



CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**SEROTIPOS Y CARACTERÍSTICAS PREVALENTES DE LAS
INFECCIONES POR *Streptococcus pneumoniae* EN EL
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO DE
AGUASCALIENTES, MÉXICO**

TESIS PRESENTADA POR

Diana Eugenia Perales Martínez

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

ASESOR (ES)

**Dr. Francisco Márquez Díaz
Dr. Alejandro Rosas Cabral**

Aguascalientes, Ags., 7 de enero de 2013



**PROGRESO
para
todos**

GOBIERNO DE AGUASCALIENTES

AUTORIZACIONES DE PROYECTO DE TESIS

DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN SEVILLA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA

DRA. GABRIELA RAMIREZ MORALES
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

DR. HUGO PEREZ CANO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA



SUBCOMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

DRA. DIANA EUGENIA PERALES MARTÍNEZ
M.R. III DE MEDICINA INTERNA
P R E S E N T E .

Estimada Dra. Perales Martínez:

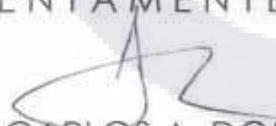
En cumplimiento de las buenas prácticas clínicas y la legislación mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Subcomité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su sesión del día 04 de Junio del 2012, **revisó y decidió aprobar** para que se lleve a cabo en este hospital el proyecto de tesis requisito para titulación de la Especialidad de Medicina Interna, titulado:

"SEROTIPOS Y CARACTERÍSTICAS PREVALENTES EN LAS INFECCIONES POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO DE AGUASCALIENTES, MÉXICO"

Agradeceré se sirva enviar a este Subcomité, informes periódicos sobre el avance y reporte final una vez concluido.

Sin otro particular, me despido con un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E



DR. CARLOS A. DOMÍNGUEZ REYES
SECRETARIO TÉCNICO DEL SUBCOMITÉ DE
INVESTIGACIÓN DEL C.H.M.H.

c.c.p. DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN SEVILLA.- Jefe del Dpto.
Enseñanza e Inv.

DRA. GABRIELA RAMÍREZ MORALES.- Jefa del Departamento Medicina
Interna

DR. HUGO PÉREZ CANO.- Profesor Titular del Curso.

CADR/cjg*





Dr. Raúl Franco Díaz de León
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD
PRESENTE

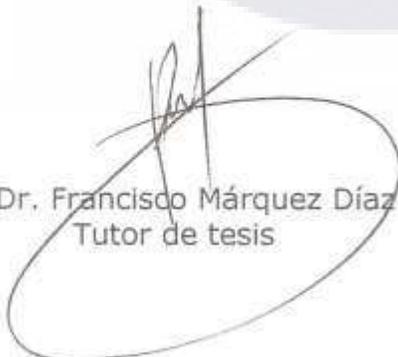
Por medio del presente como Tutor designado de la estudiante **DIANA EUGENIA PERALES MARTINEZ** con ID número 125579 quien realizó el trabajo de tesis titulado: **SEROTIPOS Y CARACTERÍSTICAS PREVALENTES DE LAS INFECCIONES POR *Streptococcus pneumoniae* EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO DE AGUASCALIENTES, MÉXICO**, y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia, me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que ella pueda proceder a imprimirla, y así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención de grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

"Se Lumen Proferre"

Aguascalientes, Ags., a 7 de enero de 2013



Dr. Francisco Márquez Díaz
Tutor de tesis



Dr. Alejandro Rosas Cabral
Tutor de tesis



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

DIANA EUGENIA PERALES MARTÍNEZ
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T E

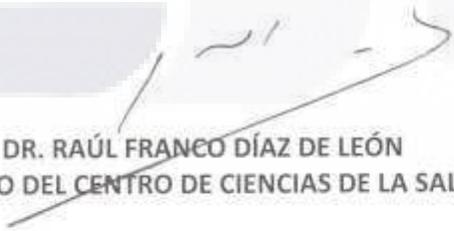
Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“SEROTIPOS Y CARACTERÍSTICAS PREVALENTES DE LAS INFECCIONES POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO DE AGUASCALIENTES, MÉXICO”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de;
Especialista en Medicina Interna

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., 9 de Enero de 2013.


DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo

Agradecimientos

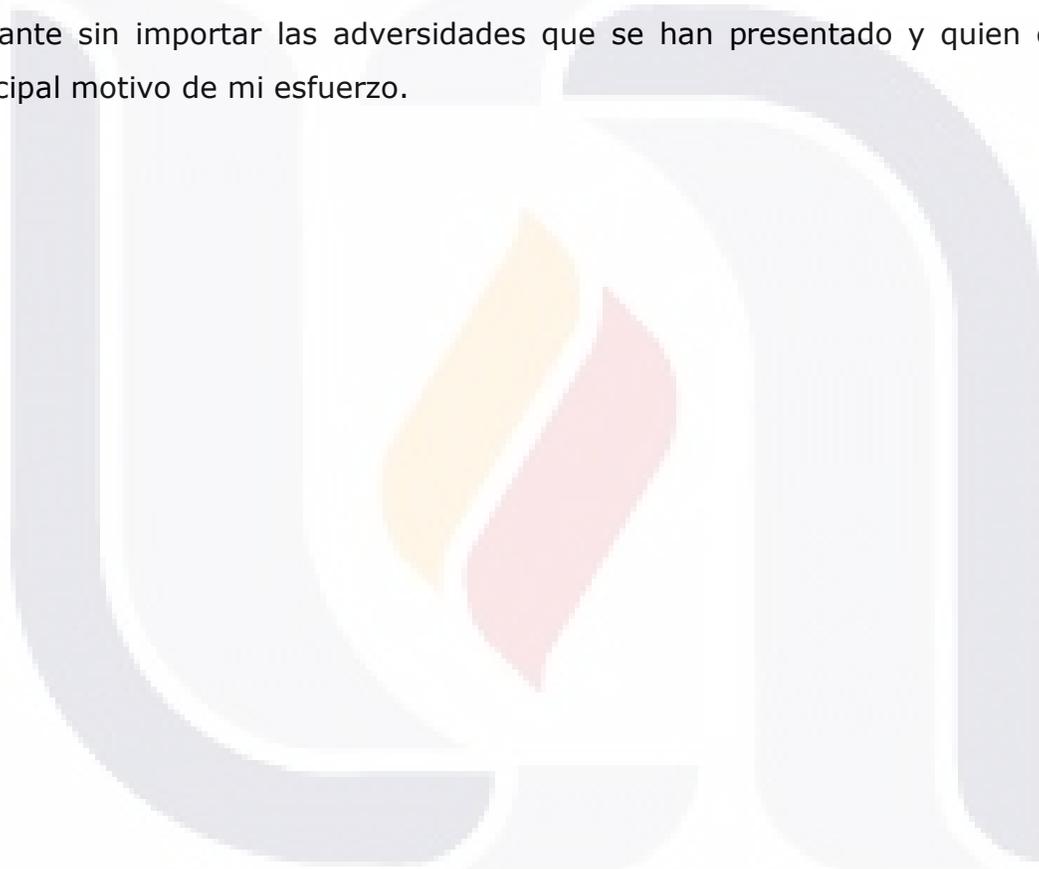
Quiero expresar mi gratitud y reconocimiento a los médicos adscritos al Departamento de Medicina Interna del Centenario Hospital Miguel Hidalgo quienes participaron activamente en la enseñanza de mi especialidad en Medicina Interna, principalmente a mis asesores de este proyecto de tesis, quienes han sido un apoyo permanente e incondicional en mi formación: Dr. Francisco Márquez Díaz y Dr. Alejandro Rosas Cabral, así como al personal del Instituto de Salud Pública que participó en la realización de este proyecto: Dra. Gabriela Echaniz Avilez, María Carnalla Barajas y Araceli Soto Noguérón.

Además un especial agradecimiento a aquellos médicos que fueron mi ejemplo: Dr. Salvador Bueno Valenzuela, Dr. Jorge A. Valdivia López y Dr. Gerónimo Aguayo Leytte; así como aquellos que fueron mi guía, me impulsaron y generaron en mí el gusto y el interés personal por desarrollar investigación: Dr. Alfredo Chew Wong y Dr. Mario A. Chávez López.

También agradezco a las instituciones: Universidad Autónoma de Aguascalientes y Centenario Hospital Miguel Hidalgo por autorizar mi participación en numerosos congresos y cursos, así como la realización de publicaciones y estancias formativas tanto en el interior del país como en el extranjero, ya que han sido experiencias invaluable que han influido importantemente en la decisión de mi formación futura como subespecialista.

Dedicatorias

Este proyecto de investigación, con el cual concluye esta importante etapa en mi formación, la especialidad de Medicina Interna, quiero dedicarlo al gran motor que me respalda: mi familia, ya que todo lo que he logrado hasta ahora lo debo a mis padres y a mi hermano, quienes siempre me han apoyado e impulsado en mi profesión y han formado lo que soy como persona, en especial a mi madre que es mi apoyo incondicional, quien me alienta a seguir adelante sin importar las adversidades que se han presentado y quien es el principal motivo de mi esfuerzo.



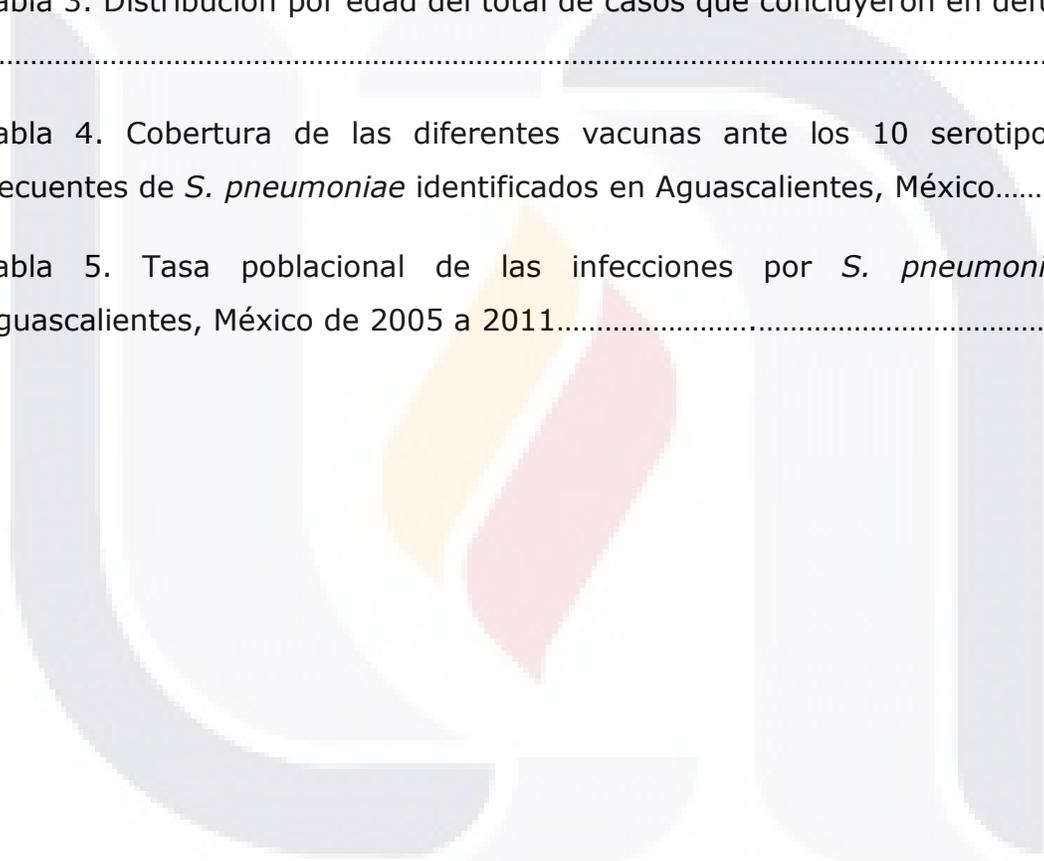
Índice General

Resumen en Español	4
Resumen en Inglés.....	6
Introducción	7
Planteamiento del problema y justificación del estudio	9
Objetivos	10
Materiales y Métodos	11
Criterios de Selección	12
Resultados	13
Discusión	24
Conclusión	29
Glosario	30
Bibliografía.....	31



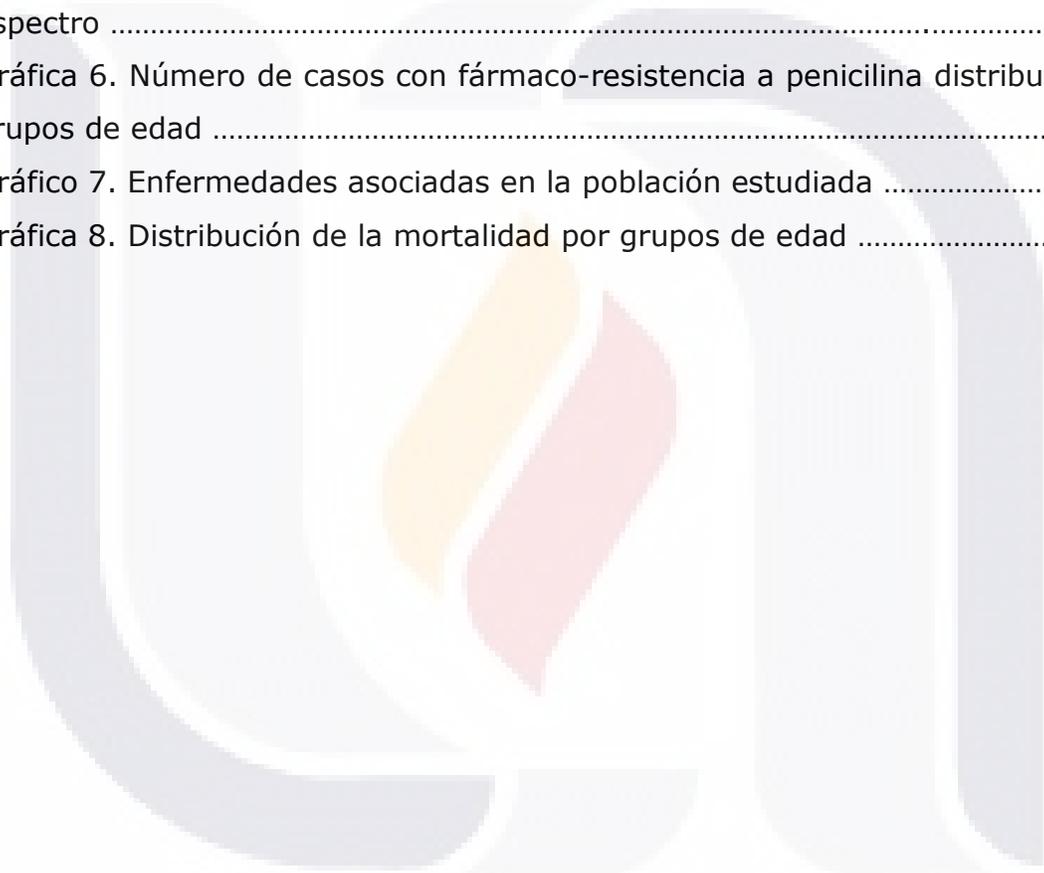
Índice de Tablas

Tabla 1. Distribución por edad de la población estudiada	14
Tabla 2. Distribución de los diez serotipos más frecuentes de <i>S. pneumoniae</i> en la población estudiada	18
Tabla 3. Distribución por edad del total de casos que concluyeron en defunción	22
Tabla 4. Cobertura de las diferentes vacunas ante los 10 serotipos más frecuentes de <i>S. pneumoniae</i> identificados en Aguascalientes, México.....	26
Tabla 5. Tasa poblacional de las infecciones por <i>S. pneumoniae</i> en Aguascalientes, México de 2005 a 2011.....	28



Índice de Gráficas

Gráfica 1. Distribución por sexo de la población estudiada	13
Gráfica 2. Distribución de la muestra por sitios de aislamiento	15
Gráfica 3. Distribución de la muestra por diagnósticos	16
Gráfica 4. Distribución de diagnósticos por grupos de edad	17
Gráfica 5. Porcentaje de casos con fármaco-resistencia a antibióticos de amplio espectro	19
Gráfica 6. Número de casos con fármaco-resistencia a penicilina distribuida por grupos de edad	20
Gráfico 7. Enfermedades asociadas en la población estudiada	21
Gráfica 8. Distribución de la mortalidad por grupos de edad	22



Resumen en Español

Introducción: Se han reportado múltiples variaciones epidemiológicas y geográficas de la agresividad y los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* a nivel mundial, esto hace necesario conocer las características epidemiológicas de las infecciones por este germen en nuestra región.

Objetivos: Determinar la distribución de los diversos serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, la fármaco-resistencia a antibióticos y la cobertura de las vacunas disponibles contra este germen en nuestra región.

Materiales y Métodos: Realizamos un estudio observacional, retrospectivo y transversal de enero 2005 a diciembre 2011, estudiamos todos los cultivos bacteriológicos positivos para aislamiento de *S. pneumoniae* en nuestra institución.

Resultados: De 174 cultivos positivos, identificamos el serotipo y su fármaco-resistencia en 148 muestras. Los serotipos prevalentes en nuestra población fueron el 3 (n=17, 11.48%), 23F (n=13, 8.78%), 19A (n=12, 8.1%), 6B y 14 (n=10, 6.75% cada uno). Observamos fármaco-resistencia a penicilina (39.86%), a cefotaxima (8.78%), a eritromicina (37.16%) y a trimetoprim-sulfametoxazol (72.97%). Ninguno de los aislamientos mostró fármaco-resistencia a vancomicina. Encontramos mayor prevalencia de infecciones por *Streptococcus pneumoniae* en el sexo masculino (n=89, 60.1%). Los adultos fueron el grupo más afectado con 75 casos (50.6%). La neumonía fue la presentación clínica más frecuentemente observada (n=92, 62.16%). La mortalidad fue de 14.18% (n=21) y en 44 pacientes (29.72%) se presentaron enfermedades asociadas. Ninguna vacuna disponible en México contra *Streptococcus pneumoniae* mostró cobertura completa; Prevenar-7® ofrece cobertura contra 4 serotipos, Pneumo-23® y Pulmovax® contra 8, y Prevenar-13® contra los 8 más frecuentes y 9 de los 10 principales serotipos en nuestra población; encontramos 15 cepas que no son cubiertas por dichas vacunas.

Conclusión: La distribución de los serotipos de *Streptococcus Pneumoniae* identificados en este estudio difiere de lo reportado en otras series y confirma que cada región tiene una prevalencia característica, que existe una elevada fármaco-resistencia y ninguna vacuna disponible ofrece protección completa para nuestra población.



Resumen en Inglés

Background: Multiple works have been reported epidemiological and geographical variations of aggressivity and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in the world.

Aim: To determine serotype distribution, antibiotic susceptibility, and the coverage of the available vaccines against *Streptococcus pneumoniae* in our region.

Methods: From January 2005 to December 2011, we studied all positive bacterial cultures by *Streptococcus pneumoniae* at our institution.

Results: We reported 174 positive cultures for *Streptococcus pneumoniae*, of that were identified serotype and drug resistance in 148 samples. Serotypes prevalent in our population were 3 (n = 17, 11.48%), 23F (n = 13, 8.78%), 19A (n = 12, 8.1%), 6B and 14 (n = 10, 6.75% each), Drug resistance were observed to penicillin 39.86%, cefotaxime 8.78%, erythromycin 37.16%, trimethoprim-sulfamethoxazole 72.97% and 0% to vancomycin. We observed higher prevalence of this infections in males (n = 89, 60.1%). Adults were most affected with 75 cases (50.6%). Mortality rate was 14.18% (n = 21), Pneumonia was the most common diagnosis (n = 92, 62.16%). The coverage of the different vaccines in our region against *S. pneumoniae* serotypes was: Prevenar7® protects against 4, Pneumo23® and Pulmovax® protects against 8, and Prevenar13® cover 9 of the top 10 most frequent serotypes in our sample, however 15 serotypes were not covered by these vaccines.

Conclusion: The distribution of *S. pneumoniae* serotypes reported in this study is different of other publications and suggested that, each region had a characteristic prevalence. Exist elevated drugs resistance in our region and the available vaccines not offer full coverage for our population.

Introducción

Las infecciones del tracto respiratorio inferior se reportaron como la tercera causa de muerte en el 2004 a nivel mundial, donde la mortalidad general condicionada por neumonía se encontró variable entre 30 y 70% y la mortalidad atribuible en el 50%.¹

Se considera al *Streptococcus pneumoniae* un patógeno altamente prevalente, causante de enfermedades con elevada morbilidad y mortalidad, principalmente por neumonía y bacteriemia.²

Cada vez se reportan con mayor frecuencia cepas de *S. pneumoniae* multi-resistentes, siendo estas aquellas en las que se demuestra fármaco-resistencia a tres o más clases diferentes de antimicrobianos, lo que constituye un importante problema epidemiológico, ya que hasta el 40% de las cepas identificadas, pertenecen a este grupo.³

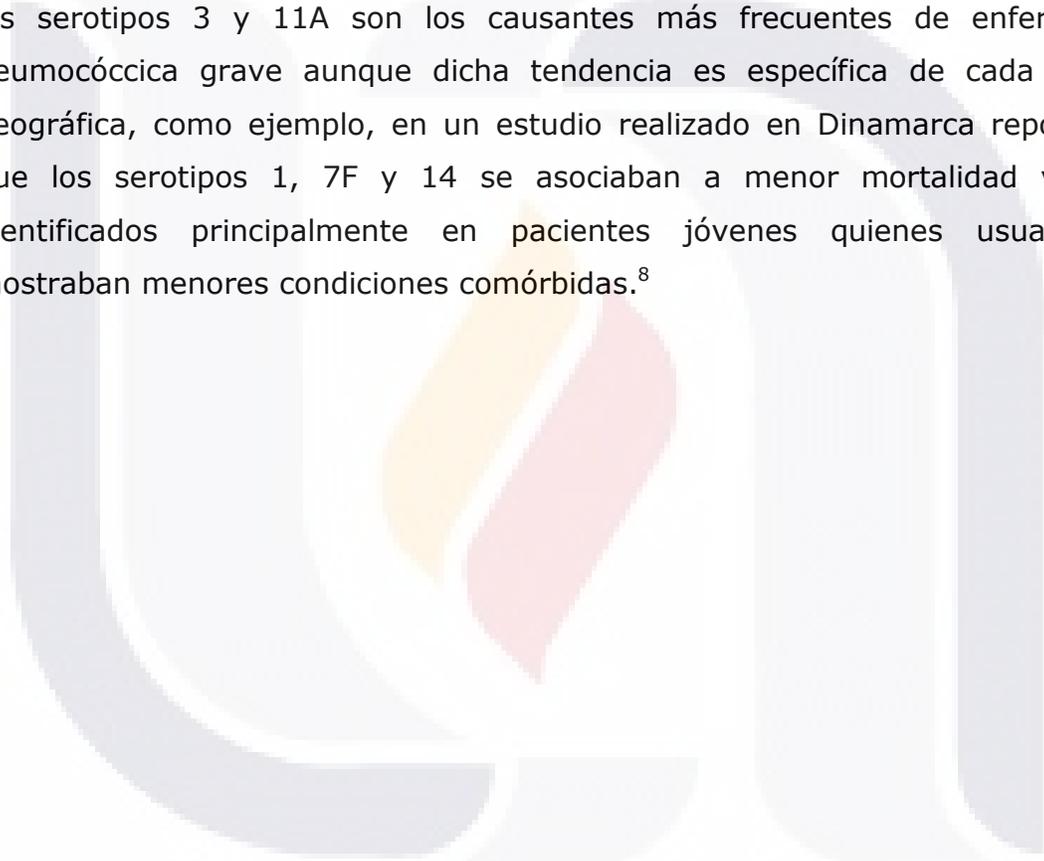
El impacto de las enfermedades condicionadas por *S. pneumoniae* es más común en grupos poblacionales de alto riesgo, considerando entre estos a los adultos mayores, pacientes que padecen enfermedades crónico-degenerativas o algún tipo de inmunosupresión, así como todos los grupos pediátricos.⁴

El *Streptococcus pneumoniae* coloniza entre el 5 y el 15% de los adultos y es responsable del 25 a 50% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad en este grupo de edad, considerándose este sitio de infección como la presentación clínica más común; además se considera la principal causa de muerte prevenible por vacunación en niños menores de 5 años⁵. Identificando a este microorganismo como la principal causa de neumonía, sepsis y meningitis en el mundo.⁶

Actualmente se encuentran disponibles en México, tres diferentes tipos de vacunas contra *Streptococcus pneumoniae*; la heptavalente de polisacáridos, la 23-valente conjugada y la más reciente comercialmente

disponible 13-valente conjugada.⁷ Es necesario conocer las cepas prevalentes en nuestro entorno para determinar si las vacunas actualmente disponibles brindan una protección adecuada a nuestra población y en todo caso conocer cuales cepas deben ser incluidas, en el desarrollo futuro de vacunas que brinden una mejor cobertura para con esto, disminuir el impacto que las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* tienen en nuestra región.

Múltiples estudios epidemiológicos y experimentales han identificado que los serotipos 3 y 11A son los causantes más frecuentes de enfermedad neumocócica grave aunque dicha tendencia es específica de cada región geográfica, como ejemplo, en un estudio realizado en Dinamarca reportaron que los serotipos 1, 7F y 14 se asociaban a menor mortalidad y eran identificados principalmente en pacientes jóvenes quienes usualmente mostraban menores condiciones comórbidas.⁸



Planteamiento del problema y justificación del estudio

Debido a las variaciones geográficas y epidemiológicas de las infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, al no contar con información al respecto en nuestro medio, el objetivo de nuestro estudio fue conocer la prevalencia de los principales serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en la población atendida en nuestro hospital, así como conocer la fármaco-resistencia a los diversos antibióticos y la cobertura que ofrecen las vacunas disponibles contra este germen en nuestra región.



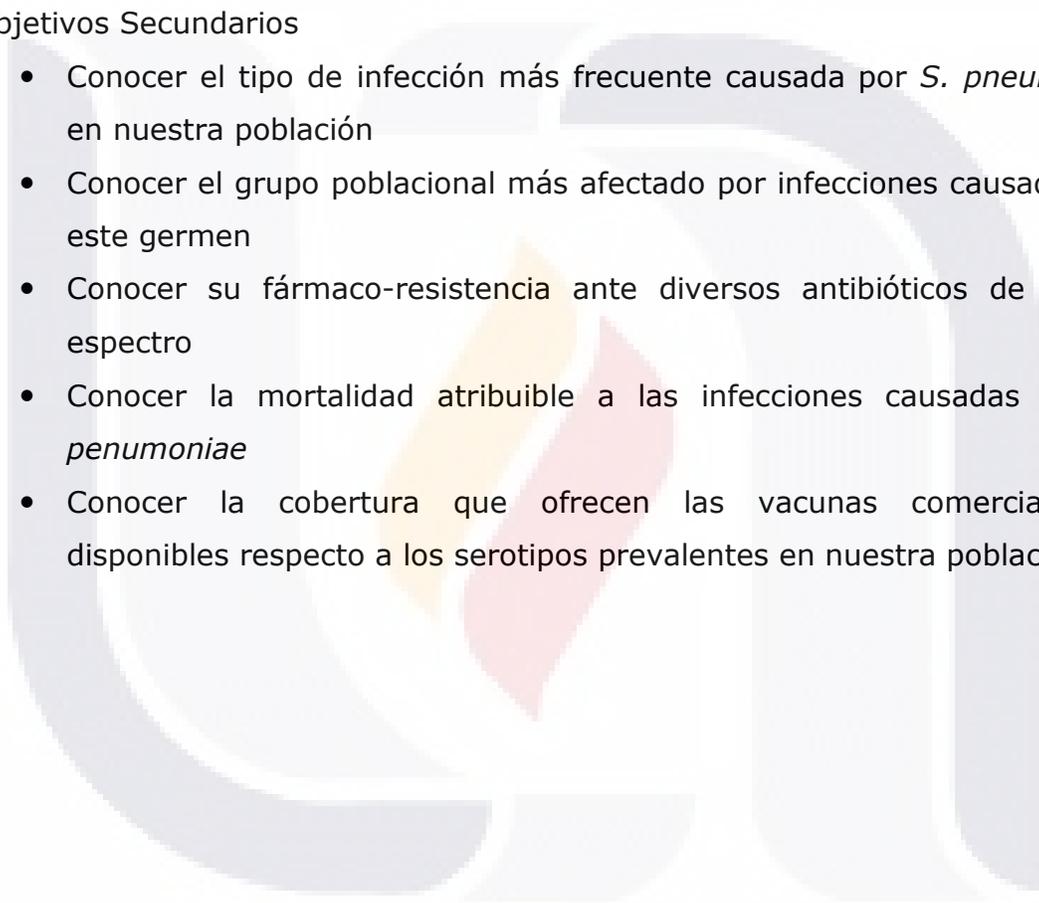
Objetivos

Objetivo Primario

- Conocer la distribución de los serotipos prevalentes de *Streptococcus pneumoniae* en los pacientes del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, México

Objetivos Secundarios

- Conocer el tipo de infección más frecuente causada por *S. pneumoniae* en nuestra población
- Conocer el grupo poblacional más afectado por infecciones causadas por este germen
- Conocer su fármaco-resistencia ante diversos antibióticos de amplio espectro
- Conocer la mortalidad atribuible a las infecciones causadas por *S. pneumoniae*
- Conocer la cobertura que ofrecen las vacunas comercialmente disponibles respecto a los serotipos prevalentes en nuestra población



Materiales y Métodos

Realizamos un estudio retrospectivo observacional, descriptivo y transversal durante el periodo comprendido del 1 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2011.

Se recolectaron datos directamente del expediente clínico del paciente así como del reporte oficial emitido por el Instituto de Salud Pública, donde se realizó la identificación de los serotipos específicos del germen mediante reacción de Quellung y se determinó fármaco-susceptibilidad a diversos antibióticos de amplio espectro mediante microdilución.

Se consideraron las siguientes variables: edad y sexo del paciente, sitio de aislamiento, serotipo, resistencia a fármacos, mortalidad y enfermedades asociadas.

Se utilizó únicamente estadística descriptiva.

Criterios de Selección

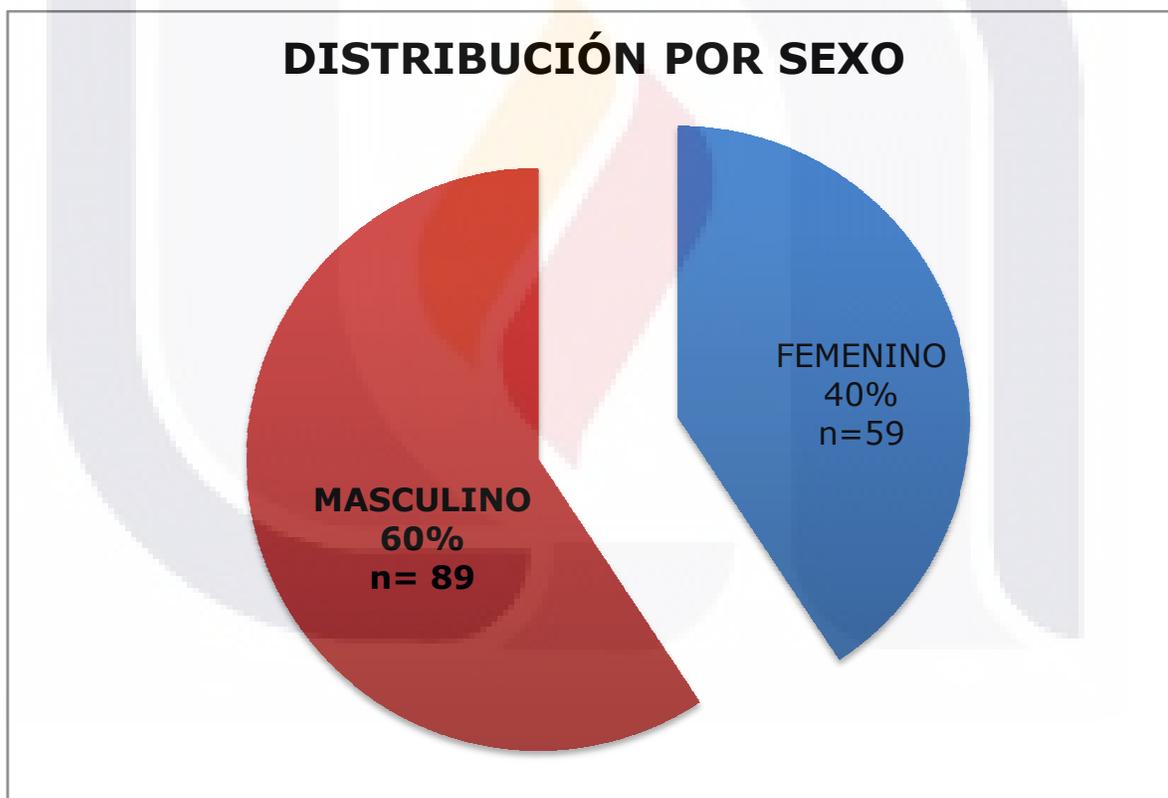
Se incluyeron todos los cultivos bacteriológicos con aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* en el laboratorio clínico del Centenario Hospital Miguel Hidalgo de la ciudad de Aguascalientes, México durante el periodo de estudio.

Se excluyeron los cultivos positivos en muestras de exudados nasales y exudados faríngeos ya que representan colonización. Aquellas muestras en las cuales no se haya logrado identificar el serotipo y/o concluyeran con resultado negativo para la evaluación final en el Instituto de Salud Pública.

Resultados

Se estudiaron un total de 174 muestras con aislamiento de *Streptococcus pneumoniae*, se tomaron en cuenta 148, las cuales fueron positivas y cumplieron con la información completa. Se identificaron seis aislamientos no tipificables así como 19 muestras que concluyeron con resultado negativo para cultivo. Además se excluyeron 7 muestras por tratarse de exudados nasales y faríngeos.

En la población estudiada se observó mayor prevalencia en el sexo masculino con 89 casos (60%) respecto al femenino con 59 casos (40%). (Gráfica 1)



Gráfica 1. Distribución por sexo de la población estudiada

Se dividió la muestra agrupando a los pacientes en diversos grupos de edad, los pediátricos menores de un año de edad (12 casos), de 1 a 4 años (34

casos), de 5 a 9 años (19 casos), los adolescentes de 10 a 15 años (8 casos) y de 16 a 59 años considerándose como el grupo de pacientes en edad productiva (48 casos) y los pacientes de 60 años y más (27 casos). Lo cual equivale a un 43.9% de la muestra total para el grupo de población pediátrica, un 5.4% para la población de adolescentes y el 50.7% para la población de adultos.

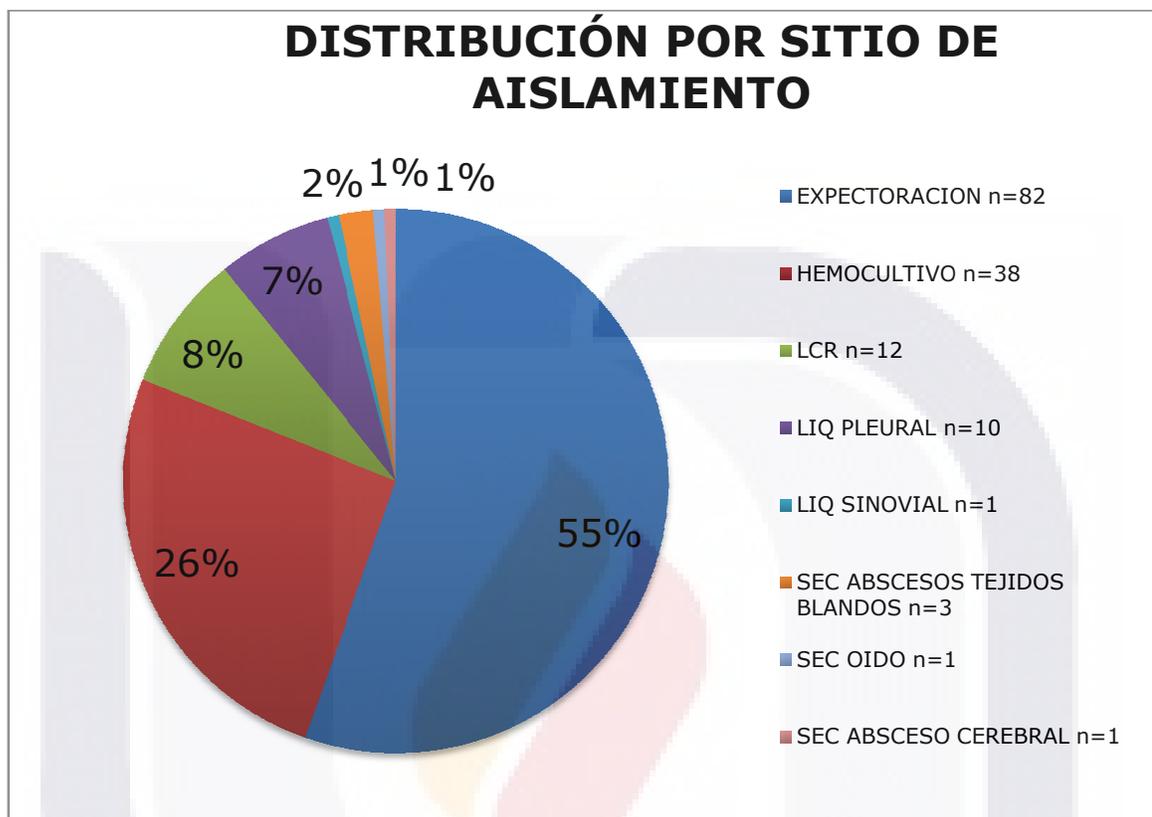
Se identificó que el grupo de los pacientes adultos (mayores de 16 años de edad) fue ligeramente más afectado por infecciones por *S. pneumoniae*, con un total de 75 casos (50.7%), siendo el grupo etario más afectado el de los pacientes en edad productiva (entre 16 y 59 años) incluyendo 48 casos (32.4%), aunque se identificó una elevada prevalencia en adultos mayores de 60 años (27 casos) representando el 18.2% de la población total. (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución por edad de la población estudiada

Grupo etario	Intervalo de edad	No. casos (n=148)	Porcentaje (%)
Pediátricos	< 1 año	12	8.1
	1 a 4 años	34	22.9
	5 a 9 años	19	12.8
Adolescentes	10 a 15 años	8	5.4
Adultos	16 a 59 años	48	32.4
	>60 años	27	18.2

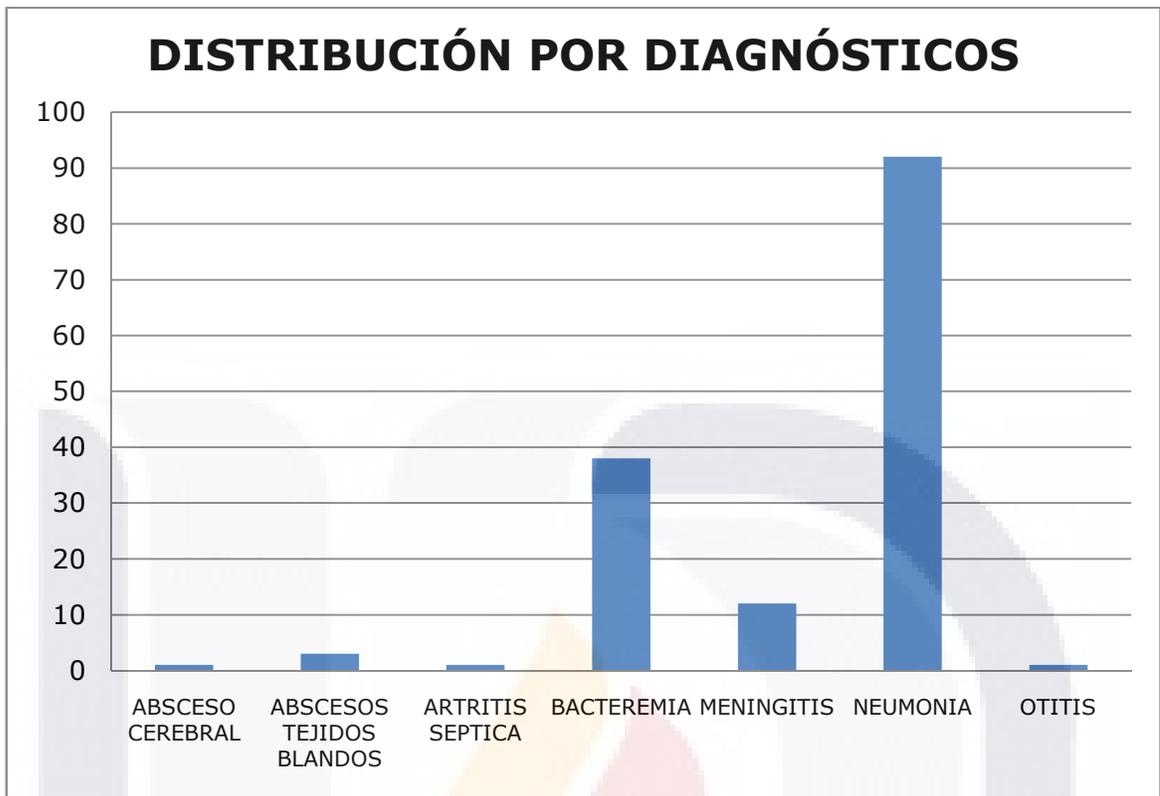
De los 148 cultivos positivos, los sitios de aislamientos más frecuentes incluyeron: 82 muestras de expectoración (55.4%), 38 hemocultivos (25.7%), 12 muestras de líquido cefalorraquídeo (8.1%). Los restantes incluyeron 10 muestras de líquido pleural (6.8 %), 3 de secreciones provenientes de abscesos de tejidos blandos (2%), una muestra de líquido sinovial (0.67%),

una de secreción ótica (0.67%) y una muestra de secreción de absceso cerebral (0.67%). (Gráfica 2)



Gráfica 2. Distribución de la muestra por sitios de aislamiento

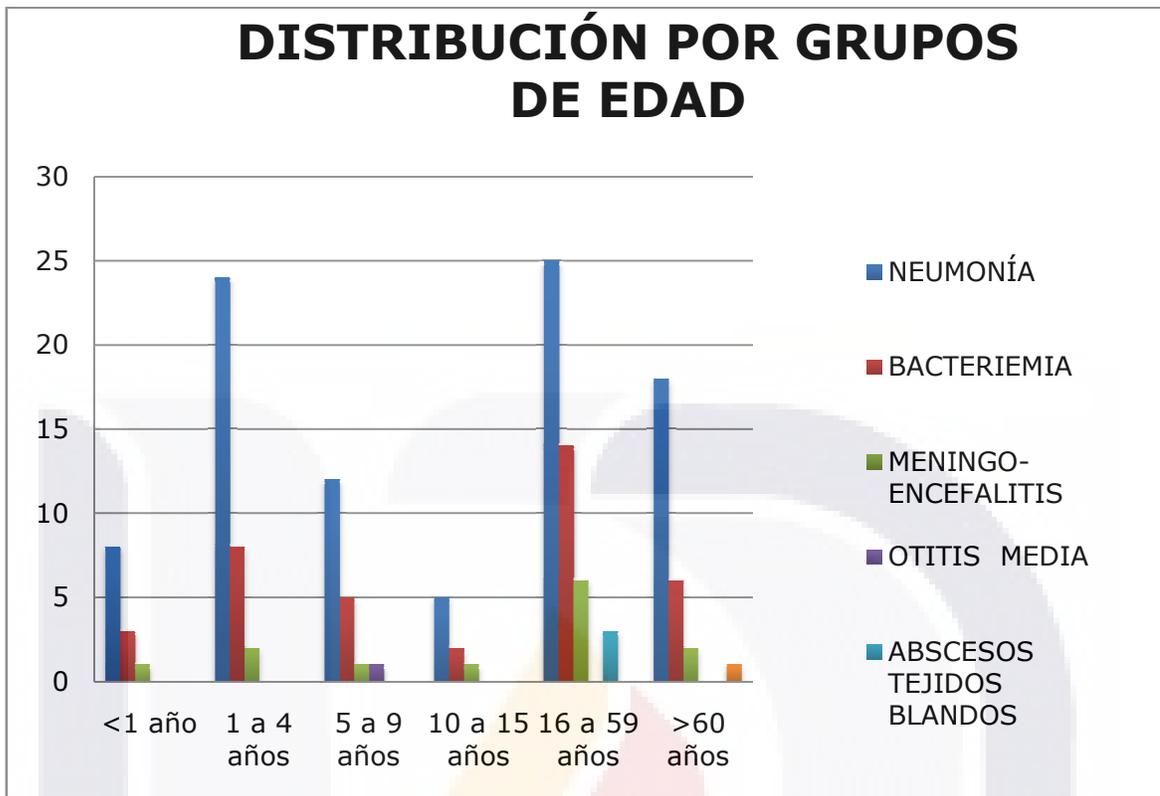
Por lo anterior concluimos los diagnósticos de neumonía en 92 pacientes (62.2%), bacteriemia en 38 pacientes (25.7%), meningo-encefalitis en 13 pacientes (8.9%), además de otros menos frecuentes como otitis y artritis séptica, cada uno de estos con un paciente (0.67% cada uno) y tres pacientes más con aislamiento en secreción purulenta de abscesos de tejidos blandos (2%). (Gráfica 3)



Gráfica 3. Distribución de la muestra por diagnósticos

Se observó respecto a enfermedad invasiva, que 7 de los 38 casos de bacteriemia fueron secundarias (18.4% del total de bacteriemias); a neumonía en 6 casos y a meningo-encefalitis en un caso.

Además observamos que en todos los grupos de edad la tendencia fue similar, concluyendo que el diagnóstico principal fue neumonía, siendo esta la principal infección invasora por *S. pneumoniae* en nuestra población de estudio, seguido por la bacteriemia y en tercer lugar la meningo-encefalitis. (Gráfica 4)



Gráfica 4. Distribución de diagnósticos por grupos de edad

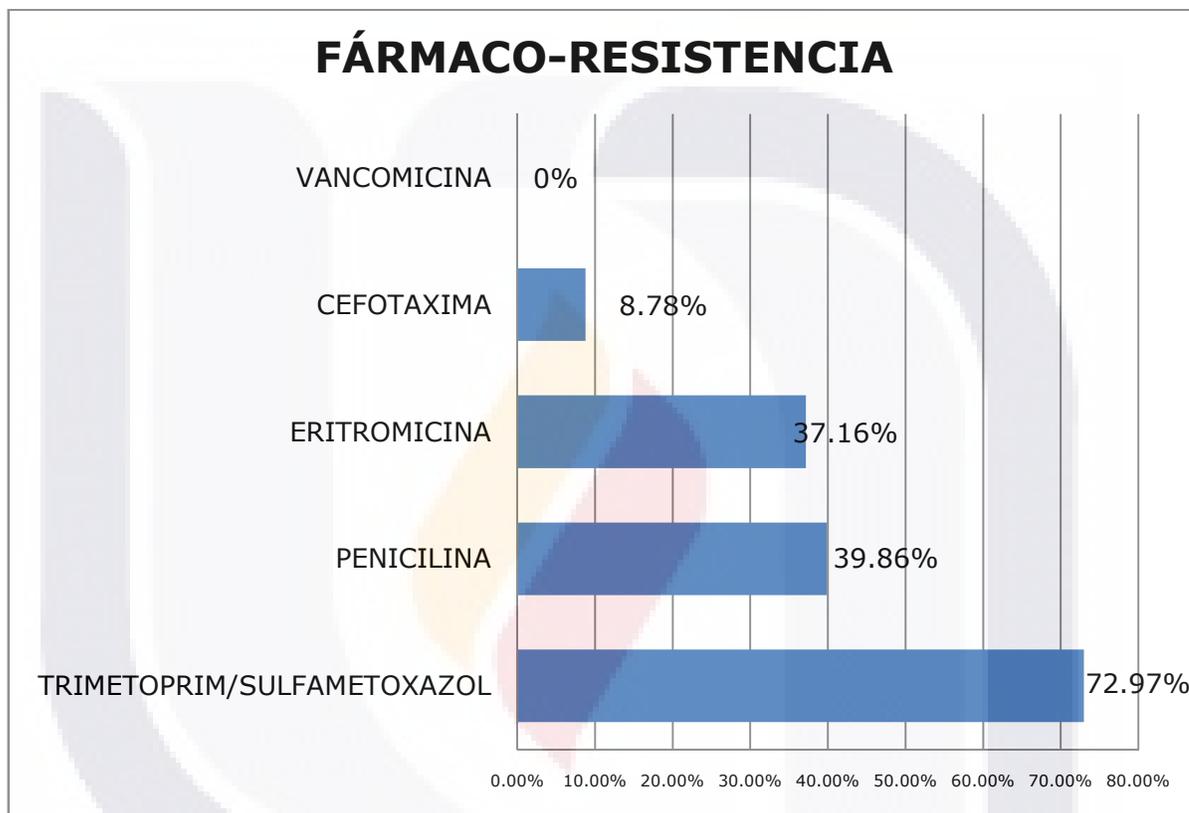
Se lograron identificar 37 diferentes serotipos, enlistados en orden de frecuencia: 3, 23F, 19A, 6B, 14, 19F, 6A, 35B, 11A, 5, 6, 4, 6C, 9A, 9V, 15C, 23A, 8, 10A, 15B, 17, 18C, 23B, 34, 1, 2, 7F, 9N, 16, 17F, 22, 28A, 31, 35, 35A, 29 Y 42.

Se evidenció que los serotipos más prevalentes en nuestra población, incluyen: el serotipo 3 con 17 casos (11.48%), el 23F con 13 casos (8.78%), el serotipo 19A con 12 casos (8.1%), los serotipos 6B y 14 con 10 casos cada uno (6.75% cada uno), los serotipos 19F y 6A cada uno con 9 casos (6.08% cada uno), seguidos por el serotipo 35B con 6 casos (4.05%), el serotipo 11A con 5 casos (3.37%), y el serotipo 5 con 4 casos (2.7%). Siendo estos los 10 más frecuentes (95 de 148 casos), ocupando el 64.2% del total de los aislamientos. (Tabla 2)

Tabla 2. Distribución de los diez serotipos más frecuentes de *S. pneumoniae* en la población estudiada

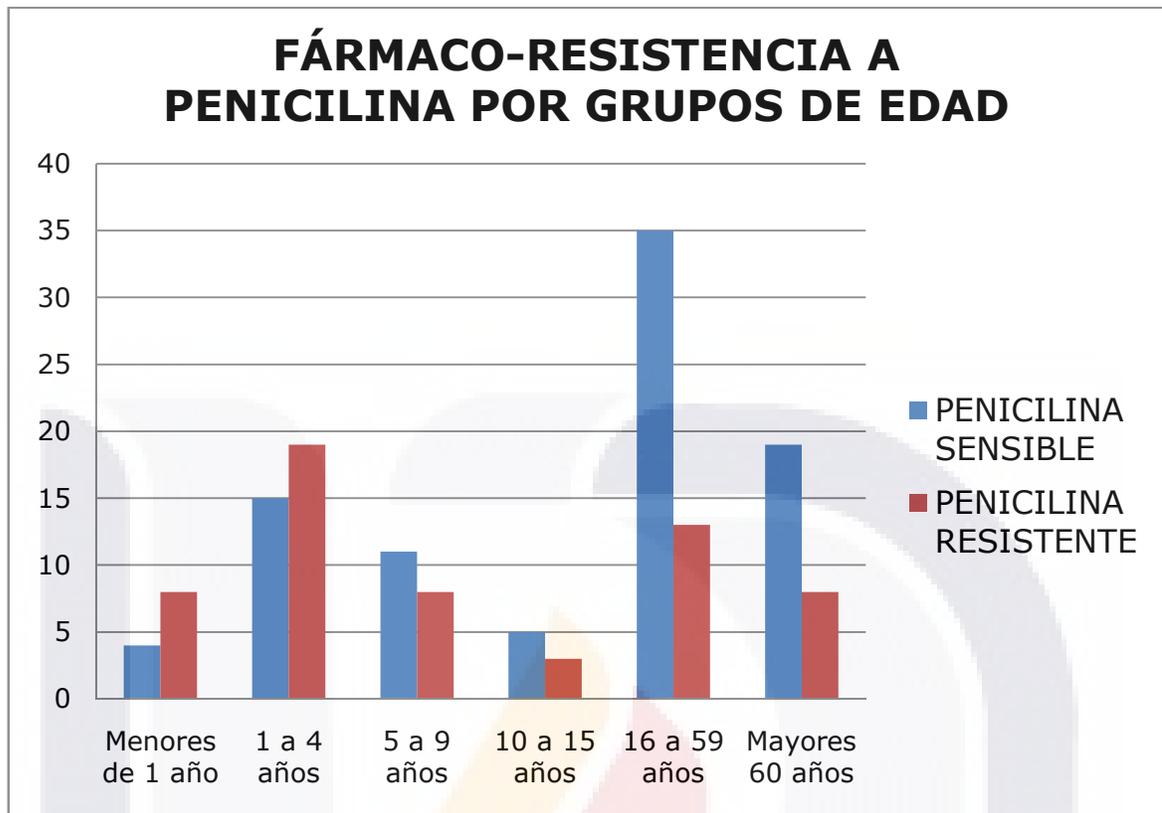
Serotipo	Número de casos	Porcentaje (%)
3	17	11.48
23F	13	8.78
19A	12	8.1
6B	10	6.75
14	10	6.75
19F	9	6.08
6A	9	6.08
35B	6	4.05
11A	5	3.37
5	4	2.7
Total	95	64.2

Pudimos observar fármaco-resistencia a penicilina en 59 aislamientos (39.86%), a cefotaxima en 13 casos (8.78%), a eritromicina en 55 casos (37.16%), y trimetoprim-sulfametoxazol en 108 aislamientos (72.97%), identificando que el 0% de las muestras mostraron resistencia farmacológica a vancomicina. (Gráfica 5)



Gráfica 5. Porcentaje de casos con fármaco-resistencia a antibióticos de amplio espectro

Identificamos además que en los grupos pediátricos se observa mayor fármaco-resistencia. Dividiendo a los pacientes por grupos de edad, la resistencia a penicilina es mayor en los grupos pediátricos (53.84%) en comparación a los adolescentes (37.5%) y los adultos (28%). (Gráfica 6)



Gráfica 6. Número de casos con fármaco-resistencia a penicilina distribuida por grupos de edad

Identificamos que un porcentaje considerable de nuestros pacientes padecían enfermedades crónicas/predisponentes asociadas, esto se identificó en 44 casos (29.72%). Las enfermedades identificadas fueron: enfermedad renal crónica en 8 casos, diabetes mellitus en 7 casos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 5 casos, enfermedades hemato/oncológicas en 7 casos (4 casos de leucemia aguda, 2 de linfoma no Hodgkin y 1 caso de tumor neuroectodérmico primitivo), infección por VIH/SIDA en 3 casos, enfermedad vascular cerebral en 2 casos, cardiopatía congénita en 2 casos, lupus eritematoso sistémico en 2 casos, artritis reumatoide en 1 caso, insuficiencia hepática en 1 caso, asma bronquial en 1 caso, tuberculosis pulmonar en 1 caso, síndrome de Guillain Barré en 1 caso, quiste tirogloso en 1 caso,

distrofia muscular de Duchenne en 1 caso y trauma craneoencefálico en 1 caso. (Gráfica 7)

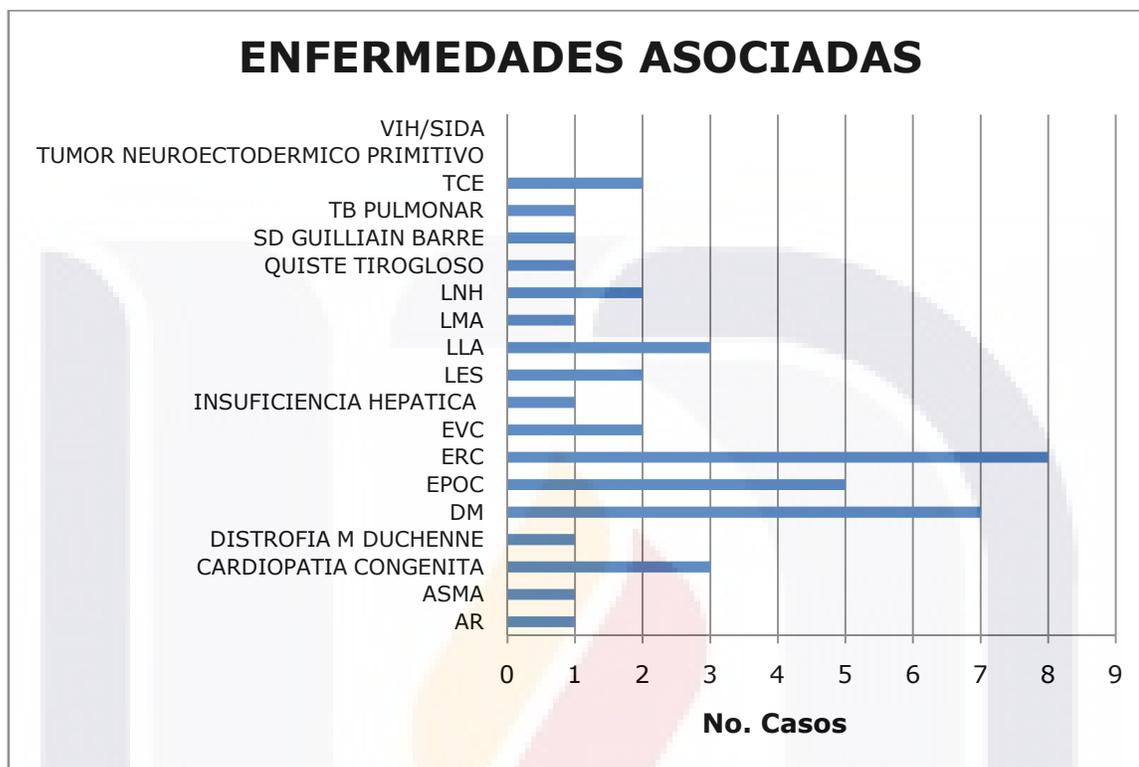
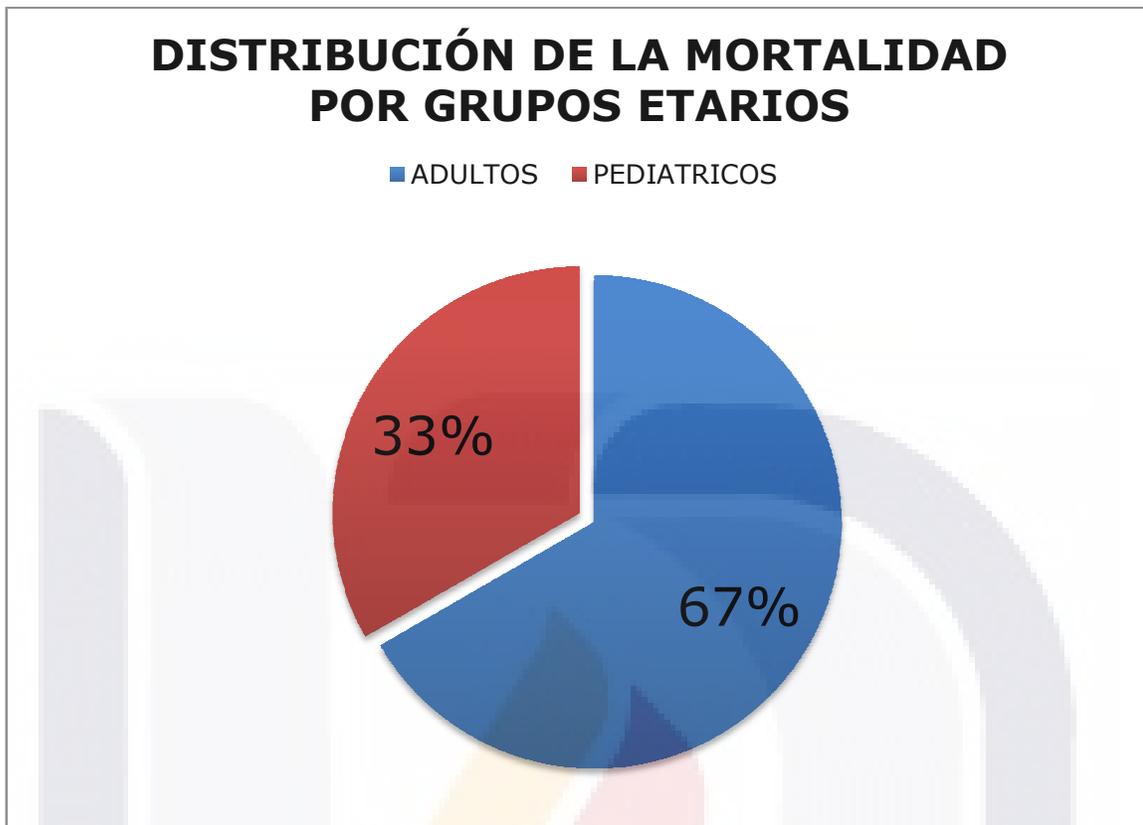


Gráfico 7. Enfermedades asociadas en la población estudiada

La mortalidad resultó en 14.18% de la población estudiada, incluyendo 21 pacientes, de los cuales 12 pertenecieron al sexo masculino (57%) y 9 al sexo femenino (43%). Respecto a la edad, se mostró mayor mortalidad en los adultos con 14 casos (66.66%), especialmente en el grupo de mayores de 60 años de edad donde se documentaron 8 casos (38%), seguida por la población en edad productiva (16 a 59 años) con 6 casos (28.5%). No se presentó ninguna defunción en el grupo de adolescentes. En los pacientes pediátricos incluyendo todos sus grupos etarios se documentaron únicamente 7 casos que concluyeron en defunción (33.3%), uno de ellos en un menor de un año, 2 casos en el grupo de 1 a 4 años y 4 casos en el grupo de 5 a 9 años de edad. (Gráfica 8 y Tabla 3)



Gráfica 8. Distribución de la mortalidad por grupos de edad

Tabla 3. Distribución por edad del total de casos que concluyeron en defunción

Edad	No. Casos (n=21)	Porcentaje (%)
>60 años	8	38
16 a 59 años	6	28.5
10 a 15 años	0	0
5 a 9 años	4	19
1 a 4 años	2	9.5
<1 año	1	5

De los 21 casos que concluyeron en defunción, se observaron 4 pacientes con aislamiento del serotipo 3, tres pacientes del serotipo 6A y dos pacientes del serotipo 19F. Además un caso de defunción de cada uno de los siguientes serotipos: 4, 6, 6B, 6C, 9A, 14, 15B, 15C, 17, 23F y 34; de los cuales, el 6B, 14 y 23F se incluyen también entre los 10 más frecuentes, lo cual representa que de los casos de defunción, el 57% (12 casos) fueron atribuibles a cepas incluidas dentro de las 10 más frecuentes.

De los 21 pacientes que fallecieron, sólo tres eran previamente sanos, los 18 restantes (85.7%) padecían alguna enfermedad crónica asociada, de los cuales: 7 pacientes padecían diabetes mellitus (38.8%), 4 pacientes padecían enfermedades hemato-oncológicas (22.2%) [2 casos de leucemia, 1 caso de linfoma y 1 caso de tumor neuroectodérmico primitivo] y los 7 pacientes restantes padecían otras enfermedades asociadas incluyendo: cardiopatías congénitas, asma, insuficiencia hepática, evento vascular cerebral e infección por VIH/SIDA.

De estos 21 casos también se observó resistencia a penicilina en 9 casos (42.8%). Respecto a los diagnósticos de estos pacientes se identificaron 13 casos de neumonía (61.9%), bacteriemia en 4 casos (19%) de las cuales resultaron dos secundarias: una a meningo-encefalitis y una a neumonía, dos casos de meningo-encefalitis (9.5%), un caso de otitis media y uno de artritis séptica (4.7% cada uno).

Como análisis específico de los 3 pacientes previamente sanos que concluyeron en defunción, se observaron: un paciente de 4 años de edad con diagnóstico de neumonía a causa del serotipo 6A resistente a penicilina, un paciente de 30 años de edad con diagnóstico de neumonía a causa del serotipo 19F resistente a penicilina y un paciente de 74 años de edad con diagnóstico de meningo-encefalitis a causa del serotipo 3 sensible a penicilina.

Discusión

Logramos identificar en nuestra población información diferente a los resultados obtenidos en otras áreas geográficas, aún en otros países de América Latina como en Brasil y Cuba donde la meningo-encefalitis es la principal enfermedad neumocócica (74.1%) siendo los serotipos locales prevalentes el 14, 6B y 23F para ambos países, sólo que con distinto orden de frecuencia, a diferencia de Argentina, donde la principal infección causada por este germen es la neumonía y cuyos serotipos prevalentes son el 14, 1 y 5.^{9,10}.

Se identificó que las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* fueron discretamente más frecuentes en el sexo masculino con 89 casos (60%). Observamos que en los adultos se desarrollan las infecciones por *S. pneumoniae* ligeramente en mayor proporción en comparación a los pacientes pediátricos y que los adultos más afectados son los que se encuentran en edad productiva (32.4% del total de los pacientes y el 64% de los adultos).

En la población estudiada, la forma de neumonía fue la más frecuentemente identificada, en 92 casos representando 62.16% de los aislamientos, seguida por la bacteriemia en 38 casos de pacientes con hemocultivos positivos representando el 25.67% de los aislamientos, llamando la atención que resultaron secundarias en el 15.7% de estas (6 casos secundarios a neumonía y un caso a meningo-encefalitis), seguidos posteriormente por eventos de meningo-encefalitis en 13 pacientes representando el 8.78% del total de las infecciones causadas por este germen. Otras infecciones menos frecuentes incluyeron abscesos de tejidos blandos, otitis media y artritis séptica.

Logramos conocer que existe una amplia diversidad de serotipos de *S. pneumoniae* en nuestra población (n=37), de los cuales, los 10 más frecuentes agrupan más del 60% de los casos de estas infecciones. Se documentó que el serotipo 3 fue el de mayor prevalencia y agresividad, aislado en 4 de los 21 casos de defunción (19%), el cual no se encuentra incluido en las vacunas heptavalentes. Además debemos considerar que la mortalidad es mayor en

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

aquellos pacientes con enfermedades asociadas que condicionen cierto grado de inmunosupresión como la enfermedad renal crónica, la diabetes mellitus y las enfermedades neoplásicas.

No observamos asociación entre el serotipo identificado y el grupo etario afectado, por lo que no hay distribución de prevalencia específica por grupos de edad en nuestra población. Por lo anterior podríamos concluir que no existe alguna vacuna de elección para un grupo de edad específico según nuestros resultados, ya que existe una amplia diversidad en los serotipos identificados en todos los grupos.

Se encontró fármaco-resistencia considerable a algunos de los antibióticos con mayor disponibilidad; 39.86% a penicilina, 37.16% a eritromicina, 8.78% a cefotaxima y 72.97% a trimetoprim-sulfametoxazol, aunque esto de cualquier forma justifica el uso de vancomicina únicamente en formas graves como por ejemplo la meningitis piógena, el estado de choque séptico y los casos sin recuperación del germen. Además observamos que la fármaco resistencia es mayor en los grupos de pacientes pediátricos, ya que se identificó resistencia a penicilina en 34 casos del grupo de pacientes menores de 10 años de edad (53.84% del grupo pediátrico), en 3 casos de pacientes adolescentes (37.5%) y en 21 casos de pacientes mayores de 16 años de edad (28% de los adultos), potencialmente atribuible a un mayor consumo de antibióticos en la población infantil.

Tomando en cuenta que en nuestra población, los serotipos identificados fueron el 3, 23F, 19A, 6A, 6B, 14, 19F, 35B, 11A, 5, 6, 4, 6C, 9A, 9V, 15C, 23A, 8, 10A, 15B, 17, 18C, 23B, 34, 1, 2, 7F, 9N, 16, 17F, 22, 28A, 31, 35, 35A, 29 y 42 además de 6 casos en los que no logramos tipificar la cepa; podemos considerar que con Prevenar® se mostró cobertura a 7 serotipos de los 33 identificados en nuestra población, y de estos sólo 4 de los 10 más frecuentes (cobertura 18.4% del total); Pulmovax® y Pneumo 23® incluyen cobertura para 16 de los serotipos identificados en nuestra población, y de estos 8 de los 10 más frecuentes (cobertura 42% del total). (Tabla 4)

Tabla 4. Cobertura de las diferentes vacunas ante los 10 serotipos más frecuentes de *S. pneumoniae* identificados en Aguascalientes, México.

VACUNA	3	23F	19A	6B	14	19F	6A	35B	11A	5
Prevenar 7®		*		*	*	*				
Prevenar 13®	*	*	*	*	*	*	*			*
Pneumo 23®	*	*	*	*	*	*			*	*
Pulmovax®	*	*	*	*	*	*			*	*

Observamos que ninguna de las vacunas disponibles otorgan protección total contra los diversos serotipos identificados en nuestra población, aunque la presentación de Prevenar 13® parece ofrecer mejor capacidad de protección, con inmunogenicidad contra los 8 serotipos más frecuentes y 9 de los 10 principales en la población de Aguascalientes, encontrándose que las 10 cepas más frecuentes de *S. pneumoniae* causan el 63.5% (94 casos) de las infecciones en nuestros pacientes.

Resulta relevante, en comparación a otras áreas geográficas donde la mortalidad se reporta por encima del 21.4%, en países como Singapur donde reportan como serotipos más frecuentes, el 3, 6B y 14 y constituyen más del 38% de los aislamientos, por lo que la vacuna 7-valente y la vacuna 23-valente ofrecen coberturas de 43.8 y 82.8% respectivamente.¹¹

Evidenciamos además que existen serotipos identificados que no se encuentran en ninguna de las inmunizaciones descritas: 6, 6C, 6A, 23A, 6, 9A, 35A, 35B, 29, 34, 35A, 15C, 16, 22, 23B, 28A, 31, 35, 29 y 42. Siendo relevante que de estos, el serotipo 35B ocupa el octavo lugar en frecuencia dentro de los aislamientos en nuestra población y no se encuentra incluido en ninguna de las vacunas. Por lo que de los 37 diferentes identificados, sólo 18 se incluyen en alguna de las preparaciones comerciales para inmunización, lo que representa que sólo podríamos obtener protección contra el 47% de los

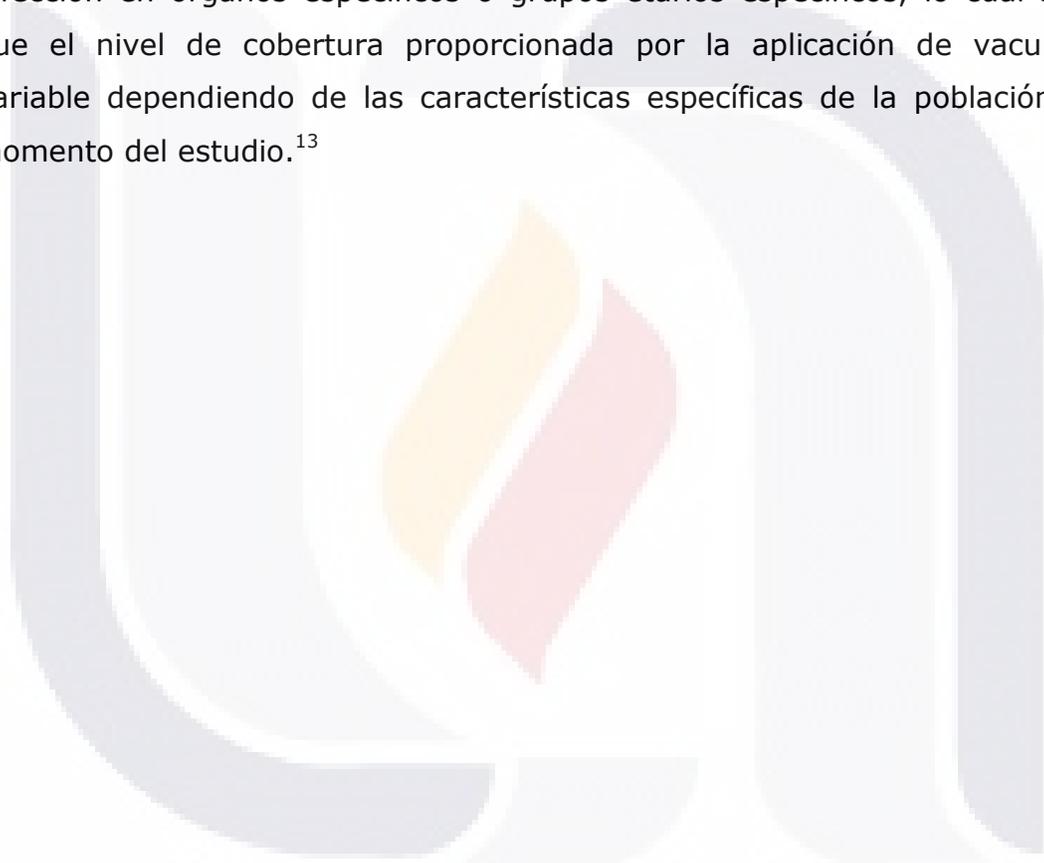
serotipos identificados en nuestra población; lo que aporta relevancia a la proporción de eventos fatales causados por este germen infectante, que se podrá mantener e incluso aumentar progresivamente a través del tiempo mientras no contemos con el recurso de cepas específicas en las inmunizaciones correspondientes.

Se observó que las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* muestran un impacto considerable en nuestra población, tasa poblacional desde 12.45 hasta 29.05 por cada cien mil habitantes en el período de estudio. Siendo las proporciones de los 16.90, 15.82, 17.47, 10.20, 11.25, 17.36 y 23.57 casos por cada diez mil ingresos; observando tasas poblacionales de 2.05, 1.93, 1.98, 1.24, 1.31, 1.98 y 2.80 casos por cada cien mil habitantes en el estado de Aguascalientes en los años 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010 y 2011 respectivamente, lo que representa un promedio de tasa anual de 1.90 casos por cada cien mil habitantes. (Tabla 5)

Tabla 5. Tasa poblacional de las infecciones por S. pneumoniae en Aguascalientes, México de 2005 a 2011.

Año	No. de casos	Tasa poblacional
2005	22	2.05 x 10 ⁵ habitantes
2006	20	1.93 x 10 ⁵ habitantes
2007	21	1.98 x 10 ⁵ habitantes
2008	14	1.24 x 10 ⁵ habitantes
2009	15	1.31 x 10 ⁵ habitantes
2010	23	1.98 x 10 ⁵ habitantes
2011	33	2.80 x 10 ⁵ habitantes
Total	148	

Lo anterior difiere de otras regiones geográficas, específicamente de países desarrollados en Europa, como por ejemplo en Valencia, España donde han reportado tasas poblacionales promedio de 3.89 casos por cada cien mil habitantes y siendo ésta principalmente frecuente en la población pediátrica.¹² A diferencia de Inglaterra donde han reportado una tasa de 9.2 casos/100,000 habitantes/año, con múltiples variaciones epidemiológicas en la incidencia y prevalencia de los serotipos identificados y la afinidad para desarrollar infección en órganos específicos o grupos etarios específicos, lo cual sugiere que el nivel de cobertura proporcionada por la aplicación de vacunas es variable dependiendo de las características específicas de la población en el momento del estudio.¹³



Conclusión

Esta información deberá de ser difundida de manera local y nacional, así como dar el seguimiento correspondiente a este germen en nuestra población para identificar las fortalezas y debilidades de nuestro sistema de salud ante uno de los principales agentes causales de infecciones severas y potencialmente mortales tanto en población pediátrica como en adultos, ya que es una de las entidades prevenibles por vacunación.

Por lo tanto, consideramos de vital importancia la identificación de este tipo de agente causal así como el tratamiento oportuno, rastreando de forma continua la fármaco-susceptibilidad en los diversos tipos de aislamientos, ya que la tendencia a presentar multi-resistencia en nuestra población es elevada, así como también tomar en cuenta las medidas necesarias pertinentes ante la probabilidad de modificar las estrategias de prevención esperando en un futuro lograr optimizar los esquemas de vacunación, ya que a la luz de estos resultados debería establecerse la recomendación de vacunación en todos los grupos de edad, siendo la mejor opción para nuestra población, la inmunización con Prevenar 13® tanto para los grupos pediátricos como para los adultos, aunque de cualquier forma no ofrece una cobertura total ante la diversidad de serotipos identificados.

Glosario

Neumonía: es una enfermedad del sistema respiratorio que consiste en la inflamación de los espacios alveolares de los pulmones.

Reacción de Quellung: La reacción capsular frente a antisueros específicos de neumococo.

Serotipo: es un tipo de microorganismo infeccioso clasificado según los antígenos que presentan en su superficie celular

Streptococcus pneumoniae: es un microorganismo patógeno capaz de causar en humanos diversas infecciones y procesos invasivos severos. Se trata de una bacteria Gram positiva de 1,2-1,8 μm de longitud, que presenta una forma oval y el extremo distal lanceolado.

Vacuna: es un preparado de antígenos que una vez dentro del organismo provoca la producción de anticuerpos y con ello una respuesta de defensa ante microorganismos patógenos. Esta respuesta genera, en algunos casos, cierta memoria inmunitaria produciendo inmunidad transitoria frente al ataque patógeno correspondiente.

Bibliografía

1. Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Violan J, et al. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med* 2009; 37: 2360-2368
2. Song J, Chung D. Respiratory Infections Due to Drug-Resistant Bacteria. *Infect Dis Clin N Am* 2010; 24: 639-653
3. Hans D, Kelly E, Wilhelmson K, Katz E. Rapidly Fatal Infections. *Emerg Med Clin N Am* 2008; 26: 259-279
4. Grammatikos A, Mantadakis E, Falagas M. Meta-analyses on Pediatric Infections and Vaccines. *Infect Dis Clin N Am* 2009; 23: 431-457
5. Ulloa-Gutiérrez R, Avila-Aguero M. 6th International symposium of pneumococci and pneumococcal diseases. *Expert Rev Vaccines*. 2008; 7: 725-728
6. Imöhl M, Rocklenburg C, Van der Linden M. Association of Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with Age in Invasive Pneumococcal Disease. *Journal of Clinical Microbiology* 2010; 48: 1291-1296
7. Bryant K., Block S., Baker S., Gruber W., Scott D. Safety and Immunogenicity of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Pediatrics* 2010; 125:866-875
8. Harboe Z., Thomsen R., Riis A., Valentiner-Branth P., Christensen J., Lambertsen L. et al. Pneumococcal Serotypes and Mortality following Invasive Pneumococcal Disease: A Population-Based Cohort Study. *Plos Med* 2009; 6:1-13
9. Dutilh H, Christovam A, Coelho P. Hospitalization rates for pneumococcal disease in Brazil, 2004 - 2006. *Rev Saúde Pública* 2011; 45: 539-547
10. Gabastou J, Brandileone M, Realpe M, De-Oliveira L, Silva A. Informe Regional de SIREVA II, 2009: Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores.

11. Adult invasive pneumococcal disease pre- and peri-pneumococcal conjugate vaccine introduction in a tertiary hospital in Singapore. *Journal of Medical Microbiology* (2009), 58, 101–104
12. Goicoechea-Sáez M, Fullana-Montoro A, Momparler-Carrasco P, Redondo-Gallego M, Brines-Solanes J, Bueno-Cañigral F. Enfermedad neumocócica invasiva en la población infantil de la comunidad valenciana. *Gac Sanit* 2003;17: 458-46
13. Invasive pneumococcal disease: epidemiology in children and adults prior to implementation of the conjugate vaccine in the Oxfordshire region, England. *Journal of Medical Microbiology* (2008), 57, 480–487