República Dominicana

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela de Medicina

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y MICROBIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA EN PACIENTES MENORES DE QUINCE AÑOS DE EDAD QUE ACUDIERON AL HOSPITAL INFANTIL DOCTOR ROBERT REÍD CABRAL, JULIO 2018-DICIEMBRE 2018.

Trabajo de grado presentado por Aldo de Jesus Efrain Erazo Perez y Manuel Ernesto Mesa Ibarra para la obtención del grado de:

DOCTOR EN MEDICINA

Santo Domingo, D.N. 2019

Agradecimiento y dedicatoria
Resumen

CONTENIDO

I. Introducción 1
I.1. Antecedentes. 3
I.2. Justificación. 7
II. Planteamiento del problema 9
III. Objetivos. 10
III.1. General 11
III.2. Específicos. 11
IV. Marco teórico 11
IV.1 Streptococcus pneumoniae 11
IV.1.1. Definición. 11
IV.1.2.Historia. 11
IV.1.3. Microbiología. 12
IV.1.4 Epidemiologia. 15
IV.1.5 Patogenia. 15
IV.1.6 Mecanismos de defensa del hospedador. 18
IV.1.6.1 Inmunidad Innata. 18
IV.1.6.2 Inmunidad Adquirida. 18
IV.1.7 Manifestaciones Clínicas. 19
IV.1.7.1 Bacteremia. 20
IV.1.7.2 Meningitis. 21
IV.1.7.3. Neumonía. 22
IV.1.7.4 Otitis Media. 25
IV.1.7.5. Mastoiditis. 26
IV.1.7.6. Sinusitis. 26
IV.1.7.7. Conjuntivitis. 27
IV.1.7.8 Infecciones óseas y conjuntas. 28
IV.1.7.9. Infecciones de tejido suave. 28
IV.1.7.10. Peritonitis. 29

IV.1.7.11. Endocarditis. 29
IV.1.7.12. Infección en hospederos inmunocomprometidos. 30
IV.1.8. Diagnostico. 32
IV.1.8.1. Neumonía. 32
IV.1.8.2 Meningitis. 34
IV.1.8.3 Sepsis. 34
IV.1.9 Complicaciones. 36
IV.1.9.1 Meningitis 36
IV.1.9.2 Neumonía. 36
IV.1.9.3. Otros síndromes invasores. 37
IV.1.10. Tratamiento. 37
IV.1.11 Pronóstico. 42
IV.1.12 Prevención. 42
V. Operacionalización de las variables. 45
VI. Material y métodos. 47
VI.1 Tipo de estudio. 47
VI.2. Demarcación geográfica. 47
VI.3. Universo. 47
VI.4. Muestra. 48
VI.5. Criterios de inclusión. 48
VI.6. Criterios de exclusión. 48
VI.7. Instrumento de recolección de datos. 48
VI.8. Procedimiento. 49
VI.9. Tabulación. 49
VI.10. Análisis. 49
VI.11. Aspectos éticos. 49
VII. Referencias 51
VIII. Anexos 55
VII.1. Cronograma. 54
VII.2. Instrumento de recolección de los datos. 56
VIII.3. Costos y recursos. 58

AGRADECIMIENTO Y DEDICATORIA

La presente tesis esta dedicada a Dios, ya que gracias a el he logrado concluir mi carrera universitaria. A mis padres porque ellos siempre estuvieron a mi lado brindándome su apoyo y sus consejos día a día en el transcurso de cada año de mi carrera universitaria para hacer de mi una mejor persona. A mis hermanas por sus palabras y compañía. Mi agradecimiento especial a la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña la cual me abrió sus puertas para formarme profesionalmente. Agradezco a la Dra. Josefina Fernández por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico. Agradezco a la Dra. Claridania Rodríguez por haberme tenido toda la paciencia del mundo para guiarme durante todo el desarrollo de la tesis. Agradezco a la Dra. Jaqueline Sánchez quien sin esperar nada a cambio nos brindo su conocimientos, consejos, y recursos para realizar nuestra tesis. Agradezco especialmente a Miguel Compres por sus sabios consejos y a Hamlet Arias por guiarme desde el inicio en todo mi proceso universitario.

RESUMEN

Introducción. La bacteria *Streptococcus pneumoniae* como agente causal de enfermedades neumococicas invasivas pone en un riesgo muy alto a la población infantil que la contrae, en particular en aquellos que no han sido vacunados con la vacuna conjugada antineumococica 13 valente la cual fue introducida a la Republica Dominicana en el año 2013.

Objetivo. Determinar la presentación clínica y la presentación microbiológica de las enfermedades neumcocicas invasivas en niños y niñas menores de quince años de edad que acudieron al Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral durante el periodo de Julio 2018-Diciembre 2018.

Material y métodos. Se realizo un estudio observacional, descriptivo, y transversal de recolección de datos prospectivos a pacientes con meningitis, sepsis, o neumonia en el cual se utilizo un formulario para obtener la información.

Para ser incluidos en este estudio, los pacientes tenían que ser menores de quince años, haber acudido al Hospital Infantil Dr. Robert Reíd Cabral y haber presentado crecimiento de microorganismos en cultivos de sangre, liquido cefalorraquídeo, o liquido pleural con resultado positivo para *Streptococcus pneumoniae.*

Resultados. Se estudio un total de 3, 973 pacientes. Un 0.25 por ciento resulto con cultivo positivo para *Streptococcus pneumoniae*. Un 60.0 por ciento de pacientes estuvo dentro del rango de edad de 0-2 años. El 50.0 por ciento de los pacientes fueron del sexo masculino. Un 80.0 por ciento procedia de zonas urbanas. 50.0 por ciento de los aislamientos de realizaron en liquido pleural. Un 80.0 por ciento de pacientes presento fiebre y un 70.0 por ciento de los pacientes presentaron nauseas. El 50.0 por ciento de los serotipos aislados no están dentro de la vacuna conjugada antineumococica 13 valente.

Conclusion. A pesar de una baja cobertura vacunal a nivel nacional contra las enfermedades neumococicas invasivas observamos en nuestro estudio que menos de la mitad de los pacientes padecieron de una enfermedad neumococica invasiva de serotipo vacunal.

I. INTRODUCCION

Las infecciones producidas por *Streptococcus pneumoniae* representan una importante causa de mortalidad y morbilidad en todo el mundo. En el 2005, se registraron 1.6 millones de muertes por enfermedad neumocóccica invasiva (ENI), correspondiendo a menores de 5 años de edad cifras entre 0.7 a 1 millón. [1]

La mayoría de las muertes ocurren en países en vías de desarrollo, donde la incidencia anual, aun con las limitaciones del sub-registro de la enfermedad neumocócica invasiva, la tasa descrita varía de 10 a 199 casos por 100, 000 habitantes.[1]

En América Latina y el Caribe, la enfermedad neumocócica ocasiona entre 12,000 y 28,000 muertes anuales. Cada año, los casos de neumococo también se asocian con 182,000 hospitalizaciones (16 por 1,000 niños) y 1,412,000 visitas ambulatorias (121 por 1,000 niños).[2]

Debido al neumococo, cada año, los niños menores de cinco años en América Latina y el Caribe sufren una estimación de 327,000 casos de neumonía; 1,229 casos de sepsis; y 4,000 casos de meningitis.[3]

Durante los años 2000 y 2006 en el laboratorio de microbiología del Hospital Infantil Doctor Robert Reíd Cabral, en República Dominicana se evidenció que *Streptococcus pneumoniae* se aisló en un 5% de 3,028 hemocultivos positivos, un 28% de 821 cultivos positivos de liquido cefalorraquídeo y un 44% de 502 cultivos positivos de líquido pleural. A la vez se demostró un porcentaje de aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* en el Departamento de Enfermedades Infecciosas de 41% para meningitis, 2% para sepsis, y 57% para neumonías. En ese mismo periodo, la mortalidad causada por esta bacteria manifestada en neumonías fue de 26.9%; de sepsis un 3.8% y de meningitis un 61.5%. [4]

Entre los niños menores de cinco años de edad, más del 60 por ciento de los casos de enfermedad neumococica invasiva en la mayor parte del mundo son producidas por los siguientes serotipos y serogrupos:1,5, 6A, 6B, 14, 19 F, y 23 F.[5] El Global Serotype Project Report for the Peumococcal Advance Market Commitment Target Product Profile establece que el serotipo 1 tiene una incidencia acumulada de 30 por ciento (% de distribución acumulada) mientras

que el porcentaje de cepas aisladas serotipificadas es de un 13 por ciento. La incidencia acumulada para el serotipo 5 es de 50 por ciento y el porcentaje de cepas aisladas serotipificadas para el mismo es de un 9 por ciento. La incidencia acumulada para el serotipo 6A es de 70 por ciento y el porcentaje de cepas aisladas serotipificadas es 6%. La incidencia acumulada del serotipo 6 B es 40 por ciento, y existe un 9 por ciento de cepas aisladas serotipificadas. La incidencia acumulada del serotipo 14 es 15 por ciento y 16 por ciento es el porcentaje de cepas aisladas serotipificadas. La incidencia acumulada para el serotipo 19 F es un 60 por ciento y el porcentaje de cepas aisladas del mismo es de 7 por ciento. Para el serotipo 23 F la incidencia acumulada es de casi 60 por ciento y el porcentaje de cepas aisladas serotipificadas es 9 por ciento. No en todas las regiones estos serotipos constituyan las cepas causales mas frecuentes. Ciertos serotipos (por ejemplo el tipo 1 y el 5) no solo tienden a generar infección en las regiones con una mayor carga de la enfermedad, sino que también originan ondas de infección en las zonas de menor carga (por ejemplo Europa) o brotes (por ejemplo en cuarteles; meningitis en Africa subsahariana).[6]

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad neumocócica dependen del sitio donde se ubica la infección y la duración de la misma. Los síndromes clínicos se clasifican en no invasores (p. ej., otitis media y neumonía no bacteriémica) e invasores (p. ej., neumonía bacteriémica). Dentro de la patogenia de la enfermedad no invasora participa la diseminación contigua procedente a la nasofaringe o piel; en la enfermedad invasora, un líquido corporal que normalmente es estéril se infecta o bien existe bacteriemia. [6]

Ya que las enfermedades invasivas neumococicas causan una gran carga de enfermedad mundialmente, su prevención a través de una vacuna efectiva y segura representa una medida de importancia esencial a nivel de salud pública. [7]

La posición oficial de la OMS consiste en que debe priorizarse la implementación de la vacunación neumocócica en todos los programas nacionales de vacunación, sobre todo en países que tienen una alta mortalidad infantil.[8]

Debido a la gran diversidad de serotipos en el neumococo, se han tenido que desarrollar vacunas que induzcan respuestas de anticuerpos contra antígenos

capsulares múltiples. Los polisacáridos capsulares de 23 serotipos (incluidos los 6 que causan las infecciones neumocócicas más invasivas) comprenden la vacuna antineumocócica de polisacáridos (PPV) no conjugada, autorizada para adultos desde 1983.[9]

La respuesta de los lactantes y niños pequeños a la vacuna PPV es reducida, ya que existe un riesgo teórico de depleción de células B de memoria después de la vacunación con PPV. Por lo tanto se diseñó otra clase de vacunas antineumococcicas, las PCV, para esta población. El primer producto fue una PCV-7 valente que fue aprobada en el año 2000 en EEUU. Para el año 2010 ya existían en el comercio tres productos de PCV.[10,11,12]

Desde 2010, PCV13 (Prevenar13®; Pfizer Inc. (anteriormente Wyeth) ha reemplazado PCV7 e incluye nuevos serotipos además de los serotipos anteriores. Estudios recientes mostraron que PCV13 es tan inmunogénica como PCV7 tanto para los serotipos comunes como para los serotipos adicionales.[10]

En varios países la implementación y el uso de vacunas conjugadas neumocóccicas (VCN), ha determinado un impacto muy importante en la epidemiología de las infecciones graves por *Streptococcus pneumoniae*, disminuyendo drásticamente las tasas de las mismas, fundamentalmente en niños bajo dos años de edad. Estas vacunas también han demostrado tener un efecto de inmunidad de rebaño muy importante, reduciendo la incidencia de enfermedad neumocóccica invasora (ENI) en poblaciones que no la recibieron, como los niños sobre 5 años y adultos de todas las edades.[10]

La introducción de la PCV en EEUU redujo más del 90 por ciento de la enfermedad neumococica invasiva por el serotipo contenido en la vacuna en la población total.[3]

En el 2013 la Republica Dominicana decidió implementar la PCV 13 (vacuna conjugada antineumococcica 13 valente) en el esquema nacional de vacunación a través del Programa Ampliado de Inmunización. Esta incluye los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F. En esquema 2+1 (primera dosis a los dos meses, segunda dosis a los 4 meses y refuerzo a los 12 meses de edad).[13]

Cohen, C y Mollendorf, C (2017) [32] realizaron un estudio de control de casos con el objetivo de evaluar la efectividad de la vacuna conjugada antineumococica 13 valente con 2 dosis o mas contra la enfermedad neumocócica invasiva en niños sudafricanos infectados o no con VIH. En el 2011 Sudafrica remplazo la PCV7 con la PCV13 utilizando un esquema 2+1. Entre enero de 2012 y diciembre de 2014, inscribieron a niños de 16 semanas o más en el estudio: 240 fueron casos no infectados con VIH, 75 casos fueron infectados por VIH, 1118 fueron controles no infectados con VIH y 283 fueron controles con infeccion por VIH. Se evidencio que la efectividad de dos o más dosis de PCV13 contra la enfermedad neumocócica invasiva de serotipo incluido en la PCV13 fue del 85% (IC 95%: 37 a 96) entre 11 grupos de casos de control de niños no infectados con VIH y del 91% (−35 a 100) entre tres Conjuntos de casos controles de niños con infección por VIH. La efectividad de PCV13 entre 26 grupos de casos controles de niños no infectados con VIH fue del 52% (IC 95% −12 a 79) contra la enfermedad neumocócica invasiva de todo serotipo y del 94% (44 a 100) para el serotipo 19A. La efectividad de la vacuna contra la enfermedad neumocócica invasiva por un serotipo incluido en la PCV7 fue del 87% (IC del 95%: 38 a 97) en niños expuestos al VIH pero no infectados y del 90% (53 a 98) en niños desnutridos no infectados con el VIH. Fue demostrado que dos dosis primerizas de PCV13 administradas en un esquema 2 + 1 son efectivas contra la enfermedad neumocócica invasiva por un serotipo incluido en la PCV13 en niños no infectados con VIH en un entorno africano de ingresos bajos a medios. Estos datos proporcionan evidencia para respaldar la introducción continua y el uso sostenido de la vacuna antineumocócica conjugada en países de ingresos bajos y medios. [14]

En el caso de la PCV10 y la PCV13, los fabricantes recomiendan 3 dosis primarias con un intervalo mínimo de 4 semanas entre ellas, más una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la tercera dosis (pauta 3p+1).[15]

Datos del Ministerio de Salud Pública de la República Dominicana indican baja cobertura de la PCV13, especialmente de la tercera dosis, debido a los

desafíos en la cadena de suministro. Cobertura de la tercera dosis de PCV13 fue de 27 por ciento en el 2014 y 22 en el 2015.[16]

La República Dominicana no es un país elegible para Alianza Global por Vacunas e Inmunización (GAVI), por lo que no cuenta con el apoyo externo de los donantes para la compra de vacunas y esto representa una carga mayor de recursos financieros para el presupuesto nacional.[16]

Reducir la mortalidad asociada a la enfermedad por S. pneumoniae es esencial si la comunidad internacional desea alcanzar los Objetivos del Milenio (ODM), en particular el ODM 4 (reducir globalmente la mortalidad infantil). [8]

I.1. Antecedentes.

Moore MR. Y Link-Gelles R (2015)[15], realizaron un estudio con el objetivo de evaluar el efecto del uso de PCV13 en la enfermedad neumococcica invasiva en niños y adultos en los Estados Unidos. El estudio estuvo basado en datos de laboratorio y población acerca de la incidencia de enfermedades neumococicas invasivas, en un modelo de serie tiempo. Donde se plantea que la PCV13 redujo la ENI en todos los grupos de edad cuando se usa de manera rutinaria en niños de EE.UU. Resultados importantes fueron discutidos en este trabajo ya que comparado con la incidencia esperada entre niños menores de 5 años si solamente el PCV7 se hubiese continuado, la incidencia de enfermedades neumococicas invasivas disminuyó en un 64 por ciento y enfermedades neumococicas invasivas causadas por los serotipos en la PCV13 menos los serotipos contenidos en la PCV7 disminuyeron en un 93 por ciento, desde julio de 2012 hasta junio de 2013.

Harboe ZB., Dalby T., y cols, (2014)[18], realizaron un estudio de cohorte basado en la población de todo el país de Dinamarca publicado en Octubre del 2014, fundado en la vinculación de los datos de vigilancia de laboratorio y el sistema de registro civil danés; denominado: Impacto de la vacunación conjugada antineumocócica 13 valerosa en la incidencia y mortalidad de la enfermedad neumocócica invasiva. Este estudio hace referencia a que pudieron observar un nuevo descenso en la incidencia de ENI poco después del cambio de PCV7 a

PCV13 en el programa nacional de inmunización. Esta disminución estuvo acompañada por una disminución sustancial del nivel de la población en la mortalidad relacionada con el neumococo de casi el 30 por ciento entre las personas no vacunadas, ya que fue determinado una reducción del 21 por ciento en la incidencia de enfermedades neumocócicas invasivas en la población total después de la introducción de la PCV13, y una reducción del 71 por ciento en niños menores a 2 años de edad.

De Oliveira, Lucia Helena, Camacho, Luis Antonio B y cols (2016)[19], realizaron una revisión sistemática de la literatura sobre el impacto o la efectividad de PCV en muertes u hospitalizaciones debidas a enfermedad neumocócica invasiva, neumonía, meningitis y sepsis mediante la búsqueda, la revisión tuvo como objetivo resumir la evidencia de impacto y efectividad de PCV en niños menores de 5 años en la región de Latinoamérica. Incluyeron estudios que abordan los resultados de interés en niños del grupo de edad objetivo y con los siguientes diseños: ensayos aleatorizados, cohorte o caso-control, series temporales interrumpidas con al menos tres puntos de datos antes y después de la intervención, y estudios previos y posteriores. Las revisiones de citas, la extracción de datos y la evaluación del riesgo de sesgo fueron realizadas por duplicado por revisores independientes, de acuerdo con el protocolo del estudio registrado en prospero. Llevaron a cabo un análisis descriptivo de las mediciones de efectividad y el análisis de sensibilidad. La efectividad fue informada como 1-OR o 1-RR para control de casos o cohortes / ensayos clínicos, y como cambio porcentual de las tasas de incidencia de enfermedades para los estudios previos posteriores. Identificaron 1,085 citas, 892 de bases de datos y 193 de otras fuentes. De estos, 22 fueron analizados adicionalmente. Los estudios fueron de Brasil, Chile, Uruguay, Argentina, Perú y Nicaragua. La efectividad varió de 8.8 a 37.8 por ciento para hospitalizaciones debido a neumonía confirmada por rayos X, 7.4-20.6 por ciento para neumonía clínica y 13.3 a 87.7 por ciento para hospitalizaciones por meningitis y 56-83.3 por ciento para hospitalización por enfermedad neumococica invasiva, variando por edad, definición de resultado, tipo de vacuna y diseño del estudio. La evidencia disponible hasta la fecha indica

un impacto significativo de PCV- 10 y PCV-13 en los resultados estudiados, sin evidencia de la superioridad de una vacuna sobre la otra en la reducción de hospitalización por neumonía, DPI o meningitis en niños menores de 5 años.

Tomczyk S. y Lessa FC y cols (2018)[20], efectuaron un estudio de control de casos pareados, en el Departamento de Enfermedades Infecciosas del Hospital Infantil Robert Reíd Cabral, Republica Dominicana, publicado en abril del 2018, en la cual un caso-paciente se definió como enfermedad neumococica invasiva de serotipo incluido en PCV13 identificado por cultivo o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de líquido estéril en un niño hospitalizado que era elegible según la edad para haber recibido ≥1 dosis de PCV13. Se inscribieron cuatro controles pareados por edad y vecindario para cada caso-paciente. Recolectaron datos demográficos, de vacunación y de factores de riesgo y realizaron regresión logística condicional. La eficacia de la vacuna se calculó como (razón de probabilidad ajustada de 1-ajustado para la vacunación) X 100 por ciento. El estudio abordo el desempeño de PCV13 en un entorno de ingresos medianos en América Latina y en una población vacuno-ingenua de PCV donde los datos son aún limitados. Se incluyeron en el estudio un total de 39 pacientes con casos, con una mediana de edad de 10,1 meses. Las presentaciones clínicas más comunes entre los pacientes de los casos incluyeron neumonía con derrame pleural (64%), meningitis (28%) y septicemia (13%). Los serotipos neumocócicos más frecuentes identificados en las muestras clínicas de pacientes fueron 6A / 6B (31%), 14 (18%), 3 (13%) y 19A (10%).Entre los pacientes que recibieron dos dosis válidas de PCV13, el serotipo 3, 14 y 19A fueron los más comunes.Menos pacientes con casos habían recibido ≥1 dosis de PCV13 en comparación con los controles y menos casos de pacientes estaban al día con PCV13. Entre los grupos de edad de 0-3 meses, 4-11 meses y ≥ 12 meses, se informó que más pacientes de los casos no habían recibido dosis de PCV, y ninguno de los pacientes de los casos recibió tres dosis de PCV. Ajustando el puntaje Z de bajo peso para la edad (malnutrición) y el hogar construido de madera (proxy socioeconómico), la efectividad vacunal de ≥1 dosis de PCV válida en comparación con ninguna dosis

fue de 67.2 por ciento; 23 de 39 conjuntos de casos y controles fueron discordantes y contribuyeron a este modelo. Esta estimación ajustada no cambió después de excluir los conjuntos de casos y controles donde la PCR no pudo distinguir entre los tipos de vacuna y los no vacunales en ciertos serogrupos de pacientes. El único modelo de efectividad vacunal específico de serotipo con poder suficiente para el análisis evaluó el riesgo de la enfermedad de serotipo 6A / 6B para niños con ≥1 en comparación con dosis de PCV no válidas, y mostró una efectividad vacunal ajustada de 93.3 por ciento.

S. Suero y J. Castillo (2012)[21], realizaron un estudio donde se evidencia que la prevalencia de la enfermedad invasora por *pneumoniae* en los niños menores de 5 años en el Hospital Infantil Dr. Robert Reíd Cabral fue de 41.2 por ciento. Se identificaron 17 serotipos luego de que las cepas aisladas de *Streptococcus pneumoniae* se sometieran a serotipificacion. Las muestras se obtuvieron delíquidos biológicos y de forma estéril ensangre, liquido pleural, y liquido cefalorraquídeo.Los serotipos más frecuentemente aislados fueron el 14 seguido del 6B y el 3. El riesgo de desarrollar una enfermedad neumococica invasiva estaba aumentado debido a que los 93 pacientes estudiados ninguno recibió alguna vacuna antineumococcica.

I.2. Justificación.

Los pacientes con enfermedad neumocóccica invasiva a menudo presentan complicaciones serias que pueden terminar comprometiendo la vida del paciente.

En Latinoamérica y el caribe 1.6 millones de niños menores de 5 años tienen al menos, un episodio por año de ENI. Asimismo, si valoramos los costos, se estima que la atención a estas infecciones es alrededor de 333 millones USD. Dentro de las recomendaciones de la OMS se encuentran fortalecer la red de vigilancia de infecciones prevenibles por vacunas para continuar las actividades de vigilancia de serotipos y resistencia antimicrobiana en niños, identificar y apoyar sistemas de vigilancia sobre ENI basados en población para demostrar el impacto de la vacuna.

La OMS indica que el *Streptococcus pneumoniae* fue clasificado de “prioridad muy alta”. Es crucial la prevención cuando se trata de S. pneumoniae. Es decir actuar de manera anticipada, como lo es la vacunación permite ahorrar recursos invaluables ya que los costos evitados debido a la vacunación es de 180 millones USD. [22]

Luego de la introducción de la PCV13 en el Calendario Nacional de Vacunación de Argentina, se observó una reducción rápida y significativa en la incidencia de neumonía consolidante, fundamentalmente en niños menores de 1 año en 2012 (año de la incorporación), que se amplió a todo el grupo de menores de 2 años en 2013.[23]

Gracias a la introducción de la PCV en los países en desarrollo y de ingresos medios, es probable que ocurran más cambios profundos en la ecología del neumococo y la epidemiologia de las enfermedades que la causan.[7]

Esta investigación nace por la necesidad de resaltar y apoyar la relevancia y el rol que juegan las vacunas en la prevención de la neumonía, meningitis, y sepsis causadas por *Streptococcus pneumoniae*. La realización de este trabajo busca destacar los síntomas y signos que presentan las enfermedades neumococicas invasivas ya que la mortalidad por este microorganismo, así como, sus complicaciones, son de gran importancia entre los profesionales de la salud al momento de efectuar un diagnostico. De igual manera esta investigación pretende identificar los serotipos más frecuentemente observados en vista de que los resultados obtenidos podrían ser de utilidad para la innovación en la producción futurade una vacuna conjugada neumococica con más amplia cobertura serotipicapese a que actualmente y de antemano el *Streptococcus pneumoniae* está bajo una vigilancia epidemiológica global estricta por su alta tasa de morbi-mortalidad. Esta investigación busca acrecentar la cifra de referencias que indagan el impacto que ha tenido la vacuna PCV13 desde su introducción en la Republica Dominicana. Aspiramos que sea de aporte para los pacientes y sus familiares, médicos y profesionales de la salud, organizaciones e interesados en el tema.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Actualmente la neumonía representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil, se estima que cada año causa 1.1 millones de defunciones en niños menores de 15 años.[22]

La ENI representa la forma más grave de esta enfermedad, y depende del área geográfica y de los serotipos prevalentes, de la estacionalidad, de la edad de los sujetos, de las enfermedades asociadas y del estado de vacunación previo. Existe un riesgo moderado de ENI en los niños en edades de 24 a 35 meses y de 36-59 meses en las guarderías, además los adolescentes mayores de 12 años.[22]

A escala mundial se estima que el neumococo produce más de un millón de muertes anualmente, con una resistencia a los antibióticos de 15-30 por ciento.[22]

La enfermedad neumocócica mata a más niños que el SIDA y la tuberculosis cada año, y sin embargo se ha hecho muy poco para combatirla. Sin dudas, el *Streptococcus pneumoniae* (S. pneumoniae) representa el más importante agente bacteriano en el campo de la pediatría.[23]

Las altas estadísticas de morbilidad y mortalidad denotan la importancia de estudiar neumonía, la cual es un problema actual de salud pública en países subdesarrollados, por lo que con estudios que aumenten la información de estos pacientes se comprenderá mejor el impacto de esta enfermedad.

En pacientes con algunas enfermedades subyacentes (asplenia, inmunodepresión, trasplantes de órganos o de progenitores hemopoyéticos, asma grave y enfermedades neurológicas), las infecciones neumocócicas son más frecuentes y graves.[24]

Debido a frecuencia de lo anteriormente descrito nos hacemos la siguiente pregunta ¿Cuál es la presentación clínica y microbiológica de la enfermedad neumoccica invasiva en niños menores a quince años de edad ingresados en el Hospital Infantil Doctor Robert Reíd Cabral, Julio 2018-Diciembre 2018.

III. OBJETIVOS.

III.1. General.

1. Determinar la presentación clínica y microbiológica de la enfermedad neumocócica invasiva en pacientes menores de quince años de edad del Hospital Infantil Doctor Robert Reíd Cabral, Julio 2018-Diciembre 2018.

III.2. Específicos.

1. Describir las características sociodemográficas de pacientes con enfermedad neumocócica invasiva que asisten al Hospital Infantil Doctor Robert Reíd Cabral.
2. Determinar los signos y síntomas en los pacientes con enfermedad neumocócica invasiva que asisten al Hospital Infantil Doctor Robert Reíd Cabral.
3. Identificar los serotipos más frecuentes observados.
4. Relacionar los serotipos más frecuentemente observados con los serotipos incluidos dentro de la vacuna conjugada neumococcica 13 valente.
5. Evaluar la cobertura vacunal de la vacuna conjugada neumococcica 13 valente en niños menores de 15 años en la Republica Dominicana.

IV. MARCO TEORICO

IV.1.Streptococcus pneumoniae

IV.1.1. Definición.

El neumococo es una bacteria esférica que generalmente se encuentra en el tracto respiratorio superior, especialmente entre los niños pequeños. El nombre científico de la bacteria es *Streptococcus pneumoniae*, del griego strepto, que significa "retorcido", y coco, que significa "baya". El término pneumoniae se refiere a la tendencia de la bacteria a atacar los pulmones y causar neumonía. Existen más de noventa tipos de neumococos, la mayoría de los cuales causan infecciones no invasivas. Estos ocurren fuera de los órganos principales o del torrente sanguíneo y generalmente son menos graves. Las infecciones invasivas ocurren dentro de los órganos principales o en el torrente sanguíneo, lugares que generalmente están libres de bacterias. Estas son enfermedades más serias y pueden ser fatales a veces. Las enfermedades neumocócicas ocurren con mayor frecuencia en niños menores de dos años, adultos mayores de sesenta y cinco años y personas cuyo sistema inmunitario se ha debilitado por otras enfermedades o condiciones médicas o por fumar. Estas enfermedades son responsables de más muertes en todo el mundo que cualquier otra enfermedad infecciosa.[26]

IV.1.2.Historia.

Hacia los finales del siglo XIX tanto Louis Pasteur, en Francia, como George Sternberg, médico del ejército estadounidense, observaron pares de micrococos en la sangre de los conejos a los que se había inyectado saliva humana. En esa época se desconocía la participación tan importante de estos micrococos en las enfermedades del ser humano. Hacia 1886, cuando el microorganismo se denominó “neumococo” y *Diplococcus pneumoniae,* numerosos investigadores independientes ya habían aislado el neumococo y se conocía muy bien su contribución como causa de neumonía. En la década de 1930, la neumonía ocupaba la tercera causa de muerte en Estados Unidos (después de las

cardiopatías y el cáncer) y causaba 7% de las muertes tanto en Estados Unidos como en Europa. Si bien la neumonía era causada por diversos microorganismos, la neumonía lobar (un patrón por lo general producido por el neumococo) componía 50 por ciento de las muertes por neumonía en 1929 en Estados Unidos. En 1974, este microorganismo se clasifico de nuevo con el nombre de *Streptococcus pneumoniae*.[22]

IV.1.3. Microbiología.

S. pneumoniae es un coco grampositivo que se replica en cadenas en medio líquido pero aparece en forma de diplococo lanceolado en muestras clínicas. Es catalasa-negativo, pero genera peróxido de hidrógeno (H20 2) a través de un sistema flavoenzima y, por tanto, crece mejor en presencia de una fuente de catalasa, como los eritrocitos. El neumococo produce neumolisina (llamada inicialmente a-hemolisina), que descompone la hemoglobina en un pigmento verde que rodea las colonias durante el crecimiento en placas de agar chocolate, un fenómeno todavía conocido como a-hemólisis. Los neumococos pueden identificarse en el laboratorio mediante tres reacciones:

- α- hemólisis de agar sangre.
- Sensibilidad a la optoquina.
- Solubilidad en sales biliares (desoxicolato sódico).

Algunos neumococos son resistentes a la optoquina, y una especie recientemente reconocida, Streptococcus pseudoneumoniae, asociada a exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumonía, es sensible a la optoquina cuando crece en aire ambiente a 37 °C, pero resistente a la optoquina en aire enriquecido con dióxido de carbono. Estos factores han llevado a una mayor confianza en la solubilidad en bilis y en el uso de sondas comerciales fiables de ADN para el gen del ARN ribosómico (ARNr) con el fin de realizar la identificación definitiva.[22]

El peptidoglucano y el ácido teicoico son los principales componentes de la pared del neumococo. El peptidoglucano está formado por largas cadenas que alternan N-acetil-D-glucosamina y ácido N-acetilmurámico desde las cuales se

extienden cadenas de 4 a 6 aminoácidos denominadas péptidos tallo *(*stem peptides). Los péptidos tallos están entrecruzados mediante puentes de p entaglicina, que proporcionan una resistencia sustancial a la pared celular. El ácido teicoico, un polímero de carbohidrato que contiene fosforilcolina, está unido covalentemente al peptidoglucano en la superficie externa de la pared bacteriana y protruye dentro de la cápsula. El ácido teicoico y fragmentos estrechamente adheridos de peptidoglucano componen el polisacárido C, una sustancia presente en todos los neumococos pero sólo en unas pocas especies de *Streptococcus*.

El polisacárido C interacciona con los reactantes de fase aguda en la sangre durante la inflamación, incluyendo la proteína C reactiva. En la superficie del neumococo se expresan muchas proteínas. De especial importancia en la patogenia de la enfermedad neumocócica son las que se unen a la colina, incluyendo las proteínas de superficie A y C (PspA, PspC), la adhesina de superficie A (proteína de unión a colina) o CbpA, la proteína de unión a colina C y las proteínas implicadas en la competencia o adquisición de ADN.[22]

Prácticamente todos los aislados clínicos de S. pneumoniae contienen una cápsula de polisacárido; las cepas no capsuladas se han visto implicadas fundamentalmente en brotes de conjuntivitis. Las cápsulas se componen de oligosacáridos repetidos que son sintetizados en el citoplasma, polimerizados y transportados a la superficie bacteriana por transferasas de la membrana celular.

Estos polisacáridos se unen covalentemente al peptidoglucano y al polisacárido C, lo que explica la dificultad en separar los polisacáridos capsulares de los de la pared en preparados de vacunas. El control genético de este complejo conjunto de eventos ha sido dilucidado para algunos serotipos; por ejemplo, un casete de 15 genes que funcionan como una sola unidad transcripcional es responsable de la encapsulación del serogrupo. Se han identificado más de 92 serotipos de S. pneumoniae en función de diferencias antigénicas en sus polisacáridos capsulares. Entre los múltiples genes que codifican la producción de determinadas cápsulas, algunos son exclusivos para polisacáridos individuales, mientras que otros son compartidos por casi todos los neumococos e incluso por algunos otros Streptococcus.

La inmunización de conejos con un neumococo de un determinado tipo capsular estimula la aparición de anticuerpos que causan aglutinación y crean un cinturón hidrofóbico en torno a la cápsula. Esta reacción, denominada reacción de Quellung, hace a la cápsula más refringente y por tanto más visible al microscopio.

Dado que el anticuerpo sérico es la base para identificar los diversos tipos de neumococos, éstos se denominan serotipos. En el sistema de numeración estadounidense, los serotipos se num eran secuencialmente en el orden en el que fueron identificados históricamente. El sistema danés, más ampliamente aceptado, distingue 46 serogrupos, los cuales comprenden a su vez los serotipos relacionados antigénicamente. Por ejemplo, el serogrupo 19 danés incluye los serotipos 19F, 19A y 19C (la letra F indica el primer miembro del grupo en ser identificado, seguido por A, B, C), que en el sistema estadounidense corresponderían a los serotipos 19, 57 y 58, respectivamente.[22]

Los serotipos que más frecuentemente causan enfermedad humana fueron los primeros en ser identificados y a los que primero se asignó un número, lo que explica que los serotipos de números más bajos en general están implicados más a menudo en la infección humana. La serotipificación era relevante clínicamente en las décadas preantibióticas de 1920 y 1930, cuando el antisuero específico de caballo se utilizaba como tratamiento. Hoy en día los serotipos son de gran interés desde el punto de vista epidemiológico y sanitario, especialmente como dianas para las vacunas vigentes y en desarrollo, y en la comprensión de la patogenia, pero tienen menos relevancia para el clínico en un caso concreto de infección neumocócica.[22]

Una propiedad importante de S. pneumoniaees su capacidad, como parte del mecanism o de quorum sensing o autoinducción, de expresar un sensor proteico de competencia e internalizar ADN de otros neumococos o de otras especies bacterianas. Esta transferencia horizontal de información genética, llamada transformación, capacita a los neumococos para adquirir rasgos nuevos. De hecho, un neumococo de un serotipo puede adquirir ADN que codifica un polisacárido capsular diferente, cambiando de este modo de serotipo. Este intercambio de información genética ocurre en condiciones experimentales y, de

forma más importante, también en la naturaleza. Así, además de un cuerpo genético común altamente conservado, S.pneumoniae contiene un gran número de genes variables que proporcionan una notable diversidad de locus genéticos según las cepas, especialmente relacionadas con las dianas antimicrobianas y el reconocimiento inmune (polisacáridos capsulares y adhesinas).[26]

IV.1.4 Epidemiologia.

La infección por S. pneumonia ocurre en todo el mundo y en todos los grupos etarios; es uno de los gérmenes más comunes productores de meningitis, sepsis, y neumonía tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. Se calcula que causa una tercera parte de los cerca de dos millones de muertes en niños por enfermedad respiratoria aguda que se presentan anualmente en el mundo, especialmente en países en vías de desarrollo donde esta bacteria es una de las causas más importantes de muerte en la infancia.

Antes de la introducción universal de la vacuna conjugada heptavalente, cada año ocurrían en EEUU cerca de 3,000 casos de meningitis neumococcica, 50,000 de bacteriemia, 500,000 de neumonía y siete millones de casos de otitis media.
Una de las poblaciones más afectadas por el neumococo antes de la vacunación eran los aborígenes australianos; entre ellos, la incidencia de enfermedad invasiva en niños menores de 2 años era de 2,052, 7 por 100.000 y para adultos entre 20 y 59 años era de 178,2 por 100.000; comparados con los no aborígenes el riesgo de desarrollar una enfermedad invasiva por neumococo era 11 veces mayor en los menores de 2 años y 20 veces mayor en los de 15 a 59 años. La incidencia de neumonía neumococica es mayor en los extremos de la vida, en menores de 2 años y mayores de 65 años. El cálculo de la carga de enfermedad por esta bacteria es un gran reto porque en muchos países en vías de desarrollo no se cuenta con bueno sistemas de información en los que se notifiquen de manera regular los sindromes ocasionados por este agente.[27]

IV.1.5 Patogenia.

La invasión del huésped se ve afectada por numerosos factores. Mecanismos

de defensa inespecíficos, como la presencia de otras bacterias en la nasofaringe, pueden limitar la multiplicación de los neumococos. La aspiración de secreciones con neumococos se ve impedida por el reflejo epiglótico y por los cilios de las células del epitelio respiratorio, que dirigen el moco infectado hacia la faringe. De la misma forma, el flujo ciliar normal de líquido desde el oído medio a través de la trompa de Eustaquio y los senos paranasales hasta la nasofaringe suele prevenir la infección con flora nasofaríngea, incluidos los neumococos. La interferencia de estos mecanismos normales de aclaramiento por procesos alérgicos, infecciones virales o irritantes (p. ej., humo) puede permitir la colonización y subsiguiente infección por estos microorganismos en localizaciones normalmente estériles.[20]

Los neumococos virulentos presentan resistencia intrínseca a la fagocitosis por macrófagos alveolares. La enfermedad neumocócica se ve facilitada por la infección viral de la vía respiratoria, que lesiona la mucosa, altera la actividad ciliar de las células epiteliales y deprime la función de los macrófagos y neutrófilos alveolares. La fagocitosis puede verse alterada por las secreciones respiratorias y el exudado alveolar. En el pulmón y otros tejidos, la diseminación de la infección se ve facilitada por las propiedades antifagocíticas de la cápsula neumocócica.[20]

Los líquidos de la superficie del tracto respiratorio contienen sólo pequeñas cantidades de inmunoglobulina G y son deficientes en complemento. Durante la inflamación hay una entrada limitada de inmunoglobulina G, complemento y neutrófilos. Puede producirse fagocitosis de bacterias por los neutrófilos, pero el suero humano normal puede no opsonizar los neumococos y facilitar la fagocitosis por los macrófagos alveolares. En los tejidos, los neumococos se multiplican y se extienden por los linfáticos o por el torrente sanguíneo o, con menos frecuencia, por extensión directa desde un foco de infección (p. ej., senos paranasales). En la bacteriemia, la gravedad de la enfermedad se relaciona con el número de microorganismos en el torrente circulatorio y con la integridad de las defensas del huésped. Un número alto de neumococos y concentraciones elevadas de polisacárido capsular en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo se relacionan con mal pronóstico.[22]

La enfermedad neumocócica invasiva es 30-100 veces más frecuente en los

niños con anemia falciforme y otras hemoglobinopatías y en los niños con asplenia congénita o quirúrgica que en la población general. Este riesgo aumenta en los niños menores de 2 años, ya que a dicha edad la producción de anticuerpos contra la mayoría de los serotipos es muy escasa. La mayor frecuencia de enfermedad neumocócica en las personas asplénicas se relaciona con una opsonización deficiente de los neumococos y con la ausencia de depuración por el bazo de bacterias circulantes. Los niños con anemia falciforme presentan también déficit de la vía de la properdina anticuerpo-independiente (alternativa) de la activación del complemento, además de asplenia funcional. Ambas vías del complemento contribuyen a la opsonofagocitosis neumocócica dependiente e independiente de anticuerpos. Con el transcurso de los años (p. ej., pasados los 5 años de edad), los niños con anemia falciforme producen anticuerpos anticapsulares, lo que aumenta la opsonofagocitosis dependiente de anticuerpos y reduce notablemente, pero no elimina, el riesgo de enfermedad neumocócica grave. La deficiencia de muchos componentes del complemento (p. ej., C2 y C3) se asocia con infección piógena recurrente, incluida la infección por S. pneumoniae.[22]

La eficacia de la fagocitosis también está disminuida en los pacientes con síndromes de inmunodeficiencia de células B y T (p. ej., agammaglobulinemia o inmunodeficiencia combinada grave) o pérdida de inmunoglobulina (p. ej., síndrome nefrótico) y su causa principal es un defecto en el anticuerpo anticapsular opsónico. Estas observaciones sugieren que la opsonización del neumococo depende de la vía alternativa del complemento en los pacientes con déficit de anticuerpos y que la recuperación en la enfermedad neumocócica depende del desarrollo de anticuerpos anticapsulares que actúan como opsoninas, promoviendo la fagocitosis y la muerte de los neumococos.[22]

Los niños con infección por VIH también presentan una elevada tasa de INI, similar o mayor a la que presentan los niños con anemia falciforme, aunque las tasas de enfermedad neumocócica invasiva disminuyeron después de la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad.[28]

IV.1.6 Mecanismos de defensa del hospedador.

IV.1.6.1 Inmunidad Innata.

El epitelio respiratorio intacto y una gran cantidad de factores inmunes innatos o no específicos (por ejemplo, moco, función esplénica, complemento, neutrófilos y macrófagos) constituyen la primera línea de defensa contra los neumococos. Los factores físicos como el reflejo de la tos y la escalera mecánica mucociliar son importantes para eliminar las bacterias de los pulmones.[29]

Los factores inmunológicos también son críticos: la proteína C reactiva (CRP) se une a la fosforilcolina en la pared celular del neumococo, lo que induce la activación del complemento y conduce a la eliminación bacteriana; Toll-like receptor 2 (TLR2) reconoce tanto el ácido lipoteicoico pneumococcal como el peptidoglicano de la pared celular; y en modelos animales, la ausencia de TLR2 del huésped conduce a una infección más grave y una disminución del aclaramiento de la colonización nasofaríngea. TLR4 parece ser necesario para el efecto proinflamatorio de la neumolisina en los macrófagos. La importancia del reconocimiento de TLR está subrayada por las descripciones de una deficiencia hereditaria de la quinasa 4 asociada al receptor de IL-1 (IRAK-4) que se manifiesta como una susceptibilidad inusual a la infección por bacterias, incluida S. pneumonia. IRAK-4 es esencial para el funcionamiento normal de varios TLR.

Otros factores que interfieren con estos mecanismos no específicos (p. Ej., Infecciones virales, fibrosis quística, bronquiectasias, deficiencia del complemento y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) predisponen al desarrollo de la neumonía neumocócica. Los pacientes que carecen de bazo o tienen una función esplénica anormal (p. Ej., Personas con enfermedad de células falciformes) tienen un alto riesgo de desarrollar una enfermedad neumocócica abrumadora.[29]

IV.1.6.2 Inmunidad Adquirida.

La inmunidad adquirida inducida por contacto después de la colonización o mediante antígenos de reacción cruzada se basa en gran medida en el desarrollo

de anticuerpos IgG séricos específicos para el polisacárido capsular neumocócico. Casi todos los polisacáridos son antígenos independientes de las células T.

Las células B pueden producir anticuerpos contra tales antígenos sin ayuda de células T. Sin embargo, en niños <1-2 años de edad, tales respuestas de células B están poco desarrolladas. Esta ontogenia retardada de IgG específica de cápsula en niños pequeños se asocia con la susceptibilidad a la infección neumocócica.[27]
El extremadamente alto riesgo de infección neumocócica en ausencia de inmunoglobulina sérica es decir, en condiciones tales como la agammaglobulinemia destaca el importante papel de los anticuerpos capsulares en la protección contra la enfermedad. [30]

La cápsula de cada serotipo es químicamente distinta; por lo tanto, la inmunidad tiende a ser específica del serotipo, aunque existe cierta inmunidad cruzada. Por ejemplo, los anticuerpos conjugados inducidos por vacuna contra el serotipo 6B previenen la infección debido al serotipo 6A.[29]

Sin embargo, la protección cruzada contra serotipos dentro de los serogrupos no es universal; por ejemplo, los anticuerpos contra el serotipo 19F no parecen conferir protección contra la enfermedad causada por el serotipo 19A. Los anticuerpos contra proteínas neumocócicas secretadas o expuestas a la superficie (como pneunolisina, PsaA y PspA) también aparecen en la circulación con la edad del hospedador, pero su significado funcional sigue sin estar claro. Aunque los datos de modelos murinos sugieren que las células T CD4 + pueden jugar un papel en la prevención de la colonización y la enfermedad neumocócica, estos datos aún no se han replicado en humanos.[29]

IV.1.7 Manifestaciones Clínicas.

S. pneumoniae puede diseminarse desde la nasofaringe, que es su nicho natural, a las superficies adyacentes de la mucosa y causar infecciones de la mucosa como otitis media aguda, sinusitis y neumonía, o puede invadir el torrente sanguíneo. La infección puede diseminarse desde el torrente sanguíneo a otros sitios y causar sepsis o meningitis o provocar una infección focal en las válvulas cardíacas, huesos, articulaciones y tejidos blandos y dentro de la cavidad

peritoneal. En casos raros, como después de un traumatismo penetrante o una fractura de la base del cráneo, los neumococos pueden invadir el cerebro directamente desde el tracto respiratorio superior. Los organismos también pueden diseminarse a través de las trompas de Falopio hacia la cavidad peritoneal después de colonizar el perineo.[31]

Los signos y síntomas clínicos de los pacientes con infección neumocócica son diversos. En general, las enfermedades invasivas como la bacteriemia y la meningitis se manifiestan como fiebre con temperaturas que pueden superar los 40 ° C.47 En la mayoría de los pacientes con bacteriemia se puede encontrar un recuento de leucocitos en la sangre periférica superior a 15,000 / mm3, y en un estudio, el recuento promedio de leucocitos fue de 20,000 / mm3, con un rango de 16,100 a 24,600 / mm3.47. En pacientes con neumonía neumocócica, la tos y la taquipnea son las manifestaciones más comunes además de la fiebre alta. Neumonía neumocócica y otras infecciones focales como celulitis, peritonitis, y las infecciones de huesos y articulaciones a menudo causan altas temperaturas similares y recuentos de leucocitos elevados. Otras infecciones como la OMA y la sinusitis con frecuencia tienen manifestaciones sistémicas mínimas.[31]

IV.1.7.1 Bacteremia.

La manifestación clínica más común de la enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 3 años es la bacteriemia oculta, definida como un hemocultivo positivo sin un foco de infección conocido. S. pneumoniae causó un estimado del 90 por ciento de todos los casos de bacteriemia oculta después de la introducción de la vacuna conjugada Hib. Las complicaciones graves como la meningitis o la sepsis son relativamente raras después de una bacteriemia oculta, aproximadamente el 6 por ciento de todos los casos.

El riesgo del desarrollo de la bacteriemia oculta se relaciona con la edad, con aproximadamente el 75 por ciento de todos los pacientes entre 3 y 24 meses de edad. Los signos y síntomas varían entre los pacientes con bacteriemia oculta. En la mayoría de los pacientes con bacteriemia neumocócica, la fiebre aparece dentro de las 24 horas posteriores al diagnóstico. En un estudio, los diagnósticos iniciales

en el momento de la bacteriemia oculta fueron OMA en el 43 por ciento de los pacientes, fiebre sin origen en el 30 por ciento e infección viral en el 22 por ciento. Cuarenta y un (8,7%) pacientes tuvieron complicaciones: desarrolló bacteriemia persistente en 4 por ciento, meningitis en 1.7 por ciento, neumonía en 1.7 por ciento y celulitis en 2.5 por ciento.Los pacientes febriles con infecciones focales como otitis media o infección del tracto respiratorio superior tienen una incidencia menor de bacteriemia que los pacientes febriles sin una fuente obvia de infección (3,3% frente a 9,9%, respectivamente) . La altura de la fiebre se asocia con un mayor riesgo para el desarrollo de bacteriemia, con temperaturas superiores a 40 ° C asociadas con un riesgo del 25 por ciento. Un recuento de glóbulos blancos periférico (> 15,000 / mm3) también se asocia con la presencia de bacteriemia oculta.365,437 Estos hallazgos pueden ayudar en la categorización de pacientes de alto y bajo riesgo para la presencia de bacteriemia oculta.[7]

La bacteriemia oculta se resuelve espontáneamente sin complicaciones en la mayoría de los niños. Sin embargo, complicaciones tales como meningitis, neumonía, osteomielitis, artritis, celulitis, y la sepsis fulminante se desarrolla en aproximadamente el 10 por ciento de los pacientes. La tasa de letalidad generalmente es baja y generalmente menos del 1 por ciento en los niños sin problemas inmunológicos subyacentes. La bacteriemia persistente y las nuevas infecciones focales se asociaron con mayor temperatura (media de 38.8 ° C vs. 37.7 ° C), mayor elevación en el recuento de leucocitos (18.900 / mm3 vs. 14,900 / mm3), edad menor de 20 meses y ningún tratamiento con antibióticos prescrito durante la visita inicial.[7]

IV.1.7.2 Meningitis.

S. pneumoniae invade con mayor frecuencia las meninges a través del torrente sanguíneo. Sin embargo, en casos raros puede invadir las meninges directamente, especialmente después de un traumatismo penetrante o una fractura de la base del cráneo. Pacientes con condiciones subyacentes como filtración de LCR, infección por VIH , la anemia drepanocítica o la asplenia están predispuestos al desarrollo de la meningitis neumocócica.Los signos y síntomas iniciales son

variables y se produce un inicio rápido (<24 horas de enfermedad) en menos del 20 por ciento de los niños con meningitis neumocócica. Los pacientes suelen presentar los síntomas típicos de meningitis, como fiebre, rigidez nucal, irritabilidad o letargo y mala alimentación. La fontanela anterior a menudo está abultada. La duración de los signos meníngeos antes del ingreso es, en promedio, de 28 horas, pero puede durar hasta 4 horas y hasta 52 horas. Las convulsiones se desarrollan en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes. La disminución de la conciencia y el shock séptico ocurren en 11 y 16 por ciento, respectivamente.

En un estudio, el recuento total de leucocitos de LCR total fue de 1136 / mm3, mientras que fue de 4612 / mm3 con la enfermedad de HIB y en la enfermedad de N. meningitis alcanzó 5476 / mm3.[7]

Los niños con pleocitosis de LCR son ingresados rutinariamente en el hospital y tratados con antibióticos, aunque pocos tienen meningitis bacteriana. Los pacientes tienen un riesgo muy bajo de adquirir meningitis bacteriana en la era posterior a la vacuna neumocócica si carecen de todos los siguientes criterios:

1. Tinción de Gram de CSF positiva.
2. Conteo de neutrófilos absoluto de CSF de al menos 1000 células / ℓL.
3. Proteína CSF de al menos 80 mg / dL.
4. Conteo absoluto de neutrófilos periféricos de al menos 10,000 células / ℓL.
5. Antecedentes de convulsiones antes o en el momento de la evaluación.

El curso de la meningitis neumocócica puede asociarse con fiebre prolongada que puede durar más de 10 días o con fiebre secundaria superior a 38 ° C que ocurre al menos 1 día después de que se haya resuelto la fiebre primaria. Este curso puede atribuirse a complicaciones de la infección primaria, como derrame subdural o empiema, pero estos eventos son ahora relativamente raros. Más comúnmente, la fiebre secundaria se relaciona con las condiciones intercurrentes como infección del tracto urinario, otitis media, flebitis, neumonía, fiebre medicamentosa o una infección viral nosocomial. En pacientes tratados con corticosteroides en los primeros 2 a 4 días, puede observarse un segundo pico de fiebre después de la interrupción de los esteroides. El resultado de los pacientes

con fiebre prolongada o secundaria es similar al de otros pacientes con meningitis neumocócica.[7]

El resultado y las complicaciones a largo plazo de la meningitis neumocócica incluyen pérdida auditiva severa (hasta en 46% de los pacientes), convulsiones, dificultades mentales o de aprendizaje o parálisis (hasta en un 22%). Pacientes con meningitis por S. pneumoniae tienen una mayor tasa de mortalidad y tienen un mayor riesgo de desarrollar secuelas neurológicas que los pacientes con N. meningitidis o infección por Hib. La tasa de mortalidad varía de 6.3 a 20 por ciento. Un recuento de leucocitos periférico de menos de 5000 / mm3 en la evaluación inicial fue reconocida como un factor pronóstico deficiente con una alta tasa de mortalidad. También se observó una tendencia hacia una mayor tasa de mortalidad si el recuento de leucocitos CSF era inferior a 1000 / mm3. Se puede predecir un resultado igualmente malo en pacientes con neumococo meningitis cuando hay concentraciones bajas de glucosa en LCR (<1.11 mmol / L) o concentraciones altas de proteína en LCR (> 250 mg / dL).[7]

Un estudio reciente que evaluó los resultados de la meningitis neumocócica en pacientes pediátricos en la unidad de cuidados intensivos durante un período de 12 años reveló una tasa de mortalidad hospitalaria del 49 por ciento (24 de 49 pacientes) y déficits neurológicos en el 47 por ciento de los sobrevivientes.

Estudios recientes han demostrado que los pacientes con pérdida auditiva de severa a profunda con implantes cocleares tienen más de 30 veces más probabilidades que los niños de la población general de EE. UU. De contraer meningitis neumocócica. Los niños con implantes con posicionado res tenían un riesgo más alto que aquellos con otros modelos de implantes. El mayor riesgo de desarrollar meningitis bacteriana continuó durante 24 meses después de la implantación.[7]

La esterilización retardada de cultivos de LCR después del tratamiento antimicrobiano también se ha asociado con un resultado peor.[7]

IV.1.7.3. Neumonía.

La neumonía neumocócica en su forma clásica se manifiesta como una enfermedad aguda con rigidez, fiebre con temperaturas que a menudo exceden los 40 ° C, malestar general con tos productiva, disnea y dolor en el pecho. Sin embargo, los signos y síntomas pueden ser sutiles en los bebés pequeños. La fiebre y la tos ocurren en el 90 y 70 por ciento de todos los pacientes, respectivamente. Letargo, emesis, rinorrea, dolor abdominal y dolor en el pecho ocurren en 10 a 50 por ciento de los pacientes. La neumonía neumocócica puede tener un curso atípico e incompleto, sin síntomas respiratorios, y en algunos casos incluso la ausencia de fiebre o la presencia de extratorácica manifestaciones El dolor abdominal intenso con o sin vómitos puede ser el único síntoma inicial, especialmente en la neumonía del lóbulo inferior izquierdo. La irritación de las meninges en casos de neumonía del lóbulo superior puede provocar signos meníngeos sin meningitis.[7]

Cuando se comparó la neumonía neumocócica serológicamente diagnosticada con la neumonía causada por el virus sincicial respiratorio (VSR), la neumonía neumocócica serológicamente diagnosticada se superpuso con la neumonía por VSR. Sin embargo, la neumonía neumocócica se asoció significativamente menos frecuentemente con taquipnea (17% frente a 45%, respectivamente) y un alto recuento de leucocitos (media de 20.800 / mm3 frente a 12,000 / mm3, respectivamente), así como un mayor nivel de PCR (media de 137 vs. 28 mg / L, respectivamente). Se encontraron infiltrados alveolares en 76 frente al 15 por ciento de las radiografías de tórax, respectivamente. Los niños con neumonía bacteriémica neumocócica parecían enfermos con más frecuencia que aquellos con neumonía neumocócica serológicamente comprobada sin bacteriemia (79 vs. 50%, respectivamente), y tenían una neumonía neumocócica con fiebre alta, leucocitosis e infiltrados lobulares en radiografías de tórax con mayor frecuencia (70% frente a 34%, respectivamente).[7]

El derrame pleural se puede encontrar en hasta un 40 por ciento de los pacientes con neumonía neumocócica, pero solo aproximadamente el 10 por ciento tiene una cantidad significativa de derrame y solo aproximadamente el 2 por ciento muestra empiema. Estos pacientes pueden tener un roce de fricción pleural,

dolor abdominal, tórax dolor y embotamiento en la percusión. En pacientes con derrame pleural, la fiebre persiste más tiempo que en pacientes con neumonía pero sin derrame pleural a pesar del tratamiento adecuado.[7]

En un estudio realizado en Salt Lake City durante los años 1993 a 1999, 153 de 540 (28%) niños hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad tuvieron empiema. Bacteriemia patogénica, 26 (41%) casos fueron causados por S. pneumoniae, se detectó en 64 (42%) de los pacientes. En nueve pacientes adicionales, se revelaron cocos grampositivos mediante tinción de Gram, pero no crecieron en cultivo. S. pneumoniae fue el patógeno más común identificado en pacientes con empiema. En comparación con los pacientes que solo tenían neumonía, los pacientes con empiema tenían más probabilidades de tener 3 años o más, tener fiebre durante 7 días o más, tener varicela y haber recibido antibióticos e ibuprofeno antes de ingresar al hospital.[30]

Otro estudio en Utah después del uso generalizado de la vacuna PCV-7 encontró que el empiema neumocócico paraneumónico era más común. El serotipo 1 fue la causa más común, pero también prevalecieron los serotipos 3 y 19A.[7]

La CRP, la tasa de sedimentación globular y el recuento absoluto de neutrófilos en sangre periférica son significativamente más elevados en la neumonía neumocócica que en la neumonía viral. El hemocultivo es positivo en no más del 10 por ciento de los pacientes con neumonía neumocócica. Los niños con neumonía bacteriémica neumocócica suelen presentar alta temperatura y leucocitosis al ingreso, con conteos de leucocitos periféricos superiores a 15,000 / mm3, similares a los que no tienen bacteriemia. La temperatura corporal, la PCR, la velocidad de sedimentación eritromicina y los recuentos de leucocitos tienen un valor limitado para diferenciar la neumococo de la neumonía no neumocócica en pacientes individuales.[7]

IV.1.7.4 Otitis Media.

Algunos estudios han sugerido que la OMA neumocócica es más grave que la causada por otros patógenos. Además, en 1970 se sugirió que la OMA causada por S. pneumoniae se acompañaba con mayor frecuencia de dolor y fiebre que la

OMA causada por otros patógenos. Además, en el primer día del diagnóstico, los recuentos de leucocitos en el líquido del oído medio los pacientes con S. pneumoniae AOM fueron significativamente más altos que aquellos en el caso de OMA causado por otros patógenos bacterianos. La OMA de S. pneumoniae se asoció con fiebre significativamente más alta y más enrojecimiento de la membrana timpánica que la OMA causada por H. influenzae o Moraxella catarrhalis. La presencia de S. pneumoniae en la nasofaringe durante un caso de otitis media se asoció con una mayor puntuación de severidad de la membrana timpánica y tasas más altas de síntomas persistentes en el día 5, persistencia de anomalías de la membrana timpánica en el día 28 y recurrencia antes del día 28. La remisión espontánea de la infección ocurre con menos frecuencia en pacientes con OMA neumocócica que en aquellos con otros patógenos.[7]

IV.1.7.5. Mastoiditis.

En la era previa al antibiótico, la mastoiditis aguda fue la complicación más común de la otitis media y se observó hasta en un 20 por ciento de los casos sin un tratamiento adecuado. El proceso infeccioso puede conducir a la reabsorción de los tabiques óseos de las células aéreas mastoides y, posteriormente, a la formación de empiema y pérdida anatómica del sistema de células de aire.

S. pneumoniae es la causa más común de mastoiditis aguda en niños y representa del 25 al 46 por ciento de todos los casos probados en cultivo. Un estudio internacional reciente sugirió que en países en los que los casos de otitis media rara vez tratados con antibióticos, la tasa de mastoiditis es mayor que en aquellos en los que el tratamiento antibiótico de la otitis es la norma.[7]

IV.1.7.6. Sinusitis.

La verdadera incidencia de la sinusitis neumocócica en niños es desconocida. Se estima que está presente en el 10 por ciento de todas las infecciones del tracto respiratorio superior, pero el diagnóstico generalmente es subjetivo. S. pneumoniae es el patógeno más comúnmente aislado de pacientes con sinusitis y causa del 35 al 42 por ciento de todos los casos bacterianos. La enfermedad

puede ocurrir a cualquier edad, y los signos y síntomas clínicos dependen de la maduración de los diferentes senos afectados. Los senos etmoidales y maxilares son los sitios más comúnmente involucrados en niños menores de 5 años. La sinusitis se manifiesta inicialmente como una infección viral, seguida de una secreción nasal que con frecuencia es purulenta y se acompaña de tos. Los síntomas se agravan en la noche debido al goteo nasal desde el seno hasta la faringe y la laringe. Aliento maloliente se puede observar, al igual que los vómitos.
En los casos de sinusitis, el aislamiento de S. pneumoniae de la secreción nasal sugiere fuertemente su participación en el sitio de la infección.[7]

IV.1.7.7. Conjuntivitis.

La conjuntivitis bacteriana a menudo es purulenta y tiende a ser bilateral con más frecuencia que en el caso de la conjuntivitis viral. S. pneumoniae causa del 12 al 32 por ciento de todos los casos de conjuntivitis bacteriana.

El síndrome de "conjuntivitis-otitis" se describió por primera vez en 1982. H. Influenzae es el patógeno más común y se puede aislar en hasta el 73 por ciento de los casos de la conjuntiva y el oído medio de forma concomitante. Esta tasa es más alta que la tasa cuando la conjuntivitis está presente sin OMA.
En un estudio en los Estados Unidos, la tasa de S. pneumoniae no sensible a la penicilina en aislamientos tomados de niños con conjuntivitis bacteriana fue del 28 por ciento, y la mayoría de los aislamientos son completamente resistentes.
Un estudio reciente en Minnesota evaluó a 735 niños con conjuntivitis en dos ciudades. El cuarenta y nueve por ciento de los cultivos positivos fueron S. pneumoniae. Todos los aislamientos no fueron tipificables. La electroforesis en gel de campo pulsado identificó tres grupos clonales, con un 84 por ciento de los aislados pertenecientes a un grupo clonal. [7]

La tipificación de secuencia multilocus reveló que los aislados tenían el mismo tipo de secuencia multilocus que los aislados de un brote de enfermedad neumocócica de 2002 en una universidad de Nueva Inglaterra. Se ha sugerido que ciertas cepas de neumococos tienen predilección por causar conjuntivitis. Otro

estudio sugirió que la ausencia de una cápsula podría proporcionar S. pneumoniae con una ventaja de virulencia selectiva en la conjuntivitis.[7]

IV.1.7.8 Infecciones óseas y conjuntas.

Sus características clínicas iniciales principales son articulaciones hinchadas, tibias y dolorosas únicas o múltiples. Las articulaciones más comúnmente involucradas son la rodilla y el tobillo. En un estudio, la duración media de los síntomas antes de la hospitalización fueron de 2 días y los pacientes fueron hospitalizados durante un promedio de 11 días. El recuento medio de leucocitos periféricos fue de 20.600 / mm3, la tasa de sedimentación globular fue generalmente mayor de 90 mm / hy la concentración de PCR generalmente fue superior a 100 mg / LS. Las neumonías se pueden aislar del líquido sinovial o de la sangre en la mayoría de los pacientes.641 el resultado es favorable en la mayoría de los casos a menos que se presenten enfermedades subyacentes o sepsis concomitantemente.[7]

IV.1.7.9. Infecciones de tejido suave.

S. pneumoniae es un agente etiológico poco conocido de las infecciones de los tejidos blandos, pero puede causar infecciones graves de los tejidos blandos, especialmente en pacientes con enfermedades del tejido conjuntivo, como el lupus eritematoso sistémico. Otros factores de riesgo son la infección por VIH y el tratamiento con corticosteroides. El organismo puede aislarse del tejido infectado, así como de la sangre.S. pneumoniae también puede causar celulitis facial. La infección periorbitaria puede diseminarse y causar infección de la órbita (celulitis orbital o absceso) que se manifiesta como proptosis y oftalmoplejía, pero estas secuelas son raras y usualmente una complicación de la sinusitis purulenta, o ocurren después de la bacteriemia en bebés y niños pequeños sin otra fuente aparente.[7]

La mayoría de los pacientes son menores de 3 años y anteriormente estaban sanos. En la mayoría de los pacientes, se pueden observar fiebre y conteos de

leucocitos periféricos superiores a 15,000 / mm3, y los hemocultivos con frecuencia son positivos. En general, la respuesta al tratamiento generalmente es buena y los pacientes generalmente se recuperan.[7]

IV.1.7.10. Peritonitis.

El término peritonitis primaria se asocia con organismos que se diseminan desde la sangre o a través del sistema linfático hacia la cavidad peritoneal y causan infección. La peritonitis primaria es una rara entidad que representa solo el 17 por ciento de todos los casos de peritonitis, y S. pneumoniae es el principal patógeno en la peritonitis primaria y es responsable del 38 por ciento de todos los casos. La peritonitis neumocócica primaria debe considerarse en el diagnóstico diferencial de niños con un síndrome abdominal agudo. Esta afección puede asociarse con afecciones médicas subyacentes, como el síndrome nefrótico, el estado inmunocomprometido o la anemia drepanocítica.

La colonización del perineo y la posterior diseminación a través de la trompa de Falopio hacia la cavidad peritoneal se han sugirieron ser fuentes importantes en las niñas. De hecho, el 87 por ciento de todos los pacientes con peritonitis primaria neumocócica son mujeres, en contraste con otras infecciones invasivas, para las cuales se observa una preponderancia masculina. La mayoría de los pacientes son entre 4 y 10 años de edad. Los síntomas incluyen dolor abdominal difuso, fiebre, vómitos y diarrea. La sensibilidad abdominal puede ser máxima en el cuadrante inferior derecho, lo que puede confundirla con una apendicitis aguda. En algunos casos, S. pneumoniae puede aislarse como la única causa de peritonitis secundaria a apendicitis. Los cultivos deben incluir sangre, líquido peritoneal y un hisopado vaginal. Algunos pacientes necesitan laparotomía o laparoscopia para excluir otras patologías como la apendicitis o un absceso tubárico. Las tasas de morbilidad y mortalidad pueden ser altas cuando el período sin tratamiento supera 1 semana, pero en la mayoría de los casos el resultado es favorable cuando se trata adecuadamente.[7]

IV.1.7.11. Endocarditis.

La infección de las válvulas nativas puede provocar embolización distal e insuficiencia cardíaca como resultado de la destrucción de la válvula. Se informaron casos de endocarditis por S. pneumoniae, incluidos los causados por cepas no susceptibles a la penicilina, con la participación de la válvulas aórticas y mitrales. La tríada de meningitis neumocócica, neumonía y endocarditis fue descrita primero por Osler, pero esta tríada también se conoce como síndrome de Austria. Hoy en día, esta entidad es una ocurrencia poco común porque la incidencia de endocarditis por S. pneumoniae ha disminuido significativamente del 10 al 15 por ciento de todos los casos de endocarditis en la era anterior al antibiótico a menos del 3 por ciento hoy.

Solo se han notificado 32 casos de endocarditis neumocócica pediátrica en la literatura médica inglesa desde 1900. Un cuarto de ellos ha sido reportado desde 1990. Las características clínicas difieren de los casos adultos, siendo más frecuente la afectación de la válvula mitral y la tríada de Osler raramente presente en niños. Un historial de cardiopatía congénita fue el único factor de riesgo identificable. La terapia médica sola resultó en una alta tasa de mortalidad que mejoró en un grupo de pacientes que recibieron intervenciones médicas y quirúrgicas combinadas.[7]

IV.1.7.12. Infección en hospederos inmunocomprometidos.

Los pacientes con asplenia funcional, incluidos aquellos con hemoglobinopatías, tienen un alto riesgo de adquirir una infección neumocócica invasiva. En un estudio de 19 pacientes asplénicos con infección neumocócica invasiva, los hallazgos clínicos incluyeron fiebre (86%), shock (27%), petequias o púrpura (27%), coagulopatía vascular diseminada (18%) y dificultad respiratoria (18%).) La enfermedad clínica incluyó bacteriemia sola (52%), meningitis (26%), bacteriemia con otitis / sinusitis (13%) y bacteriemia con neumonía (9%). La tasa de mortalidad fue del 32 por ciento. No se observó asociación entre la resistencia a los antimicrobianos y la mortalidad.[30]

Los niños infectados por el VIH con neumonía generalmente tienen los síntomas típicos de fiebre, dificultad para respirar y tos productiva asociada con

dolor pleurítico. La radiografía de tórax muestra infiltrados unilobares o multilobulares, y los recuentos de WBC periféricos a menudo son elevados. Una comparación entre niños infectados por el VIH y no infectados por el VIH con neumonía adquirida en la comunidad no mostró diferencias significativas entre los grupos con respecto a la duración de la hospitalización y las tasas de mortalidad.

Por el contrario, cuando solo los pacientes de los grupos antes mencionados infectados con aislados pertenecientes al "grupo de serotipo pediátrico" (ver las secciones sobre epidemiología y prevención) se compararon diferencias marcadas, como una mayor tasa de neumonía con o sin meningitis concurrente en el grupo infectado con VIH y una tasa más alta de shock séptico sin foco en se observó el grupo no infectado por el VIH. La recurrencia de la infección neumocócica dentro de los 6 meses del episodio inicial es común en pacientes infectados con VIH, particularmente niños.La mayoría de los pacientes infectados con VIH se recuperan sin secuelas significativas, y el curso clínico de su infección sistémica no parece ser marcadamente diferente de la de niños sanos.[30]

Los pacientes con trastornos de inmunodeficiencia que consisten en deficiencias de anticuerpos y complementos corren un alto riesgo de adquirir una infección neumocócica invasiva y recurrente. Los niños con síndrome nefrótico tienen un riesgo particularmente elevado de desarrollar peritonitis neumocócica, principalmente durante la recaída de su enfermedad renal. Otras enfermedades subyacentes, como neoplasias malignas hematológicas, diabetes mellitus y cirrosis, así como afecciones como el alcoholismo, se asocian con unmayor riesgo de desarrollar bacteriemia neumocócica y otras enfermedades invasivas, principalmente en adultos.Los niños con anemia drepanocítica son propensos al desarrollo de una aberrante bacteriemia y sepsis por S. pneumoniae; en niños menores de 3 años, la incidencia de bacteriemia es de 6,1 eventos por 100 pacientes-año, y la tasa de letalidad es del 24 por ciento para la sepsis por S. pneumoniae.[30]

Los receptores de trasplantes han sido reconocidos por algún tiempo como de alto riesgo para el desarrollo de la enfermedad neumocócica invasiva. De 42 niños que se habían sometido a trasplante de médula ósea o de órgano sólido y se

infectaron con S. pneumoniae, 8 (19%) tenían dos o más infecciones neumocócicas. Los receptores de órganos sólidos tenían más probabilidades de tener enfermedad invasora recurrente que los receptores de médula ósea trasplantes. La muerte ocurrió en 2 de 42 receptores (5%). Los pacientes con trasplante cardíaco tienen una incidencia de 39 casos de infección neumocócica invasiva por cada 1000 pacientes por año, cuyo mayor riesgo se produce en los receptores de trasplante de corazón afroamericanos que se someten a un trasplante debido a una miocardiopatía dilatada idiopática.[30]

IV.1.8. Diagnostico.

IV.1.8.1. Neumonía.

El diagnóstico de neumonía por S. neumonía inicialmente representa un presunto juicio clínico teniendo en cuenta su ocurrencia común, los síntomas y signos, la edad del paciente y los resultados de las pruebas rápidas de laboratorio, cuando estén disponibles. La evidencia inequívoca del diagnóstico etiológico específico de la neumonía por S. pneumoniae requiere el aislamiento del organismo de la sangre u otro sitio estéril, como el líquido pleural, cuyos resultados no suelen estar disponibles hasta el día siguiente. Se deben realizar hemocultivos para evaluar la naturaleza invasiva de la infección y para probar la cepa aislada para determinar la sensibilidad a los antibióticos, debido a la aparición cada vez mayor de cepas de resistencia intermedia e alta en todo el mundo. Un único conjunto de cultivos obtenidos antes del inicio del tratamiento con antibióticos es adecuado para la recuperación del organismo.[32]

El mejor estudio para establecer el diagnóstico causal de la neumonía neumocócica es el estudio histopatológico del tejido pulmonar. En su lugar, la presencia de infiltrado en la radiografía de tórax confirma el diagnóstico de neumonía. Sin embargo, también hay casos de neumonía sin evidencia radiográfica. Algunas veces el infiltrado no se observa al principio de la neumonía o cuando existe deshidratación; una vez que el paciente se rehidrata el infiltrado aparece. El aspecto radiográfico de la neumonía neumocócica es variado; por lo general se caracteriza por consolidación lobar o segmentaria, pero algunas veces

es en forma de placas. En cerca de 30% de los casos abarca varios lóbulos. Algunas veces la consolidación se acompaña de un pequeño derrame pleural o empiema en los casos complicados. En los niños se observa una “neumonía redonda”, que es una consolidación esférica y su causa es neumocócica. La neumonía redonda es rara en los adultos. *S. pneumoniae* no es la única causa de estas lesiones; es importante descartar otras causas como cáncer.[30] Todas las cepas de S. pneumoniae recuperadas del esputo y la sangre, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el líquido pleural deben analizarse con respecto a la susceptibilidad a la penicilina y a otros antibióticos comúnmente utilizados en el tratamiento de la enfermedad neumocócica. S. pneumoniae también puede recuperarse de las secreciones del tracto respiratorio.[32]

El hallazgo de neumococos en el esputo o un hisopado nasal debe interpretarse a la luz de su frecuente transporte en el tracto respiratorio superior. Su recuperación de las secreciones respiratorias agrega solo confianza modesta para establecer un diagnóstico etiológico específico. Para monitorear en una comunidad la aparición de serotipos de vacunas neumocócicas o la aparición de serotipos de reemplazo, los serotipos específicos pueden determinarse mediante procedimientos de hinchazón capsular (reacción de sofocación) empleando antisueros específicos de serotipo (Statens Serum Institut, Copenhague, Dinamarca).[32]

Aunque la recuperación de S. pneumoniae a partir de sangre o fluido pleural representa el "estándar de oro" del diagnóstico etiológico en neumonía adquirida en la comunidad, los procedimientos rápidos de laboratorio pueden proporcionar evidencia temprana de esta infección. Dichas pruebas incluyen el reconocimiento del microorganismo en un frotis de secreciones respiratorias teñido con Gram por la presencia de diplococos gram-positivos característicos con forma de lanceta y la detección del antígeno neumocócico en la orina. La detección del antígeno neumocócico de la pared celular de polisacáridos C en una muestra de orina mediante un ensayo comercial de membrana inmunocromatográfica (Prueba de *Streptococcus pneumoniae* de BinaxNOW) proporciona una prueba rápida

(aproximadamente 15 minutos), razonablemente sensible y altamente específica para establecer el diagnóstico en adultos quien se vuelve hemocultivo positivo.[31]

En enfermedades neumococica invasiva, el ensayo de la membrana inmunocromatográfica de la orina es de aproximadamente 77 a 87 por ciento sensible y aproximadamente 97 a 100 por ciento específico. En los niños con enfermedad neumococica invasiva es algo menos específico. El ensayo de membrana inmunocromatográfico aplicado al fluido pleural también proporciona un medio sensible y altamente específico para identificar el antígeno neumocócico.

La prueba BinaxNOW® para *Streptococcus pneumoniae* consiste en sumergir un hisopo especial en una muestra de orina, o espécimen de líquido pleural, a temperatura ambiente y la aplicación del hisopo a una membrana inmunocromatográfica en un dispositivo similar a un folleto que se cierra después de configurar el hisopo. Un resultado positivo de la prueba, que debe leerse 15 minutos más tarde, aparece como una línea de color rosa a púrpura en una ventana en la portada del folleto. Es importante destacar que el aislamiento del organismo neumocócico sigue siendo necesario para evaluar la susceptibilidad a la penicilina y otros antibióticos.[32]

IV.1.8.2 Meningitis.

Un diagnóstico específico de meningitis neumocócica puede continuarse rápidamente durante el examen inicial del paciente mediante la identificación del organismo en una tinción de Gram de LCR o mediante la detección del antígeno de pared celular de polisacárido C neumocócico en una muestra de LCR usando el ensayo de membrana inmunocromatográfico. La prueba se realiza y se lee de la misma manera que la descrita anteriormente para analizar una muestra de orina.

Sin embargo, en pacientes con meningitis neumocócica, la prueba muestra una sensibilidad muy alta (100% o casi) y una especificidad muy alta (100% o casi) tanto en niños como en adultos. La disponibilidad de pruebas de diagnóstico rápido para el diagnóstico de meningitis por S. pneumoniae facilita el inicio rápido de la terapia antibiótica adecuada mientras se esperan los resultados del cultivo de LCR.[32]

IV.1.8.3 Sepsis.

No hay una prueba de diagnóstico específica para la respuesta séptica. Los hallazgos diagnósticos sensibles en un paciente con infección presunta o comprobada incluyen fiebre o hipotermia, taquipnea, taquicardia y leucocitosis o leucopenia; El estado mental alterado agudamente, la trombocitopenia, un nivel elevado de lactato en sangre o hipotensión también deben sugerir el diagnóstico.[29]

La respuesta séptica puede ser bastante variable, sin embargo. Además, las respuestas sistémicas de pacientes no infectados con otras afecciones pueden ser similares a las características de la sepsis. El diagnóstico etiológico definitivo requiere el aislamiento del microorganismo de la sangre o de un sitio local de infección. Se deben obtener al menos dos muestras de sangre (de dos sitios diferentes de venopunción) para el cultivo; en un paciente con un catéter permanente, se debe tomar una muestra de cada luz del catéter y otra a través de punción venosa. En muchos casos, los cultivos de sangre son negativos; este resultado puede reflejar la administración previa de antibióticos, la presencia de organismos de crecimiento lento o fastidioso, o la ausencia de invasión microbiana del torrente sanguíneo.[31]

En estos casos, la tinción de Gram y el cultivo de material del sitio primario de infección o de lesiones cutáneas infectadas pueden ayudar a establecer la etiología microbiana. La identificación del ADN microbiano en sangre periférica o muestras de tejido mediante reacción en cadena de la polimerasa también puede ser definitiva. La piel y las mucosas deben examinarse cuidadosamente y repetidamente en busca de lesiones que puedan proporcionar información de diagnóstico. Con bacteremia abrumadora (p. Ej., Sepsis neumocócica en individuos esplenectomizados, meningococemia fulminante, o infección con V. vulnificus, B. pseudomallei o Y. pestis), los microorganismos a veces son visibles en los frotis de sangre periférica de la capa leucocítica.[31]

S. pneumoniae puede causar otros síndromes invasivos que involucran prácticamente cualquier sitio del cuerpo. Estos síndromes incluyen bacteremia

primaria sin otros sitios de infección (bacteriemia sin una fuente, bacteriemia oculta), osteomielitis, artritis séptica, endocarditis, pericarditis y peritonitis.

El enfoque de diagnóstico esencial es la recogida de líquido del sitio de infección mediante técnica estéril y el examen mediante tinción de Gram, cultivo y, cuando proceda, ensayo de antígeno capsular o PCR. El síndrome urémico hemolítico puede complicar la enfermedad neumocócica invasiva. [31]

IV.1.9 Complicaciones.

La complicación circunscrita más frecuente de la neumonía neumocócica es el empiema, que se observa en <5 por ciento de los casos. Esta posibilidad se sospecha cuando el líquido acumulado en el espacio pleural se acompaña de fiebre y leucocitosis (incluso febrícula) después de cuatro a cinco días de haber administrado la antibioticoterapia correcta para la neumonía neumocócica. Los derrames paraneumónicos son más frecuentes que el empiema y constituyen una respuesta inflamatoria a la neumonía que se resuelve en forma espontánea. El líquido pleural con pus franca, bacterias (que se detectan por medio de un examen microscópico) o un pH ≤7.1 indican empiema y exige drenaje intensivo y completo, casi siempre por medio de una cánula. [29]

IV.1.9.1 Meningitis

En términos clínicos, la meningitis neumocócica se manifiesta como una infección piógena idéntica a la meningitis por otras causas bacterianas. Las meningitis piógenas, incluidas las causadas por S. pneumoniae, se acompañan de una serie de signos clínicos como cefalea intensa, generalizada y gradual, fiebre y náusea, además de manifestaciones inespecíficas del SNC, como rigidez cervical, fotofobia, convulsiones y confusión. Los signos comprenden aspecto séptico, estado de vigilia anormal, bradicardia e hipertensión, que indican hipertensión intracraneal. Una pequeña proporción de adultos exhibe el signo de Kernig o Brudzinski o bien parálisis de algún par craneal (principalmente III y VI).[29]

IV.1.9.2 Neumonía.

El derrame pleural aparece en una proporción sustancial de casos de neumonía neumocócica pero suele ser reactivo. El líquido se evacúa cuando es lo suficientemente abundante como para causar dificultad respiratoria o cuando la respuesta al tratamiento se retrasa, lo que sugiere la presencia de empiema. Algunos expertos sugieren que, en todos los casos de neumonía, si existe suficiente cantidad de líquido, se debería hacer siempre una toracocentesis.

Cuando las bacterias alcanzan el espacio pleural, bien por vía hematógena o como resultado de la extensión a la pleura visceral, se produce el empiema; esto se observa en el 2-8 por ciento de los casos. La fiebre persistente, aun de «bajo grado», y la leucocitosis después de 4-5 días de tratamiento antibiótico adecuado de una neumonía neumocócica son sugestivas de empiema, y este diagnóstico es más probable aún si la radiografía muestra persistencia del derrame pleural. La presencia de supuración franca en el espacio pleural, una tinción de Gram positiva o un pH del líquido <7,1 son indicaciones para un drenaje agresivo y completo con la colocación urgente de un tubo de tórax. Si no se obtiene respuesta, está indicada la retirada inmediata de las secreciones infectadas por toracoscopia o por toracotomía abierta.[29]

IV.1.9.3. Otros síndromes invasores.

S. pneumoniae origina otros síndromes invasores casi en cualquier región del cuerpo. Estos síndromes comprenden bacteriemia primaria sin otros sitios de infección (bacteriemia sin punto de origen; bacteriemia oculta), osteomielitis, artritis séptica, endocarditis, pericarditis y peritonitis.[6]

IV.1.10. Tratamiento.

Son electivos los antibióticos B-lactámicos, en particular penicilina o ampicilina por vía intravenosa en casos graves que requieren hospitalización, o amoxicilina por vía oral cuando se constata mejoría y para manejo ambulatorio, un concepto que se intentará fundamentar. Existen experiencias que avalan esta orientación: Tan et al., en Houston, hallaron buena respuesta a la penicilina en 18 de 19 niños con neumonía por *Streptococcus pneumoniae* con resistencia intermedia a

penicilina. Resultados similares obtuvieron Friedland y Krugman en un estudio prospectivo en el que incluyeron 207 niños en Sudáfrica. Friedland evaluó la evolución de 108 niños ingresados al Hospital de Soweto, Sudafrica, con neumonía neumocócica bacteriémica, tratados con penicilina o ampicilina en dosis estándar. La evolución fue similar en la comparación de ambos grupos, con un RR =1.2 (CI 95%: 0.5 a 30.0). En Argentina y Uruguay se realizó un estudio cuyo objetivo era evaluar el efecto clínico de la resistencia del neumococo a la penicilina en 274 niños hospitalizados por neumonía que integraban la base de datos del estudio SIREVA (OPS) en quienes se aisló esta bacteria. La evolución del grupo con *Streptococcus pneumoniae* sensible a penicilina, en comparación con quienes tuvieron resistencia intermedia o alta fue similar, y no se encontraron diferencias en el análisis de variable única ni múltiple con regresión logística: RR =1.3 (Cl 95%: 9 a 1.8). [32]

Éstas y otras experiencias como la del grupo de Pallares, de Barcelona, dos estudios más recientes: el de Tina Tan en EUA publicado en 2002, el del grupo en Argentina, presentado en el ICAAC en 2004, sugieren que hasta la fecha la penicilina o la ampicilina son los esquemas terapéuticos con mejor costo-beneficio para el tratamiento de la neumonía en niños. [32]

En el año 2000 se publicó un estudio desarrollado por un grupo de expertos convocado por los CDC de Atlanta, el cual postuló que debería duplicarse el punto de corte para clasificar la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* en casos de neumonía: sensible <1 pg/ml, resistencia intermedia 2 |ig/ml, resistencia alta >4 pg/ml.26 Recientemente, Jacobs y colaboradores informaron que el centro de referencia que determina puntos de corte de la CIM en neumonía (CLIS) propuso duplicar los mismos: 2 pg/ml sensible, 4 pg/ml resistencia intermedia, 8 pg/ml resistencia alta.27 Ello estaría justificado por la alta concentración que se logra en el pulmón, tejido muy irrigado, a diferencia de la meningitis u otitis media, donde la concentración de los antibióticos es escasa y la resistencia es paralela al fracaso clínico.28,29 Es probable que si la CIM de un aislamiento supera los 4 pg/ mi, lo que no ocurrió por ahora en Argentina ni en otros países, la penicilina ya no sería

tan eficaz al no poder ser superada por las concentraciones medias del antibiótico que se alcanzan en el pulmón. [32]

La dosis de penicilina para tratar la neumonía es de 100 000 a 200 000 U/kg/día, administrada en cuatro dosis; ampicilina intravenosa, 100 a 200 U/kg/día también en cuatro dosis, y amoxicilina, 50 a 90 mg/kg/día, en tres dosis (duplicar la dosis como se recomendó para la OMA es un tema en discusión).La penicilina en niños mayores de cuatro años, o la amoxicilina en menores de esa edad por vía oral son las preferentes para el tratamiento ambulatorio de casos leves o moderados, dado que presentan biodisponibilidad adecuada en tejido pulmonar, con buena concentración tiempo-dependiente, y buena eficacia. [32]

Los casos graves que requieren hospitalización, con deterioro pulmonar extensivo, derrame pleural o factores agravantes como edad menor de seis meses, desnutrición, inmunodepresión, deben ser siempre internados y cultivados, tratados por vía oral y evaluados a las 48 h. Si se establece una mejoría importante, lo que debe definir el equipo tratante, pueden seguir la antibioticoterapia por vía oral hasta completar 7 a 10 días de trata miento.[32]

Cuando la evolución es desfavorable, se plantea la rotación del antibiótico. Se han propuesto diversos esquemas alternativos, el más recomendable es la rotación a una cefalosporina de tercera generación parenteral como la ceftriaxona o cefotaxima, a las que estos casos suelen responder. La cefuroxima no ofrece mayor eficacia que la penicilina o ampicilina. Otra alternativa en pacientes de alto riesgo con mala evolución es la vancomicina más la rifampicina (para disminuir la resistencia adquirida), el imipenem o el meropenem.[32]

Los macrólidos son electivos para neumonías artipicas por bacterias sin pared: Chlamydia trachomatis en menores de cuatro meses, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, que se detectan con mayor frecuencia en niños a partir de los 5 a 10 años de edad. Para la neumonía típica los macrólidos están limitados a los de manejo ambulatorio de pacientes alérgicos a penicilina, en zonas que muéstran bajo porcentaje de resistencia a este fármaco. En Argentina donde la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a eritromicina era de 2 por ciento al inicio de la vigilancia, llegó a 14% en 2006. Se destaca que por tener baja

concentración serica sólo deberían indicarse, además de los casos de neumonía atípicas mencionados, cuando el proceso está bien restringido a un segmento pulmonar.[32]

No son apropiados para el tratamiento de neumonías con riesgo de bacteriemia.

No se utiliza la combinación de trimetoprim-sulfametoxazole para tratar la neumonía debido a la alta resistencia del neumococo hallada, mayor de 60 por ciento.

Estudios realizados en Uruguay en niños con empiema informaron que la concentración de ampicilina, aún másque la penicilina en el líquido pleural, descienden riesgosamente a la cuarta hora. Proponen disminuir los intervalos e incrementar las dosis en estos casos.

Para el tratamiento empírico inicial de las meningitis los antibióticos preferentes son cefotaxima, 180 a 200mg kg/día en cuatro dosis, o ceftriaxona, 80 a 100 mg/kg/dia dos dosis. Sin embargo, según recomendaciones de 1998 del Comité de Enfermedades Infecciosas de la American Academy of Pediatrics, debe considerarse la adición de vancomicina al esquema empírico inicial en regiones donde los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a cefotaxima superen el 5 por ciento. Una vez identificado el microorganismo, el esquema podrá adecuarse al informe específico del laboratorio bacteriológico:

a) *S. pneumoniae* sensible a penicilina y cefotaxime, continuar con cefotaxima o ceftriaxona en dosis habituales.
b) *S.pneumoniae* con resistencia intermedia a cefotaxima(CIM0.12a1pg/mi):continuar con el esquema combinado de cefotaxima o ceftriaxona más vancomicina, o utilizar cefotaxima en dosis altas, 180 mg kg/día, más rifampicina, por su acción sinérgica.
c) *S.pneumoniae* con resistencia alta (CIM >2 pg/ml): utilizar la combinación ceftriaxona más vancomicina.

Se ha reportado un paralelismo entre resistencia y fracaso clinico en meningitis y otitis media. Por el contrario, en la neumonia no se comprobó dicha correlación por lo menos cepas con CIM a penicilina hasta 4 ug/ml, lo que sería explicable por las altas concentraciones alcanzadas en el pulmon (40 a 60 ng/ml).

Las cefalosporinas de tercera generación por via oral, como cefixima, no son activas contra algunas cepas de *Streptococcus pneumoniae,* no tienen indicación en ninguna situación en casos de neumonía bacteriana. Se sugiere realizar puncion lumbar intratratamiento entre las 24 y 48 h en todo paciente con meningitis que no presente una evolución favorable o cuando se aíslan *Streptococcus pneumoniae* resistentes. [32]

La utilización de dexametasona 0.6 mg/kg/día en cuatro dosis por 2 a 4 días antes de la administración del antibiótico, recomendada a partir de los estudios de McCracken y colaboradores para disminuir la reacción inflamatoria y secuelas neurológicas (comprobada en particular para *H. Influenzae tipo b*), no está contraindicada en la meningitis por neumococos, aunque los informes acerca de la eficacia real no son totalalmente concluyentes. Algunos autores sugieren interrumpir el esquema de dexametasona cuando se utiliza vancomicina porque pueden descender las concentraciones del antibiótico en el LCR. [32]

Peltóla propuso administrar glicerol por vía oral con un objetivo similar al de la dexametasona, sin sus efectos secundarios y a menor costo. Esta indicación ha sido cuestionada por Sáez Llorens, de Panamá y McCracken.

En el tratamiento de las otitis medias agudas, la amoxicilina es el antibiótico preferente; se ha propuesto incrementar la dosis a 80 a 100 mg/kg/día por la persistencia de cepas de *Streptococcus pneumoniae* con resistencia intermedia que no responden utilizando dosis estándar. La cefuroxima axetil, cefprozil y cefpodoxima han demostrado buena actividad in vitro contra *Streptococcus pneumoniae* con resistencia intermedia, mientras que el cefaclor, cefixima y loracarbef tienen menor actividad in vitro. La ceftriaxona, que demostró eficacia en tratamientos breves, no mayores de tres días con una sola dosis diaria, debe reservarse para casos muy particulares, con deterioro sistémico o imposibilidad de la administración oral por intolerancia digestiva. Últimamente se han logrado nuevas fluoroquinolonas con incrementada actividad para *Streptococcus pneumoniae*, casi todas las cepas son sensibles. Deben indicarse sólo de cuando en cuando por la rápida selección de resistencia que provocan, aun intratratamiento.[6]

IV.1.11.Pronóstico.

El pronóstico depende de la integridad de las defensas del huésped, de la virulencia y número de microorganismos infectantes, de la edad del huésped, del lugar y extensión de la infección y del inicio oportuno y adecuado del tratamiento. La tasa de mortalidad en la meningitis neumocócica es de aproximadamente un 10% en la mayoría de los estudios. La meningitis neumocócica da lugar a hipoacusia neurosensitiva en el 20-30 por ciento de los pacientes y puede producir otras secuelas neurológicas importantes, como parálisis, epilepsia, ceguera y déficits intelectuales.[22]

IV.1.12.Prevención.

Las VPC muy satisfactorias han dado lugar a una notable disminución de ENI en niños. Las VPC producen respuestas de anticuerpos protectoras en el 90 por ciento de los lactantes cuando se administran estas vacunas a los 2, 4 y 6 meses de edad y se observan unas respuestas realzadas manifiestas (p. ej., memoria inmunológica) cuando se administran dosis de las vacunas a los 12-15 meses de edad. [22]

En un gran estudio clínico se demostró que la VPC7 reduce la enfermedad invasiva causada por serotipos vacúnales en hasta un 97 por ciento y que reduce la enfermedad invasiva causada por todos los serotipos, incluidos los serotipos que no se hallan en la vacuna, en un 89 por ciento. Los niños que recibieron VPC7 tuvieron un 7 por ciento de episodios menos de otitis media aguda y se sometieron a un 20 por ciento menos de colocación de tubos de timpanostomía que los niños que no habían sido vacunados. En estudios preliminares después de la VPC13 se ha observado una reducción del 42 por ciento en las INI causadas por serotipos vacunales. La mayor reducción en el número de casos se produjo en niños menores de 24 meses de edad. Los casos de mastoiditis, que se han asociado

especialmente con aislados del serotipo 19A, tuvieron la mayor disminución en el porcentaje. [22]

Además, las vacunas neumocócicas conjugadas reducen significativamente la presencia nasofaríngea de los serotipos de las vacunas. Las VPC han disminuido significativamente las tasas de enfermedad neumocócica invasiva en niños con enfermedad de células falciformes y los estudios sugieren una protección sustancial de los niños infectados por VIH y los adultos esplenectomizados. Entre los efectos secundarios descritos tras la administración de la VPC se incluyen in amación y eritema local y ligero aumento de la tasa de fiebre cuando se utiliza junto con otras vacunas infantiles. [22]

Es impredecible la respuesta inmunológica y la eficacia después de la administración de vacunas neumocócicas polisacáridas (PPSV23) en niños menores de 2 años de edad. La PPSV23 contiene polisacárido purificado de 23 serotipos neumocócicos responsables de más del 95% de los casos de enfermedad invasiva. Es controvertida la eficacia clínica de la PPSV23 y los resultados han aportado resultados contradictorios. [22]

Se recomienda la inmunización de todos los lactantes con la VPC13 en un calendario de inmunización primaria, en lactantes previamente no vacunados, y para la transición de los parcialmente vacunados con VPC7. Los niños de alto riesgo ≥2 años de edad, como aquéllos con asplenia, anemia falciforme, algunos tipos de inmunodeficiencia (p. ej., déficit de anticuerpos), infección por VIH, implante coclear, filtrado de LCR, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar, cardíaca o renal crónica (incluido el síndrome nefrótico), también se bene cian de la PPSV23 administrada después de los 2 años de edad tras una estimulación previa con las dosis pautadas de VPC13. Así, se recomienda que los niños ≥2 años de edad con estas enfermedades de base reciban una vacunación suplementaria con PPSV23. Se recomienda una segunda dosis de PPSV23 5 años después de la primera dosis de PPSV23 en las personas ≥2 años inmunocomprometidas, con enferme- dad de células falciformes o con asplenia funcional o anatómica. Se han realizado unas recomendaciones adicionales para los niños en riesgo de edades comprendidas entre los 6 y los 18 años.[22]

La inmunización con las vacunas neumocócicas también previene la enfermedad neumocócica causada por los serotipos no vacunales que están serotípicamente relacionados con una cepa vacunal. Sin embargo, como las vacunas actuales no eliminan todas las infecciones neumocócicas invasivas, se recomienda la profilaxis con penicilina en los niños con alto riesgo de enfermedad invasiva, incluidos los que padezcan asplenia o anemia falciforme. La penicilina V potásica oral (125 mg dos veces al día en niños <3 años; 250 mg dos veces al día en niños ≥3 años) disminuye la incidencia de sepsis neumocócica en los niños con anemia falciforme. La penicilina G benzatinica intramuscular una vez al mes (600.000 U cada 3-4 semanas en los niños que pesan menos de 27 kg; 1.200.000 U cada 3-4 semanas en los niños de 27 kg o más) también con ere una profilaxis adecuada. [25]

La eritromicina puede emplearse en los niños con alergia a la penicilina, pero su eficacia no está probada. La profilaxis en la anemia falciforme se ha interrumpido con seguridad a la edad de 5 años en los niños que han recibido todas las dosis vacunales recomendadas y que no han sufrido enfermedad neumocócica invasiva. La profilaxis suele administrarse al menos 2 años después de la esplenectomía o hasta los 5 años de edad. No se ha demostrado su eficacia en los niños mayores de 5 años ni en los adolescentes. Si se emplea profilaxis antibiótica por vía oral, hay que potenciar el buen cumplimiento terapéutico. Dado el rápido surgimiento de neumococos resistentes a penicilina, sobre todo en los niños bajo tratamiento a largo plazo con dosis bajas, la profilaxis no resulta fiable para prevenir la enfermedad. Los niños de alto riesgo con fiebre deben ser evaluados de forma rápida y tratados independientemente de su historia vacunal o de la profilaxis con penicilina.[22]

V. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Indicador	Escala
Edad	Tiempo cronológico desde el nacimiento hasta el momento del ingreso hospitalario.	Meses /Años cumplidos	Numérica
Sexo	Estado genotípico y fenotípico que determina el género de una persona	Masculino. Femenino.	Nominal
Procedencia	Lugar donde vive y crece una persona	Rural Urbano	Nominal
Tipo de cultivo	Técnica utilizada para el crecimiento del microorganismo	Hemocultivo Cultivo de líquido pleural Cultivo de Liquido cefalorraquídeo	Nominal
Signos y síntomas (entidad clínica)	Es la referencia que da un enfermo de la percepción que reconoce como anómala o causada por un estado patológico o una enfermedad.	Fiebre Dificultad respiratoria Disnea Escalofrios Taquipnea Taquicardia Hipotension	Nominal
Serotipo de *Streptococcus*	La clasificación del *Streptococcus pnuemoniae*	6A 6B 14	Nominal

Pneumoniae	según los antígenos que presenten en su superficie celular	3 19 1 5 23F	

VI. MATERIAL Y METODOS

VI.1 Tipo de estudio.

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo y transversal de recolección de datos prospectivos con el propósito de determinar la presentación clínica y microbiológica de la enfermedad neumocócica invasiva en pacientes menores de quince años que asisten al Hospital Infantil Doctor Robert Reíd Cabral, Julio 2018-Diciembre 2018.

VI.2. Demarcación geográfica.

El estudio se realizó en el Hospital Dr. Robert Reíd Cabral; delimitado al Norte por la Av. La Independencia; al Sur por la Autopista 30 de Mayo; al Este por la Av. Abraham Lincoln y al Oeste por la calle Horacio Vicioso; Santo Domingo, República Dominicana.

VI.3. Universo

Estará constituido por 3,973 pacientes menores de quince años que acudieron al Hospital Infantil Doctor Robert Reid Cabral (HIRRC) y se les realizo cultivo de sangre, liquido pleural, o liquido cefalorraquídeo en el periodo comprendido entre Julio 2018-Diciembre 2018.

VI.4. Muestra.

Estará constituido por 10 pacientes que muestren cultivo positivo en hemocultivo, cultivo de liquido pleural o cultivo de liquido cefalorraquideo para *Streptococcus pneumoniae* en el Hospital Infantil Doctor Robert Reíd Cabral en el periodo comprendido entre Julio 2018-Diciembre 2018.

VI.5. Criterios de inclusión.

1. Ser paciente hospitalizado en el HIRRC.
2. Tener de 0-15 años de edad.
3. Cultivo positivo a *Streptococcus pneumoniae* en sangre, líquido pleural, o liquido cefalorraquídeo.

VI.6. Criterios de exclusión.

1. Mayor de 15 años de edad.
2. Ser paciente ambulatorio del HIRRC.
3. Cultivo negativo a *Streptococcus pneumoniae en hemocultivo, cultivo de liquido pleural, o cultivo de liquido cefalorraquídeo.*

VI.7. Instrumento de recolección de datos.

Para la recolección de la información se diseñó un formulario estandarizado por parte de los sustentantes y otros colaboradores. Este formulario contiene además de datos sociodemográficos (edad, sexo, procedencia), informaciones relacionadas con el sitio de aislamiento del *Streptococcus pneumoniae* y de igual modo informacion referente a los signos y sintomas.

Serán utilizados los datos de la serotipificación procedente del cultivo de sangre, liquido pleural, o liquido cefalorraquideo que resulten positivos para *Streptococcus pneumoniae* y posteriormente la historia clínica de susodicho paciente siempre y cuando este ingresado en el HIRRC durante el periodo de tiempo pautado.

VI.8. Procedimiento.

Luego de obtenido los permisos correspondientes por el Departamento de Enseñanza del Hospital Infantil Dr. Robert Reíd Cabral se procederá a identificar los pacientes con enfermedad neumococica invasiva que estén ingresados en el Hospital Infantil Robert Reid Cabral, cuyo cultivo sanguineo, de liquido pleural, o de liquido cefalorraquideo haya resultado positivo para *Streptococcus pnuemoniae*. Posteriormente de ser identificados a traves del laboratorio de microbiologia del Hospital Infantil Robert Reid Cabral se procederá a revisar las historias clínicas de susodichos pacientes y a llenar un formulario diseñado por los sustentantes. Dicha actividad será realizada durante los meses de Julio, Agosto, Septiembre, Octubre, Noviembre, y Diciembre del año 2018.

VI.9. Tabulación.

Los datos fueron sometidos a revisión y procesamiento, para lo cual se utilizará programas de computadoras: Excel.

VI.10. Análisis.

Las informaciones obtenidas a partir de la presente investigación fueron estudiadas mediante medidas de tendencia central.

VI.11. Aspectos éticos.

El presente estudio será ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki[31]y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de la Ciencias médicas (CIOMS).[32]El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión a través de la Escuela de Medicina y

la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como el Departamento de enseñanza del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, cuya aprobación será el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos. Los mismos serán manejados con e introducidos en la base de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por los investigadores.

Finalmente, toda información incluida en el texto del presente anteproyecto, tomada en otros autores, será justificada por sus llamadas correspondientes.

VII. RESULTADOS

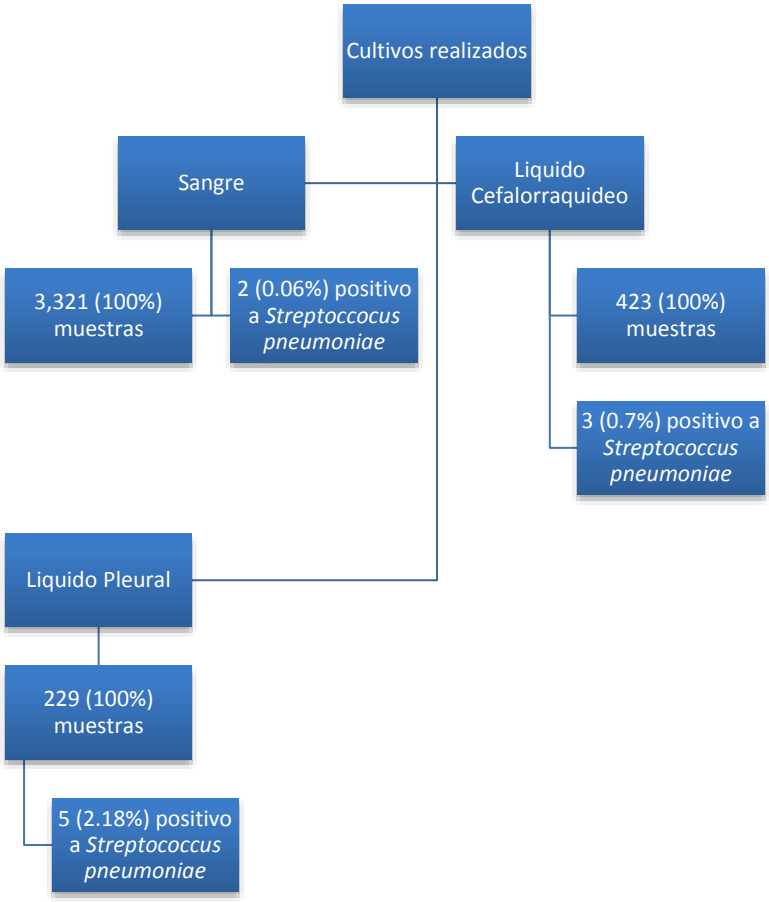
Tabla I. Distribución de pacientes en el universo según el cultivo realizado durante el periodo Julio-Diciembre 2018 en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral

Presentación clínica	Frecuencia	%
Hemocultivos	3,321	83.5
Cultivos de líquido cefalorraquídeo	423	10.7
Cultivos de liquido pleural	229	5.8
Total	3,973	100.0

Fuente: Directa

Según nos muestra la tabla anterior (1) El 83.5 por ciento de todos los cultivos realizados a niños en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral durante el periodo Julio 2018-Diciembre 2018 fueron hemocultivos, el 10.7 por ciento cultivos de líquidos cefalorraquídeo y el 5.8 por ciento cultivos de líquidos pleural.

Diagrama I. Distribución del porcentaje de las pruebas positivas a Streptococcus pneumoniae en cultivos de sangre, cultivos de liquido pleural, y cultivos de liquido cefalorraquideo obtenidas en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral durante el periodo Julio 2018-Diciembre 2018.

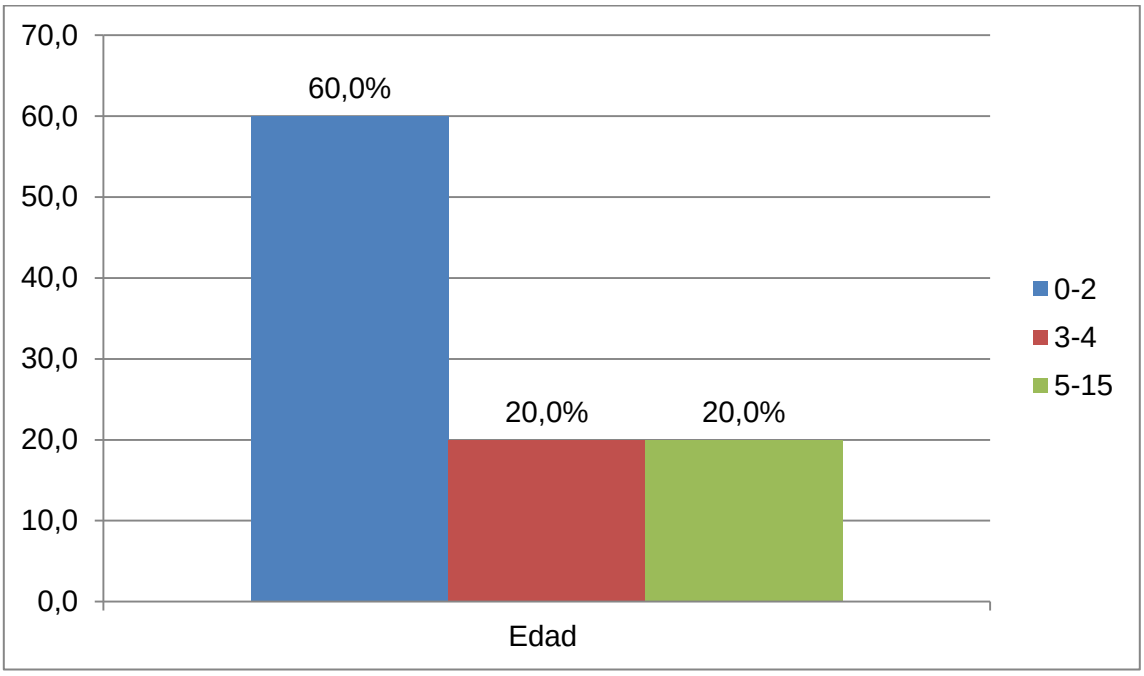


Fuente: Directa

Según nos muestra el diagrama anterior (1) se tomaron 3,321 cultivos de sangre para un 100.0 por ciento de muestras de las cuales un 0.06 por ciento presentaron crecimiento de microorganismo y fueron positivas para *Streptococcus pneumoniae.* Se tomaron 423 cultivos de liquido cefalorraquideo para un 100.0 por

ciento de muestras de las cuales un 0.7% presentaron crecimiento de microorganismos y fueron positivas para *Streptococcus pneumoniae*. Se tomaron 229 cultivos de liquido pleural para un 100.0 por ciento de muestras de las cuales un 2.18 por ciento presentaron crecimiento de microorganismos y fueron positivos para *Streptococcus pneumoniae*.

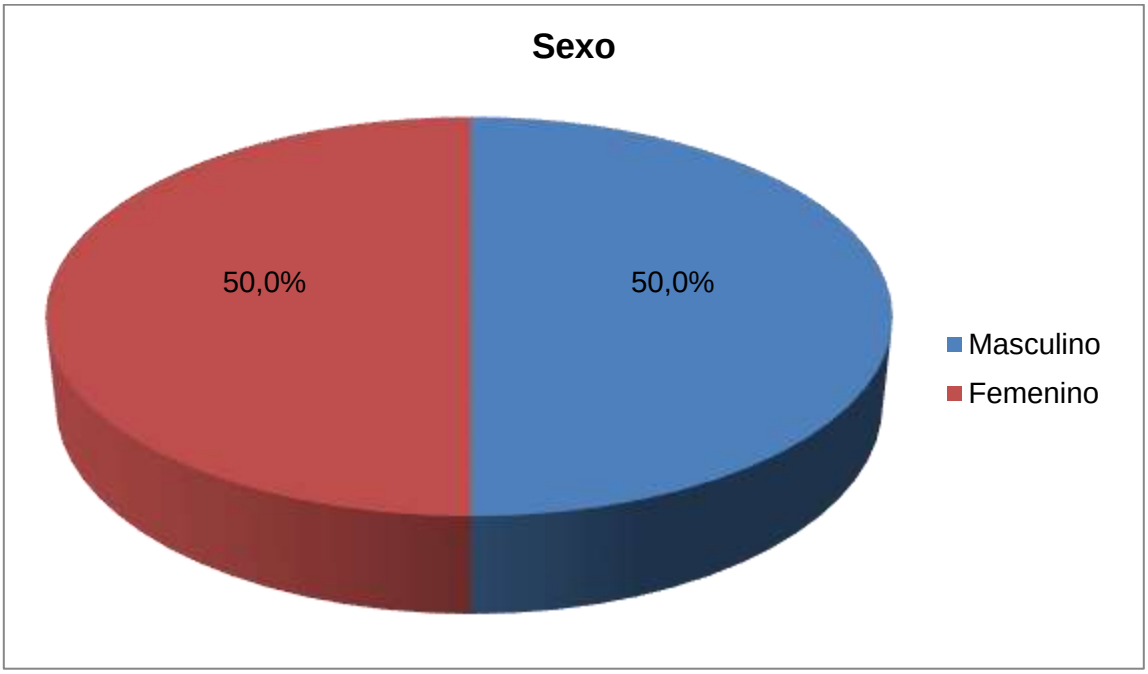
Gráfico I. Distribución de pacientes menores de quince años de edad que presentaron enfermedad neumococica invasiva en el Hospital Infantil Dr. Robert Reíd Cabral según edad durante el periodo Julio-Diciembre 2018.



Fuente: Directa.

Según nos muestra la grafica anterior (1) El 60.0 por ciento de los niños con enfermedad neumocócica invasiva tenían una edad de 0-2 años, el 20.0 por ciento de 5-15 años y el 20.0 por ciento de 3-4 años.

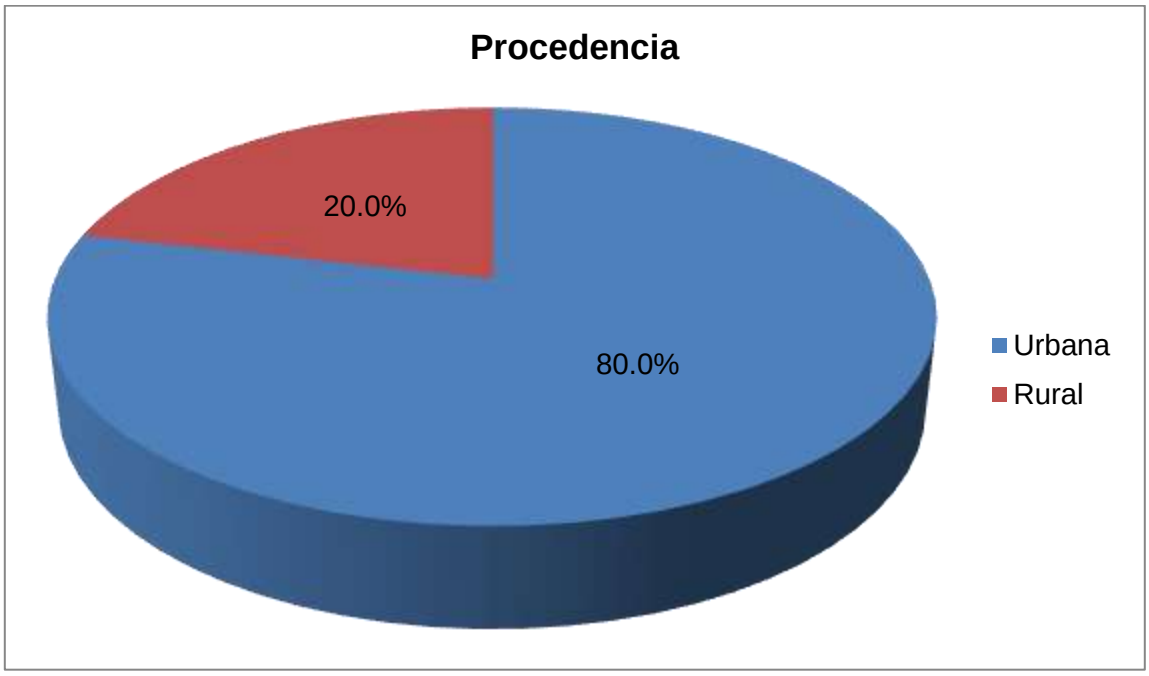
Gráfico II. Distribución de pacientes con enfermedad neumocócica invasiva menores de quince años de edad en el Hospital Infantil Doctor Robert Reíd Cabral según sexo durante el periodo Julio 2018-Diciembre 2018



Fuente: Directa

Según nos muestra la grafica anterior (2) el 50.0 por ciento de los niños con enfermedad neumocócica invasiva eran del sexo masculino y el 50.0 femenino.

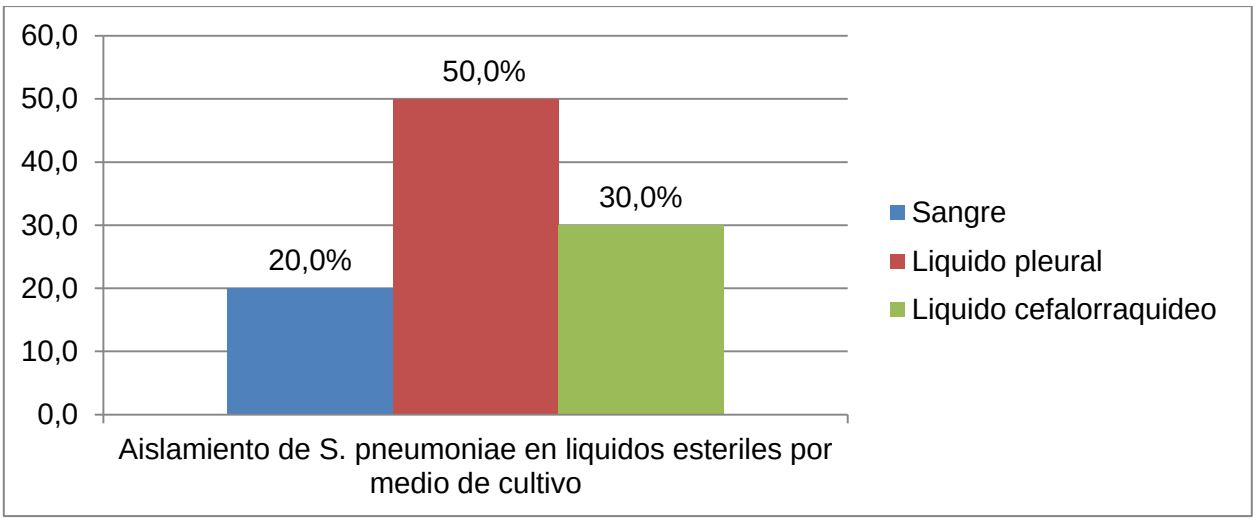
Gráfico III. Distribución de pacientes con enfermedad neumocócica invasiva menores de quince años de edad en el Hospital Infantil Doctor Robert Reíd Cabral según procedencia durante el periodo Julio 2018-Diciembre 2018



Fuente: Directa

Según nos muestra la grafica anterior (3) El 80.0 por ciento de los niños con enfermedad neumocócica invasiva procedían de la zona urbana y el 20.0 por ciento tienen procedencia rural.

Gráfico IV. Distribución de pacientes con enfermedad neumocócica invasiva menores de quince años de edad en el Hospital Infantil Doctor Robert Reíd Cabral según sitio de aislamiento durante el periodo Julio 2018-Diciembre 2018



Fuentes: Directa.

Según nos muestra la grafica anterior (4) en el 50.0 por ciento de los niños con enfermedad neumocócica invasiva se aisló el *Streptococcus pneumoniae* en el liquido pleural. En el 30.0 por ciento de los niños con enfermedad neumococica invasiva se aisló el *Streptococcus pneumoniae* en el liquido cefalorraquídeo. En el 20.0 por ciento de los niños con enfermedad neumococica invasiva se aislo el *Streptococcus pneumoniae* en sangre.

Tabla II. Distribución de pacientes con enfermedad neumocócica invasiva menores de quince años de edad en el Hospital Infantil Doctor Robert Reíd Cabral según signos manifestados durante el periodo Julio 2018-Diciembre 2018

Signos	Frecuencia	%
Fiebre	8	80.0
Taquicardia	5	50.0
Taquipnea	2	20.0
Hipertensión	1	10.0
Leucitosis	2	20.0

Fuente: Expediente clínico

El valor establecido para la estipulación de fiebre es una temperatura corporal central mayor a 38ºC. El valor establecido para la estipulación de taquicardia en el feto es de una frecuencia cardiaca mayor a 170 l/m; Para el recién nacido menor a 28 dias una frecuencia cardiaca mayor a 150; Para los infantes menores de 1 año de edad una frecuencia cardiaca mayor a 140; Para los niños menores de 12 años una frecuencia cardica mayor a 110; Para los adolecentes mayores de 13 años una frecuencia cardiaca mayor a 100 l/m. Taquipnea en edades menor a 2 meses e establece como 60 respiraciones/min o mas; para las edades entre 2 meses y 1 año es 50 respiraciones/minuto o mas; para edades entre 1 a 5 años es 40 respiraciones/minuto o mas; y para las edades mayores a 5 años se establece como respiraciones/minuto de 30 o mas. Hipertension en edades entre 3 a 6 años es una PA sistolica mayor a 100 mmHg y una PA diastólica mayor a 60 mmHg; en edades entre 6 a 9 años es una PA sistólica mayor a 105 mmHg y una PA diastólica mayor a 70 mmHg; para edades entre 9 a 12 es una PA sistólica de 110 mmHg y una PA diastólica mayor a 75 mmHg; para edades entre 12 a 15 es una PA sistólica mayor a 115 y una PA diastólica mayor a 75 mmHg. Leucocitosis en el recién nacido es valores de globulos blancos mayor a 30,0; para la edad de 2 semanas es valores mayor a 21,0; para 6 meses de edad es valores mayor a 17,5; para 1 año de edad es valores mayor a 17,5; para 4 años de edad es valores mayor a 15,5; para 8 años de edad es valores mayor a 13,5; para 10-18 años de edad es valores mayor a 13,5.

Según nos muestra la tabla anterior (2) el 80.0 por ciento de los niños con enfermedad neumocócica invasiva curso con fiebre. El 50.0 por ciento de los niños con enfermedad neumococica invasiva curso con taquicardia. El 20.0 por de los niños con enfermedad neumococica invasiva curso con taquipnea. El 20.0 por ciento de los niños con enfermedad neumococica invasiva curso con leucocitosis. El 10.0 por ciento de los niños con enfermedad neumocicca invasiva curso son hipertensión.

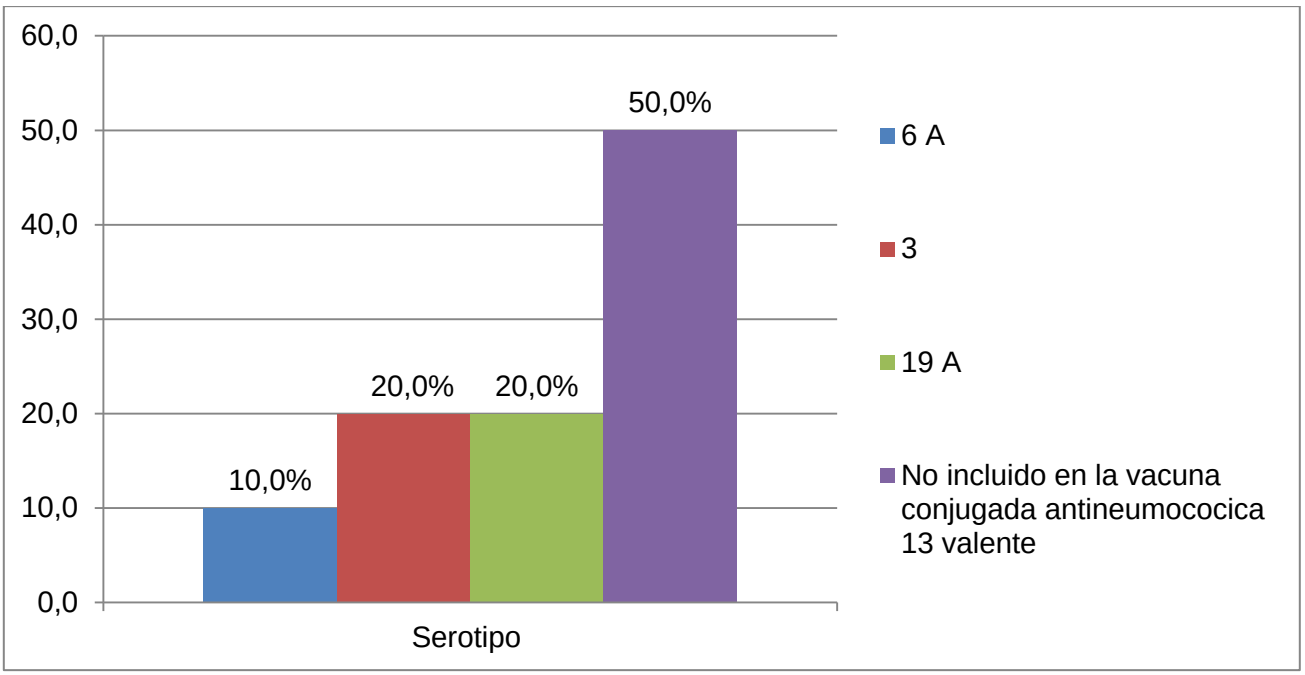
Tabla III. Distribución de pacientes con enfermedad neumocócica invasiva menores de quince años de edad en el Hospital Infantil Doctor Robert Reíd Cabral según síntomas manifestados durante el periodo Julio 2018-Diciembre 2018

Síntomas	Frecuencia	%
Escalofríos	1	10.0
Tos	3	30.0
Disnea	2	20.0
Nausea	7	70.0
Rigidez cervical nucal	3	30.0
Convulsión	4	40.0
Vomito	1	10.0
Taquipnea	1	10.0
Cefaleas	1	10.0
Dolor pleurítico	2	20.0

Fuente: Expediente clínico

Según nos muestra la tabla anterior (3) un 70.0 por ciento de los niños con enfermedad neumocócica invasiva manifesto nauseas, el 40.0 por ciento manifestó convulsiones, el 30.0 por ciento manifestó rigidez cervical nucal, el 10.0 por ciento manifestó vómitos, el 10.0 por ciento manifestó taquipnea, el 10.0 por ciento cefalea, el 20.0 por ciento manifestó dolor pleurítico, el 20.0 por ciento manifesto disnea, el 30.0 por ciento manifestó tos y el 10.0 por ciento manifesto escalofríos.

Gráfico V. Distribución de pacientes con enfermedad neumocócica invasiva menores de quince años de edad en el Hospital Infantil Doctor Robert Reíd Cabral según serotipo durante el periodo Julio 2018-Diciembre 2018



Fuente: Directo.

Según nos muestra el grafico anterior (5) el 50.0 por ciento de los niños curso una enfermedad neumocócica invasiva en el cual se aislo un serotipo no incluido en la vacuna, el 20.0 por ciento de los niños curso una enfermedad neumococica

invasiva en el cual se aislo el serotipo 19A, el 20.0 por ciento de los niños curso una enfermedad neumocica invasiva en el cual se aisló el serotipo 3 y el 10.0 por ciento de los niños curso una enfermedad neumococica invasiva en el cual se aisló el serotipo 6A.

VIII. DISCUSIÓN.

Una vez obtenidos los resultados, procedimos a realizar las comparaciones de estudios sobre la presentación clínica y microbiológica de la enfermedad neumocócica invasiva.

Durante los meses de Julio a Diciembre del 2018 se realizaron un total de 3,973 cultivos de sangre, cultivos de liquido cefalorraquídeo, y cultivos de líquido pleural en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. Dentro de este universo (3,973) fueron confirmados 3,321 muestras de hemocultivo es decir el porcentaje de niños que acudieron al Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral y se le realizo cultivo de sangre durante los meses de Julio a Diciembre 2018 fue de 83.5 por ciento. Fueron confirmadas 423 muestras de cultivo de liquido cefalorraquídeo es decir el porcentaje de niños que acudieron al HIRRC y se le realizo cultivo de líquido cefalorraquídeo fue de 10.7 por ciento. Fueron confirmados 229 muestras de cultivo de liquido pleural es decir el porcentaje de niños que acudieron al HIRCC y se le realizo cultivo de liquido pleural fue de 5.8 por ciento.

De 3,321 muestras de cultivos de sangre 2 es decir un 0.06 por ciento presentaron crecimiento de microorganismos y fueron positivas para *Streptococcus pneumoniae*. Fueron aislados durante el mes de noviembre y diciembre.

De de 423 muestras de cultivo de liquido cefalorraquideo 3 es decir un 0.7 por ciento presentaron crecimiento de microorganismos y fueron positivas para *Streptococcus pneumoniae*. Fueron aislados durante el mes de Agosto y Diciembre.

De 229 muestras de cultivo de liquido pleural 5 es decir un 2.18 por ciento presentaron crecimiento de microorganismos y fueron positivas para *Streptococcus pneumoniae*. Fueron aislados durante el mes de Septiembre, Octubre, Noviembre, y Diciembre.

El 60.0 por ciento de los niños menores a quince años de edad con enfermedad neumocócica invasiva que acudieron al HIRCC durante el periodo Julio 2018-Diciembre 2018 estaba dentro del rango de edad de 0-2 años. El 20.0 por ciento de los niños menores a quince años de edad con enfermedad neumococica invasiva que acudieron al HIRCC durante el periodo de tiempo Julio 2018- Diciembre 2018 estaba dentro del rango de edad de 3-4 años. El 20.0 por ciento de los niños menores a quince años de edad con enfermedad neumococica invasiva que acudieron al HIRCC durante el periodo de tiempo Julio 2018-Diciembre 2018 estaba dentro del rango de edad de 5-15 años. En un estudio realizado por Mercedes Fonseca Hernández, en el Servicio de Enfermedades Respiratorias. Hospital Pediátrico Docente Provincial "Paquito González Cueto". Cienfuegos, Cuba 2017, el 80.3 por ciento por ciento de los niños con enfermedad neumocócica invasiva tenían una edad de entre 0-2 años.

El 50.0 por ciento de los niños menores a quince años de edad que acudieron al HIRCC con enfermedad neumocócica invasiva durante el periodo de tiempo Julio-2018-Diciembre 2018 eran del sexo masculino y el 50.0 por ciento era del sexo femenino. En un estudio realizado por Ana María Correa en el Hospital Costa del Sol. Unidad Microbiología. Marbella. Málaga. España. 2016, el 35.3 por ciento de los niños con enfermedad neumocócica invasiva eran del sexo masculino.

El 80.0 por ciento los niños menores a quince años de edad que acudieron al HIRCC con enfermedad neumocócica invasiva durante el periodo de tiempo Julio-2018-Diciembre 2018 proceden de la zona urbana, mientras un 20 por ciento proceden de la zona rural. Los niños menores a quince años están mas propensos a contaminarse con el neumococo, pero llama la atención que las zonas urbanas deberían de tener niños con mas altas tasas de vacunación, lo que demuestra un posible sesgo de estas investigaciones, ya que se debería hacer mas énfasis en la procedencia. En el estudio realizado por Mercedes Fonseca Hernández, en el Servicio de Enfermedades Respiratorias. Hospital Pediátrico Docente Provincial "Paquito González Cueto". Cienfuegos, Cuba 2017, el 75.3 por ciento de los niños con enfermedad neumocócica invasiva proceden de la zona urbana. Llama la aten

El 50.0 por ciento de los niños menores a quince años de edad con enfermedad neumocócica invasiva que acudieron al HIRCC durante el periodo de tiempo Julio 2018-Diciembre 2018 el aislamiento del *Streptococcus pneumoniae* fue realizado en liquido pleural, mientras que el 30.0 por ciento de los aislamientos del referido germen fue realizado en liquido cefalorraquídeo, y 20 por ciento en sangre. En un estudio realizado por Patricia Iraurgui Arcarazo en el Hospital Universitario Virgen del Rocío 2012 España, el 56.3 por ciento de los niños con enfermedad neumocócica invasiva se les realizo aislamiento de *Streptococcus pneumonia* en liquido pleural.

El 80.0 por ciento de los niños menores a quince años de edad con enfermedad neumocócica invasiva que acudieron al HIRCC durante el periodo de tiempo Julio 2018-Diciembre 2018 cursaron con fiebre, el 50.0 por ciento curso con taquicardia, el 20.0 por ciento curso con taquipnea, el 10.0 por ciento curso con hipertensión, y un 20.0 por ciento curso con leucocitosis. En el estudio realizado por Mercedes Fonseca Hernández, en el Servicio de Enfermedades Respiratorias. Hospital Pediátrico Docente Provincial "Paquito González Cueto". Cienfuegos, Cuba 2017, el 32.3 por ciento de los niños con enfermedad neumococica invasiva curso con fiebre.

El 70.0 por ciento de los niños menores a quince años de edad con enfermedad neumococica invasiva que acudieron al HIRCC durante el periodo de

tiempo Julio 2018-Diciembre 2018 presento manifestaciones de nauseas. El 40.0 por ciento presento manifestaciones de convulsiones. Un 30.0 por ciento presento rigidez cervical nucal, un 20.0 por ciento manifestó disnea, un 20.0 por ciento manifestó dolor pleurítico, un 10.0 por ciento presento cefalea, un 10.0 por ciento manifestó taquipnea, un 10.0 por ciento presento vomitos, y un 10.0 por ciento manifestó escalofríos. En el estudio realizado por Ana María Correa en el Hospital Costa del Sol. Unidad Microbiología. Marbella. Málaga. España. 2016, el 45.3 por ciento de los niños con enfermedad neumocócica invasiva manifesto síntomas de nauseas. En datos revisados del esquema de vacunación, un 74 por ciento expreso sobre la vacunación, por lo que expresamos que posiblemente este dato, como todos no llevaron la tarjeta aunque las madres contestaron que habían completado el esquema de vacunación nos queda la duda por no revisar la tarjeta de vacunación. Lo que si nos lleva a pensar de que un alto numero de niños se encuentran vacunados, con signos y síntomas sugestivos de ENI que resultaron negativo al estudio y solo diez resultaron positivo a los estudios de laboratorio.
En el estudio realizado por Tomczyk, Sanchez, Fernandez y cols (2018) en el HIRCC en la Republica Dominicana donde se evaluó la efectividad de la VCN 13 valente contra ENI en niños solo el 44% de los pacientes de control en el estudio estaban actualizados con PCV en función de su edad. La cobertura de la tercera dosis de la vacuna conjugada antineumococica 13 valente en la Republica Dominicana en el 2014 fue de 27 por ciento. Mientras que en el 2015 fue de 22 por ciento debido a desafíos en la cadena de suministro. la vacuna conjugada antineumococica 13 valente es la vacuna mas costosa en el esquema de inmunización de rutina del infante, y países como Brazil, Chile, Uruguay, Peru, y Nicaragua están luchando por mantener altos niveles de cobertura.

En 50.0 por ciento de los niños menores de quince años con ENI que acudieron al HIRCC durante el periodo de tiempo Julio 2018-Diciembre 2018 se identifico un serotipo no incluido en la vacuna conjugada antineumocica 13 valente. El grafico V muestra los serotipos de *Streptococcus penumoniae* aislados; de los serotipos incluidos en la vacuna el 3 y el 19 A fueron los mas comúnmente aislados como causante de ENI en esta serie. Se identifico el serotipo 19 A

durante el mes de Octubre y Septiembre en un 20.0 por ciento de niños respectivamente. Se identifico el serotipo 3 en el mes de Diciembre en un 20.0 por ciento de los niños. El serotipo 6 A fue identificado durante el mes de Octubre en un 10.0 por ciento de los niños. En el estudio realizado por Patricia Iraurgui Arcarazo en el Hospital Universitario Virgen del Rocío 2012 España, en el 96.3 por ciento de los niños con enfermedad neumocócica invasiva se identifico un serotipo no incluido en la vacuna conjugada.

IX. CONCLUSIONES.

Analizados y discutidos los resultados se ha llegado a las siguientes conclusiones:

1. La edad mas afectada fue en niños menores de 2 años.
2. No hubo un sexo mas afectado que el otro fueron ambos perjudicados por igual.
3. La procedencia mas afligida fue la zona urbana.
4. La neumonía es la enfermedad neumococica invasiva mas frecuentemente observada.
5. El signo mas frecuentemente observado en la enfermedad neumococica invasiva es la fiebre seguido por taquicardia.
6. El síntoma mas frecuentemente observado en la enfermedad neumococica invasiva es la nausea seguido por convulsiones.
7. Los serotipos mas frecuentemente aislados no estan dentro de la vacuna conjugada antineumococica 13 valente seguidos por el 19 A y el 3.

X. Recomendaciones.

Continuar la vigilancia en pacientes menores a 15 años con meningitis, neumonía, y sepsis causado por *Streptococus pneumoniae*, debido a la gran importancia dado que posibilitara la monitorización de la circulación de esta bacteria y así estableciendo los cimientos para intervenciones posibles en el futuro. Continuar la implementación de la vacuna antineumocica conjugada trece valente en los programas de vacunación nacional. Consideramos propicio realizar fortalecimientos de los criterios de ingreso y signos de alarma en todo establecimiento de salud. Es de gran importancia estipular estudios epidemiológicos a nivel nacional que genere información inherente para valorar acciones ya tomadas y acciones a tomar y acoplar las estrategias en armonía con susodichos datos. La creación y análisis de información en una zona del pais suscitaría a otros establecimientos de salud, y/u organizaciones a realizar también análisis de situaciones locales. Teniendo en cuenta que a la mayoría de pacientes que padecieron con enfermedad neumococica invasiva cursaron con signos de fiebre, y aunque este es un signo muy ambiguo para diagnostico temprano de meningitis, sepsis, o neumonía; podría resultar productivo el realizar hemocultivo a todo paciente que se presente con fiebre de

origen no identificado; ya que esto podría resultar en un mejor evolución y/o resolución debido a un mejor manejo resultado de un diagnostico temprano. Fomentar y resaltar la importancia de la vacunación y lograr la vacunación de la población de comunidades pobres, extremadamente pobres y minoritarias con poca accesibilidad a los servicios de salud, como las poblaciones que viven en zonas rurales de difícil acceso y periferias urbanas, a fin de: mantener la interrupción de la circulación de este germen causante de la enfermedad neumococica invasiva, y prevenirlas.

XI. REFERENCIAS

1. Fedson ds, musher dm, eskola j. Pneumococal vaccine. En: plotkin sa, mortimer ea jr, editors. Vaccines. 3rd. Ed. Philadelphia: wb saunders; 2013. P. 553-607.
2. Who. Weekly epidemiological record relevé épidémiologique hebdomadaireno. 42, 2008, 83, 373–384 http://www.who.int/we
3. Pneumococcal disease in latin america kills two children every hour, causes 1.6 million cases of childhood disease every year, new study finds; pan american health organization, 2014.(http://www.paho.org/english/dd/pin/pr061213.htm)
4. Coradín Hilma. Situación del *Streptococcus pneumoniae* en República Dominicana, Dpto. Enfermedades infecciosas Hospital Infantil Dr. Robert Reíd Cabral Santo Domingo, 2012; simposio subregional del caribe sobre neumococoSantoDomingo,RepúblicaDominicana,2008.[https://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/coradin.pdf]

5. Casal j. Situación de la enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* en españa. Primer congreso de la asociación española de vacunología. Cádiz, 15-17 de noviembre de 2011. Mesa redonda; p. 67-74
6. Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo; Harrison principio de medicina interna 19 edición.
7. James cherry gail demmler-harrison. El libro de texto de feigin y cherry sobre enfermedades infecciosas pediátricas8ª edición elsevier 2019 publicado: 15 de noviembre de 2013.
8. World health organization pneumonia vaccine trial investigators' group. Department of vaccines and biologicals. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. Geneva, 2001. [acceso: 1 de julio de 2018]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/who_v&b_01.35. Pd
9. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (acip)mmwr recomm rep, 46 (1997), pp. 1-24)
10. Prevention of pneumococcal disease among infants and children – use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine – recommendations of the advisory committee on immunization practices (acip)mmwr recomm rep, 59 (2010), pp. 1-18)
11. Borrow R;Use of pneumococcal polysaccharide vaccine in children: what is the evidence2012Jun;25(3):292-303.doi:10.1097/QCO.0b013e3283531b0f.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22517603
12. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, Lee E, Levine OS, Hajjeh R, Mulholland K, et al. Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team Burden of disease caused by Haemophilus influenzae type b in children younger than 5 years: global estimates. Lancet. 2012 ;374:903–11. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61203-4. [PubMed] [CrossRef] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5396230/

13. Ministerio de salud publica, P. (2014). *Esquema Basico de Inmunizacion 2014*. [ebook] Santo Domingo: UNICEF, p.1. Available at: http://sespas.gov.do/pai/esquema.pdf [Accessed 19 Jun. 2018].

14. Cohen C, von Mollendorf C, de Gouveia L, Naidoo N, Meiring S, Quan V, Nokeri V, Fortuin-de Smit M, Malope-Kgokong B, Moore D, et al. Effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in HIV-infected and -uninfected children in South Africa: a matched case-control study. Clin Infect Dis. 2014;59(6):808–18.

15. Sh yeh, a gurtman, dc hurley, *et al.*immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlerspediatrics, 126 , 2010), pp. E493-e505)

16. Sara tomczyk., et al. Eficacia de la vacuna conjugada 13 neumocócica (pcv13) contra la enfermedad neumocócica invasiva en niños en la república dominicana; bmc infect dis . 2018; 18: 152.10.1186 / s12879-018-3047-3

17. Moore mr , link-gelles r., et al. Efecto del uso de vacuna antineumocócica conjugada 13 valentales en niños sobre la enfermedad neumocócica invasiva en niños y adultos en los estados unidos: análisis de vigilancia poblacional multisitio.Lancet infect dis. 2015; 15(3):301–30; e pub 2015 3 de febrero.

18. Harboe zb, dalby t, weinberger dm , benfield t , mølbak k , slotved hc , suppli ch , konradsen hb , valentiner-branth p . Impacto de la vacunación conjugada antineumocócica 13 valerosa en la incidencia y mortalidad de la enfermedad neumocócica invasiva.Clin infect dis. 2014; 59 (8): 1066-73. Epub 2014 16 de julio.

19. De oliveira lucia h, y cols. Impacto y eficacia de 10 y 13-valente neumocócica conjugado vacunas de hospitalización y mortalidad enlosn iños envejecidos menos de 5 años en latina américa países:a systematic revisió n. Más uno. 2016; 11 (12): e0166736. Doi: 10 .1371 /journal.pone.0166736. E collection 2016

20. Tomczyk s., *et al*. Eficacia de la vacuna conjugada 13 neumocócica (pcv13) contra la enfermedad neumocócica invasiva en niños en

la república dominicana; bmc infect dis. 2018 2 de abril; 18 (1): 152. Doi: 10.1186 / s12879-018-3047-3**.**

21. Suero Shana y Castillo Juana. Prevalencia de la enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* en los niños menores de 5 años en el hospital infantil Dr. Robert Reíd Cabral en el periodo junio 2005-julio 2011; Tesis para optar por titulo de Doctor en Medicina; Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, República Dominicana, 2012.
22. Timothy rp, Abramson js. *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) en: Kliegmam rm, Staton bf, Schor nf, St Geme Jw, Berman re. Nelson. Tratado de pediatría (vol 1). Barcelona: ed. Elseiver; 2013. P. 950-4.
23. Ángela gentile., et al. Impacto de la vacuna neumocócica conjugada 13-valente en la incidencia de neumonía consolidante en menores de 5 años en el partido de pilar, buenos aires: estudio de base poblacional; arch argent pediatr 2015;113(6):502-509.
24. Ciro de quadros. La importancia de la enfermedad neumocócica y su Prevención en américa latina. Simposio regional de nuevas vacunaslima, peru, 2012.
25. World health organization. Unicef. Global action plan for prevention and control of pneumonia (gapp). [acceso: 1 de julio de 2015]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/ hq/2009/who_fch_cah_nch_09.04_eng.pdf?Ua=1.
26. Estimated hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age, 2008 (http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/pneumo_hib_estimates/en/ index.html, consultado en marzo de 2012)
27. O'brien kl et al. Hib and pneumococcal global burden of disease study team. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. Lancet, 2009, 374:893–902.
28. Landscaping the structures of gavi country vaccine supply chains and testing the effects of radical redesign volume 33, issue 36, 26 august 2015, pages 4451-4458 https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.033
29. Mandell, bennetts, and douglas. Enfermedades infecciosas de homo sapiens, 1a ed., 2015.

30. Egúsquiza pozo v, egúsquiza palacín j. Factores de riesgo para las infecciones respiratorias pediatricas; asentamiento humano quebrada alta del paraíso, distrito de villa maría del triunfo. Sinapsis. 2013;1(1):38-50.
31. Dennis l. Kasper, anthony s. Fauci. Harrison's infectious diseases, 2/e, us/data/medical-books 5/5 from 599 reviews, 2016
32. Napoleon gonzalez saldaña. Infectologia clínica pediátrica; libro edición 11:,2015

XII. ANEXOS

XII.1. Cronograma.

Variables	Tiempo: 2018	
Selección del tema	Enero –Diciembre 2018	Mayo 2018
Búsqueda de referencias		Junio 2018
Elaboración del anteproyecto		Junio 2018
Sometimiento y aprobación del anteproyecto		Julio 2018
Ejecución de las encuestas		
Tabulación y análisis de la información		Enero 2019
Redacción del informe		

Revisión del informe		Enero 2019
Encuadernación		Enero 2019
Presentación		Febrero 2019

VIII.2. Instrumento de recolección de los datos.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y MICROBIOLOGÍCA DE LAS ENFERMEDADES NEUMOCÓCICAS INVASIVAS EN PACIENTES MENORES DE QUINCE AÑOS

EN EL HOSPITAL INFANTIL DOCTOR ROBERT REÍD CABRAL, JULIO 2018-DICIEMBRE 2018.

Form. No. _____ Fecha: _____

1. Datos sociodemográficos:

Edad:

a. 0 - 2

b. 3 – 4

c. 5 – 15

Sexo:

a. Masculino

b. Femenino

Procedencia:

a. Rural

b. Urbano

3. Sitio de aislamiento de streptococo pnuemoniae :

a. Sangre

b. Liquido Pleural

c. Liquido Cefalorraquídeo

4. Signos:

a. Fiebre

b. Hipotermia

c. Taquicardia

d. Bradicardia

e. Hiptertension

f. Hipotension

g. Taquipnea
h. Leucocitosis
i. Leucopenia

5. Sintomas:
a. Cefalea
b. Mialgia
c. Tos
d. Disnea
e. Escalofrios
f. Dolor pleuritico
g. Nausea
h. Rigidez Cervical
i. Fotofobia
j. Convulsion
k. Confusion

7. Serotipo:
a. 4
b. 6B
c. 9V
d. 14
e. 18C
f. 19F
g. 23F
h. 1
i. 3
j. 5
k. 6A
l. 7F
m. 19 A

n. No incluido en la vacuna conjugada antineumococica 13 valente

1. Humanos			
• 1 sustentante • 1 asesor (metodológico y clínico) • Personas que participaron en el estudio			
2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total

Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas	80.00	80.00
Papel Mistique	1 resmas	180.00	180.00
Lápices	2 unidades	5.00	10.00
Borras	2 unidades	10.00	20.00
Bolígrafos	3 unidades	10.00	30.00
Sacapuntas	2 unidades	5.00	10.00
Computador Hardware:			
Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM;			
20 GB H.D.;CD-ROM 52x			
Impresora HP 932c			
Software:			
Microsoft Windows XP			
Microsoft Office XP			
MSN internet service			
Presentación:			
Sony SVGA VPL-SC2 Digital data projector			
Cartuchos HP 45 A y 78 D	2 unidades	600.00	1,200.00
Calculadoras	2 unidades	75.00	150.00
3. Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas			
(ver listado de referencias)			
4. Económicos*			
Papelería (copias)	1000 copias	1.00	1000.00
Encuadernación	12 informes	80.00	960.00
Alimentación			1,200.00
Transporte			5,000.00
Inscripción al curso			2,000.00
Inscripción del anteproyecto			
Inscripción de la tesis			
Imprevistos			
Total			$11,840.00

* Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

Evaluación

Sustentantes

_____ _____

Aldo de Jesús Efraín Erazo Pérez Manuel Ernesto Mesa Ibarra

Asesores:

_____ _____

Dra. Josefina Fernández (Clínica)

Dra. Claridania Rodríguez Berroa (Metodológica)

Autoridades:

_____ _____

Jurado Jurado

_____

Jurado

_____ _____

Dr. Eduardo Garcia
Director de la Escuela Medicina

Dr. William Duke
Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud

Fecha presentación_____

Calificación: _____