

Universidad Autónoma de Baja California

Enfermedad invasiva bacteriana meningocócica y neumocócica en el
servicio de Pediatría del Hospital General de Tijuana

Trabajo terminal
que para obtener la especialidad de:

Pediatría

Presenta

Dr. José Luis López Vera

Director de tesis

Dr. Enrique Chacón Cruz

Asesor de tesis

Dr. José Antonio Hurtado Montalvo

México, Baja California

Febrero 2008

Universidad Autónoma de Baja California
Facultad de Medicina Mexicali
Instituto de Servicios de Salud Pública del Estado de Baja California
Departamento de Enseñanza e Investigación



Enfermedad invasiva bacteriana meningocócica y neumocócica en el
servicio de Pediatría del Hospital General de Tijuana

Trabajo terminal que para obtener la especialidad de:

Pediatría

Presenta: Dr. José Luis López Vera

Director de tesis: Dr. Enrique Chacón Cruz

Asesor de tesis: Dr. José Antonio Hurtado Montalvo

Mexicali, Baja California, Febrero de 2008

DEDICATORIA

*Con todo mi cariño y afecto dedico esta tesis a aquellos que hicieron posible mi gran sueño, realizar la especialidad en pediatría
Gracias a mi esposa por su paciencia y comprensión,
a mi madre y hermanas por su confianza y palabras de aliento aún en momentos difíciles,
a mi padre quien tuvo que partir antes de verme concluir esta meta
Agradezco también a mi Gran Maestro y amigo Enrique Chacón por su apoyo incondicional durante mi formación.*

A los niños de nuestro hospital.

HOJA DE FIRMAS

Dr. Graciano López Espinoza
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA
DEL HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA

Dr. Enrique Chacón Cruz
DIRECTOR DE TESIS

Dr. José Antonio Hurtado Montalvo
ASESOR DE TESIS

Dr. Enrique Chacón Cruz
TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO
DE PEDIATRÍA
DEL HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA

Dra. Leticia Falcón Noriega
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA

CONTENIDO

CAPI TULO I	
Introducción	1
CAPI TULO II	
Material y Métodos	13
CAPI TULO III	
Objetivos	15
CAPI TULO IV	
Análisis Estadístico	16
CAPI TULO V	
Resultados	17
CAPI TULO VI	
Discusión	29
CAPI TULO VII	
Conclusiones	33
CAPI TULO VIII	
Bibliografía	35

CONTENIDO

TABLAS

1. Formas invasivas de Enfermedad Meningocócica 17
2. Serogrupos aislados en Enfermedad Meningocócica confirmada 22
3. Formas invasivas de Enfermedad Neumocócica..... 22
4. Distribución por edad y sexo de la Enfermedad Neumocócica 23
5. Antecedente de uso de antibióticos en Enfermedad Neumocócica 25
6. Diferencias entre Empiemas Neumocócicos y Empiemas sin aislamiento..... 27
7. Diferencias entre Meningitis Neumocócicas y meningocócicas 28

GRAFICAS

1. Incidencia de casos por mes de Enfermedad Meningocócica en niños del Hospital General de Tijuana, de octubre de 2005 a enero de 2008 19
2. Incidencia de casos por mes de Enfermedad Neumocócica en niños del Hospital General de Tijuana, de octubre de 2005 a enero de 2008 24

Enfermedad invasiva bacteriana meningocócica y neumocócica en el servicio de Pediatría del Hospital General de Tijuana

CAPITULO I. INTRODUCCION

Las infecciones asociadas a neumococo y meningococo son una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial en niños y adultos, tanto en las naciones en vías de desarrollo como en países industrializados. La tasa real de infección por ambas bacterias tanto en sus formas invasora como no invasora, está subestimada, ya que su verdadera carga, está dada por neumonía y otitis media para el caso de neumococo (1, 2, 3) y bacteriemias asintomáticas para ambos microorganismos, condiciones en las que no se reportan aislamientos de manera rutinaria.

Dado que en nuestro País, no existe información publicada acerca del impacto de la Enfermedad Invasiva Bacteriana (EIB) como un problema de salud pública mediante estudios poblacionales que determinen la incidencia, características clínicas y epidemiológicas en la niñez mexicana, trataremos de imaginar la magnitud del problema tomando como ejemplos la experiencia de los estudios que aquí nos propusimos hacer en un Hospital de Segundo Nivel de la Ciudad de Tijuana, específicamente en el servicio de Pediatría del Hospital General, con el objetivo de tener conocimiento acerca de las condiciones asociadas a la EIB determinar su incidencia, evaluar las características clínicas y epidemiológicas, así como analizar los factores de riesgo relacionados con la morbimortalidad.

Streptococcus pneumoniae, es el principal agente causal de neumonías bacterianas comunitarias, otitis media y sinusitis en cualquier edad después del período neonatal, así como de meningitis bacterianas en países donde se han instaurado programas de vacunación masiva contra *Haemophilus influenzae* tipo b (4, 5, 6). En Estados Unidos posterior a la introducción

rutinaria de la vacuna conjugada de *H influenzae* tipo b y antes de la introducción de la vacuna conjugada anti neumocócica 7-valente; *Streptococcus pneumoniae* era el causante del 90% (50,000 casos por año) de las bacteriemias ocultas; de 3000 casos por año de meningitis bacteriana; 20% de las neumonías en lactantes menores y hasta 61% de neumonías complicadas en niños de 1 a 9 años (125,000 a 500,000 casos por año), y de todas las otitis medias, el 30% al 50% son también ocasionadas por esta bacteria (7, 8). En México, no existen datos epidemiológicos publicados acerca de la carga real de la enfermedad neumocócica invasiva, sin embargo de manera verbal, se ha referido en Foros Nacionales de Infectología, que el 90% de las meningitis bacterianas, 70% de las neumonías complicadas y 40% de las otitis medias agudas, están asociadas a *S. pneumoniae* como agente causal (1, 9). Actualmente la enfermedad neumocócica invasiva es considerada como un problema de Salud Pública Mundial, ya que, en niños menores de 2 años de edad, ocasiona 1.9 millones de muertes causadas por cualquier otra enfermedad infecciosa prevenible por vacunación, esto es de mayor importancia en países en vías de desarrollo como el nuestro. La enfermedad es más frecuente en invierno y primavera, cuando se producen brotes epidémicos de infecciones por virus respiratorios, como el de *influenza* y otros, que favorecen la multiplicación y traslocación bacteriana al torrente circulatorio (10, 11, 12, 13).

La infección por meningococo continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños. Se presentan aproximadamente 2600 casos de infección meningocócica anual mente en los Estados Unidos, con una tasa de ataque mucho mayor en niños (14). *Neisseria meningitidis* es la principal causa de meningitis en varias partes del mundo. Su incidencia varía según la región. En países desarrollados, como Estados Unidos y los de la Unión Europea, es una enfermedad endémica y su incidencia anual oscila entre 1 y 3 casos por 100,000 habitantes. En

países en vías de desarrollo la incidencia es 10 veces más alta (10 a 25 casos por 100,000 habitantes por año), y la tasa más alta se encuentra en el cinturón de África subsahariana, donde las epidemias alcanzan una incidencia de hasta 1000 casos por 100,000 habitantes (1, 15, 16).

Sesenta a 90% de los casos ocurren en niños, y 46% en aquellos menores de 2 años de edad, en quienes no se han desarrollado todavía los anticuerpos protectores; las tasas caen después de la lactancia, aumentan en la adolescencia, con otro pico de alta incidencia en la edad adulta joven (15).

En México, la enfermedad meningocócica es un evento reportado en forma rara, en ocasiones, 2 a 5% es producto de algunos brotes epidémicos. Se han reportado casos esporádicos en instituciones de concentración de pacientes pediátricos (1).

ENFERMEDAD INVASIVA NEUMOCÓCCICA (EIN)

Epidemiología

Streptococcus pneumoniae pertenece al género *Streptococcus*, de la familia *Streptococcaceae*. Anaerobio facultativo que a la tinción de Gram aparecen como cocos Gram positivos, se agrupa en pares, pero también en sol o ó en cadenas cortas. La clasificación se realiza por serotipos en base a la técnica de Quellung. Se conocen más de 90 serotipos, pero cerca de 40 están implicados en infecciones invasivas de la infancia (1,17).

La virulencia e invasividad del neumococo varían entre los serotipos, y dependen de la composición química y de la cantidad de polisacárido producido. Algunos de los tipos más

virulentos son el 1, 2, 3, 4, 7, 8, 12 y 14, en relación con la capacidad antifagocítica que les otorga la cápsula, lo que favorece la invasión y ulterior multiplicación en los tejidos. La pared, formada por ácido teicoico y peptidoglucano, así como polisacárido C son elementos cruciales para la virulencia de la bacteria. *S. pneumoniae* produce varias toxinas que le confieren mayor virulencia e invasividad, como la neumolisina, con actividad tóxica sobre las células endoteliales del pulmón, que guarda relación con la hemolisina O capaz de producir anemia hemolítica; así mismo inhibe la migración de los leucocitos polimorfonucleares, la fagocitosis y muerte del neumococo opsonizado. Otra toxina no menos importante es la neuraminiidasa (1, 15, 18).

Patogéni a

S. pneumoniae es un agente que coloniza las vías respiratorias superiores en i nóculos bajos, constituye parte de la flora habitual de la rinofaringe en personas sanas. Se transmite mediante las secreciones respiratorias. La vías de diseminación son la hematógena y por contiguidad. La mayor parte de casos de otitis media se deben a infección por contiguidad desde la nasofaringe hasta el oído medio, a través de la trompa de Eustaquio. La neumonía se produce por lo general por aspiración de las cepas que colonizan la nasofaringe, por lo común después de infección por virus respiratorios (19, 20). Una vez producida la infección pulmonar, *S. pneumoniae* llega a la circulación por vía linfática. Si invade la sangre, y produce bacteriemia, con i nóculos altos, puede alcanzar las meninges, a través de los plexos coroides, ocasionando meningitis, o bien, artritis, derrame pleural, empiema, incluso peritonitis. La cápsula del neumococo resiste la fagocitosis, lo que favorece la invasividad, ocasionando el daño en el huésped (1, 15, 21, 22).

Manifestaciones Clínicas

Como ya señalamos, *S. pneumoniae* es la causa más frecuente de otitis media, mastoiditis, sinusitis agudas en la infancia y neumonía comunitaria fuera del período neonatal (23, 24); la neumonía puede ser unifocal o multifocal, con derrame paraneumónico o sin él y de grados diversos de gravedad (25, 26). En la mayor parte de los casos la neumonía es de tipo lobar o segmentario y en algunos niños puede presentarse como bronconeumonía, habitualmente precedida por un cuadro catarral, con tos, rinorrea, fiebre y malestar general. Esta tiende a mejorar pronto, en cuatro a siete días, luego de la antibioticoterapia apropiada, curando sin secuelas en la mayor parte de los casos (27, 28, 29, 30). En las formas invasivas de la enfermedad, es decir, neumonía de evolución grave con derrame paraneumónico o empiema, se requiere de drenaje pleural prolongado y aún decorticación por necrosis pulmonar. La vinculación con bacteriemia se correlaciona con mayor frecuencia de complicaciones como empiema ó abscesos. La presencia de empiema es más probable cuando el diagnóstico y tratamiento de la neumonía es tardío (31, 32, 33).

Otras formas invasivas de la enfermedad como sépsis y meningitis se relacionan con los serotipos de mayor virulencia. Cerca de 80% de las bacteriemias ocultas se asocian a *Streptococcus pneumoniae*, pero solo 3% desarrollan foco secundario como meningitis, artritis, peritonitis. En niños con síndrome nefrótico se observa, con mayor probabilidad, peritonitis primaria neumocócica más que por enterobacterias (1, 15, 34).

ENFERMEDAD INVASIVA MENINGOCÓCCICA (EIM)

Epidemiología

Neisseria meningitidis pertenece al género *Neisseria*, descrito originalmente en 1879 por Albert Neisser. Es un diplococo Gram negativo aerobio, pero capaz de actuar como anaerobio facultativo, no móvil, positivo a oxidasa y catalasa, no esporulado, encapsulado, que se conoce con el nombre también de meningococo. *N meningitidis* puede dividirse en serogrupos, serotipos, subtipos, inmunotipos y tipos, por electroforesis de enzima de *loci* múltiples ó *multilocus*. Las diferencias en los polisacáridos capsulares y las proteínas de membrana externa, así como las características antigénicas de los lipooligosacáridos, de las fimbrias de cada cepa de meningococo y de las isoenzimas citoplasmáticas, constituyen la base para estas clasificaciones. De acuerdo con el tipo de polisacárido capsular, que son antigénicos, se clasifican en 13 serogrupos distintos (A, B, C, D, 29E, H, I, K, L, X, Y, W35, Z). La serotipificación de los microorganismos se basa en diferencias antigénicas y las proteínas de membrana externa de clases 2 y 3. Los subtipos son diferenciados, con base en la variación de proteína de membrana externa de clase 1. Se han identificado más de 20 serotipos y 10 subtipos, y por lo menos 12 inmunotipos diferentes, los cuales tienen importancia porque se encuentran en las vacunas experimentales actuales. Por tanto, la eficacia potencial de vacunas depende del tipo de meningococo que circula en determinado momento en cada zona geográfica específica (1, 15, 35).

Un factor importante en la virulencia del microorganismo es la liberación de vesículas de membrana externa que consisten en lipooligosacárido (endotoxina), proteínas de membrana externa, fosfolípidos y polisacáridos capsulares (1).

La enfermedad meningocócica posee una distribución mundial. La incidencia de la afección varía de un año a otro por la superposición de ciclos epidémicos de tres a cinco años en la base de la actividad endémica de la enfermedad. La actividad epidémica de la enfermedad se ha asociado a las cepas de los grupos A, B y C, mientras que en la enfermedad endémica desde mediados de la década de 1980 predominan las cepas del serogrupo C. En el mundo, aquellos que producen enfermedad invasiva son los serogrupos A, B y C, en 85 a 90% de los casos, mientras que los serogrupos Y y W135 ocurren en 15 y 10% del resto del mundo. En América Latina los más frecuentes son B y C, mientras que en zonas del África subsahariana y en China lo es el serogrupo A. Existen diferencias en el potencial epidémico de las cepas por los diferentes serogrupos. Las cepas de serogrupo B causan epidemias en naciones desarrolladas, con tasas de ataque de 50 a 100 casos por 100 000 habitantes. La enfermedad por el serogrupo C ocurre en naciones menos desarrolladas y alcanza incidencias de incluso 500 casos por 100 000 habitantes. Las epidemias por el serogrupo A ocurren en países menos desarrollados y en general alcanzan tasas de ataque de hasta 1000 casos por 100 000 habitantes. En todas las instancias, las epidemias ocurren entre los grupos más pobres, que son los más afectados por condiciones de hacinamiento y falta de salubridad (1, 36, 37).

La EIM se presenta con mayor frecuencia entre los meses de noviembre y marzo. Casi dos tercios de los casos ocurren durante los meses de invierno y la primavera y puede observarse un incremento de la actividad de la enfermedad después de un brote de *Influenza A*. Ocurren brotes en comunidades semicerradas, incluyendo guarderías, escuelas, universidades y campos de reclusión militar. La población infantil es la más vulnerable, preferentemente niños menores de 2 años de edad. Es posible que el segundo grupo afectado comprenda los escolares; sin embargo, aproximadamente 30% se presenta en adultos mayores de 18 años de edad (1, 15).

La epidemiología de la enfermedad meningocócica ha sido ampliamente estudiada. Los seres humanos son el único reservorio natural de *N meningitidis*, la cual es en general una bacteria comensal en el ser humano. Sólo una minoría de las cepas aisladas en la nasofaringe causan enfermedad invasiva, y la nasofaringe es el sitio del cual el meningococo es transmitido por aerosol o secreciones a otros. La adquisición de la infección depende de la oportunidad de que una persona encuentre y adquiera una bacteria virulenta. El estado de portador nasofaríngeo de *N meningitidis* es relativamente común. La edad parece influir en el estado de portador, de manera que lactantes y niños muestran menor incidencia de estado de portador, y los jóvenes y adultos de edad mediana tienen la más alta. Un estudio canadiense demostró que 2.4% de cultivos de muestras obtenidas al azar de niños resultaron positivas a *N meningitidis* durante un período no epidémico. La prevalencia de portador asintomático durante períodos no epidémicos varía de 2 a 38% y la duración mediana de portador es de 10 meses. Las tasas de estado de portador pueden ser tan altas entre los contactos con un caso, ya que la enfermedad meningocócica es transmitida por vía respiratoria y la presencia de niños pequeños en una casa puede facilitar la colonización de los otros. Así pues, podemos afirmar que en contactos en que ha ocurrido un caso de enfermedad meningocócica, el riesgo de enfermedad invasiva en miembros de la familia puede verse aumentado (1, 38).

La infección viral concurrente de las vías respiratorias superiores, aumenta el riesgo de enfermedad meningocócica, lo que favorece la formación y diseminación de gotas respiratorias, o disminuye la integridad mecánica o funcional de la mucosa respiratoria como barrera contra la invasión. El aparato respiratorio superior es el único reservorio conocido de este microorganismo, por lo que la transmisión ocurre de persona en persona a través de las secreciones nasofaríngeas (39). La meningococemia es una enfermedad altamente contagiosa y

con riesgo hasta del 70 % de que un contacto en casa desarrolle una enfermedad invasiva dentro de la primera semana de realizarse el diagnóstico en el caso índice. Se considera que los pacientes son capaces de transmitir el microorganismo incluso 24 horas después de comenzado el tratamiento eficaz. El período de incubación es de 1 a 10 días, y más comúnmente, menos de 4 días (1, 40).

Patogéni a

Como se señaló anteriormente el *meningococo* coloniza la nasofaringe, se transfiere en gotitas por contacto estrecho de un portador por lo general asintomático al paciente índice. La adquisición de la infección nasofaríngea crea un estado de portador; en casi todos los huéspedes la infección de las vías respiratorias superiores induce la formación de anticuerpo bactericida sérico 7 a 10 días más tarde. Esta respuesta inmunitaria no elimina el estado de portador, pero protege al huésped de una infección sintomática. Existe susceptibilidad a una enfermedad invasiva en el intervalo entre la adquisición del microorganismo en la nasofaringe y el desarrollo de anticuerpo bactericida en suero. El tiempo entre el contacto y el desarrollo de enfermedad invasiva suele ser menor de 2 semanas. El *meningococo* se adhiere a las células epiteliales por medio de *pili* e inicia endocitosis por las células epiteliales promoviendo así su entrada en células no ciliadas de la mucosa nasofaríngea. La diseminación tiene lugar cuando penetra el microorganismo en la mucosa nasofaríngea del huésped no inmune y pasa al torrente sanguíneo, en donde se replica. A partir de ese suceso puede propagarse a meninges, articulaciones, miocardio o cualquier otra parte (1, 41).

El anticuerpo derivado de la madre proporciona protección a la mayoría de los recién nacidos durante los primeros meses de vida. Las concentraciones de anticuerpo adquiridas de

forma pasiva disminuyen al mínimo entre los seis y 24 meses, cuando es mayor la incidencia de infección invasiva (1, 15)

El mecanismo más importante de muerte en la meningococemia es el colapso circulatorio que resulta de una combinación de fuga capilar, depleción de volumen intravascular, vasodilatación y fallo miocárdico. La respuesta compensatoria del cuerpo a la fuga capilar y a la vasodilatación es una mayor contractilidad cardíaca y vasoconstricción de los vasos renales, espláncicos y de la piel, hacia el objetivo de mantener una perfusión adecuada de órganos vitales y de presión arterial. Al fallar los mecanismos compensatorios se presenta la hipotensión, una perfusión deficiente de órganos vitales e hipoxia y acidosis que contribuye a la disfunción miocárdica inducida por citocinas. El colapso hemodinámico, en combinación con la coagulación intravascular diseminada (CID), lleva a una disfunción multiorgánica que abarca insuficiencia renal, encefalopatía hipoxicoisquémica, hemorragia suprarrenal, gastrointestinal e infarto muscular. La hemorragia suprarrenal masiva, llamada síndrome de Waterhouse-Friederichsen, se considera como la causa de colapso circulatorio en casos mortales de meningococemia. Ahora se sabe que la sepsis meningocócica puede ocasionar colapso hemodinámico por sí sola, y que la hemorragia suprarrenal no es un prerrequisito (42, 43). La manifestación pulmonar primaria de meningococemia es el edema pulmonar, causado por fuga capilar; los pacientes pueden desarrollar incluso un síndrome de dificultad respiratoria aguda (44).

Manifestaciones Clínicas

Las presentaciones clínicas más comunes de esta infección son la meningococemia y la meningitis. En ocasiones consisten en bacteriemia oculta, neumonía, artritis séptica, pericarditis, miocarditis, infarto agudo del miocardio, faringitis, conjuntivitis, infección de vías urinarias y

proctitis. Una vez que ha habido diseminación hematológica, las manifestaciones pueden variar desde una bacteriemia autolimitada hasta una sepsis verdadera o meningitis (38, 42).

En los lactantes, la infección meningea puede tener un comienzo más lento, con signos inespecíficos y sin rigidez de nuca, puede presentarse la fontanela abombada. La *N meningitidis* puede ser aislada del torrente sanguíneo en hasta 75% de pacientes, pero la sepsis meningocócica o meningococemia, ocurre sólo en 5 a 20% de los pacientes. La meningococemia comúnmente va precedida de infección de vías respiratorias superiores. Se caracteriza por comienzo repentino de fiebre importante, escalofríos, mal estar general, mialgias, artralgias, náusea, vómito y cefalea. A menudo existen manifestaciones en piel y en ocasiones éste es el primer signo para sospecharla. Aparecen petequias en 50 a 60% con predominio en tobillos, muñecas y axilas, para luego generalizarse, respetando palmas, plantas y cabeza. Es posible encontrarlas en mucosas, incluida la conjuntiva bulbar y la palpebral. Conjuntamente aparecen lesiones maculopapulares que degeneran en lesiones purpúricas, equimóticas y en ampollas hemorrágicas. Estas lesiones avanzan pronto hasta 24 horas después de iniciado el tratamiento. En los pacientes que no reciben el apoyo apropiado hay avance a *púrpura fulminans* o síndrome de Waterhouse-Friederichsen, con alteración del estado de conciencia, acidosis metabólica, oliguria y signos de dificultad respiratoria e insuficiencia cardíaca, hipotensión, hipoxia y datos de sangrado espontáneo y de sitios de venopunción, lo que culmina en un cuadro de falla orgánica múltiple, o de coagulación intravascular diseminada. En ocasiones degeneran en necrosis, con amputación de los miembros afectados. Ocurre Neumonía en 5 a 15% de los pacientes con enfermedad meningocócica invasiva (1, 38, 43).

La forma clínica de meningitis aparece en 80 a 85%, por diseminación hematológica. Se caracteriza por fiebre, vómito, cefalalgia, letargo, crisis convulsivas, signos meníngeos (rigidez

de nuca, signos de Kernig y Brudzinsky). Al igual que ocurre en la meningitis por otros microorganismos, la evolución de los síntomas de estos pacientes tiene un comienzo menos agudo, o subagudo, en relación con aquellos con signos de meningococemia (1, 15).

La complicación más temida es la evolución hacia choque, disfunción orgánica múltiple y hemorragia de las glándulas suprarrenales (1, 44).

CAPITULO II. DISEÑO EXPERIMENTAL Y METODOLOGIA

- a. Tipo de estudio: Estudio prospectivo, descriptivo y longitudinal.
- b. Universo del estudio: Se incluyeron todos los casos de enfermedad invasiva bacteriana neumocócica y meningocócica del Hospital General de Tijuana, de pacientes pediátricos mayores de 1 mes de edad y menores de 16 años, en el período comprendido de octubre del 2005 a enero de 2008.
- c. Tamaño de la muestra: No se determinó una muestra para nuestro estudio, si no que se incluyeron en forma activa todos los casos nuevos de EB documentada en el período de tiempo comprendido. Para este estudio no se aplica cálculo de tamaño de muestra.
- d. Criterios de Inclusión: Se incluyeron todos los pacientes en quienes durante el período de octubre de 2005 a enero de 2008 se hizo el diagnóstico de EB según la definición de cada caso (45). Definiendo como caso confirmado de EB neumocócica y meningocócica, al aislamiento de la bacteria por cultivo de cualquier líquido o tejido estéril (líquido cefalorraquídeo, sangre, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido articular y secreción de mastoides), a las meningitis granulocíticas así como a las neumonías complicadas con derrame pleural o empiema. Y como caso probable de Enfermedad invasiva meningocócica (EM), al paciente con datos clínicos congruentes como púrpura y fiebre en ausencia de un cultivo positivo y otras causas potenciales, con/sin la presencia de diplococos Gramnegativos.
- e. Criterios de exclusión: Se excluyeron todos los casos de neumonía sin derrame o empiema (no es forma invasora), los casos de etiología viral, los casos de pacientes fuera

del rango de edad comprendido, los casos de pacientes con malformaciones cerebrales, válvula de derivación ventricular.

- f. Variables: De los pacientes incluidos en el estudio se revisaron las siguientes variables: aspectos demográficos y socioeconómicos como edad, sexo, lugar de nacimiento, tiempo de residencia en Tijuana, presencia de nacimiento, asistencia a la guardería, trabajo del padre y la madre, también el uso reciente de antimicrobianos previo al diagnóstico de EIB, estado de salud previo, estados de inmunodeficiencia, inmunización contra neumococo y meningococo, características clínicas y de laboratorio, sitio de aislamiento, complicaciones así como mortalidad y secuelas al egreso.
- g. Estudios y procedimientos que se practicaron a cada sujeto: La identificación de *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* se realizó con los métodos estándar de laboratorio y microbiología clínica del hospital. En el caso de *N meningitidis* la determinación del serogrupo se llevó a cabo con aglutinación de látex, utilizando el Kit Pastorex®

CAPITULO III. OBJETIVOS

Determinar la incidencia de EIB, evaluar las características clínicas, de laboratorio y epidemiológicas de la enfermedad invasiva neumocócica y meningocócica en la población pediátrica del Hospital General de Tijuana, así como analizar los factores de riesgo relacionados con la morbimortalidad.

CAPITULO IV. ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión, tales como medias, medianas, desviación estándar y rangos. Para comparar variables cuantitativas se utilizó la prueba T de student. El programa estadístico utilizado para el análisis de nuestras variables fue VASSAR-STAT ®

CAPITULO V. RESULTADOS

Durante el período de estudio de 27 meses, de octubre de 2005 a enero de 2008, se identificaron 53 episodios de EI B. Y debido a los hallazgos de nuestro estudio, nos vimos en la necesidad de separar los resultados en 2 grupos: el primero, en casos de Enfermedad Invasiva Meningocócica (EIM), y el segundo, en casos de Enfermedad Invasiva Neumocócica (EIN).

ENFERMEDAD INVASIVA MENINGOCÓCICA (EIM)

Se identificaron 14 casos confirmados y 6 casos probables de EIM. De los casos confirmados, 5 se presentaron con meningitis acompañada de septicemia, es decir, con púrpura clínicamente evidente, 7 con meningitis sin septicemia y 2 púrpuras clínicas sin meningitis. En cuanto a los casos probables de EIM, 3 se presentaron con meningitis acompañada de septicemia y 3 con púrpura sin meningitis. En la siguiente tabla se enlistan las diversas formas invasivas de la enfermedad meningocócica.

Tabla 1. Formas invasivas de EIM en niños del Hospital General de Tijuana, de octubre de 2005 a enero de 2008.

Confirmados (n=14)		Probables (n=6)	
Diagnóstico	No. Casos	Diagnóstico	No. Casos
Meningitis con septicemia	5	Meningitis con septicemia	3
Septicemia sin meningitis	2	Septicemia sin meningitis	3
Meningitis sin septicemia	7	Meningitis sin septicemia	0

EIM: Enfermedad meningocócica; n=: número de casos totales.

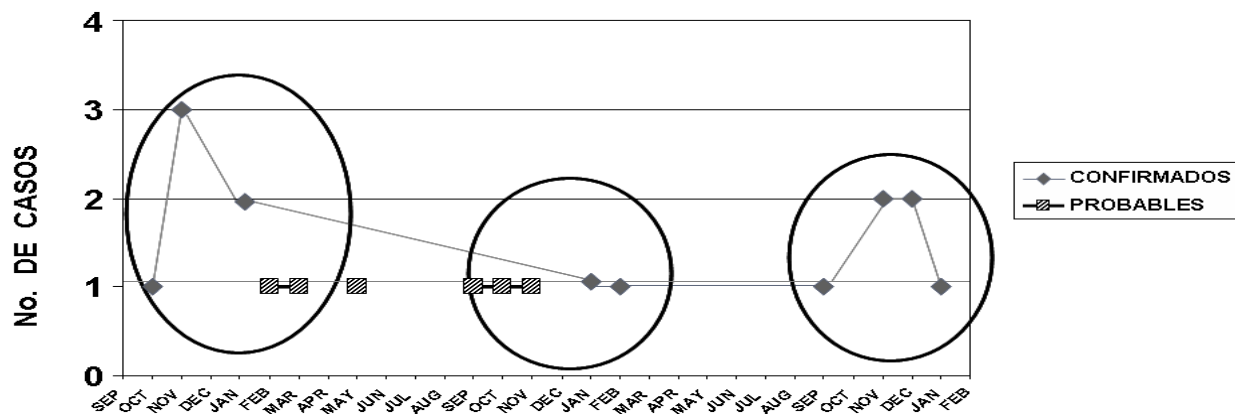
Características Demográficas y Socioeconómicas

La EM predominó en varones, 8 casos se presentaron en pacientes de dicho sexo y 6 fueron mujeres, para los casos confirmados. En los casos probables no hubo diferencias en cuanto al sexo. El promedio de edad en los casos confirmados de EM fue de 5.2 años (rango: 5 meses a 16 años), y de 51 meses para los casos probables (rango: 5 meses a 11 años).

Todos los casos de EM, tanto los confirmados como los probables, fueron locales, es decir, los 20 pacientes eran nativos de la Ciudad de Tijuana. En relación a los cuidados de los pacientes con enfermedad confirmada, 7 de ellos se cuidaban en el hogar, 2 en guardería y 5 en la escuela. En el caso de los probables, 5 se cuidaban en el hogar y 1 en la escuela. Uno de los pacientes con EM confirmada tenía el antecedente de haber sido inmunizado con la vacuna tetravalente contra meningococo, ya que llevaba su control de inmunizaciones en la vecina Ciudad de San Diego. En el resto de los pacientes se negó haber recibido algún tipo de inmunización previa contra meningococo.

La EM tuvo un comportamiento estacional y endémico durante los 27 meses de estudio. Para el caso de EM confirmada, ésta se presentó con mayor incidencia en los meses más fríos del año (1 caso por mes), durante 3 períodos de otoño e invierno consecutivos, predominando en los meses de octubre, noviembre, diciembre y enero, de ahí que el comportamiento endémico de la enfermedad fue más que evidente. De igual forma la incidencia de los casos probables sobresalieron durante los meses más fríos. Este comportamiento endémico es muy similar al reportado por la literatura anglosajona.

Gráfica 1. Incidencia de casos de El Men confirmados y probables por mes en niños del Hospital General de Tijuana, de octubre de 2005 a 2008.



*Los círculos representan la mayor incidencia de casos de El Men durante 3 períodos de otoño e invierno consecutivos.

Las condiciones de hacinamiento prevalecieron en la mayoría de los pacientes. El nivel de escolaridad de los padres de los pacientes fue muy bajo. Sólo uno de los padres era profesionalista, el resto contaba con el nivel básico de estudios, el 76.1% de ellos son albañiles o empleados de fábrica, el resto se dedica al hogar o trabajan por su cuenta, ello seguramente relacionado al estado socioeconómico y tipo de población atendida en nuestro hospital.

Antecedentes de haber recibido Anti bióticos

Tenían antecedente de haber recibido anti bióticos previo al diagnóstico de El Men 6 de los 14 niños (42.8%) en los que se aisló la bacteria. Con un promedio de 4 días de utilización de los mismos (rango: 1 a 7 días). Los antimicrobianos usados por los pacientes fueron penicilina, ampicilina, amoxicilina simple y con ácido clavulánico, así como trimetoprim sulfametoxazol y claritromicina. Ninguno de los 6 casos probables de El Men tuvo el antecedente de haber recibido anti bióticos antes del diagnóstico de su enfermedad. Este hecho llama la atención, debido a que

en este grupo esperaríamos haber aislado la bacteria en relación con aquellos que sí recibieron quimioterapia antibacteriana.

En cuanto al antecedente de infección de vías respiratorias superiores antes del diagnóstico de EIM ésta estuvo presente en el 50% de los casos confirmados y en el 33.3% de los casos probables. Los días promedio de padecimiento actual previo al establecimiento del diagnóstico de EIM fue de 2.86 días para los confirmados y de 2.17 días para los probables, con un rango de 1 a 7 días y 1 a 5 días respectivamente.

Hospitalización, hallazgos de laboratorio y evolución

La estancia promedio de hospitalización en EIM confirmada fue de 8 días (rango de 1 a 12 días), al igual que para EIM probable (rango 1 a 14 días). En relación a hallazgos de laboratorio, el 43% de los 14 casos confirmados presentaron trombocitopenia y 50% tiempos de coagulación prolongados al momento del ingreso a la sala de urgencias. El 80% de los 6 casos probables presentaron trombocitopenia y 66.6% tiempos de coagulación prolongados. Otros hallazgos de laboratorio no fueron relevantes al momento del ingreso. Durante la hospitalización, en 3 (21%) de los 14 pacientes con EIM confirmada se determinaron niveles de inmunoglobulinas y complemento sérico, reportándose como normales, a excepción de 1 caso con déficit de complemento que tenía como enfermedad de base lupus eritematoso sistémico. En 4 (29%) de los 14 pacientes, se realizó determinación del VIH mediante prueba de inmunoabsorbencia ligada a enzima (ELISA) y se reportaron como no reactivos. A ninguno de los casos probables se les realizó algún tipo de tamiz inmunológico.

En el grupo de pacientes con EIM confirmada se registraron 3 muertes (21.4%). Cuando la EIM se expresó exclusivamente con meningitis la mortalidad fue de 0%. Y cuando se expresó

en forma de meningitis con púrpura clínica, es decir, acompañado de septicemia la mortalidad se incrementó a 42.8%. No se presentaron secuelas al momento del alta en este grupo de pacientes. En los casos de El M probable, se registraron 2 muertes (33.33%). Y tampoco hubo secuelas aparentes al momento del alta en los sobrevivientes.

Los 3 pacientes que murieron presentaron datos clínicos y paraclínicos de coagulación intravascular diseminada así como choque séptico y manifestaciones congruentes de *púrpura fulminans* que evolucionaron rápidamente hacia la muerte a pesar de las medidas agresivas terapéuticas instaladas. Otro paciente que sobrevivió presentó trombosis venosa profunda de una de sus extremidades inferiores, resolviéndose satisfactoriamente después del manejo con heparina intravenosa. Los 2 de los 6 casos probables de El M cursaron con manifestaciones de coagulación intravascular diseminada con evolución al estado de choque y posteriormente sobrevivió a la muerte en forma inmediata.

Se realizó un recuento plaquetario entre los casos de sobrevivientes y los fallecidos, y éste fue de $199,090 \pm 105,558$ y $61,000 \pm 67,559$ respectivamente, existiendo así una asociación de mal pronóstico entre la trombocitopenia y la muerte siendo estadísticamente significativo. Así mismo una asociación entre tiempos de coagulación prolongados al momento del ingreso y la muerte, pero éste último resultado no fue estadísticamente significativo.

Serogrupos de los casos confirmados

Se determinó la cepa del serogrupo en 12 de los 14 casos confirmados. El serogrupo más predominante fue el C en 9 pacientes (64.3%), seguido del B en 2 casos (14.3%) y sólo en 1 caso (7.1%) se identificó el serogrupo Y. Sólo en 2 pacientes fue imposible identificar el serogrupo debido a que estos pacientes murieron en forma inmediata en las primeras horas de arribo a la sala de urgencias. El promedio de edad en los pacientes en los que se aisló el serogrupo C fue de

56.5 meses (rango: 11 meses a 16 años) en comparación con los pacientes en los que se aisló serogrupos diferentes al C que fué de 109 meses (rango: 2 años a 13 años). Los 2 casos del serogrupo B se identificaron en éste último invierno. En ninguno de los casos fué posible realizar la sensibilidad antimicrobiana. La siguiente tabla muestra los serogrupos más predominantes causantes de EM en nuestro Hospital.

Tabla 2 Serogrupos aislados en EM confirmada.

Serogrupo	No. Casos	Porcentaje
C	9	64.3 %
B	2	14.3 %
Y	1	7.1 %
Sin serogrupo	2	14.3 %
Total	14	100 %

EM Enfermedad invasiva meningocócica.

ENFERMEDAD INVASIVA NEUMOCÓCCICA (EN)

En total identificamos 15 casos de enfermedad invasiva causadas por neumococo, de los cuales, 8 fueron empíemas, 5 meningocelalitis y 2 mastoiditis. En la tabla 3 se enlistan las formas invasivas de enfermedad neumocócica.

Tabla 3. Formas invasivas de EN en niños del Hospital General de Tijuana, de octubre de 2005 a enero de 2008.

Diagnóstico	No. Casos
Empíema	8
Meningitis	5
Mastoiditis	2
Total	15

EN Enfermedad neumocócica.

Características Demográficas y Socioeconómicas

La edad promedio en los 15 casos en que se aisló neumococo como agente causal de enfermedad invasiva fue de 61.6 meses (rango: 7 meses a 14 años). La edad promedio por padecimiento se muestra en la tabla 4. La distribución por sexo en el total de casos por EIn fue muy similar, 7 fueron del sexo masculino y 8 del sexo femenino. (Ver tabla 4)

De igual manera que en la enfermedad invasiva meningocócica, los 15 pacientes con EIn eran nativos y residentes de la Ciudad de Tijuana. En relación a los cuidados de los pacientes, 8 se llevaban a cabo en la escuela, 6 en el hogar y 1 sólo en guardería. Las ocupaciones de los padres, 10 de ellos tenían oficios diversos, 2 eran profesionistas, 1 había fallecido y en 2 de ellos se desconocía la ocupación. En cuanto a las madres, 10 se dedicaban al hogar, 4 tenían oficios diversos y 1 era profesionista.

Tabla 4 Edad promedio y distribución por sexo de la EIn

Edad		Sexo	
Tot al	61.6 meses (7 meses- 14 años)	Tot al	7 Masculi no 8 Fe ne ni no
Empi e mas	53.7 meses (19 meses- 10 años)	Empi e mas	4 Masculi no 4 Fe ne ni no
Mē ni ngitis	83.8 meses (7 meses- 14 años)	Mē ni ngitis	2 Masculi no 3 Fe ne ni no
Mast oi ditis *	19 meses (ni ño 1) 10 años (ni ño 2)	Mast oi ditis	1 Masculi no 1 Fe ne ni no

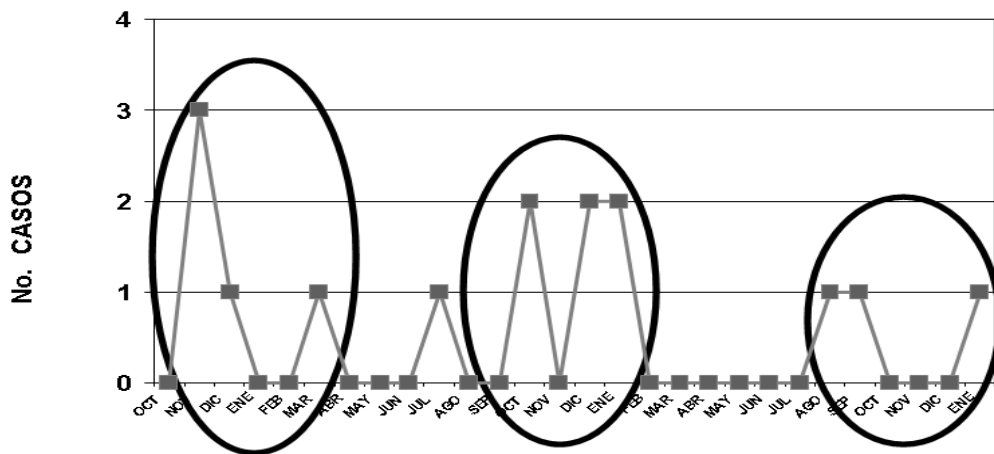
(): Rango de edad. *: No se promedió la edad ya que sólo se diagnosticaron 2 casos.

La EInal igual que la EImt también tuvo un comportamiento estacional durante los 27 meses que duró nuestro estudio. Predominando en los meses fríos del año, destacando una mayor incidencia de casos en los meses de octubre, noviembre, diciembre y enero. (Gráfica 2)

Antecedentes relacionados con la enfermedad

En relación al antecedente de haber recibido inmunizaciones, sólo 1 paciente tenía una dosis única de la vacuna conjugada contra neumococo y se le aplicó 5 meses antes del diagnóstico de EIn. El 86.6% de los 15 pacientes había cursado con cuadro infeccioso de vías respiratorias superiores. El 87.5% de los 8 pacientes diagnosticados con empiema tenían dicho antecedente, el 80% de los 5 pacientes con meningitis y el 100% de los pacientes con mastoiditis.

Gráfica 2. Incidencia de casos de EIn por mes en niños del Hospital General de Tijuana, de octubre de 2005 a enero de 2008.



* Los círculos representan la mayor incidencia de casos de EIn durante 3 períodos de otoño e invierno consecutivos.

En cuanto al antecedente de haber recibido antibióticos antes del diagnóstico de ENE el 68 % de los 15 pacientes lo tenían. El promedio fue de 6.3 días de utilización. En la tabla 5 se muestra el porcentaje de pacientes con antecedente de uso de antibióticos por padecimiento. Los antimicrobianos usados por este grupo de pacientes fueron ampicilina, amoxicilina, trimetoprim sulfametoxazol, meropenem y azitromicina.

Tabla 5. Porcentaje de pacientes con antecedente de uso de antibióticos por padecimiento.

Empiemas	50 %
Meningitis	60 %
Mastoiditis	100 %
Total	68 %

De los 15 pacientes, 12 (80%) eran previamente sanos, es decir, no contaban con alguna condición médica de fondo o enfermedad debilitante de base. Al momento del diagnóstico de la enfermedad invasiva bacteriana sólo 3 pacientes habían padecido alguna patología predisponente. Un paciente se le había diagnosticado 2 años con anterioridad púrpura de Henoch Schonlein, tratado con esteroides sistémicos; sin embargo, tenía 2 años sin el mismo. Un paciente cursaba con varicela hemorrágica al momento del diagnóstico de neumonía complicada con empiema neumocócico. El último paciente tenía como enfermedad de base una cardiopatía congénita.

Hospitalización, hallazgos de laboratorio y evolución

Se diagnosticaron un total de 17 empiemas durante los 27 meses de estudio, sin embargo, sólo en 8 de ellos fue posible identificar el agente causal. Neumococo fue el único agente

etiológico en los 8 casos de neumonía con empiema en los que se aisló la bacteria. No se identificó al algún otro germen como agente causal de neumonía con empiema en nuestra muestra de estudio. En los 9 pacientes restantes con diagnóstico de empiema, no se identificó la bacteria.

El promedio de días de hospitalización en los pacientes con empiema por neumococo fue de 20.1 días (rango: 10 a 31 días). Los hallazgos de laboratorio en los pacientes incluidos no fueron diferentes a los reportados por la literatura. El 93% presentó leucocitosis con neutrofilia en la citometría hemática. El examen citológico y citoquímico del líquido pleural de los pacientes con E. N. reveló en su mayoría presencia de leucocitos, disminución de la glucosa en relación a la sérica, elevación de proteínas y deshidrogenada láctica (DHL) en relación a la sérica. Otros hallazgos de laboratorio no fueron relevantes. En el 100% de los casos se aisló la bacteria mediante el cultivo del líquido pleural al momento del ingreso.

El 62.5% de los 8 pacientes en los que se aisló neumococo como causa del empiema ameritaron decorticación quirúrgica mediante toracotomía, lo que prolongó aún más sus días de estancia intrahospitalaria. En cuanto al sitio de afección, 4 pacientes presentaron empiema en hemitórax derecho, 3 en hemitórax izquierdo y 1 de ellos lo presentó en forma bilateral. La mortalidad para este grupo de pacientes fue de 0%. No hubo diferencias significativas haciendo una comparación con los casos en los que no se identificó el agente causal. (Ver tabla 6)

En relación a las meningitis, se identificó neumococo en 5 casos, 3 de ellos mediante cultivo de líquido cefalorraquídeo y 2 a través de hemocultivos. El promedio de días de hospitalización fue de 19.2 días (rango: 10 a 47 días). De igual forma que en los empiemas por neumococo, los hallazgos de laboratorio en meningitis neumocócica no difirieron a los reportados por la literatura tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo de otras etiologías.

Cabe destacar, que sólo un paciente (20%) presentó trombocitopenia, igualmente un sólo paciente (20%) curso con alargamiento de sus tiempos de coagulación. Y este porcentaje fue mucho más elevado en los pacientes en los que se diagnosticó meningitis meningocócica, así mismo, la mortalidad fue mucho mayor en este último grupo. (Ver tabla 7)

Tabla 6. Diferencias entreempiemas neumocócicos y empiemas sin aislamiento.

Variable	Neumocócicos	Sin aislamiento
Demografía	ND	ND
Sexo/ Edad	ND	ND
Días de padecimiento	3 - 21 (10)	3 - 14 (8)
IVRA previa	87.5 %	100 %
Antibióticos previos	50 %	44.44 %
Derecho/ Izquierdo	4/ 3/ 1*	6/ 3
Leucocitos pleura	144, 594 ± 32, 063	645 ± 849
Proteínas pleura	4, 374 ± 892	5, 633 ± 1781
Glucosa y DHL	ND	ND
Otros laboratorios	ND	ND
Días hospitalización	10 - 31 (20.1)	6 - 21 (14.2)
Decorticación	62.5 %	44.44 %
Muertes	0	1 de 9

IVRA: infección de vías respiratorias altas; DHL: Deshidrogenasa láctica; ND: No diferencias; (): Promedio de días; *: Empiema bilateral.

Tabla 7. Diferencias entre meningitis neumocócicas y meningocócicas.

Variable	Neumocócicas	Meningocócicas
Demografía	ND	ND
Sexo / Edad	ND	ND
Días padecimiento	1 - 7 (4.2)	1 - 5 (2.8)
IVRA previa	80 %	50 %
Antibióticos previos	60 %	71 %
Leucocitos LCR	ND	ND
Proteínas LCR	ND	ND
Glucosa LCR	ND	ND
Bioquímica hemática	ND	ND
Trombocitopenia	20 %	33.33 %
Tiempos prolongados	20 %	50 %
Púrpura	0 %	58 %
Días hospitalización	10 - 47 (19.2)	1 - 12 (7.8)
Muertes	0 %	25 %

IVRA: Infección de vías respiratorias altas; LCR: Líquido cefalorraquídeo; ND: No diferencias; (): Promedio de días.

Los pacientes con diagnóstico de mastoiditis egresaron inmediatamente de la sala de urgencias, recibieron tratamiento y seguimiento ambulatorio, cursando con evolución satisfactoria.

No fue posible determinar los diversos serotipos de neumococo aislados en nuestros pacientes.

CAPITULO V. DISCUSION

En países desarrollados y en vías de desarrollo que no cuentan con un programa de inmunización universal de vacuna neumocócica conjugada así como vacuna polisacárida contra meningococo, las enfermedades invasoras por estos dos agentes infecciosos continúa siendo causa importante de morbilidad y mortalidad a pesar de contar oportunamente con atención adecuada. Este problema es más grave en países en desarrollo, en donde los menores de 5 años son los más afectados y con mayor riesgo los menores de 2 años de edad. En países de América Latina, como en México, la información en relación a este problema, es escasa.

Durante el tiempo de estudio de 27 meses nos vimos obligados a separar nuestros resultados en casos de Enfermedad Invasiva Meningococcica (EI M) y casos de Enfermedad Invasiva Neumococcica (EI N).

Se presentaron 14 casos confirmados y 6 casos probables de EI M. En cuanto al sexo, encontramos una relación de 1.5 a favor del sexo masculino para los casos confirmados. Para los casos probables la distribución por sexo fue similar. La edad promedio en nuestro estudio fue de 5.2 años para EI M confirmada y de 51 meses para EI M probable. Todos los casos de EI M fueron locales de la Ciudad de Tijuana, así mismo la incidencia de la enfermedad predominó en los meses más fríos del año.

En nuestro estudio, la tasa aproximada de infección fue de 0.45 casos, considerando a una población de 1,750,000 habitantes en la Ciudad de Tijuana según el más reciente censo poblacional hecho por el INEGI.

Recientemente, un estudio realizado por el programa de infecciones emergentes del Active Bacterial Core Surveillance (40) en el 2005, que incluyó a 3,450,943 personas en 10 Estados de la Unión Americana, se reportó una tasa de infección por *Neisseria meningitidis* de

0.44 casos por 100,000 habitantes. En el mismo estudio se demostró que el 56% de los casos correspondían a meningitis y el 31% a septicemia, con una elevada mortalidad en ésta última. Así mismo se reportó una mayor incidencia de casos por serogrupo B en 39%, serogrupo Y en el 30%, serogrupo C en 19% y otros serogrupos no menos importantes en el 11% de casos. El 54% de los serogrupos identificados en este estudio estaban incluidos en la vacuna tetravalente antimeningocócica.

Como ya señalamos, en México la infección meningocócica es un evento sumamente raro. En el 2006, el Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE) a través de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud, reportó una tasa aproximada de infección de 0.06 casos por 100,000 habitantes para nuestro país tomando en cuenta a una población de 100 millones de habitantes según el último censo realizado por el INEGI.

Cuando se analiza la tasa de infección por meningococo en nuestro estudio de 0.45 casos, encontramos que es ligeramente superior a la reportada por el Active Bacterial Core Surveillance de Estados Unidos de 0.44; y si tomamos en cuenta que la nuestra es en base a la experiencia de un sólo hospital de la Ciudad de Tijuana, con población exclusivamente de 1 mes a 16 años de edad, nosotros especulamos que la tasa de ataque por esta bacteria es mucho mayor y además tiene un comportamiento endémico en los meses fríos del año.

En este estudio la mortalidad por enfermedad confirmada fue de 21.4% en general. Pero cuando se presenta exclusivamente como meningitis es de 0% incrementándose hasta 42.8% cuando se acompaña de septicemia, es decir, con púrpura clínica. Dicha mortalidad es parecida a las reportadas por las series de países desarrollados como Estados Unidos. El serogrupo que más frecuentemente identificamos en nuestro estudio fue diferente a lo reportado por otros autores

(40), correspondiendo la mayor parte a serogrupo C en el 63.4% de casos, seguido por el serogrupo B en el 14.3% de casos. Es importante señalar que el 71% de los serogrupos identificados en este estudio están incluidos en la vacuna tetravalente contra meningococo.

En cuanto a la EIN se presentaron 15 casos, de los cuales fueron 5 meningitis, 8 empie mas y 2 mastoiditis.

La edad promedio para esta enfermedad fue de 61.6 meses y con una distribución por sexo muy similar para hombres y mujeres. Al igual que en la EIM todos los pacientes con EIN eran nativos de la Ciudad de Tijuana y también tuvo un comportamiento estacional, predominando en los meses más fríos del año.

Hubiese sido importante determinar los diferentes serotipos implicados en nuestra muestra de casos de enfermedad por *Streptococcus pneumoniae* para conocer la distribución local, sin embargo, no fue posible dadas las grandes limitaciones que existieron a lo largo de nuestra investigación con la disponibilidad de métodos diagnósticos estándar de laboratorio y microbiología clínica básicos. Limitantes en la identificación de bacterias por falta de medios de cultivo, determinación de susceptibilidad antimicrobiana, y otros métodos diagnósticos más especializados y costosos como contra inmuno electrophoresis y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) por mencionar algunos (46). Estos últimos, difícilmente disponibles en hospitales de segundo nivel.

La mortalidad por EIN en nuestro estudio fue de 0% cifra muy parecida si la comparamos con las series (11, 13) de países desarrollados como Canadá, donde se reporta una mortalidad de 2% Estados Unidos (2.16%) y la Unión Europea (1%).

La automedicación con antibióticos en casa antes de recibir atención médica, es una práctica muy común en nuestro país, por lo fácil que es tener acceso a éstos fármacos sin la necesidad de prescripción médica. En nuestro estudio el 42.8% de pacientes con EIM confirmada y el 68% de pacientes con EIN tenían el antecedente de haber recibido antibióticos orales y/o parenterales en los días previos al diagnóstico de su enfermedad, dicha situación especulamos que redujeron en forma considerable, las posibilidades de aislar el microorganismo infectante en otros casos (47, 48).

Si bien es cierto, recientemente el Sistema Nacional de Salud de nuestro país aprobó la aplicación de la vacuna conjugada heptavalente anti neumocócica en forma sistémica en todos los niños menores de 2 años de edad, constituyendo así un gran logro y avance en materia de salud; así mismo en Estados Unidos se tiene disponible la vacuna polisacárida tetravalente contra los serogrupos más frecuentes causantes de infección meningocócica; sin embargo, éstas vacunas aprobadas por la FDA fueron realizadas en base a estudios epidemiológicos, microbiológicos y clínicos de países del primer mundo. En nuestro país las características epidemiológicas de la EIB neumocócica y meningocócica no se conocen, mucho menos la asociación con los diferentes serotipos y serogrupos locales. La determinación de la distribución de los serotipos y serogrupos es importante para estimar el porcentaje de casos de EIB que pueden prevenirse con ambas vacunas (49, 50, 51). De ahí que el tener éstos datos como resultado de nuestro estudio daría pauta para mejorar las estrategias de prevención y tratamiento en los niños mexicanos.

CAPITULO MI. CONCLUSIONES

La disminución en la incidencia de enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* así como en la resistencia a penicilina en EUA después de la aplicación de la vacuna heptavalente, ha sido sorprendente. Este panorama no pintaría igual para nuestro país, donde la enfermedad invasiva bacteriana (EIB) por neumococo continúa siendo un problema epidemiológico muy importante de morbilidad y mortalidad. Paradójicamente, a pesar de los grandes avances en el control de las infecciones asociadas a neumococo en los EUA, *Neisseria meningitidis* ha venido a ser una causa principal de meningitis bacteriana en niños después de la dramática reducción en la incidencia de infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b posterior a la introducción de las vacunas conjugadas para estos patógenos. Este último hecho, guarda relación con el comportamiento epidemiológico de nuestro estudio.

La EIM se caracterizó por ser la primera causa de meningitis bacteriana, sépsis y púrpura clínica adquirida en la comunidad con un porcentaje elevado de morbimortalidad. Nosotros especulamos que el Hospital General de Tijuana es probablemente uno de los sitios de mayor morbilidad de EIM en el país, de ahí que es esencial realizar genotipos y serogrupos para valorar la utilidad de una vacuna conjugada.

La trombocitopenia y alargamiento de los tiempos de coagulación observados en los pacientes que se diagnosticó EIM se asociaron a un incremento en la mortalidad.

La enfermedad meningocócica por serogrupo C es la más predominante.

La EIB meningocócica tuvo un comportamiento estacional. La mayor incidencia se observó en los meses más fríos del año.

Después de 27 meses, nuestro estudio apoya que la EIM es endémica en la Ciudad de Tijuana como lo es en muchas áreas de los Estados Unidos. La frontera entre México y Estados Unidos es virtual, no real.

Es necesario realizar en un futuro próximo estudios en México para conocer si la enfermedad meningocócica es endémica sólo en algunas áreas, y/o es un problema de salud local o nacional.

La EIN en el Hospital General de Tijuana es frecuente, con una incidencia aproximada de 75 casos por cada 100,000 niños menores de 5 años sin seguridad social.

La EIN se caracterizó por ser la principal causa de neumonía complicada con empiemas y la segunda causa de meningitis bacterianas. Y es probable que con el advenimiento de la vacuna heptavalente la EIN disminuya.

La EIB meningocócica también tuvo un comportamiento estacional, con un pico de mayor incidencia de casos durante los 3 períodos de otoño e invierno incluidos en nuestro estudio.

Los resultados que reportamos son basados en la experiencia de un hospital de segundo nivel, ello pudiera no reflejar el comportamiento epidemiológico y clínico de la EIB en todo el país, por lo que es imperativo crear programas de vigilancia que genere datos a nivel nacional en un futuro para obtener mayor información de ambas enfermedades en otros hospitales, conocer el porcentaje de portadores asintomáticos por ambas bacterias y de esta forma definir una conducta en la prevención, control y manejo integral ante estas entidades.

CAPITULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. González N, Torales N, Gómez-Barreto D. Infectología Clínica Pediátrica. 7a edición. México: editorial McGraw Hill, 2004: 463- 479
2. Neuman M, Harper M. Evaluation of a rapid urine antigen assay for the detection of invasive pneumococcal disease in children. *Pediatrics* 2003; 112: 1279- 1282
3. Gehanno P, Panajotopoulos A, Barry B. Microbiology of otitis media in Paris, France area, from 1987 to 1997. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 570-573
4. Tan TQ, Mason E, Wald E, Barson W, Schutze G, Bradley J, et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 2002; 110: 1-6
5. Mchelow I, Osen K, Lozano J, Rollins N, Duffy L, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 113: 701-707
6. McGracken G. Biology and treatment of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 373-7
7. Grijalva C, Poehling K, Nuorti JP. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* 2006; 118: 865- 873
8. Mahon B, Ehrenstein V, Noorgard M. Perinatal risk factors for hospitalization for pneumococcal disease in childhood: a population based cohort study. *Pediatrics* 2007; 119: e804- e812

9. Gómez-Barreto D, Calderón-Jaimes E, Rodríguez RS, Espinoza LE, Juárez M. Características clínico microbiológicas de la meningitis por *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina. *Salud Pública Méx* 2000; 41: 397- 404
10. Eskola J, Black S, Shinefield H. Pneumococcal conjugate vaccines. 4d ed. Plottkin SA. Ed Philadelphia WB Saunders, 2004: 539-624
11. Robinson KA, Baughman W. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in the United States 1995- 1998. Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA* 2001; 285: 1729- 1735
12. Overturf G. Technical report: prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000; 106: 367- 376
13. Iglesias L. Epidemiología de la enfermedad invasiva neumocócica en Guipúzcoa: 1981- 2001. *Anales de Pediatría* 2002; 5: 401- 407
14. Bone M, Diver M, Selby A, Sharples A. Assessment of adrenal function in the initial phase of meningococcal disease. *Pediatrics* 2002; 110: 563- 569
15. Crocetti M, Barone MA. Oski's Essential Pediatrics. Second edition. Philadelphia: Ed Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 279-284
16. Kaplan S, Schutze G, Leake J, Barson W, Halasa N, Byington C, et al. Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. *Pediatrics* 2006; 118: e979-e984
17. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49: 1-38

18. Alpern E, Alessandrini E, McGowan K. Serotype prevalence of occult bacteremia. *Pediatrics* 2001; 108: e23
19. Buckingham S, McCullers J. Early vancomycin therapy and adverse outcomes in children with pneumococcal meningitis. *Pediatrics* 2006; 117: 1688- 1994
20. O'Brien KL, Walters M, Sellman J. Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 784-789
21. Bachur R, Harper M. Reevaluation of outpatient with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *Pediatrics* 2000; 105: 502-509
22. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, Part 1. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 100- 121
23. McIntosh K. Community acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002; 346: 429- 437
24. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *Pediatrics* 2006; 118: S35
25. Kaplan SL, Mason EO. Six year multicenter surveillance of invasive pneumococcal infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 141- 147
26. Hoffman J, Mason E, Schutze G, Tan T. *Streptococcus pneumoniae* infections in the neonate. *Pediatrics* 2003; 112: 1095- 1102
27. Bachur R, Harper M. Reevaluation of outpatient with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *Pediatrics* 2000; 105: 502- 509

28. Zar HJ, Jeena P, Ge R, Argent A, Madhi SA. Diagnosis and management of community acquired pneumonia in childhood. South African Thoracic Society. S Afr Med J 2005; 95: 977-990
29. Ling-Lin P, Michaels M. Incidence of invasive pneumococcal disease in children 3 to 36 months of age at a tertiary care pediatric center 2 years after licensure of the pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics 2003; 111: 896- 899
30. Pelton S. The decline in invasive pneumococcal disease. Pediatrics 2004; 113: 617-618
31. Asensio de la Cruz Q, Blanco A, Moreno A, Pérez Frías J, Salcedo A, y Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Los derrames pleurales paraneumónicos. An Esp pediatr 2001; 54: 272-282
32. Vergison A, Ammann A, Wara D. Epidemiologic features of invasive pneumococcal disease in Belgian children: passive surveillance is not enough. Pediatrics 2006; 118: 801- 809
33. Finkelstein J, Huang S, Daniel J. Antibiotic resistant *Streptococcus pneumoniae* in the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine Era: predictors of carriage in a multicommunity sample. Pediatrics 2003; 112: 862- 869
34. Carbutt J, Rosenbloom I, Wu J. Empiric first line antibiotic treatment of acute otitis in the Era of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics 2006; 117: 1087- 1094
35. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. N Engl J Med 2001; 344: 1378- 1388

36. Committee on Infectious Diseases. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations for use meningococcal vaccines in pediatric patients. *Pediatrics* 2005; 116: 496-505
37. Williams LW. Severity of meningococcal disease in children and the angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism. *Pediatrics* 2003; 112: 488-490
38. Inkelis S, O'Leary D, Wang V, Malley R. Extremity pain and refusal to walk in children with invasive meningococcal disease. *Pediatrics* 2002; 110: e3
39. Pastor P, Medley FB, Murphy TV. Meningococcal disease in Dallas County, Texas: results of a six year population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 324- 328
40. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report, Emerging Infections Program Network. *Neisseria meningitidis* 2005 provisional. *Clin Infect Dis* 2006; 30: 212- 216
41. Kirsch EA, Barton RP, Kitchen L, Groir BP. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 15: 967- 979
42. Mok Q, Butt W. The outcome of children admitted to intensive care with meningococcal septicaemia. *Intensive Care Med* 2002; 22: 259- 263
43. Gikman D, Mitushek S, Kahana M, Daun R. Pneumonia and empyema caused by penicillin resistant *Neisseria meningitidis*. *Pediatrics* 2006; 117: e1061-e1066
44. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Meningococcal disease prevention and control strategies for practice-based Physicians. *Pediatrics* 2000; 106: 1500- 1504
45. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMR W* 2006; 46: (RR- 10): 24

46. Dagan R, Shriker Q, Hazan I. Prospective study to determine clinical relevance of detection of pneumococcal DNA in sera of children by PCR. *J Clin Microbiol* 2000; 36: 669- 673
47. Kanegaye J, Solimanzadeh P, Bradley J. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001; 108: 1169-1174
48. Hortal M, Lovgren M, De la Hoz F. Antibiotic resistance in *streptococcus pneumoniae* in six Latin America countries: 1993-1999 surveillance. *Microb Drug Resist* 2001; 7: 391-401
49. Shepard C, Ortega I, Scott D, Rosenstein N, ABC's Team. Cost effectiveness of conjugate meningococcal vaccination strategies in the United States. *Pediatrics* 2005; 115: 1220-1232
50. Black S, Shinefield H, Fireman B. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187- 195
51. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations for the use of meningococcal vaccine in pediatric patients. *Pediatrics* 2005; 116: 496- 505