

**UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**LICENCIATURA EN MEDICINA**

PREVALENCIA DE PORTADOR ASINTOMÁTICO DE NEUMOCOCO EN NIÑOS DE 6 MESES A 5 AÑOS.  
Fraijanes, Guatemala, julio 2014.  
TESIS DE GRADO

**ANDRES GAITÁN GIRACCA**  
CARNET 11159-05

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, SEPTIEMBRE DE 2014  
CAMPUS CENTRAL

**UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR**  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
LICENCIATURA EN MEDICINA

PREVALENCIA DE PORTADOR ASINTOMÁTICO DE NEUMOCOCO EN NIÑOS DE 6 MESES A 5 AÑOS.  
Fraijanes, Guatemala, julio 2014.

TESIS DE GRADO

TRABAJO PRESENTADO AL CONSEJO DE LA FACULTAD DE  
CIENCIAS DE LA SALUD

POR  
**ANDRES GAITÁN GIRACCA**

PREVIO A CONFERÍRSELE  
EL TÍTULO DE MÉDICO Y CIRUJANO EN EL GRADO ACADÉMICO DE LICENCIADO

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, SEPTIEMBRE DE 2014  
CAMPUS CENTRAL

## **AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR**

RECTOR: P. EDUARDO VALDES BARRIA, S. J.  
VICERRECTORA ACADÉMICA: DRA. MARTA LUCRECIA MÉNDEZ GONZÁLEZ DE PENEDO  
VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y PROYECCIÓN: DR. CARLOS RAFAEL CABARRÚS PELLECCER, S. J.  
VICERRECTOR DE INTEGRACIÓN UNIVERSITARIA: P. JULIO ENRIQUE MOREIRA CHAVARRÍA, S. J.  
VICERRECTOR ADMINISTRATIVO: LIC. ARIEL RIVERA IRÍAS  
SECRETARIA GENERAL: LIC. FABIOLA DE LA LUZ PADILLA BELTRANENA DE LORENZANA

## **AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

DECANO: DR. CLAUDIO AMANDO RAMÍREZ RODRIGUEZ  
VICEDECANO: MGTR. GUSTAVO ADOLFO ESTRADA GALINDO  
SECRETARIA: MGTR. SILVIA MARIA CRUZ PÉREZ DE MARÍN  
DIRECTOR DE CARRERA: MGTR. EDGAR ENRIQUE CHÁVEZ BARILLAS

## **NOMBRE DEL ASESOR DE TRABAJO DE GRADUACIÓN**

LIC. IRIS LORENA CAZALI LEAL

## **TERNA QUE PRACTICÓ LA EVALUACIÓN**

LIC. IRVING OSWALDO PANIAGUA SOLORZANO  
LICDA. PAULA PATRICIA RUIZ VELASQUEZ  
LICDA. RUTH MARIA GUERRERO CABALLEROS



Universidad  
Rafael Landívar  
Tradición Jesuita en Guatemala

Facultad de Ciencias de la Salud  
Departamento de Medicina  
Comité de Tesis

Guatemala, 9 de junio de 2014.

Comité de Tesis  
Departamento de Medicina  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Universidad Rafael Landívar

Estimados miembros del Comité:

Deseándoles éxitos en sus actividades académicas regulares, me place informales que he revisado el informe final de tesis de graduación titulado: **Prevalencia de portador asintomático de Neumococo en niños de 6 meses a 5 años. Fraijanes Guatemala, Julio 2014** del estudiante **Andrés Gaitán Giracca** con **carne N° 1115905**, el cual he acompañado desde la fase de protocolo y, hasta el momento, ha cumplido con las exigencias y procedimientos establecidos en la Guía de Elaboración de Tesis de la Licenciatura en Medicina de esa universidad.

Por lo anterior, doy mi anuencia para que dicho informe pase a consideración del Comité de Tesis para su aprobación, no teniendo de mi parte ningún inconveniente para que dicho alumno pueda continuar con el proceso establecido por la Facultad de Ciencias de la Salud, para solicitar la *defensa de tesis* del trabajo en mención.

Sin otro particular, atentamente,

---

Dra. Iris Lorena cazali  
Asesora de Investigación  
(Firma y Sello Profesional)

*Dra. Iris Cazali*  
MEDICA INTERNA  
Colegiada No. 5987



### Orden de Impresión

De acuerdo a la aprobación de la Evaluación del Trabajo de Graduación en la variante Tesis de Grado del estudiante ANDRES GAITÁN GIRACCA, Carnet 11159-05 en la carrera LICENCIATURA EN MEDICINA, del Campus Central, que consta en el Acta No. 09417-2014 de fecha 27 de agosto de 2014, se autoriza la impresión digital del trabajo titulado:

PREVALENCIA DE PORTADOR ASINTOMÁTICO DE NEUMOCOCO EN NIÑOS DE 6 MESES A 5 AÑOS. Fraijanes, Guatemala, julio 2014.

Previo a conferírsele el título de MÉDICO Y CIRUJANO en el grado académico de LICENCIADO.

Dado en la ciudad de Guatemala de la Asunción, a los 5 días del mes de septiembre del año 2014.



MGTR. SILVIA MARIA CRUZ PÉREZ DE MARÍN, SECRETARIA  
CIENCIAS DE LA SALUD  
Universidad Rafael Landívar

**Resumen:** En las infecciones adquiridas en la comunidad los principales agentes etiológicos son virus y bacterias. Dentro de las bacterias, *S. pneumoniae* es uno de los microorganismos que con mayor frecuencia causan enfermedad en la población pediátrica. En niños menores de 5 años el *S. pneumoniae* es una de las principales causante de otitis media, sinusitis y neumonía. El principal reservorio y hábitat de este microorganismo es la mucosa de la nasofaringe humana. Su colonización empieza temprano en la vida y es la principal fuente de contagio. Por lo tanto es de suma importancia conocer el estado del portador asintomático en nuestra población. **Diseño:** Descriptivo-transversal. **Lugar:** Centro de salud Fraijanes Guatemala. **Materiales y Métodos:** Se tomaron hisopados nasofaríngeos para la identificación de *S. pneumoniae* a 150 niños sanos de 6 meses a 5 años de edad que asisten a consulta de crecimiento y desarrollo y se identificaron factores asociados a la presencia de *S. pneumoniae*. **Resultados:** El 52% fue masculino, todos residentes en el municipio de Fraijanes y 58% con edades entre 1 a 3 años. Se encontró cero prevalencia, sin embargo el intervalo de confianza del 95% nos indica que en la población de niños la presencia de neumococo puede ser tan baja como 0.1 % o tan alta como 4.8%. Únicamente 9% de los niños está muy expuestos a factores asociados a portadores asintomáticos. **Conclusiones:** Los pacientes estudiados en el Centro de Salud tienen baja prevalencia de portadores asintomáticos de *S. pneumoniae* y la mayoría tiene poca exposición a factores asociados para ser portador asintomático.



## Índice

1.Introducción.....	1
2.Marco Teórico.....	2
2.1 Streptococcus Pneumoniae.....	2
2.1.1 epidemiologia.....	2
2.1.2 fisiologia.....	3
2.1.3 Aspectos microbiológicos.....	4
2.1.3.1 Factores de virulencia.....	4
2.1.3.1.1 Capsula.....	4
2.1.3.1.2 Neumolisina.....	5
2.1.3.1.3 Neuraminidasa.....	5
2.1.3.1.4 Proteína de superficie.....	6
2.1.3.1.5 Proteasa.....	6
2.1.3.2 Patogenia e inmunidad.....	6
2.1.3.2.1 Colonización y Migración.....	6
2.1.3.2.2 Destrucción Tisular.....	7
2.1.3.2.3 Supervivencia Fagocítica.....	7
2.1.4 Enfermedades Clínicas.....	8
2.1.4.1 Neumonía.....	8
2.1.4.1.1 Epidemiologia.....	8
2.1.4.1.2 Etiología.....	8
2.1.4.1.3 Etiopatogenia.....	9
2.1.4.1.4 Manifestaciones Clínicas.....	9
2.1.4.1.5 Diagnostico.....	10
2.1.4.1.6 Tratamiento.....	10
2.1.4.2 Otitis Media.....	11
2.1.4.2.1 diagnostico.....	11
2.1.4.2.2 Etiología.....	11
2.1.4.2.3 Tratamiento.....	12
2.1.4.3 Meningitis.....	13
2.1.4.3.1 Etiología.....	13
2.1.4.3.2 Epidemiologia.....	14
2.1.4.3.3 Anatomía patológica.....	14
2.1.4.3.4 Manifestaciones Clínicas.....	14
2.1.4.3.5 Diagnostico.....	15
2.1.4.3.6 Tratamiento.....	15
2.1.4.4 Bacteriemia.....	16
2.1.5 Diagnostico de Laboratorio.....	16
2.1.5.1 Detección de antígeno.....	16
2.1.5.2 Microscopia.....	16
2.1.5.3 Cultivo.....	17

2.1.5.4 Identificación.....	17
2.1.6 Tratamiento.....	17
2.2 Inmunizaciones.....	19
2.2.1 Vacuna Conjugada.....	19
2.2.1.1 Inmunogenicidad.....	19
2.2.1.2 Eficacia y eficiencia.....	20
2.2.1.3 Efectos sobre portador.....	20
2.2.1.4 Administración y pautas.....	21
2.3 Portador Asintomático.....	21
3. Objetivos.....	23
3.1 objetivo General.....	23
3.2 Objetivo específico.....	23
4. Metodología.....	24
4.1 Diseño del estudio.....	24
4.2 Unidad de análisis.....	24
4.3 Población.....	24
4.4 Muestra.....	24
4.4.1 Tipo de Muestra.....	24
4.4.2 Marco Muestral.....	24
4.5 Criterios del Estudio.....	24
4.5.1 Criterios de Inclusión.....	24
4.5.2 Criterios de Exclusión.....	24
4.6 Variables.....	25
4.7 Procedimiento.....	26
4.8 alcances y límites.....	27
4.8.1 Alcances.....	27
4.8.2 Límites.....	27
4.9 Aspectos Éticos.....	27
5. Resultados.....	29
5.1 Metodología.....	29
5.2 Caracterización según información personal.....	29
5.3 Caracterización por factores asociados.....	32
6. Análisis y discusión de resultados.....	34
7. Conclusiones.....	36
8. Recomendaciones.....	36
9. Bibliografía.....	37
10. Anexos.....	40



## 1. Introducción

Los principales agentes etiológicos en las infecciones adquiridas en la comunidad son virus y bacterias. Dentro de las bacterias, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catharralis* son las que se aíslan con mayor frecuencia. En niños menores de 5 años, *S. pneumoniae* es una de las principales causas de infecciones como otitis media, sinusitis y neumonía, que puede ir acompañada de otras enfermedades invasoras como meningitis y bacteriemia. *S. pneumoniae* se ubica dentro de las principales prioridades como problema de salud pública tanto en países industrializados como en aquellos en vías de desarrollo debido a la alta morbilidad y mortalidad.

La Neumonía, sepsis y la meningitis son la causa de un estimado de 25% entre las 10 millones de muertes que ocurren en niños menores de 5 años a nivel mundial, siendo *S. pneumoniae* uno de los principales agentes etiológicos de estas patologías. En América Latina y sobre todo en Guatemala, las infecciones de vías respiratorias continúan siendo una de las 10 principales causas de morbilidad y mortalidad en niños menores de 5 años de edad.

Actualmente existe información limitada acerca del estado del portador nasofaríngeo de *S. pneumoniae* en Guatemala por lo que es de suma importancia la vigilancia de estos pacientes para la futura toma de decisiones y monitoreo de la evolución de estos. Así mismo los programas nacionales de inmunizaciones realizan grandes esfuerzos para identificar poblaciones vulnerables y así disminuir la falta de equidad en materia de vacunación. Como se indicó anteriormente, el hábitat o reservorio de este microorganismo es la mucosa de la nasofaringe por lo tanto conocer el estado de portador nasofaríngeo es de vital importancia en nuestro medio.

Esta investigación consiste en un estudio descriptivo transversal, en niños que asisten al centro de salud de Fraijanes, Guatemala durante los meses de octubre y noviembre del año 2013, con el fin de conocer el estado de portador asintomático de neumococo, a través de la realización de hisopados nasofaríngeos en estos pacientes y su posterior procesamiento en el Laboratorio de la Universidad Rafael Landívar.

Con el presente estudio se pretende determinar la prevalencia de portadores asintomáticos de *S. pneumoniae* en niños de 6 meses a 5 años que asisten al centro de salud de Fraijanes, Guatemala, así mismo identificar las características epidemiológicas, factores de riesgo y perfil de sensibilidad antimicrobiana durante octubre y noviembre del año 2013.

## 2. Marco teórico

### 2.1 *Streptococo pneumoniae*

El género *Streptococcus* es un grupo formado por diversos cocos Gram positivos que normalmente se disponen en parejas o en cadenas. La mayoría de las especies son anaerobios facultativos, y algunos crecen únicamente en una atmosfera enriquecida con dióxido de carbono (crecimiento capnófilico). Sus exigencias nutricionales son complejas, y su aislamiento requiere el uso de medios enriquecidos con sangre y suero. Son capaces de fermentar hidratos de carbono, proceso que produce ácido láctico y son catalasa-negativos, a diferencia del género *Staphylococcus*.

Existen tres sistemas diferentes para clasificar estas especies. 1) propiedades serológicas: grupos de Lancefield (inicialmente, A a W); 2) patrones hemolíticos: hemólisis completa (beta [ $\beta$ ]), hemólisis incompleta (alfa [ $\alpha$ ]) y ausencia de hemólisis, y 3) propiedades bioquímicas (fisiológicas). <sup>(1)</sup>

#### 2.1.1 Epidemiología

*S. pneumoniae* habita con frecuencia en la faringe y la nasofaringe de personas sanas. Se ha descrito una incidencia de portadores comprendida entre 5% y 75%, ya que la incidencia depende de forma significativa tanto de los métodos de detección como de la población estudiada. La colonización es más frecuente en niños que en adultos, y es habitual en adultos que conviven con niños. La colonización tiene lugar inicialmente alrededor de los 6 meses de edad. Posteriormente, el niño es colonizado de manera transitoria por otros serotipos del microorganismo. La duración del estado de portador disminuye con cada serotipo sucesivo que coloniza, en parte debido al desarrollo de inmunidad específica de serotipo. Las cepas neumocócicas capaces de producir enfermedad son las mismas que se asocian al estado portador. Cuando tiene lugar, la infección se debe a la adquisición de un nuevo serotipo, y no a uno asociado con un prolongado estado de portador por parte del paciente. <sup>(1,2)</sup>

*S. pneumoniae* es causa frecuente de neumonía bacteriana, (se estiman unos 500,000 casos anuales en EE.UU), meningitis (6000 casos anuales), otitis media y sinusitis (más de 7 millones de casos anuales) y bacteriemia (55,000 casos anuales). La incidencia de la enfermedad es más alta en niños y ancianos, ya que ambas poblaciones presentan concentraciones bajas de anticuerpos protectores. <sup>(3)</sup>

La neumonía tiene lugar cuando los microorganismos endógenos bucales son aspirados hacia las vías respiratorias inferiores.

Aunque las cepas se pueden propagar de una persona a otra en una población cerrada por medio de gotitas respiratorias presentes en el aire, las epidemias son poco frecuentes. La enfermedad aparece cuando se elude los mecanismos de defensa, permitiendo que los microorganismos tengan acceso a los pulmones. La enfermedad neumocócica se asocia, con antecedentes de una infección viral respiratoria, como la gripe o el sarampión, u otras entidades que interfieren con la eliminación de las bacterias, como son la enfermedad pulmonar crónica, alcoholismo, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica. (2)

### 2.1.2 Fisiología y Estructura

El neumococo es un coco Gram positivo encapsulado. Las células tienen un diámetro de 0,5 a 1,2  $\mu\text{m}$ , con forma ovalada o de lanceta, y se disponen en parejas o en cadenas cortas. Las células viejas se decoloran fácilmente y aparecen como gramnegativos. La morfología de las colonias es variable. Las colonias de las cepas encapsuladas suelen ser grandes (1 a 3 mm de diámetro en agar sangre, más pequeñas en medios con chocolate o agar sangre calentado), redondas y mucoides; las colonias de las cepas no encapsuladas son más pequeñas y aplanadas. Todas las colonias experimentan un proceso de autólisis con el paso del tiempo. Las colonias aparecen como  $\alpha$ -hemólisis en agar sangre cuando se incuban en una atmósfera aerobia, y pueden ser  $\beta$ -hemólisis cuando crecen en condiciones anaerobias. El aspecto  $\alpha$ -hemolítico deriva de la producción de la neumolisina, una enzima que degrada la hemoglobina y genera un producto verde. (1)

*S. pneumoniae* crece únicamente en medios enriquecidos con productos sanguíneos, fermenta productos de hidratos de carbono, siendo el ácido láctico el principal derivado metabólico; crece con dificultad en medios con concentraciones elevadas de glucosa debido a que el ácido láctico alcanza rápidamente valores tóxicos. Como todos los estreptococos, *S. pneumoniae* carece de actividad catalasa. A no ser que se le proporcione una fuente exógena de catalasa, la acumulación de peróxido de hidrógeno inhibe el crecimiento de *S. pneumoniae*, como se observa en el agar chocolate. (1)

Las cepas virulentas se encuentran recubiertas de una compleja capa de polisacáridos, que se utilizan para la clasificación serológica de las cepas. En la actualidad se han identificado más de 90 serotipos diferentes. Los polisacáridos purificados de los serotipos que se aíslan con mayor frecuencia se incluyen en la vacuna polivalente. La capa de peptidoglucano de la pared celular del neumococo es la característica de un coco Gram positivo. Las cadenas de oligopéptidos se encuentran unidas a subunidades alternantes de N-acetil glucosamina y N-acetilmurámico, las cuales se entrecruzan mediante puentes de pentaglicina. El otro componente fundamental de la pared celular es el ácido

teicoico, el cual es rico en galactosamina, fosfato y colina. La colina es exclusiva de la pared de *S. pneumoniae*, y desempeña una importante función en la regulación de la hidrólisis de la pared celular. La colina debe estar presente para que se active la autolisina neumocócica, la amidasa, durante el proceso de división celular.

En la pared celular del neumococo hay dos formas de ácido teicoico, una expuesta en la superficie celular y otra unida de forma covalente a los lípidos de la membrana plasmática. El ácido teicoico expuesto está unido a la capa de peptidoglucano y se extiende a través de la cápsula que la rodea. Esta estructura específica de especie, llamada polisacárido C, no tiene relación alguna con los carbohidratos específicos que describió Lancfield en los estreptococos b-hemolíticos. El polisacárido C precipita una fracción de las globulinas séricas (proteína C reactiva, PCR) en presencia de calcio. El ácido teicoico unido a los lípidos en la membrana citoplasmática bacteriana recibe el nombre de antígeno F debido a su capacidad de producir reacción cruzada con los antígenos de superficie de Fossman de las células de mamífero. <sup>(1)</sup>

### 2.1.3 Aspectos Microbiológicos

#### 2.1.3.1 Factores de virulencia

##### 2.1.3.1.1 Cápsula

Entre las estructuras interesantes de esta bacteria hay que mencionar una cápsula externa de la pared celular, de naturaleza polisacárido compleja. Es la piedra angular de la patogénesis de las infecciones neumocócicas. La composición antigénica de la cápsula es variable en diferentes cepas y permite agrupar al *S. pneumoniae* en más de 90 diferentes serotipos capsulares y aproximadamente 45 serogrupos. Se define como perteneciente a un mismo serogrupo, los serotipos que presentan un mismo serogrupo, los serotipos que presentan inmunogenicidad cruzada.

La identificación de cada serotipo se realiza mediante una reacción antígeno-anticuerpo utilizando antisueros específicos, lo que da como resultado una hinchazón de la cápsula, fenómeno conocido como 'quellung'. También se utiliza hoy en día otras técnicas para la serotipificación, como aglutinación con látex o amplificación genética, mediante PCR. Todas estas técnicas de tipificación están disponibles sólo en laboratorios de referencia. La complejidad antigénica capsular de este microorganismo explica en parte la elevada incidencia y severidad de las infecciones por este agente.

La inmunidad es serotipo específica, lo que significa que teóricamente un sujeto puede tener cerca de 90 infecciones neumocócicas durante la vida. Si bien se han descrito 90 serotipos diferentes de *S. pneumoniae*, la experiencia clínica mundial acumulada muestra que son pocos los serotipos con mayor impacto clínico y es así como 12 serotipos: 1-3-4-5-6-7-8-9-14-19 y 23, son responsable de más de 80% de las infecciones producidas por este microorganismo. La

regulación genética de esta cápsula es también compleja y es así que algunas cepas puedan experimentar una transformación o cambio de serotipo. Estos cambios de serotipo en una cepa ocurren por mecanismos de recombinación genética en que se modifica y reemplaza el locus que codifica para la expresión de la capsula.

La cápsula de polisacáridos es el factor de virulencia más importante de *S. pneumoniae*, ya que durante la infección de las cepas encapsuladas son capaces de eludir la acción de los macrófagos en ausencia de anticuerpos específicos. Inhibe también la activación del complemento por la vía alterna y degrada el fragmento C3b unido a la superficie bacteriana, por medio de proteínas específicas. La capsula tiene la capacidad de modular el paso de moléculas al interior de la bacteria y la adherencia a superficies. <sup>(12)</sup> La virulencia de neumococo está basada en la composición química y el tamaño de la cápsula. La variabilidad antigénica en las diversas cepas ha permitido agrupar a esta especie en 46 ser grupos y 90 serotipos. <sup>(1)</sup>

#### 2.1.3.1.2 Neumolisina

La neumolisina es una toxina citolítica, que se encuentra unida a la membrana celular a través de receptores de colesterol y es una de las principales proteínas involucradas en la virulencia. Contribuye a la respuesta inflamatoria al estimular la liberación de factor de necrosis tumoral y las interleucinas producidas por los macrófagos y enlazarse inespecíficamente a la IgG para activar la cascada del complemento y activar la fosfolipasa A2 en las células endoteliales. En los pulmones la neumolisina inhibe la función ciliar incrementando la permeabilidad vascular dañando así al endotelio, pudiendo ser responsable de la hemorragia alveolar durante la infección neumocócica, por lo tanto, la contribución de la neumolisina a la patogénesis de la enfermedad neumocócica es multifactorial. <sup>(1)</sup>

Desde el punto de vista fisiológico puede considerarse una toxina, ya que destruye la membrana de los glóbulos rojos y es la responsable de  $\alpha$  hemólisis que se observa cuando se cultiva *S. pneumoniae* en medios de agar sangre y en ambiente de anaerobiosis. La neumolisina se relaciona inmunológicamente con la estreptolisina O producida por los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos del grupo A. En infecciones experimentales en conejos produce anemia hemolítica y necrosis alveolar, pero no está bien definido su rol patogénico en las infecciones humanas. <sup>(1)</sup>

#### 2.1.3.1.3 Neuraminidasa

Es una enzima capaz de hidrolizar las glicoproteínas y los glucósidos celulares y por lo tanto tendrán un papel importante para ayudar a la diseminación y multiplicación de *S. pneumoniae* en los tejidos infectados, así mismo disminuye

la viscosidad del mucus que reviste el epitelio respiratorio y altera la estructura de los oligosacáridos, exponiendo los receptores y facilitando la colonización.

Existen por lo menos dos tipos; la neuraminidasa A (NanA) y la neuraminidasa B. La NanA, la más estudiada, es una enzima que hidroliza las glicoproteínas y los glucolípidos celulares, está implicada en la diseminación y multiplicación de este microorganismo en los tejidos infectados, principalmente en los pulmones, por lo que también contribuirá a la patogenicidad. Se ha demostrado una reducción en la virulencia en presencia de anticuerpos antineuraminidasa. (1)

#### 2.1.3.1.4 Proteína de superficie

Existen tres proteínas de superficie; PapA, PspC y una adhesina de superficie neumocócica; PsaA. Participan en la adherencia inicial del neumococo a la célula blanco. La PspA se encuentra en todos los neumococos y es capaz de producir protección contra la infección en ratones. Por esta razón, se ha pensado que junto con la PspC, la neumolisina y la PsaA, podrían ser utilizadas en la producción de vacunas. (1)

#### 2.1.3.1.5 Proteasa

La proteasa para IgA hidroliza e inactiva la inmunoglobulina A1, presente en las mucosas, lo que facilita su adherencia y colonización inicial. (1)

### 2.1.3.2 Patogenia e Inmunidad

Aunque *S. pneumoniae* se ha estudiado a fondo, aún queda mucho por saber sobre la patogenia de la enfermedad neumocócica. Las manifestaciones de la enfermedad se deben fundamentalmente a la respuesta del organismo anfitrión frente a la infección en mayor medida que a la producción de factores tóxicos específicos del microorganismo. Sin embargo, resulta crucial comprender el modo de colonización de la bucofaríngea por *S. pneumoniae*, su diseminación a tejidos normalmente estériles, la estimulación de una respuesta inflamatoria local y los mecanismos para no ser destruidos. (1)

#### 2.1.3.2.1 Colonización y Migración

*S. pneumoniae* es un patógeno humano que coloniza la bucofaríngea, y en situaciones específicas es capaz de diseminar a los pulmones, senos para nasales y oído medio. También puede ser transportado a través de la sangre a regiones tan distales como cerebro. La colonización inicial de la bucofaríngea está mediada por la unión de las bacterias a las células epiteliales por medio de adhesinas de superficie. La migración posterior del microorganismo a las vías respiratorias inferiores se puede impedir cuando las bacterias están rodeadas de mucosidad y son eliminadas del aparato respiratorio mediante acción de las células del epitelio ciliado. Las bacterias neutralizan este envoltorio a través de

la producción de una proteasa de IgA secretora (IgAs) y una neumolisina. La IgA secretora atrapa a las bacterias en la mucina al unirse a ellas en el sitio de unión de antígeno y a la mucina en la región Fc. La proteasa bacteriana evita esta interacción. La neumolisina, una citotoxina semejante a la estreptolisina O de *S. pyogenes*, se une al colesterol de las membranas celulares del organismo y crea poros. Esta actividad puede destruir tanto células del epitelio ciliado como a las células fagocíticas. (1)

#### 2.1.3.2.2 Destrucción tisular

Una característica de las infecciones neumocócicas es la movilización de las células inflamatorias hacia el foco de infección. El proceso está mediado por el ácido teicoico neumocócico, fragmentos de peptidoglucano y neumolisina. El ácido teicoico y fragmentos de peptidoglucano activan la ruta alternativa del complemento, produciendo C5a, el cual interviene en proceso inflamatorio. Esta actividad se ve potenciada por la amidasa bacteriana, la cual favorece la liberación de los componentes de la pared celular. La neumolisina activa la ruta clásica del complemento, dando lugar a la producción de los componentes C3 y C5a. Como consecuencia de lo anterior, los leucocitos activados fabrican citocinas como IL-1 o TNF-  $\alpha$ , lo que provoca la migración de las células inflamatorias a las zonas de infección, fiebre, daño tisular y otros signos característicos de la infección estreptocócica. La producción de peróxido de hidrógeno por *S. pneumoniae* puede ocasionar, igualmente, daño tisular causado por los intermediarios reactivos de oxígeno. (1)

Por último, la fosforilcolina de la pared de la célula bacteriana se puede unir a receptores del factor activador de plaquetas que se expresan en la superficie de las células endoteliales, los leucocitos, las plaquetas y algunas células de tejidos como los pulmones o las meninges. Mediante su unión a estos receptores, las bacterias logran entrar a las células, donde se encuentran protegidas de la opsonización y la fagocitosis, y desde ellas se diseminan a zonas restringidas, como la sangre y el sistema nervioso central, esta actividad facilita la diseminación de la enfermedad. (1)

#### 2.1.3.2.3 Supervivencia fagocítica

Este patógeno sobrevive a la fagocitosis como consecuencia de la protección antifagocítica que le proporciona su capsula y la inhibición de la actividad oxidativa fagocítica de la célula mediada por neumolisina, la cual es necesaria para producir destrucción intracelular. La virulencia de *S. pneumoniae* representa una consecuencia directa de la presencia de dicha cápsula. Las cepas encapsuladas (lisina) pueden producir enfermedad en el ser humano y en animales de experimentación, mientras que las cepas carentes de cápsula no son virulentas. Los anticuerpos dirigidos frente a los polisacáridos capsulares específicos de tipo confieren protección frente a la enfermedad provocada por cepas inmunológicamente relacionadas. (1)



## 2.1.4 Enfermedades Clínicas

### 2.1.4.1 Neumonía

La neumonía es la inflamación del parénquima pulmonar. Aunque la mayoría de los casos se producen por microorganismos, existen varias causas no infecciosas, como la aspiración de alimentos o de ácido gástrico, cuerpo extraño, hidrocarburos y de sustancias lipoides. Las causas de infección pulmonar en los neonatos y en otros pacientes inmunodeprimidos son distintas de aquellas que afectan a los lactantes y a los niños normales. (4)

#### 2.1.4.1.1 Epidemiología

La neumonía es una causa importante de morbilidad y mortalidad infantil a nivel mundial rivalizando con la diarrea como causa de muerte en los países en vías de desarrollo. Con 146-159 millones de nuevos casos estimados al año en los países en desarrollo, se estima que la neumonía causa unos 4 millones de muertes entre los niños de todo el mundo. Actualmente, la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad en los países desarrollados se estima en 0,026 episodios niño-año comparado con 0,280 episodios niño-año en países en vías de desarrollo. En Estados Unidos se observó una disminución del 97% de la mortalidad por neumonía entre 1939 y 1996. Se plantea que esta disminución se puede explicar por la introducción de nuevas terapias antimicrobianas, vacunas o por la mayor cobertura sanitaria de la población infantil. La introducción de la vacuna conjugada neumocócica heptavalente y su impacto sobre la enfermedad neumocócica ha reducido la incidencia global de neumonía en lactantes y niños de Estados Unidos en 30% en el primer año de vida, 20% en el segundo año y 10% en niños mayores de 2 años de edad. (5)

#### 2.1.4.1.2 Etiología

La causa de la neumonía en un paciente individual con frecuencia es difícil de establecer por que el cultivo de tejido pulmonar es invasivo y rara vez se realiza. Los cultivos realizados con muestras obtenidas del aparato respiratorio superior generalmente no reflejan de forma precisa la causa de una infección de las vías respiratorias bajas. Mediante las pruebas diagnósticas disponibles actualmente, pueden identificarse bacterias y virus que causan una neumonía en un 40-80% de los niños con neumonía adquirida en la comunidad. *Streptococcus pneumoniae* es el microorganismo bacteriano más frecuente, seguido por *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. Además del neumococo, otras causas bacterianas de neumonía en niños incluye *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus* son las principales causas de ingreso hospitalario y muerte debido a neumonías en los niños en países en vías de desarrollo. (3)

#### 2.1.4.1.3 Etiopatogenia

La vía respiratoria baja se suele mantener estéril por unos mecanismos de defensa fisiológicos, que incluyen la limpieza mucociliar, secreciones normales, como la inmunoglobulina IgA secretora y la limpieza por la tos. Entre los mecanismos de defensa inmunológica que limitan la invasión destacan los macrófagos alveolares y bronquiales, IgA secretora y otras inmunoglobulinas. *S. pneumoniae* produce edema local, que permite la proliferación de gérmenes y su extensión hacia zonas adyacentes del pulmón, determinando la típica afección lobular. La neumonía recurrente se define como 2 o más episodios en un único año o 3 o más episodios en cualquier momento, con resolución radiológica entre los episodios. La neumonía de resolución lenta consiste en la persistencia de los síntomas o alteración radiológica más allá del periodo de tiempo esperado. (3)

#### 2.1.4.1.4 Manifestaciones clínicas

Las neumonías bacterianas y virales vienen precedidas, habitualmente, por unos días con síntomas de infección respiratoria alta sobre todo rinitis y tos. En la neumonía viral suele existir fiebre, aunque las temperaturas con más bajas que en las bacterianas. La taquipnea es el hallazgo clínico más habitual en la neumonía, aunque también es frecuente el aumento del trabajo respiratorio, con retracciones inter, subcostales y supra esternales, aleteo nasal y utilización de músculos accesorios. La infección grave puede asociarse con cianosis y fatiga respiratoria, sobre todo en los lactantes. La auscultación torácica puede poner de evidencia sibilancias y crepitantes.

La neumonía bacteriana habitualmente empieza de forma abrupta, con escalofríos seguido de fiebre muy alta, tos y dolor torácico. En los niños mayores y adolescentes se produce una infección respiratoria alta seguida de unos escalofríos de inicio súbito, fiebre alta, obnubilación y periodos intermitentes de inquietud, con respiración rápida, tos seca, ansiedad y en algunos casos delirio. Se puede producir cianosis peri oral. Muchos niños tienden a inmovilizar el lado afectado para reducir el dolor pleurítico y mejorar la ventilación; en ocasiones tumbándose de lado con las rodillas flexionadas al pecho. Los hallazgos físicos dependen del estadio de la neumonía.

En la primera fase de la enfermedad se auscultan ruidos disminuidos, crepitantes diseminados y roncus en el campo pulmonar afectado. Al consolidarse o aparecer complicaciones (derrame, empiema o neumotórax), se produce matidez a la percusión y puede haber una importante disminución de los ruidos respiratorios. En el lado afectado se suele percibir un retraso en las excursiones respiratorias. Puede manifestarse una importante distensión abdominal como consecuencia de la dilatación gástrica, por el aire que el niño traga o por un íleon.

En los lactantes con neumonía por neumococo se puede producir un pródromo de infección respiratoria alta con disminución del apetito, antes de que aparezca la fiebre, la inquietud, ansiedad y dificultad respiratoria. Estos lactantes impresionan de enfermedad de enfermedad cuando presentan dificultad respiratoria manifestada por quejido, aleteo nasal, o retracciones inter y subcostales o supraclaviculares, taquipnea, taquicardia, disnea y, con frecuencia, cianosis. (5)

#### 2.1.4.1.5 Diagnóstico

La radiografía de tórax confirma el diagnóstico de neumonía y puede poner de manifiesto complicaciones, como el derrame pleura o el empiema. En general, la neumonía viral se caracteriza por la hiperinflación con infiltrados intersticiales bilaterales y manguitos peri bronquial. La neumonía por neumococo causa consolidación lobular confluyente. El aspecto radiológico no es diagnóstico y se debe valorar otras características clínicas.

El recuento de leucocitos en sangre periférica puede resultar útil para distinguir la neumonía bacteriana de la viral. En la viral, dicho recuento puede ser normal o alto, pero en general no supera los 20,000 células/mm<sup>3</sup>, con predominio de linfocitos. En las neumonías bacterianas suelen existir recuentos de 15,000-40,000 células/mm<sup>3</sup> con predominio de neutrófilos. La neumonía atípica es difícil de diferenciar de la neumonía neumocócica mediante radiografía u otras pruebas diagnósticas, y aunque la neumonía por neumococo se asocia a una velocidad de sedimentación y una PCR elevada, existe un solapamiento considerable. El diagnóstico definitivo de una infección bacteriana pasa por el aislamiento del germen en la sangre, en el derrame pleural o en el pulmón. El cultivo de esputo tiene escaso valor para el diagnóstico de neumonía en los niños pequeños. Los hemocultivos solo son positivos en el 10% de los niños afectados por neumococo. (6)

#### 2.1.4.1.6 Tratamiento

El tratamiento de una posible neumonía bacteriana depende de la causa considerada como más probable y del aspecto clínico del niño. En los niños con cuadros leves que no requieren hospitalización se recomienda amoxicilina. En las comunidades con un porcentaje elevado de neumococo resistente a la penicilina se debe prescribir dosis altas de amoxicilina (80-90 mg/kg/día). Las alternativas terapéuticas incluyen la cefuroxima axetilo o amoxicilina/clavulánico. En los niños en edad escolar que cursen con la posibilidad de neumonía atípica se puede utilizar un macrólido como azitromicina. En los adolescentes puede considerarse una fluorquinolona respiratoria para las neumonías atípicas. El tratamiento empírico de una posible neumonía bacteriana en un niño hospitalizado depende de la presentación clínica. Cuando se sospecha de origen bacteriano, el tratamiento debe consistir en cefuroxima i.v a 150 mg/kg/día, cefotaxima o ceftriaxona; si la clínica indica una posible infección por

estafilococos, el tratamiento inicial deberá incluir también vancomicina o clindamicina. (6)

#### 2.1.4.2 Otitis media

La otitis media aguda (OMA) se define como la presencia de efusión timpánica, demostrada por neumo-otoscopia, nivel hidroaéreo o impedanciometría, acompañada de signos y síntomas de inflamación aguda del oído medio. Los síntomas más característicos son otalgia, fiebre e irritabilidad; y los signos clásicos son otorrea y/o alguna de las siguientes alteraciones de la membrana timpánica: inflamación, engrosamiento y/o abombamiento, opacidad, presencia de bulas, depósito de fibrina, coloración blanco amarillenta y ausencia de movimiento a la neumotoscopia. (3)

##### 2.1.4.2.1 Diagnóstico

Las infecciones respiratorias constituyen la principal causa de consulta en pediatría y, dentro de éstas, OMA representa la principal indicación de uso de antimicrobianos. El manejo racional de esta patología implica un diagnóstico acucioso y un conocimiento actualizado de las especies bacterianas involucradas en su etiología y de la susceptibilidad *in vitro* a distintos antimicrobianos.

El diagnóstico certero de una OMA parece teóricamente sencillo de acuerdo con la definición ya expuesta pero, en la práctica, existe un importante sobre diagnóstico. En una experiencia nacional, en 529 niños derivados desde un servicio de urgencia al otorrinolaringólogo con diagnóstico de OMA, 44% tuvo una OMA confirmada por neumo-otoscopia y punción timpánica, y el 56% restante, tuvo los siguientes diagnósticos: otoscopia normal (34%), otitis media aguda con efusión (14%), otitis media crónica (5%) y otitis externa (3%).

Es relevante destacar en este punto, que el pediatra general se ve expuesto a examinar, continuamente, lactantes febriles con un cuadro respiratorio agudo de etiología viral, que lloran al momento del examen físico, en que la membrana timpánica aparece como inflamada o abombada. El mejor consejo para un diagnóstico más acucioso, es realizar una neumotoscopia, en que la presencia de movimiento de la membrana timpánica, descarta la presencia de líquido en el oído medio y, por lo tanto, hace muy improbable el diagnóstico de OMA. (7)

##### 2.1.4.2.2 Etiología

Se puede aislar bacterias patógenas en el exudado del oído medio mediante técnicas de cultivo estándar en, aproximadamente, el 65-75% de los casos de OMA bien documentada; en el resto de los casos, los cultivos bacterianos muestran ausencia de crecimiento o la presencia de microorganismos considerados generalmente como no patógenos. Predominan tres patógenos: *S. pneumoniae* que se encuentra en 40% de los casos; *H. influenzae* no tipificable

en, aproximadamente, el 25-30% y *Moraxella catarrhalis* en un 10-15%. Otros microorganismos patógenos, que en conjunto suponen 5% de los casos, son *Streptococcus* del grupo A, *Staphylococcus aureus* y microorganismos gramnegativos. (8)

#### 2.1.4.2.3 Tratamiento

Hoy en día, existen dos tendencias en el manejo de niños con OMA: Observación por 48 horas, e indicación de tratamiento antimicrobiano frente a la ausencia de mejoría clínica o, alternativamente, tratamiento antimicrobiano de inmediato, una vez hecho el diagnóstico. Las evidencias que avalan la primera conducta provienen de estudios de observación, de cohorte y randomizados (tratamiento *versus* placebo) en que la presencia de complicaciones, como meningitis y mastoiditis, fue igual en el grupo tratado con y sin antimicrobianos. Las limitaciones de estos estudios son la falta de inclusión de lactantes bajo seis meses de edad y de niños con enfermedad grave.

La recomendación de consenso de la *Cochrane Library* al respecto, publicada el año 2004, plantea el tratamiento antimicrobiano de la OMA como opción definitiva, en niños bajo seis meses de edad. La posibilidad de observación, también es clara en niños sobre dos años de edad y deja un terreno incierto en los pacientes entre 6 y 24 meses, en que ambas posibilidades son recomendables de acuerdo con la certeza diagnóstica. En la opinión de esta autora, se debe hacer énfasis en el diagnóstico lo más certero posible de OMA en pediatría y frente al diagnóstico confirmado de una OMA, a cualquier edad, se debe presuponer una etiología bacteriana y tratar al paciente. (9)

El mejor tratamiento antimicrobiano es aquel que está indicado de acuerdo con una base microbiológica, es eficiente para erradicar el microorganismo causante de la patología, tiene un espectro de acción restringido, no hace daño a la ecología microbiana, es bien tolerado, es de bajo costo y su uso no provoca una presión selectiva para favorecer la resistencia bacteriana. La emergencia de resistencia a antimicrobianos es considerada un problema relevante en Chile y, al respecto, se deben adoptar estrategias que favorezcan el uso racional de éstos, tanto en la idea de contener el aumento de la resistencia, como en la de racionalizar los costos de salud para el Estado y para los individuos.

Relacionado con lo anterior, si se decide tratar un paciente con OMA, la indicación de manejo es AMX, 80 mg/kg/día, fraccionado cada 12 hrs. La indicación de fraccionar cada 12 horas se basa en el concepto de que los antimicrobianos  $\beta$  lactámicos conservan su efecto bactericida en OMA siempre que, durante al menos 40% del tiempo que media entre dos dosis del mismo, su concentración en el oído medio supere la CIM90. El período de tratamiento con AMX se mantiene en 10 días en el lactante y se aceptan hoy tratamientos acortados (5-7 días de AMX) en niños sobre este límite de edad, sin OMA en el último mes, en ausencia de supuración.

Como alternativa de tratamiento, frente a una falla del mismo, definida como la ausencia de mejoría clínica de síntomas y signos (otalgia, fiebre, irritabilidad, otorrea o signos otoscópicos) luego de tres días de tratamiento o el reinicio de síntomas y signos dentro de los primeros siete días de tratamiento en un paciente que experimentó una mejoría clínica, se propone el uso de AMX + inhibidos de  $\beta$  lactamasa o cefalosporinas de segunda generación; ambas indicaciones sólo en ambientes con alta prevalencia de *H. influenzae* productor  $\beta$  lactamasa y *M. catarrhalis*; macrólidos, sabiendo que presentan 10% de resistencia de *S. pneumoniae* en niños con OMA en nuestro medio y pobre acción frente a *H. influenzae*; cloranfenicol, alternativa interesante frente al fracaso terapéutico de AMX, por su actividad frente a *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *S. pyogenes*; y ceftriaxona, como una medida de extrema excepción, en niños que no mejoran con cualquiera de las alternativas anteriores. (10)

#### 2.1.4.3 Meningitis

La meningitis bacteriana es una de las infecciones que pueden ser más graves en los lactantes y niños mayores. Estas infecciones se asocian con frecuencia a una alta frecuencia de complicaciones tanto agudas como crónicas y a un alto riesgo de morbilidad a largo plazo. La incidencia de meningitis bacteriana es lo suficientemente elevada en lactantes febriles como para incluirla en el diagnóstico diferencial de aquellos que presentan alteración del nivel de conciencia u otros tipos de disfunción neurológica. (11)

##### 2.1.4.3.1 Etiología

Las bacterias que causan meningitis en los recién nacidos refleja la flora gastrointestinal y genitourinaria de la madre y el ambiente al que el niño se encuentra expuesto. Los patógenos más frecuentes son los estreptococos del grupo B y D, bacilos entéricos gramnegativos y *Listeria monocytogenes*. Los estreptococos del grupo B y D así como *Listeria* se mantienen como patógenos del SNC hasta los 3 meses de vida. En esta misma etapa de edad se incrementa la prevalencia de las infecciones del SNC por *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo B.

El agente causal más frecuente de meningitis bacteriana en niños de los 2 meses hasta los dos años es *N. meningitidis*. Las meningitis causadas por *S. pneumoniae* y *H. influenzae* son menos frecuentes en los países desarrollados luego de la introducción de las vacunas para dichos microorganismos.

Las alteraciones en las defensas del huésped debidas a defectos anatómicos o deficiencias inmunológicas aumentan el riesgo de meningitis debido a patógenos menos frecuentes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* y *Listeria Monocytogenes*. (12)

#### 2.1.4.3.2 Epidemiología

Uno de los principales factores de riesgo para meningitis es la ausencia de inmunidad a agentes patógenos específicos en los primeros años de vida. Otro riesgo incluye colonización reciente por bacterias patógenas, estar en contacto con otras personas que tienen enfermedad invasiva causadas por *N. meningitidis*, hacinamiento, pobreza, raza negra y sexo masculino. El modo de transmisión puede ser por contacto directo, diseminación hematológica. La epidemiología de las infecciones causadas por *S. pneumoniae* ha cambiado de manera espectacular por la gran utilización de la vacuna neumocócica conjugada. (3)

#### 2.1.4.3.3 Anatomía patológica y fisiopatología

Un exudado meníngeo purulento de grosor variable puede distribuirse alrededor de las venas cerebrales, los senos venosos, la convexidad del cerebro, el cerebelo y en los surcos, las cisuras de Silvio, las cisternas basales y medula espinal. Se puede encontrar una ventriculitis con bacterias y células inflamatorias en el líquido ventricular, así como colecciones subdurales y, de forma excepcional, empiema. También pueden existir infiltrados inflamatorios peri vascular, con una alteración de la membrana ependimaria. Una secuela frecuente es el infarto cerebral por oclusión vascular debido a inflamación, vaso espasmo y trombosis.

La inflamación de los nervios y las raíces espinales producen signos meníngeos, y la inflamación de los craneales da lugar a neuropatía de los nervios ópticos, oculomotorres, faciales y auditivos. El aumento de la PIC se debe a muerte celular, al aumento de la permeabilidad capilar vascular inducida por citotoxinas y posiblemente al aumento de la presión hidrostática tras la obstrucción de la reabsorción del LCR en las vellosidades aracnoideas o la obstrucción del flujo del LCR desde los ventrículos. La elevación de las proteínas del LCR se debe en parte al aumento de la permeabilidad vascular de la barrera hematoencefálica y a la pérdida de líquido rico en albúmina que atraviesan el espacio subdural desde los capilares y venas. La hipoglucorraquia se debe en parte a una disminución del transporte de glucosa por el tejido cerebral. Estos factores patológicos producen las siguientes manifestaciones clínicas: afeción del nivel de conciencia, crisis comiciales, déficit de nervios craneales, déficit motores y sensitivos, y retraso psicomotor tardío. (13)

#### 2.1.4.3.4 Manifestaciones Clínicas

El inicio de la meningitis aguda tiene dos patrones predominantes. La forma de presentación más dramática y, afortunadamente menos frecuente, consiste en un inicio súbito con manifestaciones rápidamente progresivas de shock, púrpura, coagulación intravascular diseminada (CID) y reducción del nivel de conciencia que puede progresar a coma y conducir la muerte en 24 horas. En la



mayoría de los casos, la meningitis viene precedida de varios días de fiebre acompañada de síntomas gastrointestinales o de vías respiratorias altas, seguidos de signos inespecíficos de infección del SNC, como letargo e irritabilidad progresivos.

Los signos y síntomas de la meningitis están relacionados con los hallazgos inespecíficos asociados a una infección sistémica y las manifestaciones de irritación meníngea. Estos hallazgos inespecíficos incluyen fiebre, astenia, anorexia, cefalea, síntomas de infección respiratoria superior, mialgias, artralgias, taquicardia, hipotensión y signos cutáneos como petequias, purpura o exantema macular eritematoso. La irritación meníngea se manifiesta con rigidez de nuca, dolor de espalda, signo de kernig y signo de Brudzinski. <sup>(14)</sup>

#### 2.1.4.3.5 Diagnóstico

El diagnóstico de meningitis piógena aguda se confirma mediante el análisis de LCR que suele revelar microorganismos en la tinción de Gram y el cultivo, pleocitosis neutrofílica y una concentración elevada de proteínas y disminuida de glucosa. <sup>(12)</sup>. En la punción lumbar el recuento de leucocitos del LCR en pacientes con meningitis bacteriana suele ser superior a 1.000/mm<sup>3</sup> con un predominio de neutrófilos.

El LCR es turbio cuando la cifra de leucocitos excede 200-400/mm<sup>3</sup>. Hasta un 20% de los pacientes con meningitis bacteriana aguda pueden tener menos de 250 leucocitos/mm<sup>3</sup> en el LCR; en niños con sepsis grave podemos no encontrar pleocitosis, siendo este hecho un signo de mal pronóstico. Puede haber pleocitosis con predominio linfocitario en los estados tempranos de una meningitis bacteriana aguda. Por el contrario puede existir pleocitosis neutrofílica en las fases tempranas de la meningitis viral. <sup>(3)</sup>

#### 2.1.4.3.6 Tratamiento

El enfoque terapéutico en pacientes con síntomas de meningitis bacteriana depende de la naturaleza de las manifestaciones iniciales de la enfermedad. Un niño con una afección rápidamente progresiva en menos de 24 horas de evolución, en ausencia de aumento de la PIC, debe recibir tratamiento antibiótico, tan pronto como sea posible, después de la PL. Si existe signos de hipertensión intracraneal debe iniciarse antibióticos sin realizar la PL y antes de realizar la tomografía. El aumento de la PIC debe tratarse de forma simultánea. También está indicado el tratamiento inmediato de posible fallo multiorgánico asociado, así como el shock o el síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

La elección inicial del tratamiento de meningitis en lactantes y niños inmunocompetentes está influenciada fundamentalmente por la susceptibilidad a los antibióticos del *S. pneumoniae*. Los antibióticos de elección deberían alcanzar niveles bactericidas en el LCR. Aunque existen importantes diferencias

geográficas en la frecuencia de resistencia de *S. pneumoniae* a los antibióticos, los índices están aumentando en todo el mundo. En Estados Unidos 25-50% de las cepas es resistente a la penicilina. La resistencia a la cefotaxima y a la ceftriaxona también es evidente en el 25% de las cepas aisladas.

En cambio, la mayoría de cepas de *N. meningitidis* es sensible a la penicilina y a las cefalosporinas aunque se han comunicado algunas cepas resistentes. Basándose en la considerable frecuencia de resistencia a *S. pneumoniae* a los fármacos  $\beta$ -lactámicos, se recomienda iniciar vancomicina (60mg/kg/24 hr, cada 6 horas) en el tratamiento empírico inicial.

Debido a la eficacia de las cefalosporinas de tercera generación en tratamiento de las meningitis causadas por cepas sensibles de *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* tipo b, se debe utilizar también en el tratamiento empírico la cefotaxima (200mg/kg/24 hs, cada 6 horas) o ceftriaxona (100mg/kg/24 hs, una vez al día). Los pacientes alérgicos a los  $\beta$ -lactámicos, mayores de 1 mes de edad, pueden ser tratados con cloranfenicol. <sup>(15)</sup>

#### 2.1.4.4 Bacteriemia

La bacteriemia aparece en una proporción comprendida entre el 25% y el 35% de los sujetos con neumonía por neumococo, y en más del 80% de los pacientes con meningitis. Por el contrario, las bacteriemias no suelen estar presentes en la sangre de los pacientes con sinusitis y otitis media. La endocarditis puede aparecer en individuos con válvulas cardiacas normales o previamente dañadas. Es frecuente la destrucción del tejido valvular. <sup>(3)</sup>

#### 2.1.5 Diagnóstico de Laboratorio

##### 2.1.5.1 Detección de antígenos

El polisacárido C del neumococo se excreta en la orina y se puede detectar por medio de un inmunoanálisis comercializado. La orina debe concentrarse mediante ultrafiltración con anterioridad a la realización de la prueba con el fin de optimizar su sensibilidad. Se ha referido una sensibilidad del 70% en pacientes aquejados de neumonía neumocócica; no obstante la especificidad puede ser baja, en especial en la población pediátrica. Por este motivo no se recomienda la utilización de esta prueba en sujetos con neumonía. <sup>(1)</sup>

##### 2.1.5.2 Microscopia

La tinción de Gram de las muestras de esputo constituye un método rápido de diagnosticar la enfermedad. Estos microorganismos aparecen de manera característica como diplococos Gram positivos en forma de lanceta rodeados de una capsula que no se tiñe, sin embargo, también pueden adoptar un aspecto gramnegativo debido a la tendencia no teñirse adecuadamente. La tinción de Gram compatible con neumococo se puede confirmar mediante la reacción de

Quellung. En esta prueba se mezclan anticuerpos anti capsulares polivalentes con las bacterias para después examina la mezcla al microscopio. La presencia de mayor refringencia alrededor de las bacterias se interpreta como una reacción positiva. <sup>(1)</sup>

#### 2.1.5.3 Cultivo

Las muestras de esputo se deben sembrar en medios enriquecidos con nutrientes y complementados con sangre. *S. pneumoniae* se aísla en los cultivos de esputo en un 50% de los pacientes con neumonía, ya que es exigente desde el punto de vista nutricional y su proliferación se ve afectado por el crecimiento de las bacterias bucales contaminantes. La utilización de un medio selectivo como el agar sangre con 5 µg/ml de gentamicina ha obtenido buenos resultados en el aislamiento del microorganismo. <sup>(1)</sup>

#### 2.1.5.4 Identificación

Las cepas de neumococo se lisan con rapidez cuando se activan las autolisinas como consecuencia de su exposición a la bilis (prueba de solubilidad de la bilis). Por tanto, el microorganismo se puede identificar dejando caer una gota de bilis en una colonia aislada. Casi todas las colonias de neumococo se disuelven en el plazo de unos minutos. Neumococo se puede identificar también por sensibilidad a la optoquina. El microorganismo se siembra en una placa de agar sangre y se coloca un disco saturado con optoquina en el centro del inóculo. Después de incubar las placas durante una noche, alrededor del disco se observa una zona de inhibición del crecimiento bacteriano. Se puede llevar a cabo pruebas diagnósticas bioquímicas, serológicas y moleculares adicionales con el fin de lograr la identificación definitiva. <sup>(1)</sup>

#### 2.1.6 Tratamiento

Antes del surgimiento de organismos no sensibles a penicilina, éste era el tratamiento de elección ante la sospecha de infección por neumococo. La incidencia de resistencia intermedia y alta a la penicilina y de resistencia múltiple (penicilina, tetraciclina, cloranfenicol, rifampicina, eritromicina, clindamicina) ha aumentado en las últimas décadas. En Norteamérica, hasta un 50% de los organismos aislados en focos orgánicos estériles no son sensibles a la penicilina G, y un gran número presentan resistencia alta. Se han registrado cepas multiresistentes globalmente. La resistencia a antibióticos se ha identificado con mayor frecuencia en los serogrupos 6, 9, 14, 19 y 23, que son la causa más frecuente de enfermedad neumocócica en los niños. Estos serotipos están incluidos en la vacuna neumocócica conjugada, y su uso parece haber disminuido la incidencia general a neumococos no susceptibles. Sin embargo, algunos neumococos pueden experimentar cambio capsular (cambio de un serotipo a otro), lo cual puede estar asociado a desarrollo de resistencia antibiótica. <sup>(3,16)</sup>

La resistencia en organismos neumocócicos viene definida por la concentración inhibitoria mínima (CIM) presentando la resistencia intermedia a la penicilina una CIM de 0,1 – 1,0 µmg/l y la resistencia alta una CIM mayor a 2,0 mmg/l. Algunos organismos resistentes a la penicilina pueden serlo también a cefalosporinas de amplio espectro, como ceftriaxona o la cefotaxima. Con meningitis, la resistencia intermedia se define como CIM de 1,0 µg/ml y sin meningitis de 2,0 µg/ml; la resistencia alta se define como CIM de 2,0 µg/ml con meningitis y como CIM 4,0 µg/ml en ausencia de meningitis. Algunos organismos pueden presentar resistencia múltiple, incluyendo resistencia a eritromicina, clindamicina, tetraciclina, trimetopin-sulfametoxazol y cloranfenicol. (17, 18)

Según estudios realizados, un 15- 30% de los organismos aislados es resistente a la eritromicina y un 10% es resistente a la clindamicina. En los casos en que el neumococo es resistente a la eritromicina pero sensible a la clindamicina, debe realizarse un D-test para determinar si la resistencia a la clindamicina puede inducirse. Si el D-test es positivo no debe emplearse clindamicina en el tratamiento. Más del 30% de los neumococos es resistente a la trimetoprima-sulfametoxazol. Todos los organismos aislados en los niños con infección grave son sometidos a prueba de sensibilidad antibiótica. Se puede realizar una detección selectiva de sensibilidad a la penicilina con una prueba de difusión con un disco de oxacilina 1 µg, pero la prueba de elección es el E-test o la determinación de la CIM mediante un test de dilución microtiter debido a su mayor especificidad. Muchas de las cepas resistentes a la penicilina lo son también a cefalosporina de amplio espectro. (19)

El tratamiento empírico de la enfermedad neumocócicas se debe basar en el conocimiento de los patrones de sensibilidad regional. La penicilina G (o ampicilina) es el fármaco de elección en cepas sensibles a la penicilina. Se recomienda la penicilina V oral (50-100mg/kg/día en dosis de cada 6-8 horas) en las infecciones menores, la penicilina G intravenosa (200.000-250.000 U/kg/ día en dosis cada 4-6 horas i.v) en las bacteriemias o neumonías y la penicilina G intravenosa (300.000 U/kg/día en dosis cada 4-6 horas i.v) en las meningitis. En las infecciones graves (meningitis) con cepas de sensibilidad intermedia a la penicilina el tratamiento de elección mientras no se compruebe el patrón de sensibilidad es vancomicina (60mg/kg/día en dosis cada 6 horas i.v). En los casos graves en que no responda se puede agregar rifampicina (20mg/kg/día en dosis de cada 12 horas p.o.). (3)

La resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, como la cefotaxima o ceftriaxona, es habitual entre las cepas resistentes a la penicilina; en meningitis se han descrito fracasos terapéuticos. Sin embargo, en muchos casos de resistencia intermedia puede añadirse cefotaxima (225-300 mg/kg/día en dosis de cada 8 horas i.v) o ceftriaxona (100 mg/kg/día en dosis de cada 12-24 horas i.v), o bien sustituirse alguna de ellas por vancomicina, según los resultados de las pruebas de sensibilidad. En casos de infecciones invasivas fuera del sistema

nervioso central, la cefotaxima o la ceftriaxona suelen ser eficaces a altas dosis, incluso en aquellas infecciones causadas por cepas con sensibilidad intermedia o resistente a las cefalosporinas. En los casos de cepas sensibles, un tratamiento alternativo eficaz en los alérgicos a la penicilina es la clindamicina, eritromicina, cefalosporina, TMP-SMX y cloranfenicol. Una dosis mas alta de amoxicilina-clavulánico (80-90 mg/kg/día en tres tomas p.o.), modificando las proporciones de amoxicilina y clavulánico para permitir mayores dosis de amoxicilina, han obtenido buenos resultados en el tratamiento de la otitis media causada por cepas resistentes. (3)

## 2.2 Inmunizaciones

### 2.2.1 Vacuna conjugada heptavalente

Prevenar es una vacuna heptavalente frente a neumococo formada por el oligosacárido capsular del serotipo 18C y los polisacáridos capsulares de los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 19F, y 23F de *Streptococcus pneumoniae*, conjugados de manera individual a la proteína CRM197. Esta vacuna está indicada para la inmunización activa frente a enfermedad invasora (incluyendo bacteriemia, sepsis, meningitis, neumonía bacteriémica), causada por los serotipos de *S. pneumoniae* incluidos en la vacuna, desde los 2 meses hasta los 2 años de edad.

La composición se trata de una vacuna heptavalente conjugada con proteína de la toxina diftérica mutante CRM 197 (atóxica), antes utilizada en la elaboración de una de las vacunas anti *Haemophilus influenzae* b, licenciada y empleada en Chile (HibTiter®). La vacuna Prevenar® contiene como antígeno inmunizante 2,0 µg de los siguientes polisacáridos (serotipos): 4 - 9V - 14 - 19F - 23F, 2 µg del oligosacárido del serotipo 18C, y 4 µg del polisacárido 6B. Su formulación es líquida y la presentación individual está contenida en 0,5 ml. Los serotipos mencionados fueron seleccionados por representar aproximadamente el 80% de los serotipos aislados en procesos invasores observados en E.U.A. en un período superior a 15 años, sobre 66% de los recuperados en otitis media aguda, a la vez que representan cerca de 80% de los serotipos con resistencia a antimicrobianos en esa realidad epidemiológica. (20)

#### 2.2.1.1 Inmunogenicidad

Los polisacáridos capsulares de neumococo son antígenos independientes de células T, por lo que inducen una respuesta inmunológica variable, de corta duración, y que no confiere memoria inmunológica. La unión covalente de los antígenos polisacáridos con una proteína transportadora hace que las células presentadoras de antígeno captan estas moléculas conjugadas proteína-polisacárido y las presenten en su superficie junto con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase II. Esto induce a las células T-helper a estimular las células B polisacárido-específicas, que producen anticuerpos específicos, madurando algunas a células de memoria. Por lo tanto, un polisacárido unido de forma covalente a una proteína transportadora es reconocida por el sistema

inmunológico como un antígeno T dependiente, que conlleva a la producción de un mayor número de anticuerpos, desarrollo de memoria inmunológica, y maduración de la respuesta de anticuerpos, siendo la mayor parte de alta avidéz y de clase IgG.

Este tipo de respuesta se puede observar desde los primeros meses de vida, a diferencia de lo que ocurre con la respuesta inmunológica tras la administración del polisacárido sólo. Los principales estudios de inmunogenicidad, seguridad y eficacia clínica fueron efectuados en California, E.U.A., por la institución Kaiser Permanente Vaccine Study Center (H R Shinefield et al 2000). La respuesta inmune de lactantes a los 7 serotipos fue satisfactoria en 2 ensayos, alcanzando después de 3 dosis (2 - 4 - 6 - meses), concentraciones séricas de anticuerpos anti PS superiores a 0,1 µg/ml. (M B Rennels 1998, H Shinefield, 1999). Una cuarta dosis administrada con posterioridad a los 12 meses de edad estimuló una respuesta constante y de una magnitud significativa (título pre refuerzo en el rango 0,3 - 1,4 µg/ml, título post refuerzo en el rango 2,5 - 8,2 µg/ml). (21)

#### 2.2.1.2 Eficacia y Efectividad

En un estudio de campo efectuado durante 4 años (1995-1999) en niños bajo 4 años de edad - la vacuna fue administrada en 4 dosis, a los 2 - 4 - 6 y 12 a 15 meses de edad (n: 18.927), empleando como grupo control la vacuna anti meningocócica conjugada con el mismo *carrier*, CRM197, (n: 18.941) se comprobó una eficacia protectora contra enfermedad invasora causada por los serotipos incluidos en la vacuna, de 97,4 % (IC95%, 82,7 - 99,9%) y una efectividad de 93,9%. Al momento del análisis interino del estudio, la mayoría de los casos presentados durante la intensa y exigente vigilancia epidemiológica, pertenecían al grupo control y correspondieron a bacteriemias (13/17). Los serotipos vecinales aislados en ellos correspondieron al 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. La eficacia en la prevención de neumonía, identificada por la presencia de una imagen radiológica, fue de 33% y de 73% si esa imagen era de más de 2,5 cm de diámetro. En otro estudio diseñado para evaluar su protección contra OMA, en un total de 1.662 lactantes fineses vacunados a los 2 - 4 - 6 y 12 meses de edad, su eficacia fue de 34% contra los episodios de OMA causados por *S. pneumoniae* (57% si se consideran sólo las OMA causadas por los serotipos vecinales). (22)

#### 2.2.1.3 Efectos sobre el estado de portador

Al utilizarse una vacuna conjugada con toxina diftérica CRM 197 pero nona Valente, que incorporó además los serotipos 1 y 5, pudo comprobarse la significativa reducción en la portación faríngea de los 9 serotipos vecinales, estable en el tiempo, en comparación con un grupo control (de 42 a 17% versus de 39 a 27%), en niños de 12 a 35 meses de edad. Estos serotipos fueron remplazados por serotipos no vecinales (R Digan 1998), para los que se ha descrito un menor grado de resistencia antimicrobiana y, hasta hoy en día, son considerados menos patógenos que los vecinales.

#### 2.2.1.4 Administración y pautas de vacunación

La vacuna conjugada está recomendada en el calendario vacunal de EE.UU con una pauta de 4 dosis, a los 2, 4 y 6 meses de edad, con una cuarta dosis a los 12-15 meses. El número de dosis depende de la edad del niño en el momento de la primera dosis; a partir de los 2 años de edad, es suficiente una sola dosis.

(3)

### 2.3 Portador Asintomático

*Streptococcus pneumoniae* reside en mucosa nasofaríngea del humano, siendo este su único reservorio y fuente de infección. Existen más de 90 serotipos distintos de este microorganismo, pero la prevalencia y patrones de serotipos varían ampliamente según la ubicación geográfica. La mayoría de los individuos sanos son portadores de varios serotipos de *S. pneumoniae* en la vía respiratoria superior; más del 90% de los niños entre 6 meses y 5 años de edad es portador de *S. pneumoniae* en la nasofaringe en algún momento en esa etapa de la vida. Durante las últimas cuatro décadas, los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F constituían la mayoría de los tipos aislados en los niños en países desarrollados. Entre éstos, 6B, 9V, 14 y 19F con frecuencia tienen sensibilidad reducida a la penicilina. Generalmente, se es portador de un único serotipo durante un largo período (45 días a 6 meses).

El estado de portador no induce inmunidad sistémica o local suficiente para prevenir la readquisición posterior del mismo serotipo. El pico de estado portador neumocócico se alcanza durante los primeros 2 años de vida y disminuye en forma gradual a partir de este momento. Los porcentajes de portadores son mayores en el contexto de una institución y en los meses de invierno; los menores porcentajes en verano. El estado de portador nasofaríngeo es habitual en los niños pequeños cuidados fuera de casa, con porcentajes de 21-59% en las estimaciones de prevalencias puntuales y del 65% en los estudios longitudinales. Desde la comercialización de la vacuna heptavalente neumocócica conjugada, la prevalencia del estado de portador y la infección por los serotipos vacunales ha disminuido y se ha producido un cambio hacia el incremento en el estado de portador o infecciones por serotipos no vacunales ni incluidos en la vacuna. (23)

La colonización nasofaríngea inicia temprano en la vida. En un estudio longitudinal en niños portadores de estados unidos, Gray y colaboradores reportaron que la edad media para adquirir el microorganismo fue a los 6 meses de edad. En los primeros 24 meses de vida, 95% de los niños estaban colonizados y 73% de estos adquieren al menos 2 serotipos distintos de la bacteria, dos o tres serotipos se encontraron simultáneamente en 4% de los niños y la duración del portador es serotipo dependiente y en promedio se reporto de 2.5 a 4.5 meses con un rango de 1-17 meses. (23)



Existen datos limitados sobre el estado de portador asintomático de neumococo en países en vías de desarrollo. Sin embargo se sabe que la colonización inicia temprano en la vida y la prevalencia es más alta que en los países desarrollados, teniendo las tasas más altas países como Zambia, Pakistán, Philipinas entre otros. <sup>(23)</sup>

### 3. Objetivos

#### 3.1 Objetivo general

Determinar la prevalencia de portadores asintomáticos de *S. pneumoniae* en niños de 6 meses a 5 años que asisten al centro de salud de Fraijanes Guatemala durante octubre y noviembre 2013.

#### 3.2 Objetivos específicos

Identificar las características epidemiológicas de los pacientes estudiados según: grupo etario, sexo, etnia y procedencia en los portadores asintomáticos.

Identificar factores asociados para la presencia de portador asintomático tales como: tipo de estufa, fumadores de segunda mano, asistencia escolar o guarderías, escolaridad de los padres, lactancia materna y presencia de agua en la vivienda.

Construir un índice de factores de riesgo para los portadores asintomáticos según los factores encontrados en la población.

## 4. Metodología

### 4.1 Diseño del estudio Descriptivo Transversal

4.2 Unidad de análisis  
Niños de 6 meses a 5 años que asiste al centro de salud de Fraijanes durante Octubre y Noviembre 2013 Guatemala

4.3 Población  
La población esta comprendida por niños de 6 meses a 5 años de edad que asisten al centro de salud de Fraijanes Guatemala.

### 4.4 Muestra

4.4.1 Tipo de Muestra  
Muestra a conveniencia, incluyendo sujetos que cumplan con los criterios de inclusión.

#### 4.4.2 Marco Muestral

Se realiza una muestra a conveniencia de 150 niños menores de 6 meses a 5 años que asisten a consulta de crecimiento y desarrollo del centro de salud de Fraijanes Guatemala.

### 4.5 Criterios de inclusión y exclusión

#### 4.5.1 Criterios de inclusión

- Niños con nacionalidad guatemalteca, entre 6 meses y 5 años, asintomáticos que asisten a consulta de crecimiento y desarrollo en Fraijanes Guatemala.
- Niños no inmunizados con vacuna conjugada antineumocócica.
- Niños de ambos sexos.

#### 4.5.2 Criterios de exclusión

- Niños que presenten síntomas respiratorios al momento de la consulta.
- Niños que presenten fiebre de más de 2 días de evolución.
- Niños con antecedente de tratamiento antibiótico 7 días previo a la consulta.

#### 4.6 Descripción y operacionalización de Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable o escala de medición	Indicador
Sexo	Diferencia biológica entre hombres y mujeres basadas en sus características sexuales.	Dato obtenido por medio del instrumento de recolección de datos.	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculino</li> <li>• Femenino</li> </ul>
Edad	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento.	Dato obtenido por medio del instrumento de recolección de datos.	Cuantitativa De razón	Años cumplidos
Etnia	Comprende factores culturales y biológicos desarrollados en su proceso de adaptación a determinado espacio geográfico.	Dato obtenido por medio del instrumento de recolección de datos.	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indígena</li> <li>• Ladino</li> </ul>
Procedencia	Lugar de procedencia.	Dato obtenido por medio del instrumento de recolección de datos.	Cualitativa Nominal	Cualquier departamento de Guatemala
Asistencia guarderías u otras entidades	Asistencia a guardería, centro de cuidados o programa educativo de cualquier nivel.	Dato obtenido por medio del instrumento de recolección de datos.	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asiste</li> <li>• No asiste</li> </ul>
Fumador Pasivo	Humo recibido por una persona que se encuentra en contacto con una persona fumadora dentro del mismo ambiente.	Dato obtenido por medio del instrumento de recolección de datos.	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expuesto</li> <li>• No Expuesto</li> </ul>
Hacinamiento	Situación en la cual los seres humanos que habitan o que ocupan un determinado espacio son superiores a la capacidad que tal espacio debería contener, de acuerdo a los parámetros de comodidad, seguridad e higiene.	Dato obtenido por medio del instrumento de recolección de datos. Cociente entre número de personas que viven en la casa entre número de cuartos habitables. Mayor de 2.5 condición de hacinamiento.	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hay hacinamiento</li> <li>• No hay hacinamiento</li> </ul>

Agua en la vivienda	Servicio de agua dentro de la vivienda	Dato obtenido por medio del instrumento de recolección de datos	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuenta con servicio</li> <li>• No cuenta con servicio</li> </ul>
Escolaridad Padres	Nivel educativo alcanzado por parte de los padres o encargados de los niños	Dato obtenido por medio del instrumento de recolección de datos	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primara</li> <li>• Básicos</li> <li>• Diversificado</li> <li>• Universitario</li> </ul>
Lactancia materna	Tipo de alimentación en la cual el bebe recibió lactancia por parte de la madre	Dato obtenido por medio del instrumento de recolección de datos	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si recibió</li> <li>• No recibió</li> </ul>
Portador Asintomático	Persona colonizada por un microorganismo pero que no presenta síntomas clínicos de enfermedad	Dato obtenido del resultado del cultivo para neumococo del laboratorio nacional de salud	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo para <i>S. pneumoniae</i></li> <li>• Negativo para <i>S. Pneumoniae</i>.</li> </ul>
Tipo de Estufa	Aparato que produce y emite calor destinado a cocinar los alimentos.	Dato obtenido por medio del instrumento de recolección de datos.	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuenta con estufa de leña</li> <li>• Otro tipo de estufa.</li> </ul>
Sensibilidad Antimicrobiana	Es la sensibilidad que tiene una bacteria a determinado antibiótico.	Dato obtenido del Laboratorio Nacional de Salud	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensible</li> <li>• Intermedio</li> <li>• Resistente</li> </ul>

#### 4.7 Procedimiento

Este fue un estudio descriptivo transversal realizado durante los meses de noviembre y diciembre del año 2013. Los criterios de inclusión fueron niños guatemaltecos de ambos sexos de 6 meses a 5 años de edad que no recibieron la vacuna antineumococica y que asistían a control de crecimiento y desarrollo en el centro de salud de Fraijanes Guatemala . Se excluyó a los niños que presentaban fiebre o algún otro síntoma respiratorio al momento de la consulta. Los niños fueron enrolados de todas las comunidades de Fraijanes. El tamaño de la muestra fue calculado a conveniencia por motivos económicos siendo esta de 150 pacientes. Se tomaron muestras de hisopado nasofaríngeo para cultivo de *S. pneumoniae* en portadores asintomáticos

Previo a obtener la muestra, se obtuvo el consentimiento informado por parte de los padres o tutores del niño y se lleno una ficha con los datos del mismo. (anexo 1 y 2). Se tomaron muestras de hisopado nasofaríngeo a los niños utilizando un hisopo delgado estéril. Las muestras fueron tomadas de manera personal con previa capacitación en el laboratorio de microbiología de la

Universidad Rafael Landívar. Luego de obtener las muestras fueron sembradas directamente en biplacas de agar sangre de carnero y almacenadas a temperatura ambiente.

Todas las muestras fueron transportadas a temperatura ambiente al laboratorio de microbiología de la Universidad Rafael Landívar en un lapso no mayor de 2 horas de obtenida la muestra. Las muestras se incubaron a 37 grados centígrados, en cajas micro aerofilicas y enriquecidas con CO<sub>2</sub> al 5%, para su posterior lectura a las 24 y a las 48 hs.

Se determinó el aislamiento de *S. pneumoniae* en base a la morfología de la colonia, alfa hemolisis, coloración de Gram y sensibilidad a la optoquina. Las muestras sugestivas de *S. pneumoniae* fueron sembradas en nuevas placas agar sangre para realización una segunda prueba de sensibilidad a la optoquina.

Para conocer la prevalencia se calculó el intervalo de confianza del 95% y para conocer el nivel o grado de riesgo que tienen los niños a las exposición de factores que se conocen están asociados con la presencia de portadores asintomáticos, se construyó un índice de factores de riesgo, el cual posee una escala de 0 a 100 puntos donde "0" significa que el niño esta expuesto a los factores medidos y 100 puntos significa que no esta expuesto.

#### 4.8 Alcances y Limites de la investigación

##### 4.8.1 Alcances

En Guatemala existen pocos estudios sobre el estado de portador asintomático de *S. Pneumoniae* por lo que es importante el monitoreo de estos pacientes para obtener una base de datos para futuras investigaciones sobre la eficacia y eficiencia de la vacuna antineumococica, por lo que se realizaron hisopados nasofaríngeos en la población pediátrica del municipio de Fraijanes Guatemala.

##### 4.8.2 Limites

Debido a los altos costos del estudio la muestra fue reducida a 150 hisopados. El periodo de tiempo del estudio fue únicamente de dos meses por lo que no se evaluó variaciones estacionarias. No se pudieron realizar pruebas en el 100% de la población pediátrica del municipio. *S. Pneumoniae* es una bacteria difícil de aislar.

#### 4.9 Aspectos Éticos de la investigación

Todo padre o tutor encargado del niño que quiso participar en la investigación estuvo en libertad de hacerlo siempre y cuando accedieran a firmar el consentimiento informado. En todo momento durante el estudio los padres o tutores pudieron abandonar el mismo así como verse en la libertad de no contestar alguna pregunta. En ningún momento se forzó a nadie a participar en el estudio. La información obtenida mediante la entrevista, se manejo con fines

científicos y de manera confidencial. A cada persona que participo en el estudio se asigno un código con el cual podían recoger sus resultados en el Centro de Salud.



## 5. Resultados

### 5.1 Metodología

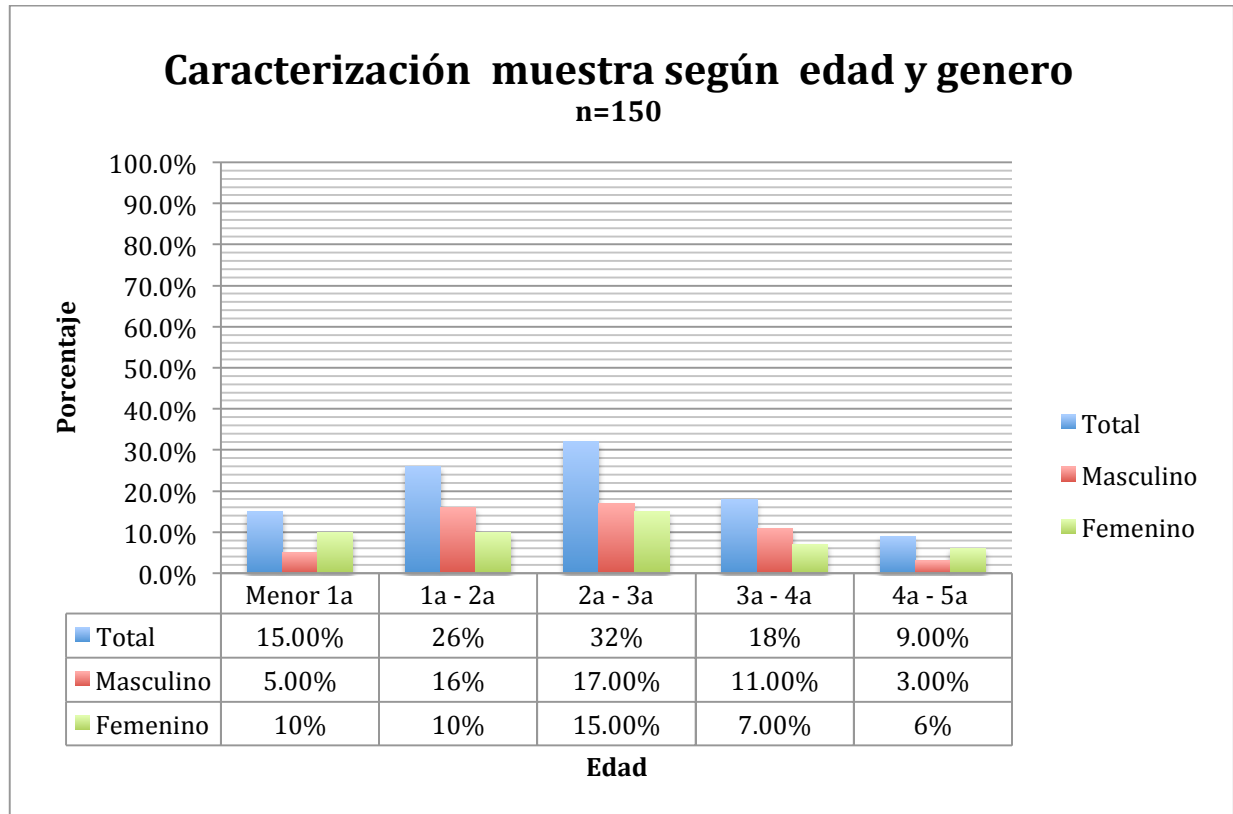
Se calculó un intervalo de confianza de 95% para conocer la prevalencia de portador asintomático de *S. pneumoniae* en la población de Fraijanes Guatemala.

Se hizo un análisis descriptivo de las características personales de los pacientes distribuyéndoles según edad, residencia, sexo y etnia.

Se evaluó el grado de riesgo que tienen los niños con respecto a la exposición de factores asociados con la presencia de neumococo, utilizando un índice de presencia de factores de riesgo con escala de 0 a 100 puntos, donde “0” significa que el niño está expuesto a todos los factores de riesgo medidos en este estudio y 100 puntos significa que no está expuesto a ninguno.

### 5.2 Caracterización de la muestra según información personal

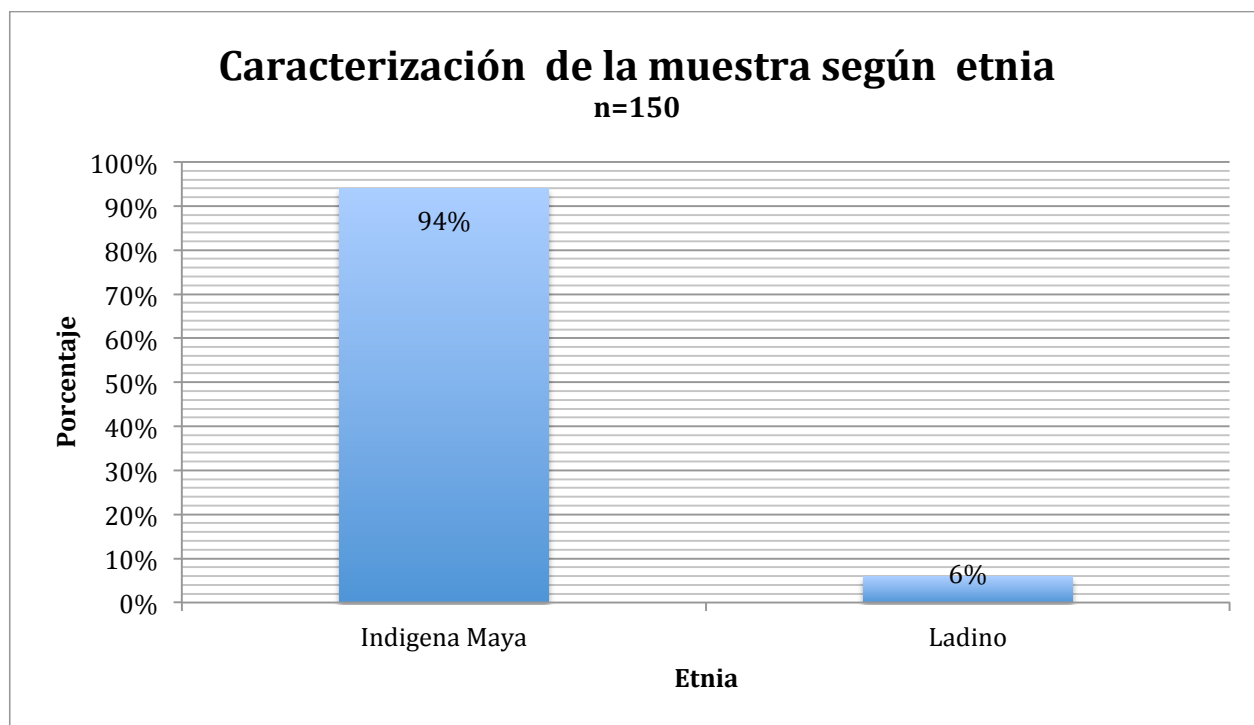
Gráfica 1:  
Caracterización de la muestra según grupo de edad y genero.



Fuente: Datos obtenidos del Instrumento de recolección de datos

Gráfica 1: La mayoría se encuentra entre 1 año y 3 años de edad (58%) acorde a la literatura, es el rango de edad donde se evidencia la mayor prevalencia de portador asintomático. De los 150 niños estudiados la distribución fue equitativa con un 53% de niños y 47% de niñas, según la información descrita y consultada de otros artículos y publicaciones no hay predilección por el sexo para ser portador asintomático.

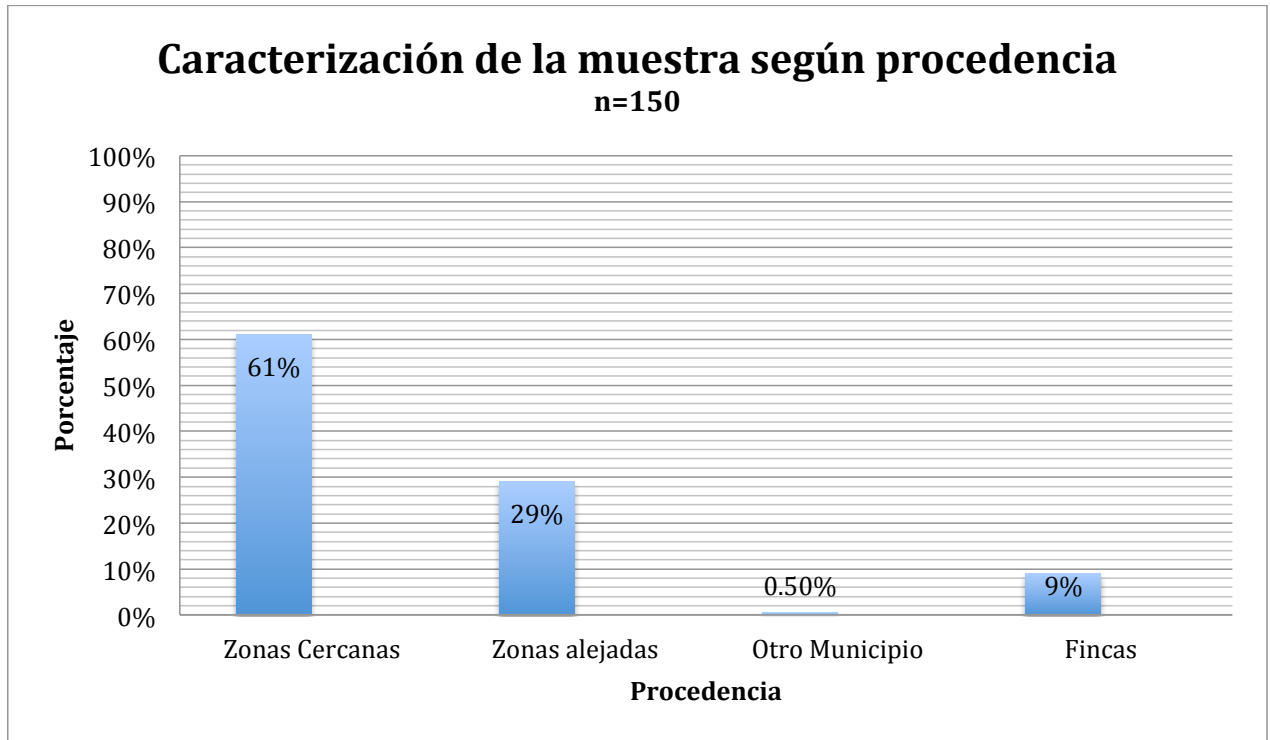
Gráfica 2:  
Caracterización de la muestra según etnia



Fuente: Datos obtenidos del Instrumento de recolección de datos

De los 150 niños evaluados, 94% fueron indígenas maya lo que en Guatemala es de esperarse con el 45% que representan en la población total del país.

Grafica 3:  
Caracterización de la muestra según procedencia



Fuente: Datos obtenidos del Instrumento de recolección de datos

Como podemos observar en la grafica numero 3, la mayoría de personas que consultaron (61%) provienen de las zonas mas cercanas al municipio, representadas por: zona 1, 2, 3, 4 y el cerrito. Se conto también con la participación aunque en bajo porcentaje (9%) de personas que viven en las fincas que se encuentran dentro del municipio de Fraijanes. Se puede evidenciar que únicamente 1 persona fuera del municipio de Fraijanes participo en el estudio. El restante 29% representan las otras regiones del municipio de Fraijanes tales como puertas del señor, los verdes, casitas entre otros.

5.3 Caracterización de la muestra según índice de factores asociados para ser portador asintomático.

Cuadro 1:  
Caracterización de factores asociados para la presencia de portador asintomático

Variable n=150	% de niños con factores asociados
Cocinar con leña	81.9%
Ser un fumador pasivo	21.9%
Vivir en hacinamiento	46.5%
Asisten a la escuela	6.5%
No reciben lactancia materna	5.8%
NO Poseen agua entubada	0%
Con madre sin educación	5.2%

En este cuadro se puede observar que de la totalidad de los niños estudiados, el 81.9% esta expuesto al humo de leña dentro de las casas, lo cual es un factor asociado importante para ser portador asintomático así como para padecer otras enfermedades de las vías respiratorias. Así mismo un alto porcentaje, 46% de las familias, viven en hacinamiento que también es un factor de riesgo para ser portadores asintomáticos y para la colonización de otros miembros de la familia encontrando estos altos porcentajes, se podría esperar una prevalencia alta en la población de Fraijanes. Se evidenció que todos los pacientes estudiados contaban con servicio de agua entubada en la casa, en su mayoría los niños recibieron lactancia materna y muy pocos niños, únicamente el 6.5% asisten a la escuela lo cual serian factores protectores para ser portadores asintomáticos lo cual podría verse reflejado en una prevalencia baja de portador asintomático.

Cuadro 2:  
Escala de factores asociados en los niños del centro de salud de  
Frajanes.

Grupo n=150	% de niños en el grupo (Intervalo de confianza al 95%)
Muy expuesto a factores de riesgo (40 puntos o menos)	9.0% (5.2% a 15.1%)
Regularmente expuesto a factores de riesgo (entre 41 y 60 puntos)	41.9% (34.0% a 50.3%)
Con poca exposición a factores de riesgo (61 puntos o más)	49.0% (40.8% a 57.3%)

Únicamente 9% se encuentran dentro del rango de muy expuestos a factores de riesgo y la mayoría de los niños se encuentra en el rango de regularmente expuestos y con poca exposición. Este dato es de suma importancia ya que encontrándonos con este alto porcentaje de niños que cuentan con pocos factores de riesgo se espera que la prevalencia de portador asintomático no sea tan alta en comparación con otras poblaciones mas expuestas.

## 6. Análisis y Discusión de resultados

El grupo de estudio estuvo formado por 150 niños entre los 6 meses y 5 años meses de edad (media=2a) encontrándose el mayor porcentaje entre 1 año y los 3 años de edad (58%) con una distribución por sexo de 53% (79) de hombres. Todos pertenecían al municipio de Fraijanes Guatemala y la mayoría de los niños son indígenas maya, 141 (94%).

Con respecto a la prevalencia de portadores sanos, en la muestra no se encontró ningún caso, sin embargo el intervalo de confianza del 95% nos da a conocer que en la población de niños la presencia de neumococo puede ser tan baja como en un 0.1% de los niños o tan alta como 4.8%.

La baja prevalencia encontrada puede ser explicada por varios factores. Los niños estaban sanos al momento de la toma de muestra a diferencia de otros estudios con prevalencias mas altas en donde incluyeron niños sintomáticos. <sup>(35)</sup>

Podría ser que el tiempo de estudio, de únicamente dos meses, afectara la posibilidad de aislarlo según las condiciones ambientales. Guatemala, a diferencia de los países del Norte o Europa, cuenta con dos estaciones; lluviosa y seca; los meses en los que se llevo a cabo la investigación, representa 16.66% del ciclo. Habrá que evaluar en un futuro la prevalencia a lo largo de un año en la misma población a fin de determinar si las condiciones ambientales influyen en la prevalencia.

Así mismo según estudios publicados la prevalencia de portador asintomático de *S. pneumoniae* puede tener relación con factores genéticos del huésped, habrá que evaluar si la población indígena de Guatemala tiene algún factor protector haciendo estudios en diferentes etnias y con muestra mayor.

Como se mencionó anteriormente, las muestras fueron tomadas por el investigador, previa capacitación en el laboratorio de microbiología de la Universidad Rafael Landívar. Las muestras microbiológicas procesadas en el laboratorio fueron controladas por el personal del laboratorio por lo tanto se excluye la posibilidad de error al momento de la toma y transporte de la muestra así como la identificación de la misma.

Como se verá mas adelante se clasificó a los niños según índice de presencia de factores de riesgo y se evidenció que la mayoría de niños 49% se encuentran dentro del rango de poca exposición a factores de riesgo y únicamente 9% de los niños estudiados se encuentran dentro del rango de muy expuestos a factores de riesgo, esto también puede explicar la prevalencia tan baja encontrada en la población del municipio de Fraijanes.

El índice de exposición a factores de riesgo presentó una media de 61.6 puntos, con un intervalo de confianza del 95%, que dice que en la población de niños este índice puede ser tan bajo como 59 puntos o tan alto como 64.3 puntos. No se encontró asociación entre el valor del índice y el sexo de los niños ( $P=0.3248$ ), ni con la etnia ( $P=0.1336$ ).

De acuerdo con el valor del índice que obtuvo cada niño, éstos se clasificaron en tres grupos:

Cuadro1:  
agrupación de niños según el índice de presencia de factores de riesgo

Grupo n=155	% de niños en el grupo (Intervalo de confianza al 95%)
Muy expuesto a factores de riesgo (40 puntos o menos)	9.0% (5.2% a 15.1%)
Regularmente expuesto a factores de riesgo (entre 41 y 60 puntos)	41.9% (34.0% a 50.3%)
Con poca exposición a factores de riesgo (61 puntos o más)	49.0% (40.8% a 57.3%)

Los factores de riesgo presentaron la siguiente distribución en la muestra de niños estudiada:

Cuadro2:  
Presencia de factores de riesgo en la muestra

Variable n=155	% de niños con el factor de riesgo
Cocinar con leña	81.9%
Ser un fumador pasivo	21.9%
Vivir en hacinamiento	46.5%
Asisten a la escuela	6.5%
No reciben lactancia materna	5.8%
NO Poseen agua entubada	0%
Con madre sin educación	5.2%

Como puede verse el factor que más se presenta es cocinar con leña, que está presente en el 82% de las viviendas de los niños. Le sigue el hacinamiento, con un 46.5%, y luego la exposición al humo de fumadores con 22%. Todos poseen agua intubada

## 7. Conclusiones

1. En la muestra no se encontró ningún caso de neumococo, sin embargo el intervalo de confianza del 95% nos da a conocer que en la población de niños la presencia de neumococo puede ser tan baja como en un 0.1% de los niños o tan alta como 4.8%.
2. De todos los niños estudiados se identifico que únicamente 9% (Intervalo confianza del 95% de 5.2% a 15.1%) de estos cuentan con altos factores asociados para ser portadores sanos de *S. Pneumoniae*.
3. De la población estudiada en Fraijanes se determinó que la mayoría, 91%, cuentan con factores protectores asociados a la presencia de neumococo en la población.
4. El 49% de los niños estudiados se encontraron dentro del grupo con poca exposición a factores asociados a la presencia de neumococo con un intervalo de confianza del 95% de 40% a 57%), lo cual puede explicar la baja prevalencia encontrada.

## 8. Recomendaciones

1. Ampliar el tiempo del estudio en la misma población a fin de determinar si las condiciones ambientales influyen en la prevalencia.
2. Ampliar la base de datos a fin de valorar cambios en la prevalencia del portador asintomático.
3. Estudiar si la población indígena de Guatemala cuenta con algún factor protector haciendo estudios en diferentes etnias y mayor población.
4. Continuar con la vigilancia del portador asintomático en Fraijanes previo a que exista una mayor cobertura con la vacuna de neumococo.



## 9. Bibliografía

1. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 5th ed. St. Louis: Mosby; 2006.
2. Scott J AG, Hall A J, Dagan R. Serogroup-specific epidemiology of *Streptococcus pneumoniae*: associations with age, sex and geography in 7.000 episodes of invasive disease. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 973-81. [accesado 23 octubre 2011] disponible en: <http://hinari-gw.who.int>.
3. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson tratado de Pdiatria. 18a ed. ELSEVIER: saunders; 2009.
4. Bhutta ZA: Childhood pneumonia in developing countries. *BMJ* 2006;333:612-613. [accesado 15 julio 2012] disponible en: <http://hinari-gw.who.int>.
5. Michelow IC, Olser K, Lozana J, et al: Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *15. Pediatrics* 2004;113:701-707. [accesado 25 noviembre 2011] disponible en: <http://hinari-gw.who.int>.
6. McCracken GH: Diagnosis and managment of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:924 *Pediatr Infect Dis J* 2000;19: 924-928. . [accesado 23 noviembre 2011] disponible en: <http://hinari-gw.who.int>.
7. Rosenblut A, Santolaya ME, Gonzalez P, Corbalán V, Avendaño L, Martinez MA, Hormazabal JC. Bacterial and viral etiology of acute otitis media in Chilean children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:501-507. [accesado 28 octubre 2012] disponible en: <http://hinari-gw.who.int>.
8. Siegel R, Bien J. Acute otitis media in children. A continuing story. *Pediatr Rev* 2004; 25: 187-93. [accesado 1 julio 2012] disponible en: <http://hinari-gw.who.int>.
9. Gonzáles G, Martínez A, Ruiz J. Otitis media aguda Guía ABE. Otitis media aguda 2008; 2:1-6. [accesado 2 agosto 2012] disponible en: <http://hinari-gw.who.int>.
10. American Academy of Pediatrics Subcommitte of Managment of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*

2004;113:1451-65. [accesado 29 julio 2012] disponible en: <http://hinari-gw.who.int>.

11. Swartz MN: Bacterial meningitis-A view of the past 90 years. *N Eng J Med* 2004;351:1826-1828. [accesado 15 julio 2012] disponible en: <http://hinari-gw.who.int>.

12. Saez-Llorens X, McCracken GH. Meningitis. En : Gershon A, Hotez P, Katz S eds. *Kruman's Infectious Diseases of Children* . 11th ed 2004; 373- 390.

13. Scheld WM, Koedel U, Nathan B, et al: Pathophysiology of bacterial meningitis: Mechanism of neuronal injury. *J Infect Dis* 2002;186:225-233. [accesado 15 julio 2012] disponible en: <http://hinari-gw.who.int>.

14. Daniel B, Bahri K. Meningitis and encephalitis in children. An update En: Bodensteiner J, Bale J, eds. *Neurologic Clinics Pediatric Neurology*, part I 2002;1013 – 1038. [accesado 1 agosto 2012] disponible en: <http://www.mflapaz.com>

15. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al: Practice guideline for management bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-1284. . [accesado 18 julio 2012] disponible en: <http://hinari-gw.who.int>.

16. Byington CL, Samore MH, Stoddard GJ, et al: Temporal trends of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* among children in the intermountain west: Emergence of noncoccine serogroups. *Clin Invest Dis* 2005; 41:21-29. [accesado 22 julio 2012] disponible en: <http://hinari-gw.who.int>.

17. Casado-Flores, Aristegui J, de Liria CR, et al: Clinical data and factors associated with poor outcome in pneumococcal meningitis. *Eur J Pediatr* 2005; 165:285-289. [accesado 5 agosto 2012] disponible en: <http://hinari-gw.who.int>.

18. Karlowsky JA, Jones ME, Draghi C, et al: Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3:7-14. [accesado 28 julio 2012] disponible en: <http://hinari-gw.who.int>.

19. Eskola J, Black S, Shinefield H. Pneumococcal conjugate vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. Philadelphia: Saunders, 2004: 589-624.

20. Schutze G, Tucker N, Mason O. Impact of the conjugate pneumococcal vaccine in Arkansas. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1125- 1129.
21. O'brien KL, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, Ooski J, Brown L et al. Efficacy and safety of seven valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet* 2003; 362: 355-361.
22. O'Brien K, Levine OS: Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine. *Lancet* 2006;368:1469-1470.
23. Gray BM, Converse GM, Dillon HC. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis* 1980;142: 923-933.



ANEXO 1

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Estimado padre/madre o guardián

Soy estudiante de medicina de la Universidad Rafael Landívar y como parte del programa para optar por el título de Médico y Cirujano general, estaré realizando mi trabajo de tesis titulado Prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* en niños portadores asintomáticos de 6 meses a 5 años que asisten al centro de salud de Fraijanes Guatemala durante octubre y noviembre 2013.

El objetivo del estudio es identificar la existencia de dicha bacteria dentro de la población pediátrica que asiste a las clínicas de niño sano del Hospital Roosevelt, por lo que solicito su autorización para que su hijo(a) participe de manera voluntaria en el estudio.

El estudio consiste en llenar un cuestionario que contiene 15 preguntas y la toma de muestra a través de un hisopo nasal, le tomará aproximadamente 15 minutos responder al cuestionario y 5 minutos para la toma de la muestra. La participación en el estudio no dañara en ningún momento la salud de los participantes y el proceso será estrictamente confidencial, así mismo la toma de la muestra será llevada a cabo por medio de personal capacitado para la misma.

La participación en este estudio es totalmente voluntaria. Usted y su hijo(a) tienen el derecho de retirarse en cualquier momento del estudio. El estudio no conlleva ningún riesgo ni recibe ningún tipo de beneficio. No recibirá ninguna compensación por su participación. Los resultados del estudio podrá solicitarlos enviando un correo electrónico a: andgaitang@gmail.com si así lo desea.

Entiendo que mi participación en esta investigación consiste en responder en esta única vez, preguntas de datos propios, así como la toma de muestra de hisopado nasofaríngeo. He sido informado que no existen riesgos para el paciente, al participar en la presente investigación. Soy consciente de que puede que no haya beneficio personal para mí, pero con los datos proporcionados se beneficiarán a la población pediátrica. He leído la información proporcionada, o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar dudas sobre ello y se me han respondido satisfactoriamente.

Consiento voluntariamente participar en la presente investigación.

Nombre: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Identificación: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

(En caso de Analfabeta)

Nombre Testigo: \_\_\_\_\_ firma: \_\_\_\_\_

Identificación: \_\_\_\_\_ fecha: \_\_\_\_\_

Nombre de quien obtuvo el consentimiento: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_



**Prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* en niños portadores asintomáticos que asisten a clínicas de niño sano del hospital Roosevelt durante mayo y junio 2013 Guatemala.**

1. Aspectos epidemiológicos

Edad al momento toma muestra: \_\_\_\_\_

Sexo: Masculino  Femenino

Etnia: Indígena  Ladino

Procedencia: \_\_\_\_\_

2. Factor de riesgo

Numero de personas que viven en la casa:

Numero de dormitorios habitables:

Asistencia Escolar o guarderías SI  NO

Exposición a humo de tabaco: SI  NO

Recibió Lactancia materna: SI  NO

Cuentan con servicio de agua dentro de la vivienda: SI  NO

Escolaridad de los padres: \_\_\_\_\_

Tipo de estufa:

- Leña
- Gas
- Eléctrica
- Otro.

3. Microbiología

- Aislamiento de neumococo: Positivo  Negativo