



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**FRECUENCIA DE NEUMONÍAS EN NIÑOS A PARTIR DE LA
INTRODUCCIÓN DE LA VACUNA CONJUGADA DE
NEUMOCOCO DE 13 VALENCIAS EN HOSPITAL
PEDIÁTRICO, CIUDAD DE MÉXICO DE 2010 A 2016.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

P R E S E N T A

DR. DANIEL ALONSO REYES GUTIÉRREZ.

**ASESOR DE TESIS
DR. MARTE HERNÁNDEZ PORRAS.**

CIUDAD DE MÉXICO, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FRECUENCIA DE NEUMONÍAS EN NIÑOS A PARTIR DE LA INTRODUCCIÓN DE LA
VACUNA CONJUGADA DE NEUMOCOCO DE 13 VALENCIAS EN HOSPITAL
PEDIÁTRICO, CIUDAD DE MÉXICO DE 2010 A 2016.



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR.
Director de Enseñanza.



Dr. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO.
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado.



DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA.
Profesor Titular de la Especialidad en Infectología.



DR. MARTE HERNÁNDEZ PORRAS.
Tutor de Tesis.

INTRODUCCIÓN.

Neumonía es la primera causa de muerte en menores de 5 años. En México, según datos de la Secretaría de Salud, el diagnóstico de neumonía se encuentra dentro de las 20 principales causas de morbilidad en todas las edades; se ha evidenciado una disminución global de casos tras la implementación de la vacunación universal para neumococo a partir de 2007. En el Instituto Nacional de Pediatría anualmente se reportan alrededor de 80 egresos hospitalarios bajo el diagnóstico de neumonía, siendo una causa de morbilidad importante.

En el presente trabajo se muestran los datos obtenidos de la revisión de casos de Neumonía Adquirida en la Comunidad en niños previamente sanos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de 2010 a 2016, mostrando los datos epidemiológicos, clínicos y de abordaje infectológico más importantes así como evidenciando la presencia o ausencia de inmunizaciones principalmente de vacunas conjugadas para neumococo presentes en el Esquema Nacional de Vacunación en México.

El objetivo principal de este trabajo, de acuerdo a lo mencionado con anteriormente, es valorar la frecuencia de los casos de Neumonía Adquirida en la Comunidad posterior a la implementación de la inmunización con vacunas conjugadas para neumococo; y a la vez comparar los resultados con otros estudios similares realizados alrededor del mundo. Dejando como resultado un punto de partida para la realización de nuevos estudios para valorar de una forma indirecta el efecto de la inmunización para *S. pneumoniae* entre otros patógenos frecuentes en la edad pediátrica.

ÍNDICE

Ítem	Pág.
1. Antecedentes	1
2. Plantamiento del Problema	8
3. Justificación	9
4. Objetivos	9
5. Material y Métodos	10
6. Resultados	11
7. Discusión	18
8. Conclusiones	21
9. Bibliografía	22
Anexos	25

1. ANTECEDENTES.

1.1 Epidemiología.

A comienzos de la década de 1980, la carga mundial de la mortalidad infantil por neumonía llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a desarrollar una estrategia de control adecuado de neumonías en los países con recursos y sistemas de salud limitados^{1, 2}.

En 2011 se estimaron alrededor de 1.3 millones de muertes en el mundo asociadas a neumonía; siendo causa del 4% de muertes en recién nacidos y del 14% en menores de 5 años. Aproximadamente el 12% de los casos de neumonía progresan a severa; considerando las regiones del sur de Asia y África, siendo ésta última donde se reportan el 43% de muertes asociadas a este diagnóstico. El 81% de muertes asociadas a neumonía ocurren en menores de 2 años de edad²⁰.

Latinoamérica, a partir de 1993, cuenta con una red de laboratorios para la vigilancia regional de las meningitis y neumonías de causa bacteriana conocida como red del Sistema Regional de Vacunas (SIREVA) dirigida por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) con la contribución financiera y técnica de la Agencia Canadiense para el Desarrollo Internacional (CIDA por sus siglas en inglés). Esta red, en la que participan actualmente 20 países, ha identificado los tres principales agentes bacterianos causantes de neumonías y meningitis bacterianas: *Haemophilus influenzae* (Hi), *Neisseria meningitidis* (meningococo) y *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), este último actualmente el agente más implicado en neumonías en niños menores de 5 años.

Según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) a pesar que no se cuentan con datos específicos de morbilidad asociada a Infecciones Respiratorias Agudas (IRA) que contiene los casos de neumonía, algunos estudios han concluido que abarcan alrededor del 40 a 60% del motivo de consulta en los centros de salud, especialmente en los niños menores de 5 años. En 1999 fallecieron 550,000 niños menores de 5 años en Latinoamérica y el Caribe; en 80,000 de ellos el diagnóstico de

defunción fue IRA, siendo el 85% asociado a neumonía. La etiología fue predominantemente bacteriana, principalmente *S. pneumoniae*; la población más afectada fue la con mayor desventaja social y cultural. En 2002, se registraron en Latinoamérica 60,800 defunciones pediátricas por IRA, de éstas 18,000 fueron ocasionadas por neumococo²⁰.

En México, según datos de la Secretaría de la Salud, el diagnóstico de neumonía se encuentra dentro de las 20 principales causas de morbilidad en todas las edades. Durante los últimos 10 años se han registrado un promedio de 80,000 casos por año en menores de 19 años de edad; observando una tendencia a la disminución de los casos a partir de 2008, un año posterior al inicio de la aplicación de la vacuna conjugada de neumococo de 7 valencias y en 2010 de la vacuna de 13 valencias; reflejando que la población más afectada se encuentran los menores de 5 años.

De acuerdo a los datos recolectados por archivo clínico hospitalario, en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de 2005 a 2015, en pacientes de 1 mes a 18 años de edad, se han registrado un promedio de 80 egresos anuales de neumonía según todas las causas siendo la población de niños menores de 5 años los más afectados.

1.2 *Streptococcus pneumoniae*.

El *Streptococcus pneumoniae* es una bacteria, coco Gram positivo, anaerobio facultativo. Al microscopio directo generalmente se observan en pares o en cadenas cortas, la mayoría son encapsulados y ésta cápsula a su vez se encuentra conformada por un complejo de polisacáridos, los cuales son antigénicos y son la base para su clasificación en serotipos. Noventa y siete serotipos han sido documentados hasta 2011. Los anticuerpos específicos para cada tipo de polisacárido son protectores. Los anticuerpos de algunos serotipos de neumococo pueden generar reacción cruzada con otros y conferir protección⁶.

La enfermedad causada por neumococo, considerada como la mayor causa de morbilidad y mortalidad en el mundo, que para el 2005 se asoció a 1.6 millones de muertes, y en niños menores de 5 años con una mortalidad entre 0.7 a 1 millón de casos. La mayoría de las defunciones ocurren en países pobres donde la incidencia de casos de enfermedad invasiva por neumococo se encuentra entre 10 a 199 casos por cada 1 millón de habitantes³. En América Latina y el Caribe, la enfermedad por neumococo causa un estimado de 12 mil a 28 mil muertes anuales. Cada año, los casos de neumococo también se asocian a 182 mil hospitalizaciones (16 por cada 1 mil niños) y 1,412,000 visitas de pacientes externos (121 por cada 1 mil niños)⁴. En 2006, el Segundo Simposio Regional sobre el Neumococo indicó que la enfermedad neumocócica mata a 18 mil niños cada año sólo en América Latina, aproximadamente a 2 niños por hora⁵.

Dicho agente es responsable de cuatro tipos principales de la enfermedad: infecciones del oído, neumonía, sepsis y meningitis, tres de los cuales pueden ser mortales. Se ha identificado que la carga de la enfermedad por neumococo en niños se encuentra distribuida de la siguiente forma: 1.3 millones de infecciones agudas de oído medio que pueden causar sordera, 327 mil casos de neumonía, 3,900 casos de meningitis y 1,200 casos de septicemia⁵. En general se considera que la carga de enfermedad por neumococo en niños se encuentra distribuida de la siguiente forma: por cada caso de meningitis, se presentan 10 casos de bacteremia/sepsis, 100 casos de neumonía y 1 mil casos de otitis media aguda.

Para 2012, el reporte de SIREVA⁷ destaca en México 108 aislamientos en menores de 5 años de enfermedad invasiva por neumococo, que corresponde al 49.3% de todas las edades, de estos la mayoría de casos se encontraban concentrados entre los 24 a 59 meses con un 21% y en menores de 12 meses con el 18.7% del total por edades. De acuerdo a la presentación de la enfermedad se distribuye de la siguiente forma neumonía con el 50.9% de los casos, meningitis 15.7%, sepsis/bacteremia con 20.4 % y otras presentaciones no especificadas con el 13%. Según el reporte los serotipos

aislados en menores de 5 años más frecuentes son 19A (39%), seguido por 35B (6.7%) y 19F (5.7%) entre otras.

1.3 Neumonía por *S. pneumoniae*.

La neumonía es una infección del parénquima pulmonar que puede ser causada por diversos microorganismos (virus, bacterias u otros)¹; figura entre las primeras causas de hospitalización y muerte de menores de 5 años en la Región de las Américas^{1, 2}. En los países desarrollados se estima que la mayoría de las neumonías son de origen viral, pero en los países en desarrollo su etiología es casi siempre bacteriana¹. Se define neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en personas mayores de 1 mes: como la infección aguda del parénquima pulmonar adquirida por la exposición a un microorganismo presente en la comunidad, en un paciente inmunocompetente y que no ha sido hospitalizado en los últimos siete días y se caracteriza por: signos respiratorios (tos, rinorrea, polipnea, dificultad respiratoria) de menos de 15 días de evolución, acompañada de síntomas generales (ataque al estado general, fiebre e hiporexia)²¹; considerando datos de severidad en aquellos casos que requieren atención y administración de antibióticos de forma hospitalaria y que cumplan con los siguientes criterios clínicos: a) tos y/o dificultad para respirar que se acompañe de b) pobre o nula tolerancia a la ingesta de líquidos, c) vómito persistente, d) convulsiones, e) letargia o inconsciencia, f) estridor durante el reposo².

Con pruebas radiológicas se puede facilitar el diagnóstico neumonías graves y muy graves y diferenciar entre etiología viral versus bacteriana, además de identificar complicaciones como derrame pleural y atelectasia. Según los criterios y definiciones establecidos por la OMS para la interpretación de la radiografía de tórax en pacientes con neumonía; en las neumonías bacterianas está presente una imagen densa de aspecto algodonoso (infiltrado alveolar), que compromete parcial o totalmente uno o más segmentos o lóbulos pulmonares o una afectación pulmonar completa. Estos infiltrados a menudo presentan zonas de broncograma aéreo y en algunas situaciones se asocia con derrame pleural. El compromiso pleural puede manifestarse de diversa magnitudes, desde pequeños que no se pueden diferenciar en una radiografía de tórax hasta

grandes que borran bordes costofrénicos y desplazan las estructuras del mediastino. Otro hallazgo importante son las atelectasias consideradas como disminución del volumen del parénquima distal y desplazamiento de las cisuras, el mediastino y el diafragma hacia el lado afectado¹.

Existen pruebas de laboratorio complementarias para diagnóstico como el hemocultivo, que posee baja sensibilidad diagnóstica y aproximadamente sólo el 20% resulta positivo. Sin embargo, la gran importancia de tomar muestras de sangre para cultivo reside en que, cuando éste resulta positivo, se puede identificar con seguridad el agente etiológico de la infección y valorar susceptibilidad antimicrobiana con monitoreo de serotipos circulantes. El cultivo de líquido pleural es una prueba de laboratorio de alta sensibilidad para bacterias (hasta 80%), por eso, siempre que esté indicada una toracocentesis, debe realizarse la toma de muestra de líquido pleural para cultivo¹.

1.4 Prevención de enfermedad por *S. pneumoniae*.

A inicios del siglo 20, basados en estudios en animales se introdujo la primera vacuna contra neumococo elaborada de células enteras; el primer estudio sobre la efectividad de la vacuna se realizó en mineros jóvenes de Sudáfrica en 1911, encontrando la reducción casos de neumonía entre el 25 a 50%; los estudios sobre serotipos se realizaron a partir de este reporte, lo que llevó al reemplazo de la vacuna de células enteras por una específica por serotipos de acuerdo a los resultados obtenidos.

Vacuna polisacárida: Estudios realizados entre las décadas 1930 y 1940 valoraron la efectividad de 2 vacunas hexavalentes compuestas de polisacáridos, dichos estudios no fueron concluidos debido a la eficacia de la introducción de los antibióticos. En 1977 se introdujo la primera vacuna polisacárida 14 valente (PPV14) y en 1983 se amplían los serotipos constituyendo la vacuna 23 valente (PPV23), ésta última utilizada en la actualidad. Se han descrito limitantes de la PPV23 como: la pobre inmunogenicidad en menores de 2 años de edad, baja efectividad en contra de neumonía adquiridas en la comunidad no bacterémicas, enfermedad invasiva en pacientes con morbilidades crónicas y en adultos mayores de 75 años; de igual forma no previene de la

colonización nasofaríngea e infecciones de mucosas como la otitis media y la neumonía bacteriana no asociada a bacteremia y finalmente se ha identificado que la formación de anticuerpos posterior a dosis subsecuentes de PPV23 parecen ser menores en comparación a la primera dosis; lo que llevó a la elaboración de otras alternativas para la prevención.

Vacunas conjugadas: son elaboradas de la conjugación de los polisacáridos capsulares con proteínas; en la actualidad se han aprobado 3 vacunas la conjugada 7, 10 y 13 valente (PCV7, PCV10 y PCV13). PCV7 fue aprobada en el año 2000, PCV fue aprobada inicialmente en Canadá en 2008 y posteriormente en Europa en 2009, esta actualmente no ha sido aprobada en Estados Unidos. PCV13 aprobada primero en Chile en 2009 y luego en Estados Unidos en 2010.

Actualmente la recomendación del Comité Asesor sobre Prácticas de inmunización de Estados Unidos (ACIP por sus siglas en inglés), recomienda el uso de la PCV13 de forma rutinaria en todos los niños entre los 2 y 59 meses y en aquellos entre los 60 a 71 meses con condiciones especiales, aún si han recibido dosis previas con PCV7; de igual forma recomienda que las personas inmunocomprometidas de 6 años o mayores reciban PCV13 independiente de haber recibido inmunizaciones previas con otras vacunas para neumococo seguida por una dosis de PPV23 a partir de las 8 semanas posteriores (y al menos 5 años desde la última dosis de PPV23).

PCV7: Como medidas preventivas para enfermedad invasiva por neumococo (EIP), a partir del 2007 la el departamento de Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) aprobó el uso de la vacuna conjugada de polisacarido de 7 valencias, para su uso en lactantes y niños menores entre los 2 y 23 meses de edad, la cual contiene protección contra los serotipos 4, 9V, 14, 19F, 23F, 18C y 6B; en estudios previos a su aprobación, se evidenció que la vacuna era altamente eficaz y segura contra enfermedad invasiva por neumococo, moderadamente eficaz contra neumonía y relativamente eficaz contra otitis media aguda; posteriormente se aprobó su uso para niños entre los 24 a 59 meses con factores de riesgo de

enfermedad invasiva por neumococo⁸. En estudios previos a la aprobación de la PCV7, en California, se identificó una eficacia del 97.4% contra EIP causado por los serotipos contenidos en la vacuna en niños previamente sanos quienes cumplieron el esquema completo de vacunación⁹. Actualmente se ha encontrado que la reducción general de EIP ha resultado en el 99% para los 7 serotipos cubiertos por la vacuna y para el serotipo 6A a quien dar protección cruzada¹⁰; lo que posteriormente incrementó los casos por serotipos no incluidos en la vacuna, en particular el 19A, reduciendo la efectividad de la vacuna en algunas regiones de Norteamérica, específicamente en Alaska¹¹⁻¹⁴. Otros países que valoraron el impacto de la vacuna en la reducción de enfermedad invasiva y no invasiva por neumococo posterior a la introducción de la PCV7 describen: en Alemania durante un período de observación de 16 años la reducción de enfermedad no invasiva por neumococo principalmente en menores de 2 años en el 30%, de 2 a 4 años del 39% y entre los 5 a 15 años de edad del 83%.

A finales de 2014 se había introducido a alrededor de 117 países la vacuna contra neumococo logrando una cobertura mundial del 31 %, siendo muy baja con respecto a otras vacunas implementadas. A partir de la implementación de la PCV7 en Latinoamérica y el Caribe se proyectó evitar 857 mil casos de enfermedad por neumococo, con la prevención de 9,500 decesos por la enfermedad⁵. Al igual a lo observado en Norteamérica, posterior a la aplicación de la PCV7, se evidenció el aumento de enfermedad por neumococo por serotipos no incluidos en la vacuna, principalmente el 19A¹⁵ y específicamente en México el aumento del 41.8% del serotipo 19A y otros serotipos en menor proporción en aislamientos en menores de 5 años^{7, 16}. Un estudio realizado en niños mostró que sólo el 15% de las infecciones de la enfermedad neumocócica invasiva identificados fueron causadas por los serotipos PCV7; de igual forma evidenció que la tasa global de la EIP se encontraba estable con respecto a poblaciones quienes no habían recibido previamente PCV7¹⁷.

PCV13: En 2010 se aprobó la vacuna conjugada polisacárida proteínica de 13 valencias PCV13, para su uso en lactantes y niños pequeños desde las 6 semanas hasta los 71 meses de vida, brindando cobertura contra los serotipos de la PCV7 y seis adicionales

1, 3, 5, 6A, 7F y 19A⁸. Estudios realizados en Alemania demuestran la efectividad de la PCV13 en esquema de 3 dosis + 1 dosis de refuerzo en cobertura y prevención de EIP sobre PCV7 y es asociada a la mayor cobertura de serotipos por la PCV13¹⁸. Otros realizados en Latinoamérica que valoran el costo beneficio y eficacia de las vacunas PCV7, PCV10 y PCV13 en la prevención de EIP reportando buenos resultados¹⁹. Actualmente se utiliza la PCV13 en el esquema de vacunación oficial de México, reportando una cobertura para 2015 de 98%.

En México no se cuentan con estudios actuales sobre el impacto casos hospitalarios de neumonías posterior a la introducción de la vacunas PCV7 y PCV13 al esquema nacional de vacunación.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Para 2015 la neumonía fue la principal causa de muerte en niños menores de 5 años fuera del periodo neonatal, en el mismo periodo, en México se encuentra como la causa 20 de morbilidad en todas las edades; se estima que el agente etiológico más frecuente asociado a este cuadro de origen bacteriano es el *Streptococcus pneumoniae*. Existen diferentes medidas para la prevención de enfermedad invasiva por neumococo, la principal es la vacunación en menores de 2 años con vacuna conjugada de neumococo de 7 valencias a partir de 2007 y de 13 valencias a partir de 2010. En la actualidad se ha extendido la inmunización hasta los 5 años en niños con factores de riesgo. Se ha documentado en estudios sobre la efectividad de la vacuna de 7 valencias para enfermedad invasiva por neumococo y su efecto indirecto en enfermedad no invasiva específicamente neumonía. Actualmente se están realizando algunos sobre la efectividad de la vacuna de 13 valencias, no se han documentado estudios ni resultados en México. Una forma de valorar de forma indirecta el efecto de la inmunización en enfermedad no invasiva principalmente Neumonía es valorando la variación de la frecuencia de neumonías posterior a la introducción de la vacuna. Debido a lo anterior se busca una respuesta para la siguiente pregunta ¿Se ha evidenciado variación en la frecuencia de neumonías en niños previamente sanos a

partir de la introducción de la PCV13 en la cartilla nacional de vacunación en 2010, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de 2010 a 2016?

3. JUSTIFICACIÓN.

El objetivo principal de este estudio es contabilizar la frecuencia de casos de neumonías en los expedientes de pacientes previamente sanos, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, a partir de la implementación de la vacuna conjugada para neumococo de 13 valencias en 2010 a 2016. Siendo de utilidad, ya que no se ha estimado si hay modificación en la frecuencia de neumonías en estos pacientes a partir de la implementación de la vacuna; al igual que, evidenciar las complicaciones de este cuadro y valorar el cumplimiento del esquema de vacunación. La importancia de este estudio es su utilidad epidemiológica para la determinación indirecta del beneficio de la vacunación para neumococo en enfermedad pulmonar; y para los clínicos al sumar una justificación para el refuerzo del cumplimiento completo del esquema de vacunación para prevención de enfermedades por dicho agente.

4. OBJETIVOS.

4.1 General.

Contabilizar la frecuencia de neumonías en niños previamente sanos a partir de la implementación de la vacuna conjugada de neumococo de 13 valencias atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de 2010 a 2016.

4.2 Específicos.

- Describir las características demográficas de la población estudiada.
- Enumerar los paciente que presentan complicaciones como derrame pleural.
- Evidenciar el cumplimiento del esquema de vacunación para neumococo en los casos estudiados.

- Identificar los hallazgos radiológicos sugestivos de severidad en los cuadros de neumonía complicada.
- Enumerar los hallazgos de estudios de laboratorio y microbiológicos.

5. MATERIAL Y MÉTODOS.

5.1 Diseño de estudio:

Observacional, descriptivo, retrospectivo.

5.2 Población de estudio.

Expedientes de pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad grave atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

5.3 Población elegible.

Expedientes de pacientes que hayan sido atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de 2005 a 2015.

5.4 Criterios de selección.

Criterios de inclusión.

- Edad entre 1 mes y 19 años.
- Cualquier sexo.
- Expedientes de pacientes que tengan el diagnóstico de neumonía bacteriana y que presenten hallazgos radiológicos de consolidación pulmonar y/o derrame pleural.

Criterios de exclusión.

- Expedientes clínicos de pacientes que dentro de los antecedentes declaren: morbilidad crónica (oncológica, inmunológica, cardiopatía, infecciosa que condicione compromiso del estado inmunológico) y/u hospitalización reciente en los 7 días previos a su diagnóstico.

5.5 Tamaño de la muestra.

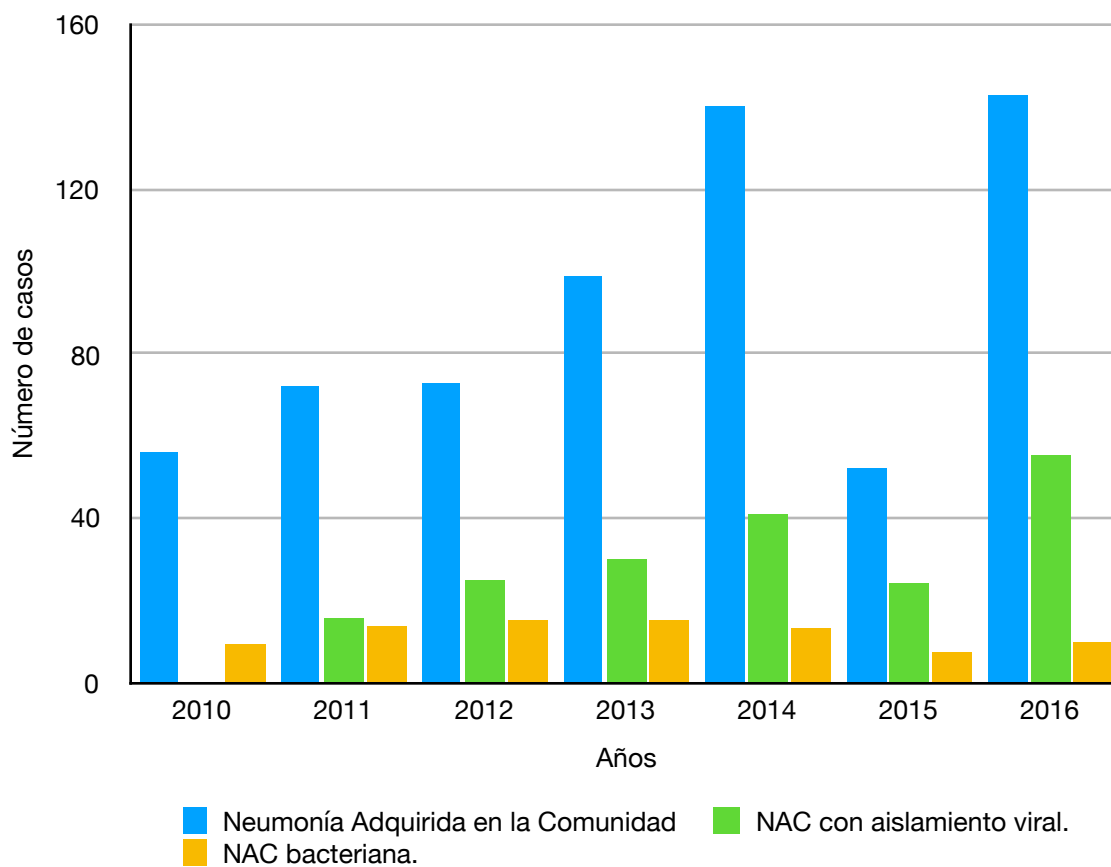
Al ser un estudio descriptivo como tamaño de la muestra se incluirán todos los expedientes de los pacientes que cumplan con los criterios de selección.

5.6 Procedimiento.

Se describe en Tabla 1: Operacionalización de las variables (Anexo 1).

6. RESULTADOS.

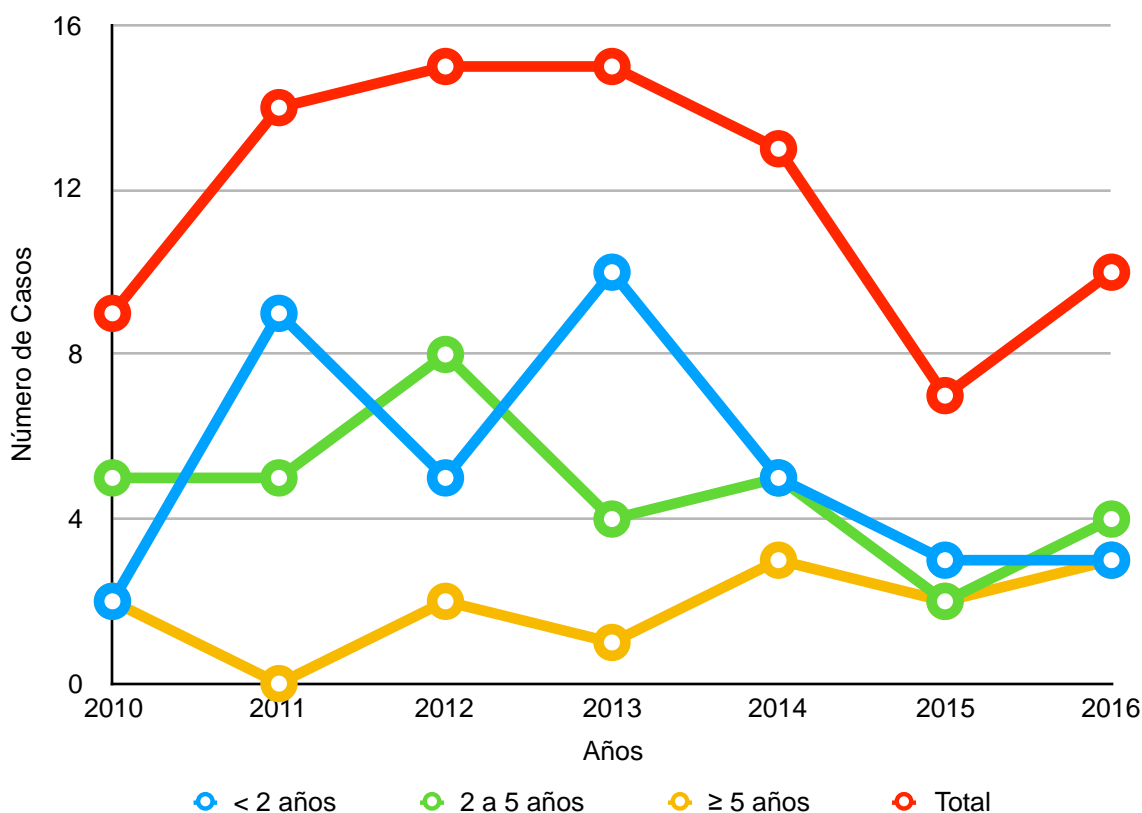
Gráfico 1: Egresos por Neumonía Adquirida en la Comunidad, Instituto Nacional de Pediatría de 2010 a 2016 (n = 635)



Durante el periodo de estudio se egresaron de hospitalización un promedio de 7453 pacientes anualmente en el Instituto Nacional de Pediatría, se identificaron 635 egresos

hospitalarios con diagnóstico de Neumonía Adquirida en la Comunidad, de los cuales 83 casos cumplían con los criterios de inclusión para el estudio, 191 casos con aislamiento viral. En el gráfico 1 se representa la frecuencia por año de los casos estudiados encontrándose un incremento anual importante de todos los casos y en aquellos con aislamiento viral, éste último a partir de 2011, año en el que se introdujo la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para identificación viral, y un descenso de los casos con diagnóstico de neumonía bacteriana.

Gráfico 2: Pacientes con diagnóstico de Neumonía Adquirida en la Comunidad Bacteriana previamente sanos distribuidos por edad en Instituto Nacional de Pediatría de 2010 a 2016.



Pacientes con neumonías adquiridas en la comunidad de origen bacteriano en niños previamente sanos: se clasificaron en 3 grandes grupos de edad: a) menores de 2 años, b) de 2 a 5 años y c) mayores de 5 años. En el gráfico 2 se observa la distribución de los casos por rango de edades a lo largo del tiempo, identificando una tendencia general de los casos a la disminución posterior a la introducción de la PCV13, reflejado

principalmente en pacientes entre menores de 5 años de edad con una reducción del 17.6% en comparación de 2011 con 2016.

6.1 Características Epidemiológicas e Inmunización para neumococo.

De acuerdo a la distribución por sexo se encuentra el sexo masculino como predominante con el 62.7% (52 casos); el 67.5% (56 casos) provienen de la Ciudad de México, el 21.7% (18 casos) del Estado de México y el resto distribuidos entre otros estados. Por distribución de edades encontramos el rango de edades de los casos está entre los 2 meses de vida y 15 años edad, el 88% (73 casos) se encuentran en menores de 5 años de edad. El 25% (21 pacientes) contaban con esquema de vacunación completo para la edad 3 dosis al año de vida y en los menores de 1 año con dosis completas para la edad, 57.8% (48 pacientes) contaban con esquema incompleto y se incluyeron los pacientes que no presentaron cartilla de vacunación al momento del ingreso, el 16.9% (14 pacientes) no contaban con ninguna dosis de vacuna para neumococo. De los pacientes con esquema completo el 85.7% (18 pacientes) recibió PCV13, ver tabla 1.

6.2 Hallazgos en estudios de laboratorio, gabinete y microbiología.

En resultados de cuantificación de leucocitos en la biometría hemática se evidencia que alrededor del 50.6% (42 casos) contaba con valores entre los 5000 a 14999 cel/ml, considerándolo como un valor dentro del rango normal esperado independientemente de la edad y el 42.2% (35 casos) con valores a partir de 15000 cel/ml; se reporta resultado de proteína C reactiva (PCR) en el 49.4% (41 casos) y de estos con resultado anormal > 0.5 mg/dL en el 92.7% (38 casos). Se tomó hemocultivo en el 78.3% (65 casos) y de los anteriores se obtuvo aislamiento en el 3% (2 casos) con *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Se realizaron alrededor de 36 cultivos de líquido pleural de los 42 casos donde se evidenció derrame pleura por estudio de imagen de los cuales se obtuvo aislamiento microbiológico en 13.8% (5 casos) distribuidos de la siguiente forma 3 con *Streptococcus pneumoniae*, 1 con *Staphylococcus aureus* y el restante con *Burkholderia cepacia*; más detalles en tabla 2.

Tabla 1: Características Epidemiológicas de los casos de Neumonía Bacteriana Adquirida en la Comunidad atendidas en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2010 a 2016.

Características	Total n= 83	
	Fr	%
Sexo		
Femenino	31	37.3
Masculino	52	62.7
Estado de procedencia		
Ciudad de México	56	67.5
Estado de México	18	21.7
Otro	9	10.8
Edad al diagnóstico		
< 2 años	37	44.6
2 a 5 años	36	43.4
> 5 años	10	12
Edad promedio de diagnóstico y rango de edad*	2.9 años	2 meses a 15 años
Esquema de vacunación		
Esquema completo+	21	25.3
Esquema incompleto para la edad`	48	57.8
Ninguna dosis	14	16.9
Vacuna utilizada en pacientes con esquema completo (n = 21)		
PCV7	2	9.5
PCV13	18	85.7
No especifica tipo de vacuna.	1	4.8

*Expreso en promedio y rango, + incluye pacientes con esquema de vacunación de neumococo 3 dosis y pacientes menores de 1 año con dosis completas para edad, `incluye pacientes con esquema incompleto para edad y los que no presentan cartilla de vacunación al ingreso,

Tabla 2: Características de pruebas de laboratorio de casos de Neumonías de 2010 - 2016.

Características	Total n= 83	
	Fr	%
Valor de Leucocitos		
< 5000 cel/ml	6	7.2
5000 - 9999 cel/ml	21	25.3
10000 - 14999 cel/ml	21	25.3
15000 - 19999 cel/ml	15	18.1
> 20000 cel/ml	20	24.1
Valor de PCR (n = 41)		
< 0.5 mg/dL	3	7.3
≥ 0.5 mg/dL	38	92.7
Valor promedio de PCR y DE.	11.5	± 8.47 mg/dL
Aislamiento de microorganismo en hemocultivo (n = 65)		
Negativo	63	97
Positivo	2	3
Aislamiento de cultivo de Líquido Pleural (n = 36)		
Negativo	31	86.2
Positivo	5	13.8
Hallazgos radiológicos		
Consolidación pulmonar	41	49.4
Derrame Pleural	15	18
Ambos	27	32.6

Abreviaturas: PCR proteína C reactiva.

6.3 Hospitalización, manejo antimicrobiano y complicaciones.

De acuerdo a los días de estancia hospitalaria en los pacientes encontramos que el promedio es de 2 semanas 3 días en un rango de 3 días a 9 semanas 6 días; la duración de tratamiento antimicrobiano promedio fue de 1 semana 6 días en un rango de 6 días a 7 semanas 5 días, el esquema antibiótico más utilizado fue la combinación de ceftriaxona más dicloxacilina en el 53% (44 casos) seguido por terapia únicamente con Penicilina Sódica con el 25.3% (21 casos) y el resto en otras combinaciones. El 37.7% (28 casos) ingresó a Unidad de Cuidados Intensivos con una estancia promedio de 3 días en un rango de 2 días a 4 semanas 2 días. Del total de pacientes con derrame pleural (27 casos) el 65.9% (26 casos) se les realizó Toracotomía y drenaje de bolsa empiémica y del total de casos 6% (5 casos) sufrieron infecciones asociada a cuidados de la salud. No se reportaron fallecidos, más detalles en tabla 3.

6.4 Análisis epidemiológico

Neumonía Bacteriana y cumplimiento de esquema de vacunación para neumococo.

Dado el objetivo de este análisis es demostrar las diferencias entre las tasas de vacunación de los 83 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de etiología bacteriana, se reunió estos en dos grandes grupos: *esquema de vacunación completo*: que comprende los pacientes que cumplieron 3 dosis de PCV además de los pacientes menores de 1 año con las dosis adecuadas para edad; y los que *presentan esquema incompleto*: que incluye a los pacientes con dosis incompletas para la edad, que no presentaron cartilla de vacunación y los que no poseen ninguna dosis, ver gráfico 3.

Se puede observar en el gráfico que en todos los rangos de edades el mayor número de pacientes presentaban un esquema incompleto (ninguna dosis, dosis desconocidas por ausencia de cartilla y dosis incompletas) al momento del diagnóstico de neumonía.

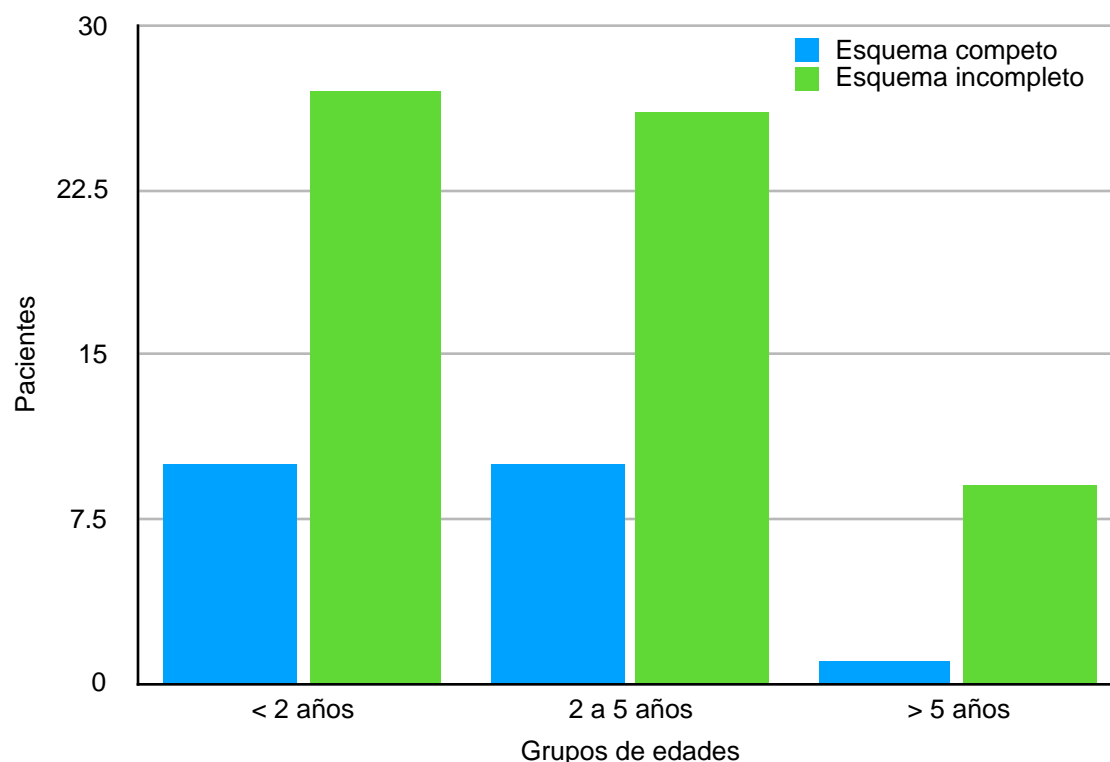
Se calcula el riesgo de los pacientes menores de 5 años hospitalizados con esquema incompleto de padecer neumonía adquirida en la comunidad encontrándose de 19.1%.

Tabla 3: Características Epidemiológicas de los casos de Neumonía Bacteriana Adquirida en la Comunidad atendidas en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2010 a 2016.

Características	Total n= 83	
	Fr	%
Sexo		
Femenino	31	37.3
Masculino	52	62.7
Estado de procedencia		
Ciudad de México	56	67.5
Estado de México	18	21.7
Otro	9	10.8
Edad al diagnóstico		
< 2 años	37	44.6
2 a 5 años	36	43.4
> 5 años	10	12
Edad de diagnóstico	Promedio	Rango
	2.9 años	2 meses a 15 años
Esquema de vacunación		
Esquema completo	21	25.3
Esquema incompleto para la edad	48	57.8
Ninguna dosis	14	16.9
Vacuna utilizada en pacientes con esquema completo (n = 21)		
PCV7	2	9.5
PCV13	18	85.7
No especifica tipo de vacuna.	1	4.8

* Expresado en promedio y rango de edad, + El total de pacientes que tiene evidencia de uso de vacuna es de 30.

Gráfico 3: Cumplimiento del esquema de vacunación para neumococo distribuidos en rangos de edad, Instituto Nacional de Pediatría de 2010 a 2016.



7. DISCUSIÓN

Se han reportado diversos estudios que indagan sobre el impacto de la implementación de la inmunización para neumococo con la vacunas conjugadas de 7 y 13 valencias; lo más recientes enfocados en esta última. En la tabla 4 se comparan algunos estudios realizados alrededor del mundo con datos similares a los reportados en este trabajo de investigación.

Se destaca de los estudios revisados, que además contienen un número mayor de casos estudiados, rondando entre los 290 a 10 mil casos y que al igual que este reporte fueron estudiados pacientes atendidos a nivel hospitalario y todos evaluaron el impacto de la PCV13 y 2 estudios además el de la PCV7^{25, 26}, no discriminan pacientes con morbilidades previas o pacientes sanos.

Únicamente en un estudio se detalla el porcentaje de cobertura de inmunización con vacunas conjugadas con el 95% con menores de 1 año que han recibido 3 dosis de vacuna²⁴ a diferencia de lo reportado en el Instituto Nacional de Pediatría que el 20.5% de los pacientes estudiados contaban con un esquema completo de vacunas conjugadas.

Además, dichos reportes describen una reducción de los casos de NAC principalmente en menores de 5 años^{23 - 26, 28} variando entre el 20 a 48% durante sus períodos de revisión, en comparación con nuestro estudio que reporta una reducción del 17.6%; este estudio no reporta disminución de casos en < 1 año y entre las edades de 1 a 2 años, como los detallados en algunos estudios^{25, 28}.

El estudio realizado en Israel²⁵ reporta el 0.3% de aislamiento microbianos en hemocultivos de los pacientes estudiados con un con alrededor del 40% de aislamiento para *S. pneumoniae*, en contraste con lo reportado en el Instituto con un 3% de aislamientos en hemocultivo en alrededor del 70% neumococo.

Tabla 4: Comparación de estudios que valoran el impacto en la frecuencia de Neumonías Adquiridas en la Comunidad por la implementación de la Inmunización con PCV13.

País	España²³	Gambia²⁴	Israel²⁵	EEUU²⁶	Nicaragua²⁷	Uruguay²⁸	México INP
Número de casos estudiados	481	1920	10142	290	1578	2697	83
Año de publicación	2016	2017	2015	2014	2014	2014	2018
Periodo y años de estudio	2011 a 2013 (4 años)	2008 a 2015 (7 años)	2002 a 2013 (11 años)	1998 a 2012 (14 años)	2008 a 2012 (4 años)	2009 a 2012 (3 años)	2010 a 2016 (7 años)
Tipo de población	Hospitalaria	Hospitalaria	Hospitalaria	Hospitalaria	Hospitalaria	Hospitalaria	Hospitalaria
Tipo de vacuna conjugada aplicada	PCV13	PCV13	PCV7/PCV13	PCV7/PCV13	PCV13	PCV13	PCV13
Reducción casos de NAC < 5 años	20%	63%	47%	48.4%	-	27.3%	17.6%
Reducción casos de NAC 1 a 2 años	-	-	44%	31.8%	-	37.8%	-
Reducción casos de NAC < 1 año	-	23%	42%	-	51.5%	27.6%	-

8. CONCLUSIONES.

Se evidencia descenso de los casos de NBC en niños sanos en estudiados posterior a la implementación de la PCV7 y PCV13.

De acuerdo a los pacientes hospitalizados durante del período estudiado se calculó el riesgo de enfermedad en previamente sanos con NAC bacteriana con esquema incompleto, el cual fue de 19.1%. Así mismo se encontró el incremento de etiología viral como causante de NAC en la población estudiada. Los pacientes con NAC bacteriana sin ninguna dosis de vacuna PCV7/PCV13 17% y con esquema incompleto 58%.

Es difícil comparar este estudio con otros similares alrededor del mundo debido al poco número de pacientes identificados, aunque algunos datos como la reducción de casos de NAC bacteriana en niños menores de 5 años es similar a la reportado en los estudios citados. Debido a lo anterior este estudio podría continuarse con un número mayor de pacientes.

Limitantes del estudio: estudio de tipo retrospectivo y el número de niños sanos con NBC pequeño, la complejidad de las comorbilidades recibidas en el Instituto Nacional de Pediatría clasificado como hospital de 3er nivel es difícil valorar la carga de la enfermedad en niños previamente sanos.

9. BIBLIOGRAFÍA.

1. Vigilancia de las neumonías y meningitis bacterianas en menores de 5 años: guía práctica. Washington, D.C., Estados Unidos de América: Organización Panamericana de la Salud; 2009.
2. Revised WHO classification and treatment of pneumonia in children at health facilities :: evidence summaries. Switzerland: World Health Organization; 2014.
3. WHO. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: WHO position paper. Weekly Epidemiological Record. 2008; 83, 373–384. Available at: <http://www.who.int/wer/2008/wer8342.pdf>
4. WHO. Pneumococcal vaccines: WHO Recommendation. Weekly Epidemiological Record. 2003; 78, 97–120. Available at: <http://www.who.int/wer/2003/en/wer7814.pdf>
5. Sinhá A, Constenla D, Valencia JE, O'Loughlin R, Gómez E, de la Hoz F, Valenzuela MT, de Quadros CA. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Latin America and the Caribbean: a regional analysis. Pan American Journal of Public Health. 2008; 24(5): 304-13
6. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D.C. Public Health Foundation, 2015.
7. Informe Regional SIREVA II 2012: Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis, en procesos invasores. Washington, D.C.: OPS, 2013.
8. Centers for Disease Control and Prevention. **Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children — Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).** MMWR 2010;59:[1 - 19].
9. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. Pediatr Infect Dis J 2000;19:187–95.

10. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006;368:1495–502.
11. Moore MR, Gertz RE, Jr, Woodbury RL, et al. Population snapshot of emergent *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in the United States, 2005. *J Infect Dis* 2008;197:1016–27.
12. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010;201:32–41.
13. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska Native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA* 2007;297:1784–92.
14. Wenger JD, Zulz T, Bruden D, et al. Invasive pneumococcal disease in Alaskan children: impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine and the role of water supply. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:251–6.
15. Castañeda E, Agudelo C, De Antonio R, Rosselli D, Calderón C, Ortega-Barria E et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis, 1990–2010. *BMC Infect Dis.* 2012;12(1):124.
16. Chacon-Cruz E, Velazco-Mendez Y, Navarro-Alvarez S, Rivas-Landeros R, Volker M, Lopez-Espinoza G. Pneumococcal disease: emergence of serotypes 19A and 7F following conjugate pneumococcal vaccination in a Mexican hospital. *J Infect Dev Ctries.* 2012;6(06).
17. Hsu, K. K., Shea, K. M., Stevenson, A. E., Pelton, S. I., and Health, M. D. o. P. (2010) Changing serotypes causing childhood invasive pneumococcal disease: Massachusetts, 2001-2007. *Pediatr Infect Dis J* 29, 289-293
- Weinberger R, van der Linden M, Imhoff M, von Kries R. Vaccine effectiveness of PCV13 in a 3+1 vaccination schedule. *Vaccine.* 2016;34(18):2062-2065.
18. Weinberger R, van der Linden M, Imhoff M, von Kries R. Vaccine effectiveness of PCV13 in a 3+1 vaccination schedule. *Vaccine.* 2016;34(18):2062-2065.
19. Giglio N, Micone P, Gentile A. The pharmacoconomics of pneumococcal conjugate vaccines in Latin America. *Vaccine.* 2011;29:C35-C42.

20. Geno K, Gilbert G, Song J, Skovsted I, Klugman K, Jones C et al. Pneumococcal Capsules and Their Types: Past, Present, and Future. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015;28(3):871-899.
21. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) sobre Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC). *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatr*. 2010;XXIV(94).
22. Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía Adquirida en la Comunidad en las/los Pacientes de 3 Meses a 18 Años en el Primero y Segundo Nivel de Atención México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 1 de diciembre de 2015.
23. Georgalis L, Mozalevskis A, Martínez de Aragón M, Garrido-Esteba M. Changes in the pneumococcal disease-related hospitalizations in Spain after the replacement of 7-valent by 13-valent conjugate vaccine. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2016;36(3):575-583.
24. Mackenzie G, Hill P, Sahito S, Jeffries D, Hossain I, Bottomley C et al. Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on pneumonia in The Gambia: population-based surveillance and case-control studies. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(9):965-973.
25. Greenberg D, Givon-Lavi N, Ben-Shimol S, Ziv J, Dagan R. Impact of PCV7/PCV13 introduction on community-acquired alveolar pneumonia in children <5 years. *Vaccine*. 2015;33(36):4623-4629.
26. Griffin MR, Mitchel E, Moore MR, Cynthia G. Whitney and Carlos G. Grijalva *Morbidity and Mortality Weekly Report* Vol. 63, No. 44 (November 7, 2014), pp. 995-998.
27. Becker-Dreps S, Amaya E, Liu L, Moreno G, Rocha J, Briceño R et al. Changes in Childhood Pneumonia and Infant Mortality Rates Following Introduction of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Nicaragua. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33(6):637-642.
28. Hortal M, Estevan M, Meny M, Iraola I, Laurani H. Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccines on the Incidence of Pneumonia in Hospitalized Children after Five Years of Its Introduction in Uruguay. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e98567.

ANEXOS.

Anexo 1: Operacionalización de las variables de estudio.

Nombre de la Variable.	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la variable.
Sexo.	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia en el genero.	Cualitativa, Dicotomica, Nominal.	1. Femenino. 2. Masculino.
Edad.	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el momento de la consulta hospitalaria.	Cuantitativa, Discreta.	Años.
Procedencia.	Lugar de residencia en algún estado de los 30 estados de los Estados Unidos Mexicanos o fuera del territorio Mexicano.	Cualitativa, Dicotomica, Nominal.	Nombre del municipio y estado de procedencia.
Vacunación por PCV7 y/o PCV13.	Recibió esquema de vacunación con PCV7 y/o PCV13 según el esquema nacional de vacunación de acuerdo a la edad.	Cualitativa, Dicotomica, Nominal.	1. Ninguna dosis. 2. Completo. 3. Incompleto. 4. Desconocido.
Hallazgos Radiológicos.	Evidencia en estudio radiológico de tórax de consolidación pulmonar, derrame pleural o ambos.	Cualitativa, Dicotomica, Nominal.	1. Consolidación pulmonar. 2. Derrame pleural. 3. Ambos.
Tratamiento antimicrobiano requerido.	Tipo de Tratamiento antimicrobiano utilizado.	Cualitativa, Dicotomica, Nominal.	1. Penicilina. 2. Cefalosporina de 3a generación. 3. Isoxazolilpenicilina. 4. Lincosamida. 5. Glucopéptido. 6. Otro.
Duración del tratamiento.	Duración en días del tratamiento antimicrobiano recibido.	Cuantitativa, Continua.	Días y/o Semanas.
Estancia Hospitalaria.	Días transcurridos desde el ingreso al egreso hospitalario.	Cuantitativa, Continua.	Días y/o Semanas.