

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA

SECRETARIA DE SALUD HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO PEDIATRA:
Incidencia de Enfermedad Neumocócica Invasiva en el área de
Pediatria del Hospital General de Tijuana de enero 2011 a enero
2012 (Estudio de seguimiento 2005 - 2013).

Investigador:
Santillán Briceño Verónica
Médico General
Médico Residente de tercer grado en Pediatría

ASESOR ACADÉMICO Y METODOLÓGICO:
Dr. Enrique Chacón Cruz
Médico Infectólogo Pediatra
Infectólogo pediatra de Hospital General Tijuana

SEDE:
Hospital General de Tijuana
Servicio de Pediatría

Tijuana, B. C. Octubre del 2012.



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA**

TITULO:

Incidencia de Enfermedad Neumocócica Invasiva en el área de Pediatría del Hospital General de Tijuana de enero 2011 a enero 2012 (Estudio de seguimiento 2005 - 2013).

Investigador:

Dra. Santillán Briceño Verónica
Médico General
Médico Residente de tercer grado en Pediatría

ASESOR ACADEMICO Y METODOLOGICO:

Dr. Enrique Chacón Cruz:
Médico Infectólogo Pediatra
Infectólogo pediatra de Hospital General Tijuana

SEDE:

Hospital General de Tijuana
Servicio de Pediatría

Tijuana Baja California, Octubre, 2012



ENTIDAD: Instituto de Servicios de
Salud Pública del Edo. De B.C.
SECCIÓN: Hospital General de Tijuana
SUBSECCIÓN: Jefatura de Enseñanza
NUMERO DE OFICIO: 000655

"BAJA CALIFORNIA TIENE MAS DE 30 AÑOS SIN RABIA EN ANIMALES, CONTINUEMOS
VACUNANDO A NUESTRAS MASCOTAS"

**ASUNTO: APROBACION DE PROTOCOLO DE
INVESTIGACION**

Tijuana, Baja California, a 29 de octubre del 2012

**DRA. VERONICA SANTILLAN BRICEÑO
PRESENTE:**

Por medio del presente se hace constar que el proyecto de investigación titulado:

**"INCIDENCIA DE ENFERMEDAD NEUMOCOCCICA INVASIVA EN EL AREA DE PEDIATRIA DEL
HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA DE ENERO 2011 A ENERO 2012 (ESTUDIO DE SEGUIMIENTO
2005-2012)"**

Ha sido revisado por el Comité de Etica e Investigación de este Hospital, y se considero
aprobado.

Sin otro particular, me despido de usted enviándole un cordial saludo.

ATENTAMENTE:

**DRA. MARIA LUISA GARCIA PEREZ
JEFA DE ENSEÑANZA Y DE INVESTIGACION**



HOSPITAL GENERAL
DE TIJUANA, B. C.

29 OCT 2012

DESPACHADO
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA

C.c.p. Carpeta Comité de Etica e Investigación.
MLGP



AV. CENTENARIO No. 10851 ZONA RIO
TIJUANA BAJA CALIFORNIA, C.P. 22320
TEL-FAX (664)634-26-24, CONMUTADOR (664)684-00-78 AL 80 EXT. 2449

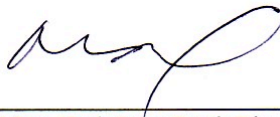


**¡Que
BC
nos una!**

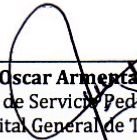
Aprobación de Tesis:



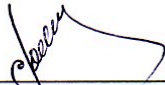
C. Dr. José Manuel Robles Barbosa
Director General
Hospital General de Tijuana



C. Dra. María Luisa García Pérez
Jefa del Departamento de Enseñanza
Hospital General de Tijuana



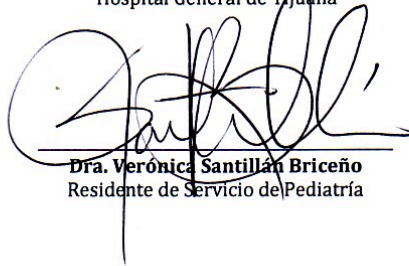
C. Dr. Oscar Armenta Llanes
Jefe de Servicio de Pediatría
Hospital General de Tijuana



C. Dr. Cesar Romano Montalvo
Jefe de Enseñanza del servicio de Pediatría
Hospital General de Tijuana



C. Dr. Enrique Chacón Cruz
Asesor académico y metodológico de Tesis
Infectólogo Pediatra
Hospital General de Tijuana



Dra. Verónica Santillán Briceño
Residente de Servicio de Pediatría

AGREDECIMIENTOS...

El largo caminar a través de estos 3 años de arduo trabajo, sacrificio, alegrías, tristezas, triunfos, frustraciones, cansancio, falta de sueño y en general tantos recuerdos acumulados nos hacen agradecer a todas y cada una de las personas que estuvieron allí junto a nosotros apoyándonos y algunas veces teniendo que soportar nuestros desplantes o momentos de desesperación...

En primera instancia quiero agradecer a Dios por brindarme la oportunidad de vivir, de haber logrado una carrera y actualmente haber cumplido una meta más al terminar mi especialidad, le agradezco contar con familiares y amigos, salud y trabajo necesario para desarrollarme como persona, recordando siempre que en el amor al prójimo se centra el principio de las relaciones humanas.

Agradezco a mis padres y hermanos, quienes con su amor comprensión, apoyo, y algunas veces con sus llamados de atención me han hecho madurar y centrar mi vida en lo que en verdad tiene importancia, sus palabras, abrazos, regaños me han fortalecido y enseñado a superar esas pequeñas o grandes pruebas de la vida, logrando ahora un nuevo avance, al convertirme en Pediatra, por eso gracias... A mis sobrinos quienes al recordarme que los niños, son las personas más puras, sinceras y desinteresadas me hicieron decidirme a especializarme en los niños, esas pequeñas personitas que algunas veces no pueden expresar sus aflicciones, solo saben que no se sienten bien, y quienes con pequeños cambios en sus actitudes deben hacerte entender qué es lo que está mal, para ellos, al ganarte su confianza y amistad ya hacerte lograr la mitad del diagnóstico.

Mi gratitud a los grandes pediatras del Hospital General de Tijuana quienes con sus enseñanzas me mostraron como querer, disfrutar y aprender de mis pacientes y valorar el tiempo que podía pasar tratando de ayudarlos, pediatras hubo muchos, buenos, malos, excelentes y pésimos, pero todos y cada uno de ellos contribuyeron a mi formación, algunos retando mis conocimientos, aportando cosas favorables a mi educación, criticando mis decisiones, o algunas veces solo entorpeciendo mi labor, todo lo anterior me hace el día de hoy decirles Gracias...

Gracias a todos y cada uno de mis compañeros de trabajo, mis enfermeras, internos, pasantes de enfermería y medicina, personal de intendencia, cocina, mantenimiento, y en general al personal administrativo del hospital quienes con su amistad y compañerismo hicieron mas fácil el paso de todos y cada uno de los días de esos 3 largos años, compartimos alegrías, risas, tristezas, lágrimas, problemas, buenos y malas rachas que nos hicieron formar una pequeña familia, por eso, mil Gracias...

Finalmente gracias a mis pacientes, todos y cada uno de esos pequeñitos, me hizo ser una mejor persona, un mejor médico y una mejor Pediatra, me ayudaron a comprenderlos, lograr conocer, diagnosticar, tratar, algunas veces curar y otras veces solo a aceptar la evolución natural de cada una de sus enfermedades y padecimientos. Por eso gracias a todos y cada uno de ustedes...

RESUMEN: Incidencia de Enfermedad Neumocócica Invasiva en el área de Pediatría del Hospital General de Tijuana de enero 2011 a enero 2012 (Estudio de seguimiento) 2015 – 2013).

* **Dra. Verónica Santillán Briceño**

****Dr. Enrique Chacón Cruz**

ANTECEDENTES: La enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*, ocasiona alta morbi-mortalidad. La vacunación con Prevenar 7 en el 2000, disminuyó infecciones invasivas en 76%.

OBJETIVOS: Observar patrones de presentación de enfermedad neumocócica invasiva en población pediátrica del Hospital General de Tijuana. Pretendemos demostrar que Prevenar-7 es insuficiente para disminuir morbi-mortalidad.

MATERIAL Y METODOS: Estudio Descriptivo, Abierto, Observacional, Prospectivo, Transversal, basado en vigilancia activa, incluye a pacientes menores de 16 años admitidos en Hospital General de Tijuana por enfermedad neumocócica invasiva. Un cuestionario aborda factores clínicos, epidemiológicos y microbiológicos presentes en los pacientes. Se utilizarán Microsoft Excel y Vassar – Stat para análisis de datos.

RESULTADOS DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN: Analizamos 154 pacientes. 44 (28.5%) sepsis confirmada, Edad promedio 61.6 meses, 26 pacientes masculinos (59%) y 18 femeninos (41%). Diagnostico: empiema pleural (n = 20), meningitis bacteriana (n = 12), otomastoiditis (n = 9) y bacteriemias asociadas con meningitis y/o empiema pleural (n = 4). *S. pneumoniae* causó el 100% de los casos de empiema (n = 13), y 100% de mastoiditis. La mortalidad global 11.4% (2 meningitis), con una tasa de mortalidad de 4.6/100 000.

CONCLUSIONES: *S. pneumoniae* es la etiología principal de empiema pleural y mastoiditis, la segunda de meningitis bacteriana, los serotipos 19A y 7F despuntaron tras PCV-7 en el área. Sugerimos Prevenar 13 cubrirá las necesidades de cobertura ante serotipos causales que se despuntan como agentes etiologicos de enfermedad neumococcica invasiva.

ÍNDICE

Capítulo	Pág.
1.-Introducción	7
2.-Antecedentes	8
3.-Justificación	11
4.-Planteamiento del problema	11
5.-Objetivos	13
6.-Hipótesis	14
7.-Marco teórico	15
7.1 Descripción de la comunidad sujeta a estudio	15
7.2 Enfermedad invasiva por neumococo	21
7.3 Streptococcus pneumoniae	23
7.4 Mecanismos de patogenicidad	25
7.5 Infección neumocócica	25
7.6 Aspectos epidemiológicos	26
7.8 Infecciones por neumococo y sus síntomas	30
7.9 Métodos diagnósticos	38
7.10 Tratamiento antimicrobiano:	40
7.11 Inmunoprofilaxis:	42
8.-Metodología	56
8.1 Diseño de estudio	56
8.2 Universo, lugar y tiempo	56
8.3 Tamaño de la muestra	56
8.4 Criterios de inclusión y exclusión	57
8.5 Operacionalización	57
8.6 Sistema de registro de información	58
8.7 Procedimiento de la investigación	59
9.-Aspectos Éticos	60
10.-Organización	61
11.-Resultados del trabajo de investigación	62
12.-Conclusiones	63
13.-Bibliografía	65
14.-Anexos	68

1. INTRODUCCION:

La enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* constituye un serio problema de Salud Pública, ya que ocasiona tasas elevadas de morbi-mortalidad, lo que ocurre particularmente en países en desarrollo, como lo es el nuestro. (1).

Este agente etiológico, afecta a personas de todas las edades, presenta una incidencia máxima en niños menores de dos años, causa más de 1 millón de muertes en menores de 5 años alrededor del mundo. Son frecuentes los casos de neumonía adquirida en la comunidad causados por este agente etiológico, además es un importante agente etiológico común de meningitis, puede así mismo causar bacteriemias, otitis media, artritis séptica entre otras enfermedades agudas en pediatría.

Se estima que más del 80 % de los niños con infecciones respiratorias agudas que fallecen tienen neumonía y aproximadamente la mitad de los casos tiene como agente etiológico a *Streptococcus pneumoniae*. El mayor número de muertes se concentran en los países en desarrollo, donde las tasas son de 4 a 100 veces más elevadas que en países desarrollados, como Canadá o los Estados Unidos.

La colonización nasofaríngea precede a la enfermedad no invasora y a la invasora, la infección generalmente se produce después de la colonización por un nuevo serotipo. El estado de portador constituye el único reservorio de la enfermedad, y contribuye a la selección de resistencia bacteriana, ya que las cepas que colonizan nasofaringe, son sometidas a tratamientos antibióticos durante las infecciones de vías respiratorias.

Hacia 1960 se observó un incremento dramático de la resistencia antibiótica, que se extendió a otras drogas, complicando el manejo de la infección neumocócica y diseminándose a todos los países del mundo, se convirtiéndole en un problema grave de salud pública.

Se acepta que la presión selectiva incrementada por el uso imprudente de antibióticos, entre los niños, ha afectado en forma preocupante a cefalosporinas de tercera generación. Modificar esta situación, sólo podría lograrse mediante la implementación de políticas de restricción del uso de antimicrobianos.

La Vacuna Neumocócica Conjugada produce un significativo efecto preventivo de la enfermedad neumocócica invasiva. Considerando la alta incidencia de estas enfermedades en lactantes, incluso una vacuna con baja eficacia tiene un gran impacto en la salud infantil de los países en desarrollo e industrializados.

Ante la aparición de nuevas vacunas es importante la demostración de la eficacia de las mismas de cara a su implantación dentro de los esquemas de vacunación oficiales. En el caso de la vacuna neumocócica conjugada es importante el verificar su eficacia en la prevención de otitis y neumonías (patologías de gran prevalencia) además de la enfermedad invasiva.

Ante la presión ejercida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la importancia de promover y adoptar estrategias en la prevención y el control de las infecciones por este microorganismo, con las altas tasa de morbi – mortalidad que ha alcanzado en la población pediátrica de nuestra comunidad y con el objetivo de lograr la persuasión de las autoridades en materia de salud para incluir en el sistema de vacunación vacunas apropiadas para nuestra población, se han desarrollado un gran número de estudios, entre ellos el nuestro, pues si logramos conocer cuáles son los serotipos mas prevalentes en los pacientes con los que nos encontramos en contacto, podremos disminuir la incidencia de las infecciones graves e invasivas y reducir costos de complicaciones derivadas de las mismas mediante la prevención por medio de la vacunación.

2. ANTECEDENTES:

El neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) es un diplococo lanceolado Gram positivo perteneciente al género *Streptococcus* de la familia *Streptococcaceae*. Posee amplia variedad de factores de virulencia que le confieren capacidad patógena, destaca su cápsula

compuesta de polisacáridos indispensable para evadir la respuesta inmune, que también es utilizada para su clasificación en serotipos, de los cuales se han identificado más de 90. La distribución de estos serotipos varía por regiones, encontrándose diferentes serotipos patógenos en diferentes regiones del mundo.

El neumococo es causante de infecciones invasivas en niños y adultos, es la primera causa de infecciones invasivas en niños, incluyendo meningitis, neumonía, otitis media aguda y bacteriemia. Solo algunos de los serotipos se han asociado con infecciones invasivas en niños menores de 5 años y normalmente en menos de 15 serotipos se concentra más del 90% de las etiologías de enfermedades invasivas.

Esta bacteria fue descubierta por Pasteur y Sternberg en 1880. Friedlander y Talander, describieron su asociación con la neumonía lobar en 1883. A fines del siglo XIX se había relacionado como agente etiológico importante en neumonía, meningitis y otras infecciones. Friedlander aportó, conocimientos iniciales de su morfología y cápsula. En 1910 se inició su serotipificación (por la reacción de quellung), lo que abrió las puertas a la inmunoterapia con antisueros tipo específico. Durante las 3 siguientes décadas se aclaró la estructura química y la antigenicidad del polisacárido capsular neumocócicos.

En 1945 se demostró protección inducida por la vacuna contra neumococo. El desarrollo de una vacuna polisacárida polivalente para las personas en alto riesgo de enfermedad neumocócica grave inicio en 1967, lográndose 10 años después la aprobación de una vacuna polivalente para 14 cepas, con uso clínico en los Estados Unidos, en 1983 se logro incluir en la vacuna 23 polisacáridos capsulares.

En 1967 se notificó el primer neumococo resistente a la penicilina causante de enfermedad, desde entonces la resistencia a varios antibióticos ha aumentado en forma alarmante en el mundo. Esta circunstancia ha promovido nuevas investigaciones para la prevención de la enfermedad.

La vacuna 7-valente fue desarrollada tomando en cuenta los serotipos mas prevalentes asociados con infecciones invasivas de niños de EEUU. Por lo que esta no incluye algunos serotipos prevalentes en niños de países de América Latina.

La vacunación rutinaria con heptavalente (Prevenar 7) inicia en el 2000, disminuyendo las infecciones invasivas por neumococo en un 76%, sin embargo emergen infecciones invasivas por cepas de neumococo no incluidas en la vacuna heptavalente como la 19A, este serotipo alcanzó el 42% de las muestras aisladas de enfermedades invasivas en el 2007 en EEUU.

En Estados Unidos como Europa, la implementación de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (PCV – 7) ha disminuido de forma importante la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva, sin embargo, la aparición de serotipos distintos a los incluidos en PCV-7 (19^a, 7F y 3 principalmente) representando actualmente un problema de salud publica en los países donde la PCV -7 forma parte del esquema de vacunación actual.

México es el país pionero en Latinoamérica en la implementación de PCV-7 como parte del esquema de vacunación. No existe en el país un sistema de vigilancia activa para enfermedad, además no existen reportes de estudios de reemplazo de serotipos previo y posterior a la implementación de la inmunización con PCV – 7 en México.

La frontera de México con Estados Unidos, localizada entre Tijuana México y San Diego California, es la más transitada en el mundo (más de 50 000 cruces fronterizos diarios) con un impacto en salud de reconocida importancia, pues la presencia de un brote epidémico en alguno de los lados de la frontera, representaría un peligro potencial para el país contralateral, por la mezcla entre sus poblaciones con siembras de enfermedad a los 2 lados de la frontera y posibilidad de expansión del brote epidémico.

En febrero del 2010 la ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) emitió recomendaciones para la aplicación de una nueva vacuna 13-valente (Prevenar 13). La

Prevenar 13 contiene los 7 serotipos contenidos en la Prevenar 7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, y 23F) y seis serotipos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F, y 19A).

En México predominan los serotipos 23F, 19F y 6A juntos alcanzan un aproximado del 40% de todas las enfermedades invasivas por neumococo. La Prevenar 7 confiere una protección aproximada del 60% contra los serotipos aislados de enfermedades invasivas por neumococo. La Prevenar 10 aumentará esta protección a un 65-70% y la Prevenar 13 supone una protección del 84% para la población infantil de México.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuál es la incidencia de Enfermedad neumocócica invasiva en pacientes hospitalizados en el Hospital General de Tijuana en el periodo comprendido entre enero 2011 y enero 2012?

4. JUSTIFICACION:

El *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) es considerado uno de los principales agentes infecciosos de la infancia en el mundo. Es responsable de aproximadamente 1.600.000 muertes al año, la mayoría ocurren en países menos desarrollados. Dentro de las patologías más frecuentemente asociadas al neumococo están la otitis media y enfermedades invasoras como bacteriemia/septicemia, neumonía y meningitis. (2)

Estas infecciones pueden ser muy peligrosas en los niños pequeños, ancianos, y personas que tienen ciertas condiciones de salud de alto riesgo, incluso en semanas puede causar la muerte de niños menores de 2 años, pues resulta altamente contagioso y resistente a los antibióticos.

Algunos pediatras clasifican al neumococo como un asesino fulminante y numero uno de la población infantil, ya que las patologías causadas por esta bacteria, son responsables de hasta 1.2 millones de muertes al año en niños menores de 2 años, según lo informado por la Organización Mundial de la Salud, lo que representa hasta 3 mil muertes al día.

A pesar de que en Latinoamérica hay un subregistro de datos, recientemente se ha estimado que el *Streptococcus pneumoniae* es responsable de la muerte de 2 niños cada minuto en esta región; 11 millones de casos de otitis media aguda; 204,400 casos de neumonía; 102,200 casos de bacteriemia y 15,300 casos de meningitis. La alta morbilidad y mortalidad producida por el neumococo representan una alta carga económica para la sociedad. (2)

En nuestro país, la Asociación Mexicana de Pediatría señala que anualmente fallecen alrededor de 1000 niños a causa del neumococo, además de tratarse de una patología que ocasiona un gran número de secuelas en los niños que logran sobrevivir a la infección, destacan parálisis, sordera, dislalia, retraso psicomotor, coordinación y aprendizaje. Lo delicado de esta bacteria radica en que la sintomatología causada podría confundirse con los síntomas de un resfriado común, y de no detectarse oportunamente llega a ser mortal.

En el presente trabajo de investigación investigaremos cual es la prevalencia de la enfermedad neumocócica invasiva en la población pediátrica de Tijuana, para nuestro estudio seleccionaremos los probables casos al analizar a los pacientes que acudan a valoración al servicio de pediatría del Hospital General de Tijuana y que tras la realización de estudios de laboratorio y gabinete, además de análisis microbiológico, logre demostrarse la presencia de *Streptococcus pneumoniae*, como agente etiológico.

Tras la identificación de los pacientes positivos, realizaremos un cuestionario que nos ayude a identificar factores de riesgo para adquirir la enfermedad, edad de presentación más común, tipo de serotipo más frecuentemente implicado en las patologías presentes en nuestra población, la presencia de factores de riesgo o protectores contra la enfermedad, verificar si las vacunas disponibles previenen la enfermedad en nuestra población en forma adecuada o si resultan insuficientes para prevenir la infección, debido a la sustitución de serotipos tras la vacunación con PVC-7, al observar cuales son los serogrupos neumocócicos mas prevalentes.

Tras lograra definir la prevalencia de los diferentes serogrupos como etiología de los diversos cuadros clínicos lograremos aceptar o rechazar las vacunas disponibles en el

mercado para la prevención de la morbi – mortalidad causada por neumococo. De resultar poco efectivas para la prevención de la enfermedad elaborar programas para difundir la existencia de nuevas vacunas que incluyen un mayor número de serogrupos o insistir en el sistema de salud para tratar de modificar el tipo de vacuna incluida en el esquema de vacunación actual de nuestro país y de esa forma disminuir la incidencia de la enfermedad logrando disminuir la morbi mortalidad de la enfermedad en la población pediátrica inicialmente a nivel local, logrando posteriormente un impacto a nivel nacional.

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

OBSERVAR los patrones de presentación de la enfermedad neumocócica invasiva en la población pediátrica del Hospital General de Tijuana.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

CUANTIFICAR la incidencia de enfermedad invasiva neumocócica Pediátrica en el Hospital General de Tijuana México.

OBSERVAR el comportamiento de las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* en la población Pediátrica del municipio de Tijuana Baja California.

REALIZAR un análisis clínico, epidemiológico y microbiológico de todos los casos de enfermedad neumocócica en la población pediátrica.

IDENTIFICAR Cuáles serotipos de *Streptococcus pneumoniae* son causantes de enfermedad neumocócica invasiva en la población pediátrica de Tijuana.

ENCONTRAR Cual es la incidencia de presentación de los diferentes tipos de infecciones según aparatos y sistemas por *Streptococcus pneumoniae*.

DEFINIR: Cual es la protección lograda de contra la infección por neumococo con los esquemas de vacunación disponibles en la actualidad en nuestro país.

RECONOCER cambios en serotipos previo y posterior al empleo de PCV-7.

CREAR intervenciones para lograr el incremento del nivel de protección contra las infecciones por *Streptococcus pneumoniae*.

DEMOSTRAR: Que la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente es insuficiente para lograr la protección necesaria para disminuir índices de morbi-mortalidad causadas por infecciones por neumococo.

PUNTUALIZAR: Que al modificar el tipo de vacuna incluida en la cartilla nacional de vacunación (heptavalente) por la (trecevalente) reduciría costos por morbi-mortalidad de la infección por neumococo al incluir los nuevos serotipos que se presentan comúnmente en nuestra población

6. HIPOTESIS

La enfermedad neumocócica invasiva resulta más frecuente de lo anteriormente contemplado en los índices de morbi - mortalidad de los programas de vigilancia epidemiológica vigentes en nuestro país.

Los serotipos de neumococo incluidos en las vacuna antineumocócica disponible en el esquema de vacunación en México resultan insuficientes para cubrir los serotipos mas prevalentes de *Streptococcus pneumoniae* que afectan a la población pediátrica tijuanaense, pues tras el empleo de la PCV - 7 ocurrió sustitución de serogrupos.

La vacuna antineumocócica trecevalente resultará adecuada para cubrir los requerimientos de protección anti serotipos vacunables de neumococo.

La inclusión de la vacuna trecevalente en el esquema nacional de vacunación mexicano logrará la disminución de la frecuencia de enfermedad invasiva por neumococo, reduciendo así costo por morbi-mortalidad del padecimiento.

7. MARCO TEÓRICO

7.1 Descripción de la comunidad sujeta a estudio

Tijuana es una ciudad mexicana perteneciente al estado de Baja California. Es la más poblada de ese estado y se ubica a 170 km al oeste de la capital estatal, Mexicali y aproximadamente a 60 minutos al norte de Ensenada. La ciudad es cabecera del municipio del mismo nombre y se le conoce entre otros epítetos como la esquina de México o la puerta de México. Su lema es "Aquí empieza la patria". Es la ciudad más occidental de América Latina, aunque la localidad más occidental es Isla Guadalupe, ubicada en la isla homónima. Tijuana se ubica como la Sexta Zona Metropolitana del País pero que conforma junto a la ciudad de Rosarito, Tecate y San Diego (California), la zona metropolitana "transnacional" más grande de México, con más de 5 millones de habitantes.

Tijuana se ha convertido en un fenómeno demográfico, continúan las fuertes corrientes migratorias del interior del país, lográndose uno de los índices de incremento poblacional más alto de América Latina. Los demógrafos estiman que actualmente su población es por el orden de un millón y medio de habitantes, lo que la coloca entre las primeras ciudades de la República.

Antecedentes históricos

Toponimia

Se dice que el nombre se originó por un rancho propiedad de una "Tía Juana De las Juanas". Al nombre de la ciudad se le acreditan diversas raíces como "Tiguana", "Tiuana", "Tegüana", "Tiwana", "Tijuan", "Ticuan", "Tejuino" "Tijuana". Algunos historiadores piensan que la palabra "Tijuana" significa junto al mar.

Historia de Tijuana

Tiempos prehispánicos

Tijuana fue poblada originalmente por los *kumiai* (k'miai), el área en que se asienta la ciudad ha estado habitada desde la Época Prehispánica.

Época de las grandes exploraciones

El primer explorador europeo que navegó frente a las costas de Tijuana fue Juan Rodríguez Cabrillo, quien partió del puerto de Ensenada, rumbo al *norte* y después de navegar seis días, del 23 al 28 de septiembre del año 1542, arribó a la bahía de San Diego (California). El primer europeo que puso pie en el hoy municipio de Tijuana fue el padre misionero Fray Junípero Serra, en 1769.

Tijuana después de la Independencia de México

En 1829, José María Echendía, Gobernador de las Californias, concedió a Santiago Arguello Moraga el rancho Tijuana, superficie de seis sitios de ganado mayor, equivalente a 10 000 hectáreas. En 1846, con motivo de la guerra México - Estados Unidos, inicia la Marina de guerra de Estados Unidos la invasión de Las Californias. Tras consultar al Congreso y a los gobiernos de la República Echendia, se vio obligado a firmar el Tratado de Guadalupe-Hidalgo el 2 de febrero de 1848, perdiendo más de la mitad de su territorio, incluidos Alta California, Arizona, Nuevo México y Texas. Consecuencia de todo ello y de la solución que se dio a la ubicación del puerto de San Diego, fue que Tijuana quedó como frontera con California.

Como consecuencia del trazo de la nueva frontera, el Valle de Tijuana recibe diversos usos: cultivo de la tierra, pastoreo de ganado, área de tránsito de gambusinos y punto aduanal de salida de metales extraídos en las minas bajacalifornianas. Se considera que el inicio del asentamiento urbano de Tijuana fue en 1889, año en que los herederos de don Santiago Argüello y del Lic. Agustín Olvera, celebraron un convenio judicial, en el que sentaron las bases para el desarrollo de la actual población de Tijuana. La zona central de ésta concuerda en lo sustancial con el plano que se acompañó al referido convenio y como dicho acto judicial se efectuó el 11 de julio de 1889, tal fecha se considera la de la fundación virtual de la ciudad.

Tijuana en la mitad del siglo XIX

El 2 de enero de 1864 (fecha propuesta y admitida por Magdaleno Robles Sánchez), Tijuana ingresó a la historia. Fue a principios de mayo de 1911, cuando la población que ya por ese

entonces contaba con no más de 100 casas fue tomada por asalto por un grupo de mexicanos y extranjeros, en su mayoría anglosajones, comandados por los hermanos Flores Magón, que tenían la intención de hacer de Baja California una república socialista al amparo del Partido Liberal Mexicano que ellos habían fundado. Los habitantes de Tijuana y del resto del estado se sintieron agredidos por los que llamaron *filibusteros* y se aprestaron a luchar contra ellos.

Tijuana, la Revolución mexicana y siglo XX

Al principio del siglo XX era un pequeño conglomerado, con un poco más de 200 habitantes, con la categoría de Subprefectura Política. Desde los albores de la población se anunció su futuro turístico, pues ya en las postrimerías del siglo XIX venían visitantes de California a presenciar carreras de caballos y peleas de box, así como a los baños de aguas termales.

La década de los veinte trajo acontecimientos trascendentales. La llamada "Ley Seca", que prohibió en Estados Unidos la venta de licores, motivó que numerosos norteamericanos buscarán con avidez en la frontera lo que se les negaba en su país. Poco tiempo después se autorizaron en México los juegos de azar, por lo que se abrieron importantes casinos, como el de la Selva, en Cuernavaca, El Foreign Club en las afueras del Distrito Federal y Agua Caliente, en Tijuana.

Ya empezada la década de los veinte, en el año 1924, se estableció el Hipódromo de Tijuana y el Foreign Club. En 1927 se estableció el complejo turístico "Compañía Mexicana de Agua Caliente". El 9 de junio del siguiente año se inauguró El Casino de Agua Caliente. A este asistieron políticos, empresarios, y artistas del naciente cine californiano. El 15 de octubre de 1925, el presidente Plutarco Elías Calles, erigió en pueblo la congregación de Tijuana en la que se nombró Zaragoza al pueblo y Tijuana al municipio, pero, esto no se consolidó por problemas burocráticos y entonces se nombró Consejo Municipal. Fue hasta 1929 cuando dejó de ser consejo y de llamarse Zaragoza para transformarse en Delegación Municipal. En 1935 el general Lázaro Cárdenas clausuró el Casino de Agua Caliente y el Foreign Club, al decretar prohibida su operación en todo el país. Después el general decretó la Zona Libre

Parcial en el Territorio Norte por de diez años. Dos años después de la clausura, se expropió el Centro Turístico Agua Caliente para establecer el Centro Escolar Industrial.

El 16 de febrero de 1938, se desató un motín violento en el centro de la ciudad. Más de mil personas protagonizaron una violenta revuelta. Estos intentaban linchar al soldado Juan Castillo Morales acusado de violar y asesinar a la niña Olga Camacho. Los manifestantes incendiaron el Palacio Municipal y la estación de Policía. A partir de las confusas circunstancias de este hecho y el ulterior fusilamiento del soldado, nace la leyenda urbana de Juan Soldado. Ese mismo año, se inauguró la plaza de toros "El Toreo de Tijuana".

En 1937 las instalaciones del complejo turístico de Agua Caliente fueron entregadas a la Secretaría de Educación Pública y por décadas han funcionado ahí centros de enseñanza. Los acontecimientos internacionales de los años cuarentas tuvieron profundas repercusiones en Tijuana, fueron los tiempos de la Segunda Guerra Mundial. Por una parte venían numerosos turistas del vecino país a los centros nocturnos; por otra parte se incrementó notablemente la migración de compatriotas provenientes del interior del país, que esperaban encontrar la solución a sus problemas de desempleo en la frontera o pasando como braceros a Estados Unidos. En esa década casi se triplicó la población de Tijuana, pues de 21,977 habitantes que tenía en 1940 se elevó hasta 65,364 en 1950.

El 26 de abril de 1940 se creó el fundo legal de la ciudad. Ese año se empezó a exigir pasaporte a los mexicanos para cruzar la línea internacional México-Estados Unidos. A partir de 1950, empezaron a declinar los centros nocturnos, porque va predominando el turismo familiar, lo que ha propiciado la consolidación de la industria turística. En 1952, Baja California se convierte de territorio a estado libre y soberano. Dos años más tarde, el 1 de mayo, inicia sus funciones el primer ayuntamiento de la ciudad de Tijuana. El 18 de julio de 1960, se estableció la repetidora de Telesistema (hoy Televisa). El mismo año se pone en marcha el proyecto de construcción de la carretera escénica Tijuana-Ensenada.

En 1965 se inició el programa de empresas maquiladoras, un avance para la economía y el futuro de la ciudad. En 1970 se inauguró el Aeropuerto Internacional Abelardo L. Rodríguez

en la delegación Mesa de Otay. Ese mismo año, un incendio destruyó el Hipódromo de Agua Caliente. Fue hasta el 4 de mayo de 1974 que el actual hipódromo se inauguró. El 23 de marzo de 1994, Luis Donald Colosio Murrieta, candidato del PRI a la presidencia de la República, fue asesinado en el suburbio de Tijuana, Lomas Taurinas.

Siglo XXI

El día 29 de enero de 2007, la ciudad obtuvo el rango de Arquidiócesis metropolitana o capital de provincia eclesiástica, en ella reside el arzobispo. En el 2008 la ciudad de Tijuana se posicionó con el más alto índice de delincuencia organizada, robos, etc. En el 2009 el Pdte. de la República Felipe Calderón declaró que la delincuencia organizada de Tijuana descendió en un 78% desde octubre de 2008 hasta marzo de 2009. El 15 de octubre de 2008 se dio inicio al Programa Integral de Repavimentación (PIRE) que tiene como propósito la repavimentación de varias vías y la construcción de 18 circuitos y 42 bulevares a base de concreto hidráulico. En el 2009 fue sede del Premundial Sub-17 de fútbol de la Concacaf. En junio de 2009 fue sede del Campeonato Mundial de Voleibol Femenino Sub-18. En 2010 fue sede del VIII Campeonato Mundial Juvenil de Taekwondo del 3 al 9 de marzo. El 22 de Junio del 2011, es titulada Ciudad Heroica, por el Centenario de la invasión y toma de Tijuana por parte de los filibusteros en 1911. El 15 de Julio del 2011, se inaugura en la Ciudad el World Trade Center.

Aspectos demográficos

Tijuana se encuentra a 32° 31' 30" de latitud norte y a 117° de longitud oeste. Colinda al *norte* en 41 kilómetros con el condado de San Diego (California), al *sur* con los municipios de Playas de Rosarito y Ensenada, al *este* con el municipio de Tecate y al *oeste* con el Océano Pacífico.

El municipio tiene una extensión de 1,239.49 kilómetros cuadrados. El tan variado relieve en un territorio tan pequeño hace que las alturas en la ciudad varíen desde los 0 msnm en playas de Tijuana hasta los 500 msnm. La mayor elevación es el Cerro Colorado en el este de la ciudad a 500 msnm.

Clima

El clima de Tijuana es mediterráneo seco. Los inviernos son suaves y húmedos, y los veranos cálidos y secos. El mes más fresco es *enero*, con una temperatura media de 13 °C, mínimas que rondan los 7 °C y raras ocasiones descienden de 0 °C, y máximas que rondan los 18 °C. Las lluvias son comunes. *Febrero* lluvioso, las temperaturas se mantienen, *marzo* es en promedio el mes más lluvioso, las temperaturas se mantienen similares. *Abril* es el final del invierno y el mes donde los vientos de Santa Ana se vuelven más comunes, pueden darse olas de calor de hasta 33 °C. Los meses más calurosos son agosto y septiembre, con temperaturas de 22 °C, heladas son raras en la ciudad, y las temperaturas se mantienen templadas durante todo el año. Las precipitaciones son escasas e irregulares (apenas 250 mm al año), se registran durante el invierno.

Hidrografía

El río Tijuana es un río intermitente que fluye entre México y Estados Unidos. La presa Tijuana un gran atractivo turístico se realizan pruebas 4x4. El tributario principal del río Tijuana es el llamado *Arroyo de las Palmas*, el cual desemboca en la presa Abelardo L. Rodríguez.

Población

Según el Segundo Censo de Población y Vivienda del año 2010 realizado por el INEGI (Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática) el municipio de Tijuana cuenta con 1 300 983 habitantes. Mientras que la zona metropolitana de Tijuana, cuenta con 1 751 302 habitantes.

Religión

Según INEGI en el 2010 la ciudad de Tijuana tiene 1 300 983 habitantes de ellos 1 271 223 respondieron a que religión practican de ellos 971 547 son Católicos, 186 368 de otra religión cristiana "Personas con religiones Protestantes Históricas, Pentecostales, Neopentecostales, Iglesia del Dios Vivo, Columna y Apoyo de la Verdad, la Luz del Mundo, Cristianas, Evangélicas y Bíblicas diferentes de las Evangélicas", 113 308 no tienen religión y 2 247 pertenecen a otra religión "Personas con religiones de Origen oriental, Judaico,

Islámico, New Age, Escuelas esotéricas, Raíces étnicas, Espiritualistas, Ortodoxos, Otros movimientos religiosos y Cultos populares".

Delegaciones del Municipio de Tijuana

El municipio de Tijuana se divide en 9 delegaciones, y 4 subdelegaciones. Cada delegación posee su propia administración y está dirigida por un delegado. Las delegaciones ofrecen servicios como: control urbano, registro civil, inspección y verificación, obras públicas, y desarrollo comunitario. Las 9 delegaciones son: **Centro, Mesa de Otay, Playas de Tijuana, La Mesa, San Antonio de los Buenos, Sánchez Taboada, Centenario, Cerro Colorado, La Presa**. Las subdelegaciones son: 1. **Los Pinos** 2. **Mariano-Florido** 3. **Insurgentes** 4. **Miguel Alemán** 5. **La Gloria** 6. **Salvatierra** 7. **Francisco Villa** 8. **Lomas del Porvenir**

Son muchas las historias y antecedentes que conocemos y aun mas los que desconocemos de Tijuana, sin embargo lo importante es que es la comunidad a la que pertenecemos en la que día a día nos desenvolvemos , todos y cada uno de nosotros.

7.2 ENFERMEDAD INVASIVA POR NEUMOCOCO

ANTECEDENTES GENERALES:

Streptococcus pneumoniae (neumococo) es un patógeno común en pediatría. El papel protagónico de esta bacteria en las enfermedades invasivas de la infancia aumenta cada vez más, El incremento en la resistencia de neumococo a la penicilina y a las cefalosporinas de tercera generación, ha complicado el tratamiento en las patologías causadas por él.

Historia

Esta bacteria fue descubierta en la saliva humana por Pasteur y Sternberg en 1880, ya que en 1881 Pasteur identifico al neumococo en saliva de un paciente con rabia y Sternberg la descubrió ese mismo año en su propia saliva. Friedlander y Talander, describieron su asociación con la neumonía lobar en 1883, posteriormente Frankell continuo dichas investigaciones en 1884 y Weichselbaum en 1886. A fines del siglo XIX se había relacionado como agente etiológico importante en neumonía, meningitis y otras infecciones.

Friedlander aportó, entre otros, los conocimientos iniciales de su morfología y cápsula, además durante 1900 a 1902 Neufeld descubrió la lisis de las bacterias por la bilis y describió la reacción de quellung con anticuerpos neumocócicos homólogos. En 1910 se inició su serotipificación (por la reacción de quellung), lo que abrió las puertas a la inmunoterapia con antisueros tipo específico. Durante las 3 siguientes décadas se aclaró la estructura química y la antigenicidad del polisacárido capsular neumocócico y su asociación con la virulencia, estudios conducidos en su mayor parte por el Dr Oswald T. Avery en el Instituto Rockefeller.

Luego de varios intentos, en 1945 se demostró protección inducida por la vacuna contra neumococo. El desarrollo de una vacuna polisacárida polivalente para las personas en alto riesgo de enfermedad neumocócica grave inicio en 1967, lográndose 10 años después la aprobación de una vacuna polivalente para 14 cepas con uso clínico en los Estados Unidos, en 1983 se logro incluir en la vacuna 23 polisacáridos capsulares.

En 1967 se notificó el primer neumococo resistente a la penicilina causante de enfermedad, desde entonces la resistencia a varios antibióticos ha aumentado en forma alarmante en el mundo. Esta circunstancia ha promovido nuevas investigaciones para la prevención de la enfermedad.

Microbiología

Clasificación

Morfología: Los neumococos crecen en cadenas cortas en caldos de cultivo. *Metabolismo:* son bacterias de ácido láctico, fermentan la glucosa por la vía de monofosfato de hexosa para dar ácido láctico. *Estructura antigénica:* Contienen un hidrato de carbono y una proteína M específicos de grupo, que no es antifagocítica.

Transformación del ácido desoxirribonucleico: se han transferido de una especie a otra la resistencia antibiótica, la especificidad de tipo y algunos marcadores antigénicos.

Homología del ácido nucleico: El contenido de DNA en guanina – mas - citosina (G + C) vario desde 33 a 42mol%.

7.3 STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Reino: Eubacteria

Filo: Firmicutes

Clase: Bacilli

Orden: Lactobacillales

Familia: Streptococcaceae

Género: Streptococcus

Especie: *S. pneumoniae*

Metabolismo y requerimientos de crecimiento

Su metabolismo es fermentativo y el ácido láctico es el producto final predominante. La concentración de glucosa en los medios de cultivo no debe exceder el 1%, el pH debe mantenerse encima de 7.

Los neumococos son anaerobios facultativos, ya que el oxígeno u otros aceptores de hidrógeno pueden alterar los productos finales del metabolismo e los hidratos de carbono. Carece de citocromos y utiliza el oxígeno a través de un sistema enzimático de flavoproteínas. El peróxido de hidrógeno es el producto final y puede acumularse ya que no producen catalasa o peroxidasa para la degradación de H₂O₂.

Las muestras clínicas deben transportarse en caldos con nutrientes y deben almacenarse a 4 grados C. Para el crecimiento óptimo se necesita pH de 7.8 (6.5 a 8.3) y una temperatura de 37°C.

Aspectos microbiológicos

Es una bacteria anaerobia facultativa, Gram positiva y encapsulada, que puede observarse en pares o cadenas cortas. Crece en ambientes con 5-10% de CO₂. Produce hemólisis alfa (parcial) en los medios que contienen sangre. Las colonias son solubles en sales biliares y usualmente son optoquina sensibles (puede haber resistencia).

La reacción de quellung o precipitina capsular consiste en secar con aire una suspensión del microorganismo en un portaobjetos y volver a suspenderla con una cantidad de antisuero neumocócico al que se ha agregado azul de metileno, luego de algunos minutos se examina el portaobjeto bajo inmersión en aceite. Si es positivo el microorganismo estará rodeado de una capsula grande (evidencia edema capsular) con antisueros puede identificar género, especie y serotipo. Con base en el tipo de polisacárido de la cápsula, esta especie puede ser dividida en más de 84 serogrupos o serotipos. La nomenclatura más aceptada para éstos es la danesa.

Identificación en el laboratorio

Morfología directa: Gram positivo con forma de lanceta en pares (diplococo), también puede aparecer solo o en cadenas cortas y tener forma esférica u ovalada, son inmóviles y no esporulados.

Morfología de las colonias: Las colonias en agar sangre se presentan lisas, brillantes y planas, o con forma de cúpula con un diámetro de 0.5 a 1.5cm. Luego de 48 horas de incubación el centro de la colonia se colapsa debido a autólisis para adquirir una forma umbilicada o en rosquilla. Si la incubación excede las 72 horas el resto se lisa espontáneamente y solo queda una depresión en el agar. Las colonias producen una decoloración verdosa en agar sangre (a hemólisis), aunque si se incuban en condiciones anaerobias ocurre b hemólisis, por la neumolisina O sensible al oxígeno.

Antígenos de superficie: Polisacáridos capsulares

Las sustancias capsulares neumocócicas son polisacáridos complejos que forman geles hidrofílicos sobre la superficie del organismo. Existen actualmente 84 serotipos conocidas. Los polisacáridos capsulares pueden ser demostrados por aglutinación, por precipitación, por reacción de quellung y por contrainmuno-electroforesis. La inmunización activa o pasiva utilizando neumococos lisos protege contra la infección posterior en animales y la inmunización de los seres humanos con polisacáridos capsulares purificados impide la neumonía bacteriana por el mismo tipo neumocócicos. Algunos tipos son más virulentos

como el 1, 2, 3, 4, 7, 8, 12 y 14. El mecanismo por el cual el polisacárido capsular es responsable de su virulencia es su propiedad antifagocítica.

Se confirmó en el metaanálisis de Brueggemann (3), que serotipos y serogrupos de neumococo difieren en su capacidad invasiva. Este autor calcula, con datos de estudios incluidos (siete estudios, todos de la era prevacunal), la razón de momios (OR) entre neumococos de cada serogrupo encontrados en la orofaringe de población sana y los encontrados en la misma población en enfermedad invasiva, y concluye que los serogrupos más invasivos serían 1, 4, 5, 7 y 14. Lo que concuerda además con el hallazgo de que los serogrupos con mayor capacidad invasiva fueron los menos frecuentemente portados.

7.4 MECANISMOS DE PATOGENICIDAD

Se considera que la capacidad de los neumococos para producir enfermedad se debe a su resistencia a la fagocitosis y su posterior invasión y multiplicación en el tejido huésped.

Personas sanas pueden portar neumococos en el tracto respiratorio superior. La transmisión puede ser de persona a persona, por gotas. Esta bacteria produce proteasas de IgA, permeasas y neuroaminidasas, que le facilitan la colonización de las mucosas. Las infecciones virales favorecen esta colonización. Se extiende localmente o alcanza el torrente sanguíneo por mecanismos poco entendidos. La mayoría de las infecciones se presentan luego de la adquisición de nuevos serotipos. Una vez en la sangre, la cápsula le confiere resistencia a la fagocitosis. Puede alcanzar así, diferentes órganos, causando enfermedad invasiva. Usualmente, la otitis y la sinusitis por neumococo no se acompañan de bacteriemia.

7.5 INFECCION NEUMOCICCICA.

El neumococo es la bacteria que con mayor frecuencia origina otitis media aguda e infecciones bacterianas invasoras en los niños. Muchos menores con bacteriemia no tienen un foco primario identificable de la infección. Los neumococos también son causa común de sinusitis, neumonía de origen comunitario y conjuntivitis. Las dos causas más frecuentes de meningitis bacteriana en lactantes y niños de corta edad son los neumococos y los

meningococos. Estos últimos a veces originan endocarditis, osteomielitis, pericarditis, artritis piógena, infección de partes blandas y septicemia neonatal de comienzo temprano.

7.6 ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

Los neumococos están distribuidos de manera generalizada y en muchas personas hay colonización de la porción alta de las vías respiratorias por ellos. Muchas personas son portadoras de esta bacteria y nunca se enferman. De hecho, el ser un portador ayuda a aumentar las defensas o inmunidad natural de la persona contra la enfermedad. Todas las enfermedades causadas por neumococo están precedidas de una colonización nasofaríngea asintomática de mayor o menor duración. La edad en que más frecuentemente se demuestra el estado de portador y la transmisión persona a persona va del mes de vida a los cinco años y se corresponde precisamente con la de mayor incidencia de la enfermedad neumocócica. (4)

Los neumococos son habitantes normales de las vías respiratorias altas. Las tasas de colonización varían con la edad, siendo mucho más frecuentes en la población pediátrica. Se estima que entre 20% a 60% de los niños en edad preescolar albergan neumococos en su nasofaringe, 29-35% de los niños en edad escolar y 9% a 25% de los adolescentes. Mientras que sólo el 6% y entre el 18% a 29% de los adultos sin hijos y con hijos, respectivamente, son colonizados. (2)

Dentro de los factores de riesgo que favorecen un mayor grado de colonización se encontraron, el asistir a la guardería, contacto con algún compañero que tuviera una infección respiratoria aguda (se conoce que las infecciones virales, especialmente las causadas por el virus de la influenza facilitan la capacidad invasora y tienen estrecha relación en la patogenia de la neumonía por *S. Pneumoniae*) hijos de madres que trabajan fuera del hogar. El conocimiento de factores de riesgo semejantes ha favorecido que se recomiende aplicar la vacuna a todos los menores de dos años de edad que asisten a guardería. Deben promoverse acciones como la vacunación contra *H. influenzae* tipo b y de vacunas contra *S. pneumoniae* que ayudarán a disminuir el número de portadores asintomático. (5)

La transmisión se hace en forma directa, es decir de una persona a otra, quizá por contacto con gotículas de secreciones de vías respiratorias. Se desconoce el periodo de transmisibilidad y tal vez corresponda al tiempo en que está el microorganismo en las secreciones de las vías mencionadas, pero quizá sea menor de 24 horas después de comenzar la terapia eficaz con antimicrobianos. La enfermedad puede extenderse rápidamente, sobre todo en lugares donde hay muchos niños, como las estancias o guarderías infantiles, y en las escuelas a donde acuden los preescolares.

Los niños pequeños no han desarrollado su sistema inmunológico totalmente, lo que los hace estar en riesgo de adquirir las infecciones bacterianas como el neumococo. Aunque todos los serotipos pueden causar cualquier tipo de Enfermedad neumocócica invasiva, es conocido que algunos manifiestan especial predisposición a producir una enfermedad invasiva concreta, como el caso del serotipo 1 y las neumonías complicadas con empiema en niños mayores de dos años, o los serogrupos 6, 10 y 23 y las meningitis. (6)

Hay diferencias en la incidencia de determinados serotipos según la edad del paciente. Así, en niños menores de cinco años son especialmente incidentes los serotipos 1, 3, 5, 7F, y 19A y mucho más a raíz de la introducción de la VNC-7, que no los incluía. La proporción de infecciones causadas por los siete serotipos “pediátricos” incluidos en la vacuna es más baja en adultos en todas las regiones geográficas y aun más tras la introducción de la vacuna. Con todo, estos siete serotipos constituían la etiología del 59% de todas las ENI en adultos en 1998 en EE.UU. En adultos más mayores se ha demostrado en casi todas las áreas geográficas una mayor incidencia de determinados serotipos (6B, 8, 14 y 23F). (6-7)

Las infecciones más invasoras en los niños en Estados Unidos son causadas por los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F (sistema danés de serotipificación), y son los siete tipos que incluye la vacuna heptavalente aprobada a base de conjugado neumocócico. Los serotipos 6B, 9V, 14, 19A, 19F y 23F son los aislados con mayor frecuencia y que muestran resistencia a la penicilina. El periodo de incubación varía con el tipo de infección y puede ser incluso de uno a tres días.

La morbilidad y la mortalidad asociadas a Enfermedad neumocócica invasiva son altas a nivel global, por lo que se ha considerado un problema de salud pública de actuación prioritaria. Se ha estimado que cada año mueren en el mundo 1,6 millones de personas (de ellas entre 700 000 y un millón corresponderían a niños menores de cinco años) por infecciones neumocócicas, la gran mayoría en países en vías de desarrollo. (8) La incidencia de ENI en niños pequeños (< 5 años) en EE.UU. y Europa es de 8 a 75 casos anuales por 100 000 niños de esa edad, mientras que en países en desarrollo se eleva hasta 100-500 casos anuales por 100 000, además. (9-10)

En los niños de corta edad en quienes aparece un nuevo serotipo neumocócico en la nasofaringe, se manifiesta en alrededor de 15% de ellos un cuadro clínico (como sería otitis media), en el término de 30 días del contagio. Las infecciones víricas de la porción alta de las vías respiratorias, incluida la influenza, pueden predisponer a infecciones neumocócicas. Estas últimas son más prevalentes en los meses de invierno; más comunes en lactantes, niños de corta edad y ancianos, y más frecuentes en personas de raza negra y algunas poblaciones de indios norteamericanos que en otros grupos raciales y étnicos. Asimismo, aumenta la incidencia y la intensidad de las infecciones en cuestión en personas con inmunodeficiencia humoral adquirida (como agammaglobulinemia), infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o ausencia o deficiencia de la función esplénica (enfermedad drepanocítica, asplenia congénita o quirúrgica). Otras categorías que están expuestas a un supuesto riesgo alto o moderado.

La información disponible revela que hay diferencias geográficas y por edad de los diferentes tipos capsulares, así como variaciones temporales en la prevalencia de serogrupos causantes de enfermedad. Se ha determinado que para establecer la relevancia epidemiológica de una vacuna conjugada, era obligatorio conocer la epidemiología local de los neumococos aislados en infecciones invasoras, especialmente en países en desarrollo, donde el impacto de la infección es mayor. (11)

Las variaciones de los serotipos más prevalentes se deben a diferencias geográficas, localización de la infección, período de tiempo estudiados y la edad de los niños, entre otros

factores. Diversos estudios han mostrado que la introducción de la vacuna heptavalente ha disminuido significativamente el número de infecciones invasoras causadas por serotipos contenidos en la misma entre niños menores de 24 meses de edad. (12)

Los estudios de vigilancia, en general, contribuyeron a expandir el conocimiento epidemiológico de las infecciones en todo el mundo, se elaboraron protocolos de vigilancia de *S. pneumoniae* en múltiples sitios. En este campo, uno de los más exitosos programas en Latinoamérica ha sido el apoyado por la Panamerican Health Organization (PAHO) desde 1993, a través del grupo SIREVA (Sistema Regional de Vacunas) con la valiosa contribución financiera y técnica de Canadá por medio de la Agencia Canadiense Internacional de Desarrollo (CIDA), con la asesoría epidemiológica del CDC de Ottawa y del Laboratorio de Referencia de Estreptococos de la Universidad de Alberta, Edmonston, Canadá.

Se elaboró un protocolo que incluyó seis países seleccionados por su capacidad clínica y la de sus Laboratorios Nacionales de Referencia: Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Uruguay. En cada país, se organizó un estudio multicéntrico siguiendo el protocolo genérico elaborado por la OPS, con el propósito de monitorear enfermedades neumocócicas invasoras, básicamente en niños <6 años de edad. El *objetivo* era determinar la relativa prevalencia de los tipos capsulares y la susceptibilidad antimicrobiana de *S. pneumoniae* que causa infecciones invasoras, especialmente neumonía, y los cambios temporales que pudieran surgir, mediante una vigilancia activa. Este estudio brindaría datos confiables para la formulación de una vacuna adecuada a la región e informar sobre circulación de clones resistentes y su impacto en la evolución de las infecciones relacionadas. (5)

Independientemente de factores como la presión antibiótica o las vacunaciones, existe una variabilidad en el tiempo de la frecuencia de serotipos en la producción de Enfermedad neumocócica invasiva. Feikin (7), en su amplia revisión en EE.UU. muestra cómo entre 1928 y 1998 la proporción de infecciones neumocócicas causadas por los siete serotipos vacunales (STV) aumentaron de un 15% a un 59% en adultos (13 estudios), y de un 53% a un 87% en niños (19 estudios).

En los estudios nacionales de Fenoll (6 y 13), con datos desde 1979 hasta 2008, se muestra variabilidad en el tiempo en la incidencia de serotipos que ha fluctuado desde antes de la utilización de la vacuna y en el global de la población (serotipos 1, 5, 7F, 23F) frente a otros con una incidencia más estable (serotipos 3, 4, 6A, 8). Esta variabilidad puede estar condicionada por los cambios en la utilización de antibióticos, las condiciones socioeconómicas de las poblaciones, el estado inmunológico y también la práctica más extendida con el tiempo de hemocultivos en la investigación de las infecciones. El impacto de las vacunas conjugadas contra *S. pneumoniae* se evalúa para constatar la reducción de portadores entre la población inmunizada con dichas vacunas. Continuar el monitoreo de portadores de neumococo en la población infantil aportara datos clínicos, y epidemiológicos de gran importancia y posibilitara el seguimiento de la resistencia antimicrobiana y permitirá adoptar medidas preventivas que ayuden a disminuir la emergencia de los procesos invasivos. (14)

7.6 INFECCIONES POR NEUMOCOCO Y SUS SINTOMAS.

NEUMONIA NEUMOCOCCICA

Incidencia:

Es la neumonía extrahospitalaria mas común, la incidencia estimada de neumonía neumocócica es de 68 a 260 casos por 100 000 habitantes por año o de 150 000 a 570 000 casos por año. Se desarrolla bacteriemia en 20 a 25% de los casos. Ocurre con mayor frecuencia en hombres que en mujeres (3:2). La incidencia alcanza un pico durante los meses de invierno y comienzos de la primavera en los climas templados. La neumonía neumocócica extrahospitalaria generalmente es una enfermedad esporádica en los portadores con una lesión de distintos mecanismos pulmonares de defensa que ocasiona interferencia con la depuración bacteriana. Como la neumonía neumocócica casi siempre es una infección endógena, los pacientes hospitalizados, no requieren aislamiento.

Morbilidad y mortalidad:

Ocurren unas 50 000 muertes por neumonía neumocócica. La enfermedad cuenta con un índice de fatalidad total por caso de 5% en comparación con un índice del 30% en la era preantibiótica. Los índices de fatalidad por caso en la neumonía neumocócica aumentan

bruscamente con bacteriemia y en especial cuando existe también un foco extrapulmonar de infección. En la neumonía neumocócica bacteriemia, el índice total de fatalidad por caso es de alrededor de 20%, y con la infección del sistema nervioso central el índice de fatalidad por caso es de aproximadamente 60%.

El índice de fatalidad por caso en la neumonía neumocócica varía con la edad creciente, el tipo capsular, y el trastorno subyacente. En los niños normales el índice de fatalidad por neumonía neumocócica bacteriemia es del 1% y el índice total de fatalidad por caso en los niños con enfermedad neumocócica sistémica es de alrededor del 6%.

Patogenia:

Existe una rápida multiplicación de los microorganismos en los espacios alveolares. La presencia de exudación intraalveolar aumenta la multiplicación, el proceso anatomopatológico incluye 4 pasos, congestión, hepatización roja, hepatización gris y resolución, inicialmente existe hiperemia local, edema y movilización de neutrófilos, en el 2do o 3er día hay exudado sanguinolento, los capilares congestionados y los alveolos ocupados por bacterias y eritrocitos, luego los alveolos se ocluyen con fibrina y neutrófilos, hacia el 5to día desaparecen las bacterias pero persisten los neutrófilos, además existe bronquitis purulenta difusa y adenopatía local, con resolución completa.

Cuadro clínico:

La neumonía puede ser precedida en el 75% de los casos por coriza, sugiriendo una infección viral, el periodo de incubación es casi siempre de 1 a 3 días.

El inicio de los síntomas habitualmente es brusco con escalofríos severos en el 80% de los pacientes, puede ocurrir un solo episodio de vómitos en un tercio de los pacientes, presentándose casi inmediatamente hipertermia sostenida de 39 a 40.5 grados. Aparece tos productiva con esputo herrumbroso, en tres cuartos de los pacientes, el dolor torácico pleurítico aparece en 75% de los pacientes, pudiendo presentar disnea. El malestar general, la anorexia, la debilidad y la postración general son comunes y algunos síntomas menos comunes son las náuseas, vómitos y cefalea.

A la exploración se presenta un paciente en estado toxico y con fiebre, taquicardia, taquipnea y respiraciones superficiales, como datos de consolidación pulmonar,. Pude presentarse distensión abdominal e íleo, así mismo puede presentarse dolor abdominal al asociarse con neumonía de lóbulo inferior.

Las neumonías necrotizantes en niños son raras, y su prevalencia es mayor en niños con algún tipo de lesión neurológica crónica que los predispone a aspirar contenido gástrico o secreciones orales. En pacientes que desarrollan neumonías necrotizantes como consecuencia de una infección adquirida en la comunidad, presentan como agentes etiológicos aislados con más frecuencia a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo B, *Streptococcus pyogenes* y algunos casos debidos a *Mycoplasma pneumoniae*. (15)

Diagnostico:

Los hallazgos en el laboratorio revelan leucocitosis con neutrofilia y forma en banda. En infecciones graves puede aparecer leucopenia, se debe obtener una radiografía de tórax para confirmar los hallazgos físicos y descartar derrame pleural.

Tratamiento:

Por lo general se observa respuesta clínica a la antibioticoterapia en 12 a 36 horas, aunque puede tomar más de 96 horas. Ocurre inicialmente reducción de la fiebre, seguida por disminución de la frecuencia respiratoria, tos y dolor torácico. La resolución radiológica completa generalmente lleva 2 a 3 semanas.

La resistencia a la penicilina hace más difícil el tratamiento de las infecciones neumocócicas. Algunos factores de riesgo como la asistencia a círculos infantiles, antecedentes de infecciones respiratorias favorecen la colonización por *S. Pneumoniae*, Sin embargo el hacinamiento, convivencia con hermanos menores de 5 años, y el consumo de antimicrobianos propician la colonización por cepas resistentes a la penicilina. (14)

La evolución clínica de los pacientes con infecciones neumocócicas invasivas y, en particular, con meningitis, es muy semejante independientemente de que la cepa de *S. pneumoniae* sea sensible o resistente a la penicilina u otros betalactámicos. La evolución clínica se ve comprometida, más que por la presencia de cepas resistentes a los fármacos antimicrobianos administrados al paciente, por una serie de factores de riesgo que son de tomar en cuenta en el análisis individual de cada enfermo. (16)

El antecedente de administración previa de antibióticos es un factor que se presenta en más de 70% de los casos, y en su mayoría los reciben por vía oral en cefalosporinas y macrólidos. La presencia de un padecimiento de base es crítico en la evolución dentro de los primeros tres a cinco días, y el riesgo de morir bajo esas circunstancias es mayor. (17)

Para eritromicina en infecciones respiratorias que incluyen sinusitis, OMA, neumonía y exacerbaciones de bronquitis crónica, la mayor resistencia se observó en países de Asia (79,6%) seguidos de Bélgica, Italia y España; para Latinoamérica fue del 15,3% siendo la más elevada la de México (27,6%). Se compararon los porcentajes de resistencia a Trimetoprima - Sulfametoxazol y Eritromicina propios y de aislados de infecciones invasoras en Latinoamérica (SIREVA II) y concluimos que el incremento a nivel mundial de la resistencia a macrólidos y azálidos obedece a su abusivo uso empírico en el tratamiento de las infecciones respiratorias altas derivado de un descreimiento de la eficacia de aminopenicilinas o sus combinaciones con inhibidores de betalactamasa en estas patologías. (12)

Complicaciones locales:

Empiema

El derrame pleural es la complicación más común en la neumonía neumocócica y ocurre en 25% de los pacientes. El líquido es característico de un exudado, pero la coloración de Gram y los cultivos no revelan microorganismos. La cantidad de líquido habitualmente es pequeña y no requiere tratamiento específico. El neumococo, especialmente el serotipo 1, es la primera causa de derrame pleural paraneumónico en la edad pediátrica, reflejando su importancia como agente etiológico en la neumonía adquirida en la comunidad. Los

derrames paraneumónicos suelen ser unilaterales. (18) Siempre debe realizarse aspiración del líquido de derrame para excluir la presencia de empiema, ya que se desarrolla hasta en el 10% de los pacientes con derrame y en menos del 1% de todos los pacientes. Se sospecha con fiebre persistente, taquicardia o leucocitosis tras iniciar tratamiento. Otro dato preocupante, tras la introducción de la vacuna heptavalente, es el aumento de los empiemas paraneumónicos. Diversos estudios han puesto de manifiesto que el aumento de los serotipos 1, 3 y 19A, no incluidos en la vacuna, serían responsables de dicho aumento. El serotipo 1 es el más involucrado en el desarrollo de los derrames pleurales, estimado como agente etiológico en 48% de los casos. Según los datos de la región norteamericana de Intermountain West, el número de casos de empiema pleural pasó de 38 casos/año a 71,5 casos/año. En un estudio realizado en España los autores atribuyen el aumento de derrames al aumento global del número de neumonías bacterianas, manteniéndose constante la proporción de complicaciones (número de neumonías aumenta de 36 a 41, mientras que el porcentaje de derrames pasa de 16% a 24%). (19)

Pericarditis

Es de presentación poco frecuente, ocurre casi siempre con neumonía neumocócica (93%) y empiema (67%). Y se debe a diseminación local, en cuanto a su cuadro clínico incluye dolor precordial, fiebre, taquicardia, y un frote cambiante. Un frote ausente, ruidos cardiacos distantes y cardiomegalia sugieren derrame pericárdico y debe sospecharse la presencia de tamponamiento cardiaco. Su diagnóstico puede ser por electrocardiografía, ecocardiografía, centellograma corporal y tomografía. Debe realizarse pericardiocentesis y el tratamiento incluye la antibioticoterapia y el drenaje quirúrgico a través de una ventana pericárdica o pericardiectomía.

Absceso de pulmón

Debe considerarse la obstrucción endobronquial debida a material exudativo, tumor o cuerpo extraño en todo paciente con neumonía neumocócica y formación de abscesos, sus signos y síntomas consisten en fiebre persistente, taquicardia y leucocitosis y el tratamiento se dirige al alivio de la obstrucción.

Bacteremia

La bacteremia por neumococo ocurre cuando esta bacteria llega a pasar al torrente sanguíneo, y se define como la presencia de bacterias en sangre. Aparece en aproximadamente 25 a 30% de los pacientes con neumonía neumocócica. Los microorganismos ingresan al torrente sanguíneo a través de los linfáticos, ganglios hiliares y conducto torácico. La mortalidad de la neumonía neumocócica bacteriémica es el doble de la de la neumonía sin bacteremia. Puede ocurrir coagulación vascular diseminada (CID) y se han visualizado neumococos en los extendidos de sangre periférica de estos pacientes.

Infecciones neumocócicas del tracto respiratorio alto

Otitis media:

Cerca del 76 a 95% de los lactantes y niños presentaran al menos 1 episodio de otitis media aguda a los 6 años de edad. Los episodios recidivantes reducen la agudeza auditiva y pueden tener efecto perjudicial sobre el aprendizaje. El neumococo produce alrededor del 50% de los casos de otitis media bacteriana. Los serotipos 19, 6, 23 y 3 son los más relacionados, y a menudo producen infecciones bacterémicas en los pacientes pediátricos.

La otitis media es una infección del oído medio. Los niños pequeños frecuentemente desarrollan infecciones del oído cuando tienen resfriados o gripe u otras infecciones respiratorias virales. Los síntomas de una infección del oído incluyen: otalgia (los niños muy pequeños se jalan la oreja debido al dolor), fiebre, irritabilidad con llanto constante, catarro constante y otorrea.

Mastoiditis y sinusitis:

El neumococo puede ser una de las bacterias piógenas asociadas con infecciones del la mastoides, o los senos paranasales. La extensión directa desde estas regiones constituye una de las fuentes para el desarrollo de meningitis y absceso encefálico neumocócico.

La sinusitis ocurre cuando las membranas que recubren las cavidades de los huesos de la cara (senos paranasales) se inflaman y las cavidades se llenan de líquido. Los síntomas de la sinusitis incluyen: presión detrás de los ojos, dolor en la cara, dificultad para respirar a través de la nariz, descarga retrorrenal o rinitis crónica, fiebre y odontalgia.

Infecciones neumocócicas extra pulmonares

Meningitis

Los resultados de los estudios realizados en nuestro país este estudio muestran los notables cambios en las tres últimas décadas en la etiología y epidemiología de las meningitis de origen bacteriano. El padecimiento afecta más a individuos del sexo masculino, y se encuentran porcentajes similares de pacientes pediátricos y adultos. Las técnicas de laboratorio como tinción de Gram, tinta china y coagulación han permitido en su conjunto un diagnóstico y un abordaje clínico-terapéutico temprano para abatir las cifras de mortalidad por esta infección. (20) Los *Streptococcus* ocuparon el tercer lugar en aislamientos y una frecuencia similar en la mayoría de los estudios realizados en nuestro país, *Streptococcus pneumoniae* fue la especie más aislada, situación tal vez debida a que las vacunas disponibles no cubren todo el espectro de serotipos causales, lo cual es preocupante por la multiresistencia de este microorganismo. (21- 23)

La meningitis neumocócica puede ser el resultado de una complicación de neumonía bacteriémica, mastoiditis y sinusitis, fractura de cráneo con comunicación entre la nasofaringe y el espacio subaracnoideo o endocarditis. Un cuarto de los pacientes con meningitis neumocócica tienen también neumonía, La enfermedad se observa en todos los grupos etarios, la mortalidad es mayor en lactantes, aproximadamente 80% mueren. La meningitis es una infección del revestimiento delgado (meninges) y vasos sanguíneos que cubren al cerebro y médula espinal.

Los síntomas de meningitis incluyen: fiebre alta, rigidez del cuello, dolor de cabeza, vómitos, cansancio extremo y/o irritabilidad, pérdida del apetito y convulsiones

Es de suma importancia investigar una fuente de infección y también localización metastásica, ya que muchos pueden tener bacteremia.

Endocarditis:

La endocarditis de etiología neumocócica ocurre en menos del 1% de los pacientes con endocarditis bacteriana, habitualmente se trata de una complicación de neumonía o meningitis. La evolución clínica es aguda y es común la destrucción tisular local de las

válvulas cardiacas. Con frecuencia afecta a la válvula aórtica y puede observarse perforación de las cúspides aórticas con insuficiencia aórtica aguda o formación de fistulas en las raíces aórticas con absceso septal y anomalías de la conducción. Se ha asociado endoftalmitis con amaurosis completa que requiere enucleación posterior con meningitis y endocarditis neumocócica. La endocarditis producida por *S. pneumoniae* en niños es muy poco frecuente, siendo reportada en 3-7% del total de casos, especialmente desde el advenimiento de la terapia antibacteriana. Tiene la característica de presentarse como una infección rápidamente destructiva, con frecuentes complicaciones y una alta mortalidad. La endocarditis causada por *S. pneumoniae* en niños es una patología poco habitual pero muy grave, cuyo único factor de riesgo identificado es la preexistencia de una cardiopatía congénita. En un paciente con bacteriemia o algún foco reconocido por *S. pneumoniae* la aparición de un soplo cardíaco o cambio en las características auscultatorias de un soplo preexistente debe alertar a este diagnóstico. Se presenta frecuentemente con complicaciones que, sin un tratamiento médico-quirúrgico adecuado, implican alta mortalidad. El tratamiento antimicrobiano empírico debe sustentarse en patrones de susceptibilidad de *S. pneumoniae* en el área geográfica donde ocurre la infección y cubrir un probable compromiso del sistema nervioso central, hasta que éste sea descartado. (24)

Artritis:

Es relativamente rara, aparece principalmente en ancianos. Dentro de la enfermedad invasora por neumococo, la artritis es una manifestación infrecuente, con una incidencia entre el 1,28 y el 2,4% de todas las infecciones graves. La artritis de esta etiología predomina en niños menores de 2 años y previamente sanos. Dentro de la enfermedad invasora por neumococo, la artritis es una manifestación infrecuente, con una incidencia entre el 1,28 y el 2,4% de todas las infecciones graves. Las manifestaciones son similares a otras infecciones articulares piógenas hematógenas, la tríada clásica de fiebre, dolor e impotencia funcional se presentó en el 100 % de los casos, los signos inflamatorios locales fueron escasos. La enfermedad suele presentarse de forma monoarticular, con afectación preferente de las grandes articulaciones, sobre todo de la cadera y puede acompañarse de osteomielitis, sobre todo en los lactantes. El rendimiento del cultivo del líquido sinovial se cuantifica en hasta de 90 %, la tinción de Gram (50 %), mientras que el aislamiento en

sangre periférica del neumococo se estima en 25-50 % La terapia precoz es fundamental para evitar la lesión articular. La antibioterapia inicial debe cubrir las etiologías más frecuentes como estafilocócica y *H. influenzae*. La duración del tratamiento debe ser un mínimo de 3 semanas. El drenaje quirúrgico abierto precoz debe realizarse en todos los casos de afectación de la cadera por la posibilidad de necrosis de la cabeza femoral. (25)

Peritonitis:

Rara vez producen peritonitis espontanea. Tienen ascitis debida a cirrosis postnecrótica, o cirrosis de Laennec, su patogenia no está clara, aunque la bacteriemia neumocócica transitoria puede ser un factor precipitante.

Síndrome hemolítico-urémico

Es la causa más frecuente de insuficiencia renal aguda en la infancia. La forma clínica de infección neumocócica desencadenante más frecuente es la neumonía con empiema y, en segundo lugar, la meningitis. El SHU neumocócico se diferencia del SHU clásico, en cuanto a la patogenia, al pronóstico, con un mayor riesgo de insuficiencia renal crónica, y al tratamiento. *S. pneumoniae* produce neuraminidasa, una enzima que se une al ácido N-acetilneuramínico de la superficie de las membranas celulares de los eritrocitos, plaquetas y capilares glomerulares, exponiendo el antígeno de Thomsen-Freidenreich (antígeno T). En el plasma humano circulan normalmente anticuerpos (IgM) frente al antígeno T, produciéndose una reacción antígeno-anticuerpo (T-activación). Ésta da lugar a anemia hemolítica por el paso de hematíes por la pared vascular alterada, trombocitopenia por adhesión plaquetaria al endotelio lesionado y lesión renal por microangiopatía. La presencia de T-activación se ha relacionado con SHU y anemia hemolítica aislada (26).

7.8 MÉTODOS DIAGNOSTICOS:

Diagnóstico de infecciones por el neumococo

Algunos de los exámenes que se deben practicar para confirmar una infección por neumococo son los Rayos X, los análisis de sangre y el estudio del líquido cefalorraquídeo, que se obtiene realizando una punción con una aguja para extraerlo.

El material obtenido del pus de un foco supurado debe teñirse con técnica de Gram y cultivarse por medio de técnicas microbiológicas apropiadas. Es importante practicar cultivos de sangre obtenida de todos los pacientes en quienes se sospecha enfermedad invasora por neumococos; también puede convenir la práctica de cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) y otros líquidos (como el pleural).

El recuento leucocítico pudiera ser útil en sujetos en quienes se sospecha bacteriemia causada por *S. pneumoniae*; los niños de corta edad con temperaturas elevadas y leucocitosis (particularmente el recuento leucocítico mayor de 15 000 células/ml [$>15.0 \times 10^9/L$]) tienen una mayor posibilidad de mostrar bacteriemia.

Identificar los neumococos en el cultivo del material de la zona alta de las vías respiratorias no equivale al diagnóstico etiológico del ataque neumocócico en el oído medio, vías bajas respiratorias o senos paranasales. Los métodos rápidos para detectar antígeno capsular neumocócico en los líquidos cefalorraquídeo, pleural y sinovial y la orina concentrada generalmente no tienen la suficiente sensibilidad ni especificidad para ser útiles en la clínica.

Diagnostico de laboratorio:

Siempre deben recogerse muestras clínicas antes del tratamiento antimicrobiano, que deben procesarse de inmediato o almacenarse a 4 grados C. Las muestras clínicas deben examinarse por coloración de Gram y si está indicado por la reacción de Quellung.

Los neumococos pueden aparecer aislados, pares o cadenas, pueden parecer gramnegativos ya que son fácilmente decolorados por acetona – alcohol. Si la coloración de Gram sugiere neumococos debe realizarse reacción de quellung. Las muestras deben procesarse en agar sangre. Agregar gentamicina 5ug/ml al agar para suprimir el crecimiento de otros estreptococos puede aumentar la sensibilidad del cultivo. Es característico que los neumococos crezcan en forma difusa en el medio líquido y produzcan una decoloración debido a alfa hemolisis de las células sanguíneas.

Detección de antígenos:

La contraelectroforesis (CIE) aporta un método rápido para detección del antígeno polisacárido capsular en las muestras clínicas de esputo, sangre, líquido cefalorraquídeo, orina, líquido pleural y líquido peritoneal. Se realiza utilizando como anticuerpo Pneumococcal Omni - serum, que contiene anticuerpos anticapsulares contra 83 serotipos. La antigenemia neumocócica aparece en 45 - 80% y la antigenuria en 50 - 65% de neumonía neumocócica. El tratamiento antimicrobiano previo no parece alterar los resultados de CIE. Sin embargo los serotipos 7 y 14 no pueden ser detectados por CIE.

Anticuerpos circulantes:

Desde el uso amplio de vacuna de polisacárido neumocócico, los anticuerpos anticapsulares circulantes medidos por radioinmunoensayo (RIE) se han utilizado para medir las respuestas específicas de tipo a la administración de la vacuna y la persistencia de los anticuerpos. Se pueden medir los anticuerpos circulantes contra la hemolisina neumocócica (neumolisina) por ensayo inmunoabsorbente ligado a la enzima (ELISA). Pueden detectarse elevaciones del doble o niveles elevados estables de anticuerpos e 80% de neumonía bacteriana, sin embargo no es totalmente específico.

7.9 TRATAMIENTO ANTIMICORBIANO:

El tratamiento oportuno con antibióticos es habitualmente eficaz. Además, medidas generales como reposo absoluto en cama y tomar muchos líquidos resultan coadyuvantes. En algunos casos, el paciente puede requerir ser hospitalizado.

En el territorio de Estados Unidos y en diversos países del mundo se han identificado cepas de *Streptococcus pneumoniae* que no son susceptibles a penicilina G, Cefotaxima, Ceftriaxona y otros antimicrobianos. En niños de algunas áreas geográficas de Estados Unidos, más de 40% de los microorganismos aislados de sitios corporales estériles no son susceptibles a la penicilina G e incluso la mitad de tales gérmenes son fuertemente resistentes. En promedio, la mitad de las cepas no susceptibles a penicilina tampoco lo son a Cefotaxima o Ceftriaxona. Las cepas no susceptibles a penicilina tienen mayores cifras de resistencia a trimetoprim - sulfametoxazol, macrólidos y clindamicina.

La penicilina G sigue siendo el agente antimicrobiano de elección en pacientes con infecciones neumocócicas. La neumonía neumocócica no complicada responde a penicilina procaínica intramuscular 300 000 a 600 000 unidades 2 veces al día durante 7 a 10 días. Desgraciadamente, algunas cepas del neumococo están desarrollando resistencia a los antibióticos comúnmente utilizados para combatirlos. Esto significa que otros antibióticos deben ser usados. los serotipos más relacionados con resistencias a antimicrobianos han sido 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F y 23F.

Durante las últimas tres décadas, la aparición de cepas de neumococo con resistencia alta a penicilina, y más grave aún, la resistencia a cefalosporinas de tercera generación en casos de enfermedad invasora grave como meningitis y septicemia, han sido motivo de preocupación para muchos expertos. Esto ha llevado entre otros motivos, al incremento en el número de estudios clínicos controlados buscando nuevas terapias contra SPN, entre ellos antibióticos parenterales de amplio espectro, como las fluoroquinolonas. Más importante aún, la prevención de estos casos mediante la utilización de la vacuna conjugada contra neumococo en niños pequeños ha sido estudiada en poblaciones grandes. El incremento de la resistencia observado desde fines de la década del 80 en países europeos, luego extendida a casi todo el resto del mundo, equipara la situación epidemiológica en países latinoamericanos. (27)

Se han analizado factores de riesgo que se relacionan con la resistencia a penicilina. La neumonía como localización clínica y el serotipo 14 fueron factores de riesgo sobre los que es difícil realizar acciones de intervención. La edad menor de 2 años fue otro factor de riesgo modificable, teniendo en cuenta el beneficio que podría obtenerse con vacunas conjugadas efectivas para nuestra población.

En relación con el uso de penicilina o ampicilina en el tratamiento de las neumonías neumocócicas, estos antibióticos continúan siendo los esquemas empíricos iniciales electivos, independientemente de la severidad de la neumonía, de la presencia o no de derrame pleural y de la sensibilidad a esos antibióticos. Mientras la CIM a penicilina de los neumococos no supere los 4 µg/ml (situación vigente en los países que participan del

SIREVA), las neumonías podrían ser tratadas confiablemente con penicilina como esquema empírico inicial. (28). A pesar de esto, Cefotaxima y Ceftriaxona, continúan siendo los tratamientos de elección para las meningitis adquiridas en la comunidad en las que se sospeche etiología neumocócica. (1)

Métodos para valorar la susceptibilidad

Es importante someter a todos los microorganismos *S. pneumoniae* obtenidos de líquidos corporales normalmente estériles (como LCR, sangre, oído medio o líquido pleural o sinovial) a métodos para medir *in vitro* la susceptibilidad a antimicrobianos y conocer la concentración inhibitoria mínima (*minimum inhibitory concentration, MIC*) a la penicilina y la Cefotaxima o la Ceftriaxona sódica. El término no susceptible se ha definido de modo que incluya a gérmenes con resistencia intermedia y resistencia grande.

7.10 INMUNOPROFILAXIS:

Vacuna se introdujo a principios del siglo XX como un programa de prevención de neumonía neumocócica entre los mineros de oro y diamante de Sudáfrica pues las muertes por neumonía neumocócica amenazaban la economía. Hacia comienzos de los 70's se probó la primera vacuna polivalente de polisacárido para antigenicidad y eficacia posterior. Estas vacunas consistían en polisacáridos capsulares muy purificados de los serotipos más prevalentes de los Estados Unidos.

Prevención de las infecciones por neumococo

- Mejorar técnicas de higiene, lavarse las manos regularmente con agua y jabón. Esto ayuda a evitar la diseminación de la infección.
- Evite el polvo, humo del tabaco y otras sustancias que pueden interferir con la respiración y que hacen a los niños más propensos a enfermarse.

La vacuna contra el neumococo

La vacuna ofrece a los niños protección contra las infecciones causadas por el neumococo. Es más eficaz contra las enfermedades graves causadas por el neumococo, como la bacteremia, la meningitis y la neumonía. La vacuna puede ser eficaz para prevenir las

infecciones del oído y la sinusitis. La vacuna antineumocócica es muy segura y puede ser aplicada en un sitio separado, pero al mismo tiempo que otras vacunas.

La cápsula del neumococo es el blanco de la respuesta inmune y es la base para desarrollo de vacunas antineumocócicas. Las investigaciones para el desarrollo de vacunas neumocócicas se inicio a principios del siglo XX, época en que se desarrollaron algunas vacunas candidatas utilizando los polisacáridos del neumococo como antígeno. En los años cuarenta se realizaron ensayos clínicos controlados utilizando vacunas a base de polisacáridos capsulares de 2, 3, 4 y 6 serotipos que demostraron ser eficaces en la prevención de la neumonía neumocócica producida por los serotipos vacunales, lo que llevo a la comercialización de dos vacunas hexavalentes en los Estados Unidos de Norte América. En esa misma época, el uso de penicilina para el tratamiento de las neumonías y los excelentes resultados con la misma disminuyó el interés por estas vacunas, lo que hizo que fueran retiradas del mercado en los años 50. No fue sino hasta la década de los 70's en que se estimularon las investigaciones para obtener nuevas vacunas.

De las múltiples vacunas ensayadas, la industria ha desarrollado tres conjugados neumocócicos: 7-valente, 9-valente y 11-valente. El primero, constituido por siete serotipos de estreptococos, fue autorizado por la Administración Federal de Drogas (FDA) de Estados Unidos para ser utilizado en niños menores de 5 años. Los otros dos compuestos, 9 y 11-valentes, se encuentran en etapa de evaluación en distintos centros del mundo. Los datos del estudio SIREVA, mostraron una representatividad del 53,3% para los serotipos contenidos en la vacuna 7-valente, del 77,4% para la 9-valente y del 82,6% para la 11-valente. La representatividad de la vacuna 7-valente fue mayor en los menores de 2 años, debido a la menor frecuencia de los serotipos 1 y 5 en este grupo etario. Por último, cabe señalar que más del 90% de los serotipos resistentes a penicilina estuvieron representados en la vacuna heptavalente. (28)

La VNC produce un significativo efecto preventivo de la enfermedad neumocócica invasiva. Los resultados concernientes a la prevención de otitis o neumonía han sido menos impactantes; pero considerando la alta incidencia de estas enfermedades en lactantes,

incluso una vacuna con baja eficacia tiene un gran impacto en la salud infantil de los países en desarrollo e industrializados. (29)

La mayoría de los adultos sanos que se vacunan desarrollan protección contra la mayoría de estos tipos, o todos, dentro de las 2 ó 3 semanas de haberse vacunado. Las personas de edad muy avanzada, los niños menores de 2 años de edad y las personas con algunas enfermedades a largo plazo podrían no responder tan bien, o no responder en absoluto.

El estudio Heracles, estudio prospectivo a 3 años, multicéntrico (con la participación de 20 hospitales de la Comunidad de Madrid públicos y privados), en el que se incluyen todos los niños menores de 15 años con ENI que requieren ingreso hospitalario, realizó un primer análisis al cumplir un año de iniciado el estudio, el cual concluye que los serotipos 1 y 5 son los más frecuentes (22,1 y 21,5%, respectivamente, seguidos del 19A (14,1%), que ha incrementado notablemente su presencia, y el 7F (9,2%) y el 6A. En cuanto a la patología predominante, el serotipo 1 se asocia a derrame pleural y neumonía, mientras que el 19A y el 6A a meningitis. En Estados Unidos, donde inició la vacunación neumocócica heptavalente, se produjo en los años siguientes un aumento del serotipo 19A (300% en menores de 5 años). En un estudio realizado en Alemania en el que quisieron relacionar el serotipo con el riesgo de gravedad o evolución fatal, constataron que el más letal de los serotipos era el 7F (responsable del 14,8% de las muertes) seguido del 23F (8,3%) y 3 (8,3%), en cuanto a la producción de secuelas graves también el 7F fue el predominante (40,7%). (19)

Actualmente contamos con dos vacunas seguras y efectivas, la vacuna polisacárido 23 valente y la 7 valente conjugada. La vacuna polisacárido 23 valente esta compuesta por los 23 polisacáridos (serotipos) de *S. pneumoniae* más prevalentes causantes de infección neumocócica invasora. Estos 23 serotipos constituyen más del 90% de los neumococos aislados de infecciones invasoras graves. La vacuna 7 valente conjugada contiene 7 serotipos de neumococo conjugados con una proteína que es una variante no tóxica de la toxina diftérica llamada CRM. La vacuna 7 valente (PCV-7) demostró en los estudios clínicos ser inmunogénica, además demostró tener un efecto de inmunidad de rebaño, reduciendo

la incidencia de la enfermedad neumocócica invasora en poblaciones de personas que no recibieron directamente la vacuna. (30)

En los últimos 10 años han sucedido cambios importantes en cuanto a la enfermedad neumocócica invasiva en los países desarrollados. Con la generalización de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (31), se ha constatado la efectividad de la vacuna para disminuir la enfermedad invasiva por los serotipos incluidos en dicha vacuna, pero han surgido nuevos serotipos no incluidos y que han emergido con fuerza como productores de ENI. Afortunadamente, la carga de la enfermedad invasiva ahora provocada por los no vacunales en niños menores de cinco años es sensiblemente menor que la que provocaron los STV en la era prevacunal, y esta tendencia parece estable en el tiempo. Pero este proceso se ha seguido en paralelo por cambios similares en la colonización nasofaríngea por neumococos, muy frecuente en niños menores de cinco años, de manera que en la actualidad los STV han disminuido radicalmente en portadores sanos, y han sido sustituidos por no vacunales que terminan produciendo ENI. Este reemplazo de serotipos ha tenido también como consecuencia que las resistencias a antibióticos hayan descendido, ya que estas eran más prevalentes entre los STV. Recientemente se han comercializado dos nuevas vacunas conjugadas que amplían la protección a nuevos serotipos. (32)

En una campaña vacunal se espera que la carga global de enfermedad disminuya y, aunque se observen más casos de serotipos no vacunales, el conjunto de la enfermedad sea menor. Por ello, tras el “escaso éxito” de la vacuna heptavalente la industria farmacéutica ha preparado nuevas vacunas con más serotipos. Ha iniciado la distribución de una vacuna con 10 serotipos y otra con 13. Además de los serotipos presentes en la heptavalente, la vacuna 10-valente cubre los serotipos 1, 5 y 7F y la 13-valente, además de los citados 3, 6A y 19A. Los 3 primeros son los que han sido responsables del aumento de los derrames pleurales, neumonías y de evolución fatal de algunos de los casos, el 19A que incorpora la 13-valente se ha visto que ha aumentado considerablemente en bacteriemias en los últimos años. (19)

Muchos autores se muestran esperanzados con estas nuevas vacunas conjugadas. Pero, ¿es esta la solución?, ¿las vacunas 10-valente y 13-valente evitarán que otros serotipos ocupen

el lugar de los serotipos vacunales?, ¿estarán los niños más protegidos, en términos de salud pública, con la implantación de las nuevas vacunas? En la progresiva medicalización de la vida cotidiana, los aspectos preventivos de la enfermedad también pueden verse afectados. En ocasiones, se ponen en marcha programas preventivos insuficientes en evidencia científica o se instauran actividades con datos insuficientes de eficacia o seguridad. (33)

¿Puede ser la prevención de la enfermedad neumocócica un programa preventivo sin evidencia clínica suficiente? En México estamos preocupados por la protección individual de un niño frente a diversos serotipos de neumococo, aspecto que logran las vacunas conjugadas, así como la situación sanitaria del neumococo en su conjunto, aspecto este último sobre el que la vacuna conjugada no ha demostrado suficientemente su efectividad.

Vacuna anti-neumocócica no conjugada

En la actualidad existe una vacuna compuesta por los 23 polisacáridos (serotipos) de *Streptococcus pneumoniae* más prevalentes causantes de infección neumocócica invasora. Los 23 serotipos contenidos en esta vacuna constituyen más del 90% de los neumococos aislados de infecciones invasoras graves.

La inmunogenicidad de esta vacuna en adultos sanos se ha estimado en 80% con un incremento de anticuerpos que es 2 o más veces superior al del título basal y la mayoría de los anticuerpos persisten elevados durante 5 años o más. Por el contrario, el uso de esta vacuna en niños sanos suele inducir una respuesta inmune baja, la cual está condicionada por la edad del niño.

Los polisacáridos capsulares son antígenos T- independientes, por lo que no son inmunogénicos en los niños menores de 2 años y no confieren memoria inmunológica, por lo que la respuesta a esta vacuna en esta edad es mala.

Entre los 2 y los 5 años de edad la respuesta inmune a los polisacáridos es todavía escasa, aunque si se recomienda la vacunación con la vacuna neumocócica 23 valente de niños

mayores de 2 años con algún factor de riesgo. Solo a partir de los 8-10 años de edad, la vacunación con antígenos polisacáridos neumocócicos consigue inducir niveles de anticuerpos específicos comparables a los que se obtienen en la población adulta. Además, en niños la respuesta a los serotipos 19F y 23F es baja y a los serotipos 6A y 6B es prácticamente nula. Un inconveniente de esta vacuna es su incapacidad de inducir inmunidad de rebaño.

La efectividad de la vacuna 23 valente en la prevención de la enfermedad invasora se encuentra entre el 48-81% dependiendo del estudio analizado. (2) La vacuna 23 valente anti-neumocócica ha demostrado ser segura y ser bien tolerada.

El 50% de los pacientes vacunados pueden presentar efectos secundarios leves, como eritema, tumefacción e induración en el sitio de la vacunación y solo un 1% van a presentar reacciones locales graves. Aunque en los adultos la presencia de fiebre pos vacunación es rara, el 40% de los niños pueden presentar fiebre mayor de 39 °C en los primeras 72 horas pos vacunación; en casos excepcionales la fiebre puede ser mayor de 40 °C y puede acompañarse de cefalea, artralgias y mialgias.

Vacuna anti-neumocócica conjugada

En Latinoamérica tenemos poca experiencia con las vacunas conjugadas para *Streptococcus pneumoniae* a pesar de los estudios de distribución de serotipos causantes de enfermedad.

La VNC produce efecto preventivo de enfermedad neumocócica invasiva. Los resultados concernientes a la prevención de otitis o neumonía han sido menos impactantes; pero considerando la alta incidencia de estas enfermedades en lactantes, incluso una vacuna con baja eficacia tiene un gran impacto en la salud infantil de los países en desarrollo e industrializados. (29)

El sistema regional de vacunas (SIREVA) reportó la vigilancia desde 1993 hasta 1999 en los laboratorios nacionales de referencia de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Uruguay, enfocado a la monitorización de cepas capsulares y la susceptibilidad a penicilina

en enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* en menores de 6 años. En este estudio se obtuvieron en total 3.838 aislamientos de los cuales 78,2% fueron en menores de 2 años, 19,4% entre 3 y 5 años y sólo 1,9% para niños de 6 años. De todos estos un 45% de diagnósticos se hicieron en muestras de sangre, seguido por LCR, líquido pleural y articular. La forma de enfermedad invasora más frecuente fue neumonía, seguido por meningitis aguda bacteriana y sepsis (34).

Con respecto a los serotipos, fueron 54 los implicados, de los cuales 13 son los más frecuentemente encontrados: 1, 3, 4, 5, 6A/6B, 7F, 9N, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F. Es evidente entonces que los serotipos más frecuentemente aislados en Latinoamérica concuerdan en importancia con los presentes en la vacuna heptavalente con la excepción de los serotipos 5 y 1, presentes en las formulas conjugadas de 9 y 11 valencias, que para nuestros países son de importancia sobretodo en Argentina, Brasil, Chile y Uruguay (20).

En el 2000 se introdujo al mercado de los Estados Unidos de Norte América, la primera vacuna neumocócica conjugada, que a diferencia de la vacuna neumocócica polisacárida, es capaz de proporcionar respuesta inmune efectiva para la protección de niños menores de 2 años. La eficacia reportada para la vacuna conjugada heptavalente en los ensayos clínicos iniciales fue de un 97.4% contra la enfermedad neumocócica invasora producida por los serotipos incluidos en la vacuna (4, 9V, 14, 19F, 23F, 18C y 6B). En la actualidad diferentes entidades regulatorias, incluyendo la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), han autorizado la comercialización de la vacuna conjugada 10-valente, en la que, además de los serotipos descritos para la vacuna 7-valente, se incluyen los serotipos 1, 5 y 7F; de estos diez serotipos, ocho se encuentran conjugados con la proteína transportadora D, un elemento que se encuentra en la porción externa del *Haemophilus influenzae*. La otra nueva vacuna conjugada que está en fase de análisis por diferentes entidades regulatorias, incluyendo la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA) y la EMA, pero que ya fue aprobada en Chile, es la que contiene 13 serotipos: los diez de la vacuna 10-valente y los serotipos 3, 6A y 19A. En el caso de la vacuna 13-valente, todos los serotipos están conjugados con el transportador CRM197. Estas nuevas formulaciones pretenden ampliar la cobertura contra el *S. pneumoniae*, incluyendo serotipos frecuentes en

países en vías de desarrollo (serotipo 1 y 5) y serotipos emergentes luego de una década de la vacunación con la vacuna 7-valente, como son: 3, 6A, 17F y 19A. (35)

Las vacunas que conjugan polisacáridos con proteínas, que actúan como transportadores, estimulan la respuesta de los linfocitos T, los cuales al liberar citoquinas promueven la respuesta de la inmunoglobulina G (respuesta de memoria), aun en niños menores de 2 años de edad, época en que es más prevalente la enfermedad neumocócica invasora.

En la actualidad se dispone de una vacuna antineumocócica conjugada que contiene 7 serotipos de neumococo conjugados con una proteína que es una variante no tóxica de la toxina diftérica llamada CRM. La eficacia de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente en la erradicación de la colonización nasofaríngea por cepas incluidas en esa vacuna parece estar en relación directa con la capacidad de producir anticuerpos de tipo IgA e IgG antipolisacáridos en la mucosa bucal, hecho que, según se ha demostrado, se da principalmente tras la dosis de refuerzo. (36)

Además, existen dos vacunas conjugadas en desarrollo, una con 10 serotipos y otra con 13 serotipos. La cobertura hipotética de estas vacunas para América Latina se ha estimado en 58%, 76% y 80% para la 7, 10 y 13 valente, respectivamente.

Sabemos que la vacuna heptavalente se desarrolló según la vigilancia y los estudios para Estados Unidos en donde mostró una eficacia de casi 90%, similar a lo visto en Canadá y Europa, pero aún así es claro que esta fórmula sería eficaz contra los serotipos encontrados en los estudios Latinoamericanos con un cubrimiento de 70% de casos de enfermedad invasora, entendiendo además que la efectividad aumenta en la medida que se adhieren nuevos serotipos a la vacuna conjugada como es el caso de los serotipos 5 y 1 presentes en la formulación nonavalente que ampliaría considerablemente el cubrimiento en nuestros países por ser estos serotipos altamente prevalentes en Latinoamérica. (2)

La Academia Americana de Pediatría recomienda que todos los niños menores de 2 años de edad reciban la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente Prevenar®. La vacuna

debe aplicarse a los 2, 4, 6 y el refuerzo entre los 12 a 15 meses de edad. Si se inicia su aplicación después del año, sólo se aplica una dosis. También se les debe aplicar a los niños entre los 2 y los 5 años, en especial a los que tienen algún problema de salud que los hace estar en riesgo de adquirir el neumococo. Hay dos tipos de vacuna contra el neumococo, y algunos pacientes pueden requerir las dos vacunas.

Las vacunas contra el neumococo pueden aplicarse a los niños mayores de 5 años, aunque el riesgo de infecciones por neumococo disminuye después de esa edad.

La mayoría de los niños no presenta ningún efecto secundario con las vacunas contra el neumococo y si se presentan, por lo general, son leves y temporales. Los posibles efectos secundarios incluyen: hinchazón, enrojecimiento y dolor en el sitio de aplicación; fiebre de leve a moderada, irritabilidad. Estos síntomas pueden empezar dentro de las primeras 24 horas después de su aplicación y normalmente desaparecen dentro de 48 a 72 horas.

La vacuna 7 valente (PCV-7) demostró en los estudios clínicos ser inmunogénica. Después de tres dosis de la inmunización básica a los 2, 4 y 6 meses de edad, el 92-100% de los niños presentaron concentraciones iguales o mayores de 0.15ug/ml (nivel establecido como protector) y el 67-100% concentraciones iguales o mayores 1ug/ml. La buena inmunogenicidad de la vacuna PCV-7 se correlaciona con su excelente eficacia. En los estudios clínicos esta vacuna demostró ser altamente eficaz (97.4%) en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora causada por los serotipos vacunales, lo que permitió su comercialización en Estados Unidos de Norte América en el año 2000.

La efectividad de la vacuna PCV-7 también ha sido demostrada pos comercialización. De acuerdo a datos de los Centros de Control de Infecciones de los Estados Unidos de Norte América (CDC), la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva ha disminuido en un 98% por los serotipos vacunales y en un 77% por serotipos no vacunales.

Además, la vacuna demostró tener un efecto de inmunidad de rebaño muy importante reduciendo la incidencia de la enfermedad neumocócica invasora en poblaciones de

personas que no recibieron directamente la vacuna, incluyendo niños mayores de 5 años y adultos de todas las edades. Se ha estimado que por cada niño vacunado hay 2.1 personas más que se benefician por este efecto de rebaño atribuible a la disminución en la colonización a nivel de la orofaringe. Otro de los grandes beneficios de la vacuna PCV-7 ha sido la reducción en la resistencia a la penicilina, la cual ha disminuido a un 5% para el año 2003.

La seguridad de la vacuna 7 valente ha sido evaluada en los diferentes estudios clínicos efectuados antes de la comercialización. En todos la vacuna demostró ser bien tolerada. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las locales (dolor, eritema, tumefacción) y la fiebre.

Después de la introducción de la vacuna 7 valente se ha descrito un incremento en la incidencia de la enfermedad neumocócica invasora producida por serotipos no vacunales, principalmente del serotipo 19A que ha sido atribuido a varios factores.

Los niños que a menudo tienen infecciones de los oídos, infecciones de los senos nasales u otras enfermedades de las vías respiratorias superiores, pero que de lo contrario son sanos, no necesitan vacunarse con la PPSV porque no es efectiva contra esos problemas médicos.

Hay que constatar que los cambios que han sucedido tras la introducción de la vacuna conjugada entre los neumococos ahora responsables de enfermedad neumocócica invasiva se correlacionan con los portadores sanos de las mismas poblaciones, con la excepción de los serotipos mencionados antes como de mayor capacidad invasiva, que eran infrecuentes colonizadores en la era prevacunal, lo siguen siendo ahora. (38 – 39)

Pensamos que el empleo de vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VCN7V) debe ser determinado en base a las recomendaciones oficiales teniendo en cuenta la variabilidad epidemiológica de los serotipos y el impacto de la enfermedad en las distintas áreas geográficas. (15)

Parece importante concluir que es esencial mantener monitorizada la evolución de serotipos que colonizan la nasofaringe de los niños pequeños, ya que en esa distribución de serotipos encontraremos a los futuros productores de enfermedad neumocócica invasiva y conoceremos cómo evoluciona la adquisición de resistencias antibióticas y, en función de ello, podremos elaborar estrategias vacunales que incluyan los serotipos emergentes. No obstante, hay que tener en cuenta que ciertos serotipos y genotipos muestran una mayor predisposición a la enfermedad neumocócica invasiva, en relación con su escasa presencia en la nasofaringe (serotipos 14, 1, 5, 7F, 8, 38, 33F, y clones del 18C), y van a estar porcentualmente en escasa cantidad respecto a otras cepas de menos *invasividad*. Por ello, aun a pesar de su escasa presencia en la nasofaringe, los serotipos 1, 5, y 7F han sido incluidos en las nuevas vacunas deca- y tridecavalente.

Ha quedado demostrado que la vacuna PCV-7 ha evitado gran cantidad de Enfermedad neumocócica invasiva por serotipos vacunables, pero si hemos de sustituirla ahora por una de mayor número de serotipos es indudable que ha sido por el repunte de nuevos serotipos por el llamado fenómeno “de reemplazo”. En el haber de la vacuna heptavalente están no solo todas las enfermedades neumocócicas invasivas por serotipos vacunables evitadas desde la introducción de la vacuna, sino también las no invasivas evitadas, pero que al ser mucho más frecuentes que las invasivas suponen una carga de enfermedad evitada muy considerable. Pero, al disminuir las probabilidades de enfermedad invasiva de los que la vacuna protege, la heptavalente pierde efectividad y deja de ser coste-efectiva. (40 - 41)

Composición. Las vacunas neumocócicas conjugadas utilizan antígenos polisacáridos que luego son conjugados a una proteína transportadora. La PCV7 es una solución estéril que contiene siete polisacáridos capsulares purificados del *S. pneumoniae*, cada uno acoplado directamente a la proteína transportadora CRM197 mediante aminación reducida. La proteína CRM197 es una variante no tóxica de la toxina diftérica aislada de cultivos de *Corynebacterium diphtheriae*, obtenidos en medios enriquecidos con aminoácidos y extracto de levadura. Cada dosis contiene 2µg de polisacáridos de los serotipos 4, 9V, 14, 19F y 23F; 2µg de oligosacárido del 18C; 4µg de polisacárido 6B; 20µg de CRM197 y 0.125mg de fosfato de aluminio como adyuvante. (42)

En enero de 2009, el Comité de Medicamentos para Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos otorgó el visto bueno para comercializar en la Unión Europea la vacuna 10-valente llamada Synflorix®, la vacuna ha sido autorizada por más de 40 países, para la prevención de enfermedades invasoras y en mucosas causadas por 10 serotipos de *S. pneumoniae* incluidos en la vacuna, en niños de 6 meses a 2 años de edad y, además, en algunos países (Chile, Argentina, México) la vacuna ha sido aprobada para la prevención de episodios de otitis media por *H. influenzae* no tipificable. Las sustancias activas en la vacuna incluyen los serotipos polisacáridos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F del *S. pneumoniae*. Ocho serotipos están conjugados a la proteína transportadora D derivada del *Haemophilus influenzae* no tipificable, mientras que los serotipos 18C y 19F, a las proteínas acarreadoras de toxoide tetánico y diftérico. (43)

La vacuna 13-valente del laboratorio Pfizer es la próxima formulación con potencial aprobación por la FDA y la EMEA. Se considera como una variante extendida de la PCV7, pues conjuga a la proteína transportadora CRM197 todos los serotipos contenidos en la PCV7 y 6 serotipos adicionales: 1, 5, 7F, 3, 6A y 19A. Existen otras vacunas neumocócicas conjugadas en fases de desarrollo o en proceso de evaluación por las diferentes entidades reguladoras sanitarias.

Inmunogenicidad. Además de obtener una respuesta inmune dependiente de células T, las vacunas conjugadas confieren al sujeto inmunidad de la mucosa con niveles de IgA detectables en la saliva de los niños y lactantes, e inmunidad sistémica con niveles cuantificables de IgG en suero. La cantidad de anticuerpos necesarios para prevenir el estado portador o la enfermedad neumocócica es desconocida. Además de la determinación de la cantidad total de anticuerpos, se deberían obtener sus niveles de actividad opsonofagocítica (OPA). Se ha establecido que títulos mayores de 8 confieren protección.

Un panel de expertos de la Organización Mundial de la Salud basados en estudios realizados en Estados Unidos y Sudáfrica, determinó que la concentración mínima de anticuerpos para

serotipos analizados debería ser mayor a 0.35 µg/mL para producir una inmunogenicidad efectiva. (44)

Seguridad. Los datos provenientes de estudios de eficacia fase III con las vacunas PCV7, PCV10 y PCV13, han demostrado cómo las tres formulaciones son seguras. Cuando la PCV7 es administrada únicamente los síntomas comunes fueron temperatura mayor a 38oC en un 0.8% -46.9%, somnolencia en el 13% - 52%, irritabilidad en el 18.3% - 60% y anorexia en el 24.3%, luego de 3 a 7 días postvacunación. No se determinaron diferencias significativas en el perfil general de reactogenicidad entre la PCV10 y PCV7, con una incidencia e intensidad similares. Los eventos adversos sistémicos reportados refieren somnolencia en el 39% - 61%, irritabilidad en el 46% - 82%, anorexia en el 24%-44%, y fiebre >38oC en el 33%-61% de los sujetos. Los efectos locales detectados con mayor frecuencia fueron: dolor en el sitio de inyección en el 28.7% de los casos, eritema en el 37.6%, e induración en 29.1% de los casos. Evaluaciones comparativas de la administración de tres dosis de la vacuna 13-valente o la 7-valente, en conjunto con vacunas usuales de inmunización infantil, mostraron que PCV13 es bien tolerada y muestra perfiles de reactogenicidad similares a la PCV7.

Eficacia y efectividad. PCV7 aporta protección contra neumonías, otitis media, meningitis y otras manifestaciones invasoras del neumococo.

Dosis y administración. La vacuna PCV7 está recomendada para su uso en niños con edades mayores o iguales a 6 semanas y hasta los 5-9 años, mientras que la PCV10 en niños entre los 6 meses y los 2 años de edad. Cada dosis consta de 0.5mL, que se administran intramuscularmente.

En caso de que el niño se encuentre con algún padecimiento de moderado a severo, la inmunización puede posponerse hasta que se recupere, sin embargo, las enfermedades leves como infecciones respiratorias superiores con poca fiebre o sin ella, no son contraindicaciones para la vacunación.

Es preciso recalcar que las vacunas neumocócicas conjugadas que contienen toxoide diftérico como proteína transportadora, no se deben considerar como agentes inmunizantes contra la difteria. Se recomienda aplicar tres dosis de la vacuna 10-valente a los infantes de 6 semanas a 6 meses de edad, con un intervalo mínimo de un mes, y una dosis de refuerzo preferiblemente entre los 12 y 15 meses de edad. Niños con edades entre los 7 y los 11 meses, que no han sido vacunados previamente, deberán seguir un esquema de dos dosis separadas por al menos un periodo de un mes; se recomienda una dosis de refuerzo al segundo año de vida. Niños con edades entre los 12 - 23 meses, sin vacunación previa contra el neumococo, deberán seguir un esquema de dos dosis aplicadas con un intervalo de al menos 2 meses. (45)

Vacunación con Prevenar 13, tras el reemplazo de serotipos

En febrero del 2010 la ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) emitió recomendaciones para la aplicación de una nueva vacuna 13-valente (Prevenar 13). La Prevenar 13 contiene los 7 serotipos contenidos en la Prevenar 7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, y 23F) y seis serotipos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F, y 19A).

En México predominan los serotipos 23F, 19F y 6A juntos alcanzan un aproximado del 40% de todas las enfermedades invasivas por neumococo. La Prevenar 7 confiere una protección aproximada del 60% contra los serotipos aislados de enfermedades invasivas por neumococo. La Prevenar 10 aumentará esta protección a un 65-70% y la Prevenar 13 supone una protección del 84% para la población infantil de México.

8. METODOLOGIA

8.1 Diseño de estudio

El presente trabajo de estudio se trata de un estudio Descriptivo, Abierto, Observacional, Prospectivo, Transversal. Se trata de un estudio prospectivo basado en vigilancia activa, en el que se incluye a todos los pacientes menores de 16 años admitidos en HGT por enfermedad neumocócica invasiva confirmada por cultivo positivo en sangre, LCR, Líquido pleural y/o mastoides.

8.2 Universo, lugar y tiempo

Universo de Estudio

Todo paciente que ingrese al servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital General de Tijuana en el periodo comprendido entre enero 2011 y enero 2012.

Unidad Última de muestreo

Pacientes que lleguen a Urgencias Pediátricas del Hospital General de Tijuana con cuadro clínico sugestivo de un padecimiento infeccioso causado por *Streptococcus pneumoniae* o de enfermedad neumocócica invasiva en el periodo comprendido entre enero del 2011 y enero del 2012.

8.3 Tamaño de la muestra

En nuestro estudio nuestra muestra no puede ser definida pues depende del número de pacientes que ingresen al servicio de Urgencias pediátricas del Hospital General de Tijuana y cuyos cultivos de en sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural y/o mastoides resulten positivos para *S. pneumoniae*.

Muestreo

Muestra probabilística de tipo muestreo aleatorio por conglomerados (cada conglomerado será el número de pacientes pediátricos que acudan al servicio de urgencias pediátricas con cuadro clínico sugestivo de enfermedad de etiología infecciosa por *S. pneumoniae*).

Características de los sujetos

Pacientes menores de 16 años admitidos en HGT por enfermedad neumocócica invasiva confirmada por cultivo positivo en sangre, LCR, Líquido pleural y/o mastoides durante el periodo comprendido entre enero 2011 a enero 2012 (estudio prospectivo 2005 - 2012).

8.4 Criterios de inclusión

Pacientes con edades entre 30 días de vida y 15 años con 11 meses, ambos sexos.

Cuadro clínico sugestivo de padecimiento de origen infeccioso.

Aislamiento de *S. pneumoniae* en cultivos realizados a secreciones corporales.

Criterios de exclusión:

Pacientes con cultivos negativos en sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural y/o mastoides.

Pacientes con cultivos positivos para bacterias diferentes a *S pneumoniae*.

Pacientes pediátricas embarazadas.

Pacientes pediátricos con vida sexual activa, casados, con tatuajes o piercings, o usuarios de drogas lícitas o ilícitas.

Pacientes que pertenezcan al grupo etario considerado como pacientes recién nacidos.

Pacientes con cuadro clínico sugestivo y aislamiento de *S. pneumoniae* sin embargo cuya infección sea resultado de una sepsis nosocomial.

Criterios de eliminación

Pacientes en los que se realice traslado a otra unidad o institución desde el Hospital General de Tijuana.

Pacientes con expedientes clínicos incompletos.

Pacientes que decidan Alta Voluntaria.

8.5 Operacionalización

VARIABLES:

Variable dependiente: Prevalencia de enfermedad neumocócica invasiva.

Variable independiente: Esquema de vacunación contra neumococo. Convivencia con personas con cuadro clínico similar. Estado de inmunosupresión o inmunodeficiencia.

Variables contextuales: Sexo, Edad, Estado socioeconómico.

8.6 Sistema de registro de información

Estandarización de los métodos de Medición

Nuestro estudio se trata de una investigación prospectiva que se ha desarrollado de forma estadificada con intervenciones anuales, sin embargo el tiempo total de investigación abarca los años comprendidos desde el año 2005 hasta el año 2013. Durante el tiempo mencionado mantendremos vigilancia activa para la detección de infección neumocócica en los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre el mes de edad hasta los 16 años, usuarios de Hospital General de Tijuana. Los casos reportados son un avance de 8 años desde el 1ro de octubre del 2005 al 30 de enero del 2012. Posterior a la identificación de un cuadro clínico sospechoso para enfermedad neumocócica se valorara con escala nominal la presencia o ausencia de la misma, Se tomaron aproximadamente 8 cultivos de manera semanal de pacientes pediátricos con fiebre de origen desconocido, meningitis, empiema y mastoiditis, realizándose identificación de serotipos por reacción de Quellung, utilizando un antisuero específico obtenido del Statens Serum Institute (Copenhague, Dinamarca). Solo la información de pacientes que resulten con aislamiento confirmatorio positivo en los cultivos provenientes de fluidos y secreciones de sitios estériles (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, y material purulento de mastoides, obtenido quirúrgicamente) se incluyeron para análisis estadístico durante el periodo de estudio. No se investigo la susceptibilidad antimicrobiana de los microorganismos aislados en la mayoría de los casos. Aplicando un cuestionario a los pacientes, familiares y/o expediente que recaba datos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos del padecimiento de cada uno entre ellos, la presencia de esquema completo de vacunación contra neumococo, la presencia o ausencia de inmunodeficiencias o inmunosupresión, convivencia con personas enfermas mesurable al igual que las variantes previas en escala nominal positiva o negativa. Para el análisis tanto descriptivo como comparativo se utilizó el programa estadístico Vassar – Stat. Se realizo análisis de las características clínicas y demográficas de cada paciente con enfermedad neumocócica invasiva confirmada, posteriormente se realizo

comparaciones de las variables y sus proporciones seguidas por análisis de Chi cuadrada y prueba Z. Una diferencia de $P < 0.05$ fue considerada como estadísticamente significativo.

8.7 Procedimiento de la investigación

Procedimientos de captación de la información y hoja de captura de datos.

Para la recolección de datos se utilizará un cuestionario aplicado a el paciente, familiares y/o expediente de cada paciente incluido en el estudio, que resulte positivo para enfermedad neumocócica invasiva con cultivos positivo para *S pneumoniae* en sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural y/o mastoides, mismo que será aplicado por los investigadores, la doctora Verónica Santillán Briceño y/o el doctor Enrique Chacón Cruz. Dicho cuestionario cuestiona de forma desglosada la presencia de factores clínicos, epidemiológicos y microbiológicos presentes en dichos pacientes que los hacen representativos de la población Tijuanaense analizada.

Así mismo se realizara un vaciado de los datos obtenidos mediante una hoja de cálculo en el programa Microsoft Excel, para lograr contemplar las variables analizadas, los parámetros de medición y el resultado obtenido en la investigación para cada una de las variables. En el apartado de anexos encontraran una copia del cuestionario aplicado, Anexo Numero 12.

Métodos estadísticos

Se realizara un vaciado de los datos obtenidos mediante un hoja de cálculo en el programa Microsoft Excel, para obtener media y mediana de la edad de los pacientes, para análisis tanto descriptivo como comparativo utilizaremos el programa estadístico Vassar – Stat.

Cronograma de actividades.

La investigación se desarrollará en forma paulatina, como todo proyecto de investigación, el primer punto se desarrollo durante el año 2010, al crear el protocolo de investigación tras formular la pregunta de investigación, posteriormente iniciamos con la recolección de información necesaria para el desarrollo de la misma que incluía la recolección de bibliografía, tanto escrita como virtual, así mismo la búsqueda de artículos de revisión que

incluyeran a nuestro agente etiológico, o a la enfermedad neumocócica como motor de investigación, posteriormente iniciar con el dominio del tema y resumir de forma adecuada los aspectos de relevancia a puntualizar del mismo, desde el 1ro de enero del 2011 al 1ro de enero del 2012 se practicaron los cuestionarios a los pacientes incluidos en el estudio, además durante el tiempo comprendido durante enero 2011 a marzo 2012 se inicio la estructuración del trabajo de investigación para elaboración del escrito final. El análisis de los resultados se realizara a partir de la fecha de culminación de recolección de datos y se complementara de forma progresiva.

En el apartado de Anexos, contamos con la representación grafica del cronograma empleado como guía para la elaboración del protocolo de investigación. Revisar el Anexo No. 16 para la visualización del Diagrama de Gant.

9. ASPECTOS ETICOS.

Consentimiento informado

El presente estudio no se contrapone con los lineamientos que en materia de investigación y cuestiones éticas se encuentran aceptadas en las normas establecidas en la declaración de Helsinki (1964), revisadas en Tokio en 1975, en Venecia en 1983 y Hong Kong en 1989, así como al artículo 13 de la Ley General de Salud en México. En cuanto a consentimiento informado, no se requiere consentimiento informado.

Para la realización de la investigación aseguramos el cumplimiento de las normas Éticas y legales impuestas por la sociedad, para la elaboración de protocolos de investigación y la aplicación del mismo; respetándose la libertad de los individuos para elegir participar o no en nuestra investigación, así como la garantía de sus derechos humanos, durante el proceder del equipo de trabajo.

Aseguramos la confidencialidad y anonimato de los datos obtenidos, expresándolos en valores numéricos; ya que los resultados obtenidos nos serán útiles para crear estadística sobre aspectos clínicos, epidemiológicos y biológicos de los pacientes positivos para enfermedad neumocócica invasiva, sabemos que es necesario que los encargados de la

obtención, manejo, análisis e interpretación de resultados sean personas competentes, con pleno conocimiento de las normas éticas que aseguren que el proceder de la investigación sea el adecuado para lograr los objetivos planteados.

10.ORGANIZACIÓN

Recursos Humanos:

Verónica Santillán Briceño, encuestador, investigador, redactor, editor.

Doctor Enrique Chacón Cruz, Asesor metodológico, Investigador, analista de datos, financiador. Consultar el Anexo No. 14 para la visualización del organigrama del equipo investigador.

Recursos materiales:

Para llevar a cabo la presente investigación requeriremos contar con algunos recursos materiales que complementaran y facilitarán el trabajo de los investigadores, los cuales se detallan en el Anexo No. 15, para cuya obtención requerimos una cantidad aún incierta de dinero, calculada en aproximadamente \$ 350, 571.00 ya que en gran parte de la investigación nos apoyaremos en los recursos provistos por Hospital General de Tijuana, así mismo solicitaremos patrocinio de laboratorios clínicos y farmacéuticos.

Financiamiento:

El presente estudio se realizara con los recursos materiales provistos en gran parte por Hospital General de Tijuana y lo complementaremos solicitando patrocinio por compañías farmacéuticas y laboratorios clínicos.

Límite en tiempo de la investigación:

Del 1 de enero del 2011 al 1 de marzo del 2012. Revisar anexo No. 16 para consultar el Gráfico de Gant.

11. RESULTADOS DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Durante el periodo de estudio (2005 - 2013), se han analizado los casos de 154 pacientes con sospecha de meningitis, empiema, mastoiditis y/o sepsis clínica con purpura. 44 pacientes (28.5%) presentaron sepsis confirmada por cultivo, causada por enfermedad neumocócica diseminada. La edad promedio de presentación y admisión hospitalaria fue a los 61.6 meses de edad (con un rango de edad entre los 2 días de vida y los 15 años), el 38.6% de los pacientes correspondía los pacientes menores de 2 años, y el 61.4% a los menores de 5 años. En el estudio se incluyeron 26 pacientes de sexo masculino (equivalentes al 59%) y 18 de sexo femenino (equivalentes al 41%). El diagnóstico clínico de ingreso en los pacientes fue de empiema pleural (n = 20), meningitis bacteriana (n = 12), otomastoiditis (n = 9) y bacteriemias asociadas con meningitis y/o empiema pleural (n = 4), encontrándose bacteriemia asociada a OMA bilateral (n = 1). De 20 casos con empiema pleural solo en 10 pacientes no fue posible obtener aislamiento, pero *S. pneumoniae* causó el 100% de los casos confirmados a través de cultivo (n = 13), al igual como etiología causal del 100% de las mastoiditis confirmadas mediante cultivo. De 55 cultivos realizados de líquido cefalorraquídeo, 38 resultaron positivos, (10 para *S. pneumoniae*, 25 para *N. meningitidis*, y 2 para *S. agalactiae*). Estos resultados confirman a *S. pneumoniae* como la segunda etiología predominante como causa de meningitis bacteriana confirmada por cultivo durante nuestro estudio. La mortalidad global se situó en el 11.4% (2 casos por meningitis), con una tasa de mortalidad de 4.6/100 000 habitantes en los menores de 16 años y una tasa de letalidad de 9.02/100 000 en los menores de 5 años. El promedio de días de estancia intrahospitalaria se mantuvo alrededor de 17.9 días (promedio de entre 1 a 90 días), finalmente 61.5% de los empiemas de etiología neumocócica requirieron decorticación pleural para su completa resolución.

Del año 2005 al 2006 durante el periodo previo al inicio de la vacunación global con PCV-7 en el estado de Baja California, México, 66.6% de todas las infecciones neumocócicas fueron causadas por serotipos incluidos en la vacuna PCV-7, con un decremento progresivo, mostrando finalmente un remplazo total por serotipos no incluidos en la vacuna PCV-7, todo ello durante el periodo comprendido entre el 2008 al 2009. De agosto a septiembre del

2007, 54% de las enfermedades neumocócicas invasivas fueron causadas por serotipos incluidos en la vacuna PCV-7, seguidas por un 23% correspondiente a los serotipos no incluidos en PCV-7 y un 13% de las etiologías persistían desconocidas. En contraste, posterior a la introducción de la vacuna solo 5.6% de los casos fueron causados por serotipos incluidos en PCV-7 ($p < 0.001$). De los serotipos no incluidos en la vacuna PCV-7, que surgieron posterior al inicio de la vacunación, 46.6% correspondían al 19A y 33.3%, fueron causados por 7F. No hubo evidencia estadísticamente significativa relacionada con el uso de antibióticos previos a la hospitalización antes y después de la implementación de la vacuna PCV-7 (69.2% versus 73.3% respectivamente, $p = NS$).

12. CONCLUSIONES

La presente investigación muestra de forma prospectiva el remplazo de serotipos en la enfermedad neumocócica invasiva antes y después de la introducción de la vacuna PCV-7 y las posibles complicaciones que dicha situación acarrea para los pobladores de las diferentes áreas con mayor incidencia de la enfermedad, así como las posibles soluciones a dicho problema.

La información se base en un sistema de vigilancia activa contra enfermedades invasivas bacterianas implementada en el Hospital General de Tijuana desde octubre del 2005. El reemplazo de serotipos es evidente, aun cuando no se realice identificación de serotipos en el 13% de los aislamientos durante la época anterior a la vacunación con PCV-7.

Sin embargo la enfermedad neumocócica invasiva en México no es una enfermedad de notificación inmediata, lo que nos hace perder las dimensiones del problema al no contar con un adecuado registro de incidencias de la patología, en nuestro Hospital existe un sistema de registro con vigilancia activa para detección, monitoreo y seguimiento de padecimientos causados por *S. pneumoniae* que nos permite visualizar las características y evolución de dichos padecimientos para poder proponer estrategias de acción en contra de la progresión de tal padecimiento. El estudio de incidencias en investigaciones anteriores

han documentado de forma adecuada que la mayoría de los serotipos involucrados en la enfermedad neumocócica invasiva formaban parte de los serotipos incluidos en la vacuna.

México es el 1er país en Latinoamérica que introdujo la vacuna PCV-7 como parte del esquema universal de vacunación. Hay muchos estudios que muestran el remplazo de serotipos tras la introducción de PCV-7 en Estados Unidos, el serotipo 19A ha causado gran preocupación debido a su virulencia y altos índices de resistencia antimicrobiana a penicilina y cefalosporinas de 3ra generación.

Nuestro estudio presenta 3 limitantes: 1. No se incluyo la susceptibilidad antimicrobiana de los serotipos, 2. El índice exacto de vacunación en Tijuana con PCV-7 permanece incierto, aunque su cobertura se estime en un rango de 36% a 40%. 3. El número de aislamientos aun es bajo. Los casos aislados en el estudio, provienen solo de la población perteneciente a Hospital General de Tijuana. Nuestra información muestra a *S. pneumoniae* como la etiología principal de empiema pleural y mastoiditis y la segunda causa de meningitis bacteriana, los serotipos 19A y 7F se presentaron predominantemente tras la implementación de la vacuna PCV-7 en el área.

Aun se requieren nuevos estudios en México y Latinoamérica que prueben la sustitución de serogrupos en la etiológica de enfermedad neumocócica invasiva ya que la sustitución en un fenómeno global. En regiones donde PCV-7 se ha implementado, cuyo reinicio de aplicación de diferentes estrategias de vacunación como son el uso de nuevas vacunas conjugadas, con mayor numero de serotipos incluidos, especialmente 19^a y 7F.

Ya que el resurgimiento de nuevos serotipos, tras la vacunacion con PCV7 ocasiono el reemplazo de serotipos, incluyendo ahora como principal etiologia de enfermedad neumococcica invasiva, a aquellos serotipos no presentes en la PCV7, pero que se ecuentran cubiertos en la vacuna 13 valente, por tal motivo sugerimos que la vacunacion con Prevenar 13 cubririrá las nuevas necesidades de cobertura ante los diversos serotipos causales que hoy en dia se despuntan como principales agentes etiologicos de enfermedad neumococcica invasiva.

13. BIBLIOGRAFIA

- COID (Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Estadounidense de Pediatría). El libro Rojo de Pediatría. 26 edición. Estados Unidos; Editorial Panamericana; 2004: 502 – 512.
- Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas: Principios y. Práctica. Cuarta Edición. España: Editorial Panamericana; 1997; vol 1: 1625- 1637.
- Nelson Essentials of Pediatrics, Kliegman, Robert M. Behrman, Richard E. Jenson, Hal B. Stanton, Bonita. 18 edición. Estados Unidos; Editorial Saunders; 2007: Páginas: 1409.
- Urgencias en Pediatría. Hospital Infantil de México. 6ta edición. México, McGraw Hill; 2011: 387 – 394.

Artículos Bibliográficos:

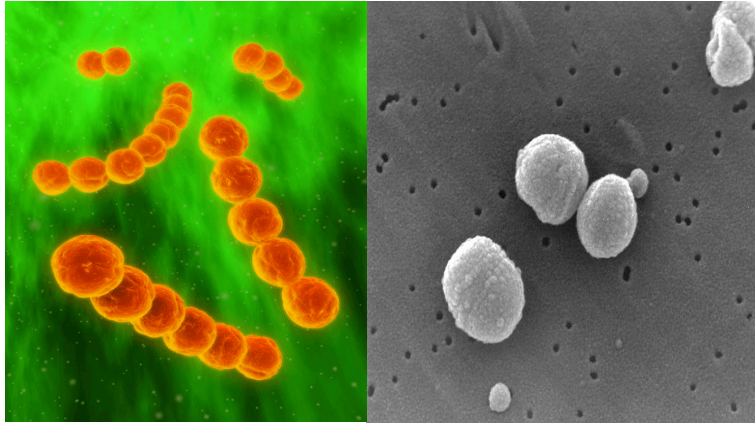
- (1) Grenon Sandra L. *et al.*: Vigilancia de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a β -lactámicos en Misiones Rev. Cienc. Tecnol. Año 12 / No 12a / 2010
- (2) Acta pediátrica costarricense. Volumen 20, número 2, 2008.
- (3) Brueggemann AB, Peto TE, Crook DW, Butler JC, Kristinsson KG, Spratt BG. Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* in children. J Infect Dis. 2004;190:1203-11.
- (4) Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. Lancet Infect Dis. 2004;4:144-54.
- (5) Solórzano Santos F y col. Serotipos prevalentes de *Streptococcus pneumoniae* colonizadores de nasofaringe, en niños del Distrito Federal. *Salud pública de México. vol.47, no.4, julio-agosto de 2005: 276 - 281*
- (6) **Fenoll A. Tendencias temporales de los serotipos neumocócicos en España: 1979-2008. En: Nuevos Restos y Lecciones Aprendidas. II Reunión de Expertos en Vacunación Antineumocócica Conjugada. Abril 2009. Madrid: Wyeth Vaccines; 2009.p.3.
- (7) Feikin DR, Klugman KP. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. Clin Infect Dis. 2002;35:547-55.
- (8) World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2007;82:93-104.
- (9) **Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. Lancet. 2001;357:950-2.
- (10) **Jefferson T, Ferroni E, Curtale F, Rossi PG, Borgia P. *Streptococcus pneumoniae* in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old. Lancet Infect Dis. 2006;6:405-10.
- (11) Ruvinsky Raul. Epidemiología de las infecciones invasoras por *Streptococcus pneumoniae* en la Argentina: Un sistema de vigilancia, 1993-2004. Rev Hosp Niños BAires - Volumen 47 - No 214, pp. 222 – 232.
- (12) Berruezo F, Bottiglieri M, Comisso R, Tosoroni D, Yudowski S, Amieva C, Casellas J. Distribución de serotipos y sensibilidad a los antimicrobianos de *Streptococcus pneumoniae* aislados en infecciones no invasivas de niños menores a seis años de la ciudad de Córdoba, Argentina. Rev Panam Infectol 2009;11(4):33-37.
- (13) **Fenoll A, Jiménez MJ, Vicioso MD. Trends of the ten most prevalent pneumococcal serotype among invasive isolates from children in the last 12 years in Spain. Presented at: 6th Annual Meeting of the World Society for Pediatric Infectious Diseases WSPID. Buenos Aires, Argentina, 18-22 November 2009 (Abstract 262).
- (14) Martínez I. Portadores asintomáticos de *Streptococcus pneumoniae* en niños de un círculo infantil de ciudad de La Habana. Contacto quimico.com
- (15) Santana M, Aguiar I, Todorovic S, Poch J, Quintana P. Meningitis y sepsis neumocócica: nuestra casuística. X Reunión Anual De La Sociedad Española De Urgencias De Pediatría. Barcelona, 21-23 abril 2005.
- (16) Perez Trallero, E., J. M. Marimon, A. Gonzalez, C. Garcia-Rey, and L. Aguilar. 2003. Genetic relatedness of recently collected Spanish respiratory tract *Streptococcus pneumoniae* isolates with reduced susceptibility to amoxicillin. Antimicrob. Agents Chemother. 47:3637-3639.
- (17) Gómez Barreto D, Calderón James E, Rodríguez RS, Espinosa de los Monteros LE, Juárez M. Características clínico-microbiológicas de la meningitis por *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina. Salud Publica Mex 1999;41:397-404.

- (18) Molinos Norniella C, C. Pérez Méndez. Neumonía complicada. Derrame paraneumónico y empiema. Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León. Vol. 46 Supl.1, 2006.
- (19) Gorrotxategi Gorrotxategi PJ, Iturrioz Mata A. Vacuna conjugada contra el neumococo. ¿Es una prevención universal adecuada de la enfermedad neumocócica?. Rev Pediatr Aten Primaria. 2010;12:443-55.
- (20) Vesga Juan F. y cols.: Desarrollo, impacto y eficacia de la vacuna conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* en América Latina. Rev.chil.pediatr. v. 77 n.4 Santiago ago. 2006; 341 - 349
- (21) Laval CB, de Andrade AL, Pimenta FC, de Andrade JG, de Oliveira RM, Silva SA et al. Serotypes of carriage and invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Brazilian children in the era of pneumococcal vaccines. Clin Microbiol Infect. 2006; 12:50-5.
- (22) Sandgren A, Sjöstrom K, Olsson-Liljequist B, Christensson B, Samuelsson A, Kronvall G et al. Effect of clonal and serotype-specific properties on the invasive capacity of *Streptococcus pneumoniae*. J Infect Dis. 2004;189:785-96.
- (23) Sjöström K, Spindler C, Ortvist A, Kalin M, Sandgren A, Kuhlmann-Berezon S et al. Clonal and capsular type decides whether pneumococci will act as a primary or opportunistic pathogen. Clin Infect Dis. 2005;42:451-9.
- (24) Prado S. et al. Endocarditis por *Streptococcus pneumoniae* niños. Rev Chil Infect 2005; 22 (4): 361-367.
- (25) Sánchez Granados J. M. et al. Artritis séptica por *Streptococcus pneumoniae*. ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA. VOL. 56, No 3, 2002.
- (26) Fàbregas Martori A et al. Enfermedad neumocócica invasiva y síndrome hemolítico urémico. An Pediatr (Barc). 2008;68(3):269-72
- (27) Ulloa Gutiérrez Rolando et al. Neumonía por *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y cefalosporinas de tercera generación: reporte del primer caso en el HNN. Acta pediátr. Costarric. 2001, vol.15, n.2, pp. 53-56.
- (28) Ruvinsky Raúl, Angela Gentile, Mabel Regueira y colaboradores. Infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*: estudio epidemiológico e importancia del desarrollo de un sistema de vigilancia. Arch Pediatr Urug 2004; 75(1): 91-103.
- (29) Pavia M, Bianco A, Nobile CGA, Marinelli P and Angelillo IF. Efficacy of Pneumococcal Vaccination in Children Younger Than 24 Months: A Meta-Analysis. Pediatrics. 2009;123:e1103-10.
- (30) Abdelnour Arturo. Vacunación contra neumococo. Acta pediátr costarric. Volumen 20, número 2, 2008. Asociación Costarricense de Pediatría. ISSN 1409-0090/2009/20/2/77-79.
- (31) Sanders Elizabeth, Spijkerman J, van Gils EJM, Veenhoven RH, Hak E, Yzerman EPF, van der Ende A, et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* 3 years after start of vaccination program, the Netherlands Emerg Infect Dis Vol. 17, No. 4, April 2011. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1704101115>
- (32) García Vera C. Estado de portador de neumococo en niños y su relación con la enfermedad invasiva. ¿Qué ha cambiado tras la introducción de la vacuna conjugada?. Rev Pediatr Aten Primaria. 2010;12:457-82.
- (33) Morell Sixto ME, Martínez González C, Quintana Gómez JL. Disease mongering, el lucrativo negocio de la promoción de enfermedades. Rev Pediatr Aten Primaria. 2009;11:491-512.
- (34) DiFabio J, Castañeda E, Agudelo C, et al and PAHO SIREVA-VIGIA study Group: Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva Vigia Group, 1993 to 1999. Pediatr Infect Dis J 2001; 20 (10): 959-67.
- (35) Chan-Acón W et al. Vacunas neumocócicas conjugadas. Acta méd. costarric. Vol52{3}, julio-setiembre 2010.
- (36) **Nurkka A, Ahman H, Korkeila M, Jantti V, Kayhty H, Eskola J. Serum and salivary anti-capsular antibodies in infants and children immunized with the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J. 2001;20:25-33.
- (37) Huang SS, Platt R, Rifas-Shiman SL, Pelton SI, Goldmann D, Finkelstein JA. Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004. Pediatrics. 2005;116:e408-13.
- (38) Kellner JD, Scheifele D, Vanderkooi OG, Macdonald J, Church DL, Tyrrell GJ. Effects of routine infant vaccination with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* in children in Calgary, Canada. Pediatr Infect Dis J. 2008;27:526-32.
- (39) Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. JAMA. 2007;297:1784-92.

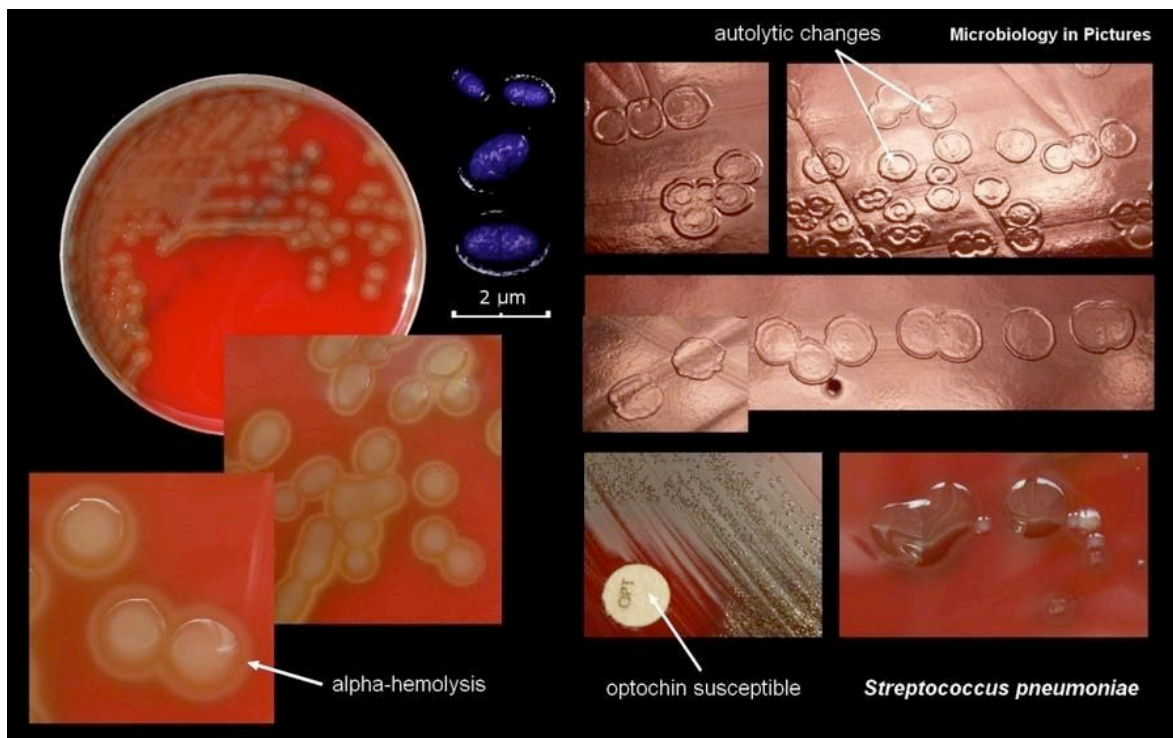
- (40) Atienza Merino G. Evaluación económica de un programa de vacunación frente al neumococo en población pediátrica. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2010. Serie Avaliación de tecnoloxías. Consultas Técnicas; CT2010/03.
- (41) Rozenbaum MH, Sanders EA, Van Hoek AJ, Jansen AG, Van der Ende A, Van den Dobbelaar G et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. *BMJ*. 2010;340:c2509.
- (42) Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Prevenar suspensión inyectable.
En www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Prevenar/H-323-PI-es.pdf.
- (43) European Medicines Agency. Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. Committee for medicinal products for human use: Summary of positive opinion for Synflorix. En www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Synflorix_1312009en.pdf.
- (44) World Health Organization. Detailed Review Paper on Pneumococcal Conjugate Vaccine: presented to the WHO Strategic Group of Experts on Immunization. En: www.who.int/immunization/SAGE_wg_detailedreview-pneumovaccine.pdf
- (45) Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Synflorix suspensión inyectable.
En www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/synflorix/H-9736-en6.pdf
- (46) World Health Organization. Detailed Review Paper on Pneumococcal Conjugate Vaccine: presented to the WHO Strategic Group of Experts on Immunization. En: www.who.int/immunization/SAGE_wg_detailedreview-pneumovaccine.pdf
- (47) World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007;82:93-104.

14.ANEXOS

ANEXO 1



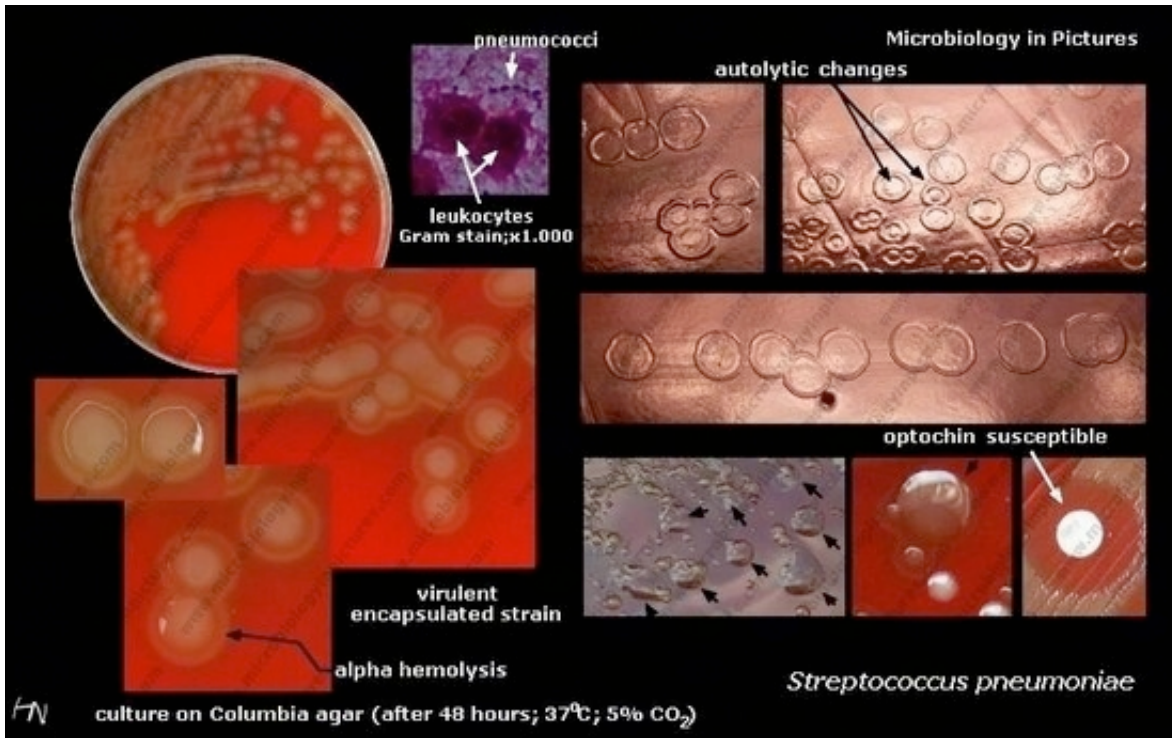
Streptococcus pneumoniae imagen por microscopia electrónica.



ANEXO 2

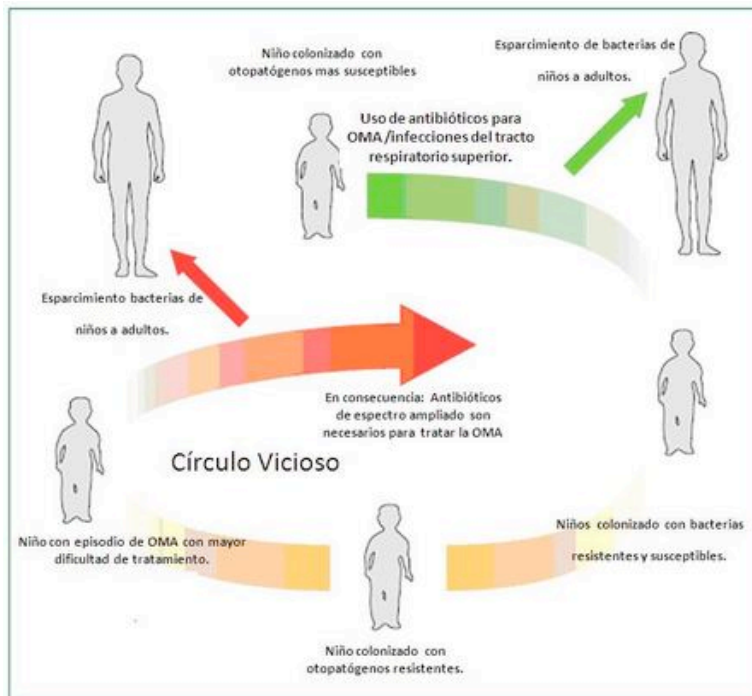
Hemolisis, cultivo y antimicrobiograma de cultivos de colonias de S. Pneumoniae.

ANEXO 3



Características microbiológicas de *S. pneumoniae*.

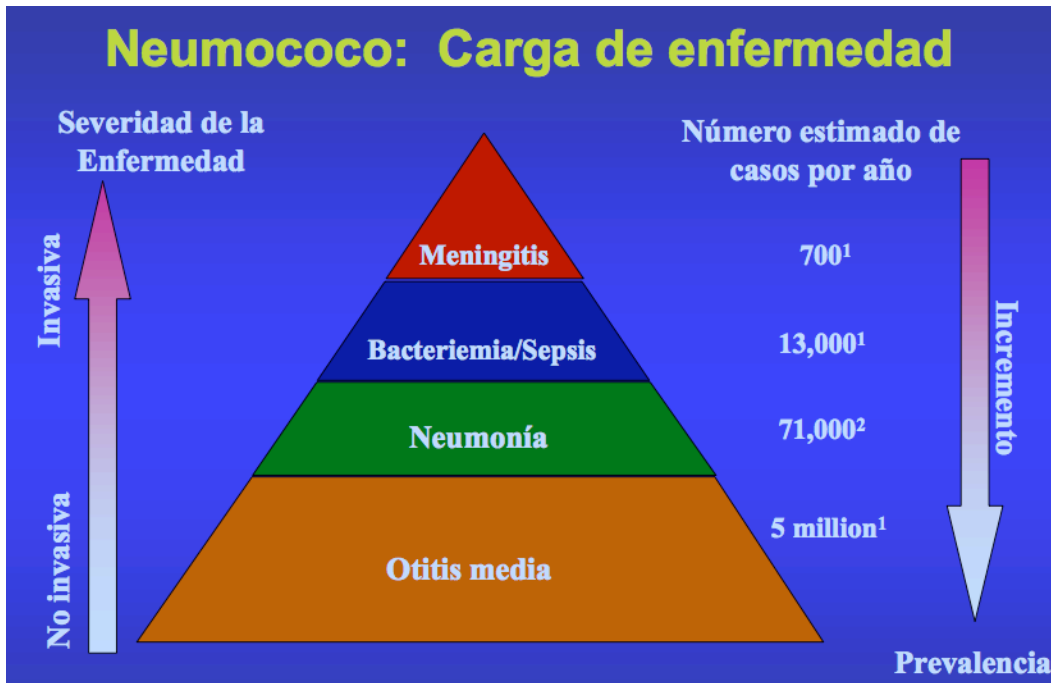
ANEXO 4



Cuadro: El uso de antibióticos para tratar las bacterias en niños
 Las bacterias resistentes y susceptibles son comúnmente transmitidas a otros adultos y niños.
 Adaptado de: Vergison A et al Lancet Infectious 2010; 10:195-203

Epidemiología de enfermedad neumocócica

ANEXO 5



Patrones de distribución y presentación de enfermedad neumocócica.

ANEXO 6

Qué es el neumococo

LA BACTERIA

Se contagia a través de las vías respiratorias. Hay entre 80 y 90 tipos de neumococos.

Los más comunes de Argentina.

En 1er. lugar	14	14
En 2do. lugar	2	4
	5	
	6a	6b
		7f
	9n	9v
El resto	19a	19f
		18c
		23f

Los que ataca la vacuna.

ENFERMEDADES QUE PRODUCE



Neumonía

Emplema torácico
Infección en los pulmones.

Bacteriemia
Infección de la sangre.



Meningitis bacteriana
Afecta al cerebro y la médula espinal. Puede causar la muerte.

Otitis media
Podría provocar meningitis.

Endocarditis neumocócica
Infección de las válvulas cardíacas.

Peritonitis abdominal.

Fuente: MANUAL MERCK | GUÍA PARA PEDIATRAS SOBRE MENINGITIS Y MENINGOENCEFALITIS (SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA, AGOSTO 2004)

CLARIN

Manifestaciones de infección por neumococo.

ANEXO 7

Cuadro 1. Resumen de las vacunas neumocócicas conjugadas en fases de desarrollo o evaluación por parte de entidades sanitarias³		
Fabricante	Vacuna	Fase de desarrollo
Pfizer	7 valente	Registrada en >70 países, lanzada en 2000
Pfizer	13 valente	Producto en evaluaciones clínicas Evaluación en proceso por la FDA
GSK	10 valente	Estudios fase III completados en 2007 Aprobada por la EMEA y FDA para comercialización
Pfizer	9 valente	Estudio fase III en África del Sur completado Estudio fase III en Gambia completado No se prevé planes para mayor desarrollo.
GSK	11 valente	Estudio fase III para evaluar la OMA completado No se prevé planes para mayor desarrollo.
Sanofi-Aventis	11 valente	Estudio fase III en Filipinas completado en 2006 No se prevé planes para mayor desarrollo.
Merck	7 valente	Estudios fase III completados Eficacia contra OMA comprobada No se prevé planes para mayor desarrollo.

ANEXO 8

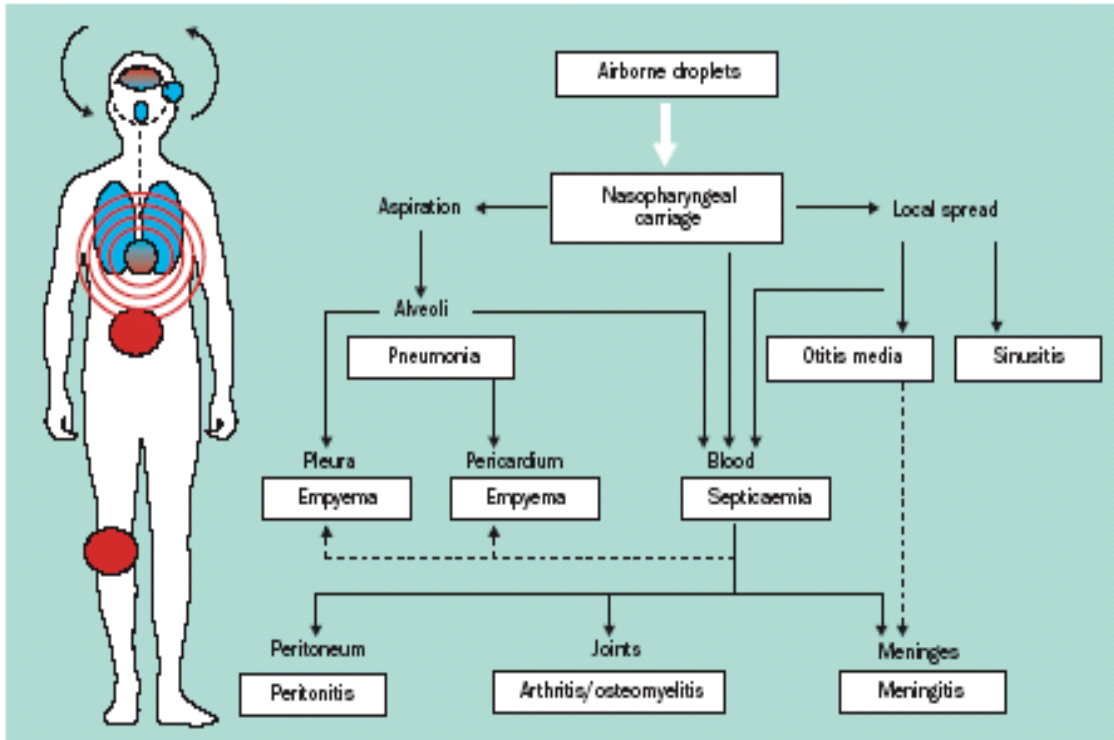
Tabla 1. Vacunas neumocócicas conjugadas comercializadas en nuestro país

Vacuna	Serotipos	Nombre comercial	Disponibilidad
7-valente	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Prevenar® (Pfizer)	Junio 2001
10-valente	7-valente más 1, 5 y 7F	Sinflorix® (GSK)	Agosto 2009
13-valente	10-valente más 3, 6A y 19A	Prevenar13® (Pfizer)	Junio 2010

La vacuna polisacárida 23-valente contiene 12 de los serotipos de la 13-valente (no incluye el 6A) y además los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F y 33F.

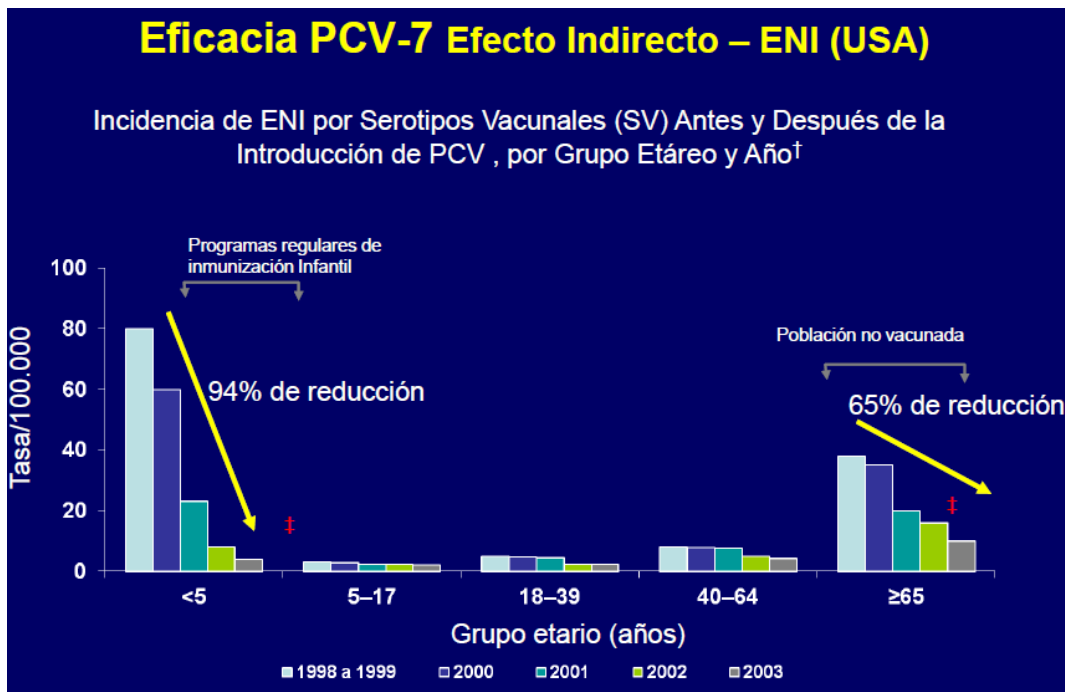
Vacunas antineumocócicas disponibles y en fase de experimentación.

ANEXO 9



Enfermedad Neumocócica Diseminada

ANEXO 10



Sustitución de serotipos tras la con vacuna antineumocócica heptavalente.

ANEXO 11

En época de frío **PELIGRO POR NEUMOCOCO**

En esta época de frío la prevención es primordial en el caso de las afecciones de las vías respiratorias donde la vacunación contra la influenza estacional es fundamental para evitar su desarrollo, no obstante, otra medida preventiva que se debe considerar es la vacunación contra el neumococo, toda vez que es una de las complicaciones más importantes de la influenza

¿QUÉ ES EL NEUMOCOCO?
Es una bacteria que produce infecciones en las vías respiratorias y se localiza en la nariz y la garganta

ENFERMEDADES QUE PRODUCE

- Bacteremia
- Sinusitis
- Otitis media
- Septicemia
- Neumonía
- Meningitis

FORMAS DE TRANSMISIÓN

- Estornudos
- Tos
- Contacto cercano con el transmisor

PERSONAS EN PELIGRO

- Niños menores de 5 años
- Adultos mayores de 60

MUERTES EN EL MUNDO

El neumococo provoca más de 1 millón 200 mil muertes cada año en niños menores de cinco años en países en desarrollo

CIFRAS ANUALES EN MÉXICO
Enfermedades que causa:

- Otitis media: 3 millones de casos
- Neumonía: 80,000 casos
- Meningitis: 1,500 casos

PREVENCIÓN
Vacuna neumocócica

Protege al sistema inmune con anticuerpos, que podrán reconocer y atacar a la bacteria cuando ésta aparezca.

ntmx NOTIMEX

Fuente: Notimex, Wyeth, Página Neumococo.com, BBC mundo | Investigación y redacción: Mónica Fuentes | Arte y Diseño: Juan Hernández López

Prevención en México.

ANEXO 12

HOJA DE LLENADO
ENFERMEDAD INVASIVA BACTERIANA (NEUMOCOCCO -
MENINGOCOCCO)

NOMBRE: _____

FOLIO: _____

EDAD: _____ SEXO: _____

ANTECEDENTES DE HOSPITALIZACION PREVIAS: SI ___ NO ___
EN CASO POSITIVO CAUSAS DE HOSPITALIZACION _____

SEÑALAR SOLO SI ES POSITIVO:

ASPLENIA ___ ANEMIA DE CELS. FALCIFORMES ___ VIH/SIDA ___
DEFICIENCIA DE COMPLEMENTO ___ HIPOGAMMAGLOBULINEMIA ___
OTRA INMUNODEFICIENCIA _____

ESQUEMA DE VACUNACION VS. NEUMOCOCCO:

APLICACION PREVIA DE PREVENAR: SI ___ NO ___
EN CASO POSITIVO CUANTAS DOSIS: _____

APLICACION PREVIA DE VACUNA POLISACARIDA NO CONJUGADA: SI ___ NO ___
EN CASO POSITIVO CUANTAS DOSIS: _____
FECHA DE ULTIMA DOSIS: _____

ESQUEMA DE VACUNACION VS. MENINGOCOCCO:

APLICACION PREVIA DE MENACTRA: SI ___ NO ___
EN CASO POSITIVO CUANDO SE APLICO: _____

APLICACION PREVIA DE VACUNA POLISACARIDA NO CONJUGADA: SI ___ NO ___
EN CASO POSITIVO CUANTAS DOSIS: _____
FECHA DE ULTIMA DOSIS: _____

ASPECTOS DEMOGRAFICOS/SOCIOECONOMICOS:

LUGAR DE NACIMIENTO: _____
TIEMPO VIVIENDO EN TIJUANA (MESES): _____
CASA/HABITACION: NUM. DE CUARTOS: _____ NUM. DE PERSONAS: _____
TRABAJO DEL PADRE: _____
TRABAJO DE LA MADRE: _____
LUGAR DONDE SE CUIDA AL NIÑO: EN CASA: ___ GUARDERIA: ___
ANTIBIOTICOS PREVIOS: SI ___ NO ___
EN CASO POSITIVO:
CUAL ANTIBIOTICO: _____
CUANDO EMPEZO EL ANTIBIOTICO: _____
CUANTOS DIAS SE ADMINISTRÓ EL ANTIBIOTICO: _____

DIAS DE EVOLUCION A PARTIR DE INICIADO EL FADECIMIENTO ACTUAL
HASTA LA FECHA DE HOSPITALIZACION: _____

HOSPITALIZACION:

NUMERO DE EXPEDIENTE: _____

FECHA DE INGRESO: _____

FECHA DE EGRESO: _____

DIAGNOSTICO CLINICO:

PURPURA FULMINANS ___ MENINGITIS ___ SEPSIS ___

NEUMONIA/EMPIEMA ___ MASTOIDITIS: ___ ARTRITIS PIOGENA: ___

OTRO (ESPECIFICAR): _____

SITIO DE CULTIVO: SANGRE: ___ LCR: ___ LIQ. PLEURAL: ___

OTRO (ESPECIFICAR): _____

CULTIVO(S): POSITIVO: ___ NEGATIVO: ___
BACTERIA AISLADA: NEUMOCOCCO: ___ MENINGOCOCCO: ___
EN CASO DE MENINGOCOCCO +: SEROGRUPO ___ SE DESCONOCE _____

AL INGRESO:

LEUCOCITOS TOTALES: _____ NEUTROFILOS TOTALES: _____

BANDAS (%): _____ PLAQUETAS: _____

TP Y/O TTP PROLONGADOS: SI ___ NO ___

EN CASO DE MENINGITIS, CITOQUIMICO DE LCR AL INGRESO:

ASPECTO: _____ CELULAS: _____ PMN (%): _____

GLUCOSA: _____ PROTEINAS: _____ GRAM: _____

EN CASO DE EMPIEMA, CITOQUIMICO DEL LIQ. PLEURAL AL INGRESO:

ASPECTO: _____ CELULAS: _____ PMN (%): _____

GLUCOSA: _____ PROTEINAS: _____ GRAM: _____

DHL: _____

EN CASO DE MENINGITIS:

ALTERACIONES TOMOGRAFICAS: SI ___ NO ___

EN CASO POSITIVO CUALES: _____

EN CASO DE EMPIEMA:

DECORTICACION: SI ___ NO ___

DIAS DE HOSPITALIZACION: _____

MUERTE: SI ___ NO ___

EN CASO DE POSITIVO, CAUSA DE LA MUERTE: _____

ESTUDIOS INMUNOLOGICOS.

INMUNOGLOBULINAS (REALIZADAS): SI ___ NO ___
HIPOGAMMAGLOBULINEMIA (NUMERO): _____

COMPLEMENTO (REALIZADAS): SI ___ NO ___
HIPOCOMPLEMENTEMIA (NUMERO): _____

VIH: SI ___ NO ___ NO REALIZADO ___

FAMILIARES:

FAMILIARES O CONTACTOS INTRADOMICILIARIOS ENFERMOS: SI ___ NO ___

EN CASO DE POSITIVO TIPO DE ENFERMEDAD:

PURPURA ___ SEPSIS ___ NEUMONIA/EMPIEMA ___

MENINGITIS: ___ ARTRITIS PIOGENA: ___

OTRA (ESPECIFICAR): _____

AGLUTINACION:

EN CASO DE MENINGOCOCCO:
AISLAMIENTO -, PERO AGLUTINACION +: SI ___ NO ___
SI +, SITIO DE AGLUTINACION: LCR: ___ SANGRE: ___
OTRO (ESPECIFICAR): _____
SI +, A QUE SEROGRUPO CORRESPONDIÓ LA AGLUTINACION: _____

EN CASO DE NEUMOCOCCO:
AISLAMIENTO -, PERO AGLUTINACION +: SI ___ NO ___
SI +, SITIO DE AGLUTINACION: LCR: ___ SANGRE: ___
OTRO (ESPECIFICAR): _____

COMENTARIOS AGREGADOS:

Cuestionario aplicado a pacientes o familiares.

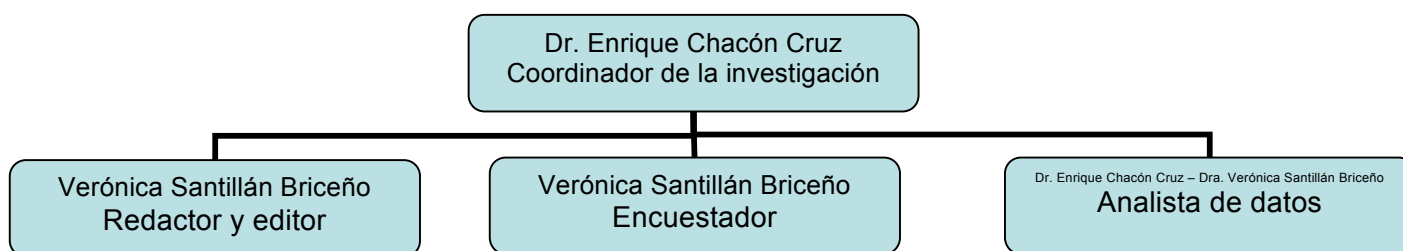
ANEXO 13

Tabla de operacionalización de variables

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento. Periodo de vida	Edades entre los 0 meses y 15 años y 11 meses	Cuantitativa discreta

ANEXO 14

Organigrama



ANEXO 15

Presupuesto

Artículo	Número	Precio unitario	Precio total
Equipo de oficina			
Calculadora	2 piezas	\$ 50.00	\$ 100.00
Computadora	1 pieza	\$ 5,000.00	\$5,000.00
Cuaderno	2 piezas	\$ 12.00	\$ 24.00
Discos compactos	5 piezas	\$ 3.00	\$ 15.00
Impresora	1 piezas	\$ 500.00	\$ 500.00
Memoria portátil para computadora	1 piezas	\$ 150.00	\$ 150.00
Plumas	16 piezas	\$ 2.00	\$ 72.00
Resma de hojas blancas tamaño carta	2 piezas	\$ 40.00	\$ 80.00
Servicio de copias	1 000 Copias	\$ 0.20	\$ 200.00
Tinta de color para impresora	1 piezas	\$ 400.00	\$ 400.00
Tinta negra para impresora	1 piezas	\$ 400.00	\$ 400.00
		Subtotal:	\$ 6,941.00
Equipo médico			
Jeringas	1000 piezas	\$ 5.00	\$ 5,000.00
Torundas alcoholadas	5000 piezas	\$ 1.00	\$ 5,000.00
Gasas	1000 paquetes	\$ 10.00	\$ 10,000.00
Isodine galón 3.5lt	1 galón	\$ 130.00	\$ 130.00
Micropore	100 piezas	\$ 10.00	\$ 1,000.00
Solución Salina 1 Litro	500 piezas	\$ 20.00	\$ 10,000.00
Tubos recolector de muestras	1000 piezas	\$ 5.00	\$ 5,000.00
Frascos para cultivo	1000 piezas	\$ 50.00	\$ 50,000.00
Sondas pleurales	50 piezas	\$ 50.00	\$ 2,500.00
Equipos para sello de agua	50 piezas	\$100.00	\$ 5,000.00
Exámenes clínicos del paciente	300 exámenes	\$ 500.00	\$ 150,000.00
Cultivo de secreciones	100 exámenes	\$ 700.00	\$ 70,000.00
Serotipificación de cultivos	100 análisis	\$ 300.00	\$ 30,000.00
		Subtotal:	\$ 343,630.00
		TOTAL	\$ 350,571.00

ANEXO 16

CRONOGRAMA

Gráfico de Grant

Actividades	03/10 – 06/10	07/10 – 10/10	11/10 – 02/11	03/11 – 06/11	07/11 – 10/11	11/11 – 02/12	03/12 – 06/12	07/12 – 10/12
Selección del Tema	█							
Planteamiento del problema		█						
Descripción de objetivos generales		█						
Descripción de objetivos específicos		█						
Hipótesis		█						
Introducción		█						
Justificación		█	█					
Antecedentes		█	█					
Marco teórico		█	█	█				
Metodología		█	█	█	█			
Aspectos Éticos		█	█	█	█			
Bibliografía		█	█	█	█	█		
Glosario de términos		█	█	█	█	█		
Anexos		█	█	█	█	█		
Elaboración de cuestionario		█	█					
Aplicación de cuestionario	█	█	█	█	█	█		
Registro de resultados obtenidos							█	
Análisis de resultados obtenidos							█	
Graficación de resultados obtenidos							█	
Obtención de conclusiones							█	█
Presentación de producto de investigación								█

Fuente: Manual del Protocolo de investigación, Pág. 134.