



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**MORBILIDAD Y MORTALIDAD POR INFECCIONES NEUMOCÓMICAS A  
NIVEL HOSPITALARIO EN ADULTOS MAYORES EN ECUADOR, PERÍODO  
2009 – 2021**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DE TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

**AUTOR:**

**SAMANTA JAKELINE FUSEAU TAPIA**

**DIRECTORA: RUTH JIMBO SOTOMAYOR PhD.**

**QUITO, 2023**



## **DEDICATORIA**

A mis padres y hermana, por su apoyo incondicional y confianza. Agradezco su sacrificio, paciencia y comprensión.

*Samanta Fuseau Tapia*

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco el apoyo incondicional de mi familia durante mi carrera, quienes me han motivado a seguir adelante y hasta este momento tan gratificante.

A mi mejor amigo que desde el primer día supo motivarme para seguir adelante, siempre preocupado por mí y por mi salud.

A las autoridades de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y de la Carrera de Medicina por permitirme adquirir conocimientos y valores para servir de manera humana a quien lo necesite.

A mis docentes por siempre compartir generosamente su experiencia en favor de mi aprendizaje médico, pero sobre todo al formarme como ser humano integral.

A mis futuros pacientes por ser la razón y la motivación de todo el esfuerzo y sacrificio.

A mi directora, Ruth Jimbo Sotomayor PhD., por su guía, apoyo, entusiasmo y profesionalismo. Sus consejos permitieron concluirlo exitosamente y me permitió plantearme nuevos desafíos personales y profesionales.

## **GLOSARIO DE TÉRMINOS**

<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention
<b>CIE</b>	Clasificación Internacional de las Enfermedades
<b>CIM</b>	Concentración inhibitoria mínima
<b>H</b>	Hombres
<b>IgA</b>	Inmuoglobulina A
<b>IgG</b>	Inmunoglobulina G
<b>INEC</b>	Instituto Nacional de Encuestas y Censos
<b>KB</b>	Kirby-Bauer
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquídeo
<b>M</b>	Mujeres
<b>mm Hg</b>	Milímetros de mercurio
<b>MSP</b>	Ministerio de Salud Pública
<b>PCV</b>	Vacuna conjugada de polisacárido proteína antineumocócica
<b>PCV13</b>	Vacuna 13 valente de polisacárido neumocócico
<b>PCV23</b>	Vacuna 23 valente de polisacárido neumocócico
<b>SIREVA</b>	Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonías y Meningitis Bacterianas

## TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA .....	II
AGRADECIMIENTOS .....	III
GLOSARIO DE TÉRMINOS .....	IV
TABLA DE CONTENIDO .....	V
ÍNDICE DE TABLAS .....	VIII
ÍNDICE DE GRÁFICOS .....	X
RESUMEN .....	XI
ABSTRACT .....	XIII
<b>CAPÍTULO I.....</b>	<b>15</b>
1. INTRODUCCIÓN .....	15
<b>CAPÍTULO II.....</b>	<b>17</b>
2. MARCO TEÓRICO.....	17
2.1 MICROBIOLOGÍA .....	17
2.1.1 <i>Factores de Virulencia</i> .....	17
2.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	18
2.2.1 <i>Distribución de los Serotipos</i> .....	19
2.2.2 <i>Portadores Nasofaríngeos</i> .....	19
2.2.3 <i>Resistencia a Antibióticos</i> .....	19
2.3 PATOGENIA.....	20
2.3.1 <i>Mecanismos de Defensa del Hospedador</i> .....	22
2.3.1.1 Inmunidad Innata.....	22
2.3.1.2 Inmunidad Adquirida.....	22
2.3.1.3 Inmunidad en los adultos mayores .....	23

2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	24
2.4.1 <i>Neumonía</i> .....	24
2.4.1.1 Examen Físico .....	25
2.4.1.2 Diagnóstico.....	26
2.4.1.3 Complicaciones .....	26
2.4.2 <i>Meningitis</i> .....	27
2.4.2.1 Examen Físico .....	27
2.4.2.2 Diagnóstico.....	28
2.4.2.3 Complicaciones .....	28
2.4.3 <i>Sepsis</i> .....	28
2.4.3.1 Examen físico .....	28
2.4.3.2 Diagnóstico.....	29
2.4.3.3 Complicaciones .....	30
2.5 PREVENCIÓN .....	30
2.5.1 <i>Vacunas con polisacárido capsular</i> .....	30
2.5.2 <i>Vacunas conjugadas de polisacárido-proteína</i> .....	31
<b>CAPÍTULO III.....</b>	<b>32</b>
3. MATERIALES Y MÉTODOS .....	32
3.1. <i>Objetivos de investigación</i> .....	32
3.1.1 Objetivo general .....	32
3.1.2 Objetivos específicos.....	32
3.2. <i>Universo y muestra</i> .....	33
3.3 <i>Tipo de estudio</i> .....	33
3.4 <i>Criterios de inclusión y exclusión</i> .....	33
3.4.1. Criterios de inclusión.....	33

3.4.2. Criterios de exclusión .....	34
3.5 <i>Procedimientos de recolección de información</i> .....	34
3.6 <i>Plan de análisis de datos</i> .....	34
3.7 <i>Aspectos bioéticos</i> .....	35
3.7.1 Consideraciones éticas.....	35
<b>CAPÍTULO IV .....</b>	<b>36</b>
4. RESULTADOS.....	36
4.1 <i>Población de adultos mayores en Ecuador, período 2009 – 2021</i> .....	36
4.2 <i>Infecciones neumocócicas en el Ecuador</i> .....	37
4.2.1 Morbilidad .....	37
4.2.2 Mortalidad .....	40
4.2.3 Tasa de morbilidad y de mortalidad .....	43
4.2.4 Serotipos circulantes en Ecuador.....	44
4.2.5 Resistencia antimicrobiana .....	45
4.3 <i>Morbilidad y mortalidad de las principales enfermedades en los adultos mayores</i> .....	48
<b>CAPÍTULO V .....</b>	<b>50</b>
5. DISCUSIÓN .....	50
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>54</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>55</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Proyección poblacional adultos mayores de 65 años en Ecuador, período 2009-2021. ....	36
Tabla 2. Egresos hospitalarios por septicemia (CIE - 10: A40, A41, A49) en pacientes adultos mayores atendidos a nivel hospitalario en el Ecuador, período 2009 - 2021.....	37
Tabla 3. Egresos hospitalarios por meningitis (CIE - 10: G01, G03) en pacientes adultos mayores atendidos a nivel hospitalario en el Ecuador, período 2009 - 2021. ....	38
Tabla 4. Egresos hospitalarios por neumonía (CIE - 10: J12, J13, J14) en pacientes adultos mayores atendidos a nivel hospitalario en el Ecuador, período 2009 - 2021. ....	39
Tabla 5. Mortalidad por septicemia (CIE - 10: A40, A41, A49) en pacientes adultos mayores atendidos a nivel hospitalario en el Ecuador, período 2009 - 2021. ....	40
Tabla 6. Mortalidad por meningitis (CIE - 10: G01, G03) en pacientes adultos mayores atendidos a nivel hospitalario en el Ecuador, período 2009 - 2021. ....	41
Tabla 7. Mortalidad por neumonía (CIE - 10: J12, J13, J14) en pacientes adultos mayores atendidos a nivel hospitalario en el Ecuador, período 2009 - 2021. ....	42
Tabla 8. Tasa de hospitalización y de mortalidad de pacientes adultos mayores atendidos a nivel hospitalario, período 2009 - 2019. ....	43
Tabla 9. Serotipos circulantes más comunes del Streptococcus pneumoniae en adultos mayores a 60 años registrados en el SIREVA II en el Ecuador, período 2009 - 2018.....	45
Tabla 10. Resistencia antimicrobiana del Streptococcus pneumoniae para la penicilina meningitis y la penicilina no meningitis en adultos mayores a 60 años registrados en el SIREVA II en el Ecuador, período 2009 - 2018. ....	46
Tabla 11. Resistencia antimicrobiana del Streptococcus pneumoniae para la ceftriaxona meningitis y la ceftriaxona no meningitis en adultos mayores a 60 años registrados en el SIREVA II en el Ecuador, período 2009 - 2018. ....	46
Tabla 12. Resistencia antimicrobiana del Streptococcus pneumoniae para la eritromicina y trimetoprima más sulfametoxazol en adultos mayores a 60 años registrados en el SIREVA II en el Ecuador, período 2009 - 2018.....	47

Tabla 13. Resistencia antimicrobiana del <i>Streptococcus pneumoniae</i> para el cloranfenicol y la vancomicina en adultos mayores a 60 años registrados en el SIREVA II en el Ecuador, período 2009 - 2018. ....	47
Tabla 14. Principales causas de morbilidad comparado con la morbilidad provocada por infecciones neumocócicas en adultos mayores en el Ecuador, periodo 2009-2021.....	48
Tabla 15. Principales causas de mortalidad comparado con la mortalidad provocada por infecciones neumocócicas en adultos mayores en el Ecuador, periodo 2009-2021.....	49

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Proyección poblacional adultos mayores de 65 años en Ecuador, período 2009-2021. ....	36
Gráfico 2. Tendencia de morbilidad por infecciones neumocócicas en adultos mayores en el Ecuador, período 2009 - 2021 .....	44
Gráfico 3. Tendencia de mortalidad por infecciones neumocócicas en adultos mayores en el Ecuador, período 2009 - 2021 .....	44

## **RESUMEN**

**Antecedente:** Las infecciones neumocócicas son una de las principales causas de hospitalización y mortalidad en los extremos de la vida, es decir que los menores de 5 años y los adultos mayores a los 65 años son los grupos más afectados. El neumococo es un patógeno que coloniza la orofaringe del ser humano, pero al llegar a una edad avanzada los mecanismos de protección disminuyen su función y efectividad, de tal manera que los adultos mayores son más vulnerables para adquirir infecciones por esta bacteria; por lo que es importante implementar estrategias de prevención para reducir la transmisión y las complicaciones asociadas.

**Objetivo:** Determinar la morbilidad y mortalidad por infecciones neumocócicas medidas en términos de mortalidad y egresos hospitalarios en pacientes adultos mayores atendidos a nivel hospitalario en el Ecuador en el período 2009 – 2021.

**Materiales y Métodos:** La población establecida para este estudio fueron los adultos mayores de 65 años de todo el país, se realizó un estudio observacional tipo descriptivo – transversal utilizando los datos de fuentes nacionales de la Base General de Defunciones y Egresos Hospitalarios del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) para determinar la morbilidad y la mortalidad por infecciones neumocócicas; y de la base de datos de los Reportes Anuales disponibles del Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonías y Meningitis Bacterianas (SIREVA II) para determinar los serotipos más frecuentes que infectan al grupo etario estudiado y la resistencia antimicrobiana de estos. Para la presente investigación trabajamos con el universo de pacientes incluidos en las bases del INEC, reportados por todos los establecimientos del Sistema Nacional de Salud (que incluye instituciones públicas y privadas).

**Resultados:** En el Ecuador entre los años 2009 al 2021, 125.484 pacientes adultos mayores de 65 años fueron hospitalizados, la neumonía fue la infección neumocócica más frecuente siendo la responsable del 90% de los casos; mientras que, la sepsis fue el 9% y la meningitis se reportó menos del 1%. Un total de 40.990 muertes se registraron por infecciones neumocócicas en adultos mayores durante este período, donde el 86,68% fueron por neumonía; seguido de la sepsis que causó un 12,87% y menor al 1% fue provocado por la meningitis. Los serotipos circulantes más comunes del neumococo detectado en los adultos mayores a 60 años son: 6A, 6C y 19F. El neumococo en el Ecuador tiene una gran resistencia a la eritromicina y trimetoprima más sulfametoxazol; es un patógeno sensible a la ceftriaxona, cloranfenicol y vancomicina. En comparación a otras patologías comunes, las infecciones neumocócicas son la primera causa de hospitalización, representando un 35,40%; y la segunda causa de mortalidad, provocando un 28,29% de muertes en los adultos mayores a los 65 años en el período 2009 al 2021.

**Conclusión:** La carga de las infecciones neumocócicas continúa siendo un importante problema de salud pública en el Ecuador, a pesar de que exista una reducción con respecto a los años estudiados, es parte de las causas principales de hospitalización y de mortalidad en los adultos mayores.

**Palabras Claves:** infecciones neumocócicas; morbilidad; mortalidad; serotipos; resistencia antimicrobiana; adultos mayores; Ecuador.

## **ABSTRACT**

**Background:** Pneumococcal infections are one of the main causes of hospitalization and mortality at the ends of life, meaning that children under 5 years of age and adults over 65 years of age are the most affected groups. Pneumococcus is a pathogen that colonizes the oropharynx of humans, but when they reach an advanced age the protection mechanisms decrease their function and effectiveness, in such a way that older adults are more vulnerable to acquire infections by this bacterium; Therefore, it is important to implement prevention strategies to reduce transmission and associated complications.

**Objective:** Determine the morbidity and mortality from pneumococcal infections measured in terms of mortality and hospital discharges in elderly patients attended at the hospital level in Ecuador in the period 2009 – 2021.

**Methods:** The population established for this study were adults over 65 years of age from all over the country, a descriptive cross-sectional observational study was conducted using data from national sources of the General Database of Hospital Deaths and Discharges of the National Institute of Statistics and Censuses (INEC) to determine morbidity and mortality from pneumococcal infections; and from the database of the Annual Reports available from the System of Surveillance Networks of the Agents Responsible for Pneumonia and Bacterial Meningitis (SIREVA II) to determine the most frequent serotypes that infect the age group studied and their antimicrobial resistance. For the present research we work with the universe of patients included in the INEC databases, reported by all the establishments of the National Health System (which includes public and private institutions).

**Results:** In Ecuador between 2009 and 2021, 125,484 adult patients over 65 years of age were hospitalized, pneumonia was the most frequent pneumococcal infection being responsible for 90% of cases; whereas sepsis was 9% and meningitis was reported less than 1%. A total of 40,990 deaths were recorded from pneumococcal infections in older adults during this period, where 86.68% were due to pneumonia; followed by sepsis that caused 12.87% and less than 1% was caused by meningitis. The most common circulating serotypes of pneumococcus detected in adults over 60 years of age are: 6A, 6C and 19F. Pneumococcus in Ecuador has a high resistance to erythromycin and trimethoprim plus sulfamethoxazole; It is a pathogen sensitive to ceftriaxone, chloramphenicol and vancomycin. Compared to other common pathologies, pneumococcal infections are the leading cause of hospitalization, representing 35.40%; and the second cause of mortality, causing 28.29% of deaths in adults over 65 years of age in the period 2009 to 2021.

**Conclusion:** The burden of pneumococcal infections continues to be an important public health problem in Ecuador, although there is a reduction with respect to the years studied, it is part of the main causes of hospitalization and mortality in older adults.

**Keywords:** pneumococcal infections; morbidity; mortality; serotypes; antimicrobial resistance; elderly; Ecuador.

## CAPÍTULO I

### 1. INTRODUCCIÓN

El *Streptococcus pneumoniae* es un coco grampositivo que coloniza aproximadamente el 10% de la orofaringe humana en los adultos sin causar alguna patología, la primera etapa para el desarrollo de infecciones es cuando llega a colonizar la nasofaringe (Goldblatt & O'Brien, 2022; Saade et al., 2020). Para demostrar la importancia del neumococo y su variedad de infecciones se debe realizar un análisis general desde la epidemiología mundial hacia la nacional haciendo énfasis en los datos de la morbilidad y mortalidad registrados de este patógeno. Históricamente, en la era anterior a los antibióticos, el *Streptococcus pneumoniae* era el responsable de más del 90% de los casos de la neumonía que se presentaba en la comunidad (Drijkoningen & Rohde, 2014; Hamza et al., 2011; Martínez et al., 2021; Wiemken et al., 2014).

En el Ecuador, la neumonía fue la principal causa de muerte en la población en general según el Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC) en el año 2019 (Carrera & Llumiquinga, 2020; Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2020). La incidencia y gravedad de las infecciones neumocócicas incrementan a partir de la sexta década de vida (Saade et al., 2020). En lo que respecta al grupo etario, las personas mayores a 65 años son las más afectadas, de acuerdo con los datos del Boletín Técnico de Registro Estadístico de Defunciones del 2019, tenemos que la neumonía se encuentra como la cuarta causa de mortalidad detrás de las enfermedades isquémicas del corazón, la diabetes mellitus y las enfermedades cerebrovasculares (Carrera & Llumiquinga, 2020).

Al analizar los datos estadísticos en Ecuador se observa que la neumonía neumocócica es la patología que causa mayor impacto en la morbilidad, en el año 2019 se reportó como

primera causa de hospitalización en los pacientes ecuatorianos mayores de 65 años (Herrera, 2020).

Revisando los datos del INEC a través de los códigos de las enfermedades (CIE-10) se detecta que dentro de los códigos J12 y J18 hay un acumulado de defunciones que podrían ser incluidas dentro de las causadas por neumococo (Carrera & Llumiuinga, 2020; Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2020). Esta conjetura se obtiene debido a la información proporcionada por Gadsby en el 2016, que explica por medio de datos cuantitativos moleculares y bacteriológicos más recientes que prevalece una subestimación de la infección causada por el neumococo y sugieren que del 20 al 25 por ciento de los casos pueden deberse a este patógeno (Gadsby et al., 2016; Jain et al., 2015; Janoff & Musher, 2021; Musher & Tuomanen, 2021). Al final el autor acota que este porcentaje es mayor en Europa e incluso aumenta en los países en vías de desarrollo, estratificación en la que se encuentra catalogado el Ecuador (Gadsby et al., 2016; Jain et al., 2015).

La meningitis adquirida en la comunidad es una de las diez primeras causas de muerte relacionadas con infecciones a nivel mundial, el neumococo es uno de los patógenos principales (Brouwer et al., 2010; Hasbun et al., 2021; Nudelman & Tunkel, 2012). En los adultos mayores llega a causar complicaciones sistémicas e incluso la muerte (Hasbun et al., 2021). Esta infección es una condición mortal con gran significancia a nivel de la morbilidad y mortalidad, pues existe de un 30% a 50% de los sobrevivientes con secuelas neurológicas importantes como pérdida de audición, convulsiones y deterioro cognitivo; y la tasa de mortalidad global a nivel hospitalario es del 30% (Hasbun et al., 2021; Nudelman & Tunkel, 2012; Sexton, 2018). La incidencia de la meningitis es de 5 a 20 casos en 100.000 personas en países desarrollados (Heckenberg et al., 2014), estos valores pueden llegar a ser 10 veces más altos en países en desarrollo (Brouwer et al., 2010).

## CAPÍTULO II

### 2. MARCO TEÓRICO

El *Streptococcus pneumoniae*, conocido como neumococo, es un diplococo alfa hemolítico grampositivo que genera una amplia variedad de infecciones (Diseases National Center for Immunization and Respiratory & Diseases Division of Bacterial, 2020). Dentro de estas encontramos principalmente tres categorías: la primera es la colonización asintomática, previa al desarrollo de la infección sintomática (Musher et al., 2020). Continúa con la infección de las mucosas que incluye a la otitis media, sinusitis y neumonía. Por último, las infecciones invasivas, es decir, afección en zonas estériles generando neumonía grave, meningitis y sepsis (Janoff & Musher, 2021; Muñoz Almagro & Pallarés Giner, 2020).

#### 2.1 MICROBIOLOGÍA

El neumococo es un diplococo lanceolado alfa hemolítico grampositivo encapsulado del género *Streptococcus* (Diseases National Center for Immunization and Respiratory & Diseases Division of Bacterial, 2020; Murray et al., 2021). Estas bacterias presentan una membrana celular cubierta por una cápsula de polisacárido bajo la pared celular, la cápsula se ha vinculado con la resistencia a ser captado por los fagocitos, convirtiéndose en el determinante más importante de la virulencia del neumococo (Goldblatt & O'Brien, 2022; Janoff & Musher, 2021). Actualmente, se han identificado 93 serotipos que se encuentran clasificados en 21 serogrupos, los cuales contienen de 2 a 8 serotipos con cápsulas muy relacionadas (Goldblatt & O'Brien, 2022).

##### 2.1.1 Factores de Virulencia

En el citoplasma, membrana y pared celular se distinguen proteínas que intervienen interactuando directamente con los tejidos del huésped, y a su vez ocultando la superficie bacteriana de los mecanismos inmunes del huésped (Goldblatt & O'Brien, 2022). El

neumococo produce neumolisina, una citotoxina formadora de poros transmembrana que se encarga de la citólisis de las células y tejidos gracias al fenómeno de la  $\alpha$ -hemólisis (Janoff & Musher, 2021).

En la pared celular existen dos componentes principales: el peptidoglucano, que le proporciona resistencia, y el ácido teicoico, que junto al péptido glucano compone el polisacárido C (Janoff & Musher, 2021). A su vez cuenta con proteínas que interfieren en las vías del complemento, impidiendo la lisis u opsonofagocitosis al apresurar la degradación de C3 e inhibir su depósito (Goldblatt & O'Brien, 2022).

## **2.2 EPIDEMIOLOGÍA**

Las infecciones neumocócicas tienen gran importancia en la morbilidad y mortalidad a nivel mundial en los extremos etarios. Ha reducido en aquellos países donde está aprobada la vacunación y aplicación de la vacuna conjugada de polisacárido proteína antineumocócica (PCV); por lo que disminuye la carga de enfermedad provocada por los serotipos incluidos en la vacuna.

La incidencia y la gravedad de la enfermedad neumocócica se incrementan con la edad a partir de la sexta década de la vida; los adultos mayores infectados por esta bacteria tienen un riesgo de 40 veces más de fallecer en comparación de un adulto joven (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2013).

Históricamente, en la era anterior a los antibióticos, el *Streptococcus pneumoniae* era el responsable de más del 90 por ciento de los casos de la neumonía que se presentaba en la comunidad (Drijkoningen & Rohde, 2014; Hamza et al., 2011; Martínez et al., 2021; Wiemken et al., 2014).

La meningitis adquirida en la comunidad es una de las diez primeras causas de muerte relacionadas con infecciones a nivel mundial, el neumococo es uno de los patógenos principales (Brouwer et al., 2010; Hasbun et al., 2021; Nudelman & Tunkel, 2012). En los adultos mayores llega a causar complicaciones sistémicas e incluso la muerte (Hasbun et al., 2021).

### ***2.2.1 Distribución de los Serotipos***

La distribución de los serotipos varía según la edad, la infección neumocócica que desarrolla y la geografía. A nivel mundial, los siguientes siete serotipos: 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F y 23F; fueron los causantes del 60% de las infecciones neumocócicas invasivas. Los serotipos 1 y 5 tienden a generar infecciones en regiones con mayor carga de enfermedad y brotes.

Gracias a la vacunación conjugada neumocócica, se puede observar una reducción de infecciones neumocócicas invasivas causadas por serotipos específicos, como: 3 y 19A. Los serotipos 15BC, 22F, 10A, 23B, 12F, 33F, 15A, 8 y 24F, son serotipos emergentes que causan infecciones neumocócicas invasivas.

### ***2.2.2 Portadores Nasofaríngeos***

El suceso clave previo a la infección y desarrollo de la enfermedad es la colonización de la nasofaringe. En el 40 por ciento de los adultos sanos se puede identificar al neumococo como colonizador a nivel de la nasofaringe, el cual se transmite a partir de gotitas respiratorias (Saade et al., 2020).

### ***2.2.3 Resistencia a Antibióticos***

En 1967 se descubrió la poca sensibilidad del neumococo a la penicilina; en 1990, ya se consideró como un inconveniente importante en la clínica y salud pública, porque se determinó una mayor prevalencia de cepas neumocócicas resistentes a una o varias clases de

antibióticos. Actualmente, existe una sensibilidad reducida a las penicilinas, cefalosporinas y macrólidos, sobre todo en niños. Hasta el momento no se observa una resistencia a la vancomicina ni cloranfenicol entre las cepas clínicas del neumococo (Organización Panamericana de la Salud, 2021).

La resistencia se evidencia en subgrupos de serotipos, aquellos fenotipos se basan en diversas mutaciones y fenómenos de transferencia génica interespecies e intraespecies, dando como resultado la diseminación de clones resistentes exitosos (Murray et al., 2021). Al tener contacto con antibióticos se genera un círculo vicioso, ya que aquellos microorganismos resistentes que se encuentran en la nasofaringe van a ser transmitidos a la comunidad, generando infecciones neumocócicas difíciles de tratar, alternancia y mayor contacto con los antibióticos. Afortunadamente tras la introducción y aplicación sistemática de PCV, se ha logrado controlar, incluso interrumpir, dicho círculo vicioso (Murray et al., 2021; van de Garde et al., 2020).

### **2.3 PATOGENIA**

El neumococo es un patógeno que coloniza la orofaringe en el ser humano desde las primeras semanas de vida, la cual en su mayoría es asintomática y está mediada por la unión de las proteínas de la superficie, adhesinas, a las células epiteliales de la mucosa del huésped (Goldblatt & O'Brien, 2022). Estos microorganismos pueden transmitirse de persona a persona gracias a aerosoles por la tos o adquirirse mediante la saliva (Janoff & Musher, 2021).

El organismo previene la invasión a las vías respiratorias bajas gracias a las células epiteliales ciliadas que expulsan de esta área a la bacteria que está atrapada en el moco, pero el neumococo produce una IgA proteasa y la neumolisina las cuales contrarrestan esta acción

(Murray et al., 2021). La IgA secretora atrapa a la bacteria en la mucosidad al unirlas con la mucina, pero la IgA proteasa previene esta interacción.

En cambio, la neumolisina es una citotoxina que se une al colesterol que se encuentra en la membrana celular del huésped creando poros, lo que conlleva a la destrucción de las células epiteliales ciliadas y células fagocíticas (Murray et al., 2021; Tuomanen, 2021), a nivel alveolar destruye la barrera endotelial y facilita el acceso del neumococo a los alveolos y posterior a ello, al torrente sanguíneo (Pottinger et al., 2022).

También produce una neuraminidasa que se encarga de fragmentar el ácido siálico que se encuentra en la mucina, glucolípidos y glucoproteínas del hospedador (Pottinger et al., 2022) permitiendo que esté expuesta la superficie de las células epiteliales de la mucosa respiratoria.

El neumococo es una bacteria que modifica su cápsula para adaptarse el medio externo en el que se encuentra, en la nasofaringe el neumococo disminuye la manifestación de su cápsula de tal manera que evita ser reconocida por los mecanismos inmunitarios de protección; a nivel de los alveolos, previene o retrasa la ingestión de los fagocitos permitiendo que se replique y propague (Riedel et al., 2020); una vez que ya haya atravesado el epitelio, aumenta la expresión de su cápsula (van der Poll & Opal, 2009).

A pesar de que la mucosa respiratoria posee una gran resistencia al neumococo existen factores los cuales predisponen a una infección por este patógeno, de los cuales se destacan los siguientes: infecciones virales a nivel de las vías respiratorias las cuales dañan las células del epitelio respiratorio; acumulaciones anormales de la mucosidad que protegen al neumococo de la fagocitosis; e intoxicación por drogas o alcohol que deprimen la actividad

de los fagocitos, disminuyen el reflejo de la tos y permite con facilidad la aspiración de agentes extraños (Tuomanen, 2021; van der Poll & Opal, 2009).

### ***2.3.1 Mecanismos de Defensa del Hospedador***

#### **2.3.1.1 Inmunidad Innata.**

La primera línea de defensa en contra del neumococo está conformada por factores inmunitarios inespecíficos o innatos que son: el epitelio respiratorio intacto, la producción de moco, activación del complemento y la acción de los fagocitos, neutrófilos y macrófagos. A su vez cuenta con factores físicos que ayuda a evitar que este microorganismo ingrese a los pulmones, como el reflejo tusígeno y el movimiento del moco gracias a los cilios (Goldblatt & O'Brien, 2022).

El neumococo se puede eliminar gracias a que la proteína C reactiva se enlaza a la fosforilcolina de la pared celular de este patógeno y a que los receptores 2 tipo Toll reconocen el ácido lipoteicoico neumocócico y al peptidoglucano de la pared celular, de tal manera que activan al sistema del complemento (Murray et al., 2021).

#### **2.3.1.2 Inmunidad Adquirida.**

La inmunidad adquirida o específica se activa tras la colonización o el contacto con los antígenos, generando anticuerpos de Inmunoglobulina G (IgG) contra el polisacárido capsular del neumococo. Los linfocitos B elaboran anticuerpo anticapsular contra los antígenos sin la colaboración de los linfocitos T. La cápsula difiere según el serotipo de neumococo, por lo que la inmunidad tiende a ser específica del serotipo, sin embargo, existe cierta inmunidad cruzada entre algunos serotipos (Esposito et al., 2016).

Una vez que el anticuerpo se enlaza con la superficie capsular hay un depósito de C3b gracias a los mecanismos de la vía clásica del complemento, por lo que se da paso a la

fagocitosis. A pesar de que se hayan inmunizado no es posible obtener una inmunidad completa, ya que existe el fenómeno llamado cambio de cápsula donde hay una modificación de la conformación antigénica de la cápsula (Pottinger et al., 2022).

### **2.3.1.3 Inmunidad en los adultos mayores**

Al llegar a una edad avanzada; las comorbilidades, la disminución del aclaramiento mucociliar, el mayor riesgo de aspiración, el reflejo nauseoso y tusígeno reducido (Janoff & Musher, 2021; Mandell & Niederman, 2019; Tuomanen, 2021), la malnutrición y la presencia de un sistema inmunológico debilitado por baja producción de citoquinas y respuesta insuficiente de la interleucina 1 y factor de necrosis tumoral alfa (Krone et al., 2013) hacen que los ancianos sean más vulnerables a estas infecciones.. Al aislar el agente patógeno que causa la neumonía en este grupo etario, del 40 al 50 por ciento ha sido el neumococo (Drijkoningen & Rohde, 2014).

Se cree que la mayor predisposición a la infección por *S. pneumoniae* se debe al envejecimiento del sistema inmunitario innato y adaptativo (Saade et al., 2020). La producción de anticuerpos en las edades avanzadas es escasa; pues los potenciales de diferenciación hematopoyética, los linfocitos T y linfocitos B disminuyen, como la subpoblación de células B de memoria que se encargan de responder preferentemente a los antígenos polisacáridos (Frasca et al., 2011), como los que se encuentran en la cápsula del neumococo (Hamza et al., 2011); lamentablemente estas variaciones en el organismo están relacionados con la pérdida de peso y fragilidad del envejecimiento normal.

En los adultos mayores la aspiración es una causa frecuente que transporta el neumococo hacia los pulmones mediante las secreciones nasofaríngeas (Mandell & Niederman, 2019), ya que los mecanismos de aclaramiento pueden verse afectados por diversos factores, especialmente por condiciones inflamatorias crónicas que afecten a este

nivel o por la introducción de un inóculo lo suficientemente grande como para superar los mecanismos normales de protección (Musher & Tuomanen, 2021; Tuomanen, 2021).

La meningitis en estos pacientes puede llegar a generarse por una colonización asintomática y/o focos contiguos o distantes de infecciones causadas por el neumococo. Los traumatismos craneales antiguos y las fístulas de LCR son factores predisponentes destacados para sufrir meningitis bacterianas recidivantes (Hasbun et al., 2021; Sexton, 2018). Los adultos mayores no presentan, generalmente, los signos y síntomas meníngeos característicos, tienen hallazgos clínicos de mayor gravedad neurológica como hemiparesias, crisis convulsivas y/o coma; y lo más probable es que al llegar al acceder a los servicios de salud ya se encuentren complicados con sepsis (Hasbun et al., 2021).

## **2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Las manifestaciones clínicas dependen del área infectada y de la duración de la enfermedad, por lo que se clasifican como no invasoras o invasoras. Las infecciones neumocócicas no invasoras se dan cuando hay una diseminación contigua desde la nasofaringe o la piel y las infecciones neumocócicas invasoras suceden cuando un sitio normalmente estéril esté comprometido. Estas son causadas principalmente por la respuesta del huésped ante las infecciones neumocócicas, más que por la producción de factores tóxicos producidos por el patógeno (Murray et al., 2021).

### ***2.4.1 Neumonía***

La neumonía es la infección neumocócica grave más frecuente y se considera como invasiva cuando se acompaña de un hemocultivo positivo, entre el 10 a 20% de los casos (Riedel et al., 2020). Esta patología se manifiesta como una infección extrahospitalaria leve que puede convertirse en peligrosa causando insuficiencia respiratoria.

Se suele diagnosticar como una infección de vías respiratorias superiores caracterizada por el inicio de tos y disnea, las cuales se acompañan de fiebre y mialgias. Al inicio la tos no es productiva, pero se vuelve purulenta y puede teñirse de sangre, que va desde el rosa hasta un color oxidado (Goldblatt & O'Brien, 2022; Pottinger et al., 2022).

En ciertos pacientes puede extenderse a la pleura parietal donde se describen un dolor pleurítico agudo con características punzantes y con una disnea importante. Los adultos mayores presentan un cuadro clínico menos específico donde presentan un estado de confusión o malestar general, sin tos ni fiebre.

Cuando inicia la replicación a nivel alveolar hay una salida profusa de líquido seroso edematoso con un influjo de neutrófilos y eritrocitos, líquido celular y hemorrágico que se va acumulando en el segmento pulmonar afectado mientras evoluciona la enfermedad. Los neutrófilos que predominan en un inicio controlan al patógeno que crecía de forma activa y son reemplazados por los macrófagos para la resolución de la lesión, de tal manera que no existe daño estructural al pulmón (Pottinger et al., 2022).

#### **2.4.1.1 Examen Físico**

Los signos de la neumonía neumocócica son taquipnea (más de 20 respiraciones por minuto), taquicardia, hipotensión y fiebre (excepto en los ancianos). Los signos respiratorios pueden comprender desde la matidez en las áreas con consolidación a la percusión, estertores en la auscultación, expansión reducida antiálgica, respiración bronquial, frote pleural y cianosis en el caso de que haya hipoxemia. Si llega a extenderse a la pleura diafragmática puede darse un dolor en epigastrio y presentar alteraciones de la conciencia, especialmente en los adultos mayores.

#### **2.4.1.2 Diagnóstico**

El diagnóstico de la neumonía neumocócica y por otros microorganismos se realiza gracias a la clínica y se complementa con una radiografía de tórax donde se evidencie el infiltrado, aunque existen casos donde no existe evidencia radiográfica, especialmente cuando los pacientes se encuentran deshidratados. En la radiografía se puede observar una consolidación lobar o segmentaria, pero en ocasiones es en forma de placas abarcando varios lóbulos. En los adultos mayores puede mostrar una distribución bronquial menos localizada de los infiltrados (Pottinger et al., 2022).

En algunas situaciones, cuando se agrava, se puede acompañar de un pequeño derrame pleural o empiema. Cuando se presencia un estado de gravedad o no se ha establecido el diagnóstico con claridad es importante determinar el patógeno. El mejor estudio para establecer el diagnóstico es un estudio histopatológico del tejido pulmonar.

Si se obtiene una muestra de esputo, se puede realizar una tinción de Gram que demuestra la forma típica de diplococos grampositivos con forma de lanceta. Esta técnica es compleja porque también puede presentar bacterias de las vías respiratorias.

Los hemocultivos, menor al 30 por ciento, son positivos para neumonía neumocócica. En los análisis de sangre se puede observar leucocitosis, leucopenia y pruebas de función hepática elevadas. En 20% a 30% de los pacientes se acompaña de anemia, hipoalbuminemia, hiponatremia y creatinina sérica alta (Goldblatt & O'Brien, 2022).

#### **2.4.1.3 Complicaciones**

Los derrames paraneumónicos, que constituyen como una respuesta inflamatoria ante la neumonía, son las complicaciones más frecuentes, pero se resuelven de manera espontánea.

El empiema es la siguiente complicación más frecuente la cual se genera cuando hay una acumulación de líquido en el espacio pleural purulento con bacterias y un pH menor o igual a 7.1, presenta fiebre y leucocitosis, de cuatro a cinco días después de haber administrado la antibioticoterapia para neumonía.

#### **2.4.2 Meningitis**

La meningitis neumocócica es una infección piógena que se acompaña de cefalea intensa, generalizada y gradual, náuseas y fiebre. Puede presentar manifestaciones inespecíficas del sistema nervioso central como rigidez cervical, fotofobia, convulsiones y confusión.

Esta infección es una condición mortal con gran significancia a nivel de la morbilidad y mortalidad, pues existe de un 30% a 50% de los sobrevivientes con secuelas neurológicas importantes como pérdida de audición, convulsiones y deterioro cognitivo; y la tasa de mortalidad global a nivel hospitalario es del 30% (Hasbun et al., 2021; Nudelman & Tunkel, 2012; Sexton, 2018).

La incidencia de la meningitis es de 5 a 20 casos en 100.000 personas en países desarrollados (Heckenberg et al., 2014), estos valores pueden llegar a ser 10 veces más altos en países en desarrollo (Brouwer et al., 2010).

##### **2.4.2.1 Examen Físico**

Los signos demuestran un aspecto séptico, estado de vigilia anormal, bradicardia e hipertensión, que suele indicar la hipertensión intracraneal. En una poca cantidad, presentan el signo de Kernig o Brudzinski, o la parálisis del tercer y sexto par craneal.

### **2.4.2.2 Diagnóstico**

Para establecer el diagnóstico definitivo se debe realizar un análisis del líquido cefalorraquídeo con el fin de encontrar turbidez en la inspección visual, aumento de proteínas, leucocitosis y disminución de la glucosa, identificación del microorganismo (tinción de Gram, cultivo, determinación de antígeno o PCR). El hemocultivo positivo para neumococo junto al cuadro clínico se considera un diagnóstico certero.

### **2.4.2.3 Complicaciones**

La mortalidad por esta infección neumocócica es cercana al veinte por ciento. El 50% del paciente que sobreviven pueden generar complicaciones agudas o crónicas, como: hipoacusia, hidrocefalia, edema cerebral difuso, hemorragia subaracnoidea, hidrocefalia y complicaciones vasculares cerebrales.

## **2.4.3 Sepsis**

La sepsis se define como la disfunción orgánica que amenaza la vida de la persona cuando existe una pérdida de los mecanismos de defensa y regulación del hospedador ante una infección. La septicemia puede tener una etiología variable, pero en general la neumonía es el foco infeccioso más común, representando el 50% de los casos. El neumococo es uno de los grampositivos más comunes aislados en los hemocultivos, los cuales solo un tercio de los casos es positivo (Brant et al., 2022).

### **2.4.3.1 Examen físico**

La respuesta de cada paciente se desarrolla según la evolución clínica del paciente y depende de la carga y virulencia del patógeno, de comorbilidades de hospedador y su composición genética. Las reacciones proinflamatorias son responsables del daño tisular no intencional con el objetivo de eliminar al patógeno y las respuestas antiinflamatorias hacen que el huésped sea más susceptible a infectarse.

Tanto el aparato respiratorio como cardiovascular son los más afectados; se puede evidenciar hipoxemia e infiltrados bilaterales como parte de un síndrome de insuficiencia respiratoria clasificado por los criterios de Berlín como leve ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  de 201 a 300 mm Hg), moderado (101 a 200 mm Hg). A nivel cardiovascular se manifiesta como hipotensión por hipovolemia franca, deficiencia en la distribución del flujo cardíaco y del volumen intravascular (Brant et al., 2022).

El 50% de los pacientes puede presentar daño renal agudo causado por anomalías de la microcirculación, isquemia e inflamación que favorecen al daño, esta patología aumenta el riesgo de 6 a 8 veces de muerte; se manifiesta como oliguria, azoemia y aumento de creatinina sérica. Si existe disfunción a nivel del sistema nervioso central se presenta como coma o delirio, provocados por la respuesta inflamatoria a la infección, sin que afecte directamente al sistema nervioso central (Goldblatt & O'Brien, 2022).

La septicemia puede provocar elevación de aminotransferasas, hiperglicemia o hipoglicemia, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, falla en la función suprarrenal y de la glándula tiroides (Brant et al., 2022).

#### **2.4.3.2 Diagnóstico**

El diagnóstico cuenta con la detección de signos clínicos como: taquicardia, taquipnea, hipotensión e hipoxia; de igual manera con pruebas de laboratorio en aquellos pacientes con signos de daño orgánico que demuestren: leucocitosis, leucopenia, recuento bajo de plaquetas, hiperbilirrubinemia y elevación del lactato sérico, y como hallazgos menos comunes: disminución de la albúmina sérica, elevación de la troponina, hipoglicemia y aumento del fibrinógeno. Si existe una insuficiencia respiratoria asociada se puede detectar acidosis metabólica en una gasometría arterial (Brant et al., 2022; Seymour et al., 2016).

Para una detección rápida y temprana de septicemia en quienes exista riesgo de presentar septicemia se propuso utilizar: el puntaje rápido SOFA (Qsofa, quick SOFA) que evalúa si existe hipotensión sistólica (menor a 100 mm Hg), taquipnea o alteración del estado mental; o el National Early Warning Score que evalúa si existe taquipnea, hipoxia, hipotensión sistólica, taquicardia, alteraciones de la conciencia y fiebre (Seymour et al., 2016).

### **2.4.3.3 Complicaciones**

Aquellos pacientes que son sobrevivientes a la septicemia tienen mayor riesgo de muerte meses o años posteriores tras adquirir esta infección, también sufren disfunciones físicas o neurocognitivas, generando malas condiciones y calidad de vida. La readmisión hospitalaria dentro de los 90 días posteriores es mayor al 40% (Brant et al., 2022).

## **2.5 PREVENCIÓN**

Las medidas importantes para prevenir las infecciones neumocócicas son: administración de la vacuna contra el neumococo y virus de la gripe, control de las comorbilidades que pueden incrementar el riesgo, educación y prevención del uso inadecuado y excesivo de antibióticos para disminuir la resistencia neumocócica.

### **2.5.1 Vacunas con polisacárido capsular**

La vacuna 23-valente de polisacárido neumocócico (PCV23) es una vacuna compuesta por 25 microgramos de cada polisacárido capsular y es utilizada desde el año 1923. Las guías internacionales recomiendan la administración de la vacuna en personas de 2 a 64 años que tengan una patología concomitante que aumente el riesgo de contraer una infección neumocócica y para prevenir posibles complicaciones. En el caso de los adultos mayores recomienda la inoculación en todas las personas de 65 años mayores (Matanock et al., 2019).

La PCV23 no genera una respuesta inmunitaria secundaria y con el pasar del tiempo disminuye la cantidad de anticuerpos, que tiene una duración aproximada de 5 años, por lo que es importante brindar un refuerzo a aquellas personas que tengan una condición que cause inmunosupresión, pero no se recomienda aplicar más de una revacunación (Goldblatt & O'Brien, 2022). Es importante destacar la eficacia de la vacuna contra las infecciones neumocócicas invasora, pero su baja eficacia en los adultos mayores cuya enfermedad se acompaña de una respuesta atenuada de los anticuerpos contra las vacunas en comparación a poblaciones jóvenes y sanas.

### ***2.5.2 Vacunas conjugadas de polisacárido-proteína***

La vacuna 13-valente antineumocócica conjugada (PCV13) es más inmunogénica y produce una mejor memoria inmunitaria frente a los antígenos del neumococo. Demostró que tiene una eficacia del 45% en la prevención de la neumonía adquirida en la comunidad (Bonten et al., 2015), pero cubre una menor cantidad de cepas. Tras la vacunación la incidencia de enfermedades neumocócicas no invasivas atribuidas a los serotipos que cubre PCV13 disminuyó de 44 de cada 100.000 a 5 de cada 100.000 adultos mayores durante el mismo periodo.

Mientras que, la incidencia de enfermedades neumocócicas no invasivas atribuidos a los serotipos cubiertos por PCV23 disminuyó de 51 de cada 100.000 a 13 de cada 100.000, en el mismo período de tiempo, pero esto se atribuye a la disminución de estas infecciones causados por los serotipos que cubre la PCV13 (Saade et al., 2020). Por lo que, se recomienda asociar mediante un programa de vacunación a todos los adultos mayores las vacunas PCV13 y PCV23, ya que entre ambas ofrecen ventajas suplementarias (Tomczyk et al., 2014).

## CAPÍTULO III

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1. *Objetivos de investigación*

##### 3.1.1 **Objetivo general**

Determinar la morbilidad y mortalidad por infecciones neumocócicas medidas en términos de mortalidad y egresos hospitalarios en pacientes adultos mayores atendidos a nivel hospitalario en el Ecuador en el período 2009 – 2021.

##### 3.1.2 **Objetivos específicos**

- Estimar la población de pacientes adultos mayores (mayores de 65 años) en el Ecuador en los años correspondientes al periodo 2009-2021.
- Identificar los egresos hospitalarios y casos de mortalidad de pacientes adultos mayores atendidos a nivel hospitalario en el Ecuador en el periodo 2009-2021 desagregado por grupo etario, sexo y código CIE-10.
- Calcular la tasa de hospitalización y de mortalidad de pacientes adultos mayores atendidos a nivel hospitalario en el Ecuador en el periodo 2009-2021 desagregado por grupo etario, sexo y código CIE-10.
- Establecer los serotipos circulantes y la resistencia antimicrobiana identificada por el Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonías y Meningitis Bacterianas (SIREVA II) de vigilancia centinela de casos de infecciones neumocócicas en los años disponibles en para el Ecuador
- Comparar morbilidad y mortalidad generada por infecciones neumocócicas con otras enfermedades en los adultos mayores en el Ecuador en el periodo 2009-2021.

### **3.2. Universo y muestra**

Para la presente investigación trabajamos con el universo de pacientes reportados por todos los establecimientos del Sistema Nacional de Salud (que incluye instituciones públicas y privadas) a la base de Datos de Defunciones Generales y Egresos Hospitalarios del INEC, además se incluyó para la definición de serotipos circulantes y resistencia antimicrobiana los reportes anuales disponibles del SIREVA II.

### **3.3 Tipo de estudio**

El diseño del estudio fue de tipo observacional descriptivo, transversal.

### **3.4 Criterios de inclusión y exclusión**

#### **3.4.1. Criterios de inclusión**

a. Todos los pacientes mayores de 65 años incluidos en la Base General de defunciones y egresos hospitalarios del INEC con los siguientes códigos de CIE 10.

- A40 Septicemia estreptocócica.
- A41 Otras septicemias.
- A49 Infección bacteriana de sitio no especificado
- G01 Meningitis bacteriana, no clasificada en otra parte.
- G03 Meningitis debida a otras causas y a las no especificadas.
- J12 Neumonía viral.
- J13 Neumonía debida a *Streptococcus pneumoniae*.
- J14 Neumonía debida a *Haemophilus influenzae*.
- J15 Neumonía bacteriana, no clasificada en otra parte.
- J16 Neumonía debida a otros organismos infecciosos no clasificada en otra parte.
- J17 Neumonía en enfermedades clasificadas en otra parte.

- J18 Neumonía, organismo sin especificar.

b. Datos disponibles en reporte SIREVA II para Ecuador en la vigilancia de enfermedades neumológicas (años disponibles 2009-2018).

#### **3.4.2. Criterios de exclusión**

a. Pacientes menores de 65 años.

b. Pacientes con códigos CIE - 10 diferentes a los establecidos.

### ***3.5 Procedimientos de recolección de información***

Los datos se tomaron de la Base General de Defunciones y Egresos Hospitalarios del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, se incluyó a todos los adultos mayores que fallecieron entre el 2009 y 2021, las causas principales de muerte se codificaron según las categorías CIE-10 relacionadas con las infecciones neumocócicas, descritas anteriormente. Las variables que incluyeron en esos registros fueron causa de muerte, edad y sexo.

De la base de datos de los Reportes Anuales de SIREVA II se obtuvo el número de casos de *S. pneumoniae* en los hospitales centinela incluidos, las características de los serotipos más comunes en dichas casas de salud, incluida su resistencia antibiótica. Todos los casos diagnosticados clínicamente en los hospitales centinela fueron sometidos a más pruebas de laboratorio para proceder a la serotipificación de cepas.

### ***3.6 Plan de análisis de datos***

Se realizó un análisis descriptivo de variables cualitativas y cuantitativas relacionadas con la morbimortalidad. Los resultados cuantitativos y cualitativos se presentaron a través de distribuciones de frecuencia, proporciones, tasas y medidas de tendencia central y de dispersión. Los datos de mortalidad permitieron calcular la tasa de mortalidad por infección neumocócica de los adultos mayores en el país.

Para el análisis estadístico se utilizó Stata Versión 14 de StataCorp LLC Texas-USA y Microsoft Excel versión 16.32 (Product ID: 02954-015-045044).

### ***3.7 Aspectos bioéticos***

#### **3.7.1 Consideraciones éticas**

Esta investigación se basó en una revisión de fuentes de datos secundarios que se encuentran abiertas para acceso público (Base General de Defunciones y Egresos Hospitalarios del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos/ Reportes Anuales de SIREVA II). Estas bases se encuentran anonimizadas, por lo tanto, no se trabajó directamente con pacientes. El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos (CEISH) de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

## CAPÍTULO IV

### 4. RESULTADOS

#### 4.1 Población de adultos mayores en Ecuador, período 2009 – 2021

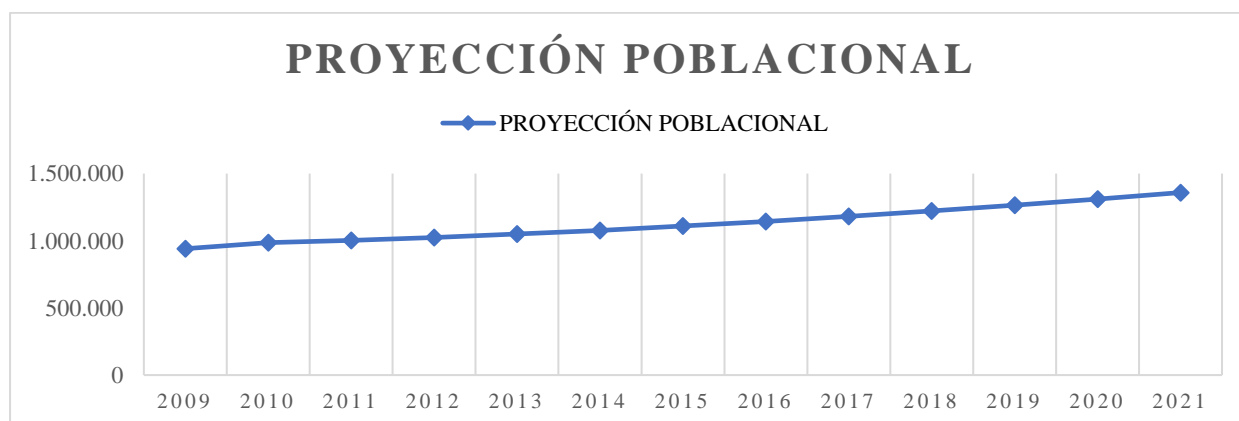
En el Ecuador el promedio de adultos mayores de 65 años en el periodo 2009-2021 fue de 1.128.458, estos datos fueron obtenidos de las proyecciones poblacionales del INEC y se presentan en la Tabla 1. Al analizar los datos en el Gráfico 1, se evidencia una tendencia de crecimiento entre los períodos estudiados, indicando que en el año 2021 hay una mayor población de adultos mayores, en referencia a los otros años.

Tabla 1. Proyección poblacional adultos mayores de 65 años en Ecuador, período 2009-2021.

Año	Número de Adultos Mayores
2009	940.905
2010	986.294
2011	1.003.156
2012	1.024.425
2013	1.049.321
2014	1.077.587
2015	1.108.991
2016	1.143.494
2017	1.180.944
2018	1.221.286
2019	1.264.423
2020	1.310.297
2021	1.358.838

\*Realizado por la autora, fuente: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/proyecciones-poblacionales/>

Gráfico 1. Proyección poblacional adultos mayores de 65 años en Ecuador, período 2009-2021.



## 4.2 Infecciones neumocócicas en el Ecuador

### 4.2.1 Morbilidad

Entre los años 2009 al 2021, 125.484 pacientes adultos mayores de 65 años fueron hospitalizados debido a infecciones neumocócicas en el Ecuador, de los cuáles el 47,97% fueron hombres y el 53,03% mujeres. La neumonía fue la infección neumocócica más frecuente siendo el 90% de los casos, representada en la Tabla 4; mientras que, la sepsis fue el 9% de los casos, representada en la Tabla 2, y la meningitis se reportó menos del 1%, representada en la Tabla 3. De igual manera se destaca que en el año 2018 y 2019 existieron más casos de hospitalización por infecciones neumocócicas y en el año 2021 existió una reducción significativa, siendo el año con menor reporte de casos de infecciones neumocócicas.

Tabla 2. Egresos hospitalarios por septicemia (CIE - 10: A40, A41, A49) en pacientes adultos mayores atendidos a nivel hospitalario en el Ecuador, período 2009 - 2021.

CIE10	A40			A41			A49		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
2009	3	1	4	234	238	472	6	2	8
2010	2	3	5	306	294	600	14	8	22
2011	2	1	3	288	284	572	15	16	31
2012	3	5	8	372	362	734	11	8	19
2013	4	5	9	408	382	790	30	21	51
2014	6	7	13	437	428	865	160	142	302
2015	10	2	12	421	420	841	28	17	45
2016	13	10	23	421	388	809	28	35	63
2017	7	14	21	430	486	916	34	26	60
2018	16	17	33	489	488	977	36	32	68
2019	19	23	42	610	658	1.268	35	37	72
2020	8	12	20	495	473	968	25	19	44
2021	8	4	12	663	571	1.234	35	16	51

\*Realizado por la autora, fuente: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/estadisticas-de-camas-y-egresos-hospitalarios-bases-de-datos/>

Tabla 3. Egresos hospitalarios por meningitis (CIE - 10: G01, G03) en pacientes adultos mayores atendidos a nivel hospitalario en el Ecuador, período 2009 - 2021.

<b>CIE10</b>	<b>G01</b>			<b>G03</b>		
<b>Año</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
2009	5	3	8	9	11	20
2010	7	3	10	12	9	21
2011	11	5	16	10	5	15
2012	5	5	10	6	12	18
2013	11	4	15	6	6	12
2014	7	8	15	3	7	10
2015	16	9	25	5	9	14
2016	18	16	34	9	5	14
2017	15	8	23	13	8	21
2018	10	17	27	7	6	13
2019	20	14	34	8	5	13
2020	7	14	21	8	5	13
2021	10	13	23	5	6	11

\*Realizado por la autora, fuente: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/estadisticas-de-camas-y-egresos-hospitalarios-bases-de-datos/>

Tabla 4. Egresos hospitalarios por neumonía (CIE - 10: J12, J13, J14) en pacientes adultos mayores atendidos a nivel hospitalario en el Ecuador, período 2009 - 2021.

CIE10	J12			J13			J14			J15			J16			J17			J18		
	Año	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M
2009	26	34	60	4	2	6	0	0	0	78	99	177	1	2	3	0	0	0	2.775	3.280	6.055
2010	53	40	93	3	1	4	1	1	2	101	114	215	2	4	6	0	0	0	2.968	3.452	6.420
2011	41	60	101	2	3	5	0	0	0	149	170	319	5	3	8	0	0	0	3.402	3.962	7.364
2012	45	58	103	7	3	10	2	0	2	358	412	770	6	5	11	0	0	0	3.256	4.010	7.266
2013	48	54	102	8	10	18	1	2	3	691	736	1.427	20	14	34	7	8	15	3.365	4.147	7.512
2014	24	46	70	22	18	40	4	1	5	844	777	1.621	20	19	39	0	0	0	3.360	4.071	7.431
2015	32	29	61	14	6	20	1	1	2	961	1.005	1.966	14	12	26	0	1	1	3.341	3.961	7.302
2016	33	37	70	6	8	14	6	5	11	1.203	1.281	2.484	20	25	45	1	0	1	3.455	4.080	7.535
2017	30	27	57	5	8	13	0	4	4	1.366	1.464	2.830	25	40	65	3	2	5	3.604	4.295	7.899
2018	48	67	115	15	33	48	3	2	5	1.545	1.778	3.323	30	23	53	2	2	4	3.668	4.475	8.143
2019	57	76	133	19	20	39	3	1	4	1.705	1.859	3.564	15	31	46	9	7	16	3.454	4.112	7.566
2020	633	449	1.082	15	9	24	0	1	1	810	795	1.605	24	20	44	7	1	8	2.124	2.250	4.374
2021	268	212	480	8	7	15	2	2	4	652	611	1.263	20	16	36	14	8	22	1.591	1.605	3.196

\*Realizado por la autora, fuente: <https://www.ecuadrencifras.gob.ec/estadisticas-de-camas-y-egresos-hospitalarios-bases-de-datos/>

\*\*H: Hombres; M: Mujeres

#### 4.2.2 Mortalidad

Un total de 40.990 muertes se registraron por infecciones neumocócicas en adultos mayores durante el período 2009 al 2021 en el Ecuador, de las cuales afecto en un mismo porcentaje a hombres y mujeres. El 86,68% fue por neumonía, representado la Tabla 7; seguido de la sepsis que causó un 12,87% de las muertes, representada en la Tabla 5, y menor al 1% fue provocado por la meningitis, representada en la Tabla 6. En el año 2020, se registraron mayores casos de mortalidad por infecciones neumocócicas a comparación de otros años, pero en el año 2021 se observa una reducción significativa.

*Tabla 5. Mortalidad por septicemia (CIE - 10: A40, A41, A49) en pacientes adultos mayores atendidos a nivel hospitalario en el Ecuador, período 2009 - 2021.*

CIE10	A40			A41			A49		
	Año	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres
2009	0	1	1	199	212	411	0	0	0
2010	0	0	0	207	258	465	0	0	0
2011	0	1	1	229	255	484	0	1	0
2012	1	0	1	262	263	525	3	2	5
2013	1	1	2	104	138	242	1	3	4
2014	0	1	1	158	150	308	2	4	6
2015	1	1	2	116	133	249	2	3	5
2016	3	0	3	121	140	261	4	0	4
2017	3	2	5	141	156	297	3	1	4
2018	1	1	2	160	175	335	6	0	6
2019	0	1	1	175	183	358	3	8	11
2020	0	1	1	296	274	570	5	3	8
2021	0	0	0	355	331	686	6	6	12

\*Realizado por la autora, fuente: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/nacimientos-y-defunciones-informacion-historica/>

Tabla 6. Mortalidad por meningitis (CIE - 10: G01, G03) en pacientes adultos mayores atendidos a nivel hospitalario en el Ecuador, período 2009 - 2021.

<b>CIE10</b>	<b>G01</b>			<b>G03</b>		
	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
2009	2	4	6	5	5	10
2010	0	0	0	0	3	3
2011	4	4	8	5	1	6
2012	3	3	6	3	1	4
2013	3	3	6	3	4	7
2014	2	3	5	3	5	8
2015	7	6	13	2	2	4
2016	3	6	9	5	6	11
2017	4	2	6	5	5	10
2018	7	6	13	2	2	4
2019	6	3	9	6	4	10
2020	5	1	6	4	0	4
2021	6	5	11	0	5	5

\*Realizado por la autora, fuente: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/nacimientos-y-defunciones-informacion-historica/>

Tabla 7. Mortalidad por neumonía (CIE - 10: J12, J13, J14) en pacientes adultos mayores atendidos a nivel hospitalario en el Ecuador, período 2009 - 2021.

CIE10	J12			J13			J14			J15			J16			J17			J18		
	Año	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M
2009	5	2	7	0	1	1	0	0	0	25	19	44	0	0	0	0	0	0	908	959	1.867
2010	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	26	51	1	0	1	0	0	0	1.076	1.150	2.226
2011	2	1	3	0	0	0	0	0	0	21	22	43	0	0	0	0	0	0	1.006	1.058	2.064
2012	1	3	4	0	1	1	0	0	0	81	66	147	1	0	1	0	0	0	1.196	1.294	2.490
2013	3	1	4	0	2	2	0	1	1	121	109	230	0	0	0	0	0	0	1.175	1.221	2.396
2014	1	1	2	2	2	4	0	0	0	189	173	362	0	1	1	0	0	0	966	1.147	2.113
2015	3	0	3	5	1	6	0	0	0	266	283	549	0	1	1	0	0	0	903	1.020	1.923
2016	2	1	3	0	2	2	0	0	0	269	280	549	0	0	0	0	0	0	976	963	1.939
2017	0	3	3	3	0	3	0	0	0	260	269	629	0	0	0	0	0	0	1.118	1.175	2.293
2018	3	4	7	1	2	3	0	0	0	279	301	580	0	1	1	0	0	0	1.149	1.206	2.355
2019	2	6	8	2	0	2	0	0	0	301	326	627	1	1	2	0	0	0	1.180	1.306	2.486
2020	1.008	558	1.566	1	3	4	0	0	0	296	237	533	4	5	9	0	0	0	1.423	1.082	2.505
2021	269	188	457	2	0	2	0	0	0	336	280	616	1	3	4	0	0	0	959	836	1.795

\*Realizado por la autora, fuente: <https://www.ecuadorenclfras.gob.ec/nacimientos-y-defunciones-informacion-historica/>

### 4.2.3 Tasa de morbilidad y de mortalidad

Se calcularon las tasas de morbilidad anuales debido a infecciones neumocócicas en los adultos mayores en el Ecuador, ordenadas en la Tabla 8, donde en el año 2018 se destaca la tasa más alta con 1.048,81 pacientes por cada 100.000 adultos mayores y la tasa más baja en el año 2021 con 467,09 por cada 100.000 adultos mayores. En el Gráfico 2, se puede observar la tendencia creciente desde el año 2009 al 2019 y una reducción significativa en el año 2020 y 2021.

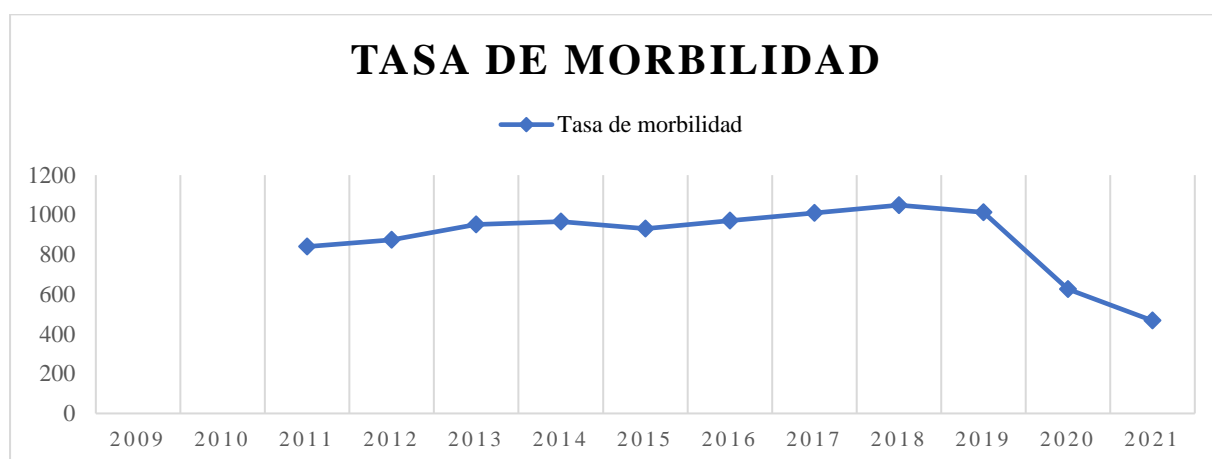
En la Tabla 8, se observan las tasas de mortalidad por infecciones neumocócicas en adultos mayores en el Ecuador que fueron calculadas anualmente donde se resalta que en el año 2019, la tasa de mortalidad fue de 3,97 por cada 1.000 adultos mayores, siendo la más alta por infecciones neumocócicas. En general la tendencia se mantuvo estable, como se observa en el Gráfico 3, a excepción del año 2020 donde hubo un incremento de casos.

*Tabla 8. Tasa de hospitalización y de mortalidad de pacientes adultos mayores atendidos a nivel hospitalario, período 2009 - 2019.*

<b>Año</b>	<b>Tasa de morbilidad</b>	<b>Tasa de Mortalidad</b>
2009	724,09	2,49
2010	750,08	2,78
2011	840,75	2,78
2012	873,76	3,11
2013	951,85	2,76
2014	966,14	2,61
2015	930,12	2,48
2016	970,97	2,43
2017	1.008,85	2,75
2018	1.048,81	2,71
2019	1.012,08	2,78
2020	626,12	3,97
2021	467,09	2,64

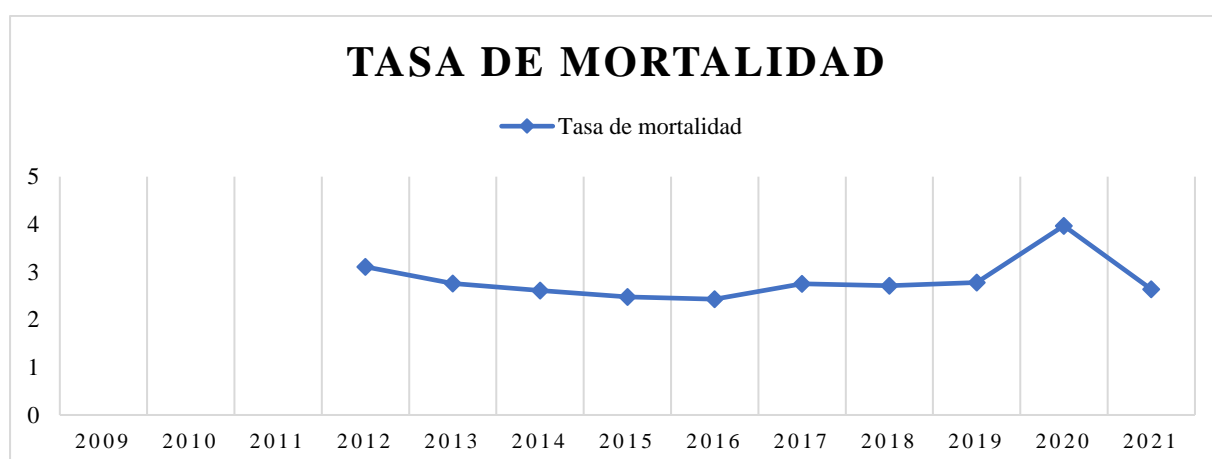
\*Realizado por la autora, fuente: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/proyecciones-poblacionales/>

Gráfico 2. Tendencia de morbilidad por infecciones neumocócicas en adultos mayores en el Ecuador, período 2009 - 2021



\*Realizado por la autora; \*\*Tasas de morbilidad calculados por la autora

Gráfico 3. Tendencia de mortalidad por infecciones neumocócicas en adultos mayores en el Ecuador, período 2009 - 2021



\*Realizado por la autora; \*\*Tasas de mortalidad calculados por la autora

#### 4.2.4 Serotipos circulantes en Ecuador

En el Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonías y Meningitis Bacterianas (SIREVA II) se analizó los datos de vigilancia centinela de casos de infecciones neumocócicas en los años 2009 al 2018, disponibles para el Ecuador, en donde se estableció los serotipos circulantes más comunes que infectaron a los pacientes mayores de 60 años organizados en la Tabla 9.

Se pudo determinar que en los años 2010 al 2015 no se reportaron casos de infecciones neumocócicas para el grupo etario estudiado. En el año 2017, se notificaron 14

pacientes infectados por neumococo, siendo el año con mayor reporte de casos; seguido del año 2018, donde se reportaron 8 casos de infecciones neumocócicas.

Los serotipos circulantes más comunes del neumococo detectado en los adultos mayores a 60 años, según los reportes del SIREVA II en el Ecuador son: 6A y 6C, seguido del serotipo 19F, los cuales fueron los que más afectaron en el período 2009 al 2018. En el año 2017, se encontraron varios casos de otros los cuales no se determinó el serotipo al que pertenece.

*Tabla 9. Serotipos circulantes más comunes del Streptococcus pneumoniae en adultos mayores a 60 años registrados en el SIREVA II en el Ecuador, período 2009 - 2018.*

<b>Año</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6A/6C</b>	<b>6B</b>	<b>7F</b>	<b>9V</b>	<b>14</b>	<b>18C</b>	<b>19A</b>	<b>19F</b>	<b>23F</b>	<b>Otros</b>	<b>Total</b>
2009	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
2010	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2011	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2012	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2013	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2014	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2015	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2016	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	3
2017	0	1	0	0	2	0	0	0	1	0	3	2	0	5	14
2018	0	1	0	0	2	0	0	1	0	0	0	2	0	2	8
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>9</b>	<b>26</b>

\*Realizado por la autora, fuente: <https://www.paho.org/es/sireva>

#### **4.2.5 Resistencia antimicrobiana**

En los casos reportados por el SIREVA II se estudió la resistencia para los siguientes antimicrobianos: penicilina para meningitis, penicilina no para meningitis, ceftriaxona para meningitis, ceftriaxona no para meningitis, eritromicina, trimetoprima más sulfametoxazol, cloranfenicol y vancomicina; utilizando la concentración inhibitoria mínima de cada uno.

De los datos de la Tabla 10 se determinó que, el único caso que se analizó la resistencia bacteriana a la penicilina para meningitis fue resistente y que la mayoría de los casos fueron sensibles para la penicilina no usada para meningitis, pero que 4 de los 26 casos

tuvieron una sensibilidad intermedia. Concluyendo que, sí se recomendaría utilizar a la penicilina como tratamiento antibiótico para las infecciones neumocócicas.

*Tabla 10. Resistencia antimicrobiana del Streptococcus pneumoniae para la penicilina meningitis y la penicilina no meningitis en adultos mayores a 60 años registrados en el SIREVA II en el Ecuador, período 2009 - 2018.*

Año	Penicilina meningitis (CIM)			Penicilina no meningitis (CIM)			Total
	Sensibles	Intermedia	Resistente	Sensibles	Intermedia	Resistente	
2009	0	0	0	1	0	0	1
2010	0	0	0	0	0	0	0
2011	0	0	0	0	0	0	0
2012	0	0	0	0	0	0	0
2013	0	0	0	0	0	0	0
2014	0	0	0	0	0	0	0
2015	0	0	0	0	0	0	0
2016	0	0	0	2	1	0	3
2017	0	0	0	11	3	0	14
2018	0	0	1	7	0	0	8
<b>Total</b>	0	0	1	21	4	0	26

\*Realizado por la autora, fuente: <https://www.paho.org/es/sireva>

De la Tabla 11 se concluyó que, la mayoría de los casos fueron sensibles para la ceftriaxona que no se usa para el tratamiento de meningitis y que 2 de los 26 casos demostraron una sensibilidad intermedia, al igual que el único caso estudiado con la ceftriaxona para meningitis. Por lo que, sí se recomendaría utilizar a la ceftriaxona como tratamiento antimicrobiano para las infecciones neumocócicas.

*Tabla 11. Resistencia antimicrobiana del Streptococcus pneumoniae para la ceftriaxona meningitis y la ceftriaxona no meningitis en adultos mayores a 60 años registrados en el SIREVA II en el Ecuador, período 2009 - 2018.*

Año	Ceftriaxona meningitis (CIM)			Ceftriaxona no meningitis (CIM)			Total
	Sensibles	Intermedia	Resistente	Sensibles	Intermedia	Resistente	
2009	0	0	0	1	0	0	1
2010	0	0	0	0	0	0	0
2011	0	0	0	0	0	0	0
2012	0	0	0	0	0	0	0
2013	0	0	0	0	0	0	0
2014	0	0	0	0	0	0	0
2015	0	0	0	0	0	0	0
2016	0	0	0	2	1	0	3
2017	0	0	0	13	1	0	14
2018	0	1	0	7	0	0	8
<b>Total</b>	0	1	0	23	2	0	26

\*Realizado por la autora, fuente: <https://www.paho.org/es/sireva>

Al analizar los datos de la Tabla 12 sobre la resistencia antimicrobiana de la eritromicina y trimetoprima más sulfametoxazol se determinó que existe un poca sensibilidad y la mayoría es resistente a estos antibióticos, por lo que se debería considerar otras alternativas terapéuticas para las cuales el patógeno sea sensible. Al contrario de los datos analizados en la Tabla 13, donde se demostró que el neumococo es un patógeno sensible para el cloranfenicol y la vancomicina.

Tabla 12. Resistencia antimicrobiana del *Streptococcus pneumoniae* para la eritromicina y trimetoprima más sulfametoxazol en adultos mayores a 60 años registrados en el SIREVA II en el Ecuador, período 2009 - 2018.

Año	Eritromicina (KB o CIM)				Trimetoprima y sulfametoxazol (CIM)			
	Sensibles	Intermedia	Resistente	Total	Sensibles	Intermedia	Resistente	Total
2009	0	0	1	1	1	0	0	1
2010	0	0	0	0	0	0	0	0
2011	0	0	0	0	0	0	0	0
2012	0	0	0	0	0	0	0	0
2013	0	0	0	0	0	0	0	0
2014	0	0	0	0	0	0	0	0
2015	0	0	0	0	0	0	0	0
2016	2	0	1	3	1	0	2	3
2017	5	0	9	14	4	2	8	14
2018	3	0	5	8	3	1	4	8
<b>Total</b>	10	0	16	26	9	3	14	26

\*Realizado por la autora, fuente: <https://www.paho.org/es/sireva>

Tabla 13. Resistencia antimicrobiana del *Streptococcus pneumoniae* para el cloranfenicol y la vancomicina en adultos mayores a 60 años registrados en el SIREVA II en el Ecuador, período 2009 - 2018.

Año	Cloranfenicol (KB o CIM)			Vancomicina		
	Sensibles	Intermedia	Resistente	Sensibles	Intermedia	Resistente
2009	1	0	0	1	0	0
2010	0	0	0	0	0	0
2011	0	0	0	0	0	0
2012	0	0	0	0	0	0
2013	0	0	0	0	0	0
2014	0	0	0	0	0	0
2015	0	0	0	0	0	0
2016	3	0	0	3	0	0
2017	14	0	0	14	0	0
2018	8	0	0	8	0	0
<b>Total</b>	26	0	0	26	0	0

\*Realizado por la autora, fuente: <https://www.paho.org/es/sireva>

### 4.3 Morbilidad y mortalidad de las principales enfermedades en los adultos mayores

Al comparar el impacto de las infecciones neumocócicas con respecto a las cuatro principales enfermedades que afectan a los adultos mayores se demostró en la Tabla 14 que: las infecciones neumocócicas corresponden al 35,40% de la morbilidad, seguido de la colelitiasis que representa el 21,42%, la hiperplasia de la próstata con un 16,71%, la diabetes mellitus no insulino dependiente con un 14,07% y por último las fracturas del fémur con un 12,40%.

Tabla 14. Principales causas de morbilidad comparado con la morbilidad provocada por infecciones neumocócicas en adultos mayores en el Ecuador, periodo 2009-2021.

<b>Año</b>	<b>Colelitiasis</b>	<b>Hiperplasia de la próstata</b>	<b>Fractura del fémur</b>	<b>Diabetes mellitus no insulino dependiente</b>	<b>Infecciones neumocócicas</b>
2009	4.588	4.341	2.144	2.859	6.813
2010	5.036	4.526	2.378	3.499	7.398
2011	5.070	4.408	2.544	3.895	8.434
2012	5.423	4.695	2.524	4.381	8.951
2013	5.617	4.292	3.051	3.948	9.988
2014	5.552	4.244	3.161	4.127	10.411
2015	5.771	4.588	3.484	4.304	10.315
2016	6.167	4.732	3.723	3.918	11.103
2017	6.261	4.780	4.154	4.202	11.914
2018	7.217	4.942	4.380	4.053	12.809
2019	7.548	5.390	4.463	4.286	12.797
2020	4.899	3.338	3.610	2.913	8.204
2021	6.777	4.957	4.346	3.482	6.347

\*Realizado por la autora, fuente: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/estadisticas-de-camas-y-egresos-hospitalarios-bases-de-datos/>

Dentro de las principales causas de muerte en los adultos mayores en el período 2009 al 2021, representadas en la Tabla 15, se encuentra en primer lugar el infarto agudo de miocardio siendo el 38,98%, seguido de las infecciones neumocócicas con un 28,29%, la diabetes mellitus no insulino dependiente con un 14,75%, hipertensión esencial forma un 11,33% y por último la insuficiencia renal crónica con un 6,66%. Es importante destacar que en el año 2020 existió un aumento significativo de la mortalidad por las patologías antes descritas.

Tabla 15. Principales causas de mortalidad comparado con la mortalidad provocada por infecciones neumocócicas en adultos mayores en el Ecuador, periodo 2009-2021.

<b>Año</b>	<b>Infarto agudo de miocardio</b>	<b>Hipertensión esencial</b>	<b>Diabetes mellitus no insulino dependiente</b>	<b>Insuficiencia renal crónica</b>	<b>Infecciones neumocócicas</b>
2009	1.394	809	1.052	454	2.347
2010	1.197	1.638	1.145	566	2.746
2011	1.213	1.480	1.616	600	2.609
2012	1.250	2.113	1.761	673	3.184
2013	1.828	1.147	1.721	705	2.894
2014	2.950	1.070	1.595	634	2.810
2015	3.460	886	1.550	757	2.755
2016	4.552	906	1.563	798	2.781
2017	5.217	886	1.619	774	3.250
2018	5.745	848	1.620	772	3.306
2019	6.346	946	1.615	837	3.514
2020	11.739	2.063	2.621	1.065	5.206
2021	9.594	1.620	1.903	1.013	3.588

\*Realizado por la autora, fuente: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/nacimientos-y-defunciones-informacion-historica/>

## CAPÍTULO V

### 5. DISCUSIÓN

Las infecciones neumocócicas son patologías que afectan principalmente los extremos de la edad, en este estudio se analizó la afección en los adultos mayores de 65 años, donde se determinó una reducción del 36% de egresos hospitalarios en los años estudiados, valores similares al estudio de Vila-Córcoles, et al. en España que determinó una reducción del 39% en la morbilidad (Vila Córcoles et al., 2018); y aumentaron en un 6% de la mortalidad provocada por estas patologías, valores similares al estudio de Drijkoningen y Rodhe, donde demuestra que hubo un aumento de la mortalidad en un 14% y estudios como el de Jain, et al. donde por demostró un incremento de mortalidad de un 13,3% en América Latina, un 9,1% en Europa y un 7,3% en América del Norte (Drijkoningen & Rohde, 2014; Jain et al., 2015).

En el Ecuador la población de adultos mayores ha incrementado desde el año 2009, que inició con 940.905 personas mayores de 65 años, hasta el año 2021, que contó con 1.358.838 de adultos mayores. La tendencia creciente de esta población en particular es comparable con la mayoría de los países a nivel mundial gracias a la mejora de las condiciones de vida, mayor disponibilidad de tecnología sanitaria y políticas exitosas de salud.

En la actualidad se evidencia un cambio demográfico en curso, ya que hay un aumento de los adultos mayores, incremento de la longevidad y caída de la fecundidad. Estos cambios generan un reto para la medicina ya que implica tratar múltiples comorbilidades en un grupo etario vulnerable, de tal manera que el personal de salud debe prepararse para prevenir y tratar enfermedades crónicas (Comisión Económica para América Latina y el Caribe, 2018).

Tras analizar los datos en el período 2009 al 2021, en nuestro estudio se evidencia que las infecciones neumocócicas más representativas en los adultos mayores de 65 años en el Ecuador son las neumonías con un 90%, datos similares a lo reportado en los estudios realizados en los Estados Unidos y en el estudio de Vila-Córcoles del 2017 realizado en España, donde la neumonía representa hasta un 80% de las infecciones neumocócicas (Saade et al., 2020; Vila-Córcoles & Ochoa-Gondar, 2017) .

En este estudio se demostró que en el Ecuador el 53,03% de las mujeres son afectadas por el neumococo, un porcentaje levemente mayor a comparación de los hombres, valores similares al estudio de Ochoa et al del 2023 donde el 53,08% de los casos reportados eran del género femenino (Ochoa-Gondar et al., 2023). En otros estudios hay un mayor porcentaje de hombres afectados por estas patologías, como lo demuestran el estudio de León donde el 65,83% y el estudio de Sopena, et al del 2014 con un 72,3% de pacientes varones afectados (León-Chauhua et al., 2016; Sopena et al., 2014).

Un dato importante de destacar es que en el año 2021 existió una reducción de las tasas de morbilidad de 467,09 infectados por cada 100.000 adultos mayores a comparación del año 2009 donde la tasa era de 724,09 infectados por cada 100.000 adultos mayores; valores similares al estudio Melero y Eiros de realizado en el 2017 en España, donde se presentaron tasas de 419 infectados por cada 100.000 adultos mayores (Melero Guijarro & Eiros Bachiller, 2017). Se considera que esta disminución significativa se debe gracias a la introducción de la vacuna contra el neumococo en los adultos mayores a 65 años y también a las mejorías en las políticas de salud, que buscan la prevención de enfermedades crónicas e infecciones en los ancianos.

La mortalidad por neumonía neumocócica representa el 86,68% de los casos reportados, valor similar al estudio de León-Chauca, et al del año 2016 donde fue de un

73,03% (León-Chauhua et al., 2016). Al igual que el estudio de Ochoa, et al del 2023, en el Ecuador la letalidad por infecciones neumocócicas no tiene diferencias significativas según el sexo (Ochoa-Gondar et al., 2023). En el caso de las tasas de mortalidad, no existe una alteración significativa, ya que en el año 2009 se reportan 2,49 fallecidos por cada 1.000 adultos mayores y en el 2021, 2,64 fallecidos por cada 1.000 adultos mayores. En España en el estudio de realizado por Melero y Eiros del 2017, se demostró una tasa de mortalidad es de 1,07 por cada 1.000, valores cercanos al presente estudio (Melero Guijarro & Eiros Bachiller, 2017).

La distribución de los serotipos del neumococo varían dependiendo de la localización geográfica, el tiempo y el uso de vacunas conjugadas; obligando a los países a tomar medidas para mejorar el sistema de serovigilancia, de tal manera que generen estrategias de inmunización y control de la enfermedad (Geno et al., 2015; Jimbo-Sotomayor et al., 2020; Lewnard & Hanage, 2019). En el Ecuador, los serotipos identificados con mayor frecuencia en los adultos mayores por el SIREVA II son el 6A, 6C y 19 F; según el estudio de Espósito, et al. del 2016 el 19 F fue el serotipo más común identificado en los adultos mayores (Espósito et al., 2016).

Los serotipos encontrados no deberían circular considerando que en los niños se aplica la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente, pero ya que no genera un suficiente nivel de anticuerpos los niños más grandes se vuelven portadores y lo propagan a la comunidad, contaminando a los adultos mayores (Andrews et al., 2014). La inoculación con PCV13 y PCV23 en los adultos mayores se asocia con una reducción en la portación faríngea de los serotipos que incluyen en las vacunas, llevando a una reducción significativa en el riesgo de desarrollar las infecciones neumocócicas (Bonten et al., 2015; van de Garde et al., 2020).

Lamentablemente en el Ecuador, a nivel del sistema de salud pública, no existen estrategias de vacunación para este grupo etario contra el neumococo, pero en el estudio de Jimbo, et al. se informó sobre el efecto de la vacuna neumocócica conjugada de niños en la mortalidad por neumonía en adultos (efecto indirecto) donde se encontró una reducción del 22% en adultos de 50 a 64 años y un menor impacto en los mayores de 65 años, con respecto a las hospitalizaciones no hubo un cambio significativo (Jimbo-Sotomayor et al., 2020).

Cuando comparamos las infecciones neumocócicas con las enfermedades más prevalentes en este grupo etario se pudo observar que en el Ecuador ocupan el primer lugar de causas de hospitalización, afectando en un 35,40% a los adultos mayores de 65 años. En cuanto a la mortalidad, de todas las enfermedades ocupan el segundo lugar, debajo del infarto agudo de miocardio que este provoca un 38,98% de muertes, seguido de las infecciones neumocócicas con un 28,29%.

La principal limitación del estudio fue que, debido a que en Ecuador no se realiza una vigilancia epidemiológica exhaustiva, tomamos los códigos CIE 10 descritos para neumonía, meningitis y septicemias asumiendo que son infecciones neumocócicas, ya que están altamente relacionadas y tanto, estudios similares y sistemas de salud, utilizan los casos registrados bajo los mismos códigos permitiendo que nuestros resultados sean comparables con otros entornos (Jimbo-Sotomayor et al., 2020; Troeger et al., 2017). Sin embargo, se debe tomar en cuenta que un porcentaje de los casos notificados pueden tener un agente etiológico diferente al *Streptococcus pneumoniae*. Otra limitación fue que en el país hace falta un mejor registro de datos sobre la última década, ya que puede generar interpretaciones erróneas sobre los casos registrados en los primeros años estudiados.

## CONCLUSIONES

1. En este estudio se determinó que aumentó un 31% de adultos mayores de 65 años del año 2009 al año 2021, es decir, la población está envejeciendo y tiene una tendencia de crecimiento, por lo que se espera mayor cantidad de adultos mayores en los siguientes años y un aumento de la esperanza de vida.
2. Desde el 2009 al 2021 se redujeron en un 36% de hospitalizaciones provocadas por las infecciones neumocócicas. Al comparar la mortalidad, se determinó que hubo un incremento de un 6% de muertes en adultos mayores.
3. Los serotipos del neumococo más frecuentes que infectan a los adultos mayores en el Ecuador determinados por el SIREVA II en el período estudiado son: 6A, 6C y 19F.
4. En el Ecuador, el neumococo tiene una gran resistencia a la eritromicina y trimetoprima más sulfametoxazol; por lo que se recomienda tratarlo con ceftriaxona debido a la sensibilidad que demuestra ante este antimicrobiano.
5. Las infecciones neumocócicas son la primera causa de hospitalización y la segunda causa de mortalidad en adultos mayores de 65 años en el período 2009 al 2021.

## BIBLIOGRAFÍA

- Andrews, N. J., Waight, P. A., Burbidge, P., Pearce, E., Roalfe, L., Zancolli, M., Slack, M., Ladhani, S. N., Miller, E., & Goldblatt, D. (2014). Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, *14*(9), 839–846. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70822-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70822-9)
- Bonten, M. J. M., Huijts, S. M., Bolkenbaas, M., Webber, C., Patterson, S., Gault, S., van Werkhoven, C. H., van Deursen, A. M. M., Sanders, E. A. M., Verheij, T. J. M., Patton, M., McDonough, A., Moradoghli-Haftvani, A., Smith, H., Mellelieu, T., Pride, M. W., Crowther, G., Schmoele-Thoma, B., Scott, D. A., ... Grobbee, D. E. (2015). Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *New England Journal of Medicine*, *372*(12), 1114–1125. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408544>
- Brant, E. B., Seymour, C. W., & Angus, D. C. (2022). Septicemia y choque séptico. In J. Loscalzo, A. Fauci, D. Kasper, S. Hauser, D. Longo, & J. L. Jameson (Eds.), *Harrison. Principios de Medicina Interna, 21e* (21st ed.). McGraw-Hill Education. <http://accessmedicina.up.elogim.com/content.aspx?aid=1192796182>
- Brouwer, M. C., Tunkel, A. R., & Beek, D. van de. (2010). Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical Microbiology Reviews*, *23*(3), 467–492. <https://doi.org/doi:10.1128/CMR.00070-09>
- Carrera, S., & Llumiquinga, R. (2020). Registro Estadístico de Defunciones del 2019. In A. Albán & D. Andrade (Eds.), *Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC)*. <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web->

inec/Poblacion\_y\_Demografia/Defunciones\_Generales\_2019/Boletin\_tecnico\_2019.pdf

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2013). *Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report Emerging Infections Program Network: Streptococcus pneumoniae*. <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu13.pdf>

Comisión Económica para América Latina y el Caribe. (2018). *Envejecimiento, personas mayores y Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible: Perspectiva regional y de derechos humanos* (S. Huenchuan (ed.)).

Diseases National Center for Immunization and Respiratory, & Diseases Division of Bacterial. (2020). *Pneumococcal Disease*. <https://www.cdc.gov/pneumococcal/>

Drijkoningen, J. J. C., & Rohde, G. G. U. (2014). Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(5), 45–51. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12461>

Esposito, S., Mari, D., Bergamaschini, L., Orenti, A., Terranova, L., Ruggiero, L., Ierardi, V., Gambino, M., Croce, F. Della, & Principi, N. (2016). Pneumococcal colonization in older adults. *Immunity & Ageing: I & A*, 13, 2. <https://doi.org/10.1186/s12979-016-0057-0>

Frasca, D., Diaz, A., Romero, M., Landin, A. M., & Blomberg, B. B. (2011). Age effects on B cells and humoral immunity in humans. *Ageing Research Reviews*, 10(3), 330–335. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arr.2010.08.004>.

Gadsby, N. J., Russell, C. D., McHugh, M. P., Mark, H., Morris, A. C., Laurenson, I. F., Hill, A. T., & Templeton, K. E. (2016). Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Oxford University Press*, 62(7), 817–

823. <https://doi.org/doi: 10.1093/cid/civ1214>

Geno, K. A., Gilbert, G. L., Song, J. Y., Skovsted, I. C., Klugman, K. P., Jones, C., Konradsen, H. B., & Nahm, M. H. (2015). Pneumococcal Capsules and Their Types: Past, Present, and Future. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3), 871–899. <https://doi.org/10.1128/CMR.00024-15>

Goldblatt, D., & O'Brien, K. L. (2022). Infecciones neumocócicas. In J. Loscalzo, A. Fauci, D. Kasper, S. Hauser, D. Longo, & J. Jameson (Eds.), *Harrison. Principios de Medicina Interna* (21st ed.). <https://accessmedicina.up.eelogim.com/content.aspx?bookid=3118&sectionid=267816437>

Hamza, S. A., Mousa, S. M., Taha, S. E., Adel, L. A., Samaha, H. E., & Hussein, D. A. (2011). Immune response of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccinated elderly and its relation to frailty indices, nutritional status, and serum zinc levels. *Geriatrics & Gerontology International*, 12(2), 223–229. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2011.00749.x>

Hasbun, R., Van de Beek, D., Brouwer, M. C., & Tunkel, A. R. (2021). Meningitis aguda. In *Mandell, Douglas, Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. (Novena Ed., pp. 1183–1219). Elsevier España. <https://clinicalkey.puce.eelogim.com/#!/content/book/3-s2.0-B9788491134992000874?scrollTo=%23top>

Heckenberg, S. G. B., Brouwer, M. C., & Beek, D. van de. (2014). Bacterial meningitis. *Handbook of Clinical Neurology*, 121(93), 1361–1375. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4088-7.00093-6>

- Herrera, M. (2020). Registro Estadístico de Camas y Egresos Hospitalarios 2019. In Andrés Albán (Ed.), *Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC)*.  
[https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas\\_Sociales/Camas\\_Egresos\\_Hospitalarios/Cam\\_Egre\\_Hos\\_2019/Boletin\\_tecnico\\_ECEH\\_2019.pdf](https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Cam_Egre_Hos_2019/Boletin_tecnico_ECEH_2019.pdf)
- Instituto Nacional de Estadística y Censos. (2020). *Defunciones Generales 2019*.  
<https://www.ecuadorencifras.gob.ec/defunciones-generales-2019/>
- Jain, S., Self, W. H., Wunderink, R. G., Fakhran, S., Balk, R., Bramley, A. M., Reed, C., Grijalva, C. G., Anderson, E. J., Courtney, D. M., Chappell, J. D., Qi, C., Hart, E. M., Carroll, F., Trabue, C., Donnelly, H. K., Williams, D. J., Zhu, Y., Arnold, S. R., ... CDC EPIC Study Team. (2015). Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *The New England Journal of Medicine*, 373, 415–427.  
<https://doi.org/DOI: 10.1056/NEJMoa1500245>
- Janoff, E. N., & Musher, D. M. (2021). *Streptococcus pneumoniae*. In *Mandell, Douglas, Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. (Novena Ed., pp. 2473–2491). Elsevier España. <https://clinicalkey.puce.elogim.com/#!/content/book/3-s2.0-B9788491134992001995?scrollTo=%23top>
- Jimbo-Sotomayor, R., Armijos-Acurio, L., Proaño-Espinosa, J., Segarra-Galarza, K., & Sánchez-Choez, X. (2020). Morbidity and mortality due to pneumococcal disease in children in Ecuador from 2005 to 2015. *Journal of Global Infectious Diseases*, 12(3), 124. [https://doi.org/10.4103/jgid.jgid\\_125\\_19](https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_125_19)
- Krone, C. L., Groep, K. van de, Trzciński, K., Sanders, E. A. M., & Bogaert, D. (2013). Immunosenescence and pneumococcal disease: an imbalance in host-pathogen

- interactions. *THE LANCET Respiratory Medicine*, 2(2), 141–153.  
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70165-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70165-6)
- León-Chauhua, C., Oscano-Espinoza, T., Chávez-Gutiérrez, C., & Chávez-Gutiérrez, J. (2016). Características epidemiológicas de la neumonía intrahospitalaria en un servicio de medicina interna del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen de Lima, Perú. *Horizonte Médico (Lima)*, 16. [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-558X2016000300007&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-558X2016000300007&script=sci_arttext&tlng=pt)
- Lewnard, J. A., & Hanage, W. P. (2019). Making sense of differences in pneumococcal serotype replacement. *The Lancet Infectious Diseases*, 19(6), e213–e220.  
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30660-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30660-1)
- Mandell, L. A., & Niederman, M. S. (2019). Aspiration Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, 380(7), 651–663. <https://doi.org/doi:10.1056/NEJMra1714562>.
- Martínez, J. A., Mensa, J., & Calle, C. de la. (2021). Neumonía grave adquirida en la comunidad. In *Enfermo crítico y emergencias* (Segunda, pp. 535–551). Elsevier España.  
<https://clinicalkey.puce.elogim.com/#!/content/book/3-s2.0-B9788490228227000556?scrollTo=%23top>
- Matanock, A., Lee, G., Gierke, R., Kobayashi, M., Leidner, A., & Pilishvili, T. (2019). Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged  $\geq 65$  Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68(46), 1069–1075. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6846a5>
- Melero Guijarro, L., & Eiros Bachiller, I. (2017). *Carga de hospitalización por neumonía en un hospital terciario español. Período 2009–2014*. [Universidad de Valladolid].

<https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/24444/TFG-M-M882.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2021). *Streptococcus pneumoniae*. In *Medical Microbiology* (Ninth Edit, pp. 203–207). Elsevier Inc.

Musher, D. M., & Tuomanen, E. I. (2021). Pneumococcal pneumonia in patients requiring hospitalization. In T. M. File & S. Bond (Eds.), *UpToDate*. <https://www.uptodate.com/contents/pneumococcal-pneumonia-in-patients-requiring-hospitalization>

Nudelman, Y., & Tunkel, A. R. (2012). Bacterial Meningitis Epidemiology, Pathogenesis and Management Update. *Drugs*, 69, 2577–2596. <https://doi.org/https://doi.org/10.2165/11530590-000000000-00000>

Ochoa-Gondar, O., Torras-Vives, V., de Diego-Cabanes, C., Satué Gracia, E., Forcadell-Peris, M. J., & Vila-Córcoles, Á. (2023). Epidemiología de la neumonía neumocócica en adultos mayores de 50 años: estudio de cohortes en Cataluña, 2017-2018. *Atención Primaria*, 55(7), 102631. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102631>

Organización Panamericana de la Salud. (2021). *Informe regional de SIREVA II, 2018*. Pan American Health Organization. <https://doi.org/10.37774/9789275324035>

Pottinger, P., Reller, L. B., Ryan, K. J., Vedantam, G., & Weissman, S. (2022). CAPÍTULO 25: Estreptococos y enterococos. In K. J. Ryan (Ed.), *Sherris & Ryan. Microbiología médica* (8th ed.). McGraw Hill Education. <https://accessmedicina.up.elegim.com/content.aspx?bookid=3217&sectionid=26878085>

- Riedel, S., Hobden, J. A., Miller, S., Morse, S. A., Mietzner, T. A., Detrick, B., Mitchel, T. G., Sakanari, J. A., Hotez, P., & Mejia, R. (2020). CAPÍTULO 14: Estreptococos, enterococos y géneros relacionados. In S. Riedel, J. A. Hobden, S. Miller, S. A. Morse, T. A. Mietzner, B. Detrick, T. Mitchell, J. Sakanari, P. Hotez, & R. Mejia (Eds.), *Jawetz, Melnick & Adelberg Microbiología Médica, 28e* (28th ed.). McGraw-Hill Education.
- Saade, E., Canaday, D., Davidson, E., Han, L., & Gravenstein, S. (2020). Edad y presentación clínica de *Streptococcus pneumoniae*. In G. Poland & J. Whitaker (Eds.), *Vacunas* (Primera, pp. 35–53). Elsevier España, S.L.U.  
[https://clinicalkey.puce.elogim.com/service/content/pdf/watermarked/3-s2.0-B9788491135685000038.pdf?locale=es\\_ES&searchIndex=](https://clinicalkey.puce.elogim.com/service/content/pdf/watermarked/3-s2.0-B9788491135685000038.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)
- Sexton, D. J. (2018). Invasive pneumococcal (*Streptococcus pneumoniae*) infections and bacteremia. In T. M. File & S. Bond (Eds.), *UpToDate*.  
<https://www.uptodate.com/contents/invasive-pneumococcal-streptococcus-pneumoniae-infections-and-bacteremia>
- Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., Rubenfeld, G., Kahn, J. M., Shankar-Hari, M., Singer, M., Deutschman, C. S., Escobar, G. J., & Angus, D. C. (2016). Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA*, *315*(8), 762. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>
- Sopena, N., Heras, E., Casas, I., Bechini, J., Guasch, I., Pedro-Botet, M. L., Roure, S., & Sabrià, M. (2014). Risk factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: A case-control study. *American Journal of Infection Control*, *42*(1), 38–42.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2013.06.021>
- Tomczyk, S., Bennett, N. M., Stoecker, C., Gierke, R., Moore, M. R., Whitney, C. G.,

- Hadler, S., Pilishvili, T., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2014). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 63(37), 822–825. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25233284>
- Troeger, C., Forouzanfar, M., Rao, P. C., Khalil, I., Brown, A., Swartz, S., Fullman, N., Mosser, J., Thompson, R. L., Reiner, R. C., Abajobir, A., Alam, N., Alemayohu, M. A., Amare, A. T., Antonio, C. A., Asayesh, H., Avokpaho, E., Barac, A., Beshir, M. A., ... Mokdad, A. H. (2017). Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(11), 1133–1161. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30396-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30396-1)
- Tuomanen, E. I. (2021). Microbiology and pathogenesis of *Streptococcus pneumoniae*. In D. J. Sexton, S. L. Kaplan, & S. Bond (Eds.), *UpToDate*. <https://www.uptodate.com/contents/microbiology-and-pathogenesis-of-streptococcus-pneumoniae>
- van de Garde, M. D. B., Knol, M. J., Rots, N. Y., van Baarle, D., & van Els, C. A. C. M. (2020). *Vaccines to Protect Older Adults against Pneumococcal Disease* (pp. 113–130). <https://doi.org/10.1159/000504490>
- van der Poll, T., & Opal, S. M. (2009). Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *The Lancet*, 374(9700), 1543–1556. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61114-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61114-4)
- Vila-Córcoles, A., & Ochoa-Gondar, O. (2017). Enfermedad neumocócica en el adulto:

niveles de riesgo y recomendaciones de vacunación. *Atención Primaria*, 49(2), 111–117.

<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2016.06.007>

Vila Córcoles, Á., Dacosta Moreira, C., Diego Cabanes, C. de, Ochoa Gondar, O., Raga Gutiérrez, M., Gómez Bertomeu, F., Raga Luria, X., & Figuerola Massana, E. (2018). Epidemiología de la enfermedad neumocócica invasiva en la región de Tarragona, 2012-2015: incidencia, letalidad y cobertura de serotipos para las distintas formulaciones vacunales antineumocócicas. *Revista Española de Salud Pública*, 92. [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272018000100217](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272018000100217)

Wiemken, T. L., Carrico, R. M., Klein, S. L., Jonsson, C. B., Peyrani, P., Kelley, R. R., Aliberti, S., Blasi, F., Fernandez-Gonzalez, R., Lopardo, G., Ramirez, J. A., & The CAPO Investigators. (2014). The effectiveness of the polysaccharide pneumococcal vaccine for the prevention of hospitalizations due to *Streptococcus pneumoniae* community-acquired pneumonia in the elderly differs between the sexes: Results from the Community-Acquired Pneumonia Organi. *Vaccine*, 32(19), 2198–2203. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.02.048>