serotipos (14, 1 y 19F) en relación con los fallos vacunales descritos. Se tuvo presente que cuatro (36%) de los once pacientes cursaron con patología oncológica hematológica: Dos con leucemia linfocítica aguda, uno con síndrome mielodisplásico y otro con histiocitosis de células de Langerhans.

Según estos hallazgos es importante considerar que al comparar los esquemas de las vacunas conjugadas en aspectos como inmunogenicidad, protección frente a la enfermedad neumocócica invasiva, estado de portador, la literatura ha identificado pocas diferencias entre los de 3 y 4 dosis, sugiriendo que todos son altamente efectivos,

comparados con la no vacunación (en cuanto a enfermedad invasiva relacionada con los serotipos asociados a las vacunas la efectividad llega a ser del 76-100%). Se ha apreciado que las diferencias existentes son probablemente relevantes temprano en el curso de un programa de vacunación; una vez la cobertura es suficiente para inducir efectos de grupo o de rebaño, se considera que probablemente estas diferencias serían minimizadas. Aunque cualquier individuo puede desarrollar una infección neumocócica, claramente más a menudo la enfermedad afecta a los infantes vulnerables, aquellos con condiciones que debilitan su sistema inmunológico, algunos por ejemplo, podrían tener una reactividad humoral anormal, disfunción en sus células B de memoria, con una consecuente respuesta vacunal inferior. Las vacunas conjugadas han demostrado que proveen protección para los individuos con enfermedades crónicas como grupo especial, sin embargo alguna evidencia sugiere que pueden ser en cierta medida menos efectivas en estos pacientes que en niños sanos. Con todo esto, sigue siendo claro eso sí el beneficio de la vacunación en grupos de alto riesgo (46, 47).

Es importante destacar que se encontraron serotipos no vacunales productores de enfermedad invasiva en pacientes con por lo menos una dosis de vacuna antineumocócica. La importancia de este hallazgo radica en que estos datos arrojados pueden indicar la implementación de una vacunación que incluya los otros serotipos que circulan y que no se encuentran cubiertos por la vacuna decavalente actualmente disponible en nuestro medio, considerando por ejemplo los serotipos 3, 6A y 19A, presentes en la tridecavalente e identificados en este estudio como entre unos de los más frecuentes.

Se pudo reconocer que algunos serotipos incluidos en las vacunas actuales (4, 5, 9V y 18C) no fueron identificados en los aislamientos de la institución en ninguno de los años estudiados, lo que podría sugerir que no son cepas con importante circulación en nuestro medio y/o que resultan ser eficazmente cubiertas por las vacunas actuales.

Si bien la Fundación Hospital de La Misericordia tiene una población especial de pacientes por ser un centro de referencia en oncología, podemos observar a partir de los datos analizados que el antecedente de patologías oncológicas es un factor de riesgo importante en el desarrollo de la enfermedad invasiva. Se encontró además que el antecedente de lupus eritematoso sistémico tuvo una representación importante en el grupo de edad de los mayores de 5 años.

Se resalta la importancia del cálculo de las tasas de enfermedad encontradas en el presente trabajo, en las cuales se observa relación con las tasas encontradas en los estudios realizados en Latinoamérica, lo cual nos permite contar con datos para el posterior análisis de los aislamientos futuros en nuestro medio (43).

En cuanto a lo analizado en relación con la resistencia a la penicilina se encontró que el porcentaje global de resistencia fue de un 19.2%, y de los serotipos que se pudieron reconocer como implicados, los más relacionados fueron el 14, el 19A y el 19F, lo cual se correlaciona con lo que han reportado otros estudios (3,5,31,34). No se identificaron cepas resistentes a vancomicina, como hasta el momento igualmente se ha reportado en la literatura (1,5,7,11,13,14, 29-31).

.

Conclusiones y recomendaciones

1. La enfermedad invasiva por neumococo en nuestro medio tiene una frecuencia importante en la población infantil, es una enfermedad potencialmente prevenible, por lo que los esfuerzos en pro de categorizar la enfermedad e identificar los puntos sobre los que se puede incidir a manera de prevención son claves para obtener un impacto positivo en la incidencia de la misma, disminuyendo a largo plazo tanto la carga de enfermedad así como la mortalidad y las potenciales secuelas que la enfermedad invasiva puede dejar.
2. La vigilancia y la generación de información confiable frente a la detección de los serotipos emergentes, con el subsecuente desarrollo de vacunas acordes, idealmente para cada región, son puntos clave a tener presente en la prevención de las infecciones por neumococo en los diversos países y para la prevención y control de las enfermedades neumocócicas, lo que se constituiría en la toma de medidas adecuadas encaminadas a mejorar los aspectos relacionados con la salud pública. Asimismo es importante fortalecer los programas de vigilancia epidemiológica, lo que contribuya a reconocer con más aproximación la carga real de la enfermedad en nuestro país, que redunde en mejorar las estrategias de los programas de promoción y prevención.
3. Existe un subregistro en la información relacionada con la historia de inmunización de los pacientes. Con ello se reafirma la necesidad de impartir una adecuada educación a los padres frente a la adherencia al esquema de vacunación y lo importante que resulta ser el aporte del carné del niño en todo momento en que tenga contacto con el sistema de salud. En relación con el personal sanitario se debe aprender que el adecuado registro del estado de vacunación de los pacientes especificando fechas, dosis y tipo de vacunación, se traducen en un registro fiel en la historia clínica que puede tener impacto al momento de observar estos pacientes en retrospectiva, como fue nuestro caso. Por parte de la Secretaría de Salud de Bogotá cabe resaltar el esfuerzo realizado tratando de masificar el registro de la vacunación de la población distrital, sin embargo se presentan actualmente faltas en el registro adecuado de dicha información, que al ir mejorando pueden evitar sesgos de interpretación.
4. La vigilancia de los patrones de susceptibilidad a los antibióticos que presentan los neumococos aislados de los pacientes con enfermedad invasiva en una región

específica se constituye en una tarea importante para modificar el patrón de uso de los antimicrobianos. Ello sumado a la necesidad de un uso racional y medido de los antibióticos y al control de la automedicación, con énfasis especial en la población pediátrica, en la cual se registran importantes porcentajes de resistencia se constituyen en medidas necesarias tendientes a reducir la incidencia de neumococos resistentes.

Bibliografía

1. Tan TQ. Pediatric invasive pneumococcal disease in the United States in the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25:409-19.
2. Cillóniz C, Polverino Eva, Amaro R, Torres A. Invasive Pneumococcal Disease Today: Epidemiology, Treatment, and Prevention. *Clin Pulm Med.* 2012;19:191-8.
3. Lynch JP 3rd, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16:217-25.
4. Johnson HL, Deloria-Kanoll M, Levine OS, Stoszek SK, Freimanis Hance L, Reithinger R, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype Project. *PLOS Med.* 2010;7:1-13.
5. Leal AL, Castañeda E. Susceptibilidad a antimicrobianos en aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* invasor en Colombia. *Rev Panam Salud Publica.* 1999;5:157-63.
6. Castañeda E, Agudelo CI, De Antonio R, Rosselli D, Calderón C, Ortega-Barria E, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis, 1990-2010. *BMC Infect Dis.* 2012;12:1-13.
7. Gamboa L, Camou T, Hortal M, Castañeda E. Sireva-Vigía Working Group. Dissemination of *Streptococcus pneumoniae* Clone Colombia(5)-19 in Latin America. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3942-50.
8. Gabastou JM, Agudelo CI, Brandileone MC, Castañeda E, de Lemos AP, Di Fabio JL. Grupo de Laboratorio de SIREVA II. Caracterización de aislamientos invasivos de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis* en América Latina y el Caribe: SIREVA II, 2000-2005. *Rev Panam Salud Publica.* 2008;24:1-15.
9. Di Fabio JL, Castañeda E, Agudelo CI, De La Hoz F, Hortal M, Camou T, et al. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva-Vigía Group, 1993 to 1999. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:959-67.

10. Bauer T, Ewig S, Marcos MA, Schultze-Werninghaus G, Torres A. Streptococcus pneumoniae in community-acquired pneumonia. How important is drug resistance? *Med Clin North Am.* 2001;85:1367-79.
11. Parra EL, Ramos V, Sanabria O, Moreno J. Serotype and genotype distribution among invasive Streptococcus pneumoniae isolates in Colombia, 2005-2010. *PLOS One.* 2014;9:1-7.
12. Dobay O, Rozgonyi F, Amyes SGB. Virulence factors, antibiotic resistance mechanisms and the prevalence of resistance worldwide in Streptococcus pneumoniae. *Rev Med Microbiol.* 2004;15:27-39.
13. McGee L, McDougal L, Zhou J, Spratt BG, Tenover FC, George R. Nomenclature of major antimicrobial-resistant clones of Streptococcus pneumoniae defined by the pneumococcal molecular epidemiology network. *J Clin Microbiol.* 2001;39:2565-71.
14. Agudelo CI, Moreno J, Sanabria OM, Ovalle MV, Di Fabio JL, Casteñeda E, et al. Streptococcus pneumoniae: evolución de los serotipos y los patrones de susceptibilidad antimicrobiana en aislamientos invasores en 11 años de vigilancia en Colombia (1994-2004). *Biomedica.* 2006;26:234-49.
15. O'Brien KL, Nohynek H. Report from a WHO Working Group: standard method for detecting upper respiratory carriage of Streptococcus pneumoniae. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:133-40.
16. Obaro S, Adegbola R. The pneumococcus: carriage, disease and conjugate vaccines. *J Med Microbiol.* 2002;51:98-104.
17. Greenberg D, Givon-Lavi N, Sharf AZ, Vardy D, Dagan R. The association between antibiotic use in the community and nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae in Bedouin children. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:776-82.
18. Parra EL, De La Hoz F, Díaz PL, Sanabria O, Realpe ME, Moreno J. Changes in Streptococcus pneumoniae serotype distribution in invasive disease and nasopharyngeal carriage after the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Bogotá, Colombia. *Vaccine.* 2013;31:4033-8.
19. Myers C, Gervaix A. Streptococcus pneumoniae bacteraemia in children. *Int J Antimicrob –Agents.* 2007;30:S24-8.
20. Marriott HM, Dockrell DH. Streptococcus pneumoniae: the role of apoptosis in host defense and pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006;38:1848-54.

21. Mitchel TJ. Virulence factors and the pathogenesis of disease caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Res Microbiol*. 2000;151:413-9.
22. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:83-93.
23. Mehr S, Wood N. *Streptococcus pneumoniae*—a review of carriage, infection, serotype replacement and vaccination. *Paediatr Respir Rev*. 2012;13:258-64.
24. Musher, DM. Pneumococcal vaccine—direct and indirect (“herd”) effects. *N Engl J Med*. 2006;354:1522-4.
25. Hortal M, Camou T. Epidemiología molecular de *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Chil Infect*. 2001;18:S22-5.
26. Ruvinsky RO. *Streptococcus pneumoniae*: Epidemiología y resistencia a antimicrobianos de las enfermedades invasoras en Latinoamérica. *Rev Chil Infect*. 2001;18:10-4.
27. Torres C, Cercenado E. Lectura interpretada del antibiograma de cocos gram positivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:541-53.
28. Camargos P, Fischer GB, Mocelin H, Dias C, Ruvinsky R. Penicillin resistance and serotyping of *Streptococcus pneumoniae* in Latin America. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7:209-14.
29. Firacative C, Moreno J, Rosales P, Maldonado A, Sánchez J, Pesantes C, et al. Circulation of *Streptococcus pneumoniae* clone Colombia 5 ST289 in nine Latin American countries. 2009;25:337-43.
30. Benavides JA, Ovalle OO, Salvador GR, Gray S, Isaacman D, Rodgers GL. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and Young children in Bogotá, Colombia. *Vaccine*. 2012;30:5886-92.
31. Agudelo CI, Castañada E, Corso A, Rugeira M, Brandileone MC, Brandao AP, et al. Resistencia a antibióticos no betalactámicos de aislamientos invasores de *Streptococcus pneumoniae* en niños latinoamericanos. SIREVA II, 2000-2005. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;25:305-13.
32. Ciapponi A, Elorriaga N, Rojas JI, Romano M, Martí SG, Bardach A, et al. Epidemiology of pediatric pneumococcal meningitis and bacteremia in Latin America and the Caribbean. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:971-8.

33. Lovgren M, Talbot JA, Brandileone MC, Casagrande ST, Agudelo CI, Castañeda E, et al. Evolution of an international external quality assurance model to support laboratory investigation of *Streptococcus pneumoniae*, developed for the SIREVA Project in Latin America, from 1993 to 2005. *J Clin Microbiol.* 2007;45:3184-90.
34. Castañeda E, Agudelo CI, Regueira M, Corso A, Brandileone MC, Brandao AP, et al. Laboratory-based surveillance of *Streptococcus pneumoniae* invasive disease in children in 10 Latin American countries: a SIREVA II Project, 2000-2005. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:e265-70.
35. Ríos AM, de la Hoz F, Leal AL, Castillo O, Castañeda E. Impacto de la resistencia a antimicrobianos y de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en la mortalidad de niños menores de 5 años con enfermedad invasora. *Rev Panam Salud Publica.* 1999;5:69-76.
36. Moreno J, Phandanouvong V, Castañeda E. Vigilancia molecular de aislamientos invasores de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina en niños colombianos menores de 5 años. *Biomedica.* 2004;24:296-301.
37. Acin.org. Disponible en:
http://www.acin.org/acin/new/images/Tendencia_de_S_Pneumoniae_en_menores_de_5_anos%20_1994_2014.pdf
38. Feldman C, Anderson R. Recent advances in our understanding of *Streptococcus pneumoniae* infection. *F1000Prime Rep.* 2014;6:1-10.
39. Valenzuela MT, O'Loughlin R, De La Hoz F, Gomez E, Constenla D, Sinha A, et al. The burden of pneumococcal disease among Latin American and Caribbean children: review of the evidence. *Rev Panam Salud Publica.* 2009;25:270-9.
40. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med.* 2006;354:1455-63.
41. Sinha A, Constenla D, Valencia JE, O'Loughlin R, Gomez E, de la Hoz F, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Latin America and the Caribbean: a regional analysis. *Rev Panam Salud Publica.* 2008;24:304-13.
42. Makwana N, Riordan FA. Bacterial meningitis: the impact of vaccination. *CNS Drugs.* 2007;21:355-66.

-
43. Pírez MC, Algorta G, Chamorro F, Romero C, Varela A, Cedres A, et al. Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in a Pediatric Referral Hospital in Uruguay. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:753-9.
 44. Becker-Dreps S, Amaya E, Liu L, Moreno G, Rocha J, Briceño R, et al. Changes in childhood pneumonia and infant mortality rates following introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Nicaragua. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:637-42.
 45. Andrade AL, Arguedas A, Benavides J, Minamisava R, de Brandileone MC, Soley C, et al. Bacteriology of community-acquired invasive disease found in a multicountry prospective, population-based, epidemiological surveillance for *Pneumococcus* in children in Latin America. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:1312-4.
 46. Whitney CG, Goldblatt D, O'Brien KL. Dosing schedules for pneumococcal conjugate vaccine: considerations for policy makers. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:S172-81.
 47. Rives Ferreiro MT, Menéndez Suso JJ, Calderón Llopis B, De José Gómez MI, Alvarado Ortega F, Ruza Tarrío FJ. Fallo de la vacuna antineumocócica conjugada en un niño VIH positivo. A propósito de un caso. *An Pediatr (Barc).* 2008;69(1):59-62.