

RESISTENCIA ANTIBIÓTICA Y DISTRIBUCIÓN DE SEROTIPOS EN CEPAS NEUMOCÓCICAS INVASIVAS EN ADULTOS HOSPITALIZADOS EN LIMA, PERÚ

Juan D. Castro^{1,a}, Sofía M. Siccha^{1,a}, Martha Egoavil^{1,2,a}, Eduardo Chaparro^{2,3,b}, Roger Hernandez^{2,3,c}, Wilda Silva^{2,4,c}, Olguita Del Águila^{2,4,c}, Andrés Saenz^{2,5,b}, Francisco Campos^{2,6,c}, Isabel Reyes^{2,7,b}, María E. Castillo^{2,8,c}, Theresa J. Ochoa^{1,2,c}

RESUMEN

Objetivos. Describir las características clínicas, resistencia antibiótica y distribución de serotipos de cepas causantes de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en adultos. **Materiales y métodos.** Estudio tipo serie de casos. Se recolectaron cepas de neumococo de pacientes adultos hospitalizados con ENI en cinco hospitales nacionales y dos laboratorios de Lima durante los años 2009-2011. **Resultados.** Se estudiaron datos de 43 pacientes con ENI, el 58,2% fueron mayores de 60 años. Los diagnósticos fueron neumonía 39,5%, meningitis 30,2%, bacteriemia 13,9%, peritonitis 11,6%, artritis séptica 4,8%. El porcentaje de fallecidos fue 28,9%, de los cuales el 72,7% fueron mayores de 60 años. Las cepas de neumococo presentaron la siguiente resistencia: penicilina 0% en cepas no meningitis y 30,8% en cepas meningitis; ceftriaxona 4,5% y 16,7% de resistencia intermedia en cepas no meningitis y cepas meningitis respectivamente; 69% a trimetoprim/sulfametoxazol y 35,7% a eritromicina. Los serotipos más comunes fueron 19F, 23F, 6B, 14 y 6C. El porcentaje de cepas vacunales fue 44,2% para la vacuna conjugada siete-valente (PCV7) y para la PCV10, 51,2% para PCV13 y 60,4% para la vacuna polisacárida veintitrés-valente (PPV23). **Conclusiones.** El neumococo es un patógeno relevante en adultos, en especial en los adultos mayores, debido a su elevada mortalidad.

Palabras clave: *Streptococcus Pneumoniae*, adulto, Perú, farmacorresistencia bacteriana, vacunas neumocócicas. (Fuente: DeCS BIREME)

ANTIBIOTIC RESISTANCE AND DISTRIBUTION OF SEROTYPES OF INVASIVE PNEUMOCOCCAL STRAINS ISOLATED FROM HOSPITALIZED ADULTS IN LIMA, PERU

ABSTRACT

Objectives. To describe the clinical characteristics, antibiotic resistance, and distribution of serotypes of bacterial strains that cause invasive pneumococcal disease (IPD) in adults. **Materials and methods.** Case series. Pneumococcal strains were isolated from 2009 to 2011 from hospitalized adult patients with IPD in five hospitals and two laboratories located in Lima. **Results.** The analysis of data from 43 patients with IPD indicated that 58.2% were older than 60 years. The most common complications were pneumonia (39.5%), meningitis (30.2%), bacteremia (13.9%), peritonitis (11.6%), and septic arthritis (4.8%). The mortality rate was 28.9%, and 72.7% of cases involved patients older than 60 years. The pneumococcal strains were resistant to the following antibiotics: penicillin, 0% and 30.8% in non-meningitis and meningitis strains, respectively; ceftriaxone, 4.5% and 16.7% in non-meningitis and meningitis strains, respectively; trimethoprim/sulfamethoxazole, 69.0%; and erythromycin, 35.7%. The most common serotypes were 19F, 23F, 6B, 14, and 6C. The percentage of vaccine strains was 44.2% for the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine (PCV7) and PCV10, 51.2% for PCV13, and 60.4% for the 23-valent polysaccharide vaccine (PPV23). **Conclusions.** *Pneumococcus* is an important pathogen in adults, particularly in older adults, owing to its high mortality rate.

Key words: *Streptococcus Pneumoniae*, adult, inpatient, Peru, antimicrobial drug resistance. (source: MeSH NLM).

¹ Facultad de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Grupo Peruano de Investigación en Neumococo (GPIN). Lima, Perú.

³ Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

⁴ Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

⁵ Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Lima, Perú.

⁶ Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé. Lima, Perú.

⁷ Hospital de Emergencias Pediátricas. Lima, Perú.

⁸ Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú.

^a Médico cirujano. ^b pediatra ^c infectólogo pediatra

Los resultados provienen de la tesis de Castro JD y Siccha SM, Características clínicas, laboratoriales y radiológicas en pacientes adultos hospitalizados con enfermedad neumocócica invasiva en Lima durante los años 2009-2011. [Tesis Medicina]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2014.

Recibido: 18/05/2017 Aprobado: 22/11/2017 En línea: 06/12/2017

Citar como: Castro JD, Siccha SM, Egoavil M, Chaparro E, Hernandez R, Silva W, et al. Resistencia antibiótica y distribución de serotipos en cepas neumocócicas invasivas en adultos hospitalizados en Lima, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2017;34(4):633-41. doi: 10.17843/rpmesp.2017.344.2884

INTRODUCCIÓN

Streptococcus pneumoniae es una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, principalmente en niños y en adultos mayores. En este último grupo, la neumonía bacteriémica está asociada a una tasa de letalidad de un 10 a 20% y, en el caso de la bacteriemia neumocócica, hasta un 60%⁽¹⁾.

Se define enfermedad neumocócica invasiva (ENI) a la presencia de cultivos positivos para neumococo de sitios normalmente estériles, como por ejemplo sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido pleural, entre otros⁽²⁾. La incidencia anual de ENI en EE.UU. es de 3,8 casos por 100 000 habitantes en personas de 18 a 34 años y 36,4 por 100 000 en los mayores de 65 años⁽³⁾.

Los adultos con comorbilidades médicas presentan mayor riesgo de presentar ENI⁽³⁾. Además, los estudios señalan que el tabaquismo, la enfermedad pulmonar crónica, el alcoholismo, enfermedad maligna y estar inmunosuprimido (ej. VIH) serían los principales factores predisponentes a bacteriemia por neumococo⁽⁴⁾. Por otro lado, no tener vacuna, shock séptico, tener más de 60 años y situación clínica crítica, son factores asociados a mortalidad^(5,6).

En el Perú no se conocen las formas de presentación de la ENI, la severidad, las complicaciones que predominan en los pacientes adultos, ni hallazgos laboratoriales o radiológicos que puedan ser predictores de enfermedad grave, de mortalidad o de resistencia antibiótica. Al haber incrementado la prevalencia en este grupo etario y ser la mortalidad asociada alta, este trabajo tiene como objetivo describir las características clínicas, radiológicas, laboratoriales de ENI, analizar factores relacionados a letalidad y resistencia antibiótica, así como describir el porcentaje de serotipos cubiertos por las vacunas antineumocócicas, en pacientes adultos hospitalizados en Lima durante los años 2009-2011.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo, de serie de casos de enfermedad neumocócica invasiva. Se realizó una vigilancia pasiva de pacientes adultos hospitalizados con un cultivo positivo para neumococo de lugares normalmente estériles, entre junio de 2009 hasta junio de 2011. Los casos fueron obtenidos del registro de cinco hospitales públicos: Hospital Cayetano Heredia (HCH), Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC), Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HERM), Hospital Nacional Alberto Sabogal (HNASS) y Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM); y dos laboratorios privados de la ciudad de Lima (Roe y Med Lab). De estos últimos no se pudieron obtener datos clínicos (cinco pacientes). Los hospitales y laboratorios se seleccionaron por conveniencia, se incluyeron los principales hospitales y laboratorios privados de Lima.

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio. El neumococo es causa importante de infecciones invasivas en los extremos de la vida. No existen datos a nivel local sobre la resistencia antibiótica y distribución de serotipos de cepas causantes de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en adultos.

Principales hallazgos. La ENI es una enfermedad relevante en el adulto mayor, asociado con alta mortalidad. Se encontró alta resistencia a penicilina y ceftriaxona en cepas meningéas; y una adecuada cobertura potencial de las vacunas antineumocócicas.

Implicancias. El conocimiento de los perfiles de resistencia de neumococo servirá para implementar adecuadas guías de manejo de estas infecciones. La introducción sistemática de la vacunación antineumocócica en adultos podría ser beneficiosa en nuestra población.

DEFINICIÓN DE CASO

Un caso de enfermedad neumocócica invasiva en adultos fue definido por el aislamiento de *S. pneumoniae* de un líquido normalmente estéril de pacientes mayores de 18 años. Se definió neumonía neumocócica como un cultivo positivo en sangre o en líquido pleural, en el contexto de un paciente con fiebre, dificultad respiratoria y evidencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax. Meningitis neumocócica fue definida como un cultivo positivo en líquido cefalorraquídeo (LCR) o en sangre, en el contexto de un paciente con fiebre, signos y síntomas neurológicos, además de un LCR anormal. La sepsis por neumococo fue definida como un cultivo en sangre positivo en la presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

VARIABLES

Se reportaron las siguientes variables: datos clínicos, epidemiológicos, laboratoriales, radiológicos de los pacientes seleccionados. Además, se describieron las comorbilidades, complicaciones y algunos factores de riesgo para resistencia antibiótica (uso previo de antibióticos, hospitalizaciones y cirugías previas, número de niños en la familia, número total de personas en la familia). En el caso de los pacientes con neumonía, se realizó una radiografía de tórax en la cual se describió el patrón, la localización y la presencia o no de condensación o derrame pleural, considerando el diagnóstico radiológico dado por el equipo médico tratante. Así también, en los pacientes con meningitis neumocócica se registraron los valores de glucosa, proteínas, tinción Gram y recuento de leucocitos en el LCR.

Por otro lado, se describe la susceptibilidad antibiótica de las cepas aisladas, sus serotipos y el porcentaje que serían cubiertas por la vacuna conjugada siete-valente (PCV7), la vacuna conjugada 10-valente (PCV10), la vacuna conjugada 13-valente (PCV13) y la vacuna polisacárida 23-valente (PPV23).

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Se registraron los valores séricos iniciales y los de peor evolución de los siguientes elementos: leucocitos, bastones, plaquetas y hematocrito. Adicionalmente, las muestras de *S. pneumoniae* fueron transportados a un único laboratorio central (laboratorio de microbiología del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt). La identificación de *S. pneumoniae* fue confirmada por métodos microbiológicos convencionales. El patrón de resistencia fue evaluado con pruebas en disco para clindamicina (CLI), tetraciclina (TET), rifampicina (RIF), levofloxacin (LVX), vancomicina (VAN) y trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SXT); y concentración inhibitoria mínima (MIC) usando E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden) para penicilina (PEN), ceftriaxona (CRO), cloranfenicol (CAF) y eritromicina (ERY); según la guía Performance Standards of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS) del año 2015⁽⁷⁾. Cabe señalar que para PEN y CRO existen dos puntos de corte diferente de MIC dependiendo si la cepa es meningea (MEC) o no meningea (no-MEC), tal es el caso de cepas de neumonía o bacteriemia.

La serotipificación de todas las cepas se realizó por medio de la reacción Quellung en el Laboratorio de Neumococo del Centro de Control y Prevención de Enfermedades - CDC (Streptococcus Laboratory, Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, Estados Unidos de Norteamérica).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo, los datos son presentados como número de casos y porcentajes. Para las comparaciones exploratorias se utilizaron las pruebas de chi cuadrado, chi cuadrado con corrección de Yates y t de Student. El análisis realizó en Microsoft Excel 2010 y STATA 11. Se utilizó un $p < 0,05$ para determinar significancia estadística.

ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo de este estudio fue aprobado por el comité institucional de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (Lima, Perú) y de cada uno de los hospitales participantes.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS

Se estudiaron 43 pacientes hospitalizados con ENI. Para el HCH, el cual presentó la mayor cantidad de casos, la tasa promedio de incidencia anual fue de 37 por cada 10 000 hospitalizados en los años del estudio.

La media de edad fue 60,8 años, el 58,2% fueron mayores de 60 años. Los principales diagnósticos fueron neumonía (39,5%) y meningitis (30,2%). Los cultivos fueron aislados, fundamentalmente, de sangre periférica (58,1%) y

líquido cefalorraquídeo (23,3%). El 92,1% de pacientes adultos hospitalizados presentaron comorbilidades, el 66,1% presentó más de una. Las combinaciones más frecuentes fueron: hipertensión arterial + insuficiencia renal (6/38; 15,8%), alcoholismo + tabaquismo (5/38; 13,2%), hipertensión arterial + desnutrición (4/38; 10,5%), hipertensión arterial + diabetes (4/38; 10,5%), VIH + alcoholismo (3/38; 7,9%), diabetes + insuficiencia renal crónica (3/38; 7,9%) e hipertensión arterial + alcoholismo (3/38; 7,9%). Ninguno presentó enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Del total de casos se registró un 28,9% (11/38) de fallecidos; cinco por neumonía, tres por meningitis, dos por sepsis y uno peritonitis neumocócica (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los adultos hospitalizados con enfermedad neumocócica invasiva

Características	n/N (%)
Sexo	
Masculino	29/43 (67,4)
Femenino	14/43 (32,6)
Edad (media \pm desviación estándar) (años)	60,8 \pm 16,9
Grupos etarios (años)	
18 a 45	9/43 (20,9)
46 a 60	9/43 (20,9)
>60	25/43 (58,2)
Diagnóstico clínico	
Neumonía	17/43 (39,5)
Meningitis	13/43 (30,2)
Sepsis / bacteriemia	6/43 (13,9)
Peritonitis	5/43 (11,6)
Artritis séptica	2/43 (4,8)
Muestra	
Sangre	25/43 (58,1)
Líquido cefalorraquídeo	10/43 (23,3)
Fluido peritoneal	5/43 (11,6)
Otros fluidos*	3/43 (7)
Comorbilidades †	
Al menos una comorbilidad	35/38 (92,1)
Hipertensión arterial	15/38 (39,4)
Alcoholismo	13/38 (34,2)
Malnutrición crónica	8/38 (21,1)
Insuficiencia renal crónica	7/38 (18,4)
Diabetes mellitus tipo 2	7/38 (18,4)
Virus de inmunodeficiencia humana	7/38 (18,4)
Fumar	6/38 (15,8)
Letalidad †	11/38 (28,9)
Factores asociados con resistencia antibiótica †	
Más de tres personas en el hogar	23/38 (60,5)
Hospitalización o cirugía previa	14/38 (36,8)
Uso previo de antibiótico en los últimos 3 meses	9/38 (23,7)
Presencia de niños menores de 6 años en el hogar	7/38 (18,4)

* Otros líquidos: 1 fluido articular, 1 líquido pleural, 1 lavado bronquiolo alveolar.
 † Sin datos clínicos de cinco muestras (11,6%), de laboratorios Roe y Medlab (no acceso a registros médicos).

La mayoría de pacientes con diagnóstico de neumonía presentaron tos (93,3%), taquipnea (80%) y crépitos (80%). Menos de la mitad presentaron fiebre (4,7%, 7/15) y una tercera parte (33,3%, 5/15) presentó alteración del nivel de conciencia, lo cual indica la severidad de la ENI. Por otro lado, los pacientes con meningitis presentaron en su mayoría: cefalea (100%), fiebre (77,8%), trastorno del nivel de conciencia (77,8%) y rigidez de nuca (77,8%).

CARACTERÍSTICAS LABORATORIALES

Con respecto a los datos de laboratorio, se evidenció que no todos los pacientes presentaron leucocitosis, pero sí desviación izquierda (mediana: 12 000 leucocitos y 411 bastones), la cual se vio en mayor medida en los pacientes más enfermos y/o fallecidos (mediana: 18 740 leucocitos y 1651 bastones). Además, en todos los casos, al comparar el hemograma más alterado en la evolución del paciente con el inicial, se encontró un aumento del valor de leucocitos y bastones. No se encontraron diferencias significativas entre el hemograma de los pacientes fallecidos y el resto.

De los pacientes con meningitis, se analizaron siete muestras de líquido cefalorraquídeo, encontrándose una mediana de 60 leucocitos (min. 8, máx. 1000), la mediana de glucosa en LCR fue 12 mg/dL (valor mín. 0 y máx. 158), la media de proteínas fue 405 mg/dL \pm 270 mg/dL y la tinción Gram dio positivo en 100% (diplococos Gram+). No hubo diferencias significativas al analizar el LCR de los pacientes que fallecieron y los que no fallecieron por meningitis neumocócica. Dos pacientes tuvieron glucorraquia en el LCR, uno con antecedente de diabetes *mellitus* tipo 2 (158 mg/dL) y el otro (134 mg/dL) con una neoplasia sólida como comorbilidad.

RADIOGRAFÍAS

De los 17 pacientes con neumonía se registraron diez radiografías de tórax, nueve informadas como anormales. El paciente con radiografía informada como normal, tenía 68 años y presentó taquipnea, tos, disnea, crépitos, subcrépitos y murmullo vesicular disminuido, además, tuvo comorbilidades como asma, diabetes y alcoholismo. El patrón que prevaleció fue el alveolo-intersticial (5/10), siendo el segundo patrón alveolar (4/10). La ubicación del infiltrado fue derecha en 4/10, bilateral en 3/10 e izquierdo en 2/10. Siete de las radiografías obtenidas tuvieron condensación y dos presentaron derrame pleural.

RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

El 78,6% (33/42) de las cepas fueron resistentes por lo menos a 1 antibiótico. El 23,8% (10/42) fueron cepas multiresistentes y el 21,4% (9/42) fueron pansensibles. El 63,6% (21/33) de las cepas resistentes, por lo menos a un antibiótico (ya sea a PEN, TCY, CRO, SXT, CAF y/o CLI), fueron de pacientes mayores de 60 años.

Las cepas tuvieron mayor resistencia a los siguientes antibióticos: trimetoprim/sulfametoxazol 69% (29/42) y eritromicina 35,7% (15/42). El 30,8% (4/13) de las cepas MEC fueron resistentes a penicilina y 16,7% (2/12) de estas tuvieron resistencia intermedia a ceftriaxona. En el caso de las cepas no-MEC, no se encontró resistencia alta para penicilina; 4,5% (1/22) de estas tuvieron resistencia intermedia a ceftriaxona, no encontrándose resistencia alta.

Por otro lado, el 92,9% de las cepas (39/42) fueron sensibles a cloranfenicol, 83,3% (35/42) a clindamicina, 69% (29/42) a tetraciclina y el 100% de las cepas fueron sensibles a vancomicina, rifampicina y levofloxacino (Tabla 2).

Tabla 2. Susceptibilidad antibiótica de cepas aisladas de adultos hospitalizados con enfermedad neumocócica invasiva

Antibióticos	Sensible	Intermedia	Resistente
	n (%)	n (%)	n (%)
Trimetoprim-Sulfametoxazol	12/42 (28,6)	1/42 (2,4)	29/42 (69,0)
Eritromicina†	27/42 (64,3)	0/42 (0,0)	15/42 (35,7)
Penicilina†			
Total (n=42)	37/42 (88,1)	1/42 (2,4)	4/42 (9,5)
Cepas meníngeas (n=13)	9/13 (69,2)	--	4/13 (30,8)
Cepas no meníngeas (n=29)	28/29 (96,6)	1/29 (3,4)	0/29 (0,0)
Tetraciclina	29/42 (69,0)	2/42 (4,8)	11/42 (26,2)
Clindamicina	35/42 (83,3)	0/42 (0,0)	7/42 (16,7)
Cloranfenicol†	39/42 (92,9)	--	3/42 (7,1)
Ceftriaxona†			
Total (n=42)	31/34 (91,2)	3/34 (8,8)	0/34 (0,0)
Cepas meníngeas (n=12)	10/12 (83,3)	2/12 (16,7)	0/12 (0,0)
Cepas no meníngeas (n=22)	21/22 (95,5)	1/2 (4,5)	0/22 (0,0)
Vancomicina	42/42 (100)	--	0/42 (0,0)
Rifampicina	42/42 (100)	0/42 (0,0)	0/42 (0,0)
Levofloxacino	42/42 (100)	0/42 (0,0)	0/42 (0,0)

†MIC=Concentración mínima inhibitoria

Se registró una cepa resistente a seis antibióticos (TMP/SXT-ERY-CLI-TCY-CRO-PEN) la cual provino de un paciente de 83 años con meningitis neumocócica que sobrevivió. Adicionalmente, se encontraron tres cepas resistentes a cinco antibióticos: dos de las cuales comparten el mismo patrón de resistencia (TMP/SXT-ERY-CAF-CLI-TCY). Uno proveniente de un paciente de 52 años con meningitis neumocócica con varias comorbilidades (otitis crónica, diabetes, prematuridad), complicaciones (ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI), ventilación mecánica e hipertensión endocraneana descompensada) y uso de amoxicilina en los últimos 3 meses; la otra, de un paciente de 38 años con neumonía neumocócica con VIH, desnutrición y uso previo de amoxicilina en los últimos 3 meses. El tercero fue un paciente de 43 años con meningitis neumocócica que ingresó a la UCI y sobrevivió, y tuvo el siguiente patrón de resistencia: TCY-CLI-TMP/SXT-ERY-PEN.

SEROTIPOS

Los serotipos más frecuentes fueron el 19F (7 cepas) y el 23F (5 cepas) (Figura 1). Ninguno de los pacientes había sido vacunado, la distribución de los serotipos vacunales fue 44,2% (19/43) para la PCV7, 44,2% (19/43) para PCV10, 51,2% (22/43) para PCV13 y 60,4% (26/43) para PPV23.

FACTORES RELACIONADOS A RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Se analizaron los factores relacionados a resistencia antibiótica en relación a los dos antibióticos con mayor resistencia (TMP/SXT, ERY). En el caso de eritromicina, se encontró que la presencia de niños menores de 6 años (p=0,001) y más de tres personas en el hogar se relaciona a resistencia antibiótica (p=0,021). Los factores relacionados a resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol

fueron hospitalización o cirugía previa (p=0,001), uso previo de antibióticos en los últimos 3 meses (p=0,032) y presencia de niños menores de 6 años (p=0,001).

El 53,3% (8/15) y el 55,2% (16/29) de las cepas resistentes a ERY y a TMP/SXT, respectivamente, provenían de pacientes mayores de 60 años.

FACTORES RELACIONADOS A LETALIDAD

Se encontró que tener al menos una complicación (p=0,001) e ingresar a la unidad de cuidados intensivos (p=0,016), estuvo relacionado a mayor letalidad. Además, la totalidad de los fallecidos padecía de al menos 1 comorbilidad; la mayoría de los pacientes fallecidos ingresaron a la UCI (8/11) y a ventilación mecánica (6/11), 10 de 11 requirieron oxígeno e hidratación endovenosa, 6 de 11 necesitaron β2 agonistas y 4 de 11 corticosteroides (Tabla 3).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró una alta frecuencia de ENI, con una alta letalidad. La mayoría de pacientes presentaron comorbilidades y se encontró alta resistencia antibiótica en las cepas aisladas, así como una adecuada cobertura potencial por las vacunas recomendadas en edad adulta.

La ENI provoca una alta morbimortalidad, especialmente en pacientes de riesgo y adultos mayores de 60 años (3). La infección en sitios estériles varía según la región geográfica, siendo 21-33 casos por 100 000 habitantes (8). En varios estudios se ha descrito que las ENI más prevalentes son la neumonía bacteriémica (70-79%), la bacteriemia (30%) y meningitis (6-8%), lo cual es similar a lo encontrado en este estudio (9,10). Llama la atención el alto número de casos de meningitis en nuestro estudio. Esto podría deberse a sesgos de inclusión ya que al contrario que las neumonías,

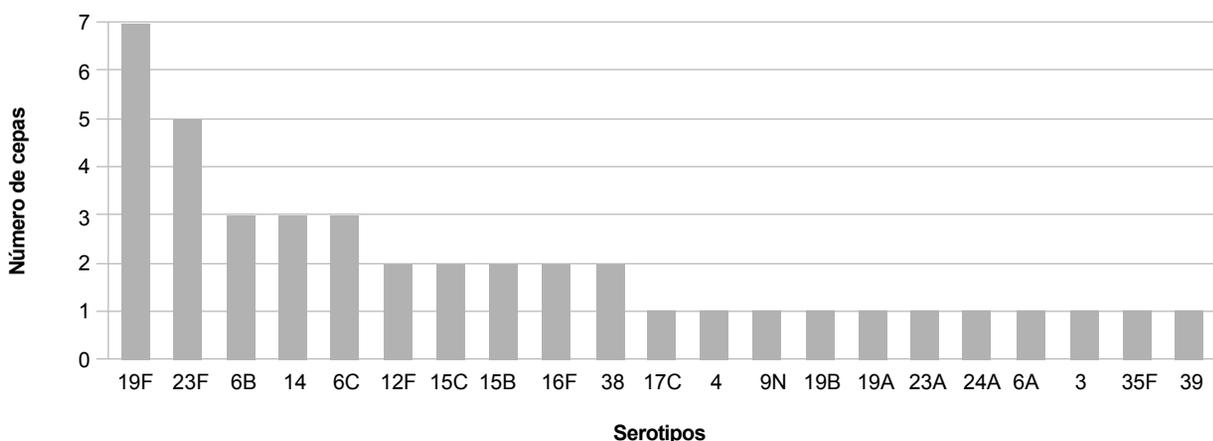


Figura 1. Serotipos de las 43 cepas aisladas de adultos hospitalizados con enfermedad neumocócica invasiva

Tabla 3. Factores relacionados a letalidad en pacientes con enfermedad neumocócica invasiva

	Letal	No letal	Valor de p
	n (%)	n (%)	
Edad (años)	60 ± 21	61 ± 16	0,896 ^c
Tener > 60	8/11 (72,7)	15/32 (46,8)	0,138 ^a
Cepas meningéas	3/11 (27,3)	10/32 (31,3)	0,894 ^b
Al menos una comorbilidad	11/11 (100)	24/27 (88,9)	0,249 ^a
Complicaciones			
Al menos una	10/11 (90,9)	12/24 (50,0)	0,001 ^a
UCI	8/11 (72,7)	10/32 (31,3)	0,016 ^a
Días en la UCI, Media (P: 25-75)	3 (2-7)	7,5 (5,5-8,75)	0,469 ^c
VMI	6/11 (54,5)	14/32 (43,8)	0,536 ^a
Días con VMI, Media (P: 25-75)	2 (1,25-6,25)	6,5 (4-9,25)	0,252 ^b
Cepas multidrogo resistentes	1/11 (9,1)	9/32 (28,1)	0,381 ^b
Días previos al cultivo, Media (P: 25-75)	4 (2,5-7)	7 (3,75-12,5)	0,251 ^c
Resistencia a penicilina			
Cepas meningéas	1/11 (9,1)	3/32 (9,4)	0,566 ^b
Cepas no meningéas	0,0	1/32 (3,1) RI*	NA
Resistencia a ceftriaxona			
Cepas meningéas	0,0	2/32 (6,3) RI*	NA
Cepas no meningéas	0,0	1/32 (3,1) RI*	NA
Serotipos			
PCV 13	3/11 (27,3)	16/32 (50,0)	0,338 ^b
PPV 23	5/11 (45,5)	20/32 (62,5)	0,525 ^b

^aChi cuadrado, ^bChi cuadrado con corrección de Yates, ^ct Student, P= percentil; RI* = Resistencia intermedia; UCI = Unidad de cuidados intensivos; VMI = Ventilación mecánica invasiva; PCV = Vacuna neumocócica conjugada; PPV = Vacuna neumocócica polisacárido, NA = No aplica.

los casos de meningitis no pueden ser tratados de manera ambulatoria. Es importante resaltar que, a pesar de que meningitis es una de las ENI más frecuentes y la resistencia de cepas meningéas fue mayor a las no meningéas, la letalidad no fue mayor.

En la literatura se describe que las comorbilidades más importantes son las enfermedades respiratorias, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ^(4,9,11,12). Sin embargo, el estudio de Ileana Palma *et al.* describen que en las neumonías no bacteriémicas la comorbilidad más frecuente es la EPOC, pero que en las neumonías bacteriémicas, las comorbilidades más importantes son la insuficiencia cardíaca y la renal, particularmente en ancianos; que suelen presentar disfunción neutrofílica, desnutrición y disminución de inmunoglobulinas ⁽¹³⁾. Lo cual coincide con nuestros hallazgos, ya que la mayoría fueron neumonías bacteriémicas.

Los signos y síntomas en pacientes con neumonía neumocócica (tos, taquipnea, crépitos), también fueron similares a estudios previos, como en un estudio español

(tos 80%, fiebre 73%, auscultación patológica 72%, esputo purulento 53% y dolor torácico 50%) ⁽¹¹⁾. Llama la atención que más de la mitad de nuestros casos con neumonía no presentaron fiebre; saber esto es un dato muy importante para la evaluación de una enfermedad con alta mortalidad en adultos mayores, ya que la ausencia de fiebre no indica menor gravedad. Además, 33,3% de los pacientes presentó trastorno del nivel de conciencia, lo cual nos alerta de la severidad de esta enfermedad. Hallazgos similares también se encontraron en el caso de meningitis neumocócica; en un estudio alemán con 87 casos de meningitis neumocócica en adultos, el 96,6% presentó fiebre (>38 °C) y el 95,4% rigidez de nuca ⁽¹⁴⁾.

Los hallazgos de laboratorio y los radiológicos también fueron los esperados, siendo comparables a la literatura descrita, como por ejemplo la evidencia de leucocitosis y características de la radiografía de tórax ^(11,12,14,15).

En este estudio se encontró que tener al menos una complicación y haber ingresado a una UCI, estuvo relacionado a mayor letalidad. Sin embargo, en la literatura

se describen otros factores asociados como: presencia de más de una comorbilidad, edad mayor a 65 años, no estar vacunado, *shock* séptico e insuficiencia renal aguda, los cuales no pudieron ser evaluados por nuestro bajo número de casos ^(6,13,16,17).

En cuanto a la resistencia antibiótica, en Colombia, un estudio de 11 años de vigilancia, hacia el año 2004 describió que el 44,3% de cepas fueron resistentes a trimetoprim/sulfametoxazol y 3,8% a eritromicina ⁽¹⁸⁾. En Europa, un estudio en 21 565 niños y adultos (26 países), registró 17,6% de resistencia a eritromicina hacia el año 2010 ⁽¹⁹⁾. En nuestro estudio, llama la atención la alta resistencia a eritromicina. Cilloniz *et al.* evaluaron a pacientes con neumococo resistente a macrólidos, no evidenciando diferencias entre los que usaron terapia dual de antibióticos incluido un macrólido, y los que no lo incluían. Excepto que la admisión a UCI fue mayor en los pacientes con terapia dual sin macrólido ⁽²⁰⁾. Además, en algunos estudios observacionales no randomizados se reporta menor mortalidad en pacientes que recibieron macrólidos, pero esto no se ha confirmado en estudios randomizados. Lo cual vuelve a dejar abierta la pregunta sobre el potencial efecto antiinflamatorio de los macrólidos y su uso en asociación a otro antibiótico independientemente de la susceptibilidad a este grupo ^(21,22).

Por otro lado, en el estudio colombiano mencionado antes, se identificó 0,2% de resistencia a ceftriaxona y 29,8% a penicilina; en contraste, en el estudio europeo la resistencia a penicilina fue 8,9% ^(18,19). En nuestro estudio, la resistencia a penicilina fue comparable a Europa y únicamente se encontró resistencia intermedia a ceftriaxona. Estas diferencias podrían deberse a que los puntos de corte propuestos por el CLSI fueron cambiados en el año 2015 ⁽⁷⁾. Además, la resistencia intermedia a ceftriaxona puede haber sido influenciada por el uso diseminado de este antibiótico en diversas patologías. En base a estos niveles de resistencia se recomienda que el manejo empírico de una meningitis neumocócica en adultos debe ser inicialmente con ceftriaxona y vancomicina hasta tener los resultados de los cultivos.

Este trabajo ha sido realizado antes de la introducción de las vacunas antineumocócicas en adultos en nuestro país. Se observó que los serotipos 19F, 23F y 6B son los tres serotipos más frecuentes en adultos, seguidos del 6B, 14 y 6C; asimismo, en otro estudio peruano, Mercado *et al.* reportaron también estos serotipos como los más frecuentes en niños portadores nasofaríngeos de neumococo ⁽²³⁾.

En Latinoamérica, incluyendo este estudio y un estudio colombiano (realizado por grupos etarios) y otro brasileño, el serotipo 14 se encuentra entre los más frecuentes ^(18,24). El serotipo 19A es frecuente en otras partes del mundo, como lo reportan estudios de China (135 adultos) y Dinamarca (464 adultos), pero no resultó predominante en nuestro

estudio ni en los latinoamericanos en referencia ^(18,24-26). Las diferencias podrían darse por cambios temporales en la distribución de los serotipos, o por aspectos geográficos.

En un metaanálisis que incluyó nueve estudios con pacientes adultos con neumonía bacteriémica y meningitis, ambas neumocócicas, se encontró que en pacientes con neumonía bacteriémica los serotipos 3, 6A, 6B, 9N y 19F se asocian a un incremento del riesgo de muerte; mientras que el 1, 7F y 8 a un riesgo menor de mortalidad ⁽²⁷⁾. En el presente estudio el 40% (2/5) de pacientes que fallecieron por neumonía tuvieron cepas con serotipo de riesgo alto de mortalidad y ninguno de riesgo bajo.

Como se ha mencionado anteriormente, las ENI son enfermedades de alta prevalencia en pacientes adultos, sobre todo en mayores de 60 años, los cuales suelen presentar complicaciones y mayor mortalidad, por lo que sería muy importante contar con una vacuna que protegiera contra toda forma de enfermedad neumocócica.

Actualmente se recomiendan dos tipos de vacuna en adultos, la PCV13 y la PPV23. En estudios extranjeros se describe que la vacuna PCV13 cubre entre 64-77,9% de los serotipos invasivos y, en este estudio se halló que esta vacuna cubriría el 51,2% de los serotipos de nuestro medio ^(25,26,28). La vacuna PPV23, por su parte, cubriría el 60,4% de las cepas aisladas disminuyendo ampliamente los casos y con ello la mortalidad y los gastos asociados.

Actualmente en Perú, la vacunación antineumocócica en adultos se ha introducido en el Ministerio de Salud solo para los pacientes asplénicos, oncohematológicos y trasplantados (órgano sólido y precursores hematopoyéticos), más no para otros grupos de riesgo en la edad adulta como lo recomienda actualmente el ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices, CDC), como los mayores de 65 años y otras patologías crónicas ^(29,30,31).

Ampliar investigaciones en este campo podría ser de mucha utilidad, sobre todo para optimizar la cobertura vacunal en nuestro país. Por ejemplo, en EE. UU. se vio que el serotipo 19A disminuyó luego de la introducción de la vacuna 13-valente y en Brasil el serotipo 5 luego de la introducción de la vacuna PCV10 ^(24,32).

Las limitaciones de este estudio son la poca cantidad de pacientes incluidos por ser un estudio de vigilancia pasiva, habiendo sido lo ideal una vigilancia activa. Así mismo, la ausencia de datos clínicos en algunas fichas, como las tomadas de los laboratorios, no permite evaluar los resultados de manera adecuada. En cuanto al análisis de factores relacionados a mortalidad, es importante mencionar que en este estudio no se analizaron otros factores descritos en la literatura por el limitado número de casos. Sin embargo, este es el primer estudio multicéntrico de ENI en adultos en Perú.

En conclusión, la ENI en adultos mayores de 60 años tienen una elevada mortalidad y complicaciones. La resistencia antibiótica encontrada fue alta y requiere seguimiento. Los serotipos más frecuentes fueron el 19F y el 23F. La vacuna PCV13 alcanzó un 51,2% de cobertura en las cepas de los pacientes de este estudio y la PPV23, un 60,4%. Este estudio sirve como base para realizar estudios más extensos y de vigilancia activa, permitan generar políticas sanitarias que prevengan esta enfermedad en este grupo etario y optimizar la cobertura de vacunación de los adultos.

Agradecimientos: los autores agradecen a los directores y al equipo de los laboratorios de microbiología, y a los médicos de los

hospitales participantes en el estudio. A la Dra. Alessandra Luna por el apoyo en la corroboración de la base de datos.

Contribución de los autores: ME, EC, RH, WS, OD, AS, FC, IR, MC y TJO participaron en la concepción y diseño del artículo, además de aportar pacientes para el estudio. EC, RH, WS, OD, AS, FC, IR, MC y TJO obtuvieron financiamiento. JDC y SS participaron en el análisis e interpretación de los datos y la redacción inicial del artículo. Todos los autores revisaron en forma crítica las versiones del manuscrito y aprobaron su versión final.

Fuentes de financiamiento: *Grant* de investigación otorgada por Laboratorios Wyeth/Pfizer (Lima, Perú).

Conflictos de interés: EC, RH, WS, OD, AS, FC, IR, MC y TJO han recibido un *grant* de investigación de Pfizer. TJO, MC, WS, RH y EC han sido consultantes de Laboratorios Pfizer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- WHO Weekly Epidemiological Record 23 March 2007 [citado 4 de marzo del 2016]; 12(82): 93 - 104. Recuperado a partir de: <http://www.who.int/wer/2007/wer8212/en/>
- Ortqvist A, Hedlund J, Kalin M. Streptococcus pneumoniae: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; 26:563-574. DOI: 10.1055/s-2005-925523
- Centers for Disease Control and Prevention 2012. Active Bacterial Core surveillance report, Emerging Infections Program Network, Streptococcus pneumoniae, 2010. [citado 15 de abril del 2016] Recuperado a partir de: <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu10.pdf>
- Mckenzie H.; Reid N.; Dijkhuizen. Clinical and microbiological epidemiology of Streptococcus pneumoniae bacteraemia. *J. Med. Microbiol.* 2000; 49(4): 361-366. DOI: 10.1099/0022-1317-49-4-361
- Klemets P., Lyytikäinen O., Ruttu P., Ollgren J., Nourti P. Invasive pneumococcal infections among persons with and without underlying medical conditions: Implications for prevention strategies. *BMC Infect Dis.* 2008; 8: 96. DOI:10.1186/1471-2334-8-96
- Cobo F, Cabezas-Fernández MT, Cabeza-Barrera MI. Spain Streptococcus pneumoniae bacteremia: clinical and microbiological epidemiology in a health area of Southern Spain. *Infectious Disease Reports* 2012; 4:29. DOI: 10.4081/idr.2012.e29
- Clinical and Laboratory and Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. M100-S25. Wayne PA. 2015; 35:3. [citado el 13 de junio del 2016] Recuperado a partir de: <http://www.facm.ucl.ac.be/intranet/CLSI/CLSI-2015-M100-S25-original.pdf>
- Robinson KA., Baughman W., Rothrock G., Barret NL., Pass M., Lexau C., et al. Epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae infections in the United States, 1995-1998: Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA* 2001; 285 (13): 1729-35. DOI:10.1001/jama.285.13.1729
- Verhaegen J., Flamaing J., De Backer W., Delaere B., Van Herck K., Surmont F. et. al. Epidemiology and outcome of invasive pneumococcal disease among adults in Belgium, 2009-2011. *Euro Surveill.* 2014; 19(31):20869. DOI: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.31.20869>
- Helferty M., Rotondo JL., Martin I., Desai S. The epidemiology of invasive pneumococcal disease in the Canadian North from 1999 to 2010. *Int. J. Circumpolar Health.* 2013; 72: 21606. DOI: 10.3402/ijch.v72i0.21606
- Núñez Fernández M. J., Ojea de Castro R., Lueiro Lores F., Pulian Morais M. V., Hernández Blanco M., Núñez Fernández M. et al. Neumonía neumocócica con bacteriemia en adultos: estudio descriptivo en el noroeste de España. *An. Med. Interna [online]* 2002; 19(12):12-22. Recuperado a partir de: <http://goo.gl/hE8FNX>
- González A., Baudagna G., Cremaschi M., Serrano R., Cabral G., Monteverde A. Características de la neumonía adquirida en la comunidad por neumococo y micoplasma. *Rev. Am. Med. Resp. [online]* 2010; 4:154-159. Recuperado a partir de: <http://goo.gl/zg39pm>
- Palma I, Mosquera R., Demier C., Yay C., Famiglietti A, Luna C. Impacto de la bacteriemia en una cohorte de pacientes con neumonía neumocócica. *J Bras Pneumol.* 2012;38 (4):442-430. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000400003>
- Kastebauer S., Pfister H. Pneumococcal meningitis in adults. *Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases.* *Brain* 2003; 126: 1015-1025. DOI: 10.1093/brain/awg113
- Mufson MA, Stanek RJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia in one american city: a 20-year longitudinal study, 1978-1997. *A. J. Med.* 1999; 197(1A): 34-43. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00098-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00098-4)
- Musher D., Alexandraki I., Graviss E., Yanbeiy N., Eid A., Inderias L., et. al. Bacteremic and non bacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. *Medicine* 2000; 79: 210-21. DOI: 10.1097/01.md.0000164302.03972.d7
- Riquelme O., Riquelme O., Rioseco Z., Gómez M., Gil D., Torres M. Etiología y factores pronósticos de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto hospitalizado, Puerto Montt, Chile. *Rev. Med. Chile* 2006; 134:597-605. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872006000500008>
- Agudelo C., Moreno J., Sanabria O., Ovalle M., Di Fabio J., Castañeda E. et. al. Streptococcus pneumoniae: evolución

- de los serotipos y los patrones de susceptibilidad antimicrobiana en aislamientos invasores en 11 años de vigilancia en Colombia (1994-2004). *Biomédica* 2006; 26: 234-49. DOI: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v26i2.1413>
19. Navarro A., Gomes J., Quinten Ch., Hrubá F., Busana M., Lopalco P., et al. European enhanced surveillance of invasive pneumococcal disease in 2010: Data from 26 European countries in the post-heptavalent conjugate vaccine era. *Vaccine* 2014; 32(29): 3644-3650. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.04.066.
 20. Cilloniz C., Albert R., Liapikou A., Gabarrus A., Rangel E., Bello S., et al. The effect of macrolide resistance on the presentation and outcome of patients hospitalized for *Streptococcus pneumoniae* Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191 (11); 1265-72. DOI: 10.1164/rccm.201502-0212OC.
 21. Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators. *Int J antimicrob Agents* 2008; 31:12-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.08.001>
 22. Restrepo MI., Mortensen EM., Waterer GW., Wunderink RG., Coalson JJ., Anzueto A. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 33:153-159. DOI: 10.1183/09031936.00054108.
 23. Mercado E., Egoavil M., Horna S., Torres N., Velásquez R., Castillo M. et al. Serotipos de neumococo en niños portadores antes de la vacunación antineumocócica en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2012; 29(1):53-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2012.291.308>
 24. Dos Santos S., Passadore L., Takagi E., Fujii C., Yoshioka C., Gilio A. et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with invasive pneumococcal disease in Brazil before and after ten-pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Vaccine* 2013; 31: 6150 – 6154. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.05.042.
 25. Zhao C., Zhang F., Chu Y., Liu Y., Cao B., Chen M. et al. (2013) Phenotypic and Genotypic characteristic of Invasive Pneumococcal Isolates from Both Children and Adult Patients from a Multicenter Surveillance in China 2005–2011. *Plos One* 2013; 8(12): 82361. DOI: 10.1371/journal.pone.0082361
 26. Benfield T, Skovgaard M, Schönheyder H., Knudsen J., Bangsberg J, Ostergaard C., et al. Serotype Distribution in Non-Bacteremic Pneumococcal Pneumonia: Association with Disease Severity and Implications for Pneumococcal Conjugate Vaccines. *Plos One* 2013; 8(8): 72743. DOI: 10.1371/journal.pone.0072743.
 27. Weinberger D., Harbor Z., Sanders E., Ndiritu M., Klugman K., Ruckinger S. et al. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: a meta-analysis. *Clin. Infect Dis*. 2010; 51(6):692-9. DOI: 10.1086/655828.
 28. Richter S., Heilmann KP, Dohrn CL, Riahi F, Diekema DJ, Doern GV. Pneumococcal Serotypes before and after Introduction of Conjugate Vaccines 1999-2011. *Emerging Infectious Diseases*. 2013; 19(7): 1074-83. DOI: 10.3201/eid1907.121830.
 29. NTS N° 080 - MINSA/DGIESP V.04. Norma técnica de salud que establece el esquema nacional de vacunación. Ministerio de Salud, Lima Perú. (2016). Recuperado a partir de: <http://goo.gl/ju86Rr>
 30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010 [online]; 59:1102. Recuperado a partir de: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5934a3.htm>
 31. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014 [online]; 63:822. Recuperado a partir de: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6337a4.htm>
 32. Richter S., Diekemab D., Heilmannb K., Dohrnb C., Riahib F, Doernb G. Changes in Pneumococcal Serotypes and Antimicrobial Resistance after Introduction of the 13-Valent Conjugate Vaccine in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2014; 58 (11): 6484-6489. DOI: 10.1128/AAC.03344-14.

Correspondencia: *Theresa Ochoa*
 Dirección: *Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porres, Lima 33, Perú*
 Teléfono: *Teléfono 51-1-319-0000, Fax: 51-1-482-3404*
 Correo electrónico: *Theresa.Ochoa@upch.pe*

Nuestros artículos se encuentran indizados en:

PubMed



www.pubmed.gov