

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN AGUSTÍN

FACULTAD DE MEDICINA



**“IMPACTO DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*
EN LA MENINGITIS BACTERIANA EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS EN EL
HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA 2004-
2014”**

Informe final presentado por:

Núñez Tamayo Jorge Luis

Para optar al título profesional de:

Médico Cirujano

AREQUIPA - PERÚ

2015

ÍNDICE

| | |
|----------------------------|----|
| RESUMEN | 1 |
| CAPÍTULO I: | |
| Introducción | 3 |
| CAPÍTULO II: | |
| Fundamento teórico | 7 |
| CAPÍTULO III: | |
| Métodos | 25 |
| CAPÍTULO IV: | |
| Resultados | 28 |
| CAPÍTULO V: | |
| Discusión y comentarios | 35 |
| CAPÍTULO VI: | |
| Conclusión | 40 |
| Recomendaciones | 41 |
| CAPÍTULO VII: | |
| Referencias bibliográficas | 42 |
| Anexos | 43 |

RESUMEN

Objetivo: Fue evaluar el Impacto de la vacunación contra el *Streptococcus pneumoniae* en la meningitis bacteriana de niños menores de 5 años en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo. Previa selección de los casos de meningitis bacteriana confirmada por cultivo de diferentes grupos bacterianos, se revisaron las historias clínicas de niños con meningitis bacteriana en las que se aisló el *Streptococcus pneumoniae* en el cultivo de líquido cefalorraquídeo del año 2004 al 2014; las dividimos en dos grupos uno del periodo prevacunal 2004-2008 y otro del periodo postvacunal 2009-2014.

Resultados: Se obtuvieron 51 historias clínicas con el diagnóstico de meningitis bacteriana por cultivo positivo. Se encontró 23 historias clínicas con cultivo positivo al *Streptococcus pneumoniae* en el LCR con la siguiente distribución: 18 del periodo prevacunal y 5 del periodo postvacunal. La disminución de la frecuencia de meningitis bacteriana por *Streptococcus pneumoniae* fue del 72 % comparando los periodos pre y postvacunal. Los principales factores de riesgo encontrados fueron otitis y VIH. Las complicaciones encontradas en el periodo prevacunal fueron: sepsis 1 (5.56%), empiema subdural 2 (11.11 %) y hidrocefalia 2 (11.11%); en el periodo postvacunal: hemiparesia 1 (20.00%) y hidrocefalia 1 (20.00%).

Conclusiones: La vacunación antineumocócica conjugada a niños menores de 1 año iniciada en el 2009 resultó en la disminución en 72.22% en la frecuencia de casos de meningitis neumocócica confirmada por cultivo en el análisis del periodo 2004-2014 de niños hospitalizados en el Hospital Honorio Delgado Espinosa de Arequipa.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, meningitis bacteriana, vacuna neumocócica conjugada, niños.

ABSTRACT

Objective: was to evaluate the impact of vaccination against *Streptococcus pneumoniae* in bacterial meningitis in children under 5 years in the Regional Hospital Honorio Delgado Espinoza.

Methods: 51 medical records were obtained with the diagnosis of bacterial meningitis positive culture. 18 of the pre-vaccine period and 5 of the post-vaccination period: 23 culture-positive patient records to *Streptococcus pneumoniae* in CSF with the following distribution was found. Decreased frequency of bacterial meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* was 72% comparing pre and post-vaccination period. The main risk factors found were otitis and HIV. The complications encountered in the pre-vaccine period were: sepsis 1 (5.56%), subdural empyema 2 (11.11%) and hydrocephalus 2 (11.11%); in the post-vaccination period: hemiparesis 1 (20.00%) and hydrocephalus 1 (20.00%).

Results: 51 medical records were obtained with the diagnosis of bacterial meningitis. 18 of the pre-vaccine period and 5 of the post-vaccination period: 23 children with isolation of *Streptococcus pneumoniae* by LCR with the following distribution was found. Decreasing the frequency of *Streptococcus pneumoniae* bacterial meningitis was 72% comparing pre and post vaccination periods. The main risk factors found were anemia and otitis. The complications encountered in the pre-vaccine period were: sepsis 1 (5.56%), subdural empyema 2 (11.11%), hydrocephalus 2 (11.11%), cerebral edema 4 (22.22%), SHI 5 (27.78%) and seizures 1 (5.556 %); in the post-vaccination period: hemiparesis 1 (20.00%) ,. hydrocephalus 1 (20.00%), cerebral edema 2 (40.00%) and intracranial hypertension 2 (40.00%) syndrome.

Conclusions: The pneumococcal conjugate vaccination in children younger than 1 year initiated in 2009 resulted in a 72.22% decrease in the frequency of cases of culture-confirmed pneumococcal meningitis in the analysis of the period 2004-2014 from children hospitalized in the Hospital Honorio Delgado Espinosa de Arequipa.

Keywords: pneumococcal conjugate vaccine, children, *Streptococcus pneumoniae*, bacterial meningitis.

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

La meningitis bacteriana pediátrica es un serio problema de salud pública, por la gravedad de la enfermedad, por las secuelas que deja y porque en algunos casos puede conllevar a la muerte del niño. Siendo los niños menores de 5 años los más afectados (1,2,3,4,5,8,9,10).

Los agentes patógenos más frecuentes en la meningitis bacteriana en niños entre los 3 meses y los 5 años de edad son el *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), el *Haemophilus influenzae* b y la *Neisseria meningitidis* (meningococo) (1,2,3,4,5,8,9,10).

La meningitis causada por el neumococo fue considerada mortal en casi en el 100% de sus casos. Y los pacientes que mejoraban eran siempre niños mayores, pero quedaban con secuelas graves (paresias, ceguera, convulsiones, etc). (3,6,7,8).

La medida más importante utilizada para combatir la meningitis neumocócica fue la utilización de la vacuna neumocócica conjugada, que se comenzó a utilizar a comienzos del siglo XXI en Estados Unidos, pero que en el Perú se implementó dentro de su cronograma de vacunación a partir del año 2009 (1, 6).

Al implantarse la vacuna antineumocócica conjugada en el mundo fue importante evaluar la efectividad, la evaluación se centra en la valoración del impacto que ésta tiene sobre la frecuencia de casos de meningitis bacteriana neumocócica en niños menores de 5 años (6, 22,26).

En el campo de las vacunaciones, es importante establecer la diferencia entre la eficacia protectora de la vacuna y la efectividad de los programas de vacunaciones, ya que una buena eficacia protectora que se realiza en condiciones ideales no siempre implica una efectividad satisfactoria cuando se aplica a la población (6, 22).

Cuando se empezó a evaluar a la vacuna neumocócica conjugada, primero se vio si está era eficaz, unos de los trabajos fue el de Black et al realizado en California a finales de siglo pasado, para

evaluar la eficacia protectora de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora en niños; donde participaron 37868 niños reclutados a los dos meses de edad y seguidos durante dos años. Se dividió en dos grupos: el primero de casos (18927) se les administró la vacuna conjugada antineumocócica denominada “PNC CRM 197” a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad y al segundo de control (18941) se les administró un placebo. La vacuna demostró ser muy eficaz, la cual fue de 97,4% en la prevención de enfermedad neumocócica invasora causada por los serotipos incluidos en la vacuna en los niños que recibieron el esquema de vacunación tanto completa como incompleta (24).

En el Perú la vigilancia de meningitis bacteriana que reporta la Dirección General de Epidemiología-MINSA, se encontró para el año 2008 (antes de la vacunación antineumocócica conjugada) que el aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* fue de 40.32% (1647 aislamientos) de una población de niños con diagnóstico de meningitis bacteriana (4084 de casos de meningitis bacteriana); para el año 2011 (después de la vacunación antineumocócica) el aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* fue de 1.48% (19 aislamientos) de una población de niños con diagnóstico de meningitis bacteriana (1283 fue de casos de meningitis bacteriana) y en el último reporte de la vigilancia nacional de meningitis desde enero a junio del 2013 el aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* fue de 6.98%(3 aislamientos) de una población de niños con diagnóstico de meningitis bacteriana (43 de casos de meningitis bacteriana) (6).

Si bien el reporte del MINSA; es importante, al revisar sobre trabajos que busquen el impacto de la vacunación en el Perú no se encontró estudios locales ni nacionales que la evalúen. En Uruguay un trabajo realizado por Periz M evaluó el impacto de la vacunación donde encontró una disminución de la tasa de incidencia en un 59%(26).

En Lima, Gustin García en los años 1997-2002 en el Instituto de Salud del Niño, donde se revisaron de 150 historias clínicas de meningitis bacteriana, se encontró en el cultivo de LCR un 42% de *Haemophilus influenzae* b; el 81% de estos niños fueron menores de 24 meses. Ningún niño recibió inmunización previa anti *Haemophilus influenzae* b, ya que está fue implementada en el Perú recién en el 2005 en el calendario de vacunación con la Resolución Ministerial No 307-2005/MINSA. Se concluyó para esa fecha, que el *Haemophilus influenzae* b era el principal agente etiológico de meningitis bacteriana más en niños menores de 2 años (15).

La evaluación del impacto de la vacuna contra el *Streptococcus pneumoniae*, podrá decirnos si es adecuada como medida de prevención de las enfermedades invasivas producidas por el neumococo donde está incluida la meningitis neumocócica, para lo cual nos planteamos estudiar cual es su frecuencia antes y después de la introducción de la vacunación antineumocócica en pacientes hospitalizados en el Honorio Delgado Espinoza de la ciudad de Arequipa

En nuestra localidad en el Hospital Honorio Delgado Espinosa, siendo éste un hospital de referencias de la región del Sur del Perú de nivel 3 y un Hospital Centinela de vigilancia de meningitis y neumonías por neumococo, existe una oficina de Epidemiología, donde se registran los casos de meningitis bacteriana confirmada con cultivo de LCR, de la concurrencia hospitalaria, está información se recopila en fichas que son verificadas por el personal médico del área de Pediatría que labora en dicho hospital, estas fichas son enviadas a la oficina nacional de Epidemiología para la vigilancia de los casos.

El impacto potencial de este estudio puede ir más allá de la estimación de la efectividad de la vacuna conjugada del *Streptococcus pneumoniae* en contra meningitis bacteriana neumocócica. Sino además puede ser una referencia para comparar el impacto potencial de la vacunación antineumocócica en otras regiones o en otros países donde aún no se ha introducido esta vacuna y en los que habiéndose introducido no se han realizado estudios similares a este.

El interés de realizar el presente estudio es valorar el impacto en la frecuencia de la meningitis bacteriana neumocócica y sus complicaciones luego de iniciada la administración de la vacuna conjugada contra el *Streptococcus pneumoniae* en la población infantil en nuestro país, en un contexto de vigilancia epidemiológica integrada en el Hospital Regional Honorio Delgado.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el Impacto de la vacunación contra el *Streptococcus pneumoniae* en la meningitis bacteriana de niños menores de 5 años en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de la ciudad de Arequipa?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar el Impacto de la vacunación contra el *Streptococcus pneumoniae* en la meningitis bacteriana de niños menores de 5 años en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza

OBJETIVO OPERACIONALES:

1. Determinar la frecuencia de meningitis bacteriana en los periodos prevacunal y postvacunal.
2. Determinar la frecuencia de aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* en los niños con meningitis bacteriana en los periodos prevacunal y posvacunal.
3. Determinar los factores riesgo asociados en pacientes con meningitis neumocócica de los periodos prevacunal y posvacunal.
4. Determinar las complicaciones de los pacientes con meningitis neumocócica en los periodos prevacunal y postvacunal.

CAPITULO II

FUNDAMENTO TEÓRICO

MENINGITIS BACTERIANA:

Es la inflamación de las membranas que rodean al cerebro y la médula espinal secundaria a la presencia de una bacteria y que se caracteriza por un número anormal de células (leucocitos) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (1,2,5,4).

Si bien la inflamación de las meninges puede ser causada por una amplia variedad de agentes, la presentación clínica inicial puede ser muy similar entre una meningitis viral, una bacteriana o una por causa química. Esto, porque cualquiera de estos agentes es capaz de estimular el proceso de cascada inflamatoria de las meninges y por ello causar síntomas iniciales similares (1,2,3,11,20).

La etiología de la Meningitis bacteriana está condicionada no sólo por el lugar y la forma de adquisición de la infección, sino también por determinados factores de riesgo y la edad (1,2,3,4,11,18).

Tres tipos de meningitis de etiología bacteriana en pediatría se consideran problema para la salud pública las cuales son: la meningitis por *Neisseria meningitidis* (meningococo), la meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b y la meningitis por *Streptococcus pneumoniae* (1,4,5, 11,12,18).

MENINGITIS NEUMOCÓCICA

La meningitis neumocócica es una infección de las meninges, causa una inflamación de las capas que cubren el cerebro, debido a una invasión de la bacteria *Streptococcus pneumoniae*, también llamada neumococo (12).

Puede causar síntomas graves, discapacidad de por vida e incluso la muerte. Generalmente afecta a los niños menores de 5 años, de ellos los que tienen mayor riesgo son los niños menores de 2 años (12).

Streptococcus pneumoniae se puede diseminar al sistema nervioso central después de una bacteriemia, infecciones del oído, infección los senos paranasales o un traumatismo craneoencefálico que origine una comunicación del espacio subaracnoideo con la nasofaringe.

Aunque la meningitis por neumococos es relativamente infrecuente en neonatos, *S. pneumoniae* constituye actualmente una causa destacada de la enfermedad tanto en niños como en adultos. La mortalidad y las secuelas neurológicas graves son entre 4 y 20 veces más frecuentes en los pacientes con meningitis por *S. pneumoniae* que aquellos quejados de meningitis producida por otros microorganismos (1, 21).

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Fue aislado de forma independiente por Pasteur y por Steinberg hace más de 100 años, desde entonces, con las investigaciones se ha hecho posible una mayor comprensión de su genética molecular, de su resistencia a los antibióticos y la inmunoprofilaxis con vacunas (21).

Fisiología y estructura:

El neumococo es un coco grampositivo encapsulado, las células tienen un diámetro de 0.5 a 1.2 μm , con forma ovalada o de lanceta, y se disponen en parejas (diplococos) o en cadenas cortas. Las células más viejas se decoloran fácilmente y aparecen como gramnegativas (21).

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 tiempo, el cual consiste en la disolución de la porción central de la colonia que origina un aspecto de hoyuelo. Las colonias aparecen como α -hemolíticas en agar sangre cuando se incuban en una atmósfera aerobia, y pueden ser β -hemolíticas cuando crecen en condiciones anaerobias. El aspecto α -hemolítico deriva de la producción de neumolisina, una enzima que degrada a hemoglobina y genera un producto verde (21).

El microorganismo es exigente desde el punto de vista nutricional, sólo es capaz de crecer en medios enriquecidos complementados con productos sanguíneos. El neumococo puede fermentar varios carbohidratos, siendo el ácido láctico el principal derivado metabólico. Crece con dificultad con concentraciones elevadas de glucosa debido a que el ácido láctico alcanza rápidamente valores tóxicos en preparaciones. Carece de actividad catalasa como todos los estreptococos (21).

Las cepas virulentas de *S. pneumoniae* se encuentran recubiertas de una capa de polisacáridos compleja. Los polisacáridos capsulares se han utilizado para la clasificación serológica de las cepas y en la actualidad se han identificado más de 90 serotipos, los más frecuente se encuentran en la vacuna polivalente. La capa de peptidoglucano de la pared celular del neumococo es característica de un coco grampositivo. Las cadenas de oligopéptidos se encuentran unidas a las subunidades alternantes de N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico, las cuales se entrecruzan mediante puentes de pentaglicina. El otro componente fundamental de la pared celular es el ácido teicoico. En la pared celular del neumococo hay dos formas de ácido teicoico, una de las cuales se halla expuesta en la superficie celular y otra está 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 de grupo que describió Lancefield en los estreptococos β -hemolíticos. El polisacárido C precipita una fracción de globulinas séricas (proteína C reactiva) en presencia de calcio. La proteína C reactiva está presente en bajas concentraciones en personas sanas, pero aparece a concentraciones elevadas en pacientes con enfermedades inflamatorias agudas (21).

El ácido teicoico unido a los lípidos de membrana citoplasmática bacteriana recibe el nombre de antígeno F debido a su capacidad de producir reacción cruzada con antígenos de superficie de Forsstman de las células de mamífero. Ambas formas del ácido teicoico se asocian a residuos de fosfocolina. La fosfocolina es única de la pared celular de *S. pneumoniae* y juega un papel regulador importante en la hidrólisis de la misma. Debe existir fosfocolina para que la autolisina neumocócica amidasas este activa durante la división celular (21).

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 de mayor medida que a la producción de factores tóxicos específicos del microorganismo. Sin embargo, resulta crucial comprender el modo de colonización a tejidos normalmente estériles, la estimulación de una respuesta inflamatoria local y los mecanismos para evitar ser destruido por las células fagocíticas (12,21).

Colonización

S. pneumoniae es un patógeno humano que coloniza la región bucofaríngea, y en situaciones específicas es capaz de diseminarse a los pulmones, los senos paranasales y el oído medio, también puede ser transportado a través de la sangre a regiones tan distales como el cerebro. La colonización inicial de la región bucofaríngea está mediada por la unión de 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 la acción de las células del epitelio ciliado, las células neutralizan este envoltorio a través de la producción de una proteasa de IgA secretora (IgAs) y una neumolisina (12,21).

La IgA secretora atrapa a las bacterias en la mucina al unirse a ellas en el sitio de unión de antígenos 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 anfitrión y crea poros. Esta actividad puede destruir tanto a las células del epitelio ciliado como a las células fagocíticas (12,21).

Destrucción Tisular

Una característica de las infecciones neumocócicas es la movilización de las células inflamatorias hacia el foco de la infección. El proceso está mediado por el ácido teicoico neumocócico, fragmentos de peptidoglucano y neumolisina. El ácido teicoico y los fragmentos de peptidoglucano activan la ruta alternativa del complemento, produciendo C5a, el cual interviene en el 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 C3a y C5a. Como consecuencia de lo anterior, los leucocitos activados fabrican citocinas como IL-1 o TNF- α , lo que provoca la migración de las células inflamatorias a las zonas de infección, fiebre, daño tisular u otros signos característicos de la infección neumocócica. La producción de peróxido de hidrógeno por *S. pneumoniae* puede ocasionar, igualmente, daño tisular causado por los intermediarios reactivos del oxígeno (12,21).

Por último, la fosforilcolina de la pared de la célula bacteriana se puede unir a los receptores del factor activador de plaquetas que se expresan en la superficie de las células endoteliales, los

leucocitos, las plaquetas y algunas células de tejido como los pulmones y las meninges. Mediante su unión a estos receptores, las bacterias logran entrar en 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 (12,21).

Supervivencia Fagocítica

S. pneumoniae sobrevive a la fagocitosis como consecuencia de la protección antifagocítica que le proporciona su cápsula y la inhibición de la actividad oxidativa fagocítica de la célula mediada por neumolisina, la cual es necesaria para producir la destrucción intracelular. La virulencia de *S. pneumoniae* representa una consecuencia directa de la presencia de dicha cápsula (12,21).

Las cepas encapsuladas (lisas) pueden producir enfermedad en el ser humano y en animales de experimentación, mientras que las cepas carentes de cápsula (rugosa) no son virulentas. Los anticuerpos dirigidos frente a los polisacáridos capsulares específicos de tipo confieren protección frente a las enfermedades provocadas por cepas inmunológicamente relacionadas. Los polisacáridos capsulares son solubles y se conocen como sustancias solubles específicas. Los polisacáridos libres pueden proteger a los microorganismos viables de la fagocitosis al unirse con los anticuerpos opsonizantes (12,21).

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para la aparición de esta enfermedad son:

- Alteraciones inmunológicas (infecciones por VIH, deficiencias de IgG, deficiencias de properdina o deficiencias de complemento)
- Otorrea o rinorrea de LCR
- Anemia
- Fracturas craneanas (que comunican con cavidades nasales u oído)
- Asplenia o deficiencia esplénica.
- Procesos sépticos vecinos (otitis, mastoiditis, sinusitis, tromboflebitis de los senos laterales o en el segundo caso bronconeumonía, empiema, artritis).
- Enfermedad de injerto contra el huésped tras el implante de médula ósea.

- Extirpación de pólipos nasales.
- Implantes por defectos cocleares
- Contacto con personas con enfermedad invasiva por neumococo (1,2,3,4).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.

La sospecha diagnóstica debería realizarse a partir de una completa anamnesis, que tendría que incluir el tiempo de evolución de la sintomatología, alergia a medicamentos, probable exposición reciente a otro paciente afectado de meningitis, viajes recientes, aparición de lesiones cutáneas, antecedentes de otitis, otorrea, sinusitis, rinorrea, odinofagia, historia de traumatismo craneoencefálico, o consumo reciente de fármacos (14,16,18,19,20).

Las manifestaciones clínicas de la meningitis bacteriana varían de acuerdo al grupo de edad en que se presente (1,3,4).

A. DATOS CLÍNICOS:

a) Neonatal:

En la etapa neonatal los signos y síntomas son inespecíficos e insidiosos y habitualmente se manifiestan como un evento de sepsis neonatal (1,2,3,4,18,19,20).

b) Lactantes:

Síntomas: irritabilidad (78%), trastornos del sensorio (4-12%), rechazo a la vía oral. Sensación de alza térmica (1,2,3,4,18,19,20).

Signos: Fiebre (50 - 90%). convulsiones (20-46%), abombamiento de fontanela (30%). déficit neurológico focal (16%), vómito, apnea y exantema. (1,2,3,4,18,19,20).

c) Preescolar, escolar y adolescente:

Síntomas: cefalea (80%), trastornos del sensorio (60%), Irritabilidad (75%), crisis convulsivas (33%), fotofobia (1,2,3,4,18,19,20).

Signos: fiebre (90-100%) rigidez de nuca (50%), signos de Kerning y/o Brudzinski (<5%), déficit neurológico focal (15%), petequias y/o púrpura. (1,2,3,4,18,19,20).

B. ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS:

- Biometría hemática completa.
- Proteína C reactiva.
- Química sanguínea (Creatinina, Urea, glucosa).
- Pruebas de función hepática (TGO, TGP, FA).
- Tiempos de sangrado (TP y TPT).
- Electrolitos séricos y osmolaridad sérica.
- Examen general de orina (densidad urinaria).
- Hemocultivo.
- Urocultivo (en menores de 3 meses).
- Cultivo en situaciones especiales: lesiones dérmicas, secreción de oído medio.
- Punción lumbar (1,2,3,4,18,19,20).

a) Punción Lumbar (PL).

La recolección del LCR es la base para llegar al diagnóstico de meningitis neumocócica; debe realizarse lo más pronto posible para identificar la presencia y/o el estado de la infección del sistema nervioso central (SNC), salvo exista una contraindicación. El tiempo máximo entre la obtención de la muestra de LCR y el procesamiento de la misma debe ser de 90 minutos, de lo contrario se empezaran a licuar los leucocitos en la muestra.

(1,2,7,17,16,18,19,20,)

Se debe enviar muestra de LCR para la realización de:

- Cultivo
- Tinción de Gram
- Estudio citoquímico
- Estudio citológico
- Aglutinación en látex (1,2,7,20,21,24,25,26,27)

b) Interpretación del LCR.

| Condición | Presión (mmH2O) | Leucocitos/ mm³ | Proteínas (mg/dl) | Glucosa (mg/dl) | Hallazgos específicos |
|------------------------------------|--|---|---|--|--|
| Normal: < 1 mes | 180 ± 70 | 8-32. Diferencial de 0-66% de PMN | Pretérmino: <1500g 45-370. >1500gr : 65-150 Término 20-170 | 2/3 de la sérica. | Sin microorganismos en tinción Gram. Cultivos (-) |
| Normal: > 1 mes | 180 ± 70 | 0-5. Predominio de linfocitos. | Menos de 40 | 2/3 de la sérica. | Sin microorganismos en tinción Gram. Cultivos (-) |
| Meningitis aguda bacteriana | Usualmente Elevada > 300 | Usualmente >100 hasta miles. Predominio de PMN. | Usualmente de 100-500, ocasionalmente más de 1000. | <40 en 50% de los casos o < 2/3 de glucosa sérica. | Microorganismos en la tinción Gram (25-97%). Cultivo (+) (60-90%). Conglutinación (+) (70-90%) |
| Meningitis tuberculosa | Elevada,. Puede estar disminuida en caso de bloqueo. | 25-100, raro >500, predominio de linfocitos; en fase temprana PMN | Usualmente 100-200. En caso de bloqueo puede ser mayor. | Disminuida, < 50mg/dl en 75% de los casos. | BAAR positivo. |
| Meningitis viral | Elevada | 11-500, al inicio predominio de PMN, después de 8-12 hrs predominio de linfocitos | Discretamente elevadas | Normal. Raramente disminuida | Sin microorganismos en tinción Gram. Cultivos (-) |
| Empiema subdural | Elevada Promedio de 300 | Usualmente <100 predominio de PMN | 100-500 | Normal | Sin microorganismos en tinción Gram. Cultivos (-) |
| Absceso cerebral | Usualmente elevada | 100-200, predominio de linfocitos | 75-400 | Normal | Cultivos (-) (excepto en caso de ruptura) |
| Meningitis micótica | Elevada >200 | 0-800 Predominio de linfocitos | 20- 500 | Disminuida en 50% de casos < 30 | Cultivos para hongos (+), en caso de infección tinción con tinta china (+) |

COMPLICACIONES

A. Tempranas

a) Inmediatas (primeras 72hr)

- Edema cerebral
- Choque séptico
- Coagulación intravascular diseminada
- Miocarditis
- Hiponatremia
- Estado epiléptico
- Hemorragia, infarto o trombosis_(1,2,7,17,18,19,20)

b) Mediatas (más de 72hrs)

- Hiponatremia
- Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética
- Crisis convulsivas
- Hidrocefalia
- Hemiparesia ó signos de déficit neurológico focal
- Higromas
- Absceso cerebral
- Hemorragia, infarto ó trombosis_(1,2,7,17,18,19,20)

B. Tardías

- Sordera
- Empiema subdural
- Fiebre persistente ó recurrente
- Hidrocefalia
- Encefalopatía fija: retraso mental, ataxia, debilidad, cuadriparesia espástica
(1,2,7,17,18,19,20).

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LAS ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES

La vigilancia epidemiológica en salud pública es un proceso continuo y sistemático de colección, análisis e interpretación de datos de las enfermedades o daños sujetos a notificación obligatoria en el Perú, para conocer su tendencia, evolución, identificar las regiones geográficas y los grupos poblacionales más comprometidos, conocer el estado de salud actual de la población, identificar precozmente los brotes o epidemias para su oportuna intervención y control. Finalmente, evaluar los resultados de las medidas de prevención y control que realiza el sector salud (6, 22,24).

Las funciones que le competen a la Dirección General de Epidemiología son:

- Diseñar el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica en Salud Pública, así como los subsistemas de Vigilancia Epidemiológica en Salud Pública de las enfermedades transmisibles, no transmisibles, y otros daños o eventos de importancia en Salud Pública.
- Proponer e implementar las normas de Vigilancia Epidemiológica en Salud Pública para estandarizar los procesos en el ámbito nacional.
- Monitorear y evaluar los procesos de Vigilancia Epidemiológica en Salud Pública.
- Procesar, analizar y difundir permanentemente información sobre la situación epidemiológica y los determinantes de las enfermedades y otros eventos sujetos a vigilancia epidemiológica en Salud Pública.
- Articular y coordinar los sistemas de información necesarios, para el desarrollo de la Vigilancia Epidemiológica en Salud Pública.
- Normar y conducir el sistema de Vigilancia Epidemiológica hospitalaria (6, 22).

INMUNIZACIÓN

La inmunización es la actividad de salud pública que ha demostrado ser la de mayor costo beneficio y costo efectividad en los últimos dos siglos. Aunque se admite que las vacunas no son completamente eficaces, constituyen las intervenciones más seguras en salud (22).

En medicina la inmunización es el proceso de inducción de inmunidad artificial frente a una enfermedad. La inmunización, puede ser de dos tipos:

- **Inmunización pasiva:** Involucra anticuerpos que se producen en el cuerpo de otra persona, como en el caso de los lactantes que poseen inmunidad pasiva, dado que ellos nacen con los anticuerpos que le transfiere la madre a través de la placenta. Dichos anticuerpos desaparecen entre los 6 y 12 meses de edad. Otra forma de obtener la inmunidad pasiva es con la gamaglobulina, la cual es suministrada por un médico y cuya protección es también temporal (22).
- **Inmunización activa (vacunación):** a través de la aplicación de vacunas, preparados antigénicos atenuados con el fin de generar una respuesta inmunitaria por parte del organismo; para generar una memoria inmunitaria consistente en la formación de anticuerpos protectores contra el antígeno al que se es expuesto (22).

VACUNA

Las vacunas son proteínas, polisacáridos o ácidos nucleicos de los microorganismos patógenos que son suministrados al sistema inmunitario como entidades simples, como parte de partículas complejas o por medio de agentes vivos atenuados o vectores, con el objeto de inducir respuestas inmunitarias específicas protectoras que inactiven, destruyan o supriman al agente infeccioso patógeno. Las características generales de las vacunas deben ser; inmunógenas, seguras, estables, eficaces, efectivas y eficientes (7, 22,24).

FASES DE LA VIGILANCIA:

A. Control:

Reducción de la incidencia, prevalencia, morbilidad y mortalidad de enfermedades en un área, por esfuerzos aplicados con dicha finalidad. Requiere medidas continuas para mantener la reducción. Tenemos los casos de la Hepatitis B, Pertusis, tétanos, influenza, rotavirus y el neumococo (22).

B. Eliminación

Reducción a cero de la incidencia de la enfermedad y de la infección en un área. Tenemos el caso del Sarampión, Rubeóla, difteria (22).

C. Erradicación:

Cero incidencia de infección en el mundo o continente, no necesario medida de intervención, condiciones biológicas y políticos. Como único ejemplo es el caso de la viruela (22).

D. Extinción

Cuando el agente infeccioso o enfermedad no existe en la naturaleza y laboratorio. No existen casos en la actualidad (22).

EFICACIA PROTECTORA, EFECTIVIDAD Y EFICIENCIA DE LAS VACUNACIONES

Los resultados de la medida preventiva o curativa se puede apreciar en dos niveles: el primero cuando los pacientes seleccionados, que se benefician de la intervención cuando se aplica en condiciones ideales (evaluación de la eficacia) y la segunda cuando la población objetivo de la intervención se aplica en las condiciones reales o habituales propias de la práctica clínica diaria y de los programas sanitarios (evaluación de la efectividad) (22,24).

A. Eficacia protectora de las vacunas:

Es decir, el beneficio que produce la intervención en los individuos que la reciben en condiciones ideales debe realizarse un ensayo clínico controlado. En condiciones ideales significa que las personas sean asignadas aleatoriamente en los grupos casos y control, que participan colaboren estrechamente con los investigadores, cumplan con el tratamiento, asistan a sus controles. Al final se comparan dos grupos (vacunados y no vacunados), con sus respectivos resultados de pacientes que contrajeron la enfermedad (22,24).

B. Efectividad de las vacunaciones:

na vez probada la eficacia protectora en ensayos clínicos controlados, la vacuna se comercializa y se aplica en la población bien como programa de salud pública, bien en base a indicaciones individuales (22,24).

Hay dos tipos de estudios que se utilizan para determinar cuán bien funcionan las vacunas contra el *Streptococcus pneumoniae*. El primer tipo de estudio se denomina ensayo aleatorio controlado (22,24).

En un **ensayo aleatorio controlado**, los voluntarios son asignados al azar a cualquiera de los grupos, ya sea al grupo que recibe la vacuna o al que recibe el placebo (p. ej., una inyección de solución salina), y la eficacia de la vacuna se mide comparando la frecuencia de la enfermedad en los grupos que se vacunaron y los que no se vacunaron (24).

Los ensayos aleatorios controlados deben realizarse antes de que una nueva vacuna cuente con una licencia para el uso de rutina por parte de una autoridad nacional regulatoria (24).

El segundo tipo de estudio se conoce como **estudio de observación**. En los estudios de observación los participantes de dicho estudio deciden ellos mismos si vacunarse o no. En este tipo de estudio, la eficacia de la vacuna se mide comparando la frecuencia de la enfermedad en los grupos que se vacunaron y los que no se vacunaron, generalmente con ajustes para los factores (como la presencia de afecciones médicas crónicas) que pueden variar entre los grupos (24).

C. Eficiencia de las vacunaciones:

La evaluación de la eficiencia de los programas de vacunaciones se realiza mediante los análisis costo-beneficio y costo-efectividad. Estos estudios son técnicas analíticas que comparan las consecuencias negativas y positivas de los usos alternativos de recursos. Gracias a estos estudios, los economistas sanitarios estructuran y analizan la información sobre las consecuencias negativas (costes) y positivas (beneficios económicos y de salud) de los posibles programas alternativos y extraen consecuencias sobre la eficacia de estas intervenciones (22,24).

En ambos tipos de análisis, los costos son expresados en términos monetarios. En cambio las consecuencias deseadas o resultados, son expresado en términos diferentes en uno y otro análisis: los términos monetarios en el análisis coste-beneficio y términos reales o de salud en el análisis coste-efectividad (22,24).

VACUNA ANTINEUMOCÓCICA

A. VACUNA DE POLISACÁRIDO

Descripción general

La vacuna disponible y aprobada internacionalmente en la actualidad es una vacuna que contiene los polisacáridos capsulares purificados más frecuentes: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F

Los anticuerpos contra los antígenos de polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* proporcionan protección de un serotipo específico contra las infecciones neumocócicas; las vacunas antineumocócica se han concebido para hacer frente a los serotipos (25).

Dosis y vía de administración

Cada dosis de vacuna polivalente contiene 25µg de cada una de los 23 polisacáridos purificados.

Se administra por vía intramuscular o subcutánea y pueden ser aplicadas simultáneamente con la vacuna contra influenza, así como también con otras vacunas como DPT y polio sin aumento de las reacciones adversas ni disminución de la respuesta inmune (25).

Esquema de vacunación

Se recomienda a los adultos mayores de 65 años, adultos con enfermedades crónicas respiratorias o cardiovasculares, adultos inmunocomprometidos, personas con VIH, y personas en ambientes de mayor riesgo la aplicación de una dosis cada año antes de la época de invierno (25).

Se recomienda también la aplicación de vacuna en niños a partir de los 2 años de edad que tienen: anemia falciforme, síndrome nefrótico, Asplenia u otras enfermedades de base (25).

Se recomienda la revacunación en personas con alto riesgo de contraer esta enfermedad después de 5 años o más de aplicada la primera dosis (25).

Reacciones adversas y contraindicaciones

Las reacciones adversas más comunes son dolor en el sitio de la inyección, inflamación y eritema; estas reacciones persisten por menos de 48 horas. Una reacción alérgica que ocurra después de la primera inoculación, es una contraindicación para la revacunación. Las enfermedades agudas moderadas o severas también son una contraindicación para vacunar (25).

B. VACUNA CONJUGADA

Descripción

Las vacunas a base de polisacáridos purificados se comportan como antígenos T independientes, y como tales tienen características que no los hacen apropiados para los niños menores de 2 años, como por ejemplo: la respuesta de anticuerpos es dependiente de la edad, no detectándose anticuerpos por debajo de los 18 meses, no genera repuesta de memoria y por lo tanto no hay efecto de refuerzo y un alto porcentaje de los anticuerpos generados son IgM, siendo las IgG más protectoras. Las características antigénicas de los polisacáridos cambian una vez que se conjugan químicamente a proteínas acarreadoras. Estos nuevos antígenos, T-dependientes, capaces de inducir anticuerpos en niños menores de 2 años, presentan efecto de refuerzo, que permite alcanzar altas concentraciones de anticuerpo y dan una respuesta inmune más madura, caracterizada por IgG e IgA (26)

Existen tres tipos de vacuna contra el *S. pneumoniae* una que contiene 7 serotipos: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, conjugados químicamente con proteína transportadora CRM197, otra vacuna decavalente con los serotipos: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F y finalmente la trecevalente que contiene los serotipos: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, Se presentan como suspensión inyectable (26).

Dosis y vía de administración

La dosis se administra por vía intramuscular. En el músculo del muslo en niños menores de dos años de edad o en el del hombro en los mayores de dos años (26).

Esquema de vacunación

En Estados Unidos el esquema rutinario incluye cuatro dosis, las primeras tres dosis a partir de los 2 meses de edad, con un intervalo de ocho semanas entre cada una y un refuerzo entre 12 y 15 meses de edad. Los niños con enfermedad de células falciformes, infección por VIH o inmunocomprometidos y con enfermedades crónicas deben recibir dos dosis más. La vacuna no se recomienda después de los 59 meses de edad ⁽²⁶⁾. En el Perú en el sistema de vacunación incluye 3 dosis, la primera a los 2 meses, la segunda a los 4 meses y la tercera (que es un refuerzo) al año de vida ⁽²⁹⁾.

La decisión de utilizar la vacuna heptavalente y decavalente conjugada disponible en la actualidad se debe analizar teniendo en cuenta los serotipos prevalentes en el país y su distribución por diagnóstico y grupo etario ⁽²⁶⁾.

Reacciones adversas y contraindicaciones

La vacuna es bien tolerada. Los efectos secundarios más frecuentes (observados en más de un paciente de cada diez) en niños son los siguientes: disminución del apetito, fiebre (solo muy frecuente en niños de entre seis semanas y cinco años), irritabilidad, reacciones en el lugar de la inyección (enrojecimiento o endurecimiento de la piel, hinchazón, dolor o dolor a la palpación), somnolencia y mala calidad del sueño ⁽²⁶⁾.

No debe administrarse a personas hipersensibles (alérgicas) a los principios activos, a cualquiera de los demás componentes o al toxoide de la difteria (una toxina debilitada de la bacteria que provoca la difteria). Las personas con mucha fiebre no deben ser vacunadas hasta que no se hayan recuperado, pero sí pueden ser vacunadas quienes tienen una infección ligera, como un resfriado ⁽²⁶⁾.

En caso de reacciones alérgicas severas debidas a aplicaciones anteriores, está contraindicada la vacunación. Se recomienda postergar la vacunación ante enfermedades agudas moderadas o severas ⁽²⁶⁾.

Eficacia de la vacuna

Los resultados de los estudios de campo en Estados Unidos mostraron eficacia protectora contra la enfermedad invasiva y neumonías confirmadas radiológicamente hasta en 97%, e

incluso contra serotipos no incluidos en la vacuna (87%). La duración de la inmunidad aún se desconoce (26).

En el Perú se empezó a utilizar de forma masiva la vacuna antineumocócica conjugada en el esquema de vacunación a partir del 2009 con la resolución ministerial N°457-2009/MINSA.

CAPITULO III

MÉTODOS

ÁMBITO Y PERIODO DE ESTUDIO

El presente estudio de Investigación se realizó en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, el cual está ubicado en la avenida Alcides Carrión 505, en la ciudad de Arequipa. Este es un Hospital nivel 3 de referencias de la región sur del Perú, siendo sede y único hospital con la función de vigilancia epidemiológica de esta región, incluye la vigilancia de neumonías y meningitis neumocócica.

Se revisaron 2 períodos de tiempo uno prevacunal (2004 – 2008) y otro postvacunal (2009-2014), considerando que en el 2009 se introdujo la vacuna neumocócica conjugada en el Perú.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio estuvo constituida por todas las historias clínicas de los niños que presentaron meningitis bacteriana neumocócica y que fueron atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinosa durante el periodo 2004-2014. Se consideró como unidades de estudio las historias clínicas y fichas de vigilancias epidemiológicas, que cumplieron los siguientes criterios.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Criterios de inclusión:

- Historias clínicas de niños de 0 a 5 años al momento del diagnóstico de meningitis bacteriana confirmada con cultivo positivo.
- Historias clínicas de niños que hayan sido diagnosticados con meningitis en el periodo prevacunal (2004-2008).
- Historias clínicas de niños que hayan sido diagnosticados con meningitis en el periodo postvacunal (2009-2014).

Criterios de exclusión

- Historias clínicas que no cuenten con todos los datos completos.
- Historias clínicas muy deterioradas o ilegibles.

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Tipo de Estudio:

Según Canales es un estudio descriptivo y retrospectivo.

Procedimiento:

Se solicitó la autorización respectiva al Director del Hospital Honorio Delgado Espinoza a fin de que autorice la realización del estudio. Una vez obtenida la autorización se solicitó a la oficina de Estadística el número de las historias clínicas que contenían el diagnóstico de meningitis bacteriana y se procedió a ordenar los números de historias en forma creciente a fin de poder solicitarlas en el archivo

Al principio se tenían 141 historias clínicas con el diagnóstico de meningitis bacteriana, utilizando los criterios de inclusión se obtuvieron 53 historias clínicas y al aplicar los criterios de exclusión se obtuvieron 51 historias clínicas.

Al final se trabajó con las historias clínicas con el diagnóstico de meningitis bacteriana confirmada por cultivo positivo (neumococo y no neumococo) que fue de 51 historias (anexo 2), de ellas 39 eran del periodo prevacunal (2004-2008) y 12 del periodo postvacunal (2009-2014).

De este grupo de historias clínicas con meningitis bacteriana confirmada por cultivo se seleccionaron 23 que tuvieron en su cultivo *Streptococcus pneumoniae*, divididas de la siguiente manera: 18 del periodo prevacunal (2004-2008) y 5 del periodo postvacunal (2009-2014). De este último periodo dos niños recibieron una dosis de vacunación antineumocócica.

De las 28 historias clínicas con meningitis bacteriana confirmada por cultivo que no fueron por neumococo se encontró *Haemophilus influenzae* b (18 casos), *Enterobacter* (2 casos), *Klebsiella*

(2 casos), Escherichia coli (5 casos) y L. Monocytogenes (1 caso). También encontramos 18 historias clínicas pertenecían a niños del periodo neonatal.

Se tomaron los datos necesarios en una ficha de recolección de datos (anexo 1) del grupo de las 23 historias clínicas que presentaron meningitis neumocócica confirmada por cultivo y para ser procesadas por los programas estadísticos luego mencionados.

Análisis Estadístico:

Los datos fueron analizados con estadística descriptiva para calcular el promedio, media, desviación estándar, valores mínimos y máximos de las variables cuantitativas, así como las frecuencias y porcentajes de las variables cualitativas. El análisis estadístico se realizó empleando el paquete estadístico SPSS 20. Finalmente los resultados son presentados en cuadros y tablas.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

TABLA 1

**CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN CON MENINGITIS BACTERIANA
CONFIRMADA CON CULTIVO BACTERIANO POSITIVO**

| CARACTERÍSTICAS | PACIENTES DEL PERIODO PREVACUNAL | PACIENTES DEL PERIODO POSTVACUNAL |
|--|---|--|
| EDAD(\bar{X} y DS) | 1 año y 2 meses \pm 1 año y 1 meses | 8 meses \pm 7 mes |
| SEXO | | |
| MASCULINO | 25 (64.10 %) | 7 (58.33%) |
| FEMENINO | 14 (35.90 %) | 5 (47.67%) |
| TOTAL | 39 (100 %) | 12 (100%) |
| Edad Mínima | 5 días | 14 días |
| Edad Máxima | 4 años 11 meses | 2 años y 3 meses |

TABLA 2

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN CON MENINGITIS BACTERIANA CON AISLAMIENTO DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

| CARACTERÍSTICAS | PACIENTES DEL PERIODO PREVACUNAL | PACIENTES DEL PERIODO POSTVACUNAL |
|--|---|--|
| EDAD(\bar{X} y DS) | 1 año y 10 meses \pm 1 año y 8 meses | 10 meses \pm 6 mes |
| SEXO | | |
| MASCULINO | 11 (61.11 %) | 3 (60%) |
| FEMENINO | 7 (38.89 %) | 2 (40%) |
| TOTAL | 18 (100 %) | 5 (100%) |
| Edad mínima | 1 mes y 15 días | 1 mes y 22 días |
| Edad máxima | 4 años y 11 meses | 1 año y 2 meses |

TABLA 3
FRECUENCIA DE AISLAMIENTO DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* EN LOS CASOS DE MENINGITIS BACTERIANA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DURANTE EL PERIODO PREVACUNAL 2004-2008

| AÑO | CASOS DE MENINGITIS BACTERIANA | AISLAMIENTOS DE NEUMOCOCO | TASA POR CIEN |
|---------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|----------------------|
| 2004 | 13 (44.83%) | 5 (27.78%) | 38.46 % |
| 2005 | 7 (17.95%) | 4 (22.22%) | 57.14 % |
| 2006 | 5 (12.82%) | 3 (16.67%) | 60.00 % |
| 2007 | 7 (17.95%) | 3 (16.67%) | 42.86 % |
| 2008 | 7 (17.95%) | 3 (16.67%) | 42.86 % |
| TOTAL | 39 (100%) | 18 (100%) | 46.15 % |
| \bar{x} AÑO | 7.8 | 3.6 | |

GRAFICO 1
FRECUENCIA DE AISLAMIENTO DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* EN LOS CASOS DE MENINGITIS BACTERIANA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DURANTE EL PERIODO PREVACUNAL 2004-2008

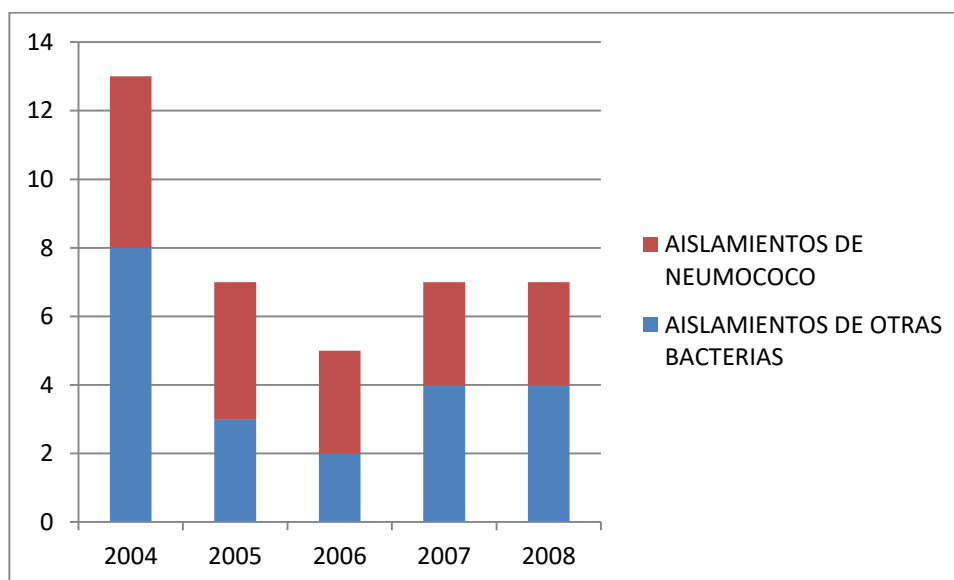


TABLA 4

FRECUENCIA DE AISLAMIENTO DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* EN LOS CASOS DE MENINGITIS BACTERIANA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DURANTE EL PERIODO POSTVACUNAL 2009-2014

| AÑO | CASOS DE MENINGITIS BACTERIANA | AISLAMIENTOS DE NEUMOCOCO | TASA POR CIEN |
|---------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|----------------------|
| 2009 | 2 (16.67 %) | 1 (20%) | 50.00 % |
| 2010 | 2 (16.67 %) | 1 (20%) | 50.00 % |
| 2011 | 3 (25 %) | 1 (20%) | 33.33 % |
| 2012 | 1 (8.3 %) | 0 (0%) | 0.00 % |
| 2013 | 1 (8.3 %) | 1 (20%) | 100.00 % |
| 2014 | 3 (25 %) | 1 (20%) | 33.33 % |
| TOTAL | 12 (100%) | 5 (100%) | 41.67 % |
| \bar{x} AÑO | 2 | 0.83 | |

GRÁFICO 2:

FRECUENCIA DE AISLAMIENTO DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* EN LOS CASOS DE MENINGITIS BACTERIANA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DURANTE EL PERIODO POSTVACUNAL 2009-2014

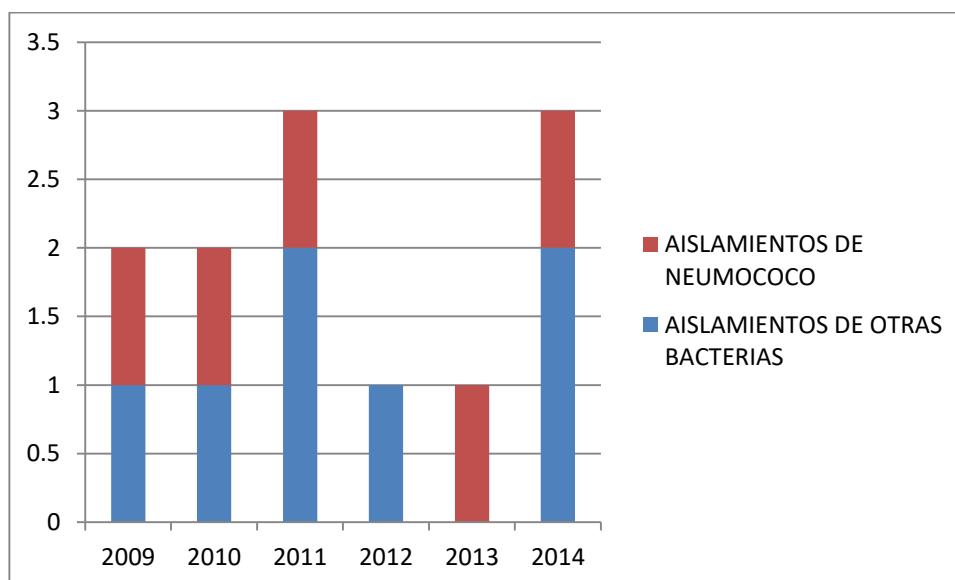


GRAFICO 3

FRECUENCIA DE AISLAMIENTO DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* EN LOS CASOS DE MENINGITIS BACTERIANA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DURANTE EL PERIODO PREVACUNAL 2004-2008 Y PERIODO POSTVACUNAL 2009-2014

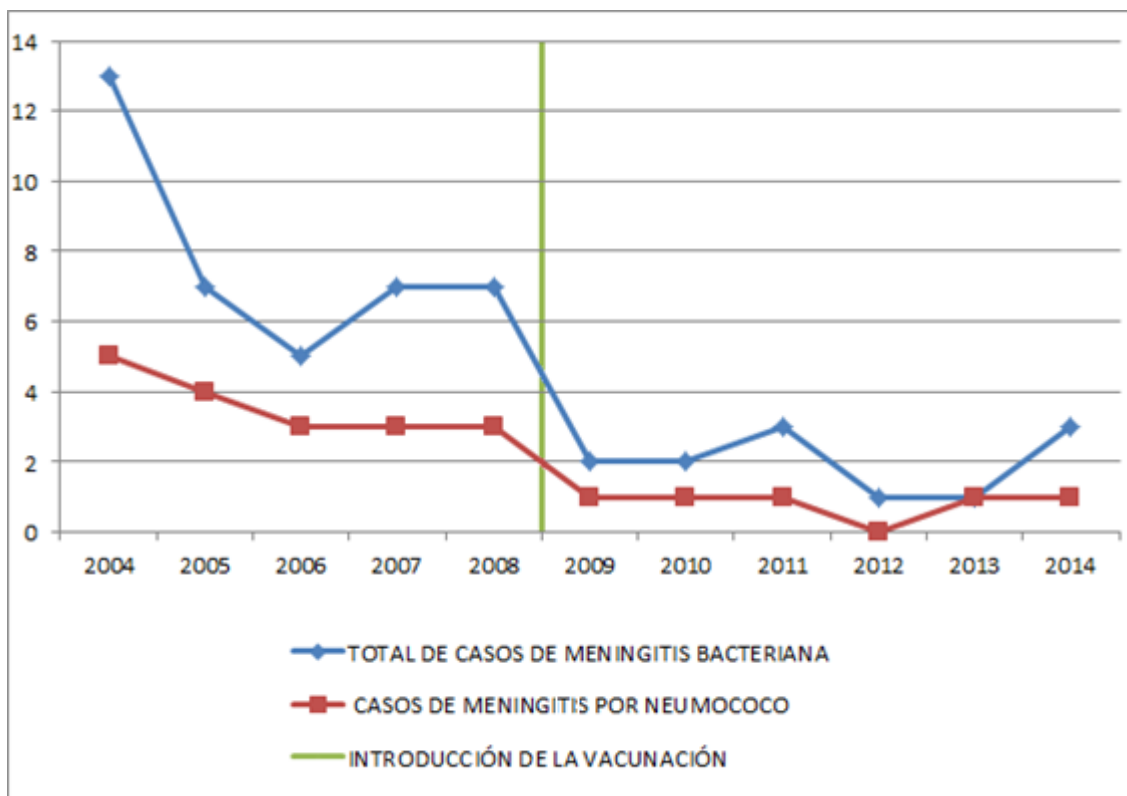


TABLA 5

FRECUENCIA DE FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON MENINGITIS NEUMOCÓCICA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DURANTE EL PERIODO PREVACUNAL 2004-2008 Y POSTVACUNAL 2009-2014.

| FACTORES DE RIESGO | PACIENTES DEL PERIODO PREVACUNAL | PACIENTES DEL PERIODO POSTVACUNAL |
|------------------------------|---|--|
| Otitis | 3 (17.24 %) | 1 (20.00 %) |
| VIH | 0 (0%) | 1 (20.00%) |
| No factores de riesgo | 15 (82.76 %) | 3 (60.00%) |
| TOTAL | 18 (100 %) | 5 (100%) |

TABLA 6

**FRECUENCIA DE COMPLICACIONES EN PACIENTES CON MENINGITIS
NEUMOCÓCICA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA
DURANTE EL PERIODO PREVACUNAL 2008-2014 Y POSTVACUNAL 2009-2014
VACUNADOS Y NO VACUNADOS.**

| COMPLICACIONES | PACIENTES DEL PERIODO PREVACUNAL | PACIENTES DEL PERIODO POSTVACUNAL |
|--------------------------|---|--|
| Sepsis | 1 (5.56%) | 0 (0.00 %) |
| Empiema subdural | 2 (11.11 %) | 0 (0.00 %) |
| Hidrocefalia | 2 (11.11 %) | 1 (20.00%) |
| Hemiparesia | 0 (0 %) | 1 (20.00%) |
| No complicaciones | 13 (72.22 %) | 3 (60.00%) |
| TOTAL | 18 (100 %) | 5 (100 %) |

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

El presente trabajo está en consonancia con las recomendaciones de la OMS, acerca de la necesidad de evaluar la efectividad de la vacuna antineumocócica en los países que la introducen dentro de su esquema de vacunación, dada la variabilidad de genotipos del *Streptococcus pneumoniae*, así como la eficacia de la vacuna en distintas poblaciones.

La población con meningitis bacteriana por cultivo positivo (tabla 1) estuvo conformada en su mayoría por menores de 2 años, encontramos que en el periodo prevacunal fueron 27 (69.23 %) y en el periodo postvacunal 11 (91.67%). En el grupo con meningitis con aislamiento del neumococo (tabla 2) también en su mayoría fueron menores de 2 años, encontramos 10 (55.55 %) en el periodo prevacunal y en el periodo postvacunal 5 (100%). Al comparar con el trabajo realizado por Gustin García ⁽¹⁸⁾ se encontró que el 81% de los pacientes fueron menores de 24 meses de edad y el 67.4% menores de 12 meses, concuerda con los hallazgos de nuestra población donde se encontró una mayor incidencia en menores de 2 años. Esta mayor incidencia en este periodo de edad es debido, a que estos niños tienen un sistema inmunológico que aún no está del todo desarrollado, los niños al nacer solo están protegidos por una inmunidad pasiva que es dada por la madre mediante la lactancia materna, pero está va desapareciendo con el transcurso del tiempo llegando a proteger tan solo hasta cumplir entre 6 a 12 meses, entonces toma importancia la inmunidad activa que se adquiere cuando el sistema inmunológico del niño interactúa con los agentes infecciosos ^(1,6,22), está es una de las razones por la que los niños menores de 2 años presentan mayor incidencia de la enfermedad, ya que son más vulnerables que un niño mayor.

Al analizar la meningitis bacteriana confirmada por cultivo se encontró en el periodo prevacunal con respecto a las edades: 16 niños entre 0 a 6 meses, 9 entre 6 a 12 meses, 6 de 1 año a 3 años y 8 de 3 a 5 años, de estos niños los que se situaban entre las edades de 6 meses a 5 años sus cuadros de meningitis estuvieron causados por *Streptococcus pneumoniae* (18 casos) y *Haemophilus influenzae* b (14 casos). En el periodo de 0 a 6 meses también se encontró *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* b, pero dentro de este rango de edad en niños menores de 2 meses se hallaron cultivos de LCR con resultado de Enterobacter en 2 casos, Klebsiella en 2 casos y Escherichia coli en 3 casos. Estos resultados concuerdan con la bibliografía quienes refieren que en el periodo neonatal hay una mayor cantidad de casos de meningitis que en ninguna época de la

vida, siendo más frecuente en la primera semana de vida (1,13,18). Con respecto a los agentes etiológicos la literatura, señala que en la etapa neonatal los agentes frecuentemente responsables son: el estreptococo hemolítico del grupo B, E. coli y L. Monocytogenes, y en menor frecuencia bacilos gran negativos Klebsiella, Proteus Enterobacter, Pseudomona(13,18). Generalmente en los neonatos la bacterias ingresan por la nasofarínge donde atraviesan el epitelio de defensa ingresando al torrente sanguíneo donde generan una septicemia, y por vía hematogena ingresa al sistema nervioso donde causa una meningitis; se considera que en general 20 – 25 % de sepsis bacterianas producen meningitis bacteriana en esta etapa neonatal (13,18). Al analizar la meningitis bacteriana en el periodo postvacunal se encontró con respecto a las edades 5 niños entre 0 a 6 meses, 3 entre 6 a 12 meses y 4 de 1 año a 3 años; de estas meningitis bacterianas la mayoría fueron causadas por las bacterias *Streptococcus pneumoniae* (5 casos) y *Haemophilus influenzae b* (4 casos), pero también se aisló por cultivo en los neonatos de L. Monocytogenes 1 caso y E. Coli 2 casos, como se mencionó estos son agentes causantes de meningitis en neonatología (1,13,18).

En la población con meningitis bacteriana (tabla 1) se encontró mayor frecuencia de casos del sexo masculino, 25 (64.10%) en el periodo prevacunal y 7 (58.33%) en el periodo postvacunal. En los casos de meningitis neumocócica (tabla 2) encontramos que 11 (61.11 %) fueron varones en el periodo prevacunal y 3 (60.00%) en el periodo postvacunal, observamos que en las dos poblaciones es más prevalente la frecuencia de casos en el sexo masculino, al compararlo con el estudio Gustin Garcia (18) que también encontró mayor incidencia en el sexo masculino 84 casos (56%), en concordancia con la bibliografía (1, 6, 21).

En la tabla 3 y 4 en la frecuencia de meningitis bacteriana neumocócica vemos que la incidencia ha disminuido de aparecer 3.6 casos de meningitis neumocócica por año en el periodo prevacunal a 0.83 casos de meningitis neumocócica por año en el periodo postvacunal, esto es debido implementación de programas de vacunación nacional desde el 2009, que no solo ha disminuido la frecuencia de meningitis neumocócica en niños menores de 5 años, sino que también ha disminuido la frecuencia de neumonías causadas por neumococos en estos niños y en adultos mayores como reporta el Departamento de Epidemiología del MINSA (6). Está disminución en adultos mayores se atribuye al efecto rebaño, es decir que al tener menos pacientes que porten una agente infeccioso, tendremos menor posibilidad de contagiar al resto de la población (22).

Al observar el gráfico 3 observamos que con el pasar de los años la incidencia de meningitis bacteriana desde el 2004 al 2014 tuvo una tendencia a bajar, pero tuvo dos caídas drásticas entre

2004 al 2005 que fue de 5 casos y entre 2008 al 2009 que fue de 5 casos; en el primer caso la disminución es en los casos que no se cultivó neumococo, principalmente de *Haemophilus influenzae* b de 7 casos que se presentó en el 2004 a 3 casos en el 2005, esto es debido a la medida preventiva que el MINSA implementó en el año 2005 que fue la vacuna del *Haemophilus influenzae* b dentro del calendario de vacunación (mediante Resolución Ministerial No 307-2005/MINS), como medida para combatir las enfermedades invasivas causadas por esta bacteria, que incluyen la meningitis por *Haemophilus influenzae* b, esto explica esta disminución de casos en este periodo de tiempo; en el segundo caso lo atribuimos a la implementación de la vacuna antineumocócica, que fue implementada a nivel nacional también como medida preventiva en todo el Perú por Resolución Ministerial en el 2009 (N°457-2009/MINSA). (6,22) que ayudó a disminuir los casos causados por esta bacteria. Al ver la frecuencia de meningitis por neumococo en el gráfico 3 podemos decir que también tenemos una disminución lenta de la enfermedad, solo hay una disminución de la incidencia del periodo 2008 al 2009, como ya indicamos esto es debido a la implementación de la vacuna antineumocócica (6,22). El aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* en los diferentes años ha tenido una disminución, en el periodo prevacunal en el año 2004 (gráfico 3) de 5 casos, a final de este periodo se presentó 3 casos por año, pero al comenzar la vacunación se redujo a 1 caso por año hasta no presentarse casos en el 2012, al analizar esta evolución podemos afirmar que la disminución de la frecuencia de casos de meningitis bacteriana por neumococo nos resulta en 72.22 % comparándola con el trabajo realizado por Pírez M(27) que encontró una reducción de los casos en un 59 % podemos ver que si hay una reducción significativa en la aparición de casos, esto es atribuido a la vacunación antineumocócica implementada en el 2009 con la resolución ministerial N°457-2009/MINSA (6,22).

Los factores de riesgo (tabla 5) encontrados fueron: otitis y VIH. Se encontró una frecuencia de otitis media de 3 (17.24%) casos en el periodo prevacunal y 1 (20.00%) caso en el periodo postvacunal, la bibliografía nos dice que la meningitis neumocócica se asocia en un 50 % de los casos con el antecedente de sinusitis, otitis y neumonías, porque el neumococo coloniza la región nasofaríngea y la región bucofaríngea, de donde se puede diseminar hasta localizaciones alejadas mediante una transmisión por continuidad como es a los pulmones, los senos paranasales y a los oídos y de allí el neumococo puede llegar por continuidad a las meninges (21). Por último se encontró un caso serología positiva para VIH solo en el periodo postvacunal, esta infección puede causar una inmunosupresión y predisponiéndolo a enfermedades inmunoprevenibles entre ellas la infección por el neumococo (1,21).

En las complicaciones (tabla 6) encontradas en los niños se observó en el periodo prevacunal: 1 (5.56%) caso de sepsis, la infección en el niño de 4 meses empezó con una neumonía que luego por vía hematogena produjo una sepsis; él niño presentó una anemia de 9.5 mg/dl, y tuvo un tiempo de hospitalización de 45 días, al ver la relación de sepsis como causa de meningitis esto se ve más en la etapa neonatal, pero por otras bacterias (no por neumococo) como ya mencionamos (13,18), esto también se refleja en nuestro trabajo ya que solo encontramos una relación entre neumococo y sepsis. También se encontró 2 (11.11 %) casos de empiema subdural que se diagnosticó mediante ecografía transfontanelar; el empiema subdural es una complicación poco relacionada con meningitis bacteriana ya que esta colección de pus en el espacio subdural que ocurre luego de una semana de terminada una infección, generalmente se debe a sinusitis bacteriana y en menor medida a meningitis bacteriana; la colección subdural puede ser líquida o estar organizada y multilobulada(1,2,3), nuestros 2 casos se detectó esta complicación a las 2 semanas de su hospitalización, las cuales fueron líquidas y no requirieron tratamiento. Tenemos 2 (11.11 %) de estos niños desarrollaron una hidrocefalia a los cuales se le realizó una derivación ventrículo peritoneal, la hidrocefalia que es una complicación grave de la meningitis y es la acumulación de líquido dentro del cráneo, debido a un problema con el flujo de líquido cefalorraquídeo que rodea al cerebro, cuando existe una infección en las meninges esta causará un aumento de producción de LCR y al mismo tiempo una obstrucción del flujo de LCR, esto es más común en niños pequeños menores de 5 años (1,2,3).

En el periodo postvacunal con respecto a las complicaciones (tabla 6) podemos observar 2 (40.00 %) casos de edema cerebral, 1 (20.00%) de ellos realizó una hidrocefalia que también requirió una derivación ventrículo peritoneal y 1 (20.00%) caso de hemiparesia, las paresias son complicaciones graves, la hemiparesia, disfasia y hemianopsia, ocurren en el 15% de los enfermos con meningitis piógena, la disfunción de los nervios craneales afecta fundamentalmente al tercero, cuarto, sexto y séptimo pares craneales que suele aparece en el 10-20% de las meningitis bacterianas. La persistencia de signos de focalización cerebral sugiere la existencia de una arteritis cerebral, tromboflebitis de venas corticales o lesiones que ocupan espacio como el absceso cerebral (1,2,3).

Podemos notar que hay una disminución de la frecuencia de complicaciones en el periodo postvacunal, con respecto al periodo prevacunal, como ya indicamos en la revisión bibliográfica el neumococo, es una bacteria que deja más complicaciones que otras bacterias (1,21), por lo que

concluimos que ha habido una disminución de incidencia de las complicaciones de manera indirecta ya que no ha disminuido en porcentaje.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

PRIMERA: La vacunación antineumocócica conjugada a niños menores de 1 año iniciada en el 2009 resultó en la disminución en 72.22% en la frecuencia de casos de meningitis neumocócica confirmada por cultivo en el análisis del periodo 2004-2014 de niños hospitalizados en el Hospital Honorio Delgado Espinosa de Arequipa.

SEGUNDA: La frecuencia de meningitis bacteriana confirmada con cultivo en el periodo prevacunal fue de 39 casos y del periodo postvacunal fue de 12 casos.

TERCERA: La frecuencia de meningitis por neumococo en el periodo prevacunal fue de 18 (46.15 %) casos y del periodo postvacunal fue de 5 (41.67 %) casos.

CUARTA: Los factores riesgo asociados en los pacientes con meningitis neumocócica fueron en el periodo prevacunal: otitis media; las del periodo postvacunal fueron: otitis media y VIH.

QUINTA: Las complicaciones de los pacientes con meningitis neumocócica en el periodo prevacunal fueron: sepsis, empiema subdural, hidrocefalia; en el periodo postvacunal se encontró hemiparesia e hidrocefalia.

RECOMENDACIONES

PRIMERA: ampliar estudios que cumplan con las recomendaciones de la OMS, considerando casos sospechosos, probables y considerando el total de hospitalizados.

SEGUNDO: realizar este estudio con diferentes poblaciones que incluyan vacunados y no vacunados a partir del año 2009 (fecha de introducción de la vacuna antineumococo).

CAPÍTULO VII

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Charles G, Prober. Infecciones del sistema nervioso central Richard. En: E, Behrman, Robert M, Kliegman, Hal B, Jenson. Nelson Tratado de Pediatría, 19 edición, España: Elsever, 2012.p. 2512-2524.
2. Chavez S, Bueno, George H. McCracken, Jr. Bacterial, Meningitis in Children, Pediatric Clinics of North America. 2005;52 (1): 795–810.
3. Allan R. Tunkel, Barry J. Hartman, Sheldon L. Kaplan, Bruce A. Kaufman, Karen L. Roos, W. Michael Scheld and Richard J. Whitley. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 39; 2004: 1267-84.
4. Baquero, Artigao F, Hernández, Sampelayo T, Navarro ML. Meningitis bacteriana. *An Pediatr Contin.* 2007; 5(1): 22-9.
5. Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Meningitis. En: Gershon AA, Hotez PJ, Katz, eds. *Krugman's infectious diseases of children.* 11ª edición. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 373-90.
6. Ministerio de Salud. Vigilancia centinela de Neumonías y Meningitis Bacterianas. Organización Panamericana de la Salud. 2013: 1-28.
7. Saez, Llorens X, McCracken GH, J. Bacterial meningitis in children. *Lancet.* 2003; 361(9375): 2139-2148.
8. KwangSik K. Acute bacterial meningitis in infants and children. *The lancet infectious diseases.* 10; 2010: 32-42.
9. Hitoshi H, David K. Central Nervous System Infections: Meningitis and Brain Abscess. *Infectious Diseases Clinics of North America.* 2009; 23(1): 609–623.
10. Dean A, Seehusen, Mark M, Reeves, Demetri A. Fomin. Cerebrospinal Fluid Analysis. *American Family Physician.* 2003; 68: 1103 – 1108.
11. Quagliarello, Sheld V. Bacterial Meningitis Pathogenesis Pathophysiology and Progress *New England Journal of Medicine* 1992; 12: 327.
12. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae.* En *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica.* Mandell, Douglas y Bennett. Elsevier España SA, 6ª ed. Madrid, 2006.
13. Fernandez B. Meningitis Neonatal. *Asociación Española de Pediatría.* 2008;22: 207-218.
14. Schaad B. Diagnostico y tratamiento de las meningitis bacterianas. *Anales Nestlé.* 1997; 55: 115-123.
15. Gustin R. Meningitis Bacteriana en niños. *Paediatrica.* 2005; 7(1):12-17.

16. Bodensteiner J, Bale J. Neurologic Clinics Pediatric Neurology, North America. Vol 1. 2002; 1013 – 1038.
17. Kaplan S, Feigin R, Cherry J, Demmler G. Textbook of Pediatric Infectious Disease. 5 edition. Philadelphia; 2004.p. 443 -483.
18. Remington J, Klein J, Wilson C, Baker C. Textbook of Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 6edition. Philadelphia; 2006.p. 247 -283.
19. Tunkel A, Hartman B, Kaplan S, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. Clin Infect Dis. 2004; 39:1267-84.
20. Radetsky M. Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis: an analysis of causation and the implications of a delay in diagnosis. Pediatr Infect Dis J. 1992; 11: 694–698.
21. Rosenthal K. Streptococo. En: Murray P. Microbiología Médica. 6 edición. Barcelona. Elsevier. 2009.
22. Uchuya J. vacunación como mecanismo de contención y respuesta ante enfermedades inmunoprevenibles. MINSA- Dirección general de Epidemiología. Lima. 2010; 1-82.
23. Burgess M. Immunisation: a public health success. NSW Public Health Bull. 2003; 14: 1-5.
24. Santos J. Conceptos de vacunas: inmunogenicidad, eficacia, efectividad. Ciudad de México. 2012.
25. Desiree P. vacunas antineumococo disponibles: esquemas de vacunación y recomendaciones. Organización Panamericana de la Salud. 2007; 1-30.
26. Prevenar. Resumen del EPAR para el público general. European Medicines Agency. 2012:1-4.
27. Pírez M. Impacto de la vacunación anti-neumocócica en Uruguay. Rev Chil Infect. 2011; 28 (5): 488.
28. Sandoval P, Olavarría. Convulsiones y epilepsia en infecciones del sistema nervioso central, Universidad de Chile. 2001; 25: 1-6.
- 29. Ministerio de Salud. Vacunación nacional y en las Américas. MINSA. 2010, 1-6.**

ANEXOS

HISTORIAS CLÍNICAS

| | |
|---------|---------|
| 73156 | 1021869 |
| 1056883 | 1018509 |
| 1048976 | 1017885 |
| 1029360 | 1006612 |
| 1040060 | 997670 |
| 919011 | 983496 |
| 1015667 | 992944 |
| 1110772 | 959558 |
| 1088024 | 1321401 |
| 1078138 | 1034712 |
| 1029444 | 1318015 |
| 1139293 | 1151720 |
| 1218864 | 1151720 |
| 1144264 | 1177130 |
| 1153331 | 1144734 |
| 1206546 | 1049146 |
| 1234723 | 1280851 |
| 1241534 | 1171661 |
| 1330512 | 1325962 |
| 1351954 | 1322369 |
| 1320360 | 986920 |
| 1351219 | 1134107 |
| 972114 | |
| 971489 | |
| 1048476 | |
| 1056883 | |
| 1043494 | |
| 955995 | |
| 991182 | |