

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL

TÍTULO ACADÉMICO LICENCIATURA EN

LABORATORIO CLÍNICO

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA NARRATIVA: INMUNOGENICIDAD Y

PATOGENIA DE POLISACÁRIDOS CAPSULARES DE

***STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* EN GRUPOS DE INTERÉS**

DURANTE EL PERIODO 2008 – 2022

Por: Alejandra del Pilar Chulde Quinga

Director: Mtr. Andrés Zabala Parreño

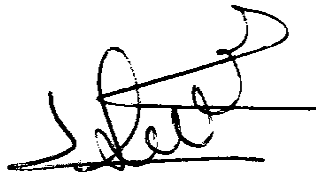
QUITO, 2024

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Alejandra del Pilar Chulde Quinga estudiante, C.C. 1724878929; autora del trabajo de graduación intitulado: Revisión bibliográfica narrativa: Inmunogenicidad y patogenia de polisacáridos capsulares de *Streptococcus pneumoniae* en grupos de interés durante el periodo 2008 – 2022, previo a la obtención del grado académico Licenciatura en Laboratorio Clínico en la Facultad de Medicina - Carrera de Laboratorio Clínico:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.

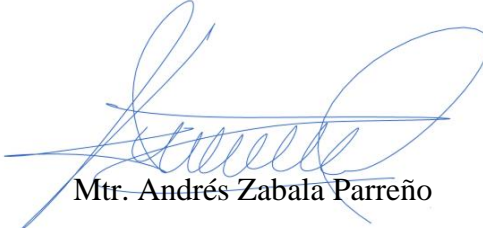


Alejandra del Pilar Chulde Quinga

C.C. 1724878929

CERTIFICACIÓN

Certifico que el trabajo de titulación de la Señorita Alejandra del Pilar Chulde Quinga intitulado Revisión bibliográfica narrativa: Inmunogenicidad y patogenia de polisacáridos capsulares de *Streptococcus pneumoniae* en grupos de interés durante el periodo 2008 – 2022, ha concluido de conformidad con las normas establecidas por la Unidad Académica, por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.



Mtr. Andrés Zabala Parreño

Director

Quito, 2024

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi profunda gratitud a todas las personas que han contribuido de diversas maneras para la realización de esta tesis.

En primer lugar, quisiera expresar mi más profundo agradecimiento a mi director de tesis, Mtr. Andrés Zabala Parreño, su experiencia, comprensión y paciencia contribuyeron en mi persona a fomentar la seguridad y confianza para llegar a esta instancia tan anhelada.

A mi querida familia, por su comprensión, paciencia, cariño y aliento en cada una de las etapas de este viaje. Su apoyo incondicional ha sido mi mayor fuente de inspiración a lo largo de este arduo camino académico, gracias infinitas por siempre estar a mi lado

Son pocos los docentes que han sido parte de esta trayectoria universitaria, sin duda alguna un agradecimiento muy especial a todos aquellos que conforman la Carrera de Laboratorio Clínico de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por transmitirme los conocimientos necesarios para poder perseguir mis sueños.

Alejandra Chulde Q.

DEDICATORIA

En cada página de este trabajo está impregnado amor, sacrificio y paciencia. Cada palabra de aliento recibida ha sido mi motivación, su presencia mi refugio y su ejemplo mi guía. Este logro es dedicado a la razón de mi existencia, un testimonio de trabajo en equipo y la importancia del apoyo familiar, de las amistades más puras y sinceras y finalmente de las enseñanzas de cada uno de los profesores y mentores. Este logro no solo es mío, sino de todos los que han compartido este viaje conmigo.

Alejandra Chulde Q.

RESUMEN

Introducción: Neumococo o *Streptococcus pneumoniae* es el agente causal de patologías como neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis y otras enfermedades de alta complejidad como meningitis y septicemia. Ciertas variantes de esta bacteria están compuestas por una cápsula de polisacáridos mediante la cual pueden evadir la respuesta inmune en el ser humano y provocar cierto tipo de patologías. La invención de las vacunas es considerada de gran ayuda ya que estas están compuestas con los propios polisacáridos de la bacteria; sin embargo, existen variantes o serotipos que no logran ser cubiertos aún y por ende las tasas de mortalidad continúan siendo elevadas especialmente en niños menores a 2 años y adultos mayores a los 65 años.

Metodología: El objetivo del proyecto de investigación es establecer la relación entre la inmunogenicidad y patogenia de los polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* en niños menores a 2 años y adultos mayores a 65 años.

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa que no incluye trato con el paciente ni manipulación de muestras biológicas que representen un riesgo tanto al investigador como a las personas investigadas. La investigación no tiene delimitación geográfica, ya que se pretende analizar la información de *S. pneumoniae* a nivel mundial y su relación con las vacunas que se encuentran disponibles en el mercado actualmente.

Resultados: de la búsqueda inicial se obtuvieron un total de 240 artículos, los cuales mediante un proceso de depuración y la aplicación de términos MeSH – DeCS y con el empleo de criterios de inclusión y exclusión se consiguieron 22 artículos para su posterior análisis. Se encontró que los polisacáridos capsulares son el factor de virulencia con mayor complejidad que presenta *S. pneumoniae*. Dentro de esto se describen los serotipos más prevalentes que están implícitos en la fabricación de las vacunas antineumocócicas conjugadas con la finalidad de combatir o ayudar a prevenir enfermedad neumocócica en la población con mayor afección como son niños menores a 2 años y adultos mayores a los 65 años. Finalmente, para la detección de polisacáridos capsulares, el método molecular más empleado es la Reacción de la Cadena de la Polimerasa (PCR) en comparación con otros métodos moleculares; sin embargo, la reacción de Quellung o hinchazón capsular aún es considerado como el método Gold estándar.

Conclusiones: se observó que la cápsula neumocócica es el sistema de patogenicidad más importante e invasivo que tiene *S. pneumoniae* en el ser humano; este elemento le brinda capacidad de supervivencia evitando su destrucción por fagocitosis y el sistema del complemento. En este contexto el principal factor de virulencia de *S. pneumoniae* son los polisacáridos capsulares que son la base para el desarrollo de las vacunas, hasta la fecha persiste el desafío de desarrollar una vacuna que abarque todos los serotipos para brindar mayor protección contra la enfermedad neumocócica especialmente en poblaciones de riesgo. Además, este desafío conlleva a un aumento en el costo debido al aumento de serotipos a considerar. Se utilizan diversas técnicas moleculares para identificar serotipos específicos, siendo la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) la más extendida a nivel mundial. A pesar todo estos, la técnica de reacción de Quellung o hinchazón capsular sigue siendo considerada el estándar de oro para determinar serotipos.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, polisacárido capsular, vacunas neumocócicas, neumococo, inmunogenicidad bacteriana.

ABSTRACT

Introduction: Pneumococcus or *Streptococcus pneumoniae* is the causal agent of pathologies such as pneumonia, otitis media, sinusitis, bronchitis and other highly complex diseases such as meningitis and septicemia. This bacteria is composed of a capsule of polysaccharides responsible for evading the immune response in humans and causing certain types of pathologies. The invention of vaccines is considered of great help since these pneumococcal conjugate vaccines are composed of the bacteria's own polysaccharides; However, there are variants or serotypes that have not yet been covered and therefore mortality rates continue to be high, especially in children under 2 years of age and adults over 65 years of age.

Method: The objective of the research project is to establish the relationship between the immunogenicity and pathogenesis of the capsular polysaccharides of *S. pneumoniae* in children under 2 years of age and adults over 65 years of age.

A narrative bibliographic review was carried out that does not include treatment with the patient or manipulation of biological samples that represent a risk to both the researcher and the people investigated. The research has no geographical delimitation, since the aim is to analyze the information on *S. pneumoniae* worldwide and its relationship with the vaccines that are currently available on the market.

Results: a total of 240 articles were obtained, which through a purification process and the application of MeSH - DeCS terms, 78 articles were obtained and finally, with the use of inclusion and exclusion criteria, 22 articles were obtained for subsequent analysis. It was found that capsular polysaccharides are the most complex virulence factor presented by *S. pneumoniae*. Within this, the most prevalent serotypes that are implicit in the manufacture of anti-pneumococcal conjugate vaccines are described with the purpose of combating or helping to prevent pneumococcal disease in the population with the greatest condition, such as children under 2 years of age and adults over 65 years of age. years. Finally, for the detection of capsular polysaccharides, the most used molecular method is the Polymerase Chain Reaction (PCR) compared to other molecular methods; However, the Quellung reaction or capsular swelling is still considered the gold standard method.

Conclusions: It was observed that the pneumococcal capsule is the most important and invasive pathogenicity system that *S. pneumoniae* has in humans; This element provides it with the ability to survive, avoiding its destruction by phagocytosis and the complement system. In this context, the main virulence factor of *S. pneumoniae* is the capsular polysaccharides that are the basis for the development of vaccines. To date, the challenge of developing a vaccine that covers all serotypes to provide greater protection against pneumococcal disease persists, especially in at-risk populations. Furthermore, this challenge leads to an increase in cost due to the increase in serotypes to consider. Various molecular techniques are used to identify specific serotypes, with the Polymerase Chain Reaction (PCR) being the most widespread worldwide. Despite all these, the Quellung reaction or capsular swelling technique is still considered the gold standard for determining serotypes.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, capsular polysaccharide, pneumococcal vaccines, pneumococcus, bacterial immunogenicity.

TABLA DE CONTENIDOS

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN	i
CERTIFICACIÓN	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
DEDICATORIA	iv
RESUMEN	v
ABSTRACT.....	vi
LISTA DE TABLAS	ix
LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE ANEXOS.....	ix
LISTA DE SIGLAS O ABREVIATURAS	x
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Planteamiento del problema	1
1.2. Justificación.....	3
1.3. Pregunta de investigación.....	5
1.4. Objetivos	5
1.5. Delimitación.....	6
2. MARCO METODOLÓGICO	7
2.1. Tipo de estudio	7
2.2. Identificación del campo de estudio.....	7
2.3. Proceso de revisión bibliográfica	7
2.3.1 Búsqueda bibliográfica	7
3. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS	9
3.1. Fases de búsqueda	9
3.2. Pasos de depuración y selección de la información	9
3.3. Descripción general de los artículos seleccionados para el estudio	11

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
4.1. Factores de patogenicidad de los polisacáridos capsulares de <i>S. pneumoniae</i>	12
4.2. Métodos moleculares para la detección de polisacáridos capsulares	29
4.2.1. Reacción de la cadena polimerasa	30
4.2.1.1 PCRSeqTyping	34
4.2.2. Microarrays.....	36
4.2.3. Secuenciación del genoma completo (WGS)	37
4.2.4. MALDI-TOF	38
4.3. Factores de inmunogenicidad de <i>S. pneumoniae</i>	39
4.4. Vacunas conjugadas antineumocócicas polivalentes (PCV).....	42
5. CONCLUSIONES	47
6. RECOMENDACIONES	50
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
ANEXOS	60

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: <i>Proteínas de superficie más estudiadas y sus funciones</i>	12
Tabla 2: <i>Proteínas de unión a la colina y sus funciones</i>	13
Tabla 3: <i>Serogrupos de S. pneumoniae.</i>	15
Tabla 4: <i>Frecuencias absolutas y relativas de las técnicas moleculares</i>	30
Tabla 5: <i>Técnicas de PCR y genes amplificados</i>	31
Tabla 6: <i>Descripción de sondas y cebadores</i>	35
Tabla 7: <i>Tipos de vacunas antineumocócicas conjugadas.</i>	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 2: <i>Diagrama de flujo PRISMA 2020</i>	10
---	----

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1: <i>Matriz de estrategias de búsqueda</i>	61
Anexo 2: <i>Matriz de artículos duplicados/ excluidos</i>	63
Anexo 3: <i>Matriz de recolección de información final</i>	77
Anexo 4: <i>Lista de verificación de STROBE</i>	82

LISTA DE SIGLAS O ABREVIATURAS

aCGH: Hibridación genómica comparativa de matrices

ADN: Ácido desoxirribonucleico

CbpD: Proteína de unión a la colina D

CbpG: Proteína de unión a la colina G

CPS: Cápsula de polisacáridos

CTV: Capsular Typing Variant

CVN: Vacuna antineumocócica conjugada

ELISA: Técnica de inmunoensayo absorbente ligado a enzimas

IgG: Inmunoglobulina G

LPxTG: secuencia de aminoácidos (Leu-Pro-x-Thr-Gly) y “x” representa cualquier aminoácido

MALDI-TOF: Espectrometría de masas de tiempo de vuelo de desorción-ionización laser asistida por matriz.

PcIA: Proteína de unión a la colina A

PCR: Reacción de la cadena de la polimerasa

PCV: pneumococcal conjugate vaccine

PspA: Pnuemococcal Surface Protein A

PspC: Pnuemococcal Surface Protein C

qPCR: Reacción de la cadena de la polimerasa cuantitativa

S. pneumoniae: *Streptococcus pneumoniae*

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido

WGS: Secuenciación del genoma completo

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema

Neumococo o *Streptococcus pneumoniae* fue descubierto por primera vez en 1960. Se le atribuye la capacidad de colonizar vías respiratorias superiores lo que conduce al desarrollo de patologías como neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis y enfermedades de alta complejidad como meningitis y septicemia (Choe et al., 2020). La incidencia de la enfermedad neumocócica predomina en lactantes menores a 2 años y en adultos mayores a 65 años. A nivel global, según datos estadísticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estimó que las muertes a causa de neumonía por *S pneumoniae* presentó una disminución significativa en un 51% del 2000 al 2015 empleando la vacuna neumocócica conjugada (Organización Mundial de la Salud, 2022).

S. pneumoniae está compuesto por una cápsula de polisacáridos complejos que tienen la característica principal de ser ramificados y presentar estructuras compuestas por seis o más monosacáridos (Paton & Trappetti, 2019). De conocimiento general, las cepas de *S. pneumoniae* que son encapsuladas tienden a tener una mayor virulencia para generar enfermedades evitando mecanismos de defensa del organismo; en cuanto a cepas no encapsuladas son casi completamente avirulentas. La cápsula de polisacáridos es una condición *sine qua non* de la virulencia neumocócica. En un estudio realizado en 1931 por Avery y Dubos se demostró que la despolimerización enzimática de polisacáridos capsulares (CPS) de un neumococo tipo 3 aumentaba su dosis letal del 50% en más de 10^5 veces (Betts et al., 2021).

La cápsula de polisacáridos de *S. pneumoniae* está codificada por el locus *cps*. Actualmente están descritos 100 serotipos, pero se siguen investigando nuevos serotipos en regiones poco comunes. La cápsula esta codificada por el locus *cps* que se encuentran en los genes *dexB* y *aliA*. Existen las cargas netas de la superficie celular que están mediadas por el potencial zeta; entre menor potencial zeta existe, menor es la relación de resistencia a la

fagocitosis pero mayor es la prevalencia de portación; específicamente en los polisacáridos capsulares esta relación no existe y aún no se determina cuál es la razón (Skov Sørensen et al., 2016).

Para la fabricación de las vacunas se emplean polisacáridos capsulares de la propia bacteria; uno de los retos es crear una vacuna que cubra todos los serotipos de *S. pneumoniae* para lograr reducir la tasa de mortalidad causada por neumonía. La presencia de una cápsula en la superficie de *S. pneumoniae* y los polisacáridos capsulares juegan un papel muy importante en la patogenia y virulencia en el ser humano ya que interfiere en los mecanismos de eliminación opsonofagocítica del huésped. Existen razones poco conocidas sobre la prevalencia de portación y mecanismos de invasión en el ser humano.

La vacuna contra el neumococo o más conocida como la PVC (vacuna antineumocócica conjugada), fue autorizada en 1977 conformada por 14 polisacáridos y en 1983 se implementa la vacuna 23-valente. Posteriormente, en el año 2012 se aprobó la vacuna 13-valente constituida por 13 polisacáridos diferentes. Con el uso de vacunas se observó una disminución importante en la enfermedad neumocócica invasiva en los principales grupos de interés (María et al., 2019). Se han identificado 100 serotipos de *S. pneumoniae*, de ellos al menos 85 han sido utilizados para crear una vacuna que cubra el 95% de la enfermedad neumocócica. Los serotipos 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F y 23F son la causa de la enfermedad neumocócica en menores de 5 años a nivel mundial (Ortiz-Prado et al., 2014).

La vacuna contra neumococo contiene fragmentos de las proteínas o polisacáridos de la bacteria, estos componentes son reconocidos por el sistema inmunológico como extraños y entonces se desencadena una respuesta inmune. Cuando el sistema inmunológico detecta estos componentes, produce anticuerpos específicos para combatirlos. Además, las células del

sistema inmunitario como linfocitos que memorizan los componentes de la vacuna para poder recordarlos en caso de futuras exposiciones a neumococo (María et al., 2019).

Los anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) que se dirigen contra el polisacárido capsular brindan una protección específica contra los serotipos de *S. pneumoniae*. En el año 2000 la OMS diseñó un protocolo para la cuantificación en suero humano de anticuerpos IgG específicos para *S. pneumoniae* mediante la técnica de inmunoensayo absorbente ligado a enzimas (ELISA) especialmente para detectar la respuesta inmune a vacunas neumocócicas (María et al., 2019)

El problema principal va dirigido al estudio de los polisacáridos capsulares y sus métodos de detección; a pesar de la implementación de las vacunas antineumocócicas conjugadas, la tasa de morbimortalidad continúa siendo tema de interés en niños menores a 2 años y en adultos mayores a 65 años para identificar como la bacteria logra sobrevivir aún cuando las personas ya tienen su esquema de vacunación completo.

1.2. Justificación

Las vacunas antineumocócicas estudian principalmente las cápsulas polisacarídicas (CPS) de neumococo, actualmente se reconocen 100 serotipos y más de 100 polisacáridos capsulares. *S. pneumoniae* es el agente causal de la enfermedad neumocócica invasiva, se trata de una infección bacteriana provocada en niños menores de 2 años que no han recibido la vacuna antineumocócica conjugada (VNC) (Subramanian et al., 2019).

En Ecuador la primera vacuna implementada fue la PCV7 especialmente para grupos de riesgo fue en el año 2008, y se integró al calendario nacional de inmunización en el 2010, un año después, en el 2011 se incorporó la PCV10 que se encuentra vigente hasta la actualidad (María et al., 2019). Según la OMS, en Ecuador un millón de niños muere cada año a causa de las enfermedades producidas por *S. pneumoniae*; específicamente en el año 2011 la neumonía

se convirtió en la principal causa de morbilidad en la población general y fue la segunda causa de morbilidad infantil, transformándose en un problema de salud nacional. La vacunación se implementó como un sistema de refuerzo para mejorar la respuesta inmunitaria, si bien es cierto existen factores ambientales y/o biológicos que influyen en la variación de una respuesta específica, pero a ciencia cierta no se conoce como actúan estos factores para provocar alteraciones en el sistema inmunitario

El 50 % del volumen total de las células neumocócicas es ocupado por los polisacáridos capsulares que normalmente son los que atacan al sistema inmunitario del ser humano. Las vacunas que están dirigidas contra los polisacáridos de *S. pneumoniae* han reducido en gran cantidad las infecciones por los tipos de vacuna, el problema actual son las infecciones por los serotipos no vacunales (Moraga-Llop, 2009).

El enfoque de esta investigación ofrece una revisión y análisis de las vacuna antineumocócicas conjugadas y su relación con la respuesta inmunitaria que produce en el ser humano. El análisis se basó en la búsqueda bibliográfica de información para comprender e identificar las causas de muerte en niños menores a 2 años y en adultos mayores a 65 años aún cuando se menciona que las vacunas proporcionan una amplia cobertura frente a los serotipos de *S. pneumoniae*.

Asimismo, se detalló una visión generalizada sobre los métodos de diagnóstico basado en la identificación de los polisacáridos capsulares, dichos polisacáridos son los que se emplean para la composición de una nueva vacuna; cabe mencionar que no existe un método estandarizado para la determinación de dichos elementos lo que complica la determinación y conformación de una nueva vacuna con mayor cobertura frente a los serotipos. Finalmente, el estudio de esta bacteria es de suma importancia, tomando en cuenta que existe una amplia diversidad de polisacáridos capsulares que van de la mano con una variedad de incógnitas sobre

las variaciones capsulares y las transformaciones genéticas que tienen como consecuencia mutaciones que se transforman en cambios en la composición de los serotipos, haciendo cada vez más complicada la investigación y aumentando la complejidad de las estructuras genéticas de los loci *cps* de *S. pneumoniae*. Cabe mencionar que para cualquier procedimiento de estos el costo resulta ser elevado.

Sin duda uno de los principales retos a futuro es buscar nuevas alternativas para construir una vacuna con nuevas formulaciones. La finalidad de esto es obtener una mayor protección contra la enfermedad neumocócica sin tener que combinar varios polisacáridos capsulares más la conjugación de proteínas portadores y proporcionar una inmunidad serotipo independiente. En estudios recientemente desarrollados se ha demostrado que estos preparados resultan seguros e inmunogénicos cuando son administrado en adultos sanos (Ortiz-Prado et al., 2014).

1.3. Pregunta de investigación

¿Cuál es la relación de la patogenia de los polisacáridos capsulares de *Streptococcus pneumoniae* con la inmunogenicidad en grupos de interés?

1.4. Objetivos

1.4.1 Objetivo General

Describir la relación entre la inmunogenicidad y patogenia de los polisacáridos capsulares de *Streptococcus pneumoniae* en niños menores a 2 años y adultos mayores a 65 años.

1.4.2 Objetivos Específicos

- Establecer los factores de patogenicidad de los polisacáridos capsulares de *Streptococcus pneumoniae* en grupos de interés.

- Explicar los métodos moleculares para la detección de polisacáridos capsulares de *Streptococcus pneumoniae* vigentes hasta el año 2022.
- Identificar los factores de inmunogenicidad de *Streptococcus pneumoniae* en grupos de interés.
- Realizar un análisis de las vacunas conjugadas antineumocócicas polivalentes (PCV) que se encuentran disponibles Ecuador desde el año 2008 hasta la actualidad.

1.5. Delimitación

La revisión se realizó a partir del año 2008; en Ecuador la primera vacuna implementada fue la PCV7 especialmente para grupos de riesgo fue en el año 2008, y se integró al calendario nacional de inmunización en el 2010, un año después, en el 2011 se incorporó la PCV10 que se encuentra vigente hasta la actualidad. Adicional se limita únicamente a estudiar los polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* y la relación con la inmunogenicidad y patogenia que podría presentar los niños menores a 2 años y los adultos mayores a los 65 años.

2. MARCO METODOLÓGICO

2.1. Tipo de estudio

La revisión bibliográfica narrativa se realizó bajo el análisis de una serie de artículos publicados en bases de datos científicas como son PUBMED, SCIELO, SCIENCE DIRECT, PROQUEST y SPRINGER JOURNAL. Los parámetros específicos constan de artículos que se encuentren dentro del periodo 2008 – 2022, tiempo vigente acorde al tema de estudio.

La información recopilada fue interpretada mediante estadística descriptiva con análisis de frecuencias, con el objetivo de organizar y describir la investigación para facilitar la visualización de información colectada de los diferentes artículos.

2.2. Identificación del campo de estudio

La investigación destaca el área de microbiología – bacteriología y biología molecular que permitieron establecer la relación entre la inmunogenicidad y patogenicidad de los polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* en la población de interés.

2.3. Proceso de revisión bibliográfica

La revisión bibliográfica narrativa fue realizada mediante el análisis de los artículos publicados en las bases de datos científicas ya mencionadas. Todos los artículos que aportan información fueron representados en un diagrama de flujo de PRIMSA propuesto por Moher (Figura 2) para tener control sobre los criterios de inclusión y exclusión. Adicional los documentos seleccionados fueron evaluados mediante una lista de verificación de criterios de STROBE 2020 (Anexo 4).

2.3.1 Búsqueda bibliográfica

Para la búsqueda de información en las bases mencionadas anteriormente, se aplicaron criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- **Título/ tema:** artículos relacionados a *S. pneumoniae*.
- **Idioma:** español e inglés.
- **Temporalidad:** Año 2008 – 2022.
- **Población:** Niños < 2 años y adultos > 65 años.
- **Tipo de estudio:** estudios observacionales
- **Índice de calidad:** SJR (SCImago Journal & Country Rank): Q1 y Q2.

Criterios de exclusión

- Artículos de opinión.
- Artículos con acceso pagado o información incompleta para el estudio.
- Estudios realizados en poblaciones diferentes al tema de interés.
- Artículos con análisis de otro organismo diferente a *S. pneumoniae*.

3. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

3.1. Fases de búsqueda

Para el proyecto de titulación se tomó en cuenta artículos durante el periodo 2008 – 2022. Periodo durante el cual se dio la evolución de las vacunas antineumocócicas en Ecuador y la actualización de métodos moleculares para la determinación de polisacáridos capsulares.

La investigación proporcionó información de las diferentes bases de datos que incluyen artículos publicados de revistas indexadas. De acuerdo con el índice SCImago Journal Rank (SJR), las revistas con artículos indexados ocupadas en el proyecto de titulación pertenecen al cuartil 1 y cuartil 2 (Q1 y Q2).

3.2. Pasos de depuración y selección de la información

La revisión bibliográfica narrativa se realizó tomando como base principal el diagrama de flujo PRISMA propuesto por Moher que contiene las fases que se detallan en la figura 1.

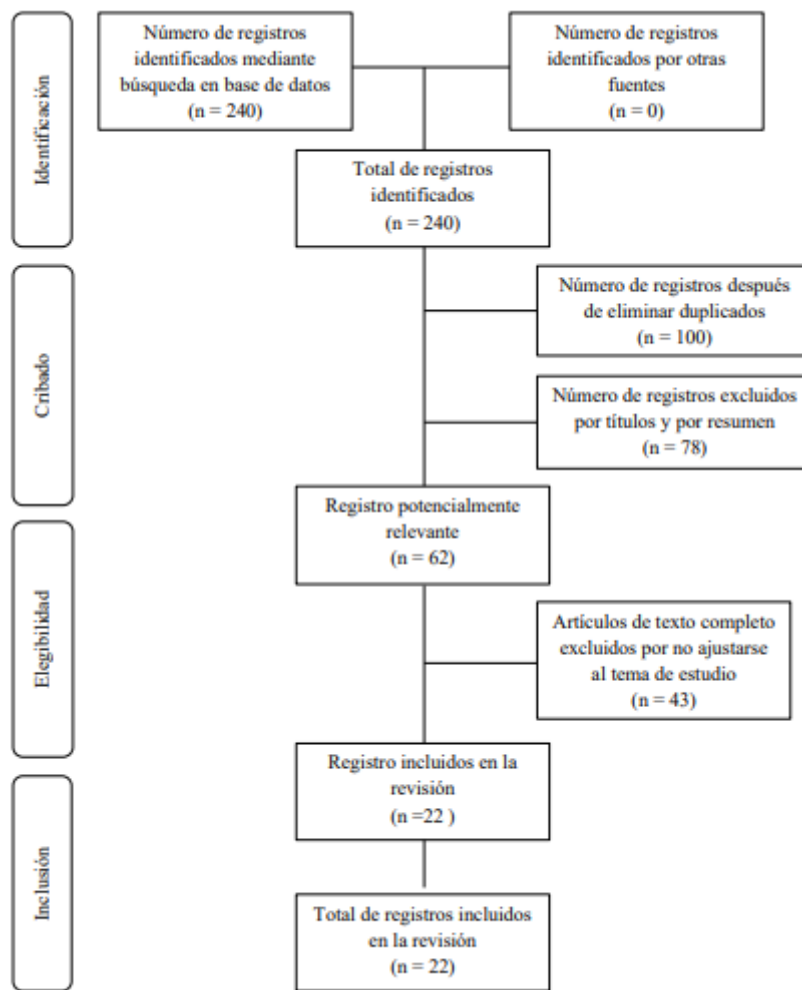
Fase de identificación: los artículos seleccionados para la investigación fueron identificados mediante el título y el *abstract*. La búsqueda de información empleó términos MeSH – DeCS que se puede verificar en el Anexo 1. En la misma matriz se colocaron el número de artículos recuperados para el posterior análisis.

Fase de cribado: los artículos obtenidos después de la primera eliminación fueron registrados en una “matriz de artículos duplicados/ eliminados”, se trata de artículos eliminados por duplicados o aquellos que incumplieron criterios de inclusión por título y *abstract*. Estos artículos se colocaron en la matriz que corresponde al Anexo 2.

Fase de elegibilidad: para identificación relevante de información primaria se consideró aspectos como fuente, número de artículos y artículos eliminado por duplicado. Los estudios no seleccionados y su razón se colocaron en una matriz que corresponde al Anexo 2,

Fase de inclusión: en la “matriz de recolección de información final” (Anexo 3), se detallan los artículos seleccionados que tienen relevancia y correlación con la investigación. Los estudios incluidos se rigieron a la lista de verificación de STROBE que se detallan en el Anexo 4. La información se ordena de acuerdo con los métodos moleculares, la inmunogenicidad y patogenicidad de los polisacáridos capsulares y análisis de PCV.

Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA 2020



Nota: Adaptado de D. Moher, A. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. (2009) Declaración PRISMA para informar revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios que evalúan intervenciones de atención médica: explicación y elaboración. *PLoS Med* 6 (7): e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>

3.3. Descripción general de los artículos seleccionados para el estudio

Los artículos seleccionados fueron clasificados en relación con los objetivos de la revisión bibliográfica narrativa, mediante los lineamientos de la lista de verificación STROBE, como se detallan en el Anexo 4.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La información recopilada fué interpretada mediante estadística descriptiva con análisis de frecuencias, con el objetivo de organizar y describir la investigación para facilitar la visualización de información colectada de los diferentes artículos.

4.1. Factores de patogenicidad de los polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae*

Los principales factores de patogenicidad/ virulencia de *S. pneumoniae* se dividen en 3 grupos: proteínas de superficie, productos citotóxicos y polisacáridos capsulares.

Las proteínas de superficie como la autolisina LytA, desempeña un papel crucial en la división celular de la bacteria. La autolisina actúa como una enzima hidrolítica que rompe los enlaces de peptidoglicano en la pared celular facilitando la división y el crecimiento celular (Syrogiannopoulos et al., 2021). Dentro de sus funciones de destaca su participación en la patogenicidad ya que puede intervenir en la interacción de la bacteria con la respuesta inmune del ser humano. A continuación, en la tabla 1 se describen las proteínas de superficie más estudiadas y sus funciones.

Tabla 1: *Proteínas de superficie más estudiadas y sus funciones*

Proteínas de superficie	Función
PspA Pneumococcal Surface Protein A	Interviene en la evasión del sistema inmune por parte de <i>S. pneumoniae</i> Inhibe la fagocitosis
PspC Pneumococcal Surface Protein C	Evasión del sistema inmunológico Brinda resistencia a la opsonización
Pneumolysin	Toxina secretada por <i>S. pneumoniae</i> que interviene en la patogenicidad. Actúa en la invasión y progreso de la enfermedad

La proteína A de superficie neumocócica (PspA) actúa inhibiendo la fagocitosis, la deposición y activación del complemento permitiendo la unión a la lactoferrina y obstaculizando la absorción por fagocitos. Esta proteína está anclada a la superficie de la bacteria y ayuda a *S. pneumoniae* a evadir la respuesta inmunitaria del huésped (Grenon et al., n.d.).

Las proteínas de unión a la colina (exclusivas de *S. pneumoniae*) A, D, E y G intervienen en las funciones de adherencia y colonización del huésped, así como se explica en la tabla 2.

Tabla 2: *Proteínas de unión a la colina y sus funciones*

Proteína de unión a la colina	Función
PsaA	Adhesión a las células del ser humano
Proteína de unión a la colina A	Colonización Captación de iones de manganeso y nutrientes
CbpD	
Proteína de unión a la colina D	Adhesión a las células epiteliales
PcIA	Colonización de las vías respiratorias.
Proteína de unión a la colina A	
CbpG	Interviene en la patogenicidad
Proteína de unión a la colina G	Asocia a la adhesión y colonización

Los pilis son estructuras filamentosas conformadas por proteínas subunitarias con motivos LPxTG (secuencia de aminoácidos que actúan en la adhesión y fijación de la bacteria a las células del huésped) reconocidas por sortetasas y adheridos mediante enlaces covalente a la pared celular. Los islotes de patogenicidad codifican el pili Pl-1 y Pl-2 que están implicados en la adhesión (Henriques-Normark & Tuomanen, 2013). Los pili Pl-1 están implicados en procesos de competencia bacteriana en cuanto a la capacidad para liberar o captar material genético; esta competencia bacteriana es importante para la adquisición de material genético en cuando a la transferencia de genes de resistencia a antibióticos. También, actúan en la

colonización de superficies como el tracto respiratorio superior del ser humano y finalmente están involucrado en la interacción con el sistema inmunológico del huésped (Izoré et al., 2010).

S. pneumoniae posee una cápsula de polisacáridos que tiene la función principal de brindar virulencia a la bacteria en el ser humano, principalmente interviene en los mecanismos opsonofagocíticos del huésped. Dicha cápsula fue descrita por Louis Pasteur en 1880 y ha sido considerado como el objetivo principal de muchas investigaciones. En el siglo XX la cápsula de polisacáridos de *S. pneumoniae* estaba conformada por varios serotipos, la presencia de anticuerpos contra la cápsula es lo que le brindaba protección. Mas tarde en 1971, Dochez y Avery aislaron el material capsular, sin considerar que se trataba de material inmunológico lo que los llevo a creer que se trataba de una sustancia insoluble de naturaleza proteica. En 1925, Avery y sus colegas explicaron que la cápsula de *S. pneumoniae* estaba formada por polisacáridos (Paton & Trappetti, 2019).

Finalmente la cápsula ha sido considerada como la parte más externa de las cepas encapsuladas que llega a ocupar más de la mitad de todo el volumen que tiene el neumococo. En el artículo de James C Patón (2019), se menciona que se reconocieron 100 tipos de polisacáridos capsulares estructural y serológicamente diferentes. Se describe que estos polisacáridos capsulares van desde los más sencillos que son polímeros lineales con unidades repetidas que llegan a formar monosacáridos hasta los tipos más complejos que son polisacáridos ramificados con cadenas unitarias repetidas que se conforman de 1 a 6 monosacáridos con cadenas laterales (Paton & Trappetti, 2019). La tabla número 3 que se presenta a continuación contiene 98 serotipos de los polisacáridos capsulares descritos hasta la actualidad.

Los polisacáridos capsulares contienen grupos lábiles que poseen la capacidad de translocarse o eliminarse durante la purificación y la heterogeneidad (propiedad inherente propia de los polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae*). En el artículo se menciona que la O-acetilación es un factor de muy importante porque los grupos O-acetilo contribuyen a la formación del polisacárido capsular que frecuentemente son objetivos antigénicos (epítomos); es importante mencionar que este proceso presenta variabilidad al expresarse y se puede perder con facilidad por ende resulta muy complicado ubicar exactamente los grupos O-acetilo (Geno et al., 2015).

En la tabla 3, en la columna 1 se detallan los serogrupos (conjunto de serotipos que tiene en antígenos en común), en la columna 2 se enlistan serotipos de *S. pneumoniae*; seguidamente la columna 3 y 4 describen la nomenclatura tipo Danish o danés que fue desarrollada por el príncipe Danés Valdemar quien clasificó los serotipos según la composición de los polisacáridos capsulares con una designación alfanumérica para cada serotipo según las diferencias antigénicas; cada uno de ellos está formado por un número que refiere el serogrupo y una letra que indica el subgrupo del serotipo que se clasifica de acuerdo a los polisacáridos capsulares. En cuanto a la nomenclatura tipo U.S., se trata de un sistema de clasificación en el que se emplean letras para diferencias los polisacáridos capsulares y números para distinguir un serotipos específico de los polisacáridos capsulares (Berenice Eddy, 1944). Ambos sistemas de nomenclatura son empleados para clasificar los serotipos de neumococo; la diferencia está en la forma de designar el serotipo.

Tabla 3: Serogrupos de *S. pneumoniae*.

Serogrupo	Serotipo		Estructura	Referencia
	Tipo Danish	Tipo U.S.		
1	1	1	→3)-α-AATGalp-(1→4)- α-D-GalpA _{2,3,3,3} Ac ₂ - (1→3)-α-D-GalpA-(1→	(Stroop et al., 2002)

Serogrupo	Serotipo		Estructura	Referencia
	Tipo Danish	Tipo U.S.		
2	2	2	→4)-β-d-Glcp-(1→3)-α-l-Rhap-(1→3)-α-l-Rhap-(1→3)-β-l-Rhap-(1→	(Kamerling, 2000)
			2 ↑ 1	
3	3	3	α-D-GlcpA-(1→6)-α-D-Glcp	(Kamerling, 2000)
			→3)-β-D-GlcpA-(1→4)-β-D-Glcp-(1→	
4	4	4	→3)-β-d-ManpNAc-(1→3)-α-l-FucpNAc-(1→3)-α-d-GalpNAc-(1→4)-α-d-Galp2,3(S)Pyr-(1→	(Jones et al., 1991)
5	5	5	→4)-β-D-Glcp-(1→4)-α-L-FucpNAc-(1→3)-β-D-Sugp-(1→	(Kamerling, 2000)
			2 ↑ 1	
6A	6	6	α-L-PnepNAc-(1→2)-β-D-GlcpA	(Kamerling, 2000)
			→2)-α-d-Galp-(1→3)-α-d-Glcp-(1→3)-α-l-Rhap-(1→3)-d-Rib-ol-(5→P→	
6B	26	26	→2)-α-D-Galp-(1→3)-α-D-Glcp-(1→3)-α-L-Rhap-(1→4)-D-Rib-ol-(5→P→	(Kamerling, 2000)
			→2)-α-d-Glcp-(1→3)-α-d-Glcp-(1→3)-α-l-Rhap-(1→3)-d-Rib-ol-(5→P→	
6C	6C	6C	→2)-α-D-Glcp-(1→3)-α-D-Glcp-(1→3)-α-L-Rhap-(1→4)-D-Rib-ol-(5→P→	(Cai et al., 2012; Park et al., 2007)
			→2)-α-d-Glcp-(1→3)-α-d-Glcp-(1→3)-α-l-Rhap-(1→3)-d-Rib-ol-(5→P→	
6D	6D	6D	→2)-α-D-Glcp-(1→3)-α-D-Glcp-(1→3)-α-L-Rhap-(1→4)-D-Rib-ol-(5→P→	(Oliver, Van Der Linden, et al., 2013)
			→2)-α-d-Glcp-(1→3)-α-d-Glcp-(1→3)-α-l-Rhap-(1→3)-d-Rib-ol-(5→P→	
6E	ND	ND	No existe información	
6F	6F	6F	6F tiene unidades repetitivas 6A y 6C	(Oliver, Van Der Linden, et al., 2013)
6G	6G	6G	6G tiene unidades repetitivas 6B y 6C	(Oliver, Van Der Linden, et al., 2013)
6H	6H	6H	6H tiene unidades repetitivas 6A y 6B	(Park et al., 2015)
7	7F	51	→6)-α-d-Galp-(1→3)-β-l-Rhap2Ac-(1→4)-β-d-Glcp-(1→3)-β-d-GalpNAc-(1→	(Kamerling, 2000)

Serogrupo	Serotipo		Estructura	Referencia
	Tipo Danish	Tipo U.S.		
			2 4 ↑ ↑ 1 1	
			β-d-Galp α-d-GlcpNAc- (1→2)-α-l-Rhap	
	7A	7	→6)-α-D-Galp-(1→3)-β- L-Rhap2Ac-(1→4)-β-D- Glcp-(1→3)-β-D- GalpNAc-(1→	
			4 ↑ 1	(Kamerling, 2000)
			α-D-GlcpNAc-(1→2)-α-L- Rhap	
	7B	48	→6)-α-d-GlcpNAc- (1→2)-α-l-Rhap-(1→2)-β- l-Rhap-(1→4)-β-d-Glcp- (1→4)-α-d-Glcp(1→P→	
			3 ↑ 1	(Kamerling, 2000)
	7C	50	β-d-Ribf-(1→4)-α-l-Rhap No existe información	
	7D		7D tiene una combinación 5:1 de unidades repetitivas 7C y 7B	(Kjeldsen et al., 2018)
8	8	8	→4)-β-d-GlcpA-(1→4)-β- d-Glcp-(1→4)-α-d-Glcp- (1→4)-α-d-Galp-(1→	(Kamerling, 2000)
			→4)-α-D- GlcpA _{2,27,30,61} Ac ₂ - (1→3)-α-D-Galp-(1→3)- β-D-ManpNAc ₄ Ac _{0,03} - (1→4)-β-D-Glcp-(1→4)- α-D-Glcp(1→	
	9A	33		(Calix, Saad, et al., 2012)
9	9L	49	→4)-α-d-GlcpA-(1→3)-α- d-Galp-(1→3)-β-d- ManpNAc-(1→4)-β-d- Glcp-(1→4)-α-d- GlcpNAc-(1→	(Kamerling, 2000)
	9N	9	→4)-α-D-GlcpA-(1→3)- α-D-Glcp-(1→3)-β-D- ManpNAc-(1→4)-β-D- Glcp-(1→4)-α-D- GlcpNAc-(1→	(Kamerling, 2000)

Serogrupo	Serotipo		Estructura	Referencia
	Tipo Danish	Tipo U.S.		
10	9V	68	→4)-α-d-GlcpA20.25,30.55Ac2-(1→3)-α-d-Galp-(1→3)-β-d-ManpNAc40.09,61.04Ac2-(1→4)-β-d-Glcp-(1→4)-α-d-Glcp-(1→	(Calix, Saad, et al., 2012)
	10F	10	β-D-Galf 1 ↓ 6	
			→5)-β-D-Galf-(1→3)-β-D-Galp-(1→4)-β-D-GalpNAc-(1→3)-α-D-Galp-(1→4)-D-Rib-ol-(5→P→	(Yang et al., 2010)
	10A	34	β-d-Galp 1 ↓ 6	
			→5)-β-D-Galf-(1→3)-β-D-Galp-(1→4)-β-D-GalpNAc-(1→3)-α-D-Galp-(1→2)-D-Rib-ol-(5→P→	(Kamerling, 2000)
			3 ↑ 1	
			β-d-Galf	
	10B	ND	→5)-β-D-Galf-(1→3)-β-D-Galp-(1→4)-β-D-GalpNAc-(1→3)-α-D-Galp-(1→4)-D-Rib-ol-(5→P→ 3 ↑ 1	(Yang et al., 2011)
			β-D-Galf β-d-Galf	
	10C	ND	1 ↓ 6 →5)-β-d-Galf-(1→3)-β-d-Galp-(1→4)-β-d-GalpNAc-(1→3)-α-d-	(Yang et al., 2011)

Serogrupo	Serotipo		Estructura	Referencia
	Tipo Danish	Tipo U.S.		
11	10D	ND	Galp-(1→2)-d-Rib-ol-(5→P→	(F. Ganaie et al., 2020)
			→β- d -Gal p -(1→	
	11F	11	→6)-α-D-GlcpNac3Ac-(1→4)-α-D-Galp-(1→3)-β-D-Galp _{4,0.8,60.6} Ac ₂ -(1→4)-β-D-Glcp-(1→	(Calix et al., 2011)
			4 ↑ Rib-ol-(1→P	
	11A	43	→6)-α-D-Glcp _{20.6,30.5} Ac ₂ -(1→4)-α-D-Galp-(1→3)-β-D-Galp _{4,60.5} Ac ₂ -(1→4)-β-D-Glcp-(1→	(Calix et al., 2011)
			4 ↑ Gro-(1→P	
	11C	53	→6)-α-D-GlcpNac3Ac _{0.9} -(1→4)-α-D-Galp ₂ Ac _{0.3} -(1→3)-β-D-Galp-(1→4)-β-D-Glcp-(1→	(Calix et al., 2011)
			4 ↑ Gro-(1→P	
	11D	ND	Gro-(1→P ↓ 4	(Oliver, Jones, et al., 2013)
			→6)-α-d-GlcpNac3Ac _{0.8} -(1→4)-α-d-Galp-(1→3)-β-d-Galp _{4,60.5} Ac ₂ -(1→4)-β-d-Glcp-(1→	
		Y		
		Gro-(1→P ↓ 4		
		→6)-α-D-Glcp _{20.6,30.5} Ac ₂ -(1→4)-α-D-Galp-(1→3)-β-D-Galp _{4,60.5} Ac ₂ -(1→4)-β-D-Glcp-(1→		
11E	ND	→6)-α-d-Glcp _{2,30.3} Ac ₂ -(1→4)-α-d-Galp-(1→3)-β-d-Galp ₄ Ac _{0.3} -(1→4)-β-d-Glcp-(1→	(Calix & Nahm, 2010)(Calix et al., 2011; Zartler et al., 2009)	
		4 ↑		

Serogrupo	Serotipo		Estructura	Referencia
	Tipo Danish	Tipo U.S.		
			3 ↑ Gro _{0.7} -(2→P	
			→6)-β-D-GlcpNAc- (1→3)-β-D-Galp-(1→4)- β-D-Glcp-(1→	
	15B	54	4 ↑ 1 α-D- Galp _{20.06,30.12,40.12,60.55} Ac 4(1→2)-β-D-Galp	(Jones & Lemercinier, 2005)
			3 ↑ Gro _{0.7} -(2→P	
			→6)-β-D-GlcpNAc- (1→3)-β-D-Galp-(1→4)- β-D-Glcp-(1→	
	15C	77	4 ↑ 1 α-D-Galp-(1→2)-β-D-Galp	(Jones & Lemercinier, 2005)
			3 ↑ Gro _{0.7} -(2→P	
16	16F	16	Constituents: Glc, Gal, Rha, GlcN, GalN, and Gro- P	(Kamerling, 2000)
	16A	ND	No existe información	
			→3)-β-L-Rhap-(1→4)-β- D-Glcp-(1→3)-α-D-Galp- (1→3)-β-L-Rhap2Ac- (1→4)-α-L-Rhap-(1→2)- D-Ara-ol-(1→P→	
	17F	17	4 ↑ 1 α-D-Galp	(Jones et al., 2000, 2002)
17			→3)-β-d-Glcp-(1→3)-α- d-Galp-(1→3)-β-l- Rhap2Ac-(1→4)-α-l- Rhap-(1→4)-β-d-GlcpA- (1→3)-β-d-Galf-(1→	
	17A	78	4 2 ↑ ↑ 1 1	(Kamerling, 2000)

Serogrupo	Serotipo		Estructura	Referencia
	Tipo Danish	Tipo U.S.		
18	18F	18	β -d-Galp α -d-Glcp Gro-(1→P ↓ 3 <hr/> →4)- β -d-Glcp-(1→4)- β - d-Galp-(1→4)- α -d-Glcp- (1→3)- β -l-Rhap2Ac-(1→ 2 ↑ 1 <hr/> α -d-Glcp6Ac	(Kamerling, 2000)
			18A	
	18B	55		D-Gro-(1→P ↓ 3 <hr/> →4)- β -d-Glcp-(1→4)- β - d-Galp-(1→4)- α -d-Glcp- (1→3)- β -l-Rhap-(1→ 2 ↑ 1 <hr/> α -d-Glcp
			18C	56
	19F	19		

Serogrupo	Serotipo		Estructura	Referencia
	Tipo Danish	Tipo U.S.		
20	19A	57	→4)-β-d-ManpNAc-(1→4)-α-d-Glcp-(1→3)-α-1-Rhap-(1→P→	(Kamerling, 2000)
	19B	58	→4)-β-D-ManpNAc-(1→4)-β-D-Glcp-(1→4)-β-D-ManpNAc-(1→4)-α-L-Rhap-(1→P→	(Kamerling, 2000)
			3	
			↑	
			1	
			β-D-Ribf-(1→4)-α-L-Rhap	
			β-d-Glcp	
			1	
			↓	
			6	
	19C	59	→4)-β-d-ManpNAc-(1→4)-β-d-Glcp-(1→4)-β-d-ManpNAc-(1→4)-α-1-Rhap-(1→P→	(Kamerling, 2000)
			3	
			↑	
			1	
			β-d-Ribf-(1→4)-α-1-Rhap	
		20	β-Galf2Ac _{0.9}	
			1	
			↓	
			4	
	20A		→3)-α-GlcpNAc-(1-P-6)-α-Glcp-(1→6)-β-Glcp-(1→3)-β-Galf _{5,6,9} Ac ₂ -(1→3)-β-Glcp-(1→	(Calix, Porambo, et al., 2012)
			β-Galf2Ac _{0.9}	
			1	
			↓	
			4	
			→3)-α-GlcpNAc-(1-P-6)-α-Glcp-(1→6)-β-Glcp-(1→3)-β-Galf _{5,6,9} Ac ₂ -(1→3)-β-Glcp-(1→	(Calix, Porambo, et al., 2012)
			6	
			↑	
			1	
			α-Glcp	
21	21	21	Constituyentes: Glc, Gal, and GlcN	(Kamerling, 2000)

Serogrupo	Serotipo		Estructura	Referencia
	Tipo Danish	Tipo U.S.		
22	22F	22	$\begin{array}{c} \rightarrow 4)-\beta\text{-d-GlcpA}-(1\rightarrow 4)-\beta\text{-} \\ \text{l-Rhap2Ac}_{0.8}-(1\rightarrow 4)-\alpha\text{-d-} \\ \text{Glcp}-(1\rightarrow 3)-\alpha\text{-d-Galf-} \\ (1\rightarrow 2)-\alpha\text{-l-Rhap}-(1\rightarrow \\ 3 \\ \uparrow \\ 1 \end{array}$	(Kamerling, 2000)
	22A	63	$\alpha\text{-d-Glcp}$	
23			$\begin{array}{c} \text{Gro}-(2\rightarrow P \\ \downarrow \\ 3 \\ \rightarrow 4)-\beta\text{-D-Glcp}-(1\rightarrow 4)-\beta\text{-} \\ \text{D-Galp}-(1\rightarrow 4)-\beta\text{-L-Rhap-} \\ (1\rightarrow \\ 2 \\ \uparrow \\ 1 \end{array}$	(Kamerling, 2000)
	23A	46	No existe información	
	23B	64	No existe información	
			$\alpha\text{-L-Rhap}$	
24	24F	24	Constituent: Glc, Rha, GlcN, Rib, and Rib-ol- <i>P</i>	(Kamerling, 2000)
	24A	65	Constituyentes: Cho- <i>P</i>	(Kamerling, 2000)
	24B	60	No existe información	
25	25F	25	Constituyentes: Glc, Rha, GlcN, Rib, and Rib-ol- <i>P</i>	(Kamerling, 2000)
	25A		No existe información	
27	27	27	$\begin{array}{c} 3)-\beta\text{-D-} \\ \text{GlcpNAc}_{4,6(S)}\text{Pyr-} \\ (1\rightarrow 3)-\alpha\text{-D-Galp}-(1\rightarrow 4)- \\ \beta\text{-L-Rhap}-(1\rightarrow 4)-\beta\text{-D-} \\ \text{Glcp}(1\rightarrow \\ 2 \\ \uparrow \\ \text{Cho}\rightarrow P \end{array}$	(Kamerling, 2000)
28	28F	28	Constituyentes: Glc, Rha, Gro, and Cho- <i>P</i>	(Kamerling, 2000)
	28A	79	Constituyentes: Cho- <i>P</i>	(Kamerling, 2000)
29	29	29	$\begin{array}{c} \rightarrow 4)-\beta\text{-D-GalpNAc-} \\ (1\rightarrow 6)-\beta\text{-D-Galf}-(1\rightarrow 3)-\beta\text{-} \\ \text{D-Galp}-(1\rightarrow 6)-\beta\text{-D-Galf-} \\ (1\rightarrow 1)-\text{D-Rib-ol}-(5\rightarrow P\rightarrow \\ \rightarrow 2)-\beta\text{-l-Rhap}-(1\rightarrow 3)-\beta\text{-d-} \\ \text{Galf}-(1\rightarrow 3)-\beta\text{-l-Rhap-} \end{array}$	(Kamerling, 2000)
31	31	31		(Kamerling, 2000)

Serogrupo	Serotipo Tipo Danish	Tipo U.S.	Estructura	Referencia
32	32F	32	(1→4)-β-d-GlcpA-(1→3)- β-d-Galf-(1→	(Kamerling, 2000)
			→4)-β-D-Glcp-(1→3)-α- D-Glcp-(1→4)-β-L- Rhap2Ac-(1→	
	32A	67	2 3 ↑↑ α-L-Rhap-(1→P Cho→P	
			→4)-β-D-Glcp-(1→3)-α- D-Glcp4Ac-(1→4)-β-L- Rhap2Ac-(1→	
33	33F	70	2 3 ↑↑ α-l-Rhap-(1→P Cho→P	(Lemercinier & Jones, 2006)
			→3)-β-D-Galp-(1→3)-α- D-Galp-(1→3)-β-D-Galf- (1→3)-β-D-Glcp-(1→5)- β-D-Galf2Ac _{0.5} -(1→	
	33A	40	2 ↑ 1 α-D-Galp	
			→3)-β-d-Galp-(1→3)-α- d-Galp-(1→3)-β-d- Galf5,6Ac ₂ -(1→3)-β-d- Glcp-(1→5)-β-d-Galf2Ac- (1→	
33B	42	42	2 ↑ 1 α-D-Galp	(Lin et al., 2014)
			→6)-β-D-Galf2Ac-(1→3)- β-D-GalpNAc-(1→3)-α-D- Galp-(1→4)-Rib-ol- (5→P→2)-α-D-Glcp- (1→3)-β-D-Glcp-(1→	
33D	ND	ND	2 ↑ 1 α-D-Galp	
			→6)-β-D-Galf2Ac-(1→3)- β-D-GalpNAc-(1→3)-α-D- Galp-(1→4)-Rib-ol- (5→P→2)-α-D-Galp- (1→3)-β-D-Glcp-(1→	
			2	

Serogrupo	Serotipo		Estructura	Referencia
	Tipo Danish	Tipo U.S.		
			↑ 1	
			α-D-Galp	
	33E		No existe información	
34	34	41	→3)-β-D-Galf-(1→3)-α-D-Glcp-(1→2)-β-D-Galf6Ac _{0.5} -(1→3)-α-D-Galp-(1→2)-D-Rib-ol-(5→P→	(Kamerling, 2000)
	35F	35	→6)-β-d-Galf2Ac-(1→3)-α-d-Galp-(1→2)-Rib-ol-(5→P→3)-β-d-Galf-(1→3)-β-d-Galp-(1→	(Bush et al., 2015)
	35A	47/ 62	→3)-β-D-Galp-(1→3)-β-D-Galf5,6Ac ₂ -(1→3)-β-D-Glcp-(1→6)-β-D-Galf2Ac-(1→1)-Man-ol-(6→P→	(Kamerling, 2000)
35	35B	66	→4)-β-d-GalpNac-(1→6)-β-d-Galf-(1→3)-β-d-Glcp-(1→6)-β-d-Galf2Ac _{0.7} -(1→1)-Rib-ol-(5→P→	(Kamerling, 2000)
	35C	61	→6)-β-D-Galf-(1→1)-Man-ol-(6→P→3)-β-D-Galp-(1→3)-β-D-Galf-(1→3)-β-D-Glcp-(1→	(Bush et al., 2015)
			2 ↑ 1	
			α-D-Glcp	
	35D	98	35D tiene unidades repetidas de 35B sin grupo O-acetilo en un Galf	
36	36	36	No existe información	
37	37	37	→3)-β-D-Glcp-(1→	(Kamerling, 2000)
			2 ↑ 1	
			β-D-Glcp	
38	38	71	No existe información	
			β-D-Galp	
39	39	39	1 ↓ 6	(Petersen, Meier, et al., 2014)
			→6)-β-D-Galf-(1→3)-β-D-Galp-(1→4)-β-D-	

Serogrupo	Serotipo		Estructura	Referencia
	Tipo Danish	Tipo U.S.		
			GalpNAc-(1→3)-α-D-Galp-(1→1)-D-Rib-ol-(5→P→ 3 ↑ 1	
40	40	45	No existe información	
			→4)-β-D-GlcpA-(1→3)-β-D-Galf-(1→3)-β-D-Glcp-(1→3)-β-D-Glcp-(1→3)-α-D-Rhap-(1→ 2 2 ↑ ↑ 1 1	(Petersen, Skovsted, et al., 2014)
41			α-D-Glcp β-D-Rhap _{2,0.4,3,0.35,4,0.15} Ac ₃	
	41F	38	→4)-β-d-GlcpA-(1→3)-β-d-Galf-(1→3)-β-d-Glcp-(1→3)-β-d-Glcp-(1→3)-α-d-Rhap-(1→ 2 2 ↑ ↑ 1 1	(Petersen, Skovsted, et al., 2014)
	41A	74	α-D-Glcp β-L-Rhap	
42	42	80	→3)-β-D-Galp-(1→3)-β-D-Galf- _{5,0.7,6} Ac ₂ -(1→3)-β-D-Glcp-(1→6)-β-D-Galf-(1→1)-D-Man-ol-(6→P→ 2 ↑ 1	(Petersen, Meier, et al., 2014)
43	43	75	No existe información	
44	44	81	No existe información	
			Gro-(1→P→6)-β-d-GlcpNAc 1 ↓ 4	
45	45	72	→3)-α-d-Galp-(1→3)-α-l-FucpNAc-(1→3)-β-d-GalpNAc-(1→2)-α-l-Rhap-(1→ 6 ↑	(Kamerling, 2000)

Serogrupo	Serotipo		Estructura	Referencia
	Tipo Danish	Tipo U.S.		
			1 α-d-Galp	
46	46	73	Constituents: D-Gal, D-GalNAc, D-GlcNAc, and L-FucNAc	(Kamerling, 2000)
	47F	52	→6)-β-d-Galp3,5Ac ₂ - (1→3)-β-d-Galp-(1→6)- β-d-Galp2Ac-(1→3)-α-d- Galp-(1→2)-d-Rib-ol- (5→P→ β-D-Glcp	(Petersen, Meier, et al., 2014)
47	47A	84	1 ↓ 6 →6)-β-D-Galp3,5Ac ₂ - (1→3)-β-D-Galp-(1→4)- α-D-GlcpNAc-(1→4)-α-D- Galp-(1→2)-D-Rib-ol- (5→P→ 3 ↑ 1 β-D-Glcp	(Petersen, Hindsgaul, et al., 2014)
48	48	48	No existe información	
	CWPS1	ND	Cho-P ↓ 6 →6)-β-d-Glcp-(1→3)-α- AATGalp-(1→4)-α-d- GalpNAc-(1→3)-β-d- GalpNAc-(1→1)-d-Rib- ol-5→P→	(Skovsted et al., 2007)
CWPS	CWPS2	ND	Cho-P Cho-P ↓ ↓ 6 6 →6)-β-d-Glcp-(1→3)-α- AATGalp-(1→4)-α-d- GalpNAc-(1→3)-β-d- GalpNAc-(1→1)-d- Ribitol-(5→P→	(Skovsted et al., 2007)
	CWPS3	ND	Cho-P Cho-P ↓ ↓ 6 6 →6)-β-d-Galp-(1→3)-α- AATGalp-(1→4)-α-d- GalpNAc-(1→3)-β-d-	(Vialle et al., 2005)

Serogrupo	Serotipo		Estructura	Referencia
	Tipo Danish	Tipo U.S.		
			GalpNAc-(1→1)-d-Ribitol-(5→P→	

Los polisacáridos capsulares en su gran mayoría presentan un comportamiento aniónico por ende los aislados de neumococo son de carga negativa; en el artículo de K Aaron Geno (2012), se describe que esta característica del comportamiento aniónico ayuda a evitar la eliminación del moco y repeler a los fagocitos mediante repulsión electrostática. No obstante, existen polisacáridos que no presentan esta característica como con 7A, 7F, 14, 33F, 33A, Y 37. En el caso del serotipo 14, presenta menos solubilidad lo que forma una barrera impermeable y puede explicar su naturaleza invasiva (Geno et al., 2015).

Cuando se trata de un neumococo no tipificable, se habla de una cápsula con una estructura nueva que no reacciona a ningún antisero serotipado del panel y por ende no es posible tipificarlo.

4.2. Métodos moleculares para la detección de polisacáridos capsulares

La tipificación capsular tradicional se realiza con la ayuda de la reacción de Quellung o hinchazón capsular, se trata de una reacción de anticuerpos específicos en donde se identifica el serotipo específico; pero se requiere de mucha inversión para el procedimiento y es demasiado larga. La deducción del serotipo se efectuá mediante diferentes técnicas moleculares como PCR, microarrays y secuenciación del genoma completo (Kann et al., 2020).

En la tabla 4 se puede observar que la técnica molecular más empleada a nivel mundial para la determinación y diferenciación de los serogrupos de *S. pneumoniae* es la técnica PCR. Este análisis indica una variedad de técnicas que pueden ser utilizadas en este ámbito y cada una presenta sus ventajas y limitaciones lo que aporta información valiosa para entender e identificar la diversidad de los serotipo de *S. pneumoniae*.

Tabla 4: Frecuencias absolutas y relativas de las técnicas moleculares

Nombre de la técnica	Artículos analizados
	%
(PCR)	50%
Microarrays	7.14%
Secuenciación del genoma completo (WGS)	21.42%
MALDI-TOF	14.28%
PCRSeqTyping	7.14%
Total de artículos	100%
Nº de artículos	14

4.2.1. Reacción de la cadena polimerasa

Para la determinación y diferenciación de los serogrupo de *S. pneumoniae* se utiliza la PCR. Este análisis indica una variedad de técnicas que pueden ser utilizadas en este ámbito y cada una presenta sus ventajas y limitaciones lo que aporta información valiosa para entender e identificar la diversidad de los serotipos de *S. pneumoniae*.

En un estudio realizado en el 2015 se desarrolló una investigación con 27 nuevas reacciones de qPCR (PCR cuantitativa) y se optimizaron 26 para un total de 53 reacciones de qPCR dirigidos a serotipos de neumococo mediante muestras nasofaríngeas recolectadas en niños ≤ 24 meses en diferentes países en un proyecto PneuCarriage.

Los estudios de qPCR, la densidad de *S. pneumoniae* fue determinada mediante un ensayo dirigido al gen *lytA*. Las reacciones específicas de cada serotipo fueron analizadas mediante cebadores y sondas específicas de cada serotipo con una concentración específica. Las reacciones se ejecutaron bajo condiciones específicas para cada serotipo. (Sakai et al., 2015). El ensayo tuvo como finalidad determinar específicamente los serogrupos colonizadores de *S. pneumoniae*.

Tabla 5: Técnicas de PCR y genes amplificados

Técnica molecular	Gen	Primer o sonda	Protocolo	Referencia
qPCR	Gen <i>wci</i>	<p>Cebador directo 5'-ATTTATATATAGA AAAAGTGGCTCATG ATAG-3'</p> <p>Cebador inverso 5'-GCGGAGATAATTT AAAATGATGACTAG TTG-3'</p> <p>Sonda 5'-FAM -TGCCGAA AACGCTTGATACA GGGAG-3-BHQ1</p>	<p>Extracción de DNA de cepas de referencia y muestras nasofaríngeas</p> <p>Reacción qPCR</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 ciclo de 95°C 2 min. • 40 ciclos de 95° 15 seg. • 40 ciclos de 60° 30 seg. <p>PCR en tiempo real (denaturalización, alineación y extensión, cuantificación)</p>	(Sakai et al., 2015b)
PCR cuantitativo multiplex en tiempo real	<p>Gen <i>ply</i></p> <p>Gen <i>lytA</i></p> <p>Gen <i>psaA</i></p>	<p>Gen <i>ply</i> Cebador directo 5'-GCTTATGGGCG CCAAGTCTA-3'</p> <p>Cebador inverso 5'-CAAAGCTTCAA AAGCAGCCTCTA-3'</p> <p>Sonda 5'-Quasar 705-CTCAA GTTGGAAACCACGA GTAAGAGTGATGAA -3'-BHQ-2</p> <p>Gen <i>lytA</i> Cebador directo 5'-ACGCAATCTAG CAGATGAAGCA-3'</p> <p>Cebador inverso 5'-TCGTGCGTTTT AATTCCAGCT-3'</p> <p>Sonda 5'-FAM-GCCGAAA ACGCTTGATACAG GGAG-3'-BHQ-1</p> <p>Gen <i>psaA</i></p>	<p>Extracción de DNA</p> <p>Reacción qPCR</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 ciclo de 95°C 5 min. • 45 ciclos de 95° 30 seg. • Recorrido/l extensión a 60° 15 seg. <p>PCR en tiempo real (denaturalización, alineación y extensión, cuantificación)</p>	(F. A. Ganaie et al., 2015)

Técnica molecular	Gen	Primer o sonda	Protocolo	Referencia
		Cebador directo 5'-GCCCTAATAAATT GGAGGATCTAATGA -3' Cebador inverso 5'-GACCAGAAGTT GTATCTTTTTTTCCG -3' Sonda 5'-CAL Fluor Red 610- CTAGCACATGCTAC AAGAATGATTGCAG AAAGAAA-3'-BHQ-2		
PCR múltiplex	Gen <i>cpsA</i>	Gen <i>cpsA</i> Cebador directo 5'-GCA GTA CAG CAG TTT GTT GGA CTG ACC-3' Cebador inverso 5'-GAA TAT TTT CAT TAT CAG TCC CAG TC-3'	Extracción de DNA 7 reacciones PCR <ul style="list-style-type: none"> • 1 ciclo de 94°C 4 min. • 30 ciclos de 94° 45 seg. • 30 ciclos de 54° 45 seg. • 30 ciclos de 65° 150 seg. 	(Jourdain et al., 2011)
PCR cuantitativo multiplex	Gen <i>lytA</i>	Gen <i>lytA</i> Cebador directo 5'-GGCTACTGGTA CGTACATTC-3' Cebador inverso 5'-AATCAAGCCAT CTGGCTCTA-3' Sonda LightMix disponibles comercialmente	Extracción de DNA Lisado Reacción PCR <ul style="list-style-type: none"> • 1 ciclo de 95°C 30 seg. • 40 ciclos de 60° 30 seg. • 40 ciclos de 60° 1 seg. Electroforesis en gel de agarosa con tinción de bromuro de etidio	(Albuquerque et al., 2019)
PCR en tiempo real	Gen <i>ply</i> Gen <i>lytA</i> Gen <i>psaA</i>	Gen <i>lytA</i> Cebador directo 5'-ACGCAATCTA	Extracción de DNA Reacción PCR	(Carvalho et al., 2007)

Técnica molecular	Gen	Primer o sonda	Protocolo	Referencia
		GCAGATGAAGCA-3' Cebador inverso 5'-TCGTGCGTTT TAATCCAGCT-3' Sonda 5'-FAM-GCCGAAA ACGCTTGATACAGG GAG-3'-BHQ1 Gen <i>psaA</i> Cebador directo 5'-GCCCTAATAAAT TGGAGGATCTAATG A-3' Cebador inverso 5'-GACCAGAAGTT GTATCTTTTTTTCCG -3' Sonda 5'-HEX-CTAGCACA TGC T ACAAGAATG ATTGCAAGAAAGAA A-3'-fosfato Gen <i>ply</i> Cebador directo 5'-GCTTATGGGCG CCAAGTCTA-3' Cebador inverso 5'-CAAAGCTTCAAA AGCAGCCTC TA-3' Sonda 5'-FAM-CTCAAGT T GGAAACCACGAGTA AGAGTGATGAA-3'- fosfato	<ul style="list-style-type: none"> • 1 ciclo de 95°C – 10 min. • 40 ciclos de 95° - 15 min. • 40 ciclos de 60° - 1 seg. PCR en tiempo real (denaturalización, alineación y extensión, cuantificación)	
PCR múltiplex convencional	Gen <i>lytA</i> Gen <i>cpsA</i>	No existe descripción de los cebadores	Extracción de DNA Reacción PCR <ul style="list-style-type: none"> • 1 ciclo de 95°C 10 min. • 45 ciclos de 95° 15 seg. • Ciclos de 60° 60 seg. 	(Lang et al., 2015)
PCR multiplex				

Técnica molecular	Gen	Primer o sonda	Protocolo	Referencia
en tiempo real			Deducción del serotipo mediante PCR multiplex Reacción PCR <ul style="list-style-type: none"> • 1 ciclo de 95°C 90 seg. • 35 ciclos de 95° 30 seg. • 1 ciclo de 54°C 90 seg. • 35 ciclos de 72° 30 seg Electroforesis en gel de agarosa con tinción de bromuro de etidio	
qPCR	Gen <i>CPS</i>	No existe descripción de los cebadores	Extracción de DNA Reacción PCR <ul style="list-style-type: none"> • 1 ciclo de 95°C 5 minutos. Desnaturalizar • 30 ciclos de 95° 30 seg. Desnaturalizar • 1 ciclo de 55°C 30 seg. Anillamiento del cebador • 1 ciclos de 72° 5 min. Extensión del cebador 	(Lang et al., 2015)

4.2.1.1 PCRSeqTyping

Se trata de un ensayo que no requiere cultivo de muestras previo. El ensayo se realiza en dos pasos, el primero que comprende la amplificación por PCR y la secuenciación del gen específico a partir del ADN genómico; y el segundo paso que involucra una segunda

amplificación de PCR y secuenciación mediante cebadores específicos para identificar los serotipos de *S. pneumoniae*.

Se trata de un estudio donde se analizaron cepas de referencia de neumococo con PCRSeqTyping que posteriormente fueron analizadas con la reacción de Quellung, considerado como método de referencia. Esta técnica se realiza en dos pasos: 1. amplificación por PCR y secuenciación del gen *cpsB* partiendo del DNA genómico. Utilizaron 91 serotipos, dividiendo 59 serotipos para el grupo no homólogo y 32 serotipos para el grupo homólogo. 2. PCR y secuenciación de cada grupo de homología mediante el uso de cebadores específicos para identificar los serotipos.

Para la amplificación de la PCR se utilizaron los cebadores descritos en la tabla 6.

Tabla 6: Descripción de sondas y cebadores

Técnica molecular	Gen	Primer o sonda	Protocolo	Referencia
PCR Reacción en cadena de la polimerasa	Gen <i>cpsB</i>	<i>cps1-FP</i> (5'- GCA ATG CCA GAC AGT AAC CTC TAT-3')	Extracción de DNA genómico Reacción PCR • 1 ciclo de 94°C 5 min. • 35 ciclos de 94° 30 seg.	(Nagaraj et al., 2017)
		<i>cps2-RP</i> (5'- CCT GCC TGC AAG TCT TGA TT-3')	Amplificación • 1 ciclos de 72° 30 seg.	
PCRSeqTyp ing		<i>cps-2538-RP</i> (5'- CTT TAC CAA CCT TTG TAA TCC AT-3')	• Extensión final a 72°C 5 min. Electroforesis en gel de agarosa teñido con bromuro de etidio	

Para el análisis de similitud de las secuencias, se utilizó la base de datos GenBank para luego ser asignado el serotipo (Nagaraj et al., 2017).

4.2.2. Microarrays

Técnica conocida como chips de ADN u oligonucleótidos fabricados en una matriz de vidrio o silicio con secuencias definidas inmovilizadas en regiones específicas que permiten el análisis de la expresión genética, su identificación y detección de mutaciones. Existen dos enfoques fundamentales: el primero que mide la hibridación genómica comparativa de matrices (aCGH) con la finalidad de medir la cantidad de secuencias en muestras normales y de prueba; la segunda que es una matriz de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en donde se buscan las regiones del genoma de un solo nucleótido entre individuos (Medina-Torres EA & Espinosa-Rosales F., 2009)

En un estudio realizado en niños >24 meses mediante un hisopado nasofaríngeo que según el método de cultivo de la OMS contenía al menos un serotipo de *S. pneumoniae*. Se utilizó el serotipado molecular de ADN empleando microarray BuG@S SP-CPS v1.4 para determinar los múltiples serotipos que contenían las muestras (Turner et al., 2011). La micromatriz identificó significativamente más neumococos.

Las muestras de ADN fueron marcadas con fluorescencia y emparejadas con el microarray según las instrucciones del fabricante. Para la evaluación de resultados se empleó el modelo bayesiano para la determinación de la cantidad de cada serotipo detectado (Brugger et al., 2010). Las ventajas de esta técnica fueron la capacidad del método para determinar los serotipos de neumococo más prevalentes y finalmente evaluar de manera cuantitativa la abundancia de dichos serotipos en la población estudiada. La conclusión del estudio fue una mayor detección cuando se realizan directamente del hisopo.

Esta técnica fue comparada con la serotipificación molecular con la finalidad de evaluar su sensibilidad y especificidad; en los resultados obtenidos describen que microarrays es una técnica molecular capaz de determinar serotipos que se consideran importantes después de la vacuna (6A, 6B, 14, 19F, 19A y 23F), pero se considera una técnica muy costosa y restringida

ya que únicamente puede ser implementada en laboratorios de investigación (Brugger et al., 2010; Turner et al., 2011)

4.2.3. Secuenciación del genoma completo (WGS)

Sistema automatizado para serotipificar *S. pneumoniae* a través de secuenciación del genoma completo mediante secuenciación de Illumina. Adicional se construyeron bibliotecas de ADN de Illumina Nextera y Secuenciado con Illumina HiSeq 2500. En la investigación realizada por Kapatai et al., (2016), en contexto general lo que se realizó fue la extracción de ADN de las muestras de neumococo para posteriormente analizar los datos mediante programas bioinformáticos para identificar los genes específicos asociados con los serotipos presentes en cada muestra.

Para el análisis de la tipificación capsular se emplea PneumoCat desarrollado por Public Health England (PHE). Esta herramienta posee una base de datos de las variantes de tipos capsulares con secuencias FASTA para 92 serotipos y 2 subtipos, además proporciona información sobre alelos, genes y SPN para serotipos dentro de un grupo específico (Kapatai et al., 2016). PneumoCat utiliza bowtie, se trata de un programa para la alineación de las lecturas de las secuencias del serotipo (software que alinea secuencias cortas de ADN con un genoma de referencia); cuando el serotipo pertenece a un serogrupo definido Pneumcat estipula las lecturas a genes específicos del serogrupo para identificar las variantes genéticas. Además, con el desarrollo de SeroBA (herramienta específica desarrollada para identificar el tipo capsular de *S. pneumoniae* que ocupa lecturas emparejadas con Illumina en formato FASTA) se logra determinar el locus cps y por ende se logra predecir los serotipos a partir de los datos de la secuenciación del genoma completo mediante la plataforma adaptada de PneumoCat (Epping et al., 2018).

En resumen, PneumoCat es un programa tecnológico específicamente de referencia para *S. pneumoniae* que emplea el programa CTV (Capsular Typing Variant) que permite la

identificación de serotipos mixtos y/o serotipos nuevos que pueden ser evadidos por otras técnicas moleculares e inmunológicas. Esta base de datos puede predecir el desarrollo del empleo de técnicas moleculares como PCR o microarrays que identifican los polisacáridos capsulares; además resulta una técnica útil para desarrollar esquemas de tipificación sin cultivo. Cabe destacar que sirve como método de vigilancia de serotipos y su posterior análisis; es importante mencionar que al tratarse de una técnica automatizada el riesgo de errores manuales es mínimo (Kapatai et al., 2016)

Finalmente se compararon los programas Pneumocat y SeroBA, los resultados obtenidos demostraron que SeroBA es un programa con mayor rapidez y ocupa menor memoria pero no puede diferenciar automáticamente serotipos en mosaico pero ambos demostraron un nivel de concordancia bastante elevado (Epping et al., 2018; Kapatai et al., 2016).

4.2.4. MALDI-TOF

MALDI por el inglés *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization* (desorción-ionización láser asistida por matriz) y TOF por el inglés *Time-Of-Flight* (tiempo de vuelo) referido del detector acoplado, es una técnica de espectrometría de masas empleada para discriminar serotipos (diferentes antígenos en la superficie) y genotipos (variaciones genéticas entre cepas de una misma especie) de *S. pneumoniae*. La técnica se basa en la ionización de moléculas presentes en la muestra mediante una matriz asistida, estas moléculas ionizadas se aceleran en un campo eléctrico y su tiempo de vuelo se mide para determinar su masa molecular. Para identificar el serotipo se compara con una base de datos que previamente está cargada con los serotipos existentes.

El principio de la técnica se basa en operar los siguientes pasos: primero los aislados de neumococo se cultivaron en placas de agar tripticasa – soja con sangre de oveja incubados en un ambiente de CO₂. Para la identificación mediante MALDI-TOF, la extracción se realiza mediante el uso etanol y ácido fórmico con la finalidad de generar espectros de alta calidad.

Para la generación de espectros se utiliza un espectrómetro de masas Microflex con un software Flex Control bajo condiciones y parámetros específicos. Finalmente, el espectro de masas se genera mediante los aislados, los datos son exportados visualmente a un software para evaluar la concordancia entre picos de los transformantes y sus cepas isogénicas no encapsuladas original (Ercibengoa et al., 2019).

4.3. Factores de inmunogenicidad de *S. pneumoniae*

Las defensas del cuerpo humano contra el mundo microbiano inicialmente se tratan de barreras primera líneas como la piel, la bilis del tubo digestivo y principalmente el moco que impiden el ingreso de sustancias extrañas. Cuando estas barreras son atacadas y se deterioran, existe la activación de la respuesta inmune innata, se caracteriza por liberar moléculas tóxicas (defensinas y otros péptidos, el sistema del complemento) contra los microorganismos que posteriormente serán destruidos por células como los neutrófilos y macrófagos, mientras otras moléculas como las lectinas, los anticuerpos y el sistema del complemento facilitan su ingestión haciéndolas adherentes. Cuando estas células se activan, se emite una alarma a otras células (sistema del complemento, citocinas y quimiocinas) para permitir que el sistema vascular (sistema del complemento y citocinas) se abra y se pueda proporcionar acceso a la zona. Cuando la respuesta innata no es eficiente, se activa una respuesta específica dirigida contra el agente invasor mediante la respuesta del antígeno mediada por linfocitos B, linfocitos T y anticuerpos. Cuando se activa la inmunopatogenia, es necesaria la inmunización haciendo que el cuerpo humano forme una respuesta inmunitaria contra el nuevo ataque mediante la activación de Linfocitos B y T de memoria (Murray, 2013).

La cápsula de *S. pneumoniae* inhibe la inmunidad innata que está mediada por el sistema del complemento y fagocitos; por lo que se presentan variaciones del sistema inmune del huésped en relación con la virulencia que se puede presentar entre las cepas del neumococo (Hyams, Yuste, et al., 2010).

Inmunidad innata: La inmunidad innata en neumococo está dada por las mucosas del aparato respiratorio mediante las células del epitelio ciliado. La colonización inicial está mediada por adhesinas de superficie (Murray, 2013). Cuando la bacteria ingresa al cuerpo humano y es envuelta por la mucosidad, estas son neutralizadas por la producción de proteasas de IgA secretoras y la neumolisina. Estas proteasas de clase IgA atrapan a las bacterias que están envueltas en el moco unidas a la mucina con la región Fc del anticuerpo. La neumolisina destruye las células del epitelio ciliado y a las células fagocíticas.

Neumococo es eliminado por acción de la proteína C reactiva (PCR), en la pared celular del patógeno la PCR se enlaza con la fosforilcolina y los receptores Toll tipo 2 cuando reconocen el peptidoglucano de la pared celular y el ácido lipoteicoico dando como resultado la activación del complemento (Murray, 2013).

Inmunidad adquirida: se activa después del contacto con los antígenos mediante la generación de anticuerpos de inmunoglobulinas tipo G (IgG) contra el polisacárido capsular de *S. pneumoniae*. Estos anticuerpos capsulares contra antígenos son generados únicamente por los Linfocitos B. La inmunidad específica se da mediante el serotipo de la cápsula de neumococo; sin embargo existe reacciones cruzadas entre serotipos (Esposito et al., 2016).

Cuando el anticuerpo se une a la superficie celular, el C3b se deposita mediante la activación de la vía clásica que da como consecuencia la fagocitosis. No es posible obtener una inmunidad completa ya que la cápsula pasa por un proceso de conformación antigénica capsular (Ryan KJ. eds. Sherris & Ryan., 2022).

Inmunidad en adultos mayores: las personas mayores a los 65 años presentan mayor riesgo de aspiración, reflejo mucoso y tusígeno reducido y disminución del aclaramiento mucoso ciliado. El envejecimiento afecta la respuesta inmune del cuerpo humano, los cambios que se presentan durante el envejecimiento en la respuesta inmune representan mayor

susceptibilidad para adquirir enfermedades y disminución de los efectos de protección de la vacuna. La duración de los anticuerpos es menor y el tiempo de protección de inmunización disminuye significativamente (Frasca et al., 2011).

En adultos mayores, el neumococo ingresa al cuerpo humano mediante la aspiración y recorre hasta llegar a los pulmones mediante las secreciones nasofaríngeas (Mandell & Niederman, 2019), los mecanismos de aclaramiento pueden estar afectados por inflamaciones crónicas que evaden los mecanismos de protección debido al tamaño del inóculo (Musher & Tuomanen, 2021).

El polisacárido capsular inhibe las vías del complemento (vía clásica, vía alternativa y la unión a manano) restringiendo la unión de las inmunoglobulinas y de la proteína C reactiva a estructuras superficiales de *S. pneumoniae*. Reduce la opsonización de C3b/ iC3b y alterando las interacciones entre dichas regiones o en la porción Fc de las inmunoglobulinas con receptores afines en células fagocíticas.

Los polisacáridos capsulares inhiben el atrapamiento de neumococos en trampas extracelulares de neutrófilos haciendo que no exista un reconocimiento de ligandos del receptor Toll tipo 2 en la superficie bacteriana (Paton & Trappetti, 2019).

Sistema del complemento: forma parte de la inmunidad innata, en el artículo realizado por Hyams, Yuste, et al., (2010), se menciona que varios serotipos difieren por la capacidad para activar la cascada del complemento. La cápsula de *S. pneumoniae* inhibe la unión de la proteína C reactiva (PCR) enmascarando el reconocimiento de los anticuerpos de los antígenos subcapsulares y evitando la unión a la proteína C reactiva (PCR). Además, la cápsula inhibe la fagocitosis por receptores Fcy de complemento (Hyams, Camberlein, et al., 2010).

La **vía clásica** del sistema del complemento se activa por la inmunoglobulina G (IgG); es considerada como un desencadenante de la respuesta inmune adaptativa.

La **vía del manano o MBL** se activa por la unión de manano a residuos de azúcares que se encuentran en la superficie de varios patógenos. En el caso de *S. pneumoniae* existe una unión incorrecta y tiene un efecto mínimo sobre el depósito del complemento.

La **vía alternativa** actúa con C3b/ iC3b que está depositada en la superficie bacteriana una vez que ya ha iniciado las vías descritas anteriormente (Hyams, Camberlein, et al., 2010).

Fagocitosis de los neutrófilos: la cápsula de polisacáridos inhibe la fagocitosis de los neutrófilos y la destrucción bacteriana mediante trampas extracelulares de los neutrófilos.

4.4. Vacunas conjugadas antineumocócicas polivalentes (PCV)

La enfermedad neumocócica causada por *S. pneumoniae* es considerada como la causa principal de aproximadamente el 18% de casos en niños a nivel mundial; esta patología puede ser prevenida mediante la implementación de la vacuna. La introducción de las vacunas tiene como objetivo disminuir la carga de la enfermedad neumocócica ya que estas van dirigidas contra los polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae*.

En un artículo se realizó un análisis de la carga de morbilidad causada por *S. pneumoniae* en niños menores a 5 años se determinó que en el año 2000, esta bacteria causó la enfermedad neumocócica invasiva dejando alrededor de 826 000 muertes. Específicamente provocó enfermedad neumocócica entre 582 000 – 926 000 que equivale al 11% en niños de 1 – 59 meses de edad (O'Brien et al., 2009). En América Latina y el Caribe se estimó que *S. pneumoniae* ocasionó entre 12 000 – 28 000 muertes en niños menores a 5 años (de Oliveira et al., 2016).

En relación con el problema expuesto, en el año 2012, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la introducción de las vacunas neumocócicas conjugadas especialmente a los programas de inmunización infantil para países que presenten una alta tasa de mortalidad en niños menores a 2 años. Adicional en el año 2011 la Organización

Panamericana de la Salud (OPS) junto con el Grupo Asesor Técnico (GTA), sugieren la implementación de un programa de vacunación neumocócica especialmente en la Región de las Américas (Organización Panamericana de la Salud, 2011).

Desde el 2009, los países de América Latina y el Caribe comenzaron la implementación de las PCV en los programas de inmunización infantil; en los esquemas de vacunación especialmente la PCV10 o PCV13 consistían en colocar una única dosis de la vacuna a los 2, 4 y 6 meses de edad o colocar una dosis más refuerzo de la vacuna a los 2 – 4 meses de edad.

En Ecuador durante el año 2011 *S. pneumoniae* fue el principal agente causal de mortalidad por neumonía en la población general y considerado la segunda causa de muerte en niños y adultos mayores conllevándolo a considerarse como un programa de salud pública. Los serotipos 1, 5, 6A, 14, 19F y 23F fueron la causa más frecuente de la enfermedad neumocócica en niños menores a 5 años (Hicks et al., 2007). En varios artículos se describe terapias antibióticas que favorecen a la selección de cepas resistentes que da como consecuencia complicaciones en el tratamiento y prevención de la enfermedad.

Los serotipos que presentan mayor índice de resistencia son 6B, 9V, 14, 19A, 19F y 23. También existe un aumento de serotipos colonizadores que incrementan la enfermedad neumocócica por intervención de serotipos no prevenibles.

En el Boletín ETS Ecuador N°008 la Dra. Margarita Guevara (2016), menciona que en el Ecuador, en el año 2008 se integra al Calendario Nacional de Inmunizaciones la vacuna conjugada heptavalente (PCV7) como prevención para la enfermedad neumocócica, y en el año 2011 propone aplicar la vacuna decavalente (PCV10) con la finalidad de reducir las muertes por neumonía especialmente en población vulnerable (niños menores a 5 años y adultos mayores a 65 años).

Fue hasta el año 2010 que esta vacuna paso a formar parte del calendario de inmunización dentro de los grupos de riesgo en Ecuador. Un año más tarde, en el 2011 se realizaron algunas modificaciones del calendario de inmunización, se dio lugar a la PCV10 o vacuna conjugada neumocócica decavalente. Dicha vacuna está compuesta por polisacáridos capsulares purificados de 10 serotipos: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F; brindando una mayor protección en comparación con los serotipos que forman la vacuna heptavalente (Ecuador, n.d.).

En el 2013, se adiciona la vacuna conjugada neumocócica tetravalente o PCV13 compuesta por polisacáridos capsulares de 13 serotipos: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F.

Todas las vacunas son autorizadas por la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) y la FDA (Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) antes de ser comercializadas. En la tabla 7 se describen las vacunas que se emitieron para brindar protección contra la enfermedad neumocócica invasiva y otitis media aguda en niños entre 6 semanas y menores a 5 años y adultos mayores a los 65 años. (Ecuador, n.d.)

Tabla 7: *Tipos de vacunas antineumocócicas conjugadas.*

	Vacuna conjugada contra el neumococo 10 valente (CHMP,2017).	Vacuna conjugada neumocócica 13 valente (CHMP, 2024)
Composición	Cada 0.5 mL contiene 1 ug de polisacáridos de los serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F y 3ug de polisacáridos de los serotipos 4, 18C y 19F.	1 dosis de 0.5 mL contienen 2.2 ug de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F y 4.4 ug del serotipo 6B.
Tipo de vacuna	Suspensión de polisacáridos capsulares bacterianos	Suspensión de polisacáridos capsulares bacterianos

	Vacuna conjugada contra el neumococo 10 valente (CHMP,2017).	Vacuna conjugada neumocócica 13 valente (CHMP, 2024)
Indicaciones	Prevención de enfermedades causada por <i>S. pneumoniae</i> como meningitis, neumonía, otitis media y enfermedad neumocócica invasiva	Prevención de enfermedades causada por <i>S. pneumoniae</i> como meningitis, neumonía, otitis media y enfermedad neumocócica invasiva
Población y esquema	3 dosis en todos los niños menores a 1 año (2, 4 y 6 meses de edad). Colocar la vacuna hasta en niños menores a 1 año con un intervalo mínimo de entre dosis de un mes.	<p><i>Niños de 6 semanas a 6 meses de edad:</i> puede ser 3 dosis de 0.5 mL a los 2 meses con intervalo de 1 mes entre dosis. La cuarta dosis o dosis refuerzo se debe colocar entre los 11 – 15 meses de edad. También se puede colocar una dosis de 0.5 mL cada 2 meses (2, 4 y 6 meses de edad).</p> <p><i>Prematuros - <37 semanas de gestación:</i> cuatro dosis de 0.5 mL a los 2 meses con intervalo de 1 mes entre dosis más una dosis de refuerzo entre los 11 – 15 meses de edad.</p> <p><i>Niños >7 meses de edad no vacunados previamente:</i> hasta los 11 meses se debe colocar 0.5 mL con un intervalo de 1 mes entre dosis, adicional a una tercera dosis en el segundo año de vida. En niños de 12 – 23 meses de edad colocar dos dosis</p>

	Vacuna conjugada contra el neumococo 10 valente (CHMP,2017).	Vacuna conjugada neumocócica 13 valente (CHMP, 2024)
		de 0.5 mL con un intervalo de 2 meses entre dosis. <i>Adultos mayores a los 65 años:</i> una única dosis y considerar el estado previo de vacunación.
Vía y lugar de administración	Intramuscular en la cara anterolateral del muslo izquierdo en niños pequeños y en la región deltoidea en niños grandes.	intramuscular en la cara anterolateral del muslo izquierdo en niños pequeños y en la región deltoidea en niños grandes
Dosis, jeringa y aguja	0.5mL en una jeringa AD con una ajuga de 23G x 1'	0.5 mL de suspensión inyectable en una jeringa precargada con un tope en el embolo y capuchón protector de la punta.

5. CONCLUSIONES

En base a lo investigado se pudo concluir que:

La cápsula neumocócica es sin duda el método de defensa más importante contra el sistema inmunológico del huésped. La función principal de la cápsula es ayudar en la supervivencia de la bacteria protegiendo al organismo del sistema del complemento y la destrucción fagocítica. Dicha cápsula de polisacáridos de *S. pneumoniae* continúa siendo el factor con mayor virulencia que puede aumentar la invasión de diferentes maneras como contribuir en la formación de biopelículas, en la sensibilidad a las trampas extracelulares de los neutrófilos y la interacción con el epitelio.

Los polisacáridos capsulares continúan siendo un problema de gran interés. Únicamente de 20 a 30 serotipos de los 100 serotipos descritos presentan una invasividad significativa, por lo tanto, las interacciones entre la cápsula de polisacáridos y la inmunidad del huésped probablemente varían según el tipo de cápsula de *S. pneumoniae*.

La reacción de Quellung se considera tradicionalmente como el método Gold estándar para la identificación de polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae*; sin embargo, existe una amplia gama de métodos moleculares con mayor sensibilidad y especificidad pero con una variedad en los costos. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) actualmente es el método más empleado para la determinación de serotipos involucrados en la síntesis de polisacáridos capsulares. Lo que hace es detectar la presencia de genes específicos como son gen *wxy*, *wzx*, *wci*, *cpsB*, *cpsC*, entre otros genes. En conclusión, la PCR es un método molecular que se considera como el más económico y simple para la determinación de los serotipos de neumococo que puede ser considerado como una técnica alternativa a la reacción de Quellung.

La cápsula de *S. pneumoniae* se altera en varios puntos a la actividad del complemento contra la bacteria, como por ejemplo previniendo la unión de IgG y la proteína C reactiva a *S.*

pneumoniae entonces se produce la inhibición del sistema del complemento haciendo que no exista actividad de la vía clásica, reduce la actividad de la vía alternativa y disminuye la degradación de C3b unido a la superficie bacteriana a iC3b.

Las proteínas de superficie de *S. pneumoniae* actualmente son consideradas como principal compuesto para la creación de vacunas sin polisacáridos ya que ofrece protección que no está relacionada con los serotipos de la bacteria, mayor cobertura y potencial. Se requieren más investigaciones para identificar si las diferencias entre los serotipos capsulares en sus interacciones con la respuesta inmune del huésped pueden explicar por qué las cepas de *S. pneumoniae* son más letales que otras a causar enfermedades graves.

La introducción de las vacunas especialmente para niños y adultos mayores o ancianos ha reducido la incidencia de la enfermedad causada por *S. pneumoniae*; se concluye que estas poblaciones presentan concentraciones disminuidas de anticuerpos protectores dirigidos a los polisacáridos capsulares. Actualmente no se puede formular una vacuna con los 100 serotipos de *S. pneumoniae*, pero se sabe que las vacunas creadas hasta la actualidad logran brindar protección entre el 85% - 90% contra la enfermedad neumocócica. Las proteínas de superficie de *S. pneumoniae* actualmente son consideradas como principal compuesto para la creación de vacunas sin polisacáridos ya que ofrece protección que no está relacionada con los serotipos de la bacteria, mayor cobertura y potencial.

Finalmente, la cápsula de *S. pneumoniae* posee una variedad de polisacáridos capsulares con una amplia diversidad de serotipos capaces de desencadenar respuestas inmunitarias en el huésped que varían según la edad y el estado inmunológico de la persona. En niños < 2 años, las respuestas inmunológicas pueden presentarse de manera débil ante los antígenos bacterianos incluidos los polisacáridos capsulares. Por otro lado, en adultos mayores de 65 años existe un envejecimiento de la respuesta inmune y por ende una mayor

susceptibilidad para adquirir enfermedades y una disminución de protección de la vacuna. En ambos casos lo que sucede es menor tiempo de protección de inmunización e inmadures o debilitamiento del sistema inmunológico. Entonces, los polisacáridos capsulares lo que hacen es inhibir la vía del complemento haciendo que no exista unión de las inmunoglobulinas más la proteína C reactiva a las estructuras superficiales de dicha bacteria; con esto lo que se produce es una reacción de opsonización de C3b/ iC3b y alteraciones adicionales en la porción Fc de las inmunoglobulinas de los receptores de las células fagocíticas. En definitiva estos polisacáridos capsulares no permiten que neumococo sea atrapado por trampas extracelulares y por ende no se da el reconocimiento de los ligandos de receptores en la superficie bacteriana.

6. RECOMENDACIONES

Se recomienda elaborar investigaciones más a profundidad para lograr comprender la interacción del sistema inmunológico del huésped con los polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y preventivas contra la enfermedad neumocócica. Finalmente, en relación con los métodos moleculares para la determinación de los serotipos de *S. pneumoniae*, se sugiere desarrollar nuevos experimentos para obtener una técnica efectiva que garantice la identificación precisa de los serotipos y no exista una confusión con los perfiles genéticos de dicho organismo.

Podemos destacar que las vacunas son consideradas como una medida efectiva para disminuir las tasas de morbimortalidad en grupos de riesgo causadas por *S. pneumoniae*; sin embargo, la recomendación es abordar nuevas investigaciones sobre las proteínas de superficie para lograr la creación de una vacuna que presente mayor efectividad y brinde mayor protección contra la enfermedad neumocócica, sin embargo, también sería factible producir vacunas antineumocócicas conjugadas que abarquen una mayor variedad de serotipos.

Como recomendación final sobre la relación entre la inmunogenicidad y patogenia de polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae*, sin duda alguna es importante destacar el papel de la vacuna como una medida preventiva en la población. En ambas poblaciones de estudio la vacuna ha demostrado prevenir la enfermedad neumocócica tratando de estimular la respuesta inmunitaria; estas deberían ser colocadas dependiendo la edad y las características del sistema inmunológico. En función a lo descrito anteriormente la recomendación final es aplicar vacunas antineumocócicas conjugadas unidas a proteínas transportadoras en niños < 2 años con la finalidad de aumentar la capacidad del sistema inmunológico para reconocer al antígeno y adquirir una mayor protección contra las infecciones por neumococo, y en el caso de adultos > 65 años lo que se sugiere es aplicar una vacuna antineumocócica conjugada tratando de

recordar al sistema inmunológico maduro la respuesta contra los antígenos para brindar protección y prevenir enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albuquerque, R. C., Moreno, A. C. R., dos Santos, S. R., Ragazzi, S. L. B., & Martinez, M. B. (2019). Multiplex-PCR for diagnosis of bacterial meningitis. *Brazilian Journal of Microbiology*, 50(2), 435–443. <https://doi.org/10.1007/s42770-019-00055-9>
- Berenice Eddy, P. E. (1944). *NOMENCLATURA DE LOS TIPOS DE NEUMOCOCOS**. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/12837>
- Betts, M., Jarvis, S., Jeffries, A., Gori, A., Chaguzza, C., Msefula, J., Weight, C. M., Kwambana-Adams, B., French, N., Swarthout, T. D., Brown, J. S., & Heyderman, R. S. (2021). Complete Genome Sequence of *Streptococcus pneumoniae* Strain BVJ1JL, a Serotype 1 Carriage Isolate from Malawi. *Microbiology Resource Announcements*, 10(39). <https://doi.org/10.1128/mra.00715-21>
- Brugger, S. D., Frey, P., Aebi, S., Hinds, J., & Mühlemann, K. (2010). Multiple Colonization with *S. pneumoniae* before and after Introduction of the Seven-Valent Conjugated Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. *PLoS ONE*, 5(7), e11638. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011638>
- Bush, C. A., Cisar, J. O., & Yang, J. (2015). Structures of Capsular Polysaccharide Serotypes 35F and 35C of *Streptococcus pneumoniae* Determined by Nuclear Magnetic Resonance and Their Relation to Other Cross-Reactive Serotypes. *Journal of Bacteriology*, 197(17), 2762–2769. <https://doi.org/10.1128/JB.00207-15>
- Cai, P., Moran, J., Pavliak, V., Deng, C., Khoury, N., Marcq, O., & Ruppen, M. E. (2012). NMR structural analysis of the capsular polysaccharide from *Streptococcus pneumoniae* serotype 6C. *Carbohydrate Research*, 351, 98–107. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2012.01.017>
- Calix, J. J., & Nahm, M. H. (2010). A New Pneumococcal Serotype, 11E, Has a Variably Inactivated *wcjE* Gene. *The Journal of Infectious Diseases*, 202(1), 29–38. <https://doi.org/10.1086/653123>
- Calix, J. J., Nahm, M. H., & Zartler, E. R. (2011). Elucidation of Structural and Antigenic Properties of Pneumococcal Serotype 11A, 11B, 11C, and 11F Polysaccharide Capsules. *Journal of Bacteriology*, 193(19), 5271–5278. <https://doi.org/10.1128/JB.05034-11>
- Calix, J. J., Porambo, R. J., Brady, A. M., Larson, T. R., Yother, J., Abeygunwardana, C., & Nahm, M. H. (2012). Biochemical, Genetic, and Serological Characterization of Two Capsule Subtypes among *Streptococcus pneumoniae* Serotype 20 Strains. *Journal of Biological Chemistry*, 287(33), 27885–27894. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.380451>
- Calix, J. J., Saad, J. S., Brady, A. M., & Nahm, M. H. (2012). Structural Characterization of *Streptococcus pneumoniae* Serotype 9A Capsule Polysaccharide Reveals Role

- of Glycosyl 6-O-Acetyltransferase *wcjE* in Serotype 9V Capsule Biosynthesis and Immunogenicity. *Journal of Biological Chemistry*, 287(17), 13996–14003. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.346924>
- Carvalho, M. da G. S., Tondella, M. L., McCaustland, K., Weidlich, L., McGee, L., Mayer, L. W., Steigerwalt, A., Whaley, M., Facklam, R. R., Fields, B., Carlone, G., Ades, E. W., Dagan, R., & Sampson, J. S. (2007). Evaluation and Improvement of Real-Time PCR Assays Targeting *lytA*, *ply*, and *psaA* Genes for Detection of Pneumococcal DNA. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(8), 2460–2466. <https://doi.org/10.1128/JCM.02498-06>
- CHMP. (n.d.-a). *Prevenar 13, INN-Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)*.
- CHMP. (n.d.-b). *Synflorix, INN-Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed)*.
- Choe, Y. J., Blatt, D. B., Lee, H. J., & Choi, E. H. (2020). Associations between geographic region and immune response variations to pneumococcal conjugate vaccines in clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 92, 261–268. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.12.021>
- de Oliveira, L. H., Camacho, L. A. B., Coutinho, E. S. F., Martinez-Silveira, M. S., Carvalho, A. F., Ruiz-Matus, C., & Toscano, C. M. (2016). Impact and Effectiveness of 10 and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Hospitalization and Mortality in Children Aged Less than 5 Years in Latin American Countries: A Systematic Review. *PLOS ONE*, 11(12), e0166736. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166736>
- Ecuador, E. (n.d.). *Evaluación de Tecnologías Sanitarias TEMA CENTRAL ESTUDIO DE COSTO EfECTIVIDAD DE LA vACUNA NEUMOCÓCICA CONJUGADA 10-vALENTE (PCv10) vERSUS LA vACUNA NEUMOCÓCICA CONJUGADA 13-vALENTE (PCv13) EN*.
- Epping, L., van Tonder, A. J., Gladstone, R. A., Bentley, S. D., Page, A. J., & Keane, J. A. (2018). SeroBA: rapid high-throughput serotyping of *Streptococcus pneumoniae* from whole genome sequence data. *Microbial Genomics*, 4(7). <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000186>
- Ercibengoa, M., Alonso, M., Vicente, D., Morales, M., Garcia, E., & Marimón, J. M. (2019). Utility of MALDI-TOF MS as a new tool for *Streptococcus pneumoniae* serotyping. *PLOS ONE*, 14(2), e0212022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212022>
- Esposito, S., Mari, D., Bergamaschini, L., Orenti, A., Terranova, L., Ruggiero, L., Ierardi, V., Gambino, M., Croce, F. Della, & Principi, N. (2016). Pneumococcal colonization in older adults. *Immunity & Ageing*, 13(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s12979-016-0057-0>

- Frasca, D., Diaz, A., Romero, M., Landin, A. M., & Blomberg, B. B. (2011). Age effects on B cells and humoral immunity in humans. *Ageing Research Reviews*, 10(3), 330–335. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2010.08.004>
- Ganaie, F. A., Govindan, V., & Ravi Kumar, K. L. (2015). Standardisation and evaluation of a quantitative multiplex real-time PCR assay for the rapid identification of *Streptococcus pneumoniae*. *Pneumonia*, 6(1), 57–66. <https://doi.org/10.15172/pneu.2015.6/559>
- Ganaie, F., Saad, J. S., McGee, L., van Tonder, A. J., Bentley, S. D., Lo, S. W., Gladstone, R. A., Turner, P., Keenan, J. D., Breiman, R. F., & Nahm, M. H. (2020). A New Pneumococcal Capsule Type, 10D, is the 100th Serotype and Has a Large *cps* Fragment from an Oral *Streptococcus*. *MBio*, 11(3). <https://doi.org/10.1128/mBio.00937-20>
- Geno, K. A., Gilbert, G. L., Song, J. Y., Skovsted, I. C., Klugman, K. P., Jones, C., Konradsen, H. B., & Nahm, M. H. (2015). Pneumococcal Capsules and Their Types: Past, Present, and Future. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3), 871–899. <https://doi.org/10.1128/CMR.00024-15>
- Grenon, S. L., Martínez, M. E., & Von Specht, M. H. (n.d.). *Epidemiology of Pneumococcal Surface Protein a (PspA) IN Streptococcus pneumoniae Causing Invasive Infections in a Paediatric Hospital in Argentina*. <http://www.n.cdc>
- Henriques-Normark, B., & Tuomanen, E. I. (2013). The pneumococcus: Epidemiology, microbiology, and pathogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(7). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a010215>
- Hicks, L. A., Harrison, L. H., Flannery, B., Hadler, J. L., Schaffner, W., Craig, A. S., Jackson, D., Thomas, A., Beall, B., Lynfield, R., Reingold, A., Farley, M. M., & Whitney, C. G. (2007). Incidence of Pneumococcal Disease Due to Non-Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV7) Serotypes in the United States during the Era of Widespread PCV7 Vaccination, 1998–2004. *The Journal of Infectious Diseases*, 196(9), 1346–1354. <https://doi.org/10.1086/521626>
- Hyams, C., Camberlein, E., Cohen, J. M., Bax, K., & Brown, J. S. (2010). The *Streptococcus pneumoniae* Capsule Inhibits Complement Activity and Neutrophil Phagocytosis by Multiple Mechanisms. *Infection and Immunity*, 78(2), 704–715. <https://doi.org/10.1128/IAI.00881-09>
- Hyams, C., Yuste, J., Bax, K., Camberlein, E., Weiser, J. N., & Brown, J. S. (2010). *Streptococcus pneumoniae* Resistance to Complement-Mediated Immunity Is Dependent on the Capsular Serotype. *Infection and Immunity*, 78(2), 716–725. <https://doi.org/10.1128/IAI.01056-09>
- Izoré, T., Contreras-Martel, C., El Mortaji, L., Manzano, C., Terrasse, R., Vernet, T., Di Guilmi, A. M., & Dessen, A. (2010). Structural Basis of Host Cell Recognition by the Pilus Adhesin from *Streptococcus pneumoniae*. *Structure*, 18(1), 106–115. <https://doi.org/10.1016/j.str.2009.10.019>

- Jones, C., Aguilera, B., van Boom, J. H., & Buchanan, J. G. (2002). Confirmation of the d configuration of the 2-substituted arabinitol 1-phosphate residue in the capsular polysaccharide from *Streptococcus pneumoniae* Type 17F. *Carbohydrate Research*, 337(21–23), 2353–2358. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(02\)00185-4](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(02)00185-4)
- Jones, C., Currie, F., & Forster, M. J. (1991). N.m.r. and conformational analysis of the capsular polysaccharide from *Streptococcus pneumoniae* type 4. *Carbohydrate Research*, 221(1), 95–121. [https://doi.org/10.1016/0008-6215\(91\)80051-N](https://doi.org/10.1016/0008-6215(91)80051-N)
- Jones, C., & Lemercinier, X. (2005). Full NMR assignment and revised structure for the capsular polysaccharide from *Streptococcus pneumoniae* type 15B. *Carbohydrate Research*, 340(3), 403–409. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2004.12.009>
- Jones, C., Whitley, C., & Lemercinier, X. (2000). Full assignment of the proton and carbon NMR spectra and revised structure for the capsular polysaccharide from *Streptococcus pneumoniae* Type 17F. *Carbohydrate Research*, 325(3), 192–201. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(99\)00331-6](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(99)00331-6)
- Jourdain, S., Drèze, P.-A., Vandeven, J., Verhaegen, J., Melderren, L. Van, & Smeesters, P. R. (2011). Sequential multiplex PCR assay for determining capsular serotypes of colonizing *S. pneumoniae*. *BMC Infectious Diseases*, 11(1), 100. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-100>
- Kamerling, J. P. (2000). Pneumococcal polysaccharides: a chemical view. *Streptococcus pneumoniae: molecular biology and mechanisms of disease*. In Inc., L. Mary Ann Liebert (Ed.), *Una visión química* (ED, pp. 81–114). https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Pneumococcal+polysaccharides+%3A+a+chemical+view&author=JP+Kamerling&publication_year=2000&pages=81-114
- Kann, S., Sao, S., Phoeung, C., By, Y., Bryant, J., Komurian-Pradel, F., Saphonn, V., Chou, M., & Turner, P. (2020). MALDI-TOF mass spectrometry for sub-typing of *Streptococcus pneumoniae*. *BMC Microbiology*, 20(1), 367. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02052-7>
- Kapatai, G., Sheppard, C. L., Al-Shahib, A., Litt, D. J., Underwood, A. P., Harrison, T. G., & Fry, N. K. (2016). Whole genome sequencing of *Streptococcus pneumoniae* : development, evaluation and verification of targets for serogroup and serotype prediction using an automated pipeline. *PeerJ*, 4, e2477. <https://doi.org/10.7717/peerj.2477>
- Kjeldsen, C., Slott, S., Elverdal, P. L., Sheppard, C. L., Kapatai, G., Fry, N. K., Skovsted, I. C., & Duus, J. Ø. (2018). Discovery and description of a new serogroup 7 *Streptococcus pneumoniae* serotype, 7D, and structural analysis of 7C and 7D. *Carbohydrate Research*, 463, 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2018.04.011>
- Lang, A. L. S., McNeil, S. A., Hatchette, T. F., Elsherif, M., Martin, I., & LeBlanc, J. J. (2015). Detection and prediction of *Streptococcus pneumoniae* serotypes directly from nasopharyngeal swabs using PCR. *Journal of Medical Microbiology*, 64(8), 836–844. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000097>

- Lemercinier, X., & Jones, C. (2006). Full assignment of the ¹H and ¹³C spectra and revision of the O-acetylation site of the capsular polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae* Type 33F, a component of the current pneumococcal polysaccharide vaccine. *Carbohydrate Research*, 341(1), 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2005.10.014>
- Lin, F. L., Vinogradov, E., Deng, C., Zeller, S., Green, B. A., Jansen, K. U., & Pavliak, V. (2013). Identification of the common antigenic determinant shared by *Streptococcus pneumoniae* serotypes 33A, 35A, and 20 capsular polysaccharides. *Carbohydrate Research*, 380, 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2013.08.001>
- Lin, F. L., Vinogradov, E., Deng, C., Zeller, S., Phelan, L., Green, B. A., Jansen, K. U., & Pavliak, V. (2014). Structure elucidation of capsular polysaccharides from *Streptococcus pneumoniae* serotype 33C, 33D, and revised structure of serotype 33B. *Carbohydrate Research*, 383, 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2013.11.006>
- Mandell, L. A., & Niederman, M. S. (2019). Aspiration Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 380(7), 651–663. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1714562>
- María, D., Amaro, C., Casanova González, M. F., Luis, J., & Padrón, C. (2019). *La vacunación antineumocócica en Cuba. Retos y desafíos Anti-pneumococcal vaccination in Cuba. Challenges.* <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4109>
- Medina-Torres EA, & Espinosa-Rosales F. (2009). *www.medigraphic.com Artículo de revisión. www.medigraphic.com*
- Moraga-Llop, F. A. (2009). Enfermedad neumocócica en la era vacunal y emergencia de serotipos. ¿Tendencias temporales y reemplazo de serotipos? *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(1), 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.09.002>
- Murray, R. P. (2013). *Microbiología médica.*
- Musher, D. M., & Tuomanen, E. I. (2021). Pneumococcal pneumonia in patients requiring hospitalization. . *UpToDate.*
- Nagaraj, G., Ganaie, F., Govindan, V., & Ravikumar, K. L. (2017). Development of PCRSeqTyping—a novel molecular assay for typing of *Streptococcus pneumoniae*. *Pneumonia*, 9(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s41479-017-0032-3>
- O'Brien, K. L., Wolfson, L. J., Watt, J. P., Henkle, E., Deloria-Knoll, M., McCall, N., Lee, E., Mulholland, K., Levine, O. S., & Cherian, T. (2009). Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *The Lancet*, 374(9693), 893–902. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61204-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61204-6)
- Oliver, M. B., Jones, C., Larson, T. R., Calix, J. J., Zartler, E. R., Yother, J., & Nahm, M. H. (2013). *Streptococcus pneumoniae* Serotype 11D Has a Bispecific Glycosyltransferase and Expresses Two Different Capsular Polysaccharide

- Repeating Units. *Journal of Biological Chemistry*, 288(30), 21945–21954. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.488528>
- Oliver, M. B., Van Der Linden, M. P. G., Küntzel, S. A., Saad, J. S., & Nahm, M. H. (2013). Discovery of streptococcus pneumoniae serotype 6 variants with glycosyltransferases synthesizing two differing repeating units. *Journal of Biological Chemistry*, 288(36), 25976–25985. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.480152>
- Organización Mundial de la Salud. (2022). *Neumococo*. <https://www.paho.org/es/temas/neumococo>.
- Organización Panamericana de la Salud. (2011, June 8). *Grupo Técnico Asesor en Enfermedades Prevenibles por Vacunación*.
- Ortiz-Prado, E., Iturralde, A. L., Hernández, P., & Galarza, C. (2014). Las vacunas conjugadas y la enfermedad neumocócica en Ecuador. *Vacunas*, 15(3–4), 73–79. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2014.09.002>
- Park, I. H., Geno, K. A., Yu, J., Oliver, M. B., Kim, K. H., & Nahm, M. H. (2015). Genetic, biochemical, and serological characterization of a new pneumococcal serotype, 6H, and generation of a pneumococcal strain producing three different capsular repeat units. *Clinical and Vaccine Immunology*, 22(3), 313–318. <https://doi.org/10.1128/CVI.00647-14>
- Park, I. H., Pritchard, D. G., Cartee, R., Brandao, A., Brandileone, M. C. C., & Nahm, M. H. (2007). Discovery of a New Capsular Serotype (6C) within Serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(4), 1225–1233. <https://doi.org/10.1128/JCM.02199-06>
- Paton, J. C., & Trappetti, C. (2019). Streptococcus pneumoniae Capsular Polysaccharide. *Microbiology Spectrum*, 7(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0019-2018>
- Petersen, B. O., Hindsgaul, O., Paulsen, B. S., Redondo, A. R., & Skovsted, I. C. (2014). Structural elucidation of the capsular polysaccharide from Streptococcus pneumoniae serotype 47A by NMR spectroscopy. *Carbohydrate Research*, 386, 62–67. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2013.11.013>
- Petersen, B. O., Meier, S., Paulsen, B. S., Redondo, A. R., & Skovsted, I. C. (2014). Determination of native capsular polysaccharide structures of Streptococcus pneumoniae serotypes 39, 42, and 47F and comparison to genetically or serologically related strains. *Carbohydrate Research*, 395, 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2014.06.018>
- Petersen, B. O., Skovsted, I. C., Paulsen, B. S., Redondo, A. R., & Meier, S. (2014). Structural determination of Streptococcus pneumoniae repeat units in serotype 41A and 41F capsular polysaccharides to probe gene functions in the corresponding capsular biosynthetic loci. *Carbohydrate Research*, 400, 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2014.08.017>

- Ryan KJ. eds. Sherris & Ryan. (2022). Microbiología Médica. In *Streptococcus y enterococcus* (8e ed.).
- Sakai, F., Chochua, S., Satzke, C., Dunne, E. M., Mulholland, K., Klugman, K. P., & Vidal, J. E. (2015a). Single-Plex Quantitative Assays for the Detection and Quantification of Most Pneumococcal Serotypes. *PLOS ONE*, *10*(3), e0121064. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121064>
- Sakai, F., Chochua, S., Satzke, C., Dunne, E. M., Mulholland, K., Klugman, K. P., & Vidal, J. E. (2015b). Single-Plex Quantitative Assays for the Detection and Quantification of Most Pneumococcal Serotypes. *PLOS ONE*, *10*(3), e0121064. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121064>
- Skov Sørensen, U. B., Yao, K., Yang, Y., Tettelin, H., & Kilian, M. (2016). Capsular polysaccharide expression in commensal Streptococcus species: Genetic and antigenic similarities to Streptococcus pneumoniae. *MBio*, *7*(6). <https://doi.org/10.1128/mBio.01844-16>
- Skovsted, I. Chr., Kernn, M. B., Sonne-Hansen, J., Sauer, L. E., Nielsen, A. K., Konradsen, H. B., Petersen, B. O., Nyberg, N. T., & Duus, J. Ø. (2007). Purification and structure characterization of the active component in the pneumococcal 22F polysaccharide capsule used for adsorption in pneumococcal enzyme-linked immunosorbent assays. *Vaccine*, *25*(35), 6490–6500. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.06.034>
- Stroop, C. J. M., Xu, Q., Retzlaff, M., Abeygunawardana, C., & Bush, C. A. (2002). Structural analysis and chemical depolymerization of the capsular polysaccharide of Streptococcus pneumoniae type 1. *Carbohydrate Research*, *337*(4), 335–344. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(01\)00318-4](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(01)00318-4)
- Subramanian, K., Henriques-Normark, B., & Normark, S. (2019). Emerging concepts in the pathogenesis of the *Streptococcus pneumoniae*: From nasopharyngeal colonizer to intracellular pathogen. *Cellular Microbiology*, *21*(11). <https://doi.org/10.1111/cmi.13077>
- Syrogianopoulos, G. A., Grivea, I. N., Moriondo, M., Nieddu, F., Michoula, A. N., Calabrese, M. R., Anthracopoulos, M., & Azzari, C. (2021). Molecular surveillance of pneumococcal carriage following completion of immunization with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered in a 3 + 1 schedule. *Scientific Reports*, *11*(1), 24534. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03720-y>
- Turner, P., Hinds, J., Turner, C., Jankhot, A., Gould, K., Bentley, S. D., Nosten, F., & Goldblatt, D. (2011). Improved Detection of Nasopharyngeal Cocolonization by Multiple Pneumococcal Serotypes by Use of Latex Agglutination or Molecular Serotyping by Microarray. *Journal of Clinical Microbiology*, *49*(5), 1784–1789. <https://doi.org/10.1128/JCM.00157-11>
- Vialle, S., Sepulcri, P., Dubayle, J., & Talaga, P. (2005). The teichoic acid (C-polysaccharide) synthesized by Streptococcus pneumoniae serotype 5 has a specific structure. *Carbohydrate Research*, *340*(1), 91–96. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2004.10.021>

- Yang, J., Nahm, M. H., Bush, C. A., & Cisar, J. O. (2011). Comparative structural and molecular characterization of *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharide serogroup 10. *Journal of Biological Chemistry*, 286(41), 35813–35822. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.255422>
- Yang, J., Shelat, N. Y., Bush, C. A., & Cisar, J. O. (2010). Structure and molecular characterization of *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharide 10F by carbohydrate engineering in *Streptococcus oralis*. *Journal of Biological Chemistry*, 285(31), 24217–24227. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.123562>
- Zartler, E. R., Porambo, R. J., Anderson, C. L., Chen, L. H., Yu, J., & Nahm, M. H. (2009). Structure of the Capsular Polysaccharide of Pneumococcal Serotype 11A Reveals a Novel Acetylglycerol That Is the Structural Basis for 11A Subtypes. *Journal of Biological Chemistry*, 284(11), 7318–7329. <https://doi.org/10.1074/jbc.M807952200>

ANEXOS

Anexo 1: Matriz de estrategias de búsqueda

Base de datos	Términos utilizados	Estrategias de búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de artículos	Documentos que se recuperan
PubMed	Streptococcus pneumoniae capsular polysaccharides pneumococcal vaccines immunology molecular methods	(Streptococcus pneumoniae[MeSH Terms]) AND (capsular polysaccharides [MeSH Terms]) AND (Streptococcus pneumoniae [MeSH Terms]) AND (Pneumococcal Vaccines[MeSH Terms])	21/09/2023	26	26
		(Streptococcus pneumoniae [MeSH Terms]) AND (Immunology [MeSH Terms]) - (Streptococcus pneumoniae [MeSH Terms]) AND (Molecular Methods [MeSH Terms])	23/09/2023	37	
SCIELO	Streptococcus pneumoniae capsular polysaccharides pneumococcal vaccines immunogenicity molecular methods	(Streptococcus pneumoniae) AND (Capsular polysaccharides) - (Streptococcus pneumoniae) AND (Pneumococcal Vaccines) - (Streptococcus pneumoniae) AND (Immunogenicity) - (Streptococcus pneumoniae) AND (Molecular Methods)	22/09/2023	26	10
SCIENCE DIRECT	Streptococcus pneumoniae capsular polysaccharides pneumococcal vaccines immunogenicity molecular methods	(Streptococcus pneumoniae) AND (Capsular polysaccharides) - (Streptococcus pneumoniae) AND (Pneumococcal Vaccines) - (Streptococcus pneumoniae) AND (Immunogenicity) - ((Streptococcus pneumoniae) AND (Molecular methods))	22/09/2023	68	17

PROQUEST	Streptococcus pneumoniae capsular polysaccharides pneumococcal vaccines immunogenicity vaccines molecular methods	(Streptococcus pneumoniae) AND (Capsular polysaccharides) - (Streptococcus pneumoniae) AND (Pneumococcal Vaccines) - (Streptococcus pneumoniae) AND (Immunogenicity vaccines) - (Streptococcus pneumoniae) AND (Molecular methods)	23/09/2023	54	19
SPRINGER JOURNAL	Streptococcus pneumoniae capsular polysaccharides pneumococcal vaccines immunogenicity molecular methods	(Streptococcus pneumoniae) AND (Capsular polysaccharides) - (Streptococcus pneumoniae) AND (Pneumococcal Vaccines) - (Streptococcus pneumoniae) AND (Immunogenicity) - (Streptococcus pneumoniae) AND (Molecular methods)	24/09/2023	29	28
			Total	240	100

Anexo 2: Matriz de artículos duplicados/ excluidos

N°	Base de datos	DOI/ URL	Título	Criterios de exclusión
1	SCIELO	DOI: 10.1590/0102-311x00169913	Impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children up to two years of age in Brazil	Documento duplicado. El tipo de estudio no cumple los criterios de inclusión
2	SCIELO	DOI: 10.4321/S1135-57272012000600009	Evolución de las coberturas de vacunación antineumocócica en la población infantil de Tarragona, 2002-2011	Documento duplicado. El tipo de estudio no cumple los criterios de inclusión
3	SCIELO	DOI: 10.1590/S1135-57272011000300007	Prescripción de vacunas no incluidas en el calendario vacunal en la Comunitat Valenciana durante el período 2004-2009	Documento duplicado - El tipo de estudio no cumple los criterios de inclusión
4	SCIELO	DOI: 10.37757/MR2015.V17.N4.7	Safety and Immunogenicity of Cuban Antipneumococcal Conjugate Vaccine PCV7-TT in Healthy Adults	Documento duplicado
5	Science direct	DOI: 10.1016/j.molimm.2021.04.010	Non-human primate models of human respiratory infections	Documento duplicado - El tipo de estudio no cumple los criterios de inclusión

6	Science direct	DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.028	Upper airways colonisation of <i>Streptococcus pneumoniae</i> in adults aged 60 years and older: A systematic review of prevalence and individual participant data meta-analysis of risk factors	Documento duplicado en la base de datos
7	Science direct	DOI: 10.1016/j.vacuna.2012.01.031	Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines of 7, 10, and 13 valences in Colombian children	Documento duplicado - El tipo de estudio no cumple los criterios de inclusion
8	Science direct	DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.07.079	Risk of invasive pneumococcal disease in children and adults with asthma: A systematic review	Documento duplicado - El tipo de estudio no cumple los criterios de inclusion
9	PROQUEST	DOI: 10.1371/journal.pone.0199363	Pneumococcal carriage and serotype distribution among children with and without pneumonia in Mozambique, 2014-2016	Documento duplicado en la base de datos
10	PROQUEST	DOI: 10.1371/journal.pone.0166018	Pneumococcal Carriage in Children under Five Years in Uganda-Will Present Pneumococcal Conjugate Vaccines Be Appropriate?	Documento duplicado en la base de datos
11	PROQUEST	DOI: 10.1186/s12866-020-02052-7	MALDI-TOF mass spectrometry for sub-typing of <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Documento duplicado en la base de datos
12	PubMed	DOI: 10.1186/s41479-017-0032-3	Development of PCRSeqTyping— a novel molecular assay for typing of <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Documento duplicado en la base de datos

13	PubMed	DOI: 10.1186/s12866-014-0210-x	A point mutation in cpsE renders Streptococcus pneumoniae nonencapsulated and enhances its growth, adherence and competence	Documento duplicado en la base de datos
14	PubMed	DOI: 10.1186/s12866-020-02032-x	Rapid identification, capsular typing and molecular characterization of Streptococcus pneumoniae by using whole genome nanopore sequencing	Documento duplicado en la base de datos
15	PubMed	DOI: 10.1038/nrmicro1871	The role of Streptococcus pneumoniae virulence factors in host respiratory colonization and disease	Documento duplicado en la base de datos
16	PubMed	DOI: 10.1186/s12879-019-4024-1	Serotype and molecular diversity of nasopharyngeal Streptococcus pneumoniae isolates from children before and after vaccination with the ten-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) in Ethiopia	Documento duplicado en la base de datos
17	PubMed	DOI: 10.1186/s12879-021-06737-w	Genotypic and phenotypic characteristics of Streptococcus pneumoniae from community-acquired pneumonia patients and healthy asymptomatic participants in Sichuan province, China	Documento duplicado en la base de datos
18	PubMed	DOI: 10.1186/s12887-016-0589-7	Using a practical molecular capsular serotype prediction strategy to investigate Streptococcus pneumoniae serotype distribution and	Documento duplicado en la base de datos

			antimicrobial resistance in Chinese local hospitalized children	
19	PubMed	DOI: 10.1186/1471-2431-14-189	Direct Streptococcus pneumoniae real-time PCR serotyping from pediatric parapneumonic effusions	Documento duplicado en la base de datos
20	PubMed	DOI: 10.1128/CVI.00153-16	Immunogenicity of 13-Valent Conjugate Pneumococcal Vaccine in Patients 50 Years and Older with End-Stage Renal Disease and on Dialysis.	Documento duplicado - El tipo de estudio no cumple los criterios de inclusion
21	Pubmed	DOI: 10.3389/fimmu.2019.02496	Focusing on Good Responders to Pneumococcal Polysaccharide Vaccination in General Hospital Patients Suspected for Immunodeficiency. A Decision Tree Based on the 23-Valent Pneumococcal IgG Assay.	El artículo no define un rango específico en edades para las personas que participan en el ensayo
22	Pubmed	DOI: 10.1016/j.jiac.2020.09.016	Current situation and need for prevention of invasive pneumococcal disease and pneumococcal pneumonia in 6- to 64-year-olds in Japan	No cumple con las características de inclusión
23	Pubmed	DOI: 10.1371/diario.pone.0085001	Pneumococcal carriage in sub-Saharan Africa--a systematic review.	El artículo realiza estadísticas sobre la prevalencia de neumococo en África
24	Pubmed	DOI: 10.1080/21645515.2021.1976581	Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate	No cumple con los criterios de exclusión

			vaccine, administered concomitantly with influenza vaccine in healthy adults aged ≥ 50 years: a randomized phase 3 trial (PNEU-FLU).	
25	Pubmed	DOI: 10.1186/s12879-018-3479-9	Immunogenicity and safety of a tetanus-diphtheria vaccine and a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine after concomitant vaccination in ≥ 50 -year-old adults.	No cumple con los criterios de exclusión
26	Pubmed	DOI: 10.1016/j.vacuna.2019.03.033	Immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccine formulations containing pneumococcal proteins, and immunogenicity and reactogenicity of co-administered routine vaccines - A phase II, randomised, observer-blind study in Gambian infants.	No cumple con los criterios de exclusión
27	Pubmed	DOI: 10.1080/21645515.2017.1331796	Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 to 65 years of age in India: An open-label trial.	No cumple con los criterios de inclusión
28	Pubmed	DOI: 10.1016/j.vacuna.2018.02.013	Immunogenicity and safety of one or two doses of the quadrivalent meningococcal vaccine MenACWY-TT given alone or with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in toddlers: A phase III, open-label, randomised study.	No cumple con los criterios de inclusión

29	Pubmed	DOI: 10.1016/j.cmi.2017.05.016	Immunogenicity and safety of the 13-valent Pneumococcal Conjugate vaccine in 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-naive and pre-immunized patients under treatment with chronic haemodialysis: a longitudinal quasi-experimental phase IV study.	Incluye pacientes preinmunizados y en tratamiento con hemodialisis
30	Pubmed	DOI: 10.1080/21645515.2023.2235926	A randomized, open-label, phase 3 study evaluating safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Chinese infants and children under 6 years of age.	No cumple con los criterios de exclusión
31	Pubmed	DOI: 10.1016/j.vacuna.2018.07.023	Immunogenicity and safety of 11- and 12-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D-conjugate vaccines (11vPHiD-CV, 12vPHiD-CV) in infants: Results from a phase II, randomised, multicentre study.	No cumple con los criterios de exclusión
32	Pubmed	DOI: 10.1080/21645515.2019.1643677	Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults in the era of highly active antiretroviral therapy: analysis stratified by CD4 T-cell count.	Incluye personas con VIH fuera del rango de edad establecido
33	Pubmed	DOI: 10.1080/21645515.2021.1890511	A randomized phase 1/2 study of the safety and immunogenicity of a multivalent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults 50 through 85 years of age.	No cumple con los criterios de exclusión

34	Pubmed	DOI: 10.1080/21645515.2018.1455476	Immunogenicity of simultaneous versus sequential administration of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine and a quadrivalent influenza vaccine in older individuals: A randomized, open-label, non-inferiority trial.	Incluye aplicación simultánea de otras vacunas
35	Pubmed	DOI: 10.1186/1472-6750-14-1	Experimental design approach in recombinant protein expression: determining medium composition and induction conditions for expression of pneumolysin from <i>Streptococcus pneumoniae</i> in <i>Escherichia coli</i> and preliminary purification process.	Incluye otros análisis de otras bacterias
38	Pubmed	DOI: 10.1186/s12884-015-0737-3	Prevention of bacterial infections in the newborn by pre-delivery administration of azithromycin: Study protocol of a randomized efficacy trial.	No se relaciona con el tema
39	SCIELO	González, N., Paredes, B., Pérez, S., Mirabal, M., Rivero, I., González, C. A., Díaz, A., García, D., Rodríguez, L., Pérez, A., Soroa, Y., Santana, D., Alvarez, A., Valdés, Y., & Vérez, V. (2015). Safety and Immunogenicity of Cuban Antipneumococcal Conjugate Vaccine PCV7-TT in Healthy Adults. <i>MEDICC review</i> , 17(4), 32–37.	Safety and Immunogenicity of Cuban Antipneumococcal Conjugate Vaccine PCV7-TT in Healthy Adults	No cumple con criterios de inclusión y exclusión

40	SCIELO	Leal-Esteban, L. C., Rojas, J. L., Jaimes, A. L., Montoya, J. D., Montoya, N. E., Leiva, L., & Trujillo-Vargas, C. M. (2012). Estandarización en Colombia de una prueba ELISA para la evaluación de los niveles séricos de anticuerpos IgG contra diez serotipos de Streptococcus pneumoniae [An immunoenzymatic test for IgG antibody levels against 10 serotypes of Streptococcus pneumoniae]. <i>Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud</i> , 32(1), 92–102.	Estandarización en Colombia de una prueba ELISA para la evaluación de los niveles séricos de anticuerpos IgG contra diez serotipos de Streptococcus pneumoniae	Emplea métodos inmunológicos
41	SCIELO	Gentile Ángela, Juárez María del Valle, Lución María Florencia, Romanin Viviana Sandra, Giglio Norberto, Bakin Julia. Influencia de los virus respiratorios en la evaluación de la efectividad de la vacuna neumocócica de 13 serotipos en menores de 5 años: estudio de series temporales 2001-2013. <i>Arch. argent. pediatr.</i> [Internet]. 2015 Ago [] ; 113(4): 310-316.	Influencia de los virus respiratorios en la evaluación de la efectividad de la vacuna neumocócica de 13 serotipos en menores de 5 años: estudio de series temporales 2001-2013	No cumple con criterios de inclusión y exclusión
42	SCIELO	Pan, F., Han, L., Kong, J., Wang, C., Qin, H., Xiao, S., Zhu, J., & Zhang, H. (2015). Serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae causing noninvasive diseases in a Children's Hospital, Shanghai. <i>The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases</i> , 19(2), 141–145.	Serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae causing noninvasive diseases in a Children's Hospital, Shanghai	No se relaciona con el tema
43	SCIELO	Reijtman, V., Fossati, S., Hernández, C., Sommerfleck, P., Bernáldez, P., Litterio, M., Berberian, G., Regueira, M., & Lopardo, H. (2013). Serotype distribution of pneumococci isolated from pediatric patients with acute otitis media and invasive infections, and potential coverage of pneumococcal conjugated vaccines. <i>Revista Argentina de microbiología</i> , 45(1), 27–33.	Serotype distribution of pneumococci isolated from pediatric patients with acute otitis media and invasive infections, and potential coverage of pneumococcal conjugated vaccines	Sin acceso completo

44	SCIELO	Barajas Viracachá N. C. (2011). Prevalencia de serotipos de Streptococcus pneumoniae y otros gérmenes causantes de otitis media aguda en niños de Latinoamérica. Revisión sistemática de la bibliografía [Prevalence of serotypes of Streptococcus pneumoniae and other agents that cause acute otitis media in children in Latin America. A systematic review of the literature]. Archivos argentinos de pediatría, 109(3), 204–212.	Prevalencia de serotipos de Streptococcus pneumoniae y otros gérmenes causantes de otitis media aguda en niños de Latinoamérica: Revisión sistemática de la bibliografía	No cumple con criterios de inclusión y exclusión
45	SCIELO	DOI.org/10.1590/S0021-755720160100012	Análise das cepas de Streptococcus pneumoniae causadores de pneumonia invasiva: sorotipos e sensibilidade aos antimicrobianos	No se relaciona con el tema
46	SCIELO	Alvares, J. R., Mantese, O. C., Paula, A.d, Wolkers, P. C., Almeida, V. V., Almeida, S. C., Guerra, M. L., & Brandileone, M. C. (2011). Prevalence of pneumococcal serotypes and resistance to antimicrobial agents in patients with meningitis: ten-year analysis. The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases, 15(1), 22–27.	Prevalence of pneumococcal serotypes and resistance to antimicrobial agents in patients with meningitis: ten-year analysis	No se relaciona con el tema
47	SCIELO	Başpınar, E. Ö., Dayan, S., Bekçibaşı, M., Tekin, R., Ayaz, C., Deveci, Ö., & Hoşoğlu, S. (2017). Comparison of culture and PCR methods in the diagnosis of bacterial meningitis. Brazilian journal of microbiology : [publication of the Brazilian Society for Microbiology], 48(2), 232–236.	Comparison of culture and PCR methods in the diagnosis of bacterial meningitis	No se relaciona con el tema
48	SCIELO	Salgado, M. M., Gonçalves, M. G., Fukasawa, L. O., Higa, F. T., Paulino, J. T., & Sacchi, C. T. (2013). Evolution of bacterial meningitis diagnosis in São Paulo State-Brazil and future challenges. Arquivos de neuro-psiquiatria, 71(9B), 672–676.	Evolution of bacterial meningitis diagnosis in Sao Paulo State-Brazil and future challenges	No se relaciona con el tema

49	SCIELO	Sánchez-Jiménez, Miryan Margot, & Cardona-Castro, Nora. (2013). Diseño y evaluación de una prueba de PCR para detección de <i>Brucella</i> spp. y <i>Brucella abortus</i> . CES Medicina Veterinaria y Zootecnia , 8 (2), 73-82.	Diseño y evaluación de una prueba de PCR para detección de <i>Brucella</i> spp. y <i>Brucella abortus</i>	No se relaciona con el tema
50	Science Direct	DOI: 10.1016/j.vetmic.2019.108534	Diversity of serotypes and new cps loci variants among <i>Streptococcus suis</i> isolates from pigs in Poland and Belarus	No se realiza en humanos
51	Science Direct	DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104195	Comparative genomic analysis and identification of pathogenicity islands of hypervirulent ST-17 <i>Streptococcus agalactiae</i> Brazilian strain	No se relaciona con el tema
52	Science Direct	DOI: 10.1016/enero.2017.04.009	Mucosal and systemic immune response to sublingual or intranasal immunization with phosphorylcholine	Estudio hecho en animales
53	Science Direct	DOI: 10.1016/j.autrev.2010.12.003	Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases	No cumple con criterios de inclusión y exclusión
54	Science Direct	DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30064-X	Seasonal dynamics of bacterial meningitis: a time-series analysis	Incluye otras análisis de otras bacterias
55	Science Direct	DOI: 10.1016/enero.2020.05.0190	Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of	El artículo se centra en tratamientos

			acute otitis media in children— 2018 update	
56	Science Direct	DOI: 10.1016/j.vacuna.2004.02.018	A murine model for the study of immune memory in response to pneumococcal conjugate vaccination	Estudio hecho en animales
57	Science Direct	DOI: 10.1016/j.str.2021.03.001	Structure-based modeling and dynamics of MurM, a Streptococcus pneumoniae penicillin resistance determinant present at the cytoplasmic membrane	No se relaciona con el tema
58	PROQUEST	DOI: 10.3390/vacunas10101620	Vaccine against Streptococcus suis Infection in Pig Based on Alternative Carrier Protein Conjugate	
59	PROQUEST	DOI: 10.1186/s12879-021-06570-1	Bacteria and viruses in the upper respiratory tract of Congolese children with radiologically confirmed pneumonia	No cumple con criterios de inclusión y exclusión
60	PROQUEST	DOI: 10.1186/s12879-018-3216-4	Group B streptococcal colonization in mothers and infants in western China: prevalences and risk factors	No cumple con criterios de inclusión y exclusión
61	PROQUEST	DOI: 10.1007/s40121-021-00446-2	Bacteriophage Proteome: Insights and Potentials of an Alternate to Antibiotics	El artículo se centra en fármacos
62	PROQUEST	DOI: 10.1186/s41479-016-0011-0	Prevalence, pathogenesis, therapy, and prevention of cardiovascular events in patients with community- acquired pneumonia	No cumple con criterios de inclusión y exclusión

63	PROQUEST	DOI: 10.3390/toxinas10120542	Pharmacological Targeting of Pore-Forming Toxins as Adjunctive Therapy for Invasive Bacterial Infection	El artículo se centra en fármacos
64	Science direct	DOI: 10.1016/j.ijid.2020.07.038	The protective effect of pneumococcal vaccination on cardiovascular disease in adults: A systematic review and meta-analysis	No cumple con criterios de inclusión y exclusión
65	PubMed	DOI: 10.1016/j.jinf.2018.06.004	The relative invasive disease potential of Streptococcus pneumoniae among children after PCV introduction: A systematic review and meta-analysis.	No cumple con criterios de inclusión y exclusión
66	Springer Journal	DOI: 10.1007/s11908-008-0031-x	The effect of vaccination on Streptococcus pneumoniae resistance	Sin acceso completo
67	PROQUEST	DOI: 10.1038/s41467-022-28335-3	Immune signature of acute pharyngitis in a Streptococcus pyogenes human challenge trial	Incluye otros análisis de otras bacterias
68	PROQUEST	DOI: 10.3390/ph14111157	Phage Therapy in the 21st Century: Is There Modern, Clinical Evidence of Phage-Mediated Efficacy?	El artículo se centra en fármacos
69	Science direct	DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.02.023	Efficacy of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing community-acquired pneumonia among immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials	No cumple con criterios de inclusión y exclusión

70	Science direct	DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.02.023	Effectiveness and safety of pneumococcal vaccines used alone or combined with influenza vaccination in dialysis patients: A systematic review and meta-analysis	No cumple con criterios de inclusión y exclusión
71	Science direct	DOI: 10.1016/j.vacuna.2016.02.023	Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants: A meta-analysis	No cumple con criterios de inclusión y exclusión
72	Science direct	DOI: 10.1016/j.inhe.2010.05.001	Papua New Guinea: real progress towards MDG 4 and real challenges	No se relaciona con el tema
73	Science direct	DOI: 10.1016/j.vacuna.2018.06.004	A systematic review and meta-analysis on the safety of newly adjuvanted vaccines among older adults	Incluye la aplicación de varias vacunas
74	PROQUEST	DOI:10.15557/PiMR.2015.0034	Immunostimulation as a method limiting unnecessary antibiotic therapy	El artículo se centra en terapia con antibióticos
75	PROQUEST	DOI: 10.1371/journal.pone.0103293	Carriage of Streptococcus pneumoniae and Other Respiratory Bacterial Pathogens in Low and Lower-Middle Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis	El artículo se centra en la epidemiología de la bacteria
76	PubMed	DOI: 10.4161/hv.28350	Polysaccharide-specific B cell responses to vaccination in humans.	Unicamente habla sobre el papel de las células B
77	Pubmed	DOI: 10.1371/journal.pone.0169368	Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against	Artículo con información secundaria

			Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis.	
78	PubMed	DOI: 10.1016/j.vacuna.2019.07.021	Immunogenicity of the pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) administered concomitantly with the meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in infants: A post-hoc analysis in a phase 3b, randomised, controlled trial.	No vacuna neumocócica conjugada

Anexo 3: Matriz de recolección de información final

N°	Base de datos	Tipo de documento	DOI	Año de publicación	Título	Nombre de la revista indexada	Cuartil de la revista
1	PubMed	Artículo de Investigación	DOI: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0019-2018	2019	Streptococcus pneumoniae Capsular Polysaccharide	Microbiology spectrum	Q1
2	PubMed	Artículo de Investigación	DOI: 10.1128/CMR.00024-15	2015	Pneumococcal Capsules and Their Types: Past, Present, and Future	Clinical microbiology reviews	Q1
3	PubMed	Artículo de Investigación	DOI: 10.1016/j.vacuna.2013.05.010	2013	Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.	<i>Vaccine</i>	Q1
4	PubMed	Artículo de Investigación	DOI: 10.1371/journal.pone.0166736	2016	Impact and Effectiveness of 10 and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Hospitalization and Mortality in	PloS one	Q1

					Children Aged Less than 5 Years in Latin American Countries: A Systematic Review.		
	PubMed	Artículo de Investigación	DOI: 10.1016/j.vhri.2022.05.003	2022	Return on Investment of 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Ecuador From 2010 to 2030	Value in health regional issues	Q1
5	PubMed	Artículo de Investigación	DOI: 10.1007/s42770-019-00055-9	2019	Multiplex-PCR for diagnosis of bacterial meningitis	Brazilian Society for Microbiology	Q1
6	SCIELO	Artículo de Investigación	DOI: 10.1016/j.jpmed.2014.07.002	2015	Pneumococcal meningitis: epidemiological profile pre- and post-introduction of the pneumococcal 10-valent conjugate vaccine	Jornal de pediatria	Q1
8	Science Direct	Artículo de Investigación	DOI: 10.1016/j.meegid.2014.11.007	2015	Mechanisms of genome evolution of Streptococcus	Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases	Q1

9	Science Direct	Artículo de Investigación	DOI: 10.1016/j.tibtech.2019.03.005	2019	Risk-Based Bioengineering Strategies for Reliable Bacterial Vaccine Production	Trends in biotechnology	Q1
10	Science Direct	Artículo de Investigación	DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.08.006	2011	Cost-effectiveness of the introduction of the pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly Colombian population	Vaccine	Q1
11	Science Direct	Artículo de Investigación	DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.109839	2020	Panel 8: Vaccines and immunology	International journal of pediatric otorhinolaryngology	Q1
12	Science Direct	Artículo de Investigación	DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.10.050	2016	Pneumococcal conjugate vaccine failure in children: A systematic review of the literature	Vaccine	Q1
13	Science Direct	Artículo de Investigación	DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.09.032	2020	Impact of pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia hospitalization and mortality in children and elderly in Ecuador: Time series analyses	Vaccine	Q1

14	PROQUEST	Artículo de Investigación	DOI: 10.1186/s12866-020-02052-7	2020	MALDI-TOF mass spectrometry for sub-typing of <i>Streptococcus pneumoniae</i>	BMC microbiology	Q1
15	PROQUEST	Artículo de Investigación	DOI: 10.1186/s41479-017-0032-3	2017	Development of PCRSeqTyping—a novel molecular assay for typing of <i>Streptococcus pneumoniae</i>	BMC microbiology	Q1
16	PROQUEST	Artículo de Investigación	DOI: 10.1371/journal.pone.0212022	2019	Utility of MALDI-TOF MS as a new tool for <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotyping	PloS one	Q1
17	PROQUEST	Estudio Comparativo	DOI: 10.1371/journal.pone.0047983	2012	In Vivo Capsular Switch in <i>Streptococcus pneumoniae</i> – Analysis by Whole Genome Sequencing	PloS one	Q1
18	PROQUEST	Artículo de Investigación	DOI: 10.1371/journal.ppat.1002574	2021	Capsule Type of <i>Streptococcus pneumoniae</i> Determines Growth Phenotype	PLoS pathogens	Q1
19	Springer Journals	Artículo de Investigación	DOI: 10.1186/s12866-020-02032-x	2020	Rapid identification, capsular typing and molecular characterization of	BMC microbiology	Q1

					Streptococcus pneumoniae by using whole genome nanopore sequencing		
20	Springer Journals	Artículo de Investigación	DOI: 10.1186/s12866-014-0210-x	2014	A point mutation in cpsE renders Streptococcus pneumoniae nonencapsulated and enhances its growth, adherence and competence	BMC microbiology	Q1
21	Springer Journals	Avance Técnico	DOI: 10.1186/1471-2334-11-100	2011	Sequential multiplex PCR assay for determining capsular serotypes of colonizing <i>S. pneumoniae</i>	BMC infectious diseases	Q1
22	Springer Journals	Artículo de Investigación	DOI: 10.2165/11205110-000000000-00000	2010	Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (13-Valent, Adsorbed) [Prevenar 13®]	Drugs	Q1

Anexo 4: *Lista de verificación de STROBE*

Título y resumen	Punto	Recomendación
	1	Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado
Introducción		
Contexto/ fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles
Participantes	6	Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición Estudios de casos y controles: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso
Variabes	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras

		del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos
Fuentes de datos/medidas	8*	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida).
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué
		Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión
		Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones
Métodos estadísticos	12	Explique el tratamiento de los datos ausentes
		Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento
		Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles
		Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo
		Describa los análisis de sensibilidad.
