



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA
HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO**



PROYECTO TERMINAL

**“SEROTIPOS DE NEUMOCOCO POR PCR Y COMORBILIDADES
RELACIONADAS A ENFERMEDAD INVASIVA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON VACUNA 13 VALENTE”**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
MÉDICA**

QUE PRESENTA LA MÉDICO CIRUJANO

ELIA KAREN ERNESTINA LIMÓN OLVERA

**M.C. ESP. Y SUB ESP. CAROLINA DELGADO AMÉZQUITA
PROFESORA TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
MÉDICA**

**M.C. ESP. Y SUB. ESP. ROSALÍA JARILLO MENDIA
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
ASESORA CLÍNICA DEL PROYECTO TERMINAL**

**DRA. DPH ROSARIO BARRERA GALVEZ
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA**

**M.C.E. Y SUB ESP. MARIA TERESA SOSA LOZADA
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DE 2021



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**

HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO



PROYECTO TERMINAL

**“SEROTIPOS DE NEUMOCOCO POR PCR Y COMORBILIDADES
RELACIONADAS A ENFERMEDAD INVASIVA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON VACUNA 13 VALENTE”**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
MÉDICA**

QUE PRESENTA LA MÉDICO CIRUJANO

ELIA KAREN ERNESTINA LIMÓN OLVERA

**M.C. ESP. Y SUB ESP. CAROLINA DELGADO AMÉZQUITA
PROFESORA TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
MÉDICA**

**M.C. ESP. Y SUB. ESP. ROSALÍA JARILLO MENDIA
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
ASESORA CLÍNICA DEL PROYECTO TERMINAL**

**DRA. DPH ROSARIO BARRERA GALVEZ
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA**

**M.C.E. Y SUB ESP. MARIA TERESA SOSA LOZADA
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DE 2021

DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 77 DEL REGLAMENTO GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO VIGENTE, EL JURADO DE EXAMEN RECEPCIONAL DESIGNADO, AUTORIZA PARA SU IMPRESIÓN EL PROYECTO TERMINAL TITULADO:

“SEROTIPOS DE NEUMOCOCO POR PCR Y COMORBILIDADES RELACIONADAS A ENFERMEDAD INVASIVA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON VACUNA 13 VALENTE”

QUE, PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA, SUSTENTA LA MÉDICO CIRUJANO:

ELIA KAREN ERNESTINA LIMÓN OLVERA

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DE 2021

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. Y SUB. ESP. MARÍA TERESA SOSA
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA

DRA. DPH ROSARIO BARRERA GALVEZ
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA



POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. Y SUB ESP. MÓNICA LANGARICA BULOS
DIRECTORA DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. Y SUB ESP. FELIPE ARTEAGA GARCÍA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. Y SUB ESP. CAROLINA DELGADO AMÉZQUITA
PROFESORA TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA

M.C. ESP. Y SUB ESP. ROSALÍA JARILLO MENDIA
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
ASESORA CLÍNICA DEL PROYECTO TERMINAL



HNDIF-CEI-NÚM.OF.902/10/2021

Pachuca de Soto Hgo., a 14 de Octubre del 2021

M.C Elia Karen Ernestina Limón Olvera
Residente de Tercer Año de la Especialidad en Pediatría
PRESENTE

Asunto: Autorización de impresión de Tesis

Por medio del presente le informo a usted que, derivado de la revisión de su proyecto de investigación titulado: "SEROTIPOS DE NEUMOCÓCO POR PCR Y CORMOBILIDADES RELACIONADAS A ENFERMEDAD INVASIVA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON VACUNA 13 VALENTE" y con número de registro en el Hospital del Niño DIF Hidalgo correspondiente al trabajo de tesis del programa de Especialidad en Pediatría Médica de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, ha sido aprobada su impresión.

ATENTAMENTE


Dra. Mónica Langarica Bulos

Directora del Hospital del Niño DIF Hidalgo



C.c.p. Expediente


FAG/AB/AV/jvg*

1	Índice	
2	Agradecimientos	2
3	Resumen.....	4
4	Introducción	6
5	Antecedentes.....	7
6	Justificación	7
7	Planteamiento del Problema	8
8	Objetivos Generales y Específicos	9
9	Variables.....	10
10	Material y métodos. Población de estudio, muestra y técnica de muestreo ..	11
	<i>Tamaño de muestra.....</i>	<i>11</i>
	<i>Tiempo y lugar.....</i>	<i>11</i>
	<i>Criterios de inclusión</i>	<i>11</i>
	<i>Criterios de exclusión</i>	<i>11</i>
11	Marco Teórico	11
12	Diseño Metodológico.....	17
13	Análisis estadístico.....	17
14	Resultados	18
15	Discusión y Conclusiones	21
16	Bibliografía.....	21
17	Anexos.....	23

2 Agradecimientos

Primeramente, a Dios, por darme la oportunidad de vivir, por su presencia en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber permitido en mi camino a todas aquellas personas que han sido soporte y compañía en mi andar. Le ruego de todo corazón que los cuide y los acompañe siempre.

A mis padres Reyna y Francisco por ser mi motor, inspiración y sustento cada uno de mis días.

A mi pequeño y amado hijo Jair por darme tanta felicidad y regalarme la oportunidad de ser mamá.

A mis profesores y amigos de vida, por su tiempo, sus conocimientos, sus consejos y por su abrazo fraternal a través de estos años.

*Dedico un agradecimiento especial a mis profesoras de tesis:
Dra. Rosalía Jarillo Mendía y la Dra. Guadalupe Ramírez, por su colaboración, esfuerzo, disponibilidad y gran apoyo para que este trabajo pudiera llevarse a cabo.*

De las cosas maravillosas que en la vida he aprendido y que Dios me ha enseñado con mucho amor son: a esforzarme y no rendirme pese a los gigantes, darle revancha a las situaciones que valen la pena enfrentar y soltar lo que te hunde y no te deja crecer.

*Seamos como niños que sonríen con cada amanecer, se sorprenden con las cosas simples, aman sin condiciones, olvidan rencores, toman tu mano con la plena confianza de que todo va a estar bien, pero sobre todo viven cada momento y abrazan la vida como única, pues es eso lo que nos hace **PEDIATRAS.***

E.K.E.L.O.

*Mira que te mando que te esfuerces y seas valiente; no temas ni desmayes, porque
Jehová tu Dios estará contigo en dondequiera que vayas.*
Josué 1:9

3 Resumen

Antecedentes: La introducción de las vacunas neumocócicas ha demostrado ser un avance significativo en el tratamiento y la prevención de un proceso de enfermedad generalizado y a veces mortal. Estas vacunas han disminuido de manera impresionante las enfermedades neumocócicas invasivas en los niños, además de ejercer un efecto de manada contra las enfermedades neumocócicas invasivas en la edad adulta. Lamentablemente, se han observado reemplazos de serotipos neumocócicos incluidos en la vacuna a serotipos no incluidos en la vacuna, los cuales fueron aislados en niños y adultos con enfermedad neumocócica invasiva. **Objetivo:** Determinar por PCR los serotipos de neumococo y comorbilidades relacionados a enfermedad invasiva en pacientes pediátricos con vacuna 13 Valente. **Material y métodos:** Se realizó un análisis observacional, cuantitativo, transversal, retrospectivo y comparativo con información contenida en los expedientes de pacientes de edades entre 2 a 18 años con diagnóstico de enfermedad neumocócica invasiva como meningitis y neumonía, con esquema de Nacional de vacunación contra neumococo (2+1) en el periodo 2015-2021 del Hospital del Niño DIF, Hidalgo. **Resultados:** En el análisis de 80 pacientes con enfermedades invasivas los serotipos fueron encontrados fueron: 19 A en 67 pacientes que corresponden al 83.7%, serotipo 19 F en 11 pacientes (13.7%), serotipo 3 en 1 paciente que corresponde al 1.2% y 6C en un paciente representando el 1.2%. Dentro de las enfermedades invasivas encontradas en nuestros pacientes fueron: Neumonías en 77 pacientes de los cuales el serotipo 19 A se presentó en 66 pacientes que corresponde al 85.5%, 19 F en 10 pacientes (12.9%) y uno con serotipo 3 y 3 pacientes presentaron meningitis 1 por serotipo 19 A otro por 19 F y uno más con serotipo 6 C. De los serotipos previamente descritos solo el serotipo 6C está fuera de la cobertura de la vacuna neumocócica 13 valente. **Conclusiones:** En nuestro estudio concluimos que el serotipo más frecuentemente aislado en pacientes con enfermedad invasiva fue el 19 A, sin embargo, solo el serotipo 6 C no está incluido en la vacuna 13 valente. Todos nuestros pacientes tenían esquema completo (2+1) de acuerdo con el que esta aceptado por el Consejo Nacional de Vacunación (CONAVA). La edad de presentación más frecuente de la enfermedad invasiva por neumococo fue a los 2 años sin embargo cabe hacer notar que el mayor porcentaje se presentó entre 2 y 5 años por lo cual podría beneficiarse a la población pediátrica con una dosis de refuerzo a los 2 años con la vacuna 23 valente y así optimizar la protección contra la enfermedad neumocócica durante la primera infancia y mejorar la persistencia de los anticuerpos y los efectos protectores indirecto

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, enfermedad neumocócica invasiva, meningitis, neumonía, vacuna conjugada y no conjugada.

Abstract

Background: The introduction of pneumococcal vaccines has been shown to be a significant advance in the treatment and prevention of a widespread and sometimes fatal disease process. These vaccines have dramatically decreased invasive pneumococcal diseases in children, as well as having a herd effect against invasive pneumococcal diseases in adulthood. Unfortunately, replacements from vaccinated pneumococcal serotypes to non-vaccinated serotypes have been observed, which were isolated in children and adults with invasive pneumococcal disease. **Objective:** To determine by PCR the pneumococcal serotypes and comorbidities related to invasive disease in pediatric patients with immunization with 13 Valente vaccine. **Material and methods:** An observational, quantitative, cross-sectional, retrospective, and comparative analysis was carried out with information contained in the records of patients aged 2 to 18 years with a diagnosis of invasive pneumococcal disease such as meningitis and pneumonia, with the National pneumococcal vaccination scheme (2+ 1) in the period 2015-2021 of the Hospital del Niño DIF, Hidalgo. **Results:** In the analysis of 80 patients with invasive diseases, the serotypes were found: 19 A in 67 patients corresponding to 83.7%, serotype 19 F in 11 patients (13.7%), serotype 3 in 1 patient corresponding to 1.2% and 6C in a patient representing 1.2%. Among the invasive diseases found in our patients were: Pneumonia in 77 patients of which serotype 19 A appeared in 66 patients corresponding to 85.5%, 19 F in 10 patients (12.9%) and one with serotype 3 and 3 patients presented meningitis 1 due to serotype 19, to another due to 19 F and one more with serotype 6 C. Of the serotypes previously described, only serotype 6C is outside the coverage of the 13-valent pneumococcal vaccine. **Conclusions:** In our study, we concluded that the serotype most frequently isolated in patients with invasive disease was 19A, however, only serotype 6C is not included in the 13-valent vaccine. All our patients had a complete scheme (2 + 1) according to the one accepted by the National Vaccination Council (CONAVA). The most frequent age of presentation of invasive pneumococcal disease was 2 years, however, it should be noted that the highest percentage occurred between 2 and 5 years, which could benefit the pediatric population with a booster dose at 2 years with the 23-valent vaccine and thus optimize protection against pneumococcal disease during early childhood and improve antibody persistence and indirect protective effects.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, invasive pneumococcal disease, meningitis, pneumonia, conjugate, and unconjugated vaccine.

4 Introducción

La enfermedad neumocócica es una causa común de morbilidad y mortalidad en la población pediátrica. Las infecciones neumocócicas representan un importante número en cuanto a enfermedades bacterianas tales como neumonía, meningitis y otitis media aguda graves en la infancia y la niñez temprana. El *Streptococcus pneumoniae* es el agente causal en un gran porcentaje de estas infecciones, aunque también pueden intervenir otros microorganismos. La enfermedad invasiva por neumococo afecta principalmente a las edades extremas de la vida, a las personas con patología esplénica y a las que tienen deficiencias inmunitarias.¹

La Organización Mundial de la Salud estima que a nivel mundial más de 500.000 niños mueren cada año por este patógeno. Las vacunas ofrecen la mejor protección contra las infecciones por *S. pneumoniae*. Las vacunas conjugadas de polisacáridos actuales han sido muy eficaces para reducir las tasas de enfermedad neumocócica invasiva causada por cepas de tipo vacunal. Sin embargo, la eficacia de estas vacunas se ha visto algo disminuida por el número creciente de casos de enfermedad invasiva causada por cepas de tipo no vacunal, un fenómeno conocido como reemplazo de serotipo. Dado que, actualmente hay al menos 98 serotipos conocidos de *S. pneumoniae*, puede resultar complicado y costoso agregar más serotipos a la vacuna 13-valente actual, para evitar el efecto del reemplazo de serotipos. La reciente aparición de cepas resistentes a los fármacos ha proporcionado un fuerte incentivo para prevenir las infecciones neumocócicas mediante la vacunación.²

Es por ello por lo que es de nuestro interés llevar a cabo un estudio que nos pueda proporcionar datos específicos acerca de que serotipos han presentado los pacientes con diagnóstico positivos para neumonía, meningitis y otitis media aguda que previamente han sido expuestos a la vacunación, mismo interés que radica en valorar la efectividad de la vacuna actualmente empleada y determinar qué relación existe entre la expresión de la enfermedad y los pacientes previamente expuestos a dicho inóculo.

Se ha documentado que el estar vacunado con la 13 valente, no garantiza inmunidad a todos los serotipos cubiertos por la vacuna. Identificar los serotipos que no estén incluidos en la vacuna y determinar en qué grupos de riesgo se puede aplicar de rutina la vacuna de neumococo 23 valente, podría ayudarnos a disminuir el riesgo de padecer la enfermedad por neumococo y sus graves complicaciones, ya que no está incluida en el esquema nacional actual ni en el esquema universal, habitualmente solo se aplica a pacientes que presentan factores de riesgo tales como inmunodepresión (infección por VIH, cáncer o insuficiencia renal), asplenia, fistulas del LCR o implantes cocleares, prematurez, etc.).

5 Antecedentes

La introducción de las vacunas neumocócicas ha demostrado ser un avance significativo en el tratamiento y la prevención de un proceso de enfermedad generalizado y, a veces, mortal. De acuerdo con estudios realizados a nivel mundial, solo por citar algunos: En Japón, la vacuna conjugada 7-valente (PCV7) fue introducida para su uso en niños menores de 5 años en noviembre de 2010 por el Fondo Provisional para la Promoción Urgente de la Vacunación. La tasa de inoculación de PCV7 superó el 90%, 2 años después en todo Japón, y la PCV7 se incorporó al calendario de Vacunación en abril. Casi de inmediato, en noviembre del mismo año, PCV7 fue reemplazado por la vacuna conjugada 13-valente (PCV13). Estos PCV han disminuido de manera impresionante las enfermedades neumocócicas invasivas en los niños, además de ejercer un efecto de manada contra las enfermedades neumocócicas invasivas en la edad adulta. Lamentablemente, se han observado reemplazos de serotipos neumocócicos incluidos en la vacuna a serotipos no incluidos en la vacuna en aislamientos de niños y adultos con enfermedad neumocócica invasiva, como ha ocurrido en otros países.³

En un estudio realizado en Perú, en julio de 2009, se introdujo la vacuna neumocócica conjugada 7 valente (PCV-7, en inglés: pneumococcal conjugate vaccine) en el esquema nacional de vacunación. Posteriormente, en el 2012 se introdujo la vacuna 10 valente y en el 2015, la vacuna 13 valente (PCV-13). La PCV-7 incluía los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F; la PCV-10 incluye los serotipos de la PCV-7 más los serotipos 1, 5 y 7F; la PCV-13 incluye los de la PCV-10 más los serotipos 3, 6A, y 19A. Las coberturas vacunales no fueron muy altas en el primer año de la introducción de la vacuna. En el 2009 se consiguió una cobertura de sólo 39,9% en Lima y de 37,9% a nivel nacional.⁴

La tipificación de serotipos es esencial para una vigilancia epidemiológica precisa en el contexto de la introducción de la vacuna.⁵

6 Justificación

La incidencia de enfermedades invasivas por neumococo en México para el año 2017 fue estimada por la DGEPI (Dirección General Adjunta de Epidemiología, de la Secretaría de Salud) en 773.80 por cada 100,000 habitantes menores de un año, y en niños de uno a cuatro años, 256.22 por cada 100,000 habitantes. De acuerdo con aislamientos microbiológicos en México, en el año 2016, el GIVEBPVac (Grupo interinstitucional para la vigilancia de enfermedades bacterianas prevenibles por vacunación) obtuvo 166 aislamientos de neumococo en todas las edades, mostrando predominio en niños menores de cinco años (39.8%). De esta población menor de cinco años, el 17.4% correspondió a enfermedad neumocócica invasiva y el 22.4% a enfermedades no invasivas.⁶

El interés práctico de determinar el serotipo de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas en las muestras clínicas de los pacientes que han desarrollado enfermedades invasivas (neumonía, meningitis) por neumococo, radica en valorar la efectividad de la vacuna actualmente empleada y determinar qué relación existe entre la expresión de la enfermedad y los pacientes previamente expuestos a la vacuna.

Se ha documentado que el estar vacunado con la 13 valente, no garantiza inmunidad a todos los serotipos cubiertos por la vacuna, identificar serotipos que no estén incluidos en la vacuna y determinar en qué grupos de riesgo se debería aplicar la vacuna de neumococo 23 valente, podría ayudarnos a disminuir el riesgo de padecer enfermedad invasiva por neumococo.

A corto y mediano plazo se intenta poder incluir la vacuna 23 valente en pacientes mayores de 2 años y menores de 18 años del hospital del Niño DIF Hidalgo en el sistema de vacunación de rutina para pacientes con factores de riesgo y/o comorbilidades. Si es que los serotipos encontrados en estas patologías son los que cubre la vacuna 13 valente y poder reducir los casos de enfermedades invasivas asociados a neumococo en el Hospital del Niño DIF Hidalgo, ya que se estaría dando cobertura amplia para los serotipos más frecuentes en la población pediátrica del Hospital del niño DIF Hidalgo, los cuales se determinarán en este estudio.

7 Planteamiento del Problema

Hasta ahora, en el Hospital del Niño DIF Hidalgo no se han realizado estudios para determinar los serotipos y las comorbilidades asociadas que ocasionan estas enfermedades invasivas en los niños o si estos serotipos se incluyen en la vacuna 13 valente vigente en nuestro esquema nacional contra neumococo (2+1). El conocer los serotipos, su frecuencia y las comorbilidades asociadas en los pacientes que presentan neumonía y meningitis por neumococo, previamente inmunizados, proporcionará una herramienta clave para la obtención de información sobre los serotipos más frecuentes en nuestro medio y el papel que juega la vacuna 13 Valente en la población pediátrica estudiada, con el fin de determinar la necesidad de aplicación adicional de vacuna 23 valente o si se podrán requerir modificaciones en el esquema de vacunación actual. Por tanto, surge la pregunta de investigación:

¿Cuáles son los serotipos de neumococo por PCR y las comorbilidades relacionadas a enfermedad invasiva en pacientes pediátricos con inmunización con vacuna 13 valente?

8 Objetivos Generales y Específicos

Objetivo General:

Determinar por PCR los serotipos de neumococo y comorbilidades relacionados a enfermedad invasiva en pacientes pediátricos con inmunización con vacuna 13 Valente.

Objetivos específicos:

Determinar que serotipos de neumococo se relacionan a enfermedad invasiva.

Determinar comorbilidades en los pacientes pediátricos inmunizados con vacuna 13 valente.

Determinar cuáles son las enfermedades invasivas que se presentan en pacientes pediátricos inmunizados con 13 valente.

Determinar género y edades más frecuentes en pacientes que presentaron enfermedad invasiva por neumococo.

Hipótesis

Los estudios descriptivos no contienen hipótesis.

9 Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL	TIPO	UNIDAD DE MEDIDA O CLASIFICACIÓN
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo ²⁰	Cuantitativa	1 0-5 años 2 5-10 años 3 10-15 años 4 15-18 años
Género	Genotipo que identifica a una persona si es hombre o mujer. ²⁰	Cualitativa	1 femenino 2 masculino
Enfermedad invasiva	Diseminación por vía hematógena de una enfermedad. ⁷	Cualitativa	Presente Ausente
Inmunización contra Neumococo 13 valente	Esquema de Nacional de vacunación completo en México (2+1) se aplican tres dosis: a los 2, 4 y 12 meses de edad. ¹³	Nominal Cualitativo	Completo Incompleto
Comorbilidades	Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas. ²⁰	Cualitativo	Presente Ausente
Cultivo bacteriano	A través de cultivos específicos de acuerdo con la patología. ¹⁹	Cualitativo	1Positivo 2Negativo
Serotipo por PCR	Técnicas basadas en la amplificación de ADN. ¹⁹	Cualitativa	>0.35 <0.35

10 Material y métodos. Población de estudio, muestra y técnica de muestreo

Tamaño de muestra

El cálculo del tamaño de la muestra fue por conveniencia. Por ser un estudio inicial y por las características de la población.

Tiempo y lugar

Revisión de expedientes de pacientes que estuvieron hospitalizados con diagnóstico de enfermedad invasiva por neumococo en el periodo 2015-2021 en el Hospital del Niño DIF Hidalgo.

Criterios de inclusión

- Ambos sexos.
- Edad de 2 a 18 años
- Inmunización completa contra neumococo esquema 2+1
- Pacientes con comorbilidad para enfermedad sistémica por neumococo
- Expedientes completos
- Pacientes adscritos al hospital del niño DIF

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 2 años
- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes sin inmunización contra neumococo o esquema incompleto.
- Pacientes sin para enfermedad sistémica por neumococo
- Pacientes sin Expedientes completos
- Pacientes No adscritos al hospital del niño DIF

11 Marco Teórico

La neumonía es una enfermedad del aparato respiratorio que consiste en la inflamación de los espacios alveolares en los pulmones. Existen diversos tipos de neumonía según su etiología en el caso de la neumonía neumocócica, esta se caracteriza por una presentación clínica aguda en un paciente que se queja de fiebre,

escalofríos, tos productiva de esputo, disnea y dolor torácico pleurítico. La enfermedad puede progresar y producir cambios en el estado mental, shock e insuficiencia respiratorias. Las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*, conocidas como enfermedad neumocócica, son un conjunto de procesos infecciosos que habitualmente se agrupan en dos categorías: enfermedad invasiva y no invasiva. Las formas no invasivas de la enfermedad se desarrollan a partir de reservorios del microorganismo localizados en la nasofaringe, dando lugar a sinusitis, otitis media y neumonía, siendo esta última la manifestación clínica más frecuente de la enfermedad neumocócica, la cual en algunos casos puede acompañarse de bacteriemia. La diseminación hematogena del microorganismo desde el tracto respiratorio da lugar a las distintas formas clínicas de la enfermedad invasiva como la sepsis, meningitis, endocarditis, artritis séptica, peritonitis, etc. Como se muestra en la tabla 1.¹

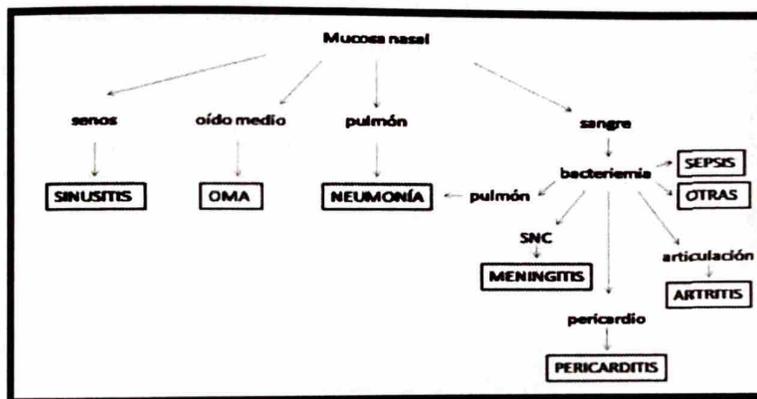


Tabla 1. Formas clínicas de la infección neumocócica.

Aspectos microbiológicos

Streptococcus pneumoniae o neumococo, es un coco Gram positivo, alfa hemolítico, encapsulado y dispuesto habitualmente en forma de parejas (diplococos) o cadenas cortas. Las células tienen un diámetro de 0,5 a 1,2 μm , con forma ovalada. Las células más viejas se decoloran fácilmente y pueden teñirse como gramnegativas. La morfología de las colonias es variable. Las colonias de las cepas capsuladas suelen ser grandes (1 a 3 mm de diámetro en agar sangre y más pequeñas en agar chocolate), redondas y mucoides; las colonias de las cepas no capsuladas son más pequeñas y aplanadas. Todas las colonias experimentan un proceso de autólisis con el paso del 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 la hemoglobina y genera un producto verde. Este microorganismo forma parte del microbiota presente

en la mucosa nasal y faríngea y posee como reservorio natural la nasofaringe posterior.²

La introducción de las vacunas antineumocócicas y la consecuente erradicación de los serotipos vacunales de la nasofaringe han facilitado la colonización de este nicho ecológico por parte de otros serotipos no vacunales y un incremento significativo de la colonización por otros microorganismos como *Haemophilus influenzae*. La colonización por *Streptococcus pneumoniae* es más frecuente en niños menores de 5 años y personas mayores de 65 años. La transmisión entre individuos sanos se produce por vía aérea mediante la inhalación de gotas de secreciones respiratorias de pacientes colonizados.³

Streptococcus pneumoniae dispone de varios factores de virulencia que le permiten evadir la respuesta inmune del hospedador y le facilitan la colonización del epitelio respiratorio y la invasión tisular. La cápsula polisacarídica es el factor de virulencia más importante de *S. pneumoniae* y, en función de sus características inmunoquímicas, se ha podido documentar en la actualidad la existencia de 95 serotipos. La cápsula permite la adhesión y colonización asintomática del epitelio respiratorio y además evita la acción del complemento y de las células fagocíticas durante la infección activa. Se han identificado diferencias significativas en cuanto a capacidad invasora, virulencia y resistencia a antibióticos en función del serotipo capsular. Esto es de especial relevancia en estos momentos, debido a los cambios seroepidemiológicos producidos por la introducción de las vacunas conjugadas antineumocócicas.⁴

La colonización de la nasofaringe también es una fuente de transmisión del neumococo a otros individuos. La producción de biopelículas por *Streptococcus pneumoniae* se ha implicado en la patogenia de la otitis media, principalmente en casos crónicos y recurrentes.⁵

Uno de los principales factores que determinan el tipo de relación hospedador-patógeno es el serotipo capsular de modo que los neumococos de los serotipos 3, 6B y 19F son los más virulentos en adultos, mientras que los de los serotipos 1, 4, 5, 6A, 6B, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F afectan principalmente a niños. Además, como ya se ha comentado anteriormente en esta Memoria, existen otros factores del hospedador que también influyen en la interrelación con el patógeno, tales como la edad (mayor incidencia de enfermedad neumocócica en niños menores de 5 años y adultos mayores de 65) y el estado inmunológico (las personas inmunodeprimidas son más susceptibles a desarrollar ENI). La posible invasión previa del sistema respiratorio por otros agentes patógenos, como el virus de la gripe que potencia la capacidad de neumococo para colonizar, desarrollar la enfermedad o ambas o diversos factores genéticos, también aumentan la susceptibilidad del hospedador a sufrir una infección neumocócica. En el proceso de patogénesis neumocócica se pueden distinguir principalmente tres etapas: adhesión/colonización, invasión, e inflamación y choque.⁶

La colonización asintomática del tracto respiratorio superior por *S. pneumoniae* precede, casi de forma invariable, tanto a la enfermedad localizada como a la

enfermedad invasiva, el estado de portador es el principal factor de transmisión horizontal de la enfermedad neumocócica. En la población adulta, los anticuerpos serotipo-específicos se producen después de la adquisición de *S. pneumoniae* y, aunque la bacteria suele ser eliminada al cabo de unas semanas, la colonización puede durar incluso más de un año, en algunos casos. Este estado de portación es más prevalente en la población infantil, con más del 50% de los niños menores de 5 años colonizados como consecuencia, probablemente, de la inmadurez de su sistema inmune y del alto grado de contacto entre individuos, como sucede en las guarderías.^{6,7}

Prevención

Los primeros esfuerzos llevados a cabo para prevenir la enfermedad invasiva mediante la utilización de vacunas eficaces fueron llevados a cabo a comienzos del pasado siglo, primero con trabajadores de las minas de oro en Sudáfrica y, poco más tarde, con militares en EE. UU. Sin embargo, estos primeros ensayos, que utilizaban mezclas de neumococos muertos por calor, tuvieron un éxito limitado porque, en aquellos tiempos, se desconocía la enorme variabilidad serológica de neumococo. La posibilidad de desarrollar vacunas compuestas por polisacáridos capsulares purificados se planteó sobre bases más sólidas de manera casi simultánea a los estudios antes mencionados basándose, principalmente, en los hallazgos de Avery y colaboradores en Nueva York. Estos investigadores fueron los primeros en aislar e identificar la cápsula de neumococo como una sustancia de naturaleza polisacárida que cubría la superficie de la bacteria.⁷

Vacunas disponibles actualmente ante *Streptococcus pneumoniae*

Se dispone de dos tipos de vacunas, las conjugadas y las polisacáridas simples, en función de su conjugación o no con proteínas transportadoras.⁸

Vacuna 13 valente

Para paliar la limitación que afecta a las vacunas de polisacáridos puros que solo ocasionan una respuesta T-independiente y por tanto una baja respuesta que no induce memoria inmunológica, se crearon las vacunas conjugadas. Al añadir una proteína al polisacárido, se consigue convertir la respuesta en T-dependiente, lo que produce una respuesta inmunológica más intensa, de mayor duración y susceptible de producir memoria inmunológica. El 24 de febrero de 2010, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos de América, autorizó una vacuna conjugada antineumocócica 13-valente (PCV13) para niños de 2 meses a 5 años. La vacuna neumocócica conjugada 13 valente (VNC13), tiene 13 serotipos de polisacáridos capsulares conjugados con una proteína transportadora, lo que la convierte en una vacuna T-dependiente. Proporciona una respuesta de anticuerpos más potente que la VNP23 para algunos serotipos. Puede emplearse en cualquier edad (a partir de las 6 semanas de vida) y genera memoria

inmunitaria. En 2012, tras los buenos resultados observados en niños, fue aceptada la indicación para su posible uso en adultos. Como desventaja, la VNC13 es considerablemente más cara que la VNP23 y tiene una menor cobertura de serotipos (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F) (10). La eficacia de los nuevos serotipos en la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente (VNC13) contra la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) se basó en un correlato putativo de protección.⁹

La vacuna neumocócica polisacárida 23 valente (VNP23)

Contiene polisacáridos capsulares purificados de los 23 serotipos que se aíslan con mayor frecuencia en infecciones invasivas en adultos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F. La VNP23 provoca una respuesta inmune humoral tipo T-independiente, en la que no se generan células de memoria y no hay efecto booster tras la revacunación.¹⁰

Las vacunas con antígenos polisacáridos puros no estimulan el sistema inmune tan ampliamente como los antígenos proteicos por lo que la duración de la respuesta es de duración limitada y muy pobre en menores de 2 años. Más del 80% de los adultos sanos desarrollan anticuerpos frente a los antígenos contenidos en la vacuna y persisten al menos durante 5 años, aunque descienden más rápidamente en individuos con ciertas enfermedades subyacentes. En cambio, la respuesta en los menores de 2 años es pobre por lo que resulta ineficaz, no estando indicada en dicha edad. Tampoco protege para la infección asintomática (estado de portador) o en pacientes que cuenten con factores de riesgo tales como inmunodepresión (infección por VIH, cáncer o insuficiencia renal), asplenia, fístulas del LCR o implantes cocleares, prematurez, entre otros.¹¹

Como ventajas, destacan su relativo bajo costo y el alto número de serotipos incluidos. Como principales limitaciones, destacan su escasa inmunogenicidad en niños y en pacientes inmunocomprometidos, no generando memoria inmunitaria. Además, se ha observado que los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo, por lo que puede ser necesaria la revacunación a los 5-10 años, lo cual provoca un cierto fenómeno de tolerancia inmunitaria y, finalmente, no actúa frente a la colonización nasofaríngea.^{11,12}

Para 2016, según el reporte del Grupo Interinstitucional para la Vigilancia de Enfermedades Bacterianas Prevenibles por Vacunación (GIVEBPVac) en México, el neumococo serotipo 19A continuaba siendo el principal en aislamientos de secreción bronquial encontrada en las vacunas 13 y 23 valente.¹²

Mecanismo de acción

Ambas vacunas promueven la inmunización activa contra los serotipos del conjugado y los polisacáridos capsulares contenidos en la formulación de la vacuna. La inmunidad se desarrolla aproximadamente de 2 a 3 semanas después de la vacunación y dura cinco años. En niños y ancianos, es posible que sea necesario volver a inmunizar antes.¹³

PCV13

PCV 13 inmuniza activamente contra la enfermedad invasiva causada por los serotipos capsulares 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*. Todos los serotipos se conjugan individualmente a una proteína CRM197.

PPSV 23

PPSV 23 contiene 23 tipos de polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* que representan al menos 85% a 90% de los aislados de enfermedad neumocócica en los Estados Unidos. Ha demostrado una eficacia del 50% al 80% en la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva en adultos.

Serotipos de *S. pneumoniae*: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F y 33F.^{13,14}

Al nacer	BCG; Dosis: 0.1mL. Vía: Intradermica. Sitio de aplicación: Región deltoidea del brazo derecho.	Hepatitis B; Nacimiento (<12 h) o antes del egreso hospitalario, máximo 7 días después del nacimiento. Dosis: 10µg/0.5mL. Vía: Intramuscular. Sitio de aplicación: Tercio externo de la cara anterolateral externa del muslo izquierdo.		
2 meses	Pentavalente acelular; Dosis: 0.5mL. Vía: Intramuscular. Sitio de aplicación: tercio medio de la cara anterolateral externa del muslo derecho.	Hepatitis B	Rotavirus Dosis: 2mL Vía: oral.*	Neumococo conjugada; Dosis: 0.5mL. Vía: Intramuscular. Sitio de aplicación: tercio medio de la cara anterolateral externa del muslo derecho.
4 meses	Pentavalente acelular		Rotavirus	Neumococo conjugada
6 meses	Pentavalente acelular	Hepatitis B	Rotavirus	Influenza; Dosis: 0.25mL Vía: Intramuscular. Sitio de aplicación: cara anterolateral del músculo vasto del muslo izquierdo.
7 meses	Influenza segunda dosis			
12 meses	SRP; Dosis: 0.5 mL. Vía: subcutanea. Sitio de aplicación: Región deltoidea o tricipital del brazo izquierdo.	Neumococo conjugada		
18 meses	Pentavalente acelular Sitio de aplicación: en la región deltoidea del brazo derecho.			
24 meses (2 años)	Influenza refuerzo anual; Dosis: 0.5mL. Vía: Intramuscular. Sitio de aplicación: Musculo deltoideos izquierdo.			
(3 años)	Influenza refuerzo anual			
48 meses (4 años)	DPT (refuerzo); Dosis: 0.5mL. Vía: Intramuscular. Sitio de aplicación: Región deltoidea o tricipital del brazo izquierdo.	Influenza refuerzo anual		
59 meses (5 años)	Influenza refuerzo anual (octubre- marzo) VOP (polio oral) de los 6 a los 59 meses en a 1ª y 2ª Semanas Nacionales de Salud**; Dosis: 2 gotas = 0.1mL. Vía: oral			
(6 años)	SRP (refuerzo)			

Esquema Nacional de vacunación en México para niños menores de 10 años.

Actualmente se cuenta con los siguientes biológicos disponibles para la aplicación de la vacuna de Neumococo en México:

Pneumo 23® (Sanofi Pasteur) Composición: Cada dosis vacunante (0,5 ml) contiene: polisacáridos purificados de *Streptococcus pneumoniae*. Envase conteniendo 1 jeringa prellenada monodosis por 0,5 ml de vacuna.

Prevenar 13® (Pfizer) Composición: Cada dosis de 0,5 ml está formulada para contener: 2,2 µg de sacáridos de neumococos. Jeringa prellenada con 0,5 ml.¹⁴

Forma de administración

Ambos tipos de vacunas se deben administrar por vía intramuscular. Las zonas de elección para la administración son el tercio medio del vasto externo del muslo en niños/as pequeños/as o el músculo deltoides en los demás casos.¹⁵

PCV13 y PPSV23 juntos

Si bien se ha demostrado que ambos tipos de vacunas estimulan los anticuerpos de larga duración en adultos inmunodeprimidos, se ha demostrado que las vacunas conjugadas brindan algunos beneficios adicionales. Los beneficios de la vacuna conjugada de polisacáridos sobre la vacuna de polisacáridos tradicional incluyen que las vacunas conjugadas estimulan la producción de estos anticuerpos en bebés y niños pequeños, a diferencia de solo los adultos sanos, como se ve con las vacunas de polisacáridos. Las vacunas conjugadas también han demostrado estimular la inmunidad de la mucosa, lo que disminuye la colonización, además de proporcionar inmunidad colectiva y preparar al paciente inmunológicamente para una respuesta mejorada del huésped, a diferencia de las vacunas de polisacáridos tradicionales.¹⁶

Efectos adversos

Las reacciones adversas más frecuentes son locales. Para la VNP23: dolor, inflamación, eritema, fiebre. Estas reacciones son más frecuentes después de la segunda dosis. Las reacciones sistémicas son raras. En el caso de la VNC13 las reacciones locales en el niño suelen ser más comunes después de la dosis de refuerzo y pueden incluir también disminución del apetito, irritabilidad y trastornos del sueño. En adultos sometidos a una pauta secuencial VNC13 + VNP23 son frecuentes las reacciones locales tras la administración de la VNC23, aunque de escasa trascendencia.^{16,17}

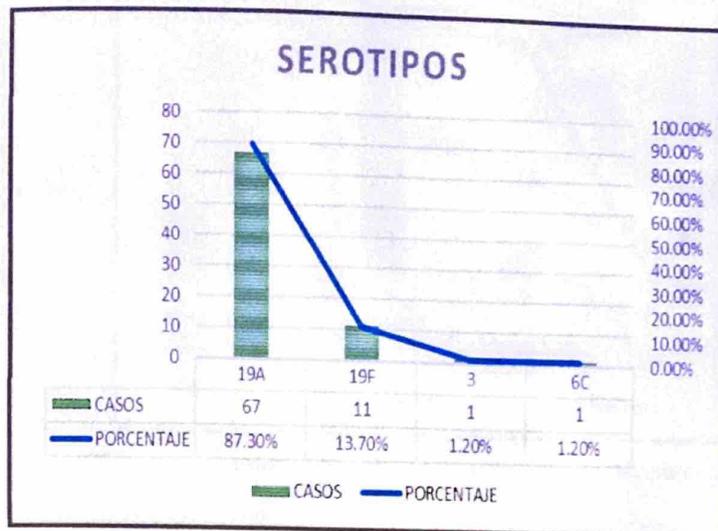
12 Diseño Metodológico

Estudio descriptivo retrospectivo

13 Análisis estadístico

Estadística descriptiva, Las variables cualitativas se presentan como frecuencias o porcentajes y se utilizó una Chi cuadrada o una prueba exacta de Fisher, todos los análisis y los gráficos se realizaron utilizando Excel 2016. Para el análisis comparativo, los datos son presentados como número de casos y porcentajes. El análisis realizó en Microsoft Excel 2016.

14 Resultados

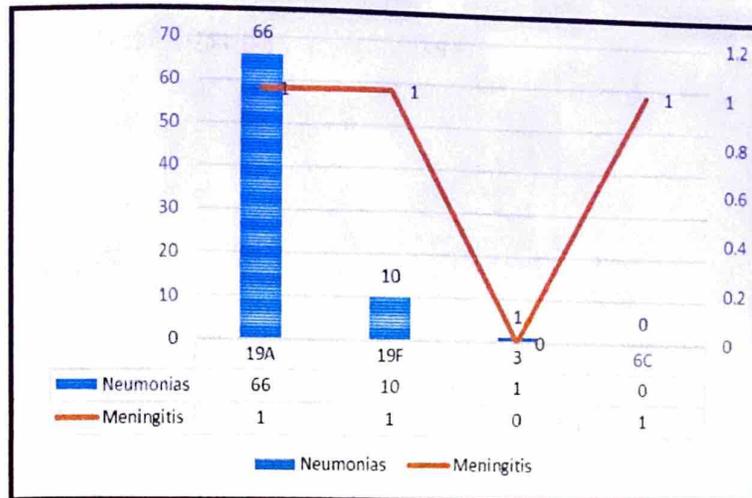


Gráfica 1. Serotipos más frecuentes encontrados.

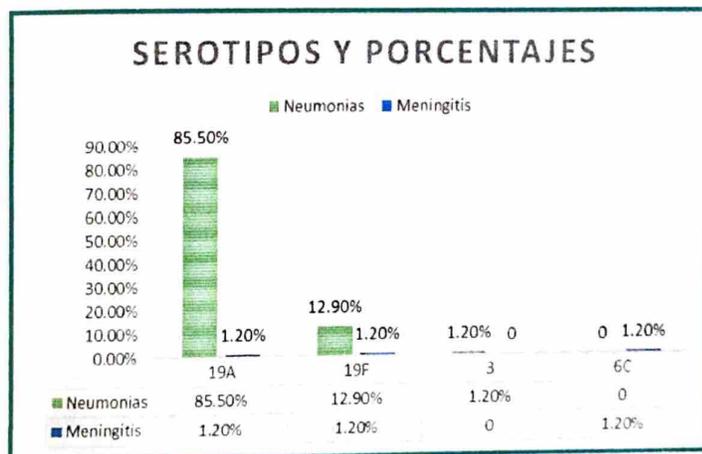
Los serotipos encontrados en nuestros 80 pacientes con enfermedades invasivas fueron: 19 A en 67 pacientes que corresponden al 83.7%, serotipo 19 F en 11 pacientes (13.7%), serotipo 3 en 1 paciente que corresponde al 1.2% y 6C en un paciente representando el 1.2%. (como se muestra en la gráfica 1).

Dentro de las enfermedades invasivas encontradas en nuestros pacientes fueron: Neumonías en 77 pacientes, de los cuales el serotipo 19 A se presentó en 66 pacientes que corresponde al 85.5%, 19 F en 10 pacientes (12.9%) y uno con serotipo 3 y 3 pacientes presentaron meningitis 1 por serotipo 19 A otro por 19 F y uno más con serotipo 6 C. (como se muestra en la gráfica 2 y 3).

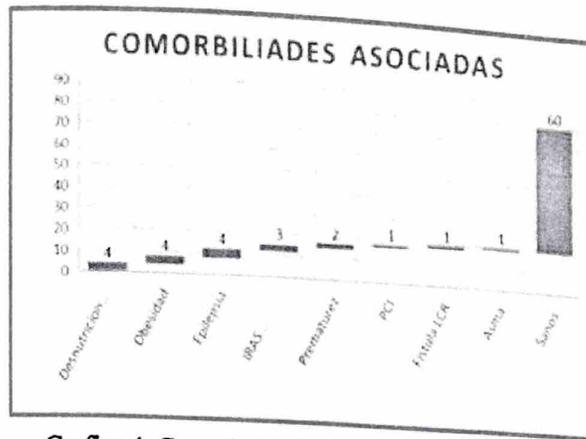
De los serotipos previamente descritos solo el serotipo 6C está fuera de la cobertura de la vacuna neumocócica 13 valente.



Grafica 2. Serotipos más frecuentes en neumonía y meningitis.

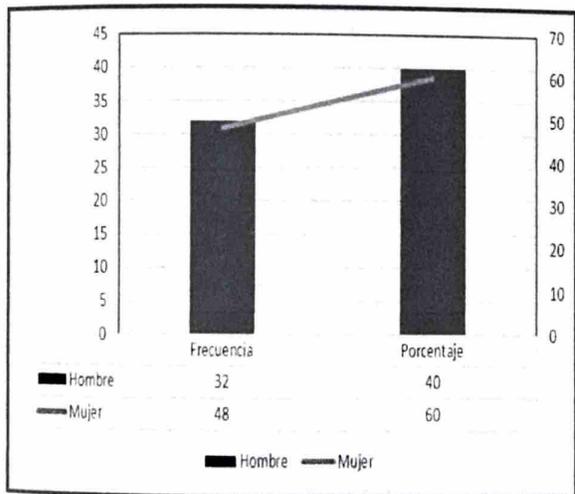


Grafica 3. Porcentajes de cada serotipo.



Grafica 4. Comorbilidades encontradas en nuestros pacientes

Las comorbilidades encontradas en nuestros pacientes fueron desnutrición crónica severa en 4 pacientes. Obesidad en 4 pacientes, epilepsia en 4 pacientes con antecedente de infección de vías aéreas superiores recurrentes, antecedentes de prematuridad en 2 pacientes, un paciente portador de asma y un paciente con parálisis cerebral infantil y otro con fístula de líquido cefalorraquídeo, el resto de nuestros pacientes sanos. (Como se puede observar en la gráfica 4).



Grafica 5.- Porcentaje y frecuencia por género en enfermedades invasivas por neumococo.

En lo referente a la edad en que se presentó la enfermedad invasiva tuvimos 18 pacientes de 2 años, 16 de 3 años, 17 pacientes de 4 años, 12 pacientes de 5 años, 6 pacientes de 6 años, 2 de 7 años, 4 pacientes de 8 años, 2 de 9 años, 1 de 11, otro de 12 y uno más de 16 años. Con lo respecta al género tuvimos 48 mujeres y 32 hombres 60% mujeres y 40% hombres. (Como muestra en la gráfica 5).

15 Discusión y Conclusiones

En el 98.7% de nuestros pacientes que cursaron con enfermedad invasiva por neumococo se aislaron los serotipos contenidos en la vacuna 13 valente con el esquema 2+1.

De nuestro estudio concluimos que el serotipo más frecuentemente aislado en pacientes con enfermedad invasiva fue el 19 A, sin embargo, solo el serotipo 6 C no está incluido en la vacuna 13 valente, el resto de nuestros serotipos aislados si los incluye esta vacuna.

En cuanto a las comorbilidades en nuestro estudio solo se presentaron en un 25% de nuestros pacientes sin un predominio franco pues tenemos desnutrición crónica severa, obesidad y epilepsia cada una con 4 pacientes.

Todos nuestros pacientes tenían esquema completo (2+1) de acuerdo con el que esta aceptado por el CONAVA.

La edad de presentación más frecuente de la enfermedad invasiva por neumococo fue a los 2 años sin embargo acabe hacer notar que el mayor porcentaje se presentó entre 2 y 5 años por lo cual podría beneficiarse con una dosis de refuerzo a los 2 años con la vacuna 23 valente.

En nuestro estudio predominó el género femenino sobre el masculino

El esquema de vacunación 2+1 utilizando en nuestro país bajo un modelo de farmacoeconomía en salud pública ha demostrado en población general ser efectivo para enfermedad invasiva, sin embargo, el esquema 3+1 mejorará la protección individual de los niños vacunados, y de acuerdo con lo reportado en nuestro estudio la población pediátrica podría beneficiarse con una dosis de refuerzo de la vacuna 23 valente.

16 Bibliografía

1. Fernández Rivero ME, Del Pozo JL. Infecciones por estreptococos. *Medicine- Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2018;12(49):2895-900.
2. Zivich PN, Grabenstein JD, Becker-Dreps SI, Weber DJ. *Streptococcus pneumoniae outbreaks and implications for transmission and control: a systematic review*. *Pneumonia (Nathan)*. 2018; 10:11. doi:10.1186/s41479-018-0055-4
3. Georgalis L, Mozalevskis A, Martínez de Aragón MV, Garrido-Esteba M. Changes in the pneumococcal disease-related hospitalizations in Spain after the replacement of 7-valent by 13-valent conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(3), 575–83.
4. García-Suárez M del M, Vázquez F, Méndez FJ. *Streptococcus pneumoniae virulence factors and their clinical impact: An update*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24(8):512-517. doi:10.1157/13092469.
5. Sutcliffe CG, Shet A, Varghese R, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* serotypes among children in India prior to the introduction of pneumococcal conjugate vaccines: a cross-sectional study.

- BMC Infect Dis. 2019;19(1):605. Published 2019 Jul 10. doi:10.1186/s12879-019-4254-2.
6. Vermeë Q, Cohen R, Hays C, et al. Biofilm production by *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* isolated from the nasopharynx of children with acute otitis media. BMC Infect Dis. 2019;19(1):44. doi:10.1186/s12879-018-3657-9.
 7. Katz SE, Williams DJ. Pediatric Community-Acquired Pneumonia in the United States: Changing Epidemiology, Diagnostic and Therapeutic Challenges, and Areas for Future Research. Infect Dis Clin North Am. 2018;32(1):47-63. doi:10.1016/j.idc.2017.11.002.
 8. Marangu D, Zar HJ. Childhood pneumonia in low-and-middle-income countries: An update. Paediatr Respir Rev. 2019;32:3-9. doi:10.1016/j.prrv.2019.06.001.
 9. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, et al. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Vaccine. 2011;29(49):9127-31.
 10. Esposito S, Principi N. Impacts of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children. J Immunol Res. 2015;2015:591580. doi:10.1155/2015/591580.
 11. Chen JJ, Yuan L, Huang Z, et al. Safety and immunogenicity of a new 13-valent pneumococcal conjugate vaccine versus a licensed 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a study protocol of a randomised non-inferiority trial in China. BMJ Open. 2016;6(10):e012488. doi:10.1136/bmjopen-2016-012488.
 12. Ortiz-Ibarra FJ, Luévanos-Velázquez A, González-Saldaña N, et al. Consenso de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP) sobre el impacto de la vacunación en la disminución de la carga de enfermedad neumocócica en México. Rev. Lat. Infect Pediatr. 2018;31(2):62-75.
 13. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S. Pneumococcal Disease. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13th ed. Washington D.C. Public Health Foundation, 2015. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>. Acceso Agosto 2016
 14. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Neumococo. Manual de vacunas en línea de la Asociación Española de Pediatría. <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31>
 15. Ubukata, K., Morozumi, M., Sakuma, M., Takata, M., Mokuno, E., Tajima, T., Iwata, S., & AOM. Etiology of Acute Otitis Media and Characterization of Pneumococcal Isolates After Introduction of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Japanese Children. *The Pediatric infectious disease journal*, (2018). 37(6), 598–604. Surveillance Study Group <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001956>
 16. Dávalos LF, Terrazas Y, Quintana A, Egoavil M, Sedano K, Castillo ME, et al. Características epidemiológicas, clínicas y bacteriológicas de

- meningitis neumocócica en pacientes pediátricos de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2016;33(3):425-31.
17. Borsa, N., Pasquale, M. D., & Restrepo, M. I. Animal Models of Pneumococcal pneumonia. *International journal of molecular sciences*, (2019). 20(17), 4220. <https://doi.org/10.3390/ijms20174220>.
 18. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics*, (2010). 126(1), 186–190. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1280>.
 19. Tereziu, S., & Minter, D. A. Pneumococcal Vaccine. In *Stat Pearls*. Stat Pearls Publishing. (2021); 33(2): 327-608.
 20. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: *Diccionario de la lengua española*, 23.ª ed., <https://dle.rae.es>

17 Anexos

Tabla de recolección de datos.

Nombre	Edad/Expediente	Género	1Neumonía 2Meningitis	Esquema 13 valente completo	Serotipo por PCR	Comorbilidades 0,1,2,3,4,5,6.

Comorbilidades: Sano (0) IRAS recurrentes (1). Asplenia, fistulas del LCR (2). Prematurez (3) Alteraciones neurológicas (4) Asma (5) Nutricionales (6)

CONSIDERACIONES DE ÉTICA

Esta tesis fue revisada y aprobada por el comité de ética en investigación y la coordinación de enseñanza del Hospital del Niño DIF Hidalgo otorgando el número de registro CICEICB-EP2021-16.

Fue realizado bajo lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud de acuerdo con lo que a continuación se establece en el ARTICULO 17: Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Se protegerán los datos personales de cada paciente, se les asignara de manera individual un número de identificación no relacionado con la identidad del paciente. Por lo que se trabajara solo a base de revisión de expedientes clínicos.

En lo que respecta al tratado de Helsinki, este trabajo se llevó a cabo mediante la revisión de expedientes clínicos de donde se obtuvieron los datos solicitados para la conformación de este estudio. No se realizaron modificaciones, exclusivamente se valoraron de forma imparcial los datos para llevar a cabo un perfil epidemiológico.

Este trabajo se realizó sin ningún conflicto de interés y los datos personales de los pacientes fueron codificados y protegidos bajo la normatividad interna del hospital, evitando un mal uso de ellos.