CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD INVASIVA POR *Streptococcus pneumoniae* EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN BOGOTÁ - CLINICA EL BOSQUE POSTERIOR A LA IMPLEMENTACIÓN DE LA VACUNACIÓN EN FORMA MASIVA

Gina Paola Forero Pérez

Karen Viviana Jiménez Cruz

Universidad El Bosque

División de postgrados y formación avanzada

Postgrado de Pediatría

Bogotá D.C

Febrero, 2015

Universidad El Bosque

División de postgrados y formación avanzada

Postgrado de Pediatría

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD INVASIVA POR *Streptococcus pneumoniae* EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN BOGOTÁ - CLINICA EL BOSQUE POSTERIOR A LA IMPLEMENTACIÓN DE LA VACUNACIÓN EN FORMA MASIVA

Línea de Investigación:

Grupo de Investigación Pediátrica Universidad El Bosque

Fundación Salud Bosque

Investigados principal:

Gina Paola Forero Pérez

Karen Viviana Jiménez Cruz

Asesor temático:

Nicolás Ignacio Ramos

Asesor metodológico:

Marcela Corredor

Página de aprobación

"La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia."

Karen Viviana Jiménez Cruz

Gina Paola Forero Pérez

Agradecemos a la Fundación Salud Bosque ya que gracias a su apoyo pudimos tener acceso a la información para la realización de este trabajo.

Al Doctor Nicolás Ramos, por su apoyo e interés en incentivarnos a la investigación.

A la Sociedad Colombiana de Infectología Capitulo central y a la Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Microbiología, Facultad de medicina por permitirnos hacer parte de este gran proyecto.

Este trabajo hace parte del proyecto de investigación "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", realizado por la Asociación Colombiana de Infectología - Capítulo Central, Sociedad Colombiana de Pediatría y Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Microbiología, Facultad de medicina.

CONTENIDO

LISTA DE TABLAS 9

LISTA DE FIGURAS 9

LISTA DE ANEXOS 10

LISTA DE SIGLAS 11

RESUMEN 12

ABSTRACT 13

INTRODUCCIÓN 14

MARCO TEÓRICO 16

PROBLEMA 23

JUSTIFICACIÓN 25

OBJETIVOS 27

- Objetivo general 27
- Objetivos Específicos 27

ASPECTOS METODOLÓGICOS 29

- Tipo de estudio 29
- Componente Retrospectivo 29
- Componente Prospectivo 30
- Criterios de inclusión, exclusión y tamaño de la muestra 32
  - Criterios de Inclusión 32
  - Criterios de Exclusión 32

Tamaño de la Muestra 32

Variables 33

Análisis de la información 34

Técnica de recolección de la información 35

Sesgos 35

CONSIDERACIONES ÉTICAS 36

RESULTADOS 38

Consolidado final de pacientes y prevalencias de la enfermedad respiratoria dentro de la población pediátrica: 38

Aislamiento final de pacientes con enfermedad invasiva por S. pneumoniae 38

Comportamiento de la enfermedad invasora por *S. pneumoniae* dentro de la población pediátrica 39

Análisis de variables demográficas 44

Caracterización clínica 48

Perfiles de resistencia y susceptibilidad a antimicrobianos 49

DISCUSIÓN 51

RECOMENDACIONES 53

CONCLUSIONES 55

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 57

LISTA DE TABLAS

Tabla1 y 2. *Distribución de los tipos capsulares por año de aislamiento (<5 años), 1994 – 2011*

Tabla 3. *Consolidado final de pacientes y sitio de aislamiento*

Tabla 4. *Pacientes con diagnósticos de enfermedad respiratoria durante 2008*

Tabla 5. *Pacientes con diagnósticos de enfermedad respiratoria durante 2009*

Tabla 6. *Pacientes con diagnósticos de enfermedad respiratoria durante 2010*

Tabla 7. *Pacientes con diagnósticos de enfermedad respiratoria durante 2011*

Tabla 8. *Pacientes con diagnósticos de enfermedad respiratoria durante 2013*

Tabla 9 y 10. *Variables demográficas*

Tabla 11. *Perfil de susceptibilidad y resistencia*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. *Desenlaces*

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. *Serotipificación Instituto Nacional de Salud*

Anexo B. *Ficha de recolección de información*

Anexo C. *Carta de presentación Fundación Salud Bosque*

Anexo D. *Aprobación Comité de Ética*

Anexo E. *Registro de Socialización Clínica El Bosque*

LISTA DE SIGLAS

SIREVA: Sistema de redes de vigilancia

PCV 7: Vacuna neumocócica conjugada 7

PCV 10: Vacuna neumocócica conjugada 10

PCV 13: Vacuna neumocócica conjugada 13

LEAP I y II: Estudio epidemiológico sobre neumococo en Latinoamérica

UCI: Unidad de Cuidado Intensivo

GREBO: Grupo para el control de la resistencia bacteriana en Bogotá

INS: Instituto Nacional de Salud

SDS: Secretaria Distrital de Salud

NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad

LDH: Deshidrogenasa Láctica

LCR: Liquido cefalorraquídeo

CIE-10: Código Internacional de Enfermedades

UFC: Unidad Formadora de Colonias

PHD: Plan de Hospitalización Domiciliaria

CIM: Concentración Inhibitoria Mínima

PEN: Penicilina

TMS/SMX: Trimetoprim sulfametoxazol

AMX/CLV: Amoxicilina Clavulanato

CEFT: Ceftriaxona

PAI: Programa Ampliado de Inmunizaciones

Karen Viviana Jiménez Cruz

Gina Paola Forero Pérez

RESUMEN

Objetivo: Caracterizar la enfermedad neumocócica invasora en la población pediátrica hospitalizada en la Clínica El Bosque después de la introducción masiva de la vacunación para neumococo en Bogotá.

Metodología: Estudio descriptivo conformado por dos fases, la primera fase de tipo retrospectivo (línea de base), desde el año 2008 hasta el 2012 y la segunda fase de tipo prospectivo en el año 2013. A partir de la base de datos de Whonet del Grupo GREBO, se realizó la construcción de las tablas con los pacientes que durante el año 2008 al 2012 presentaron aislamientos invasivos de *S. pneumoniae*. A partir del 2012 al 2013, los pacientes con aislamientos fueron captados y analizados.

Resultados: De acuerdo a los criterios de inclusión, durante la fase retrospectiva se recolectaron siete aislamientos de los cuales el 85,7% tenían diagnostico relacionado con neumonía y un caso relacionado con meningitis. Durante la fase prospectiva no fue posible establecer la prevalencia debido a que solo se obtuvo un aislamiento. El sexo masculino constituyó el 62,5% de los pacientes, la edad media de infección invasiva fue de 4,45 años. La asistencia a guardería constituyó el factor de riesgo mas importante para el desarrollo de la enfermedad invasiva. Las complicaciones encontradas fueron establecidas por la necesidad de remisión a la unidad de cuidado intensivo por deterioro clínico, falla respiratoria y derrame pleural. No se reportaron casos de mortalidad durante nuestro estudio. La fiebre, tos, leucocitosis, neutrofilia y elevación de reactantes de fase aguda constituyeron la presentación clínica y paraclínica mas frecuente de la enfermedad invasiva por *S. Pneumoniae.* No fue posible establecer la relación con el estado de vacunación.

Conclusiones: La enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* en población pediátrica en Bogotá - Clínica El Bosque – se relaciona principalmente con la enfermedad respiratoria (neumonía) y otitis. El 100% de los aislamientos demostraron sensibilidad a la penicilina. El porcentaje de las complicaciones por enfermedad invasiva por *S. Pneumoniae* fue bajo. Se sugiere fortalecer la vigilancia de la enfermedad invasiva por *S. Pneumoniae* que incluya la serotipificación para poder justificar la importancia de la vacunación en nuestro medio.

Palabras clave: Infección neumocócica, neumonía, *Streptococcus pneumoniae,* población pediátrica, vacuna neumococo.

Karen Viviana Jiménez Cruz

Gina Paola Forero Pérez

ABSTRACT

Objective: To characterize the invasive pneumococcal disease in hospitalized children after the massive introduction of pneumococcal vaccination in Bogotá, Clinica El Bosque.

Methodology: A descriptive study consisted of two phases, the first retrospective (baseline), from 2008 until 2012 and second phase (prospective) in 2013. From the database WHONET and GREBO group, building tables with patients during 2008 to 2012 with invasive isolates of S. pneumoniae. From 2012 to 2013, patients with isolates were captured and analyzed.

Results: According to the inclusion criteria during the retrospective phase we found seven isolates, 85.7% had a diagnosis related to pneumonia and a case involving meningitis. During the prospective phase was not possible to establish the prevalence because only one isolate was obtained. The males constituted 62.5% of patients, the mean age of invasive infection was 4.45 years. Kindergarden was the most important risk factor for the development of invasive disease. The complications were established by the need for referral to the ICU due to clinical deterioration, respiratory failure and pleural effusion. No mortalities were reported during this study. Fever, cough, leukocytosis, neutrophilia and elevated acute phase reactants were the most common clinical presentation of S. pneumoniae invasive disease. Unable to establish connection with vaccination status.

Conclusions: S. pneumoniae invasive disease in pediatric population in Bogotá – Clinica El Bosque- relates primarily to patients with respiratory disease (pneumonia) and otitis. 100% of the isolates showed sensitivity to penicillin. The complication rate for S. pneumoniae invasive disease was low. We suggested surveillance invasive S. pneumoniae disease including serotyping to justify the importance of vaccination in our country.

Key words: Invasive pneumococcal disease, clinical pneumonia, *Streptococcus pneumoniae,* pediatric population, Pneumococcal vaccine.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* son una de las principales causas de morbimortalidad en todo el mundo. Este patógeno coloniza la vía aérea superior de niños y adultos sanos lo cual determina un agente etiológico importante. En la población pediátrica es el causante de infecciones locales como otitis media, sinusitis aguda y neumonías bacterianas adquiridas en la comunidad, así como infección invasora como neumonía bacterémica, peritonitis, artritis, pericarditis, sepsis y meningitis.

La infección por neumococo representa la patología bacteriana inmunoprevenible más común, ya que representa cerca del 48% de todos los fallecimientos inmunoprevenibles. Los grupos etáreos más comúnmente afectados son los menores de cinco años y los mayores de 60 años de edad. Los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* que se presentan varían de acuerdo con la región, la edad y el transcurso de los años.(1)

La Organización Panamericana de la Salud y la Canadian International Development Agency han apoyado un programa de vigilancia de la enfermedad invasiva neumocócica en niños menores de cinco años en América Latina denominado SIREVA-Vigía. El objetivo de este programa es determinar la prevalencia de los diferentes tipos capsulares de neumococo y su susceptibilidad a los antimicrobianos en las enfermedades invasivas, especialmente neumonía. Este programa ha aportado valiosa información para analizar la carga de la enfermedad en varios países de América Latina y la posible eficacia de las distintas vacunas conjugadas disponibles. (1-3) El programa SIREVA ha permitido caracterizar la enfermedad neumocócica en niños. (4)

La vacunación universal con la vacuna antineumococica conjugada 7 valente (PCV7) ha sido exitosa en otros países, con elevada efectividad para reducir las tasas de infecciones invasivas por *S.pneumoniae*, neumonía bacteriana, neumonía y meningitis neumococica en niños menores de cinco años.(5-7)

Colombia desde el año 2006 inició de manera gradual la vacunación contra neumococo, inicialmente para grupos de riesgo haciéndola universal a partir del año 2011. Inicialmente se introdujo la PCV7, seguida de la PCV13, siendo actualmente la recomendada por el Plan Ampliado de Inmunizaciones la PCV10 en todo el país. (8-10)

Un programa de vigilancia epidemiológica es fundamental para evaluar el posible impacto de estas vacunas una vez que se introduzcan. Colombia realiza desde el año 1994 una vigilancia pasiva de los serotipos circulantes de neumococo causantes de enfermedad invasora a través de la red SIREVA de la Organización Panamericana de la Salud. Hay datos que indican que hay un cambio en la frecuencia de serotipos más frecuentemente aislados en los últimos años como causales de enfermedad invasora; sin embargo, no existe hasta el momento un estudio de caracterización de la enfermedad neumocócica invasora en la población pediátrica en el periodo postvacunal.

MARCO TEÓRICO

La Organización Panamericana de la Salud, para el año 1999, indica que en Latinoamérica, cerca de 550.000 niños menores de cinco años fallecieron durante ese año, 72.000 casos secundarios a infecciones respiratorias agudas, de las cuales el 80% correspondio a neumonía, y de estos, la mitad debida a neumococo. Se pronostica que los países en desarrollo son los que acaparan el mayor número de muertes por esta causa. (10) Los estudios LEAP I y II, realizados en Bogotá durante los años 2006 al 2008 muestran una incidencia de neumonía clínica de 8176.4 casos por 100.000 personas año, y de neumonía confirmada por radiología de 3472.3 casos por 100.000 personas año para niños mayores de un mes y menores de 24 meses de edad.(11)

Estimaciones recientes indican que *Streptococcus pneumoniae* es el responsable en todo el mundo de 14,5 millones de infecciones graves y más de 735.000 muertes anuales en niños menores de cinco años de edad. (12) El neumococo puede causar un espectro de infecciones piógenas con severidad variable, desde otitis media, sinusitis aguda y neumonías bacterianas adquiridas en la comunidad, hasta una infección invasora como neumonía bacterémica, peritonitis, pericarditis, sepsis y meningitis.

La cápsula polisacárida constituye el principal factor de virulencia de *Streptococcus pneumoniae* frente al que van dirigidos los anticuerpos protectores. El neumococo es capaz de expresar al menos 93 serotipos capsulares diferentes, aunque sólo 15 a 20 causan la inmensa mayoría de las enfermedades.

Las características epidemiológicas, espectro clínico, sensibilidad antimicrobiana, perfil molecular, respuesta a tratamiento y pronóstico han sido descritas particulares al tipo de serotipos, en ocasiones tan marcadas como se esperaria entre especies distintas.

Dado lo imprevisible del comportamiento de las poblaciones neumocócicas, es necesario mantener una estrecha vigilancia epidemiológica y ahondar en el conocimiento de las características específicas de cada serotipo que permitan predecir el comportamiento de un serotipo particular.

En 1993, el grupo SIREVA de la Organización Panamericana de Salud comenzó un estudio en seis países de América Latina (Argentina, Brasil, Colombia, Chile, México y Uruguay) para identificar los serotipos y determinar el grado de resistencia a penicilina.

En Colombia, los serotipos más comunes como agentes causales de enfermedad invasora en menores de cinco años de edad según los datos del último reporte de SIREVA actualizado a Diciembre del 2011 son: 14, 1, 19A, 6B, 3 y 6A; donde los cambios en la distribución y frecuencia se describen con más detalle en la Tabla 1 y 2. Al analizar el comportamiento en la distribución de los serotipos más frecuente en los últimos cinco años a partir de la introducción de la vacuna se observa que el serotipo 14 presentó una tendencia a la disminución, el serotipo 1 ha presentado variaciones en su comportamiento durante los años anteriores pero para el último año presenta un porcentaje similar al observado durante el años 2005. El serotipo 19A antes del 2005 representaba el 1% de todos los serotipos informados y a partir del 2005 presenta un incremento importante hasta del 8% en el último año. El serotipo 6B se ha mantenido estable.

El serotipo también ha presentado un incremento importante en su distribución del 0,9 % en 2005 hasta 5,7% para el último año.

Con esta distribución epidemiológica de los serotipos invasores en menores de 5 años, la cobertura estimada de las dos vacunas neumocócicas conjugadas actualmente disponibles en el país es de 70,5% para PCV13 y del 53,3% para PCV10.

Con relación a la resistencia bacteriana se destaca la alta resistencia a la penicilina en aislamientos provenientes de meningitis. Llama la atención que en los últimos dos años ha incrementado la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación en los aislamientos de meningitis situándose para el 2011 en 6%.

Karen Viviana Jiménez Cruz

Gina Paola Forero Pérez

Tabla 1 y 2. *Distribución de los tipos capsulares por año de aislamiento (<5 años), 1994 – 2011*

Distribución de los tipos capsulares por año de aislamiento (< 5 años), 1994 – 2011

	Año de aislamiento																		Total	
Serotipo	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	n	(%)
14	26	36	26	28	28	34	26	34	31	33	39	59	41	61	64	43	28	29	666	32,5
6B	9	17	14	9	4	9	10	14	14	8	10	6	13	18	13	10	14	8	200	9,8
1	15	12	2	2	5	8	7	7	6	4	14	14	14	16	10	4	18	13	171	8,3
23F	13	15	12	13	4	8	12	8	12	5	3	4	10	5	3	5	8	4	144	7,0
6A	13	3	4	6	7	4	2	7	11	7	8	6	10	7	7	4	4	5	115	5,6
5	13	19	8	5	3	1	9	5	6	6	7	5	4	5	3	1	1	2	103	5,0
19F	10	7	8	6	6	5	4	1	3	4	2	2	10	9	8	4	4	2	95	4,6
18C	7	7	3	5	2	6	4	2	9	1	9	2	5	6	5	5	8	3	89	4,3
19A	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	1	5	2	7	5	8	15	9	56	2,7
9V	2	3	1	2	0	2	2	6	5	1	3	3	7	2	3	2	3	3	50	2,4
3	2	2	1	1	0	0	4	1	1	3	3	1	2	4	1	6	8	7	47	2,3
7F	2	6	2	2	0	1	2	0	3	1	0	0	1	2	1	3	1	0	27	1,3
18A	3	1	2	1	1	0	1	4	1	4	0	1	3	0	2	0	0	0	24	1,2

	Año de aislamiento																		Total	
Serotipo																			n	(%)
15B	1	5	0	0	0	0	1	1	0	1	2	1	3	0	1	0	2	4	22	1,1
4	4	3	3	2	0	4	1	1	1	0	0	1	0	2	1	3	1	1	28	1,4
16F	0	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	2	1	0	3	3	16	0,8
15C	2	1	0	1	0	0	2	1	2	0	0	0	1	1	0	0	2	0	13	0,6
28A	2	1	1	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	12	0,6
9N	0	2	2	0	1	0	0	2	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	12	0,6
24F	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	3	1	2	2	13	0,6
11A	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0	2	0	0	1	1	0	3	4	14	0,7
35B	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	3	1	10	0,5
12F	2	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	2	1	1	0	9	0,4
25A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	1	2	4	11	0,5
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	1	1	0	1	8	0,4
34	1	2	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0,3
15A	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	2	8	0,4
otros	3	9	3	2	4	3	1	1	3	8	3	2	6	6	5	4	3	14	80	3,9
Total	131	158	95	91	68	86	91	98	111	88	108	116	140	159	144	108	136	122	2050	100

Los datos epidemiológicos muestran diferencias entre los serotipos encontrados en los países desarrollados de aquellos en vía de desarrollo, observándose, además, diferencias entre los que predominan en los países latinoamericanos. (13) El estudio de la prevalencia de los serotipos de *S.pneumoniae* de acuerdo con la edad de los pacientes ha sido ampliamente analizado. Existen datos en donde se demuestran diferencias entre los serotipos encontrados en adultos y niños (14) y en este último caso, entre los que se encuentran presentes en niños menores o mayores de dos años. (15) Respecto a los cambios presentados en el transcurso de los años, se ha observado que durante las últimas cinco décadas ha habido una disminución gradual de infecciones producidas por los serotipos 1, 2 y 3, predominantes antes del advenimiento de los antibióticos. En estudios realizados en Estados Unidos, se ha demostrado que cerca del 70% de las infecciones neumocócicas bacteriémicas son causadas por algunos de estos serotipos. (16) Esto indicaría que no todos serían igualmente invasores. El hecho de que los serotipos de *S. pneumoniae* presenten diferencias en su patogenicidad, hace importante su serotipificación.

Luego de la vacunación masiva contra *Haemophilus influenzae* del Grupo b con lo cual disminuyó notablemente la incidencia de dicha infección en la población pediátrica, las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* así como por *Neisseria meningitidis* son ahora las que han venido como mayores agentes causales de meningitis bacteriana. (17)

Desde el año 2000, se implementó la vacunación contra neumococo en menores de dos años con vacunas conjugadas. La primera vacuna aplicada fue la PCV7 que confiere inmunización contra infecciones invasoras causadas por los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. La misma protege a los menores de dos años contra ellas con una eficacia del 89-93% en la población estadounidense y del 71 al 86% en la europea. (18) En países latinoamericanos sólo

el 58% de los serotipos aislados estuvieron representados en ésta primera vacuna conjugada (PCV7). (13)

La aparición en los últimos años de nuevos serotipos de neumococo no incluidos en la PCV7, incluyendo cepas resistentes a antibióticos, llevó al desarrollo de nuevas vacunas que aumentaran la cobertura de acuerdo a la distribución de los serotipos más frecuentes como causa de infección. Dos nuevas vacunas se han empezado a utilizar, Prevenar-13 ® (Pfizer) que cubre 13 serotipos (PCV13), y SynflorixTM (GlaxoSmithKline) que cubre 10 serotipos (PCV10). En estas vacunas, además de los serotipos incluidos en la vacuna heptavalente, están incluidos los serotipos 1, 5 y 7F para la PCV10 y los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A para la PCV13. (19)

Estas adiciones se hicieron básicamente para ofrecer cobertura contra aquellos serotipos que aumentaron su incidencia y su prevalencia como causales de enfermedad invasora.

En Colombia se inició la vacunación contra neumococo desde el año 2006 en forma gradual, desde la aplicación del Acuerdo 035 de 2006 en el que se incluyó la vacunación con PCV7 de la población de alto riesgo contra neumococo menor de dos años de edad, que fue ampliada según los acuerdo 366 de 2007 a los niños con bajo peso al nacer y acuerdo 406 de 2009 que incluyó la población menor de dos años en diez departamentos, seguidos de la promulgación de la ley 1373 de Enero de 2010 en la que se ordenó la inclusión de la aplicación universal de la vacuna contra neumococo PCV13 dentro del Plan Ampliado de Inmunizaciones, que fue reglamentada según resolución 1736 de Mayo 2010 en la que se adoptó la vacunación universal a todos los menores de dos años de edad, con cobertura adicional de los menores de cuatro años de edad

con factores de riesgo. A partir de Septiembre de 2011 se empezó a utilizar en todo el país PCV10.

En Bogotá se inició la vacunación masiva contra neumococo para todos los nacidos a partir del primero de octubre de 2008 con PCV7 con un esquema de tres dosis a los 2 meses, 4 meses y refuerzo a los 12 meses de edad. Durante el año 2010 se introdujo las PCV13 cuya implementación se llevo a cabo hasta Agosto del 2011 cuando por decisión del Ministerio de la Protección Social adoptó la introducción de la PCV10 para todo el territorio Nacional. La cobertura de la vacunación contra neumococo en Bogotá tuvo una cobertura a la tercera dosis de 62.8% para el mes de Agosto del año 2011.(20)

PROBLEMA

La infección invasora por *S. Pneumoniae* en la población pediátrica constituye una causa de mortalidad importante, hasta el momento, sólo existe la obligatoriedad de reportar los casos de meningitis por neumococo. Sin embargo la neumonía y otitis además de ser una causa frecuente de consulta en los servicios de urgencias, constituyen la presentación mas prevalente de inicio de dicha enfermedad invasora. Debido a su posibilidad de manejo ambulatorio y de la sensibilidad a antibióticos de primera línea , en general, se ha decidido tratar empíricamente dichos cuadros sin establecer de manera objetiva el agente causal asumiendo al *S. Pneumoniae* como protagonista , subestminado la verdadera carga de la enfermedad neumocócica al convertirse en invasiva, generando cuadros que llevan a complicaciones como ingresos prolongados a UCI , incapacidades escolares, secuelas , necesidad de manejos antimicrobianos avanzados e incluso la muerte.

La vacunación implementada a nivel nacional e internacional ha constituido un hito importante en las cifras de morbi-mortalidad , sin embargo la mayoría de estudios se basan en la vigilancia pasiva en laboratorio, mientras que son limitadas las investigaciones, sobre todo en el área local, relacionadas con datos clínicos proporcionados de pacientes durante la atención médica.

Por lo anterior, se considera fundamental fortalecer el conocimiento sobre el comportamiento que actualmente tiene la enfermedad neumocócica en el escenario local previamente descrito desde la introducción de la vacunación.

Por lo tanto, la Asociación Colombiana de Infectología Capítulo Central y la Sociedad Colombiana de Pediatría han querido impulsar esta propuesta fundamental dentro de la

problemática de las patologías inmunoprevenibles, y proponen como objetivo la conformación de un grupo de hospitales de tercer nivel de atención en salud, que permitan caracterizar la enfermedad neumocócica en Bogotá.

La Clínica El Bosque se suma a este objetivo con el fin de capturar la real enfermedad invasiva por *S. Pneumoniae* en su población pediátrica .

JUSTIFICACIÓN

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* son una causa importante de morbilidad y mortalidad en la población pediátrica y, principalmente, en los países en los cuales aún no se ha instaurado la vacunación (21). Esta es la razón por la que se ha documentado una mayor incidencia de enfermedad neumococica invasiva en los países en vía de desarrollo en comparación con los países industrializados (21).

Dentro de las principales patologías causadas por *Streptococcus pneumoniae* se encuentra la neumonía bacteriana, la meningitis y la sepsis. A nivel mundial, para el año 2000 se presentaron 14,5 millones de infecciones neumocócicas graves en niños de 1 a 59 meses de edad, que causaron 826.000 muertes (21). Este grupo etáreo tiene un mayor riesgo de infecciones por neumococo; por su impacto en la morbilidad de un país, es importante conocer los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, para así poder sospecharla oportunamente, lo que permite minimizar los diagnósticos equivocados, evitando así tratamientos inadecuados con agentes antimicrobianos.

Por otra parte, los serotipos no incluidos en la vacuna para neumococo PCV7, específicamente los serotipos 1, 3, 5, 7F y 19A, son los que han estado entre los aislamientos más frecuentes en la enfermedad neumocócica.

Así pues, dado el impacto que presenta esta enfermedad en la morbimortalidad, surge la idea nacional en búsqueda de una caracterización clínica y epidemiológica de la enfermedad neumococica en la población colombiana, específicamente en la población pediátrica que es atendida en la Clínica El Bosque.

En consecuencia, es importante conocer nuestra epidemiologia, para así contar con estadísticas propias y poder tomar acciones a este nivel. También es importante disponer de información confiable, de la cual carecen las instituciones sanitarias, toda vez que no cuentan con un sistema confiable que permita tener disponible un consolidado de los datos microbiológicos y los perfiles de susceptibilidad; así como también, se deben fortalecer los sistemas de vigilancia, siendo estos procesos un punto de acceso oportuno a los resultados.

OBJETIVOS

Objetivo general

Caracterizar la enfermedad neumocócica invasora en población pediátrica hospitalizada en la Clínica El Bosque después de la introducción masiva de la vacunación para Neumococo en Bogotá.

Objetivos Específicos

- Determinar la prevalencia de las patologías respiratorias relacionadas con infecciones invasoras por *Streptococcus pneumoniae* en la población pediátrica de la Clínica El Bosque

- Describir las características, demográficas y epidemiológicas de las infecciones invasoras por *Streptococcus pneumoniae* en la población pediátrica de Clínica El Bosque en Bogotá.

- Describir las complicaciones y mortalidad de los pacientes con infección neumocócica invasora.

- Establecer las características clínicas de las infecciones invasoras por *Streptococcus pneumoniae* en relación a días de hospitalización y manejo antibiótico recibido.

- Describir los perfiles de resistencia y susceptibilidad encontrados en los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* en la enfermedad invasiva de la población pediátrica que acude a Clínica El Bosque.

ASPECTOS METODOLÓGICOS

Este trabajo hace parte del proyecto de investigación "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", realizado por la Asociación Colombiana de Infectología - Capítulo Central , Sociedad Colombiana de Pediatría y Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Microbiología, Facultad de medicina.

Tipo de estudio

Este fue un estudio descriptivo conformado por dos componentes. La primera fase de es de tipo retrospectivo (línea de base) desde el año 2008 antes del inicio de la introducción de las vacunas conjugadas hasta el año 2012, y la segunda fase de tipo prospectivo durante el año 2013.

Componente Retrospectivo

Para obtener la información de línea de base se realizó la búsqueda de los registros de aislamientos invasores de neumococo a partir del año 2008 hasta diciembre de 2012.

A partir de la base de datos de Whonet del Grupo GREBO, se realizó la construcción de las tablas con los pacientes que durante los años 2008 al 2011 presentaron aislamientos invasivos de *S. pneumoniae*.

Así mismo se complementó la información de la línea de base con la búsqueda en los registros de aislamientos invasores de neumococo a partir del año 2008, estos registros fueron enviados por la

Clínica El Bosque para la serotipificación al INS a través del Laboratorio de Salud Pública de la SDS (Anexo A).

Componente Prospectivo

Los pacientes con aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* fueron captados y seguidos partir de Enero de 2012.

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

Bacteriemia por neumococo:

Todo caso con fiebre > 38ºC y con aislamiento de *S.pneumoniae* en sangre, pero que no cumple con los criterios de caso compatible para otra enfermedad invasora

Neumonia:

- *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 < 7.20, glucosa < 40 mg/dl, celularidad aumentada a predominio de polimorfonucleares, bacterias en el examen directo), se aísle *S. pneumoniae* de líquido pleural o se identifiquen antígenos capsulares en líquido pleural.

- *Neumonía neumocócica: Todo caso de NAC en el c*ual se identifique o aísle *S. pneumoniae* en sangre y/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 la*s característ*icas siguientes:

- Turbidez.
- Leucocitos aumentados (> de 100/mm3)
- Leucocitos entre *10 y 100/mm3 y elev*ación 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 líquido cefalorraquídeo (LCR) es compatible con meningitis bacteriana (al menos una de las siguientes características: turbidez, leucocitos > 10/mm3, proteínas > 40 mg/dl o glucosa < 40 mg/dl en el cual se identifica o aísla *S. pneumoniae* en LCR y/o sangre.

Simultáneamente se revisaron mensualmente los registros correspondientes a los egresos hospitalarios con diagnóstico de neumonía adquirida en comunidad y meningitis, de acuerdo a los Código CIE10, con el fin de obtener la siguiente información:

- Número total de egresos con diagnóstico de neumonía
- Número total de egresos con diagnóstico de neumonía por *S. pneumoniae*
- Número total de egresos con diagnóstico de meningitis bacteriana aguda
- Número total de egresos con diagnóstico de meningitis por *S. pneumoniae*

Criterios de inclusión, exclusión y tamaño de la muestra

Criterios de inclusión

Pacientes entre 0 y 17 años de edad con diagnóstico de infección invasora por *Streptococcus pneumoniae* recuperado de sitio normalmente estéril (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, liquido articular líquido peritoneal.) y de lavado broncoalveolar cuantitativo (Recuento de bacterias >= 105 UFC/mL).

Criterios de Exclusión

Pacientes en quienes se a identificado neumococo de sitio normalmente no estéril (secreción conjuntival, aspirado nasofaríngeo).

Tamaño De Muestra

Se realizará un ingreso secuencial de pacientes que cumplen los criterios de inclusión y exclusión por un tiempo de un año.

Variables

MATRIZ DE VARIABLES			
VARIABLE	DESCRIPCIÓN	CATEGORIZACIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Variable de persona, cuantitativa	0 a 17 años	Numérica Continua
Género	Variable de persona, cualitativa	Masculino Femenino	Nominal Dicotómica
Estado de vacunación	Variable cualitativa	Si No Sin dato	Nominal Dicotómica
Asistencia a guardería o jardín	Variable cualitativa	Si No Sin dato	Nominal Dicotómica

Análisis de la información

La información recolectada tanto en la línea de base (fase retrospectiva) como en la fase prospectiva se analizó así:

- Se establecieron las tasas de prevalencia en relación a los egresos según el diagnóstico clínico (neumonía adquirida en comunidad, neumonía neumocócica, bacteremia neumococica, meningitis supurada y meningitis neumocócica) y a los egresos según la población general pediátrica que acudió a la Clínica El Bosque por año.

- Se realizó la descripción de las variables demográficas: edad, género, procedencia, diagnóstico clínico, complicaciones, estado de vacunación contra neumococo (completo para la edad, incompleto o ausente), factores de riesgo identificados, tratamiento antibiótico, remisión a UCI , Intermedios y mortalidad.

- Se realizó un análisis de las variables examinadas, estableciendo una asociación entre el diagnóstico clínico, el tratamiento antibiótico y el numero de días de manejo antibiótico recibido, las complicaciones derivadas y la mortalidad según el diagnóstico clínico.

- Se describieron los perfiles de resistencia y susceptibilidad encontrados en los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* en la enfermedad invasiva de la población pediátrica que asistió a la Clínica El Bosque.

Técnica de recolección de la información

Se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, se recolectó la información en una ficha (Anexo B) donde se describían

las variables demográficas: edad, género, procedencia, diagnóstico clínico y paraclínico, factores de riesgo, antecedentes de vacunación anti neumocócica (tipo de vacuna, edad de aplicación y número de dosis) y evolución clínica.

A partir de los consolidados estadísticos mensuales se estableció el numero de egresos según códigos de diagnostico CIE10:

- Número de egresos con diagnóstico de neumonía
- Número de egresos con diagnóstico de neumonía por neumococo
- Número de egresos con diagnóstico de meningitis bacteriana
- Número de egresos con diagnóstico de meningitis por neumococo

Sesgos

- En todos los pacientes no se logro la toma y realización de hemocultivos
- No se logró la serotipificación de la mayoría de aislamientos
- No se especifica el estado de vacunación ni tipo de vacuna en el diligenciamiento de la historia clínica
- Existe un interrogatorio limitado en la identificación de factores de riesgo para la enfermedad invasiva por S. *pneumoniae*
- No existe el diagnostico de bacteremia en los Código CIE10
- La Clínica El Bosque maneja población con régimen contributivo

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 1993 del Ministerio de Salud. El manejo de los registros de las historias clínicas y demás documentos consultados, se realizó teniendo en cuenta las normas de confidencialidad para el manejo de esta documentación, previa autorización de los comités institucionales de investigación y ética.

No se realizó ninguna intervención sobre los sujetos que ingresaron al estudio; el grupo de investigadores se comprometió en dar a conocer al correspondiente comité de ética cualquier cambio sustancial en la ejecución del protocolo o cualquier uso posterior de la información recolectada.

Manejo de la Información

Se garantizó la confidencialidad en el manejo de la información, por medio del manejo codificado de los reportes y la custodia al ingreso de las bases de datos por medio de claves exclusivas de los investigadores. La búsqueda y consulta de los registros de información se realizó a partir de los registros hospitalarios (historia clínica), contando con la autorización previa de la Clínica El Bosque para el ingreso a dichos registros.

No se requiere consentimiento informado por ser una investigación de riesgo mínimo, pero en los formatos de recolección de la información se instauraron todas las normas para respetar la confidencialidad de que como pacientes tienen derecho.

El respectivo protocolo (como parte del proyecto de investigación global y local a través de Clínica El Bosque) fue presentado a la Clínica El Bosque el día 15 de Marzo de 2013 a través de la subdirección de educación e investigación (Anexo C) y posteriormente al comité institucional de ética en investigaciones de la Universidad El Bosque quienes a través de acta N° 006-2013 , aprobó dicho protocolo al cumplir con los requisitos éticos establecidos (Anexo D).

En ningún momento la información suministrada por la institución o la autorización de acceso a sus registros clínicos sirvió para establecer medidas de carácter punitivo o legal, o para fines de auditoría.

Se realizó la socialización del informe final del proyecto con la Clínica El Bosque (Anexo E) con el fin de generar recomendaciones en aras de mejoría en pro de la calidad durante la práctica clínica.

RESULTADOS

Consolidado final de pacientes y prevalencias de enfermedad respiratoria dentro de la población pediátrica:

Aislamiento final de pacientes con enfermedad invasiva por S. Pneumoniae

Durante la fase retrospectiva, años 2008 al 2012, de acuerdo a los criterios de inclusión, se realizó la recolección de 7 pacientes, de los cuales 6 de ellos (85,7%) tenían diagnostico relacionado con neumonía asociado a proceso de bacteremia ya que los aislamientos se hicieron en sangre , mientras que 1 de ellos (14,3%) diagnóstico de meningitis a través del estudio de liquído cefaloraquídeo.

En cuanto a la fase prospectiva durante el año 2013 solo se obtuvo 1 aislamiento de *S. pneumoniae,* obtenido de un proceso de bacteremia. El consolidado final de pacientes de encuentra en la Tabla 3.

Tabla 3. *Consolidado final de pacientes y sitio de aislamiento.*

Aislamiento	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Neumonía Con Bacteremia	**2**	**1**	**2**	**1**	**-**	**-**	**6**
Meningitis	**-**	**1**	**-**	**-**	**-**	**-**	**1**
Bacteremia	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**1**	**1**
Total	**2**	**2**	**2**	**1**	**-**	**1**	**8** aislamientos

Comportamiento de la enfermedad invasora por *S. pneumoniae* dentro de la población pediátrica

Para entender la prevalencia de la enfermedad invasora por *S. pneumoniae* dentro de la población pediátrica que asistió a la Clínica El Bosque durante las fases retro y prospectiva , fue necesario recopilar el número de egresos totales por diagnósticos asociados (teniendo en cuenta que los diagnósticos de meningitis y bacteremia aislada solo fueron 2 casos, solo se manejaron los diagnósticos respiratorios).

Para el 2008, en la Tabla 4 vemos un número total de 471 pacientes con patologías respiratorias, recordando que 2 de estos pacientes presentaron enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* lo cual no indica una prevalencia de 0,42 %.

Tabla 4. *Pacientes con diagnósticos de enfermedad respiratoria durante 2008.*

	2008	
CODIGO	PATOLOGIA	TOTAL
J180	BRONCONEUMONIA, NO ESPECIFICADA	315
J159	NEUMONIA BACTERIANA, NO ESPECIFICADA	78
J157	NEUMONIA DEBIDA A MYCOPLASMA PNEUMONIAE	1
J181	NEUMONÍA LOBAR, NO ESPECIFICADA	10
J178	NEUMONIA EN OTRAS ENFERMEDADES CLASIFICADAS EN OTRA PARTE	2
J189	NEUMONIA, NO ESPECIFICADA	65
	TOTAL NEUMONIAS	471

En el años 2009, la prevalencia fue de 0,18% con un solo caso de neumonía asociada a bacteremia, la misma cifra a la que corresponde el único caso de meningitis por *S. pneumoniae*, para un total de 547 casos (Tabla 5)

Tabla 5. *Pacientes con diagnósticos de enfermedad respiratoria durante 2009*

	2009	
CODIGO	PATOLOGIA	TOTAL
J180	BRONCONEUMONIA, NO ESPECIFICADA	306
J159	NEUMONIA BACTERIANA, NO ESPECIFICADA	81
J157	NEUMONIA DEBIDA A MYCOPLASMA PNEUMONIAE	0
J181	NEUMONÍA LOBAR, NO ESPECIFICADA	5
J154	NEUMONIA DEBIDA A ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO B	1
J178	NEUMONIA EN OTRAS ENFERMEDADES CLASIFICADAS EN OTRA PARTE	4
J189	NEUMONIA, NO ESPECIFICADA	150
	TOTAL NEUMONIAS	547

Para los años 2010 y 2011 la prevalencia fue similar, de 0,43% y 0,24% respectivamente. (Tabla 6 y 7). Cabe resaltar que durante el año 2012 no se presentaron casos de infecciones por *S. pneumoniae*.

Tabla 6. *Pacientes con diagnósticos de enfermedad respiratoria durante 2010*

	2010	
CODIGO	PATOLOGIA	TOTAL
J180	BRONCONEUMONIA, NO ESPECIFICADA	174
J159	NEUMONIA BACTERIANA, NO ESPECIFICADA	127
J157	NEUMONIA DEBIDA A MYCOPLASMA PNEUMONIAE	0
J181	NEUMONÍA LOBAR, NO ESPECIFICADA	0
J178	NEUMONIA EN OTRAS ENFERMEDADES CLASIFICADAS EN OTRA PARTE	0
J189	NEUMONIA, NO ESPECIFICADA	160
	TOTAL NEUMONIAS	461

Tabla 7. *Pacientes con diagnósticos de enfermedad respiratoria durante 2011*

	2011	
CODIGO	PATOLOGIA	TOTAL
J180	BRONCONEUMONIA, NO ESPECIFICADA	55
J159	NEUMONIA BACTERIANA, NO ESPECIFICADA	152
J157	NEUMONIA DEBIDA A MYCOPLASMA PNEUMONIAE	0
J181	NEUMONÍA LOBAR, NO ESPECIFICADA	0
J178	NEUMONIA EN OTRAS ENFERMEDADES CLASIFICADAS EN OTRA PARTE	4
J13X	NEUMONIA DEBIDA A STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	1
J189	NEUMONIA, NO ESPECIFICADA	193
	TOTAL NEUMONIAS	405

En la fase retrospectiva (año 2013), se presentaron un total de 372 pacientes , un único caso de enfermedad invasora por *S. pneumoniae* dentro de la población pediátrica. Se aisló de un paciente con bacteremia aislada y dentro de los egresos no se cuenta con un código CIE 10 de bacteremia, por lo cual no es posible establecer la prevalencia de este caso. (Tabla 8)

Tabla 8. *Pacientes con diagnósticos de enfermedad respiratoria durante 2013*

	2013	
CODIGO	PATOLOGIA	TOTAL
J180	BRONCONEUMONIA, NO ESPECIFICADA	49
J159	NEUMONIA BACTERIANA, NO ESPECIFICADA	163
J157	NEUMONIA DEBIDA A MYCOPLASMA PNEUMONIAE	15
J181	NEUMONÍA LOBAR, NO ESPECIFICADA	0
J178	NEUMONIA EN OTRAS ENFERMEDADES CLASIFICADAS EN OTRA PARTE	5
J189	NEUMONIA, NO ESPECIFICADA	140
	TOTAL NEUMONIAS	372

Análisis de variables demográficas

Para la evaluación de las variables demográficas se incluyó la edad, género, estado de vacunación, complicaciones (Tabla 9 y 10) y desenlaces (Figura 1).

La media de edad fue de 4,45 años, con picos de edad de presentación entre 1 mes y 6 días como edad mínima y 14 años como edad máxima. Un 62,5 % (n= 5) correspondían a sexo masculino y 37,5 (n=3) a sexo femenino. El estado de vacunación tuvo limitantes en cuanto a su determinación ya que en 3 casos (37,5%) se registraba no tener vacunación contra neumococo, mientras que el porcentaje restante no poseía información sobre antecedente de inmunización en la historia clínica.

Tabla 9. *Variables demográficas*

Fecha de recolección	**Lugar de aislamiento**	**Edad**	**Género**	**Diagnóstico de ingreso**	**Diagnóstico final**	**complicaciones**
Marzo 2008	Sangre	4 años	Masculino	Neumonía viral	Neumonía bacteriana	-----
Septiembre 2008	Sangre	8 meses	Femenino	Síndrome febril	Neumonía bacteriana	-----
Marzo 2009	LCR	7 años	Masculino	Fiebre- otitis	Meningitis bacteriana	------
Mayo 2009	Sangre	11 meses	Femenino	Fiebre	Bronconeumonía riesgo de falla ventilatoria	Remisión a UCI intermedio
Marzo 2010	Sangre	14 años	Masculino	Neumonía Mycoplasma	Neumonía Bacteriana	------
Mayo 2010	Sangre	2 años	Masculino	Neumonía	Neumonía Derrame pleural	Remisión a UCI
Agosto 2011	Sangre	7 años	Masculino	Neumonía	Neumonía bacteriana	---------
Septiembre 2013	Sangre	1 mes y 6 días	Femenino	Fiebre	Fiebre bacteriemia	Remisión

Tabla 10. *Variables demográficas*

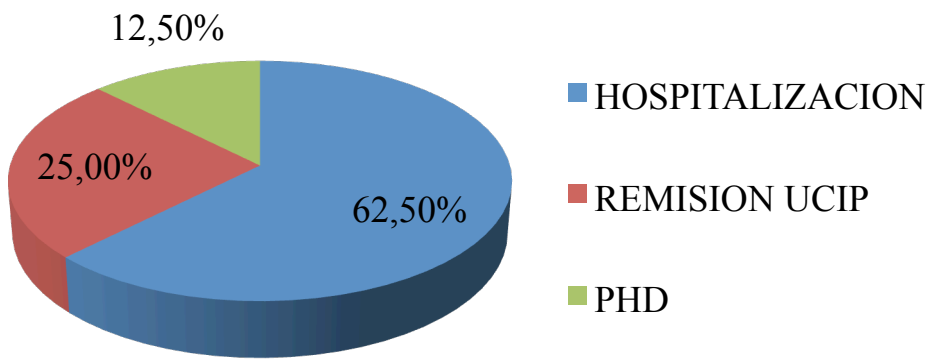
Género		
	n	**(%)**
Masculino	**5**	**62,5**
Femenino	**3**	**37,50%**
Promedio edad años		
Media DE	**4,44 (4,41)**	
Guardería		
Si	**5**	**62,5**
No	**2**	**25**
Sin dato	**1**	**12,5**
Departamento Procedencia		
Cundinamarca (Bogotá)	**8**	**100**
Aseguradora		
Sanitas	**4**	**50**
Salud Total	**2**	**25**
Susalud	**1**	**12,5**
Virrey	**1**	**12,5**

Carnet		
No	**3**	**37,5**
Si	**3**	**37,5**
Sin dato	**2**	**25**
Factores de Riesgo		
Guardería	**5**	**62,5**
OMA	**1**	**12,5**
Asma	**1**	**12,5**
Anti-neumocócica		
No	**3**	**37,5**
Sin dato	**5**	**62,5**
Nombre de la vacuna		
Sin dato	**5**	**62,5**
No	**3**	**37,5**
Diagnóstico final		
Neumonía	**5**	**62,5**
Neumonía por neumococo	**1**	**12,5**
Enterocolitis	**1**	**12,5**
Meningitis por neumococo	**1**	**12,5**

Las complicaciones se evaluaron como riesgo de falla respiratoria, derrame pleural y síndrome febril sin foco (deterioro clínico), establecidas por la necesidad de remisión a otros niveles de complejidad con disponibilidad de UCI.

No se reportaron casos de mortalidad secundaria a infecciones invasoras por *Streptococcus pneumoniae* durante nuestro estudio.

Figura 1. *Desenlaces*



Caracterización clínica

La caracterización clínica se evaluó a través de la identificación de los síntomas cardinales de cada uno de los pacientes incluidos dentro de la ficha de recolección de información. Fiebre, tos y taquipnea constituyeron los síntomas y signos de mayor presentación en un 75%, seguidos de escalofrió, retracciones y dolor torácico con un 50%, 37% y 25% respectivamente.

A nivel paraclínico, el 75% de los pacientes presentaban leucocitosis, neutrofilia y elevación de reactantes de fase aguda, con respecto a los hallazgos en la radiografía de tórax el 37% se manifestó como una franca consolidación.

El manejo antibiótico tuvo una media de 6,6 días, en su mayoría se hizo de manera intravenosa, el manejo completo se realizó con penicilina cristalina en el 37,5% (n=3) , el 25% (n=2) de los pacientes recibieron ceftriaxona, antibiótico relacionado con los diagnósticos de meningitis y de síndrome febril en menor de 1 año de edad. El uso de vancomicina se restringió como terapia de escalonamiento en el paciente con meningitis. Claritromicina se utilizó como terapia inicial frente al grupo etáreo de 1 paciente y sospecha clínica de neumonia por Mycoplasma, mientras que el uso de ampicilina – sulbactam fue descrito como monodosis o dosis de primer día en 3 de los pacientes que fueron remitidos o descendidos al manejo con penicilina.

Oxacilina estuvo relacionada con el paciente referido con derrame pleural como terapia combinada a ampicilina – sulbactam.

Se resalta, que los pacientes con evolución satisfactoria y que cumplieron con un mínimo de 72 horas de manejo antibiótico fueron dados de alta todos con amoxacilina.

El promedio de días de hospitalización fue de 5,6 días .

El aislamiento del serotipo solo se logró en 1 de los aislamientos documentado por INS a través de código numero INS-Spn 5532, en oficio 500150 43 de agosto de 2013. El serotipo identificado fue el serotipo 1.

Perfiles de resistencia y susceptibilidad a antimicrobianos.

Los perfiles de resistencia a antibióticos en los 8 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* fueron evaluados por medio de los antibiogramas facilitados por el laboratorio de la Clínica El

Bosque y la determinación de las CIM (concentraciones inhibitorias mínimas). Se demostró sensibilidad a penicilina en 100% (n=8) , así como a ceftriaxona y amoxacilina – clavulanato , se presentaron resistencia intermedia a azitromicina en 1 aislamiento, así como resistencia a trimetoprim / suulfametoxazol en uno caso. (Tabla 11)

Tabla 11. *Perfil de susceptibilidad y resistencia*

Streptococcus pneumoniae	**PEN**	**TMP/SMX**	**AMX/CLV**	**CEFT**	**AZIT**
Marzo 2008	S	R	S	S	S
Septiembre 2008	S	S	S	S	S
Marzo 2009	S	S	S	S	I
Mayo 2009	S	S	S	S	S
Marzo 2010	S	S	S	S	S
Mayo 2010	S	S	S	S	S
Agosto 2011	S	S	S	S	S
Septiembre 2013	S	S	S	S	S

DISCUSIÓN

Este estudio permite realizar una caracterización general de las principales características clínicas de la población pediátrica de la Clínica El Bosque, a los cuales se les confirmó enfermedad invasora por *S. pneumoniae,* al igual que en estudios recientes (22) las manifestaciones clínicas fueron fiebre, tos, taquipnea, lo cual nos confirma la presentación bizarra de la infección por neumococo ya que son innumerables los diagnósticos y microorganismos con cuadro clínico similar. A nivel paraclínico es clara la relación entre el hallazgo de leucocitosis, neutrofilia y elevación de reactantes de fase aguda con hemocultivo positivo lo cual muestra un comportamiento diferente a lo encontrado en la literatura con un 75% de cultivos positivos en pacientes con dichos hallazgos en hemograma versus del 10 al 15% en otros estudios (22).

Teniendo en cuenta que aproximadamente el numero total de diagnósticos por neumonía estuvo entre 300 a 400 casos anuales y de estos tan solo uno o dos pudieron confirmarse como aislamiento de *S. pneumoniae,* confirma que la notificación coherente de los casos y el establecimiento preciso del diagnostico bacteriano sigue siendo difícil en nuestro medio por la restricción en la evaluación con cultivos y formas de aislamiento de los microorganismos, por lo anterior, los datos encontrados en nuestro estudio no pueden expresar datos significativos en cuanto a la prevalencia ni documentar el impacto de las vacunas actuales incluidas en el PAI.

Cabe resaltar que a pesar de dichas limitaciones como ganancia secundaria en este estudio se establecen recomendaciones a nivel local (Clínica El Bosque) y a nivel nacional que permitan aumentar la capacidad de recolección de datos necesarios para establecer la red de vigilancia encaminados al

objetivo propuesto por el SIREVA lo que podría facilitar a futuro la realización de otros estudios que proporcionen información clínica y microbiológica que permitan analizar de una manera mas detallada el comportamiento de la enfermedad invasora por *S. pneumoniae*.

Es importante enfatizar que dicho problema no solo se presenta en nuestro país, a nivel mundial, en un estudio realizado por el CDC sobre la vigilancia de la infección por *S. pneumoniae* entre 2008 y 2014 (23) una de las principales conclusiones radica en la imposibilidad para establecer una línea de base de calidad lo que sugiere que es necesario educar a todo el personal de salud en la búsqueda activa del perfil clínico y paraclínico que caracteriza esta enfermedad para iniciar estudios enfocados en los serotipos que permitan sustentar el uso de la PCV y así lograr medir el impacto en la población.

RECOMENDACIONES

Debido a las dificultades para la adquisición de información a la hora de la recolección de datos del componente retrospectivo, sugerimos mejorar los *sistemas de almacenamiento* de información.

Se debe fortalecer la vigilancia de la enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* a través de *:*

1. Un interrogatorio exhaustivo de factores de riesgo dentro de la historia clínica de ingreso a urgencias y/o hospitalización. (si es posible establecerlo dentro del sistema de historia clinica).

2. Establecer los criterios de sospecha de enfermedad por Streptococcus pneumoniae.

3. Utilizar el hemocultivo y el cultivo de LCR como método diagnostico de enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae.*

4. Establecer de manera clara el tipo de vacuna , las dosis recibidas y edad de administración de cada una de ellas para generar una línea de base para estudios futuros.

5. Se sugiere realizar en conjunto con el laboratorio clínico e INS un protocolo para el manejo de muestras confirmadas por antibiograma con *Streptococcus pneumoniae* con el fin de lograr una serotipificación de los aislamientos y su correlación con el estado vacunal para definir el impacto de la implementación de la vacuna.

6. Debe realizarse una concientización acerca del establecimiento adecuado de los diagnósticos de ingreso pero principalmente de egreso para lograr ser específicos en la cuantificación de los datos para futuras investigaciones.

7. Continuar las actividades de vigilancia de serotipos y de resistencia antimicrobiana

8. Se incentiva a la Clínica El Bosque a continuar realizando juiciosamente el manejo antibiótico acogidos a las guías nacionales ya que constituye su mayor fortaleza.

9. Se considera continuar con nuevos estudios para determinar la prevalencia y el comportamiento de la enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* en nuestra institución, siguiendo con esta línea de investigación.

10. META: Universidad y Cínica El Bosque como líder en investigación de enfermedad invasora por Streptococcus pneumoniae a nivel Bogotá.

CONCLUSIONES

- Baja prevalencia de infecciones invasoras por S. Pneumoniae en la Clínica El Bosque durante la fase prospectiva y retrospectiva.
- La enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en población pediátrica en Bogotá - Clínica El Bosque – se aisló principalmente de sangre y LCR
- La enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en población pediátrica en Bogotá - Clínica El Bosque – se relaciona principalmente de pacientes con enfermedad respiratoria (neumonía) y otitis.
- Otitis media constituye un factor de riesgo importante para meningitis por *Streptococcus pneumoniae.*
- Manejo ambulatorio con amoxacilina continua siendo el tratamiento de elección.
- El 100% de los neumococos resistentes a penicilina aislados en nuestro estudio eran sensibles a cefotaxime.
- La asistencia a guardería se consolida como una factor de riesgo fundamental para el desarrollo de infecciones por *Streptococcus pneumoniae*
- Un alto porcentaje de los pacientes con enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* presentan una evolución satisfactoria dentro de las primeras 72 horas de inicio antibiótico.
- La detección temprana y la sospecha de enfermedad por *Streptococcus pneumoniae* constituye un factor relevante para una estancia hospitalaria corta.

- Aún se encuentran circulando en Bogotá serotipos no incluidos en la vacuna actualmente aprobado por el ministerio en el programa PAI. que constituyen mortalidad para el grupo etáreo de riesgo.
- Se busca impactar para lograr incluir la vacuna PCV13 que presenta mayor cobertura con estos serotipos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Di Fabio JL, Castan˜eda E, Agudelo CI et al. Evolution of Streptococcus pneumoniae serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva-Vigia Group, 1993 to 1999. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 959–967.

2. Hortal M, Lovgren M, de la Hoz F, Agudelo CI, Brandileone MC, Camou T, et al. Antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae in six Latin American countries: 1993-1999 surveillance. Microb Drug Resist. 2001 Winter;7(4):391-401.

3. Hortal M, al. GOSUe. Vigilancia de las neumococcias del niño hospitalizado:: su prevención específica (1994-2000). Rev Méd Urug [online]. 2002;18(1): 66-75.

4. OPS. Informe Regional SIREVA II; 2010. Washington, D.C: OPS; 2010.

5. Vestrheim DF, Lovoll O, Aaberge IS, Caugant DA, Hoiby EA, Bakke H, et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. Vaccine. 2008 Jun 19;26(26):3277-81.

6. Tsai CJ, Griffin MR, Nuorti JP, Grijalva CG. Changing epidemiology of pneumococcal meningitis after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the United States. Clin Infect Dis. 2008 Jun 1;46(11):1664-72.

7. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. JAMA. 2005 Oct 26;294(16):2043-51.

8. CDC. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease--United States, 1998-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2005 Sep 16;54(36):893-7.

9. PneumoADIP Gs. GAVI's PneumoADIP Comprehensive Report With Data.Surveillance and Research Report. Baltimore: Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health; 2007.

10. Ruvinsky A, Gentile M, Regueira A, Corso A, Pace J, Bakir J, et al. Infecciones invasivas por Streptococcus pneumoniae: estudio epidemiológico e importancia del desarrollo de un sistema de vigilancia. Arch Pediatr Urug. 2004;75(1):91-103.

11. 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 Bogota, Colombia. Vaccine. 2012;30(40):5886-92.

12. WHO. Immunization surveillance, assessment and monitoring. 2011 [updated 2011; cited 25th April, 2012] Available from http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/Pneumo_hib_estimates/en/index2.html.

13. Camargos P, Fischer GB, Mocelin H, Dias C, Ruvinsky R. Penicillin resistance and serotyping of Streptococcus pneumoniae in Latin America. Paediatr Respir Rev. 2006 Sep;7(3):209-14.

14. Agudelo CI, Moreno J, Sanabria OM, Ovalle MV, Di Fabio JL, Castaneda E. [Streptococcus pneumoniae: serotype evolution and patterns of antimicrobial susceptibility in invasive isolates from 11 years surveillance (1994 -2004) in Colombia]. Biomedica. 2006 Jun;26(2):234-49.

15. Rossi A, Ruvinsky R, Regueira M, Corso A, Pace J, Gentile A, et al. Distribution of capsular types and penicillin-resistance of strains of Streptococcus pneumoniae causing systemic infections in Argentinian children under 5 years of age. Streptococcus pneumoniae Working Group. Microb Drug Resist. 1997 Summer;3(2):135-40.

16. Mufson M. Enfermedades Infecciosas. Mandell G DR, Bennett J, Dolin R, , editor. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana, ; 1991.

17. Swartz MN. Attacking the pneumococcus -- a hundred years' war. N Engl J Med. 2002 Mar 7;346(10):722.

18. Moreno A, Bergada MA, Sin Opi JM, Guillen A, Mayol L. Nonvaccine Streptococcus pneumoniae serotypes causing acute bacterial meningitis] An Pediatr (Barc). 2006 Feb;64(2):170-2.

19. 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 Apr 6;354(14):1455-63.

20. MPS. Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI). Bogotá, Colombia: MPS; 2012.

21. Andradea AL, Toscanoa CM. Pneumococcal disease manifestation in children before and after vaccination: What's new? Vaccine journal. : www.elsevier.com/locate/vaccine

22. Toumanen EI, Kaplan SL. Pneumococcal pneumonia in children. Uptodate. 2014.

23. Reed C, Kim K, Singleton A, Chaves SS, Flannery B, Finelli L, Fry A, Estimated Influenza Illnesses and Hospitalizations Averted by Vaccination — United States, 2013–14 Influenza Season. MMWR. December 12, 2014. Vol. 63 (49) : 1146-1179.