

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA**

POSTGRADO ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

**PREVALENCIA DE NEUMONÍA BACTERIANA EN MENORES DE 5 AÑOS QUE HAN
RECIBIDO VACUNA NEUMOCÓCICA 10 SEROTIPOS (PCV10) Y 13 SEROTIPOS
(PCV13) HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL METROPOLITANO DURANTE EL
2019.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

Dra. Liliana Estefanía Reyes Ipiales
Autora

Dra. Jennia Joanna Acebo Arcentales
Director

Dr. Carlos Vinicio Erazo Cheza
Director metodológico

Quito, 2020

Agradecimiento

A mi familia quienes sin ser médicos, siempre encontraron los gestos y las palabras adecuadas de apoyo y motivación que me alentaron a nunca darme por vencida.

A mis maestros, quienes colaboraron en mi formación académica y personal, gracias por exigir cada día más de mí.

A mi segunda casa, el Hospital Metropolitano que me mostró que los límites están en la mente, gracias por enseñarme que siempre se puede ser mejor.

A los Médicos Tratantes de Pediatría, residentes postgradistas, Departamento de Docencia y Departamento de Expedientes Médicos, quienes muy amablemente colaboraron con el desarrollo de esta tesis.

A todos quienes formaron parte de este camino, gracias por creer en mí.

Tabla de contenido

Resumen.....	6
Abstract	9
Capítulo I.	11
Introducción	11
Justificación	12
Problema y pregunta de investigación	13
Objetivos	14
Objetivo General:	14
Objetivos Específicos:.....	14
Hipótesis.....	15
Capítulo II. Revisión Bibliográfica	15
Neumonía adquirida en la comunidad.....	15
Epidemiología.....	16
Morbilidad y mortalidad en Ecuador	17
Agentes etiológicos	18
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19
Manifestaciones clínicas	24
Investigación de laboratorio e imagen	28
Evaluación de laboratorio	28
Estudio de Microbiología	29

Evaluación de imagen	30
Complicaciones	32
Vacuna Neumocócica	34
Vacuna antineumocócica de polisacáridos	34
Vacuna antineumocócica conjugada	35
Dosis, administración y contenido	37
Inmunogenicidad	40
Eficacia y efectividad	41
Elección del producto	43
Intercambialidad	44
Coadministración	45
Vacunación en prematuros	46
Capítulo III. Metodología	46
Variables del estudio	46
Operacionalización de las variables	47
Muestra	50
Tipo de estudio	50
Procedimientos de recolección de información y procedimientos de diagnóstico e intervención:	51
Análisis de datos:	53
Aspectos Bioéticos:	54
Capítulo IV. Resultados	54

Descripción de la población	54
Análisis de asociación de variables	57
Criterios clínicos para neumonía e inmunización.	59
Criterios clínicos y alteración en radiografía de tórax	60
Criterios clínicos y estudios de laboratorio	60
Factores de riesgo asociados	62
Capítulo V. Discusión	63
Criterios clínicos para neumonía y relación con tipo de vacuna antineumocócica conjugada recibida.	63
Esquema de vacunación y dosis de refuerzo	66
Exámenes de imagen y laboratorio.....	67
Hemocultivo y complicaciones.....	69
Capítulo VI. Conclusiones.....	70
Capítulo VII. Recomendaciones	71
Bibliografía	73
Apéndice.....	84

Lista de figuras y tablas

Figura 1 Número de muertes por enfermedad neumocócica por año	17
Figura 2 Principales agentes etiológicos de NAC en niños.....	18
Figura 3 Distribución de los serotipos más frecuentes en menores de 5 años	23
Figura 4 Número de casos de Streptococcus pneumoniae en hospitales centinelas en Ecuador, categorizados por serotipo.	24
Figura 5 Aspectos importantes de la historia de un niño con neumonía	26
Figura 6 Comparación de serotipos en vacunas antineumocócicas	36
Figura 7 Características vacunas antineumocócicas	37
Figura 8 Condiciones asociadas con un mayor riesgo de enfermedad neumocócica invasiva en niños y adolescentes	42
Figura 9 Esquema de vacunación según edad de inicio.....	45
 Tabla 1. Operacionalización de las variables.....	48
Tabla 2. Descripción de la población	56
Tabla 3 Análisis bivariado y valor de p	58
Tabla 4. Análisis bivariado: Tipo de vacuna y requerimiento de UCIP	61
Tabla 5. Factores de riesgo asociados.....	62

Resumen

La neumonía adquirida en la comunidad es una de las enfermedades con mayor prevalencia en la comunidad pediátrica en nuestro país, de las diferentes etiologías que pueden causarlas, la neumonía ocasionada por *Streptococcus pneumoniae* puede ser prevenida con el uso de inmunización. Actualmente se disponen de tres tipos de vacunas antineumocócicas conjugadas autorizadas de uso pediátrico de forma sistemática, el objetivo del presente estudio fue identificar la prevalencia de neumonía bacteriana en menores de 5 años que han recibido vacuna neumocócica 10 serotipos (PCV10) y 13 serotipos (PCV13), con requerimiento de hospitalización en un hospital de tercer nivel particular de la ciudad de Quito durante el año 2019.

Metodología: Se realizó un estudio de prevalencia analítico con una población de 175 pacientes que fueron hospitalizados en el Hospital Metropolitano durante el 2019, los datos fueron obtenidos del área de expedientes clínicos, historias clínicas y carnés de vacunación de los pacientes seleccionados. Solamente 74 (42.29%) pacientes cumplieron con criterios clínicos de neumonía. Para el diagnóstico confirmatorio de neumonía bacteriana, se realizaron estudios de imagen y laboratorio para identificar lesión pleuropulmonar en la radiografía de tórax y elevación de biomarcadores, leucocitos y neutrófilos en exámenes sanguíneos.

Resultados: La edad de los pacientes que participaron en este estudio presentó una media de 27.9 meses $\pm$ 13.33. El 44% (77) pertenece al género femenino y el 56% (98) para el género masculino. La inmunización recibida fue el 50.29% (88) con vacuna de 10 serotipos y el 49.71% (87) con vacuna de 13 serotipos, el 8.57% (15) de niños presentaron esquema incompleto de inmunización (tres dosis). El 29.14% (51) de la población

estudiada recibió una 4ta dosis de refuerzo con la vacuna de 13 serotipos, de éstos el 28.38% (21) presentó signos clínicos de neumonía.

El 42.29% (74) de niños cumplieron criterios clínicos de neumonía, de estos pacientes el 59.46% (44) fueron hombres y el 40.54% (30) fueron mujeres con una edad media de 30.79 meses $\pm$ 14.16.

El 66.86% (117) presentaron imágenes relacionadas con lesión pleuropulmonar en la radiografía de tórax, el 32.57% (57) presentaron leucocitosis (de acuerdo a la edad del paciente) y el 26.86% (47) presentaron neutrofilia ($>70\%$). La procalcitonina (PCT) no fue realizada en el 43.43% (76) de la población. La elevación de proteína C reactiva (PCR) se presentó en el 77.14% (135) de los pacientes. No se realizaron cultivos de sangre periférica en el 69.14% (121) pacientes.

El 3.43% (6) de niños requirieron ingreso a unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

Se encontró una asociación entre clínica de neumonía bacteriana y vacuna de 10 serotipos (OR: 0.43, IC95% 0.23 - 0.8, p 0.008)

Conclusión: Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que la prevalencia de neumonía bacteriana en los pacientes que han recibido vacuna de 10 serotipos es de 62.16%, en comparación con vacuna 13 serotipos que es de 37.84%

Recibir inmunización con vacuna de 13 serotipos es un factor de protección para neumonía bacteriana en los pacientes pediátricos y protege hasta en un 57% en el desarrollo de la misma.

Palabras clave: Prevalencia, neumonía bacteriana, menores de 5 años, vacunas antineumocócicas, PCV10, PCV13, niños, pediatría.

Abstract

Community-acquired pneumonia is one of the most prevalent diseases in the pediatric community in our country, of the different etiologies that can cause them, pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* can be prevented with the use of immunization. Currently there are three types of authorized pneumococcal conjugate vaccines for pediatric use in a systematic way, the objective of this study was to identify the prevalence of bacterial pneumonia in children under 5 years of age who have received pneumococcal vaccine 10 serotypes (PCV10) and 13 serotypes (PCV13), with a requirement for hospitalization in a private third-level hospital in the city of Quito during 2019.

Methodology: An analytical prevalence study was carried out with a population of 175 patients who were hospitalized at the Hospital Metropolitano during 2019, the data was obtained from the area of clinical records, medical records and vaccination cards of the selected patients. Only 74 (42.29%) patients met clinical criteria for pneumonia. For the confirmatory diagnosis of bacterial pneumonia, imaging and laboratory studies were performed to identify pleuropulmonary lesion on chest X-ray and elevation of biomarkers, leukocytes, and neutrophils in blood tests.

Results: The age of the patients who participated in this study presented a mean of 27.9 ± 13.33 months. 44% (77) belong to the female gender and 56% (98) to the male gender. The immunization received was 50.29% (88) with a 10-serotype vaccine and 49.71% (87) with a 13-serotype vaccine, 8.57% (15) of children were incomplete immunization schedule (three doses). 29.14% (51) of the population studied received a 4th booster

dose with the 13 serotype vaccine, so that 28.38% (21) presented clinical signs of pneumonia.

42.29% (74) of children met clinical criteria for pneumonia, of these patients 59.46% (44) were men and 40.54% (30) were women with a mean age of 30.79 ± 14.16 months.

66.86% (117) presented images related to pleuropulmonary lesion on the chest radiograph, 32.57% (57) presented leukocytosis (according to the age of the patient) and 26.86% (47) had neutrophilia ($> 70\%$). Procalcitonin (PCT) was not performed in 43.43% (76) of the population. Elevation of C-reactive protein (CRP) was present in 77.14% (135) of the patients. Peripheral blood cultures were not performed in 69.14% (121) patients. 3.43% (6) of children required admission to the pediatric intensive care unit (PICU).

An association was found between the clinical picture of bacterial pneumonia and the 10-serotype vaccine (OR: 0.43, 95% CI 0.23 - 0.8, p 0.008)

Conclusion: The results obtained in this study show that the prevalence of bacterial pneumonia in patients who have received the 10-serotype vaccine is 62.16%, compared to the 13-serotype vaccine, which is 37.84%.

Receiving immunization with a 13-serotype vaccine is a protective factor for bacterial pneumonia in pediatric patients and protects up to 57% in its development.

Key words: Prevalence, bacterial pneumonia, under 5 years, pneumococcal vaccines, PCV10, PCV13, children, pediatrics.

Capítulo I.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) (World Health Organization, 2012) estima que hay 156 millones de casos de neumonía cada año en niños menores de cinco años, con hasta 20 millones de casos lo suficientemente graves como para requerir hospitalización.

Previamente a la introducción de las vacunas conjugadas contra el neumococo (PCV), se estima que ocurrieran cada año aproximadamente 14 millones de episodios de enfermedades neumocócicas (incluyendo neumonía, meningitis y sepsis) solo en niños <5 años y de ellos un aproximado de 500000 muertes (O'Brien, y otros, 2009).

Streptococcus pneumoniae es una causa muy importante de neumonía adquirida en la comunidad y otras enfermedades neumocócicas invasivas en niños menores a 5 años, especialmente en países en vías de desarrollo, representando el 30 – 50% de los casos (O'Brien, y otros, 2009) (Rudan, Boschi-Pinto, Biloglav, Mulholland, & Campbell, 2008).

Se han identificado alrededor de 90 serotipos diferentes de *S. pneumoniae* para los cuales actualmente existen vacunas que cubren 85 – 90% de las mismas, (Johnson, y otros, 2010) de éstos, los serotipos 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F y 23F se constituyen en la causa frecuente de enfermedad neumocócica en menores de 5 años en todo el mundo. (Hicks, y otros, 2007)

Durante el año 2011, en Ecuador, la neumonía presentó 18153 casos en la población infantil menor de 5 años, siendo 7147 casos en niños menores de un año y 11006 en niños entre 1-4 años, representando la segunda causa de mortalidad infantil. (INEC,

Ecuador en cifras. Anuario de nacimientos y defunciones 2011. Principales causas de morbilidad general, 2012)

Desde el año 2010 en Ecuador se implementó la vacunación antineumocócica con la vacuna conjugada neumocócica 7 serotipos (PCV7) en el calendario nacional de inmunización, posteriormente en el 2011 se adquirió la vacuna conjugada neumocócica de 10 serotipos (PCV10) que permanece hasta la actualidad (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2012), por otro lado en el sector privado, se tiene a disponibilidad la vacuna conjugada de 13 serotipos (PCV13).

Los datos incluidos por país y por grupo de edad en el informe anual del SIREVA II de la Organización Panamericana de Salud (OPS) del 2016, concluye que los serotipos de *S. pneumoniae* más frecuentes en la población Ecuatoriana menor a 5 años fueron: 19A, 19F, 15A, 3, 6B, 15B, de éstos, los que presentaron mayor resistencia a la penicilina fueron: 19A y 19F (CMI: $\geq 8,0 \mu\text{g/ml}$). (Organización Panamericana de la Salud, 2019).

Si bien posterior a la introducción de PCV10 se incrementaron los serotipos no incluidos en PCV7, serotipos como el 3 (presente en la enfermedad neumocócica invasiva, otitis media aguda y neumonía complicada) así como el serotipo 19A (de creciente incremento en frecuencia y resistencia antimicrobiana local) no está incluido en la vacuna de 10 serotipos pero si en la de 13 serotipos. (Ortiz-Prado, Iturralde, Hernández, & Galarza, 2014)

Justificación

Los datos obtenidos de la literatura actual, de países cercanos (Colombia, Argentina, Paraguay y Uruguay) así como del Ecuador, señalan una disminución en las hospitalizaciones y necesidad de utilizar recursos médicos al introducir la vacuna de 13

serotipos que disminuye la prevalencia de enfermedades, así como, ejerce mayor efecto de rebaño para protección del resto de la población. (Kieninger, y otros, 2015), (Gentile, y otros, 2018), (Hortal, Estevan, Meny, Iraola, & Laurani, 2014), (Castañeda-Orjuela & De la Hoz-Restrepo, 2018)

Países de América latina se han mantenido constantes en la introducción de nuevas vacunas, hasta la fecha 24 países de la región han introducido las vacunas antineumocócicas conjugadas. Los países que ocupan PCV10 son: Brasil, Colombia, Curazao, Ecuador, Jamaica, México, Paraguay, Panamá, Trinidad y Tobago y PCV13: Argentina, Aruba, Bermudas, Bahamas, Barbados, Bolivia, Costa Rica, Chile, El Salvador, Guatemala, Guyana Francesa, Honduras, Isla Caimán, Nicaragua, Panamá (programas regionales), Perú, República Dominicana, Uruguay y Venezuela (Gady, Ramadam, & Yar, 2017).

Hasta el momento en nuestro país solo se cuenta con estudios relacionados con costo – efectividad, los mismos que ha discrepado en resultados entre ellos, sin embargo, no se cuenta con estudios publicados sobre comparaciones directas entre la vacuna PCV10 y PCV13, lo cual es propósito de este estudio para establecer el esquema de inmunización más adecuado para los niños y las niñas del Ecuador, el mismo que se realizó en el Hospital Metropolitano de Quito en el que se tiene acceso a niños que han recibido tanto vacuna de 10 y 13 serotipos.

Problema y pregunta de investigación

La literatura disponible, las recomendaciones de la OPS/OMS y los datos epidemiológicos y estadísticos emitidos en el SIREVA II (Sistema regional de vacunas), recomiendan que se considere la información epidemiológica actual para establecer el mejor esquema de

inmunización en la población ecuatoriana, al igual que las investigaciones de costo-efectividad con la introducción de la vacuna de 13 serotipos, datos que coinciden con la información del Ministerio de Salud del Perú.

Sin embargo, en el boletín emitido por el Ministerio de Salud Pública (MSP) del Ecuador del 2016, se establece que una población donde alrededor del 41,28% cuenta con cobertura de seguro público (Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social) o privado y el 58,72% restante está cubierta por el MSP o hace uso de los recursos del mismo, el costo – efectividad es menor con la administración de la vacuna de 10 serotipos.

A partir de esta discrepancia de resultados en la literatura, no podemos definir qué vacuna presenta mejor cobertura en los pacientes con neumonía bacteriana en menores de 5 años, por lo que surge la pregunta de investigación:

¿Cuál es la prevalencia de niños hospitalizados con neumonía bacteriana inmunizados con vacuna de 10 serotipos versus los que cuentan con vacuna de 13 serotipos?

Objetivos

Objetivo General:

Identificar la prevalencia de neumonía bacteriana en menores de 5 años inmunizados con vacuna de 10 serotipos en comparación con los que recibieron vacuna de 13 serotipos.

Objetivos Específicos:

- I. Determinar la prevalencia de neumonía bacteriana complicada en menores de 5 años, estratificado por el tipo de vacuna recibida.
- II. Conocer la proporción de neumonía bacteriana en niños menores de 5 años con esquema de vacuna para neumococo incompleto.

- III. Identificar la prevalencia de neumonía en menores de 5 años inmunizados para neumococo estratificado por edad y sexo.
- IV. Determinar si existe asociación entre los estudios de laboratorio e imagen en el diagnóstico de neumonía bacteriana.

Hipótesis

Los pacientes menores de 5 años que fueron inmunizados con la vacuna neumocócica de 13 serotipos tienen menos hospitalizaciones y menos neumonías complicadas que los que recibieron la vacuna de 10 serotipos.

Capítulo II. Revisión Bibliográfica

Neumonía adquirida en la comunidad

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en el paciente pediátrico es definida como la infección aguda del parénquima pulmonar que puede ser causada por diferentes patógenos: virus, bacterias y con menor frecuencia, hongos u otros microorganismos, los mismos que son adquiridos fuera del ambiente hospitalario, es decir, en la comunidad (Leung, Wong, & Hon, 2018) (MayoClinic, 2020).

La neumonía neumocócica es causada por la aspiración de neumococos de la nasofaringe y también puede ser causada por diseminación sanguínea. Cuando se asocia con

bacteriemia, la neumonía se clasifica como Enfermedad neumocócica invasiva (ENI). (World Health Organization, 2019)

NAC es una enfermedad más común en niños menores de 5 años que en niños mayores y adolescentes (Harris, y otros, 2011) y es una importante causa de morbilidad en países desarrollados y de morbilidad y mortalidad en países en vías de desarrollo. (Qin & Shen, 2015), generando enormes costos asociados tanto a gastos médicos y hospitalizaciones, así como, por pérdida de horas de trabajo por parte de los cuidadores de los niños enfermos (Leung, Wong, & Hon, 2018).

Epidemiología

La neumonía es la principal causa individual de mortalidad infantil alrededor de todo el mundo, su incidencia puede variar en dependencia de la localización geográfica, el grupo etario estudiado así como los factores de riesgo asociados. (Barson W. J., 2020)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que durante el 2015 la neumonía causó la muerte a unos 920136 niños menores de 5 años, que es un aproximado del 15% de todas las defunciones de niños menores de 5 años en todo el mundo. (OMS, 2019).

Aproximadamente 5,83 millones de muertes mundiales entre niños menores de 5 años durante el 2015, se estimó que 294 000 (rango de incertidumbre [UR], 192000–366000) fueron causadas por infecciones neumocócicas. (World Health Organization, 2019).

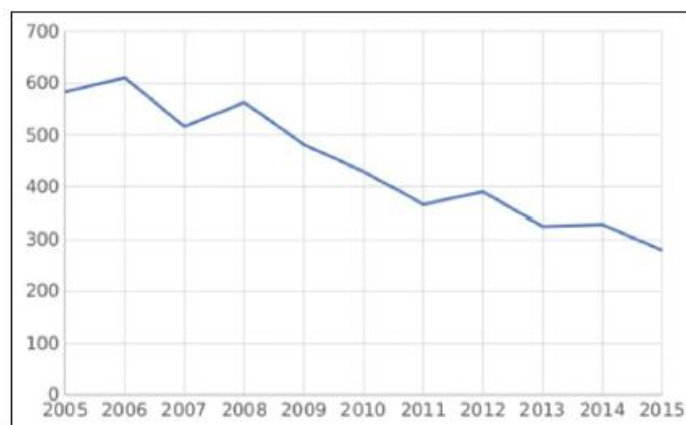
En una revisión sistemática en el 2015 en países en vías de desarrollo, se observó que la incidencia anual de neumonía en niños menores de 5 años fue de 231 por 1000 y de éstos el 50 a 80% de los niños con neumonía grave requirieron hospitalización (McAllister, y otros, 2019).

Morbilidad y mortalidad en Ecuador

Durante el año 2019, en Ecuador, se registraron al menos 19797 egresos hospitalarios con diagnóstico: Neumonía, organismo no especificado y Neumonía bacteriana, no clasificada en otra parte (CIE10: J18 y J15) en menores de 5 años, es decir el 14% del total de ingresos, encabezando el listado como la principal causa de morbilidad en este grupo etario. (INEC, Camas y Egresos Hospitalarios, 2019).

En un estudio transversal realizado en Ecuador durante el 2020 que analiza la morbi-mortalidad por enfermedad neumocócica en niños de 5 años y menores desde el 2005 hasta el 2015, se reportó un total de 163852 casos de niños que habían sido hospitalizados con enfermedades relacionadas a neumococo; las muertes registradas alcanzaban los 4874 casos. La tasa bruta de mortalidad ha ido disminuyendo de forma progresiva en los últimos años (48%), siendo la más alta en 2006 y la más baja en 2015, con una tendencia decreciente desde 2008 [Figura 1] (Jimbo Sotomayor, Armijos Acurio, Proaño Espinosa, Segarra Galarza, & Sanchez Choez, 2020).

Figura 1 Número de muertes por enfermedad neumocócica por año



Obtenido de Jimbo Sotomayor, R., Armijos Acurio, L., Proaño Espinosa, J., Segarra Galarza, K., & Sanchez Choez, X. (2020). Morbidity and Mortality Due to Pneumococcal Disease in Children in Ecuador from 2005 to 2015. *Journal of Global Infectious Diseases*, 12, 124-8. doi:10.4103/jgid.jgid_125_19

Agentes etiológicos

Existe un gran número de microorganismos que pueden desarrollar neumonía en niños (Figura 2), éstos pueden variar según la edad del niño, así como, del entorno en el que se adquiere la infección. (Barson W. J., 2020)

Determinar con exactitud la prevalencia de los agentes etiológicos constituye un reto ya que amerita la realización de técnicas invasivas, por lo que la evidencia actual nos muestra indirectamente la etiología mediante técnicas menos invasivas (Ej. Cultivo nasofaríngeo, hemocultivo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), serología) (Jain, y otros, 2015), (Harris, y otros, 2011).

Figura 2 Principales agentes etiológicos de NAC en niños

Microbial agent	Susceptible hosts
Bacteria	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	First 3 months after birth
<i>Mycoplasma hominis</i>	First 3 months after birth
<i>Treponema pallidum</i>	First 3 months after birth
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	First 3 months after birth
<i>Staphylococcus aureus</i>	Primarily children <5 years
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Primarily children <5 years
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Primarily children ≥5 years
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Primarily children ≥5 years
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	All
Viruses	
Respiratory syncytial virus	Primarily children <5 years
Influenza A and B	Primarily children <5 years
Human metapneumovirus	Primarily children <5 years
Parainfluenza viruses 1, 2, and 3	Primarily children <5 years
Coronaviruses (229E, NL63, HKU1)	Primarily children <5 years
Adenoviruses	Primarily children <5 years
Rhinovirus	Primarily children <5 years

Obtenido de Leung, A., Wong, A., & Hon, K. (2018). Community-Acquired Pneumonia in Children. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*, 12(2), 136-144. doi:10.2174/1872213X12666180621163821

Los virus son la etiología más frecuente de NAC en los niños menores de 5 años, representando más del 80% de los casos en menores de 2 años, así como el 50% en los menores de 5 años. (Barson W. J., 2020), de éstos encabeza la lista el virus sincitial

respiratorio, siendo la principal causa de neumonía extra hospitalaria sobre todo en niños pequeños. (Leung, Wong, & Hon, 2018).

En alrededor del 33% de los casos, las infecciones virales pueden presentar una coinfección bacteriana, esto dado a que las infecciones virales causan daño de la mucosa respiratoria provocando infecciones bacterianas secundarias. (Leung, Wong, & Hon, 2018).

Las causas más frecuentes asociadas a neumonía bacteriana en niños menores de 5 años incluyen: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo b (Hib), *H. influenzae* no tipificable, *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pyogenes* y bacterias atípicas, de los cuales: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad pediátrica. (Barson W. J., 2020). Sin embargo este patrón puede cambiar con el notable éxito de la inmunización infantil universal con la vacuna neumocócica y *H. influenzae*. (Shaughnessy, Staletsb, & Shah, 2016).

La literatura indica que *Streptococcus pneumoniae* es la causa bacteriana más frecuente de NAC, sin embargo, rara vez se encuentra en hemocultivos, aun así, las infecciones neumocócicas y víricas mixtas se pueden encontrar en el 62% de las neumonías neumocócicas. (Harris, y otros, 2011).

Streptococcus pneumoniae

El *Streptococcus pneumoniae* o también denominado neumococo, es una causa frecuente de NAC en niños sobre todo de transmisión extra hospitalaria (Tuomanen & Kaplan, Pneumococcal pneumonia in children, 2019), así como de otras infecciones neumocócicas como otitis media, meningitis y bacteriemia. (Kim, Seon, & Rhee, 2017). *S. pneumoniae* ocupa un lugar importante en la historia de la microbiología (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2019), (Tuomanen E. I., 2019):

- Fue aislado por primera vez por Pasteur en 1881

- La neumonía neumocócica era confundida con otras neumonías hasta el descubrimiento de la tinción Gram 1884.
- En 1940 ya se habían descrito más de 80 serotipos de neumococo
- En el año 1977 finalmente se autorizó en Estados Unidos la primera vacuna antineumocócica y en el 2000 la primera vacuna antineumocócica conjugada.

S. pneumoniae son bacterias Gram positivas, anaerobias facultativas que se observan generalmente como diplococos pero también pueden presentarse solos o formando cadenas cortas. Algunos neumococos se encuentran encapsulados presentando en su superficie polisacáridos complejos, los mismos que son la base principal de su patogenicidad. (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2019). Los polisacáridos capsulares son antigénicos y provocan una respuesta inmunitaria protectora específica, además sirve como pase para la serotipificación de estos microorganismos (Tuomanen E. I., 2019).

Patogenia:

Neumococo es un habitante habitual del tracto respiratorio que puede aislarse hasta en el 90% de personas sanas, este valor puede variar en dependencia de la edad, el medio ambiente y la presencia de infecciones de las vías respiratorias superiores. Niños de edad escolar pueden estar colonizados entre el 20 y 60% de los casos (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2019), incluso después de recibir vacuna antineumocócica conjugada (Tuomanen & Kaplan, 2019).

Los lactantes y los niños pequeños son el principal reservorio de este organismo, en el que la prevalencia de portación nasofaríngea (NP) se encuentra entre el 27% y el 85%. (World Health Organization, 2019)

S. pneumoniae se transmite de persona a persona a través de gotas respiratorias, se presume que el período de transmisibilidad sea menos de 24 horas. El período de incubación depende del tipo de infección llegando a ser tan corto como de 1 a 3 días. (American Academy of Pediatrics, 2018).

En animales de experimentación (ratón), se evidenció un factor esencial para la supervivencia del neumococo: la neumolisina (Ply) que es una toxina citolítica que actúa como ligando del receptor tipo Toll, activando la vía del complemento y estimulando varias citocinas inflamatorias. También se mencionan otros factores de virulencia como PspA, LytA, PsaA, PiaA y NanA. (Kim, Seon, & Rhee, 2017)

- ❖ LytA (autolisina), digiere la pared celular, libera neumolisina e inhibe la formación de convertasa C3.
- ❖ PsaA (antígeno A de superficie neumocócica), efecto de protección contra estrés oxidativo por medio de captación de iones metálicos.
- ❖ PiaA (adquisición de hierro neumocócica A), captación de hierro para crecimiento bacteriano.
- ❖ NanA (neuraminidasa), escinde el ácido siálico terminal, promoviendo la adhesión y colonización, además influye en la evasión de la vía del complemento de huésped. (Kim, Seon, & Rhee, 2017)

El proceso neumónico prospera cuando fracasan los mecanismos defensivos del huésped (barreras mecánicas y anatómicas, actividad fagocítica, inmunidad humoral y celular) permitiendo que los neumococos avancen hasta el alvéolo donde proliferan e interactúan y producen una reacción inmunológica e inflamatoria con acumulación de líquido, leucocitos y detritos celulares en los sacos alveolares, lo que conduce a una reducción de la distensibilidad por incremento de la resistencia pulmonar, colapso alveolar y desajuste de ventilación-perfusión, que conlleva a los signos y síntomas de

neumonía. Los neumococos avanzan de alvéolo a alvéolo provocando este proceso inflamatorio y consolidación estrictamente en los compartimentos lobares. (Tuomanen & Kaplan, 2019) (Leung, Wong, & Hon, 2018).

Serotipos:

S. pneumoniae es una bacteria con más de 90 serotipos, recientemente 92 han sido identificados (Kim, Seon, & Rhee, 2017).

Los serotipos: 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F Y 23F conforman las causas más frecuentes de enfermedad neumocócica en menores de 5 años y los serotipos: 6B, 9V, 14, 19A, 19F Y 23 constituyen los serotipos con mayor índice de resistencia. Tomando en cuenta que no se ha conseguido garantizar una cobertura del 100% de todos los serotipos, las vacunas antineumocócicas actuales ofrecen una cobertura entre el 85 a 90% de las cepas. (Ortiz-Prado, Iturralde, Hernández, & Galarza, 2014).

Los datos obtenidos de la base de datos del Sistema Regional de Vacunas (SIREVA II) de la OPS, realizado en el 2016 (Organización Panamericana de la Salud, 2019), incluyen los serotipos más frecuentes reportados en hospitales centinelas del Ecuador (Figura 3), al igual que en un estudio transversal de morbilidad y mortalidad en niños del Ecuador con enfermedad neumocócica publicado en el 2020, en el cual también se reporta el comportamiento de las cepas más frecuentes en el país según el número de casos en 10 años (Jimbo Sotomayor, Armijos Acurio, Proaño Espinosa, Segarra Galarza, & Sanchez Choez, 2020) (Figura 4), reportando un crecimiento importante del serotipo 19A, principal causante de enfermedad invasiva neumocócica en menores de 5 años.

Figura 3 Distribución de los serotipos más frecuentes en menores de 5 años

Grupo de menores 5 años					
Serotipos	Número de aislamientos			Total	
	<12m*	12 a 23m	24 a 59m	n	%
6A	1	0	0	1	7,7
6B	0	1	0	1	7,7
14	0	0	1	1	7,7
19A	0	3	4	7	53,8
16**	1	0	0	1	7,7
24F	0	0	2	2	15,4
Total	2	4	7	13	100,0

* Meses.
** Serotipificación incompleta.

Obtenido de Organización Panamericana de la Salud. (2019). *Informe regional de SIREVA, 2016. Datos por país y por grupos de edad de las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis, en procesos invasivos bacterianos*. Washington, D.C.: OPS. Obtenido de <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51781>

Figura 4 Número de casos de *Streptococcus pneumoniae* en hospitales centinelas en Ecuador, categorizados por serotipo.

Serotypes	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
1	9	5	2	2	5	3	0	1	0	0	27
3	1	0	0	4	0	1	1	1	1	1	10
4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
5	3	5	1	1	0	0	0	0	0	0	10
6A	1	2	1	2	0	3	1	2	6	0	18
6B	3	8	0	3	5	3	3	1	0	1	27
6C	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
9V	2	0	1	4	4	1	0	0	0	0	12
7F	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	3
23F	1	0	0	4	1	0	0	0	0	0	6
14	6	12	12	15	9	13	5	1	2	0	75
18C	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2
19A	1	1	0	2	5	7	3	6	4	2	31
19F	2	1	0	3	4	3	1	2	1	2	19
10A	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2
9L	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
11A	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
15A	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2	4
15B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
15C	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
19B	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
23B	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	3
24F	0	0	0	0	0	2	1	4	0	0	7
34	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Grupo 28	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
Grupo 15	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Grupo 33	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Without typification	8	6	18	1	2	0	0	2	0	0	37
Total	38	41	36	42	35	43	19	23	19	9	305

Obtenido de Jimbo Sotomayor, R., Armijos Acurio, L., Proaño Espinosa, J., Segarra Galarza, K., & Sanchez Choez, X. (2020). Morbidity and Mortality Due to Pneumococcal Disease in Children in Ecuador from 2005 to 2015. *Journal of Global Infectious Diseases*, 12, 124-8. doi:10.4103/jgid.jgid_125_19

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de neumonía en niños pueden variar en dependencia del patógeno responsable, el huésped, así como, de la gravedad de la enfermedad. No existe un signo o síntoma patognomónico ya que generalmente éstos son inespecíficos. (Shah, Bachur, Simel, & Neuman, 2017).

Aunque es poco probable que un niño tenga neumonía sin fiebre, tos o signos de dificultad respiratoria, los lactantes pueden presentar otras características clínicas más

sutiles como: mala alimentación, letargo o irritabilidad y llanto inconsolable. (Leung, Wong, & Hon, 2018)

Evaluación clínica

Tiene tres objetivos principales (Barson W. J., 2019):

- ✓ Identificación de la patología
- ✓ Aproximación del agente etiológico
- ✓ Evaluación de la gravedad y complicaciones asociadas

Anamnesis y exploración física

La historia clínica inicial es vital en el diagnóstico del paciente ya que expone datos relevantes los mismos que se enumeran en la Figura 5. (Margolis & Gadomski, 1998)

Los aspectos más importantes que deben ser considerados en la exploración física son:

1. **Fiebre:** es la manifestación más común pero inespecífica, suele tener valores altos en pacientes con neumonía en comparación a los niños que presentan bronquiolitis, y puede ser el único signo de neumonía oculta en niños pequeños (Barson W. J., 2019).
2. **Taquipnea:** se considera el signo más significativo, aunque es menos predictiva para neumonía que la hipoxia, la falta de taquipnea puede descartar neumonía. Se debe considerar que la frecuencia respiratoria varia con la edad así como con la presencia de fiebre (puede aumentar hasta en 10 respiraciones por minuto por cada grado de aumento en Celsius de la temperatura corporal) (Barson W. J., 2019) (Leung, Wong, & Hon, 2018).

Figura 5 Aspectos importantes de la historia de un niño con neumonía

Historical feature	Possible significance
Age of the child	Viral etiologies are most common in infants and preschool children Atypical bacterial pathogens are more common in school-age children
Recent viral upper respiratory tract infection	May predispose to bacterial superinfection with <i>Streptococcus pneumoniae</i> or <i>Staphylococcus aureus</i>
Associated symptoms	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> is often associated with extrapulmonary manifestations (eg, headache, photophobia, rash)
Cough, chest pain, shortness of breath, difficulty breathing	"Classic" features of pneumonia, but nonspecific
Increased work of breathing in the absence of stridor or wheezing	Suggestive of severe pneumonia
Fluid and nutrition intake	Difficulty or inability to feed suggests severe illness
Choking episode	May indicate foreign body aspiration
Duration of symptoms	Chronic cough (>4 weeks) suggests etiology other than acute pneumonia (refer to UpToDate topic on causes of chronic cough in children)
Previous episodes	Recurrent episodes may indicate aspiration, congenital or acquired anatomic abnormality, cystic fibrosis, immunodeficiency, asthma, missed foreign body
Immunization status	Completion of the primary series of immunizations for <i>Haemophilus influenzae</i> type b, <i>S. pneumoniae</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , and seasonal influenza decreases, but does not eliminate, the risk of infection with these organisms
Previous antibiotic therapy	Increases the likelihood of antibiotic-resistant bacteria
Maternal history of chlamydia during pregnancy (for infants <4 months of age)	May indicate <i>Chlamydia trachomatis</i> infection
Exposure to tuberculosis	May indicate <i>Mycobacterium tuberculosis</i> infection
Ill contacts	More common with viral etiologies
Travel to or residence in certain areas that suggest endemic pathogens	■ Measles: Developing world ■ Coccidioidomycosis: Southwestern United States, northern Mexico, Central and South America ■ Blastomycosis: Southeastern and Central United States; states bordering the Great Lakes ■ Histoplasmosis: Ohio, Missouri, and Mississippi River valleys in the United States; Canada; Central America; eastern and southern Europe; parts of Africa; eastern Asia; and Australia ■ Hantavirus: West of the Mississippi River; four corners region of United States (where borders of Colorado, New Mexico, Arizona, and Utah meet) ■ Middle East respiratory syndrome (MERS): Countries in or near Arabian Peninsula ■ Novel coronavirus: Wuhan City, Hubei Province, China (travel after December 1, 2019)
Animal exposure	May indicate histoplasmosis, psittacosis, Q fever
Day care center attendance	Exposure to viruses and antibiotic-resistant bacteria

Obtenido de Barson, W. J. (2019). *Community-acquired pneumonia in children: Clinical features and diagnosis*. Obtenido de UpToDate: https://www.uptodate.com/contents/community-acquired-pneumonia-in-children-clinical-features-and-diagnosis?search=community%20acquired%20pneumonia&topicRef=5979&source=see_link

3. **Dificultad para respirar:** se incluyen los siguientes signos: taquipnea, hipoxemia, aumento de trabajo respiratorio (retracciones intercostales, subcostales o

supraesternales, aleteo nasal y uso de músculos accesorios), apnea y alteración del estado de conciencia. Estos signos son más específicos para infección respiratoria inferior pero menos sensibles. (Barson W. J., 2019)

La oximetría de pulso (hipoxemia) en el contexto de un paciente con neumonía es fundamental como un determinante de gravedad y puede orientar tanto en elección del mejor lugar de atención (Ej. Hospitalaria), así como la realización de pruebas adicionales. (Shaughnessy, Staletsb, & Shah, 2016)

4. **Auscultación pulmonar:** las sibilancias se encuentran comúnmente asociadas a virus y bacterias atípicas, por lo que no son asociadas a neumonías bacterianas (Barson W. J., 2020).

Los hallazgos a la auscultación en neumonías radiológicamente confirmadas son (Barson W. J., 2019):

- Crepitantes
- Hallazgos relacionados con condensación del parénquima pulmonar (disminución de ruidos respiratorios, egofonía, broncofonía, pectoriloquia, frémito táctil, matidez a la percusión)

La ausencia de sonidos a la auscultación, así como, percusión sorda y dolor torácico son relacionados con derrame pleural, en relación a neumonía complicada. (Leung, Wong, & Hon, 2018)

Con respecto a la neumonía neumocócica, presenta un inicio repentino que puede acompañarse en algunas ocasiones de apariencia tóxica, se caracteriza por presentar fiebre alta, tos no productiva, taquipnea y signos de dificultad respiratoria que muchas veces son moderados a graves. Los hallazgos auscultatorios son más localizados dependiendo del segmento o lóbulo afectado. (Barson W. J., 2019)

Investigación de laboratorio e imagen

El diagnóstico de neumonía se basa en signos y síntomas, así como pruebas radiológicas, sin embargo, la enfermedad neumocócica requiere confirmación laboratorial mediante el aislamiento de la bacteria (neumococo) en líquidos corporales que son normalmente estériles como el líquido pleural o líquido cefalorraquídeo lo cual en muchas ocasiones no es posible en el caso de la enfermedad no bacteriémica. (World Health Organization, 2019)

Evaluación de laboratorio

La solicitud de estudios de laboratorio va depender del escenario clínico, la edad del paciente, las complicaciones y si el paciente requiere o no hospitalización. (Bradley, y otros, 2011)

No se sugiere la realización rutinaria de hemograma completo, así como, reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, procalcitonina y velocidad de sedimentación) en pacientes con sospecha de neumonía de manejo ambulatorio y se deben reservar para pacientes que requieran hospitalización ya que, de forma individual, no son de utilidad para diferenciar neumonía bacteriana de la viral, pero pueden ser útiles en el seguimiento de la evolución de la enfermedad, así como, en la respuesta al tratamiento. (Shaughnessy, Staletsb, & Shah, 2016) (Leung, Wong, & Hon, 2018) (Barson W. J., 2019) (Harris, y otros, 2011).

En un estudio realizado en el 2016, que incluía 285 niños con neumonía bacteriana, se demostró que la proteína C reactiva (PCR) fue superior a la proporción de neutrófilos-linfocitos (NLR) en la diferenciación de neumonías bacterianas con una sensibilidad y especificidad del 61,8% y 91,3%, (Gauchan & Adhikari, 2016).

Procalcitonina (PCT) elevada parece ser un mejor marcador de neumonía bacteriana al tener mayor especificidad que PCR y velocidad de sedimentación (Leung, Wong, & Hon, 2018), otros estudios reportan que PCT puede tener mayor relación en cuanto a gravedad que en discriminación de etiología (Harris, y otros, 2011), sin embargo estudios aún son necesarios para poder recomendar su uso rutinario. No hay reportes de niños con PCT <0,1ng/dl, que se hayan relacionado con neumonía bacteriana, lo cual puede ser de utilidad para identificar los pacientes con riesgo bajo de neumonía bacteriana. (Barson W. J., 2019).

Estudio de Microbiología

En general estudios microbiológicos no son necesarios en niños sin apariencia tóxica que son manejados de forma ambulatoria (Leung, Wong, & Hon, 2018) y se han reservado para casos que involucran: hospitalización, pacientes que no responden satisfactoriamente al tratamiento empírico, enfermedad grave y pacientes con complicaciones. (Barson W. J., 2019) (Shaughnessy, Staletsb, & Shah, 2016).

Los estudios realizados son:

Cultivo de sangre: Los reportes positivos en hemocultivos en NAC, son menores al 10%, el aislamiento de *S. pneumoniae* en sangre es menor al 5%. (Harris, y otros, 2011)

Cultivo de esputo: rara vez disponible para niños menores de 5 años por la dificultad de obtención de muestra. (Barson W. J., 2019) (Tuomanen & Kaplan, Pneumococcal pneumonia in children, 2019)

Cultivos nasofaríngeos: no recomendados, la presencia de bacterias no es indicativo de infección respiratoria baja y a menudo se identifican bacterias presentes en flora normal. (Barson W. J., 2019) (Harris, y otros, 2011)

Cultivo líquido pleural: Es un método importante para determinar la etiología y posible terapéutica, justificado en pacientes con derrame pleural. (Tuomanen & Kaplan, 2019) (Barson W. J., 2019).

Reacción en cadena de polimerasa (PCR): Es un método cada vez más disponible y utilizado en sangre, líquido pleural y secreciones para detección de neumococo, algunos reportes indican una sensibilidad (100%) y especificidad (95%) con PCR basada en neumolisina (Harris, y otros, 2011) y una sensibilidad (57%) y especificidad (85 %) en PCR basada en autolisina (Tuomanen & Kaplan, 2019). Estudios sugieren realizar PCR cuantitativos para evitar diagnóstico en colonizaciones. (Barson W. J., 2019).

Evaluación de imagen

La radiografía de tórax es considerada en muchas ocasiones el “gold estándar” en el diagnóstico de neumonía, sin embargo, no hay evidencia del uso rutinario en neumonías no complicadas o de manejo ambulatorio. (Bradley, y otros, 2011), (Leung, Wong, & Hon, 2018).

Las indicaciones para realizar radiografía en el contexto de un paciente pediátrico con evidencia de neumonía clínica incluyen (Barson W. J., 2019) (Leung, Wong, & Hon, 2018) (Harris, y otros, 2011):

- Confirmación del diagnóstico si los hallazgos clínicos no son concluyentes.
- Pacientes con requerimiento de manejo intrahospitalario
- Neumonía grave con dificultad respiratoria para evaluación de complicaciones asociadas.
- Neumonía prolongada que no responde a tratamiento antibiótico o en neumonía recurrente.

- Descartar neumonía en niños de 3 a 36 meses con fiebre $>39^{\circ}$ y leucocitosis (≥ 20000 glóbulos blancos/L) y en niños < 10 años con fiebre $>38^{\circ}$, tos y leucocitosis (≥ 15.000 glóbulos blancos/L).

Existen ciertas características radiográficas que comúnmente se han asociado a una etiología en particular, como la consolidación segmentaria o lobar, los neumatocelos, cavitaciones y derrames pleurales con etiología bacteriana, la neumonía redonda o esférica con *S. pneumoniae* y los infiltrados intersticiales con neumonía viral, sin embargo, los hallazgos radiográficos no se consideran un indicador confiable del origen viral o bacteriano de neumonía. (Barson W. J., 2019) (Harris, y otros, 2011) (Korppi, Don, Valent, & Canciani, 2008), (Virkki, y otros, 2002) (Leung, Wong, & Hon, 2018).

En pacientes con depleción de volumen, la radiografía de tórax puede presentar un patrón normal antes de la rehidratación. (Barson W. J., 2019)

La posición que usualmente se solicita para la realización de radiografía de tórax suele ser AP (anteroposterior), sin embargo, suele también solicitarse la PA (posteroanterior) en niños mayores de 4 años para minimizar la sombra cardiaca (Barson W. J., 2019). Actualmente la Sociedad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas y la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas sugieren para todos los pacientes pediátricos hospitalizados, realizar tanto la proyección AP como lateral para identificación de NAC. (Bradley, y otros, 2011) (Shaughnessy, Staletsb, & Shah, 2016).

No se recomienda radiografías de seguimiento en pacientes previamente sanos o que presentan evolución clínica favorable, pero debe ser considerada en pacientes con síntomas persistentes o con mala evolución pese a tratamiento. (Harris, y otros, 2011)

La ecografía pulmonar se ha convertido en una importante herramienta en el diagnóstico de neumonía en el entorno hospitalario, es accesible, económica, sensible y no emite radiación, sin embargo, es dependiente a la experiencia del ecografista. Una ecografía

bien realizada puede limitar el uso de radiografías de tórax. (Leung, Wong, & Hon, 2018) (Pereda, y otros, 2015) (Balk, y otros, 2018) (Barson W. J., 2019).

Complicaciones

Las complicaciones suelen ser más frecuentes en los niños que tienen neumonía bacteriana en comparación con los que tienen neumonía de etiología viral o bacteriana atípica. (Leung, Wong, & Hon, 2018) Se calcula que alrededor del 40 a 70% de los niños hospitalizados con neumonía neumocócica pueden desarrollar complicaciones asociadas. (Tuomanen & Kaplan, Pneumococcal pneumonia in children, 2019).

Las complicaciones más frecuentes son descritas a continuación: (Barson W. J., 2019) (Janahi & Fakhoury, 2020)

- **Derrame pleural y empiema:** puede estar presente en el 28% de los casos de niños hospitalizados y está asociado principalmente a *S. pneumoniae*. Inicialmente se muestra como un exudado estéril, sin embargo, con el pasar del tiempo las bacterias pueden invadir el líquido y provocar empiema. Aunque puede ser observado con la radiografía de tórax, la ecografía torácica es el medio preferido para observar la localización del líquido, identificar tabiques y loculaciones y para decidir el tratamiento.
- **Neumonía necrotizante:** Se ha relacionado con más frecuencia con los serotipos 3 y 19 de *S. pneumoniae* pero también puede desarrollarse con *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus del grupo A*. Las manifestaciones clínicas son semejantes a neumonía no complicada pero sus características son más graves en el contexto de un paciente con fiebre persistente y de aspecto tóxico. El diagnóstico se realiza a través de radiografía de tórax o tomografía contrastada de tórax.

- **Absceso pulmonar:** La formación de abscesos puede ser secundaria a un tratamiento retrasado, o un tratamiento inadecuado de una neumonía lobar, se ha relacionado con mayor frecuencia con *S. aureus* y con la flora anaerobia de la vía respiratoria superior. Las manifestaciones clínicas son de igual manera inespecíficas y puede ir acompañada de hemoptisis y dolor torácico, aunque también su evolución puede ser indolora. El diagnóstico se realiza mediante radiografía de tórax donde se evidencian cavitaciones con nivel hidroaéreo y acompañada de derrame paraneumónico. El diagnóstico se confirma con la tomografía computarizada con medio de contraste.
- **Neumatocele:** se presentan como quistes de paredes delgadas con contenido de aire, generalmente acompañando a empiemas y relacionados con frecuencia a infecciones con *S. aureus*, dependiendo de su tamaño pueden involucran solos, sin embargo, también podrían causar neumotórax.
- **Hiponatremia:** Acompaña aproximadamente a un tercio de los niños hospitalizados con neumonía, pero generalmente es leve (concentración sérica de sodio >130 y ≤ 135 mEq / L), está asociada a secreción inadecuada de hormona antidiurética y se relaciona con mayor estancia hospitalaria, complicaciones y mortalidad.

Las indicaciones de ingreso a Unidad de cuidado Intensivo son las que se detallan a continuación: (Bradley, y otros, 2011) (Harris, y otros, 2011) (Barson W. J., 2020)

- ❖ Requerimiento de soporte ventilatorio por falta de mantenimiento de la SatO₂ $>92\%$ con una fracción de oxígeno inspirado FiO₂: >0.5 (Ej. Ventilación mecánica, ventilación a presión positiva no invasiva)
- ❖ Signos de insuficiencia respiratoria inminente
- ❖ Apena recurrente o respiración irregular lenta

- ❖ Compromiso hemodinámico progresivo o refractario a la reanimación con manejo de líquidos.

Otras indicaciones que también podrían justificar la atención en UCI en el paciente pediátrico con dos o más de los siguientes:

- ✓ Incremento del trabajo respiratorio (retracciones, disnea, aleteo nasal, quejido respiratorio)
- ✓ Frecuencia respiratoria > 70 respiraciones /minuto en menores de 12 meses y >50 respiraciones /minuto en niños mayores
- ✓ Comorbilidades asociadas (Ej. Inmunodeficiencia, inmunosupresión)
- ✓ Infiltrados multilobares
- ✓ Derrame pleural
- ✓ Acidosis metabólica no explicable

Vacuna Neumocócica

El polisacárido capsular de superficie del *S. pneumoniae* es el responsable de la respuesta inmune de protección específica de tipo, además que determina el serotipo. Hasta la actualidad al menos 90 serotipos han sido identificados, sin embargo, no ha sido posible que una vacuna contenga todos los serotipos, pero sí han sido desarrolladas nuevas vacunas que contienen al menos los más prevalentes. (Tuomanen E. I., 2020)

Vacuna antineumocócica de polisacáridos

Es una vacuna que se compone de preparaciones purificadas de polisacárido capsular neumocócico. En el año 1977 fue autorizada en Estados Unidos por primera vez como la primera vacuna que contenía antígeno polisacárido capsular con 14 tipos distintos, en 1983 se autorizó la vacuna polisacárida con 23 serotipos (PPSV 23) que reemplazó a la

vacuna de 14 tipos que actualmente ya no se produce. (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2019)

PPSV 23 contiene 23 serotipos (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F) que representan el 85 a 90% de los serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva en los Estados Unidos. (Tuomanen E. I., 2020)

La vacuna PPSV 23 no está indicada en menores de 2 años ya que la respuesta inmunológica a polisacáridos es poca y variable (antígenos T-independiente) y generalmente no causan inmunidad. Por otro lado, al recibir dosis repetidas de la vacuna induce un menor título de anticuerpos, fenómeno conocido como “tolerancia” (Asociación Española de Pediatría, 2020).

En general la vacuna presenta una efectividad del 60 a 70% contra enfermedad neumocócica invasiva (ENI) pero es menos eficaz para prevenir neumonía neumocócica. (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2019)

Vacuna antineumocócica conjugada

Son vacunas inactivadas que contienen polisacáridos neumocócicos de tipo específico conjugados a una proteína transportadora, la cual provoca una respuesta de memoria (T-dependientes) con respuestas inmunológicas más rápidas, con títulos más elevados, incrementando la eficacia de la vacuna durante los primeros 2 años de vida. (Asociación Española de Pediatría, 2020) (Tuomanen E. I., 2020)

En el año 2000 se autorizó en Estados Unidos la primera vacuna antineumocócica conjugada (PCV7) que contenía 7 serotipos de *S. pneumoniae* (4, 9V, 14, 19F, 23F, 18C y 6B) conjugado con una variante no tóxica de la toxina diftérica conocida como CRM197, en el 2010 se autorizó el uso de vacuna conjugada antineumocócica 13-valente (PCV13) en Estados Unidos que contenía los 7 serotipos de PCV7 más los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A también conjugados a CRM197. (Centers for Disease Control and Prevention (CDC),

2019) Desde el 2009 se comercializan tanto la vacuna 10 valente (PCV10) como la 13 valente (PCV13). (World Health Organization, 2019)

Se han desarrollado PCV que incluyen: 7, 10, 13 y 15 serotipos, PCV7 que ya ha ido desapareciendo del mercado, PCV 10 Y 13 que se utilizan en todo el mundo y PCV15 que actualmente está en desarrollo. (Tuomanen E. I., 2020)

Figura 6 Comparación de serotipos en vacunas antineumocócicas

Vacunas conjugadas				Vacuna de polisacáridos	
PCV7 (Pneumovax 7)	PCV10 * (Synflorix)	PCV13 (Pneumovax 13)	PCV15 †	PPSV23 (Pneumovax 23)	
4	4	4	4	4	2
6B	6B	6B	6B	6B	8
9V	9V	9V	9V	9V	9N
14	14	14	14	14	10 A
18C	18C	18C	18C	18C	11A
19F	19F	19F	19F	19F	12F
23F	23F	23F	23F	23F	15B
-	-	-	-	-	17F
-	1	1	1	1	20
-	5	5	5	5	22F
-	-	3	3	3	33F
-	7F	7F	7F	7F	-
-	-	19A	19A	19A	-
-	-	6A	6A	-	-
-	-	-	22F	-	-
-	-	-	33F	-	-

Obtenido de Tuomanen, E. I. (2020). *Pneumococcal vaccination in children*. Obtenido de UpToDate: https://www.uptodate.com/contents/pneumococcal-vaccination-in-children?sectionName=IMMUNIZATION%20OF%20HIGH-RISK%20CHILDREN%20AND%20ADOLESCENTS&search=pneumonia&topicRef=6060&anchor=H1271588764&source=see_link#H1271588764

- **Vacuna 13 serotipos:** PCV13 contiene 13 serotipos conjugados a CRM197 (mutante no tóxico de la toxina diftérica) y un adyuvante de aluminio. Reemplazó a PCV7 en el calendario vacunal estadounidense en el 2010 y se mantiene hasta la actualidad. (Tuomanen E. I., 2020)
- **Vacuna 10 serotipos:** PCV10 contiene 10 serotipos: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, conjugados con una proteína D (una proteína de la membrana externa de

Haemophilus influenzae no tipificable), toxoide tetánico o diftérico y un adyuvante de aluminio. PCV10 no tiene licencia en Estados Unidos pero si se utiliza en otros países como Ecuador (Tuomanen E. I., 2020) (World Health Organization, 2019).

Dosis, administración y contenido

Se detallan en el gráfico a continuación (Figura 7):

Figura 7 Características vacunas antineumocócicas

Vacuna (laboratorio)	Composición antigénica	Composición no antigénica	Presentación y reconstitución
Pneumovax 23 (MSD)	<i>Polisacáridos capsulares simples:</i> 25 µg del polisacárido capsular de cada uno de los siguientes serotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F	Fenol, cloruro sódico, hidrógeno-fosfato de disodio dihidrato, dihidrógeno-fosfato de sodio dihidrato, agua estéril	Jeringa precargada con, 0,5 ml de solución inyectable transparente e incolora. No precisa reconstitución Debe conservarse refrigerada entre +2 °C y +8 °C
Synflorix (GSK)	<i>Polisacáridos capsulares conjugados a proteínas transportadoras:</i> 1 µg de los polisacáridos capsulares de los serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F 3 µg de los polisacáridos capsulares de los serotipos 4, 18C y 19F Todos los serotipos, excepto los serotipos 18C y el 19F, están conjugados con la proteína D recombinante de <i>H. influenzae</i> no tipable. El serotipo 18C está combinado con toxoide tetánico y el 19F con el toxoide diftérico	Fosfato de aluminio Cloruro sódico Agua estéril	Jeringa precargada con 0,5 ml de solución inyectable, turbia, de color blanco. No precisa reconstitución Debe conservarse refrigerada entre +2 °C y +8 °C
Prevenar 13 (Pfizer)	<i>Polisacáridos capsulares conjugados con la proteína CRM197 (mutante atóxico de toxina diftérica):</i> 2,2 µg de los polisacáridos capsulares de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23 F 4,4 µg del polisacárido capsular del serotipo 6B	Fosfato de aluminio Cloruro sódico Ácido succínico Polisorbato 80 Agua estéril	Jeringa precargada con 0,5 ml de solución inyectable de color blanco homogéneo. No precisa reconstitución. Debe conservarse refrigerada entre +2 °C y +8 °C

Obtenido de Asociación Española de Pediatría. (Enero de 2020). *Manual de vacunas en línea de la AEP*. Obtenido de Capítulo 31. NEUMOCOCO: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31>

La OMS (Organización Mundial de la salud) recomienda el uso de PCV para la inmunización en todos los lactantes. (World Health Organization, 2019)

La Asociación Española de Pediatría (AEP) en conjunto con el Comité Asesor de Vacunas indica que el esquema para vacunas conjugadas de forma universal puede ser según las pautas 3p+1 o 2p+1. (Asociación Española de Pediatría, 2020)

En Estados Unidos tanto el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización de los Estados Unidos (ACIP), así como los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), teniendo como esquema único PCV13, recomiendan igualmente el esquema 3p+1. (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2019) (Tuomanen E. I., 2020)

Los esquemas representan:

- **3p+1:** Tres dosis primarias con intervalo de al menos 4 semanas entre vacunas, una dosis inicial a las 6 semanas más una dosis de refuerzo con un intervalo ≥ 8 semanas después de la tercera dosis (12 a 15 meses de edad) (World Health Organization, 2019) (Tuomanen E. I., 2020)
- **2p+1:** Dos dosis primarias empezando a los 2 meses de edad, con un intervalo de ≥ 8 semanas y una dosis adicional entre los 9 y 18 meses de edad (World Health Organization, 2019) (Tuomanen E. I., 2020)

No se justifica la supresión de la dosis de refuerzo debido a la disminución de la inmunidad y por tanto el efecto de la vacuna sobre la colonización nasofaríngea comprometiendo la efectividad de la vacuna (Asociación Española de Pediatría, 2020) (Tuomanen E. I., 2020)

Un estudio observacional australiano realizado en el 2010, demostró que la eficacia de la vacuna (PCV7 Y PCV13) disminuyó con el esquema 3p+0 posterior a la tercera dosis, particularmente posterior a los 24 meses. (Nuorti, J. P.; Whitney, C. G.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2010)

Según la ficha técnica de PCV10 (*Synflorix*), está indicada desde los 6 meses hasta los 5 años con una pauta de inmunización recomendada de 4 dosis para una protección óptima (3p+1): 3 dosis de primovacuna y una dosis de recuerdo al menos 6 meses después de la última dosis de primovacuna (preferiblemente entre los 12 y los 15 meses de edad) y cuando forma parte de un plan rutinario de inmunización infantil se puede utilizar el esquema de tres dosis (2p+1): dos dosis de primovacuna separadas entre ellas por 2 meses y una tercera dosis al menos 6 meses después de la última dosis de primovacuna (preferiblemente, entre los 12 y los 15 meses de edad). (European medicines agency, 2018)

Mientras que la información técnica de PCV13 (*Prevenar 13*) indica que puede ser utilizada con seguridad desde las 6 semanas hasta la edad adulta sin límite de edad con un esquema recomendado para mejor protección 3p+1 con 3 dosis de primovacuna y una dosis de refuerzo entre los 11 y los 15 meses de edad y una serie de 2 dosis (2p+1) si PCV13 forma parte de un esquema rutinario de inmunización del lactante con 2 dosis de primovacuna y un refuerzo entre los 11 y los 15 meses de edad. (European medicines agency, 2020)

Ambas vacunas están indicadas para la prevención de ENI, neumonía y OMA por neumococo.

En el informe de la posición de la OMS frente a las vacunas antineumocócicas conjugadas indica que tanto los esquemas de tres dosis (2p+1 o 3p+0) así como los de 4 dosis (3p+1) son iguales en seguridad y efectividad contra la enfermedad neumocócica, sin embargo recomienda usar un esquema de tres dosis cualquiera que sea de estos, tomando en cuenta factores programáticos incluida la puntualidad de la vacunación y la cobertura esperada.

A este referente se debe tomar en cuenta que la OMS evidencia una protección más prologada con 2p+1 asociado a dosis de refuerzo, además, los estudios de comparaciones que incluye en su informe sobre efectividad, se realizan con 2p+1 o 3p+0 sin mayor información del esquema de 4 dosis e indica que los resultados pudieron verse influenciados por otros factores adicionales como la administración previa de PCV7 entre otros, además de ser estudios pequeños y llevados a cabo en contextos de nivel bajo de portador. (World Health Organization, 2019)

Inmunogenicidad

PPSV23 incrementa los títulos de anticuerpos frente a polisacáridos capsulares en el 80% de los adultos sanos, los mismos que persistente alrededor de 5 años, esta capacidad inmunológica se ha visto notablemente disminuida en personas con enfermedades subyacentes o con inmunodeficiencia. PPSV23 no debe ser utilizada en menores de 2 años por la poca o nula respuesta inmunológica que produce. (Asociación Española de Pediatría, 2020) (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2019)

En relación con PCV la concentración mínima protectora (concentraciones de anticuerpos capsulares de inmunoglobulina G) recomendada por la OMS para evaluar la eficacia en los lactantes contra enfermedad neumocócica es $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ un mes después de la inmunización primaria (WHO, 2005.), sin embargo, los títulos protectores frente a neumonía u otitis media aguda (OMA) no están bien definidos, se espera que para neumonía sean 3-4 veces superiores y para OMA hasta 10 veces superiores. (Asociación Española de Pediatría, 2020)

Posterior a recibir 2 dosis de cualquier vacuna conjugada, los lactantes pueden conseguir niveles superiores de anticuerpos polisacáridos $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ para todos los serotipos, al recibir la tercera dosis o dosis refuerzo su podría incluso superar el nivel protector, sin

embargo el umbral protector de $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ no se logra de forma equitativa para todos los serotipos, así por ejemplo, en los serotipos 1, 3, 7F, 19A y 19F el nivel protector es más alto mientras que para los serotipos 6A, 6B, 18C y 23 F es menor. (Asociación Española de Pediatría, 2020)

Una revisión sistemática (Johnson, y otros, 2010) sobre serotipos de ENI en niños menores de 5 años en el período comprendido entre 1980 – 2007 determinó que PCV 10 y PCV13 cubren $\geq 70\%$ de ENI en cada región geográfica con un rango de 70-84% para PCV10 Y 74-88% para PCV13.

Eficacia y efectividad

La prevención de PPSV23 contra ENI causada por los serotipos de la vacuna es evidente hasta en el 74%, sin embargo, la eficacia se ve reducida en pacientes inmunodeprimidos, aún así se sigue recomendando esta vacuna en personas con alto riesgo de desarrollar ENI grave. (Asociación Española de Pediatría, 2020) (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2019)

Se ha sugerido que, en niños y adolescentes considerados como grupo de alto riesgo, el uso de una dosis de PPSV23 posterior a completar su esquema de PCV13 podría brindar un mayor efecto protector contra enfermedad neumocócica (Tuomanen E. I., 2020).

Figura 8 Condiciones asociadas con un mayor riesgo de enfermedad neumocócica invasiva en niños y adolescentes

Grupo de riesgo	Condición
Niños inmunodeprimidos	Asplenia funcional o anatómica (p. Ej., Anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías, asplenia congénita o adquirida o disfunción esplénica)
	Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas: incluye deficiencia de linfocitos B o T, deficiencias del complemento (particularmente deficiencias de C1, C2, C3 y C4) y trastornos fagocíticos (excepto CGD)
	Infección por VIH
	Falla renal crónica
	Síndrome nefrótico
	Neoplasia maligna generalizada (p. Ej., Enfermedad metastásica tratada con quimioterapia)
	Neoplasia maligna hematológica (p. Ej., Leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple)
	Inmunosupresión iatrogénica (p. Ej., Trasplante de órganos sólidos, glucocorticoides sistémicos a largo plazo, inhibidores alfa de la necrosis tumoral [p. Ej., Etanercept, infliximab], radioterapia)
Niños inmunocompetentes con defectos de la barrera anatómica	Fugas de líquido cefalorraquídeo
	Implante coclear (o candidato a implante coclear)
Niños inmunocompetentes con enfermedades crónicas *	Enfermedad cardíaca crónica, particularmente cardiopatía congénita cianótica, insuficiencia cardíaca y miocardiopatía
	Enfermedad pulmonar crónica (incluido el asma si se trata con tratamiento con glucocorticoides orales en dosis altas [¶])
	Diabetes mellitus
	Alcoholismo
	Enfermedad crónica del hígado

Obtenido de Tuomanen, E. I. (2020). *Pneumococcal vaccination in children*. Obtenido de UpToDate: https://www.uptodate.com/contents/pneumococcal-vaccination-in-children?sectionName=IMMUNIZATION%20OF%20HIGH-RISK%20CHILDREN%20AND%20ADOLESCENTS&search=pneumonia&topicRef=6060&anchor=H1271588764&source=see_link#H1271588764

En relación a las vacunas conjugadas, la introducción de PCV7 presentó una eficacia en la prevención de ENI producida por los serotipos contenidos en la vacuna, cercana al 90% la cual pudo verse disminuida en países en vías en desarrollo hasta un 80%, en éstos mismos presentó una reducción en la admisión por neumonía neumocócica en menores de 2 años entre 20 – 65%. (Asociación Española de Pediatría, 2020)

Enfermedad neumocócica invasiva: La VNC13 redujo la incidencia de ENI por cualquier serotipo entre un 30 – 60 % y por los serotipos no contenidos por PCV7 (1, 3, 5, 6A, 7F y

19A) estuvo entre el 60 % y más del 70 %. Ésta reducción fue mayor en los niños vacunados, incluso en los adultos mayores de 65 años. PCV10 muestra una efectividad entre más del 80 % y el 100 % frente a serotipos dentro de la vacuna y del 65-80 % en ENI producida por cualquier serotipo. (Asociación Española de Pediatría, 2020)

Enfermedades neumocócicas no invasoras, neumonía: Ambas vacunas conjugadas protegen frente a la neumonía, PCV13 disminuye la incidencia de neumonía en niños inmunizados entre un 25 % y 50 % y puede producir un efecto de rebaño en niños no inmunizados, así como en adultos de todas las edades demostrando inmunidad de grupo. PCV10 disminuye la incidencia de neumonía entre el 20 y el 30 % en niños vacunados, son escasos los datos en adultos. (Asociación Española de Pediatría, 2020)

Colonización nasofaríngea: PCV13 disminuye alrededor del 40-50 % la tasa de colonización nasofaríngea de los serotipos 1, 6A, 7F y 19A en comparación con la PCV10 que también produce reducción por serotipos que contiene, tanto en los niños como en los adultos. Pero no reduce la colonización por los serotipos relacionados (19A y 6A) que, incluso, aumentan tras la vacunación. (Asociación Española de Pediatría, 2020)

Elección del producto

Ambas vacunas (PCV10 y PCRV13) inducen inmunidad para los serotipos contenidos en cada una, sin embargo, al momento no se cuenta con estudios de comparación de niveles de protección, así como, del impacto y la eficacia de las dos vacunas contra ENI y neumonía. Se encontraron diferencias en inmunogenicidad e impacto en los 3 serotipos incluidos en PCV13 y que PCV10 no los contiene, sobre todo en poblaciones donde el serotipo 19A es epidemiológicamente más frecuente lo cual debería ser tomado en cuenta al elegir el producto. (World Health Organization, 2019)

La elección del producto que se utilizará en un país debe basarse en las características programáticas, el suministro de la vacuna, el precio de la vacuna, la prevalencia local y regional de los serotipos de la vacuna y los patrones de resistencia a los antimicrobianos. (World Health Organization, 2019)

Intercambialidad

Las fichas técnicas de las vacunas recomiendan una vez iniciado el producto se completen las dosis con el mismo. (Asociación Española de Pediatría, 2020)

La OMS no recomienda cambiar de producto a menos que haya cambios importantes en la epidemiología local o programáticos que influyeron en la elección del producto (Ej. una carga creciente de serotipo 19A) (World Health Organization, 2019)

PCV7 y PCV13 tienen el mismo *carrier* proteico por lo que pueden ser intercambiables, si un paciente empezó la inmunización con PCV7 puede finalizar el esquema de las dosis faltantes con PCV13, lo contrario con PCV10, en el cual un niño con esquema incompleto puede continuar con PCV13 completando toda la serie de inmunización dependiendo a la edad en la que se encuentra. (Asociación Española de Pediatría, 2020) (Ortiz-Prado, Iturralde, Hernández, & Galarza, 2014)

En la Figura 9 se detalla el esquema a seguir según la edad del paciente para vacunas conjugadas:

Figura 9 Esquema de vacunación según edad de inicio

Edad del niño	Número total de dosis de vacuna	Pauta de vacunación
6 semanas a 6 meses	3 o 4	En calendario sistemático, 2 dosis en el primer año, separadas por un intervalo mínimo de 2 meses y una dosis de refuerzo entre los 11 y los 15 meses de edad. Si no hay calendario sistemático, 3 dosis de primovacunación, separadas por un intervalo mínimo de 1 mes y 1 dosis de refuerzo entre los 11 y 18 (preferiblemente entre los 11 y 15) meses de edad
Entre 7 y 11 meses de vida	3	Dos dosis de primovacunación separadas por un intervalo mínimo de 1 mes. Una dosis de refuerzo el segundo año de vida separada, al menos, por un intervalo de 2 meses después de la última dosis de primovacunación
12-23 meses	2*	Una dosis de primovacunación y una dosis de refuerzo, separadas, al menos, por un intervalo de 2 meses
24-59 meses	1 o 2**	Intervalo de, al menos, 2 meses entre 2 dosis
5 a 18 años	1	Solo la VNC13

Obtenido de Asociación Española de Pediatría. (Enero de 2020). *Manual de vacunas en línea de la AEP*. Obtenido de Capítulo 31. NEUMOCOCO: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31>

Si un niño <2 años de edad recibe de forma equívoca PPSV23 en lugar de PCV, no se debe contar la dosis de PPSV23 y debe administrar PCV lo antes posible posterior a reconocer la confusión. (Tuomanen E. I., 2020)

Coadministración

PCV puede administrarse con seguridad sin ningún intervalo con cualquier vacuna del calendario de inmunización sin que altere significativamente su inmunogenicidad ni el perfil de seguridad. En pacientes tratados con corticoides o inmunosupresores puede alterarse su inmunogenicidad sin que esto influya en el perfil de seguridad. (Asociación Española de Pediatría, 2020) (Tuomanen E. I., 2020) (World Health Organization, 2019)

Vacunación en prematuros

Los recién nacidos prematuros tienen más riesgo de enfermedad invasora por *S. pneumoniae*, deben recibir PCV13 según su edad cronológica. (Asociación Española de Pediatría, 2020) (Tuomanen E. I., 2020)

Con respecto a las vacunas antineumocócicas, Ecuador ha implementado la vacunación sistemática y progresiva que inició en el 2008 con PCV7 únicamente para grupos de riesgo y a partir del 2011 dentro del calendario vacunal. En 2011 introdujo la vacuna conjugada decavalente (PCV10) en lugar de PCV7, manteniéndola hasta el día de hoy. (Ortiz-Prado, Iturralde, Hernández, & Galarza, 2014)

Capítulo III. Metodología

Variables del estudio

Las siguientes variables fueron definidas para el desarrollo del estudio:

Variable dependiente:

- Cumple criterios clínicos para neumonía

Variables independientes:

- Edad
- Género
- Tipo de vacuna neumocócica recibida
- Dosis de vacunas recibidas
- Inmunización de refuerzo

- Alteraciones de imagen y laboratorio
- Requerimiento de Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

Operacionalización de las variables

Las siguientes variables fueron analizadas en este proyecto posterior a la revisión de la literatura: manifestaciones clínicas, de laboratorio y de imagen para confirmación de neumonía bacteriana, así como, las complicaciones graves relacionadas con el ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Tabla 1. Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA	FUENTE INFORMACIÓN	DE	PREGUNTA DEL INSTRUMENTO
EDAD	Cantidad de años cumplidos por el paciente a la fecha de aplicación del estudio	Cuantitativa	Números de años cumplidos	Medidas de tendencia	Númerica	Cédula o partida de nacimiento		Pregunta1. Edad Fecha de nacimiento
GÉNERO	Características físicas sexuales	Cualitativa	1=Masculino – 0=femenino	Frecuencia	Nominal	Cédula		Pregunta2. Sexo
TIPO DE VACUNA	Tipo de inmunización recibida	Cualitativa	0= 10 serotipos 1=13 serotipos	Frecuencia	Nominal	Carnet de inmunización		Pregunta3. Qué tipo de vacuna antineumocócica fue aplicada: 1. 13 serotipos 0. 10 serotipos
NÚMERO DE DOSIS RECIBIDAS	Dosis aplicadas para vacunas conjugadas incluyendo refuerzo	Cualitativa Ordinal	Primera Dosis	Frecuencia %	Nominal	Carnet de inmunización		Pregunta 4. Tiene si(1) no(0)
			Segunda Dosis	Frecuencia	Nominal	Carnet de inmunización		Pregunta 5. Tiene si(1) no(2)
			Tercera Dosis		Nominal	Carnet de inmunización		Pregunta 6. Tiene si(1) no(2)
			Refuerzo		Nominal	Carnet de inmunización		Pregunta 7. Tiene si(1) no(2)
FECHA DE ULTIMA DOSIS	Fecha indicada en el carnet de vacunación en el cual está registrado la última fecha de	Cualitativa	<1 mes previo a la neumonía	Frecuencias	Nominal	Carnet de inmunización		Pregunta 8. si(1) no(2)

	vacunación con respecto al inicio de la neumonía		>1 mes previo a la neumonía	Tiene carnet de inmunización completo para la edad: si - no	Nominal - razón	Carnet de inmunización	Pregunta 9. si(1) no(2)
NEUMONIA BACTERIANA CONFIRMADA	Criterios diagnósticos que confirmen la neumonía bacteriana aguda	Cualitativa	Radiografía lesión pleuropulmonar	Frecuencia	Nominal - razón	Archivo de hospitalizaciones del servicio, historia clínica	Pregunta 10. Presenta si(1) no(2)
			Leucocitosis	Frecuencia	Nominal - razón	Archivo de hospitalizaciones del servicio, historia clínica	Pregunta 11. Presenta si(1) no(2)
			Neutrofilia	Frecuencia	Nominal - razón	Archivo de hospitalizaciones del servicio, historia clínica	Pregunta 12. Presenta si(1) no(2)
			Taquipnea	Frecuencia	Nominal - razón	Archivo de hospitalizaciones del servicio, historia clínica	Pregunta 13. Presenta si(1) no(2)
			Requerimiento de oxígeno	Frecuencia	Nominal - razón	Archivo de hospitalizaciones del servicio, historia clínica	Pregunta 14. Presenta si(1) no(2)
			Alteración a la auscultación pulmonar	Frecuencia	Nominal - razón	Archivo de hospitalizaciones del servicio, historia clínica	Pregunta 15. Presenta si(1) no(2)
			Fiebre	Frecuencia	Nominal - razón	Archivo de hospitalizaciones del servicio, historia clínica	Pregunta 16. Presenta si(1) no(2)
			Elevación biomarcadores (PCR-PCT)	Frecuencia	Nominal - razón	Archivo de hospitalizaciones del servicio, historia clínica	Pregunta 17. Presenta si(1) no(2)
COMPLICACIONES	Complicaciones relacionadas con neumonía bacteriana grave	Cualitativa	Requiere UCIP	Frecuencia	Nominal - razón	Archivo de hospitalizaciones del servicio, historia clínica	Pregunta 18. Presenta si(1) no(2)
			No requiere UCIP	Frecuencia	Nominal - razón	Archivo de hospitalizaciones del servicio, historia clínica	Pregunta 19. Presenta si(1) no(2)

Elaborado por la autora

Muestra

No se realizó un cálculo muestral probabilístico ya que se trabajó con todos los pacientes mayores de 6 meses y menores de 5 años que requirieron hospitalización durante el año 2019 en el Hospital Metropolitano, con diagnóstico de neumonía bacteriana mediante su codificación de CIE. 10. Los datos fueron entregados por el Departamento de expedientes clínicos, con un total de 175 pacientes.

Tipo de estudio

Se trata de un estudio de prevalencia analítico.

Población: Pacientes menores de 5 años con diagnóstico de neumonía bacteriana con requerimiento hospitalario.

Lugar: Hospital Metropolitano de Quito, año 2019.

Fuente de información: Datos secundarios obtenidos mediante el acceso a la base de datos del área de expedientes clínicos del Hospital Metropolitano, historias clínicas y carnés de vacunación de los pacientes seleccionados.

Instrumento de recolección: Los datos fueron recolectados de forma digital mediante una tabla de Excel (*Apéndice*).

Procedimientos de recolección de información y procedimientos de diagnóstico e intervención:

- I. Posterior a recibir la carta de aprobación de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, se procedió a la recolección de los datos.
- II. Se solicitó en el Departamento de expedientes clínicos la base de datos de todos los pacientes con una edad comprendida entre 6 a 59 meses que ingresaron en el Hospital Metropolitano durante el 2019, incluyendo neumonía de origen: viral, bacteriano y origen desconocido, contando con un universo de 351 pacientes.
- III. Del total del universo se filtraron los diagnósticos, incluyendo únicamente las neumonías de origen bacteriano y origen desconocido mediante la siguiente codificación de CIE10:
 - a. J13: Neumonía debida a *Streptococcus pneumoniae*
 - b. J15: Neumonía bacteriana, no clasificada en otra parte
 - c. J15.3: Neumonía debida a estreptococos de grupo B
 - d. J15.4: Neumonía debida a estreptococos
 - e. J15.8: Otras Neumonías bacterianas
 - f. J15.9: Neumonía bacteriana, no especificada
 - g. J18: Neumonía, organismo no especificado
 - h. J18.0: Bronconeumonía, no especificada
 - i. J18.1: Neumonía lobar, no especificada
 - j. J18.8: Otras neumonías, de microorganismo no especificado
 - k. J18.9: Neumonía, no especificada
 - l. J22: Infección aguda no especificada de las vías respiratorias inferioresObteniendo un total de 185 pacientes.
- IV. Toda la información se recolectó de forma digital en una tabla en Excel.

- V. Se obtuvieron datos como: inmunizaciones, cuadro clínico, exámenes de laboratorio e imagen y requerimiento de Terapia Intensiva Pediátrica, por medio del número de historia clínica con el cual se puede acceder al historial médico digital del paciente.
- VI. Fue necesario crear una variable: “cumple con criterios clínicos de neumonía”, con el fin de unir las variables de criterios clínicos (fiebre mayor 37,5° axilar, taquipnea, alteración a la auscultación, requerimiento de oxígeno) y facilitar el análisis de las mismas, estas variables fueron tomadas de la última actualización UpToDate 2019 (Barson W. J., 2019)
- VII. Se consideraron como nuevas variables independientes los estudios de laboratorio y de imagen para poder realizar la asociación.
- VIII. Se utilizaron las tablas de valores de frecuencia respiratoria, así como, el valor de leucocitos para edad, obtenidas como referencia de (Harriet Lane Service (Johns Hopkins Hospital), Hughes, H.; Kahl, L., 2018), las mismas que se encuentran incluidas en *Apéndice*.
- IX. En el caso de pacientes privados y hospital que no contaban con datos del carné de vacunas en la historia clínica del Hospital Metropolitano, se procedió a solicitar la información al médico de cabecera del paciente.
- X. En los pacientes cuyos datos no se encontraron tanto en la historia clínica del Hospital Metropolitano, así como con su médico de cabecera, se realizó contacto vía telefónica con los padres, quienes previa autorización verbal procedieron a entregar la información para su registro.
- XI. Finalmente existieron 10 pacientes en los que sus padres no aceptaron dar información o no se pudo acceder a la información del carné de vacunación, éstos no fueron incluidos en el estudio por lo tanto se contó con una población de 175 pacientes.

- XII. En relación a las variables que registraban el número de dosis recibidas, fue necesario crear una nueva variable que registre si cumple esquema completo de tres dosis.
- XIII. Se eliminó la variable: “Fecha de última dosis de vacuna neumocócica” ya que se contó con menos del 10% de la información al finalizar la recolección de datos.

Análisis de datos:

En el análisis descriptivo univariado se calcularon para las variables cuantitativas o numéricas medidas de tendencia central y de dispersión y para variables categóricas o cualitativas se obtuvieron las frecuencias absolutas y relativas.

Para el análisis bivariado se utilizaron tablas de contingencia 2x2 y pruebas de hipótesis para variables categóricas como el Chi cuadrado o el exacto de *Fisher*, siendo considerado estadísticamente significativo un valor de p menor a 0,05 y la medida de asociación que se utilizó en este diseño fue la razón de prevalencias (RP) con un intervalo de confianza de 95%, que se representó por medio del OR.

Para todos los análisis descritos se utilizaron bases de datos para la generación del instrumento de recolección y para análisis estadísticos el software *Stata 16.0*.

Limpieza de base de datos: se seleccionaron los pacientes que completaron todos los datos en el documento de recolección de información, quienes no cumplieron con lo mencionado fueron eliminados. Finalmente se aplicó imputación estadística en aquellas variables que presentaban datos perdidos mayor al 10%.

Selección de las variables para el estudio: las variables fueron seleccionadas posterior a una revisión detallada de la bibliografía médica actual y de fuente confiable sobre

neumonía bacteriana, impacto de vacunación neumocócica y métodos de diagnóstico en el paciente pediátrico. Se tomó en cuenta la disponibilidad de recursos para la investigación.

Aspectos Bioéticos:

Los procedimientos utilizados en este estudio no son invasivos por lo que no existe riesgo físico asociado. La información es personal y confidencial. Se procedió a la recolección directamente de la historia clínica previa autorización médica del hospital donde se realizó el estudio, así como de la universidad antes de empezar con la ejecución del proyecto.

En algunas ocasiones de requirió conversar con los padres vía telefónica para obtener datos secundarios del carné de vacunación, quienes aceptaban o no entregar los datos siempre garantizándoles la confidencialidad de la información del paciente.

El riesgo de pérdida de confidencialidad se minimizó por la codificación.

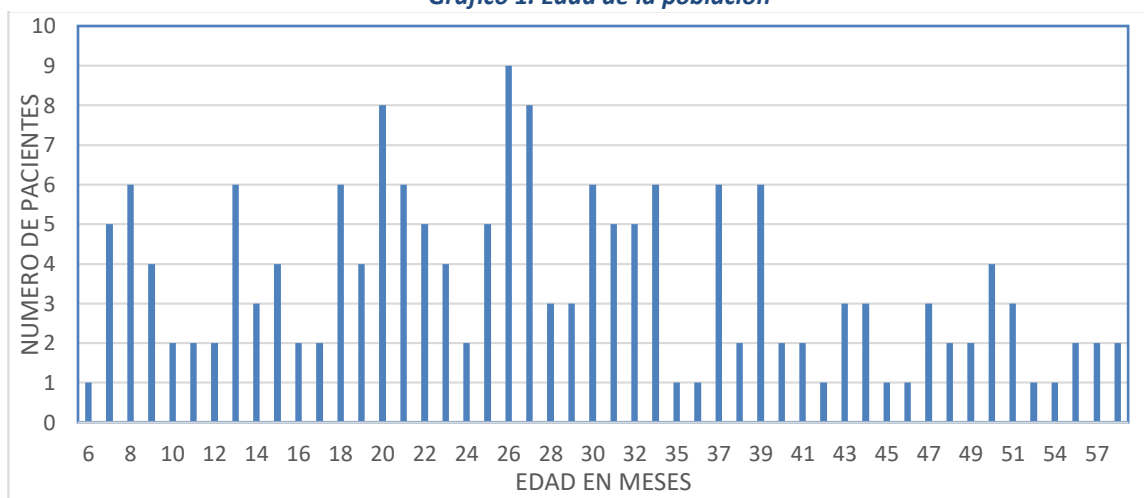
Capítulo IV. Resultados

Descripción de la población en el estudio

Inicialmente se recolectó un total de 351 pacientes con diagnóstico de neumonía, sin embargo, se incluyeron únicamente los pacientes con diagnóstico de neumonía bacteriana y de origen desconocido mediante la codificación CIE.10, eliminando de esta

forma a las neumonías de origen viral u otros patógenos los que no serán revisados en este estudio. Se registraron 185 pacientes de los cuales el análisis se realizó en 175, la pérdida de 10 pacientes se debió a que 3 padres de pacientes no aceptaron participar en el estudio y los 7 restantes no se pudo acceder a la información del carné de vacunación.

Gráfico 1. Edad de la población



Elaborado por la autora

El estudio presentó una amplia distribución de edad, lo cual permite observar la gran variedad de pacientes incluidos, los mismos que tuvieron una edad mínima y máxima de 6 y 59 meses respectivamente, con una edad media de 26 meses y una desviación estándar de 13.33.

Tabla 2. Descripción de la población

Variables	n	%
Género		
Masculino	98	56
Femenino	77	44
Total	175	100
Tipo de vacuna		
10 serotipos	88	50.29
13 serotipos	87	49.71
Total	175	100
Esquema completo 3 dosis		
Si	160	91.43
No	15	8.57
Total	175	100
Refuerzo 4ta dosis 13 serotipos		
Si	51	29.14
No	124	70.86
Total	175	100
Cumple criterios clínicos neumonía		
Si	74	42.29
No	101	57.71
Total	175	100
Radiografía de tórax con lesión pleuropulmonar		
Sí	117	66.86
No	58	33.14
Total	175	100
Leucocitosis para edad		
Si	57	32.57
No	118	67.43
Total	175	100
Neutrofilia (mayor 70%)		
Si	47	26.86
No	128	73.14
Total	175	100
Elevación PCT		
Si	39	22.29
No	60	34.29
No realizado	76	43.43
Total	175	100
Elevación PCR		
Si	135	77.14
No	39	22.29
No realizado	1	0.57
Total	175	100
Hemocultivo		
Si	2	1.14
No	52	29.71
No realizado	121	69.14
Total	175	100
Requiere UCIP		
Si	6	3.43
No	169	96.57
Total	175	100

Elaborado por la autora

En la tabla 2 se muestra la población estudiada, en la cual el género masculino fue más frecuente con el 56% (96). En relación al tipo de vacuna neumocócica recibida, el 50.29% (88) de la población recibió vacuna de 10 serotipos y el 49.71% (87) recibió vacuna de 13 serotipos, con esquema incompleto de menos de tres dosis en el 8.57% (15) de la población.

El 29.14% (51) de la población estudiada recibió una 4ta dosis de refuerzo con vacuna de 13 serotipos.

De los 175 pacientes que requirieron hospitalización, el 42.29% (74), cumplieron con criterios clínicos de neumonía, de éstos el 59.46% (44) fueron hombres y el 40.54% (30) fueron mujeres con una edad media de 30.79 meses y una desviación estándar de 14.16. En cuanto a los datos relacionados con estudios de imagen: el 66.86% (117) presentaron imágenes relacionadas con lesión pleuropulmonar en la radiografía de tórax.

Biometría hemática fue realizada en el 100% (175) de pacientes, el 32.57% (57) presentaron leucocitosis y el 26.86% (47) presentaron neutrofilia. Procalcitonina (PCT) no fue solicitada en el 43.43% (76). Proteína C reactiva (PCR) no fue solicitada en 0.57% (1) y presentó elevación en el 77.14% (135) de los pacientes. Hemocultivo no se solicitó en el 69.14% (121) de los pacientes, en el 1.14% (2) hubo aislamiento de germen.

Para la medición de complicaciones, se tomó en cuenta el ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), solamente 6 (3.43%) pacientes requirieron ingreso a la misma.

Análisis de asociación de variables

En la tabla 3 se realizó el análisis comparativo del tipo de vacuna neumocócica conjugada recibida con el desarrollo de neumonía bacteriana, así como, la asociación entre

neumonía bacteriana con alteraciones radiológicas y de laboratorio, las mismas que son descritas a continuación:

Tabla 3 Análisis bivariado y valor de p

		Con datos clínicos de neumonía		Sin datos clínicos de neumonía		Subtotal		p
		n	%	n	%	n	%	
Tipo de vacuna	10 Serotipos	46	62.16	42	41.58	88	50.29	0.008
	13 serotipos	28	37.84	59	58.42	87	49.71	
	Subtotal	74	100	101	100	175	100	
Esquema completo 3 dosis	Cumple	65	87.84	95	94.06	160	91.43	0.146
	No cumple	9	12.16	6	5.94	15	8.57	
	Subtotal	74	100	101	100	175	100	
Refuerzo	Tiene	21	28.38	30	29.70	51	29.14	0.849
	No tiene	53	71.62	71	70.30	124	70.86	
	Subtotal	74	100	101	100	175	100	
Radiografía con lesión pleuropulmonar	Alterada	53	71.62	64	63.37	117	66.86	0.252
	Sin alteración	21	28.38	37	36.63	58	33.14	
	Subtotal	74	100	101	100	175	100	
Leucocitosis para edad	Presenta	25	33.78	32	31.68	57	32.57	0.770
	No presenta	49	66.22	69	68.32	118	67.43	
	Subtotal	74	100	101	100	175	100	
Neutrofilia (mayor 70%)	Presenta	24	32.43	23	22.77	47	26.86	0.154
	No presenta	50	67.57	78	77.23	128	73.14	
	Subtotal	74	100	101	100	175	100	
Elevación PCT	Con elevación	18	24.32	21	20.79	39	22.29	0.442
	Sin elevación	28	37.84	32	31.68	60	34.29	
	No Realizado	28	37.84	48	47.52	76	43.43	
	Subtotal	74	100	101	100	175	100	
Elevación PCR	Con elevación	60	81.08	75	74.26	135	77.14	0.440
	Sin elevación	14	18.92	25	24.75	39	22.29	
	No realizado	0	0	1	0.99	1	0.57	
	Subtotal	74	100	101	100	175	100	
Hemocultivo	Positivo	1	1.35	1	0.99	2	1.14	0.231
	Negativo	27	36.49	25	24.75	52	29.71	
	No realizado	46	62.16	75	74.26	121	69.14	
	Subtotal	74	100	101	100	175	100	
Requiere UCIP	Requiere	6	8.11	0	0	6	3.43	0.004
	No requiere	68	91.89	101	100	169	96.57	
	Subtotal	74	100	101	100	175	100	

Elaborado por la autora

Criterios clínicos para neumonía e inmunización.

Los pacientes que ingresaron con diagnóstico de neumonía bacteriana o de origen desconocido sumaron un total de 175 pacientes, solamente 74 cumplieron criterios clínicos de neumonía bacteriana, al evaluar el tipo de vacuna que recibió este grupo de pacientes encontramos que el 62.16% (46) recibieron vacuna de 10 serotipos en comparación con el 37.84% (28) restantes que recibieron vacuna de 13 serotipos. Esta relación fue estadísticamente significativa con un valor de $p = 0.008$ con lo cual se rechaza la hipótesis nula y se demuestra que existe una asociación entre la vacuna de 10 serotipos y la presentación de neumonía bacteriana con requerimiento de ingreso hospitalario.

En cuanto al esquema de tres dosis primarias (3p) que incluyó pacientes que habían recibido vacuna neumocócica de 10 y 13 serotipos, se encontró que el 87.84% (65) de pacientes que cumplieron con este esquema presentaron datos clínicos de neumonía, esta relación no fue estadísticamente significativa ya que la asociación presentó un valor de $p = 0.146$, por lo que no se puede determinar como un factor de protección ni riesgo y puede verse relacionada al tipo de vacuna recibida, la intercambiabilidad entre vacunas y al intervalo entre dosis.

La relación entre datos clínicos de neumonía bacteriana y colocación de dosis de refuerzo con PCV13 (3p+1), demostró que el 28.38% (21) de pacientes que recibieron vacuna de refuerzo presentaron signos clínicos de neumonía en comparación con el 71.62% (53) que no tenía dosis de refuerzo y desarrollaron neumonía. El valor de $p = 0.849$ mostró que no existe asociación entre estas dos variables.

Criterios clínicos y alteración en radiografía de tórax

En relación a la realización de radiografía de tórax se encontró que el 71.62% (53) de pacientes con criterios clínicos de neumonía presentaron alteraciones radiológicas compatibles con lesión pleuropulmonar, sin embargo, 28.38% (21) no presentaron alteraciones radiológicas, sin una asociación entre éstas dos variables con un valor de $p = 0.252$, lo que pudo verse influenciado por una atención temprana de los pacientes enfermos.

Criterios clínicos y estudios de laboratorio

En los exámenes de laboratorio incluidos en este estudio se encontró que en la biometría hemática la leucocitosis estuvo presente en el 33.78% (25) de los 74 pacientes reportados con criterios clínicos de neumonía y en 31.68% (32) de pacientes que no cumplían criterios clínicos, además neutrofilia no se presentó en 67.7% (50) de pacientes con criterios clínicos de neumonía. Ambas variables no presentaron asociación estadísticamente significativa por lo que no se puede determinar una relación entre las mismas con el diagnóstico de neumonía bacteriana.

La realización de procalcitonina (PCT) no fue de uso rutinario, este estudio reporta que en el 37.84% (28) de niños no se solicitó este examen y 24.32% (18) presentaron elevación de la misma. No se encontró una asociación estadísticamente significativa con el diagnóstico de neumonía bacteriana ($p = 0.442$).

Por otro lado la determinación de proteína C reactiva (PCR) fue realizada en el 99.43% (174) de niños estudiados, en los cuales pese a no encontrar un valor de p significativo ($p = 0.440$) si se reportó un valor elevado en el 81.08% (60) de pacientes con criterios clínicos en comparación al 18.92% (14) que no presentó elevación de la misma. Estos datos son semejantes a los observados en pacientes sin criterios clínicos de neumonía,

en los que también se reportaron valores elevados de PCR en el 74.26% (75), lo que indica que valores elevados PCR no son patognomónicos de neumonía en niños.

El cultivo de sangre periférica fue otro examen que no fue realizado en todos los niños de este estudio, su realización fue en el 37.84% (28) de pacientes con criterios clínicos de neumonía. Se reportaron 2 pacientes con crecimiento bacteriano en sangre, un caso en el grupo con criterios de neumonía y un caso en el grupo sin criterios de neumonía, sin embargo, los gérmenes aislados se consideraron contaminantes y en ninguno se aisló *Streptococcus pneumoniae*, la relación presentó un valor de $p = 0.231$ por lo que se consideró no estadísticamente significativa.

Tabla 4. Análisis bivariado: Tipo de vacuna y requerimiento de UCIP

		Vacuna 10 serotipos		Vacuna 13 serotipos		Subtotal		p
		n	%	n	%	n	%	
Requiere UCIP	Requirió	3	3.41	3	3.45	6	3.43	0.989
	No requirió	85	96.59	84	96.57	169	96.57	
	Subtotal	88	100	87	100	175	100	

Elaborado por la autora

En la tabla 4 se detalla el análisis de la relación entre ingreso a UCIP por complicaciones asociadas y el tipo de vacuna recibida.

Se observó que el 3.43% (6) de 175 niños estudiados requirieron ingreso a UCIP de los cuales el 3.41% (3) recibieron vacuna de 10 serotipos y 3.45% (3) recibieron vacuna de 13 serotipos. Esta relación presentó un valor de $p = 0.989$ sin una asociación estadísticamente significativa, sin embargo, es importante reconocer que únicamente el 8.11% (6) de los pacientes con criterios clínicos de neumonía presentaron complicaciones con ingreso a UCIP.

Factores de riesgo asociados

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que la prevalencia de neumonía bacteriana en los pacientes que han recibido vacuna de 10 serotipos es de 62.16%, mucho mayor a la observada en los pacientes que recibieron vacuna de 13 serotipos (37.84%) con una asociación estadísticamente significativa (valor de $p < 0.05$).

Recibir inmunización con vacuna de 13 serotipos es un factor de protección contra neumonía bacteriana en pacientes pediátricos y protege hasta en un 57% en el desarrollo de la misma, (OR: 0.43 IC al 95% 0.23 - 0.8, $p = < 0.05$) lo cual se encuentra detallado en la tabla 5.

Tabla 5. Factores de riesgo asociados

		Con datos clínicos de neumonía		Sin datos clínicos de neumonía		Odds radio	IC 95%	Valor de p
		n	%	n	%			
Tipo de vacuna	10 Serotipos	46	62.16	42	41.58	1		
	13 serotipos	28	37.84	59	58.42	0.43	0.23 - 0.8	0.008
Esquema 3 dosis	Cumple	65	87.84	95	94.06	0.45	0.15-1.34	0.154
	No cumple	9	12.16	6	5.94	1		
Refuerzo	Tiene	21	28.38	30	29.70	0.93	0.48-1.81	0.849
	No tiene	53	71.62	71	70.30	1		
Radiografía con lesión pleuropulmonar	Alterada	53	71.62	64	63.37	1.45	0.76-2.78	0.253
	Sin alteración	21	28.38	37	36.63	1		
Leucocitosis para edad	Presenta	25	33.78	32	31.68	1.10	0.5-2.08	0.77
	No presenta	49	66.22	69	68.32	1		
Neutrofilia (mayor 70%)	Presenta	24	32.43	23	22.77	1.62	0.83-3.19	0.156
	No presenta	50	67.57	78	77.23	1		
Elevación PCT	Con elevación	18	24.32	21	20.79	0.97	0.43-2.19	0.96
	Sin elevación	28	37.84	32	31.68	1		
Elevación PCR	Con elevación	60	81.08	75	74.26	1.42	0.68-2.98	0.34
	Sin elevación	14	18.92	25	24.75	1		
Hemocultivo	Positivo	1	1.35	1	0.99	0.92	0.05-15.6	0.95
	Negativo	27	36.49	25	24.75	1		

Elaborado por la autora

Capítulo V. Discusión

En la actualidad es evidente el impacto mundial en la reducción de la enfermedad neumocócica posterior a la introducción sistemática de las vacunas neumocócicas conjugadas, con una disminución indiscutible de la morbi-mortalidad y reducción de costos asociados a cuidados de la salud. Estos datos han sido reportados en la revisión sistemática realizada por (Alicino, y otros, 2017) en la que observaron una reducción de las hospitalizaciones por neumonía confirmada clínica y radiológicamente en un 17% y 31% respectivamente, principalmente en niños menores de 24 meses después de la introducción de PCV10 y PCV13.

Se conoce que los lactantes y niños menores de 5 años son el principal reservorio de *S. pneumoniae*, por tanto la neumonía es más frecuente en éste período de edad sin encontrar en la literatura un grupo etario específico (Harris, y otros, 2011) (World Health Organization, 2019). Este estudio fue realizado en menores de 5 años sin encontrar una edad específica prevalente de presentación de neumonía. Por otro, lado no existe evidencia que asocie el género como factor de riesgo de desarrollo de neumonía bacteriana, sin embargo, este estudio encontró mayor frecuencia de presentación en el género masculino con 59.46% (44).

Clínica de neumonía bacteriana y relación con tipo de vacuna neumocócica conjugada recibida.

Hasta el día de hoy son escasos los datos de comparación directa de eficacia entre PCV10 y PCV13 en reducción de enfermedad neumocócica invasiva, así como en neumonía

neumocócica en niños, según lo referido en el último informe de posición de la OMS (World Health Organization, 2019). Ambas vacunas tienen igual inmunogenicidad y efectividad sobre ENI y neumonía.

En una revisión sistemática realizada en el 2016 en países de América Latina (Brasil, Chile, Uruguay, Argentina, Perú y Nicaragua) no se encontró evidencia de superioridad de una vacuna sobre la otra (PCV 13 vs PCV10) en la reducción de hospitalizaciones por neumonía menores de 5 años, sin embargo concluyen que ningún estudio ha comparado la efectividad de PCV10 y PCV13 directamente (de Oliveira, y otros, 2016).

No existen estudios de prevalencia de neumonía en niños en relación al tipo de PCV recibida, sin embargo, se conoce que PCV13 disminuye la incidencia de neumonía entre un 25 y 50 % y PCV10 disminuye entre el 20 y el 30 % en niños vacunados (Asociación Española de Pediatría, 2020).

Este estudio encontró una asociación estadísticamente significativa entre clínica de neumonía bacteriana y vacuna de 10 serotipos (OR: 0.43, p 0.008 e IC95% 0.23 - 0.8), con una prevalencia del 62.16% de neumonía bacteriana en los pacientes que han recibido PCV10. Recibir inmunización con vacuna de 13 serotipos es un factor de protección para neumonía en los pacientes pediátricos y protege hasta en un 57% en el desarrollo de la misma.

Datos semejantes fueron encontrados en un estudio sueco realizado en el 2014 el cual estudiaba el impacto de la introducción de vacunas conjugadas PCV10 y PCV13 en niños menores de 2 años. De forma indirecta encontraron que en los estados donde introdujeron PCV13 había una disminución en las hospitalizaciones por neumonía en comparación con los estados que introdujeron PCV10, con una reducción del 21% del riesgo de hospitalización por neumonía. (Nyman, Berglund, Ekelund, & Fletcher, 2014).

A partir de la introducción de PCV13 en el mercado, la mayoría de estudios fueron destinados a valorar el impacto de la vacuna en ENI y neumonía, la intercambiabilidad con PCV7 y el costo efectividad de la introducción de la nueva vacuna PCV13.

Existe gran evidencia sobre la superioridad de PCV13 en la reducción de enfermedad neumocócica en niños (Angoulvant, y otros, 2014) presentaron un estudio observacional en servicios de urgencias pediátricas en los que se observó que PCV13 disminuía los casos de neumonía neumocócica y derrame pleural en un 63% y 53% respectivamente, resultados similares fueron presentados posteriormente en estudios de américa latina. En Argentina (Gentile, y otros, 2018) encontraron con PCV13 una reducción significativa en las tasas de neumonía consolidada y neumonía neumocócica en niños <5 años hospitalizados. En Uruguay se demostró una disminución significativa en hospitalización por neumonía en niños, posterior a la introducción de PCV13 en lugar de PCV7 (Hortal, Estevan, Meny, Iraola, & Laurani, 2014).

Las investigaciones de costo-efectividad en países como Perú y Colombia demuestran que PCV13 es mayormente rentable ya que previno más muertes, complicaciones y secuelas por lo que un programa con inmunización con PCV13 sería un opción más efectiva y menos costosa (Castañeda-Orjuela & De la Hoz-Restrepo, 2018) (Mezones-Holguin, y otros, 2015) (Ortiz-Prado, Iturralde, Hernández, & Galarza, 2014).

Las investigaciones sugieren que PCV13 es la opción más efectiva en prevención de enfermedad neumocócica en menores de 5 años, es menos costosa y fácilmente intercambiable de PCV7, lo que apoya los resultados encontrados en este estudio en la protección del desarrollo de neumonía bacteriana.

Esquema de vacunación y dosis de refuerzo

La OMS (World Health Organization, 2019) recomienda un esquema de 3p+0 para cualquier PCV recibida señalando una adecuada eficacia contra el desarrollo de neumonía neumocócica, sin embargo, la misma OMS indica que en la comparación entre 3p+0 vs 2p+1, el esquema de 2 dosis primarias + 1 de refuerzo se asoció con una protección más prolongada y mayores efectos indirectos.

Las recomendaciones de las fichas técnicas de cada PCV recomiendan que para alcanzar una inmunogenicidad apropiada se coloquen esquemas de 3p+1 o 2p+1 para inmunizaciones sistemáticas programadas, así como el intercambio efectivo y seguro entre PCV7 a PCV13 ya que comparten el mismo *carrier*, (European medicines agency, 2020) (European medicines agency, 2018), información que es respaldada por la (Asociación Española de Pediatría, 2020) y el (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2019).

En la revisión sistemática realizada por (Deloria Knoll, y otros, 2014) determinaron que la pauta primaria de 3 dosis indujo anticuerpos más altos que la pauta primaria de 2 dosis, además una dosis de refuerzo produjo anticuerpos más altos en comparación a los que siguieron la pauta de dosis primaria para todos los serotipos. También señala que en entornos epidemiológicos donde la carga de morbilidad en el primer año de vida es alta, se debe considerar el riesgo de retrasar la tercera dosis y dejar a los bebés con anticuerpos bajos posterior a 2 dosis primarias, datos que deberían ser tomados en cuenta en nuestro país.

En el estudio publicado por (Jayasinghe, y otros, 2018) realizado en Australia, se observó que tanto para PCV7 y PCV13 en un esquema de 3p+0 se alcanzó una buena eficacia contra ENI, sin embargo, a partir de los 12 meses de edad se incrementaron los casos de

ENI, por lo que se respalda una dosis de refuerzo a partir del segundo año de vida para mantener la protección.

Este estudio encontró que el 87.84% (65) de pacientes que presentaban signos clínicos de neumonía tenían esquema completo de tres dosis (3p); sin presentar una asociación estadísticamente significativa entre ésta y el desarrollo de neumonía.

En el caso de dosis de refuerzo con PCV13, el 71.62% (53) de pacientes con criterios clínicos para neumonía no tenían colocada la dosis de refuerzo, comparado con el 28.38% (21) que si recibieron la vacuna y aun así desarrollaron neumonía sin encontrar tampoco una asociación significativa entre las mismas. Esto pudo verse relacionado por la alta intercambiabilidad de vacunas PCV en la población estudiada, alteración del intervalo entre dosis, así como, por el tamaño de la muestra seleccionada.

Exámenes de imagen y laboratorio

Exámenes complementarios son solicitados como grandes aliados al momento de confirmar un diagnóstico y como parte de la toma de decisiones, sin embargo, como ya lo ha expresado la literatura, el diagnóstico de neumonía se basa en el cuadro clínico del paciente incluyendo principalmente anamnesis y examen físico. Los exámenes complementarios no deben ser utilizados rutinariamente, sino según indicaciones y recomendaciones de uso (Margolis & Gadomski, 1998).

Con respecto a la radiografía de tórax, imágenes como consolidaciones, neumonía redonda y derrames pleurales sugieren etiología bacteriana principalmente *S. pneumoniae*, sin embargo la evidencia indica que no se considerará un indicador confiable de etiología sobre el aspecto radiográfico. (Barson W. J., Community-acquired

pneumonia in children: Clinical features and diagnosis, 2019) (Harris, y otros, 2011) (Korppi, Don, Valent, & Canciani, 2008), (Virkki, y otros, 2002) (Leung, Wong, & Hon, 2018).

Este estudio encontró que el 71.62% (53) de pacientes con cuadro clínico de neumonía presentó alteración en la radiografía de tórax, sin embargo, en el 28.38% (21) de pacientes con hallazgos clínicos compatibles con neumonía, no se encontró ninguna alteración. Estos hallazgos pueden verse relacionados con valoraciones tempranas de estos pacientes en el servicio de emergencia y a eventos asociados como deshidratación que pueden encubrir lesiones pleuro-pulmonares al momento de la valoración. (Barson W. J., 2019). Los resultados no mostraron una asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables, por lo que investigaciones específicas deberían ser realizadas.

En relación a estudios de laboratorio, la evidencia indica que por si sólo no son de utilidad para diferenciar de forma específica la etiología bacteriana o viral y podrían ser más útiles en la evolución de la enfermedad, así como, para valorar la respuesta al tratamiento. (Shaughnessy, Staletsb, & Shah, 2016) (Leung, Wong, & Hon, 2018) (Barson W. J., 2019) (Harris, y otros, 2011).

Este estudio no encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre criterios clínicos de neumonía y alteración en exámenes de laboratorio. PCR presentó elevación en el 81.08% (60) de pacientes con criterios clínicos de neumonía y en el 74.26% (75) de pacientes sin criterios clínicos de neumonía lo cual demuestra su baja sensibilidad en el diagnóstico de neumonía bacteriana y su gran variabilidad de respuesta en cualquier proceso inflamatorio.

Con respecto a PCT se observó una correlación con lo indicado en la bibliografía ante el uso rutinario de la misma (Barson W. J., 2019), ya que en el 43.43% (76) de la población estudiada no se realizó este estudio y solamente en el 24.32% (n18) de los pacientes con

criterios clínicos de neumonía bacteriana presentó una elevación de la misma. Al igual que en los otros exámenes de laboratorio, el presente estudio tampoco encontró una asociación estadísticamente significativa entre estas variables.

Hemocultivo y complicaciones

Cuando la neumonía se asocia a bacteriemia varia su nomenclatura a enfermedad neumocócica invasiva (World Health Organization, 2019) y el hemocultivo es una pieza fundamental en su diagnóstico.

La realización del hemocultivo no debe realizarse de forma rutinaria en pacientes sin apariencia tóxica y debe ser reservado para casos seleccionados (Barson W. J., 2019) (Shaughnessy, Staletsb, & Shah, 2016).

Este estudio encontró que el cultivo de sangre no fue realizado en el 69.14% (121) de toda la población estudiada, por otro lado, de los 74 pacientes que presentaron criterios clínicos de neumonía, a 28 pacientes (37.84%) si se les realizó el estudio sin presentar bacteriemia asociada a *S. pneumoniae*.

Aunque no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre estas variables, pudimos observar que, en esta población sin importar la PCV recibida (PCV13 o PCV10) no hubo datos de pacientes con enfermedad neumocócica invasiva identificada, lo que ratifica la eficacia de la vacunación antineumocócica.

La revisión sistemática realizada en países de América Latina por (de Oliveira, y otros, 2016) demuestra la eficacia de las vacunas antineumocócicas contra enfermedad neumocócica invasiva en menores de 5 años, este estudio no encontró una asociación estadísticamente significativa con el tipo de vacuna PCV y el requerimiento de UCIP.

Solamente 3 de los 74 niños con signos clínicos de neumonía requirieron ingreso a cuidados intensivos, sin embargo, como mencionamos anteriormente, se necesitan mayores estudios específicos que valoren la inmunogenicidad en Ecuador.

Capítulo VI. Conclusiones

Este estudio ha comprobado el efecto protector de PCV13 contra el desarrollo de neumonía bacteriana en menores de 5 años y recomienda el uso de la misma en esquemas de inmunizaciones sistemáticas programadas que si bien representa un costo mayor, disminuiría los costos relacionados a gastos médicos por enfermedad.

En nuestro país PCV10 forma parte de sistema nacional de inmunización, sin embargo, revisada la literatura, conociendo los serotipos prevalentes locales mediante el informe del SIREVA II y teniendo en cuenta las recomendaciones de la OMS para la elección de un producto para vacunación, PCV13 representa una opción eficiente, rentable y segura para ser utilizada en la población ecuatoriana, no solamente en niños sino también en adultos.

Este estudio no encontró ninguna asociación específica entre la alteración de exámenes de laboratorio y radiografía de tórax con hallazgos clínicos de neumonía lo cual demuestra su baja sensibilidad diagnóstica de forma individual.

Por último, los casos de neumonía complicada y bacteriemia cada vez son menores, si bien no se encontró una relación con el tipo de vacuna recibida, podemos observar que las complicaciones son bajas, lo que ratifica el efecto protector de la vacunación antineumocócica en general.

Capítulo VII. Recomendaciones

Ecuador es un país con altas tasas de morbi-mortalidad por neumonía en menores de 5 años que tiene disponibilidad de ambas vacunas PCV, sin embargo, no cuenta con investigaciones locales sobre efectividad del producto vacunal escogido ni del esquema de inmunización nacional actual. Los datos encontrados en este estudio son fundamentales y abren paso a nuevas investigaciones de mayor magnitud sobre efectividad, rentabilidad y seguridad de PCV por el bien de la salud de los niños ecuatorianos y su efecto de rebaño en los no vacunados.

PCV13 parece ser una buena opción de protección contra enfermedad neumocócica en menores de 5 años, además es rentable y contiene los serotipos expresados como mayormente prevalentes en Ecuador en el informe SIREVA II, por lo que se sugiere mayores investigaciones que puedan comprobar con mayor seguridad lo expresado en este estudio y así considerar el uso de esta vacuna en el calendario nacional de inmunización.

En relación a esquemas de inmunización y dosis de refuerzo con PCV13, la evidencia respalda el uso de esquemas con 3 dosis primarias y una dosis de refuerzo en el segundo año de vida para una inmunidad adecuada y prolongar la protección. Esto no pudo ser comprobado en este estudio, pero investigaciones específicas son de vital importancia para definir un esquema apropiado que brinde protección en el primer año de vida y también mantenga protección en un país con alta morbilidad por neumonía.

La vacunación sistemática programada ha demostrado ser eficaz y cada vez son menos los reportes de enfermedad neumocócica invasiva, por lo que alentamos a los padres y pediatras a prestar vital atención en el cumplimiento del esquema de inmunización.

Uno de los limitantes de este estudio fue la disponibilidad de datos del carné de vacunación, un registro único del esquema de inmunización sería una buena opción que evite pérdida de la información y permita vigilancia y cumplimiento del calendario de vacunación.

Bibliografía

- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2012). *Datos del programa ampliado de inmunizaciones*. Obtenido de www.salud.gob.ec
- Alicino, C., Paganino, C., Orsi, A., Astengo, M., Trucchi, C., Icardi, G., & Ansaldi, F. (2017). The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 35(43), 5776–5785. doi:10.1016/j.vaccine.2017.09.005
- American Academy of Pediatrics. (2018). *Pneumococcal infections*. In: *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases* (31a ed.). (D. Kimberlin, M. Brady, M. Jackson, & S. Long, Edits.) Itasca: American Academy of Pediatrics.
- Angoulvant, F., Levy, C., Grimprel, E., Varon, E., Lorrot, M., Biscardi, S., . . . R., C. (2014). Early Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Community-Acquired Pneumonia in Children. *Clinical Infectious Diseases*, 58(7), 918–924. doi:10.1093/cid/ciu006
- Asociación Española de Pediatría. (Enero de 2020). *Manual de vacunas en línea de la AEP*. Obtenido de Capítulo 31. NEUMOCOCO: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31>
- Avila-Aguero, M., Ulloa-Gutierrez, R., Falleiros-Arlant, L., & Porras, O. (2017). Pneumococcal conjugate vaccines in Latin America: are PCV10 and PCV13 similar in terms of protection against serotype 19A? *Expert Review of Vaccines*, 16(7), 657-660. doi:10.1080/14760584.2017.1334555
- Balk, D. S., Lee, C., Schafer, J., Welwarth, J., Hardin, J., Novack, V., . . . Hoffmann, B. (2018). Lung ultrasound compared to chest X-ray for diagnosis of pediatric pneumonia: A meta-analysis. *Pediatric pulmonology*, 53(8), 1130–1139.
- Barson, W. J. (2019). *Community-acquired pneumonia in children: Clinical features and diagnosis*. Obtenido de UpToDate:

https://www.uptodate.com/contents/community-acquired-pneumonia-in-children-clinical-features-and-diagnosis?search=community%20acquired%20pneumonia&topicRef=5979&source=see_link

Barson, W. J. (14 de Abril de 2020). *Pneumonia in children: Epidemiology, pathogenesis, and etiology*. Obtenido de UpToDate: https://www.uptodate.com/contents/pneumonia-in-children-epidemiology-pathogenesis-and-etiology?search=community%20acquired%20pneumonia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H9

Barson, W. J. (2020). *Pneumonia in children: Inpatient treatment*. Obtenido de UpToDate: https://www.uptodate.com/contents/pneumonia-in-children-inpatient-treatment?sectionName=Indications&search=pneumonia&topicRef=5986&anchor=H3&source=see_link#H4

Bradley, J. S., Byington, C. L., Shah, S. S., Alverson, B., Carter, E. R., Harrison, C., . . . Society, P. I. (2011). The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 53(7), e25–e76. doi:10.1093/cid/cir531

Cassiolato, A., Almeida, S., Andrade, A., Minamisava, R., & Brandileone, M. (2018). Expansion of the multidrug-resistant clonal complex 320 among invasive *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A after the introduction of a ten-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *PLoS ONE*, 13(11), e0208211. doi:10.1371/journal.pone.0208211

- Castañeda-Orjuela, C., & De la Hoz-Restrepo, F. (2018). How cost effective is switching universal vaccination from PCV10 to PCV13? A case study from a developing country. *Vaccine*. doi:10.1016/j.vaccine.2018.07.078
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2019). *Pink Book's Chapter on Pneumococcal Disease*. Recuperado el 10 de Septiembre de 2020, de <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html#storage>
- Conklin, L., Loo, J. D., Kirk, J., Fleming-Dutra, K. E., Deloria Knoll, M., Park, D. E., . . . Whitney, C. G. (2014). Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type invasive pneumococcal disease among young children. *The Pediatric infectious disease journal*, 33(Suppl 2(Suppl 2 Optimum Dosing of Pneumococcal Conjugate Vaccine For Infants 0 A Landscape Analysis of Evidence Supportin g Different Schedules)), S109–S118. doi:10.1097/INF.0000000000000078
- de Oliveira, L., Camacho, L., Coutinho, E., Martinez-Silveira, M., Carvalho, A., Ruiz-Matus, C., & Toscano, C. (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. doi:10.1371/journal.pone.0166736
- Deloria Knoll, M., Park, D. E., Johnson, T. S., Chandir, S., Nonyane, B. A., Conklin, L., . . . O'Brien, K. L. (2014). Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on immunogenicity. . *The Pediatric infectious disease journal*, 33(2(Suppl 2 Optimum Dosing of Pneumococcal Conjugate Vaccine For Infants 0 A Landscape Analysis of Evidence Supportin g Different Schedules)), S119–S129. doi:10.1097/INF.0000000000000079

- European medicines agency. (30 de 11 de 2018). *Synflorix, Ficha técnica*. Recuperado el 10 de 2020, de https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synflorix-epar-product-information_es.pdf
- European medicines agency. (26 de 03 de 2020). *Prevenar 13, ficha técnica*. Recuperado el 10 de 2020, de https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-13-epar-product-information_en.pdf
- Gady, F., Ramadam, M. J., & Yar, J. (2017). Evaluación de los serotipos de streptococcus pneumoniae reportados en américa latina y el caribe y su relación con la cobertura de los programas de inmunización. *Revista ecuatoriana de pediatría*, 18(1), 12-17. Obtenido de <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/05/996603/01-2017-12-17.pdf>
- Gauchan, E., & Adhikari, S. (2016). C-reactive Protein Versus Neutrophil/lymphocyte Ratio in Differentiating Bacterial and Non-bacterial Pneumonia in Children. *Journal of Nepal Health Research Council*, 14(34), 154–158.
- Gentile, A., Bakir, J., Firpo, V., Casanueva, E., Ensinck, G., Lopez-Papucci, S., . . . Fossati, S. (2018). PCV13 vaccination impact: A multicenter study of pneumonia in 10 pediatric hospitals in Argentina. *PLoS ONE* 13(7): , 13(7), e0199989. doi:10.1371/journal.pone.0199989
- Harboe, Z., Dalby, T., Weinberger, D., Benfield, T., Mølbak, K., Slotved, C., . . . Valentiner-Branth, P. (2014). mpact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination in Invasive Pneumococcal Disease Incidence and Mortality. *Clinical Infectious Diseases*, 59(8), 1066–1073. doi:10.1093/cid/ciu524
- Harriet Lane Service (Johns Hopkins Hospital), Hughes, H.; Kahl, L. (2018). *The Harriet Lane handbook: A manual for pediatric house officers* (Twenty-first ed.). Philadelphia, PA: Elsevier.

- Harris, M., Clark, J., Coote, N., Fletcher, P., Harnden, A., McKean, M., . . . Committee, B. T. (2011). British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*, 66 Suppl 2:ii1-ii23. doi:doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200598
- Hicks, L. A., Harrison, L. H., Flannery, B., Hadler, J. L., Schaffner, W., Craig, A. S., . . . 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. doi:10.1086/521626
- Hortal, M., Estevan, M., Meny, M., Iraola, I., & Laurani, H. (2014). Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccines on the Incidence of Pneumonia in Hospitalized Children after Five Years of Its Introduction in Uruguay. *PLoS ONE*, 9(6), e98567. doi:doi:10.1371/journal.pone.0098567
- INEC. (2012). *Ecuador en cifras. Anuario de nacimientos y defunciones 2011. Principales causas de morbilidad general*. Obtenido de www.inec.gob.ec
- INEC. (2019). *Camas y Egresos Hospitalarios*. Obtenido de <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/camas-y-egresos-hospitalarios/>
- Jain, S., Williams, D. J., Arnold, S. R., Ampofo, K., Bramley, A. M., Reed, C., . . . Haynes, L. E. (2015). Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *The New England journal of medicine*, 372(9), 835–845. doi:10.1056/NEJMoa1405870
- Janahi, I. A., & Fakhoury, K. (2020). *Epidemiology, clinical presentation, and evaluation of parapneumonic effusion and empyema in children*. Obtenido de UpToDate: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-presentation-and-evaluation-of-parapneumonic-effusion-and-empyema-in-children?search=pneumonia&topicRef=5986&source=see_link

- Jayasinghe, S., Chiu, C., Quinn, H., Menzies, R., Gilmour, R., & McIntyre, P. (2018). Effectiveness of 7- and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in a Schedule Without a Booster Dose: A 10-Year Observational Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 67(3), 367–374. doi:10.1093/cid/ciy129
- Jimbo Sotomayor, R., Armijos Acurio, L., Proaño Espinosa, J., Segarra Galarza, K., & Sanchez Choez, X. (2020). Morbidity and Mortality Due to Pneumococcal Disease in Children in Ecuador from 2005 to 2015. *Journal of Global Infectious Diseases*, 12, 124-8. doi:10.4103/jgid.jgid_125_19
- Johnson, H., Deloria-Knoll, M., Levine, O., Stoszek, S., Freimanis, H. L., Reithinger, R. M., . . . O'Brien, K. L. (2010). Systematic Evaluation of Serotypes Causing Invasive Pneumococcal Disease among Children Under Five: The Pneumococcal Global Serotype Project. *PLoS Med*, 7(10). doi:10.1371/journal.pmed.1000348
- Kieninger, M. P., Caballero, E. G., Sosa, A. A., Amarilla, C. T., Jáuregui, B., Janusz, C. B., . . . Castellanos, R. M. (2015). Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccine introduction in Paraguay. *Vaccine* , 33(Suppl 1), A143–A153. doi:10.1016/j.vaccine.2014.12.078
- Kim, G. L., Seon, S. H., & Rhee, D. K. (2017). Pneumonia and Streptococcus pneumoniae vaccine. *Archives of pharmacal research*, 40(8), 885–893. doi:10.1007/s12272-017-0933-y
- Korppi, M., Don, M., Valent, F., & Canciani, M. (2008). The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 97(7), 943–947. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.00789.x

- Leung, A., Wong, A., & Hon, K. (2018). Community-Acquired Pneumonia in Children. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*, 12(2), 136-144. doi:10.2174/1872213X12666180621163821
- Margolis, P., & Gadomski, A. (1998). The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia? *JAMA*, 279(4), 308–313. doi:10.1001/jama.279.4.308
- MayoClinic. (13 de June de 2020). *Mayoclinic Symptoms and causes, Pneumonia*. Obtenido de <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pneumonia/symptoms-causes/syc-20354204>
- McAllister, D. A., Liu, L., Shi, T., Chu, Y., Reed, C., Burrows, J., . . . Nair, H. (2019). Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis. *The Lancet. Global health*, 7(1), e47–e57. doi:10.1016/S2214-109X(18)30408-X
- Mezones-Holguin, E., Canelo-Aybar, C., Clark, A., Janusz, C., Jaúregui, B., Escobedo-Palza, S., . . . Suárez, V. (2015). Cost-effectiveness analysis of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Peru. *Vaccine*, 33, A154-A166.
- Moore, M. R., Gertz, R. E., Jr, W. R., Barkocy-Gallagher, G. A., Schaffner, W., Lexau, C., . . . Brueggemann, A. B. (2008). Population snapshot of emergent *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in the United States, 2005. *The Journal of infectious diseases*, 197(7), 1016–1027. doi:10.1086/528996
- Nuorti, J. P.; Whitney, C. G.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2010). Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 59(RR-11), 1–18.

- Nyman, L., Berglund, A., Ekelund, M., & Fletcher, M. (2014). All-cause pneumonia hospitalizations in children <2 years old in sweden, 1998 to 2012: impact of pneumococcal conjugate vaccine introduction. *PloS one*, 9(11), e112211. doi:10.1371/journal.pone.0112211
- O'Brien, K., Wolfson, L., Watt, J., Henkle, E., Deloria-Knoll, M., & McCall, N. (2009). Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: Global estimates. *Lancet*, 374:893–902. doi:10.1016/S0140-6736(09)61204-6
- OMS. (2 de Agosto de 2019). *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
- Organización Panamericana de la Salud. (2019). *Informe regional de SIREVA, 2016. Datos por país y por grupos de edad de las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis, en procesos invasivos bacterianos*. Washington, D.C.: OPS. Obtenido de <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51781>
- Ortiz-Prado, E., Iturralde, A., Hernández, P., & Galarza, C. (2014). Las vacunas conjugadas y la enfermedad neumocócica en Ecuador. *Vaccine*, 15(3-4), 73–79. doi:10.1016/j.vacun.2014.09.002
- Pereda, M. A., Chavez, M. A., Hooper-Miele, C. C., Gilman, R. H., Steinhoff, M. C., Ellington, L. E., . . . Checkley, W. (2015). Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children: a meta-analysis. *Pediatrics*, 135(4), 714–722. doi:10.1542/peds.2014-2833
- Qin, Q., & Shen, K. (2015). Community-acquired Pneumonia and its Complications. *Indian J Pediatr*, 82, 745–751. doi:10.1007/s12098-015-1785-4

- Rudan, I., Boschi-Pinto, C., Biloglav, Z., Mulholland, K., & Campbell, H. (2008). Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bulletin of the World Health Organization*, 86(5), 408–416. doi:10.2471/blt.07.048769
- Shah, S. N., Bachur, R. G., Simel, D. L., & Neuman, M. I. (2017). Does This Child Have Pneumonia?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA*, 318(5):462. doi:10.1001/jama.2017.9039
- Shaughnessy, E. E., Staletsb, E. L., & Shah, S. S. (2016). Community-acquired pneumonia in the post 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Current opinion in pediatrics*, 28(16), 786–793. doi:10.1097/MOP.0000000000000428
- Sings, H. L., De Wals, P., Gessner, B. D., Isturiz, R., Laferriere, C., McLaughlin, J. M., . . . Jodar, L. (2019). Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Invasive Disease Caused by Serotype 3 in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(12), 2135–2143. doi:10.1093/cid/ciy920
- Tuomanen, E. I. (2019). *Microbiology and pathogenesis of Streptococcus pneumoniae*. Recuperado el 10 de Septiembre de 2020, de UpToDate: https://www.uptodate.com/contents/microbiology-and-pathogenesis-of-streptococcus-pneumoniae?search=community%20acquired%20pneumonia&topicRef=6060&source=see_link
- Tuomanen, E. I. (2020). *Pneumococcal vaccination in children*. Obtenido de UpToDate: https://www.uptodate.com/contents/pneumococcal-vaccination-in-children?sectionName=IMMUNIZATION%20OF%20HIGH-RISK%20CHILDREN%20AND%20ADOLESCENTS&search=pneumonia&topicRef=6060&anchor=H1271588764&source=see_link#H1271588764

- Tuomanen, E. I., & Kaplan, S. L. (2019). *Pneumococcal pneumonia in children*. Obtenido de UpToDate: https://www.uptodate.com/contents/pneumococcal-pneumonia-in-children?search=community%20acquired%20pneumonia&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
- van der Linden, M., Reinert, R. R., Kern, W. V., & Imöhl, M. (2013). Epidemiology of serotype 19A isolates from invasive pneumococcal disease in German children. *BMC infectious diseases*, 13, 70. doi:10.1186/1471-2334-13-70
- Virkki, R., Juven, T., Rikalainen, H., Svedström, E., Mertsola, J., & Ruuskanen, O. (2002). Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax*, 57(5), 438–441. doi:10.1136/thorax.57.5.438
- Whitney, C. G., Farley, M. M., Hadler, J., Harrison, L. H., Bennett, N. M., Lynfield, R., . . . Schuchat, A. (2003). Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *The New England journal of medicine*, 348(18), 1737–1746. doi:10.1056/NEJMoa022823
- WHO. (2005.). Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. (No. 927).
- World Health Organization. (2012). Pneumococcal vaccines WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.*, 87:129–144. PMID: 24340399.
- World Health Organization. (2019). *Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper – February 2019*. Recuperado el 14 de Octubre de 2020, de <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/310968/WER9408.pdf>
- World Health Organization. (February de 2019). *Summary of Key Points WHO Position Paper on Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age*. Obtenido de

https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/who_pp_pcv_2019_presentation.pdf?ua=1

Apéndice

Tabla de signos vitales para edad

NORMAL VITAL SIGNS BY AGE			
Age	HR (beats/min)	BP (mm Hg)	RR (breaths/min)
Premie	120-170	55-75/35-45 (gestational age approximates nml MAP)	40-70
0-3 mo	110-160	65-85/45-55	30-60
3-6 mo	100-150	70-90/50-65	30-45
6-12 mo	90-130	80-100/55-65	25-40
1-3 yrs	80-125	90-105/55-70	20-30
3-6 yrs	70-115	95-110/60-75	20-25
6-12 yrs	60-100	100-120/60-75	14-22
>12 yrs	60-100	100-120/70-80	12-18

Tabla de leucocitosis para edad

AGE-SPECIFIC BLOOD CELL INDICES							
Age	Hb (g/dL)*	HCT (%)*	MCV (fL)*	MCHC (g/dL RBC)*	Reticulocytes	WBCs ($\times 10^9/\text{mL}$) [†]	Platelets ($10^9/\text{mL}$) [†]
26-30 wk gestation [†]	13.4 (11)	41.5 (34.9)	118.2 (106.7)	37.9 (30.6)	—	4.4 (2.7)	254 (180-327)
28 wk	14.5	45	120	31.0	(5-10)	—	275
32 wk	15.0	47	118	32.0	(3-10)	—	290
Term [‡] (cord)	16.5 (13.5)	51 (42)	108 (98)	33.0 (30.0)	(3-7)	18.1 (9-30) [†]	290
1-3 days	18.5 (14.5)	56 (45)	108 (95)	33.0 (29.0)	(1.8-4.6)	18.9 (9.4-34)	192
2 wk	16.6 (13.4)	53 (41)	105 (88)	31.4 (28.1)	—	11.4 (5-20)	252
1 mo	13.9 (10.7)	44 (33)	101 (91)	31.8 (28.1)	(0.1-1.7)	10.8 (4-19.5)	—
2 mo	11.2 (9.4)	35 (28)	95 (84)	31.8 (28.3)	—	—	—
6 mo	12.6 (11.1)	36 (31)	76 (68)	35.0 (32.7)	(0.7-2.3)	11.9 (6-17.5)	—
6 mo-2 yr	12.0 (10.5)	36 (33)	78 (70)	33.0 (30.0)	—	10.6 (6-17)	(150-350)
2-6 yr	12.5 (11.5)	37 (34)	81 (75)	34.0 (31.0)	(0.5-1.0)	8.5 (5-15.5)	(150-350)
6-12 yr	13.5 (11.5)	40 (35)	86 (77)	34.0 (31.0)	(0.5-1.0)	8.1 (4.5-13.5)	(150-350)
12-18 YR							
Male	14.5 (13)	43 (36)	88 (78)	34.0 (31.0)	(0.5-1.0)	7.8 (4.5-13.5)	(150-350)
Female	14.0 (12)	41 (37)	90 (78)	34.0 (31.0)	(0.5-1.0)	7.8 (4.5-13.5)	(150-350)
ADULT							
Male	15.5 (13.5)	47 (41)	90 (80)	34.0 (31.0)	(0.8-2.5)	7.4 (4.5-11)	(150-350)
Female	14.0 (12)	41 (36)	90 (80)	34.0 (31.0)	(0.8-4.1)	7.4 (4.5-11)	(150-350)

Fuente: Harriet Lane Service (Johns Hopkins Hospital), Hughes, H.; Kahl, L. (2018). *The Harriet Lane handbook: A manual for pediatric house officers* (Twenty-first ed.). Philadelphia, PA: Elsevier.

Carta aprobación subcomité de bioética

Pontificia Universidad Católica del Ecuador Facultad de Medicina	 PUCE
SUBCOMITÉ DE BIOÉTICA	
Quito, 15 de julio de 2020	
SB-CEISH-POS-450	
Doctora Liliana Estefanía Reyes Ipiales Estudiante del Posgrado de Pediatría de la Facultad de Medicina de la PUCE Presente. -	
De nuestra consideración:	
Por medio de la presente, el Subcomité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, resuelve Aprobar el proyecto titulado: "PREVALENCIA DE NEUMONÍA BACTERIANA EN MENORES DE 5 AÑOS QUE HAN RECIBIDO VACUNA NEUMOCÓCICA 10 SEROTIPOS (PCV10) Y 13 SEROTIPOS (PCV13) HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL METROPOLITANO DURANTE EL 2019".	
Por disposición del Consejo de Facultad, usted tiene a partir de esta fecha (15 de julio de 2020) 12 semanas (08 de octubre de 2020) para presentar borradores de la disertación en la Secretaría de la Facultad de Medicina.	
Atentamente,  Dr. Carlos Acurio Velasco Subcomité de Bioética Facultad de Medicina PUCE	
Av. 12 de Octubre 1076 y Roca Aportado postal 12-01-118a	

Carta aprobación Hospital Metropolitano de Quito



Pontificia Universidad
Católica del Ecuador

SOLICITUD DE TRÁMITES

Av. 12 de Octubre 1076 y Roca | Apartado postal 17-01-2184 | Fax: (593) 2 250 95 | Telf.: (593) 2 299 17 00 | Quito - Ecuador

Quito, 1 2020

Dr.

DECANO DE LA FACULTAD

FACULTAD DE MEDICINA

Asunto: **OTROS**

De mi consideración:

Por medio de la presente yo, Dra. Alexandra Toala en calidad de Jefe del Departamento de
Enseñanza Médica del Hospital Metropolitano, autorizo a la Dra. Liliana Estefanía Reyes el
desarrollo del trabajo de titulación: " Prevalencia de neumonía bacteriana en menores de 5 años
que han recibido vacuna neumocócica 10 serotipos (PCV10) y 13 serotipos (PVC13) hospitalizados
en el Hospital Metropolitano durante el 2019" que se llevará a cabo en nuestra institución
posterior a su aprobación por el Subcomité de Bioética de la Facultad de Medicina de la
Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Atentamente:



Dra. Alexandra Toala T.

Jefe del Departamento de Enseñanza Médica

HOSPITAL METROPOLITANO



Hospital
Metropolitano
DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA MÉDICA

Hoja de Solicitud
Pág. 1



JESUITAS ECUADOR

Análisis estadístico *Stata*

30 . tab CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi TIPODEVACUNA@Deca ,row chi

Key
frequency
row percentage

CUMPLE CON CRITERIOS CLINICOS si(1) no(0)	TIPO DE VACUNA: 0= Decavalente 1=Tridecavalente		Total
	0	1	
0	42 41.58	59 58.42	101 100.00
1	46 62.16	28 37.84	74 100.00
Total	88 50.29	87 49.71	175 100.00

Pearson chi2(1) = 7.2343 Pr = 0.007

31 . logit CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi TIPODEVACUNA@Deca ,or

Iteration 0: log likelihood = -119.20956
Iteration 1: log likelihood = -115.56809
Iteration 2: log likelihood = -115.56358
Iteration 3: log likelihood = -115.56358

Logistic regression Number of obs = 175
 LR chi2(1) = 7.29
 Prob > chi2 = 0.0069
Log likelihood = -115.56358 Pseudo R2 = 0.0306

CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
TIPODEVACUNA@Deca	.4333088	.1357938	-2.67	0.008	.234445	.800855
_cons	1.095238	.2337471	0.43	0.670	.7208485	1.664076

32 . tab CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi ESQUEMACOMPLETO3DOSISTienes ,row chi

Key
frequency
row percentage

CUMPLE CON CRITERIOS CLINICOS si(1) no(0)	ESQUEMA COMPLETO 3 DOSIS Tiene si(1) no(0)		Total
	0	1	
0	6 5.94	95 94.06	101 100.00
1	9 12.16	65 87.84	74 100.00
Total	15 8.57	160 91.43	175 100.00

Pearson chi2(1) = 2.1095 Pr = 0.146

33 . logit CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi ESQUEMACOMPLETO3DOSISTienes ,or

Iteration 0: log likelihood = -119.20956
Iteration 1: log likelihood = -118.16967
Iteration 2: log likelihood = -118.16951
Iteration 3: log likelihood = -118.16951

Logistic regression Number of obs = 175
 LR chi2(1) = 2.08
 Prob > chi2 = 0.1492
Log likelihood = -118.16951 Pseudo R2 = 0.0087

CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
ESQUEMACOMPLETO3DOSISTienes	.4561404	.2513696	-1.42	0.154	.1548883	1.343316
_cons	1.5	.7905694	0.77	0.442	.5339107	4.214188

Note: _cons estimates baseline odds.

34 . tab CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi REFUERZOTienesilno0 ,row chi

Analisis Dra.Reyes(74) Thursday September 24 15:23:56 2020 Page 12

CUMPLE CON CRITERIOS CLINICOS si(1) no(0)	REFUERZO Tiene si(1) no(0)		Total
	0	1	
0	71 70.30	30 29.70	101 100.00
1	53 71.62	21 28.38	74 100.00
Total	124 70.86	51 29.14	175 100.00

Pearson chi2(1) = 0.0363 Pr = 0.849

35 . logit CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi REFUERZOTienesilno0 ,or

Iteration 0: log likelihood = -119.20956
Iteration 1: log likelihood = -119.19139
Iteration 2: log likelihood = -119.19139

Logistic regression	Number of obs	=	175
	LR chi2(1)	=	0.04
	Prob > chi2	=	0.8488
Log likelihood = -119.19139	Pseudo R2	=	0.0002

CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
REFUERZOTienesilno0	.9377359	.3164839	-0.19	0.849	.4839515	1.817018
_cons	.7464789	.1355069	-1.61	0.107	.5229986	1.065453

Note: _cons estimates baseline odds.

36 . tab CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi RXCONLESIONPLEUROPULMONARTie ,row chi

Key
frequency
row percentage

CUMPLE CON CRITERIOS CLINICOS si(1) no(0)	RX CON LESION PLEUROPULMONAR Tiene si(1) no(0)		Total
	0	1	
0	37 36.63	64 63.37	101 100.00
1	21 28.38	53 71.62	74 100.00
Total	58 33.14	117 66.86	175 100.00

Pearson chi2(1) = 1.3135 Pr = 0.252

```
37 . logit CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi RXCONLESIONPLEUROPULMONARTie ,or
```

```
Iteration 0: log likelihood = -119.20956
Iteration 1: log likelihood = -118.5474
Iteration 2: log likelihood = -118.54712
Iteration 3: log likelihood = -118.54712
```

```
Logistic regression      Number of obs   =      175
                        LR chi2(1)         =        1.32
                        Prob > chi2        =       0.2497
Log likelihood = -118.54712      Pseudo R2       =       0.0856
```

CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
RXCONLESIONPLEUROPULMONARTie	1.459077	.4820236	1.14	0.253	.7636138	2.787937
_cons	.5675676	.1550676	-2.07	0.038	.332244	.9695675

Note: _cons estimates baseline odds.

```
38 . tab CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi LEUCOCITOSISPARAEDADT ,row chi
```

Key
frequency row percentage

CUMPLE CON CRITERIOS CLINICOS si(1) no(0)	LEUCOCITOSIS (PARA EDAD) Tiene		Total
	si(1) 0	no(0) 1	
0	69 68.32	32 31.68	101 100.00
1	49 66.22	25 33.78	74 100.00
Total	118 67.43	57 32.57	175 100.00

Pearson chi2(1) = 0.0858 Pr = 0.770

```
39 . logit CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi LEUCOCITOSISPARAEDADT ,or
```

```
Iteration 0: log likelihood = -119.20956
Iteration 1: log likelihood = -119.16672
Iteration 2: log likelihood = -119.16672
```

```
Logistic regression      Number of obs   =      175
                        LR chi2(1)         =        0.09
                        Prob > chi2        =       0.7698
Log likelihood = -119.16672      Pseudo R2       =       0.0004
```

CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
LEUCOCITOSISPARAEDADT	1.100128	.3584305	0.29	0.770	.5809178	2.083394
_cons	.7101449	.1326678	-1.83	0.067	.4924105	1.024157

Note: _cons estimates baseline odds.

40 . tab CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi NEUTROFILIAMAYOR70Tienesi ,row chi

Key
frequency
row percentage

CUMPLE CON CRITERIOS CLINICOS si(1) no(0)	NEUTROFILIA (MAYOR 70%) Tiene si(1) no(0)		Total
	0	1	
0	78 77.23	23 22.77	101 100.00
1	50 67.57	24 32.43	74 100.00
Total	128 73.14	47 26.86	175 100.00

Pearson chi2(1) = 2.0289 Pr = 0.154

41 . logit CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi NEUTROFILIAMAYOR70Tienesi ,or

Iteration 0: log likelihood = -119.20956
Iteration 1: log likelihood = -118.20297
Iteration 2: log likelihood = -118.20271
Iteration 3: log likelihood = -118.20271

Logistic regression	Number of obs	=	175
	LR chi2(1)	=	2.01
	Prob > chi2	=	0.1559
Log likelihood = -118.20271	Pseudo R2	=	0.0084

CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
NEUTROFILIAMAYOR70Tienesi	1.627826	.5590947	1.42	0.156	.8303353	3.191262
_cons	.6410256	.116131	-2.45	0.014	.4494362	.9142874

Note: _cons estimates baseline odds.

42 . tab CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi ELEVACIONPCTsi1 ,row chi

Key
frequency
row percentage

Analisis Dra.Reyes(74) Thursday September 24 15:23:57 2020 Page 15

CUMPLE CON CRITERIOS CLINICOS si(1) no(0)	ELEVACION PCT			Total
	no(0)	no realizado (2)	si(1)	
0	32 31.68	21 20.79	48 47.52	101 100.00
1	28 37.84	18 24.32	28 37.84	74 100.00
Total	60 34.29	39 22.29	76 43.43	175 100.00

Pearson chi2(2) = 1.6338 Pr = 0.442

43 . xi: logit CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSi i.ELEVACIONPCTsi1 ,or
i.ELEVACIONPC~1 _IELEVACION_0-2 (naturally coded; _IELEVACION_0 omitted)

Iteration 0: log likelihood = -119.20956
Iteration 1: log likelihood = -118.38925
Iteration 2: log likelihood = -118.389
Iteration 3: log likelihood = -118.389

Logistic regression Number of obs = 175
LR chi2(2) = 1.64
Prob > chi2 = 0.4402
Log likelihood = -118.389 Pseudo R2 = 0.0869

CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSi	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
IELEVACION 1	.9795918	.484061	-0.05	0.960	.436458	2.198608
IELEVACION 2	.6666667	.2342951	-1.15	0.249	.3347806	1.327569
_cons	.875	.2264278	-0.52	0.606	.5269128	1.453039

Note: _cons estimates baseline odds.

44 . tab CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSi ELEVACIONPCRT ,row chi

Key
frequency
row percentage

CUMPLE CON CRITERIOS CLINICOS si(1) no(0)	ELEVACION PCR			Total
	Tiene si(1)	no(0)	no realizado (2)	
0	25 24.75	75 74.26	1 0.99	101 100.00
1	14 18.92	60 81.08	0 0.00	74 100.00
Total	39 22.29	135 77.14	1 0.57	175 100.00

Pearson chi2(2) = 1.6426 Pr = 0.440

Analisis Dra.Reyes(74) Thursday September 24 15:23:57 2020 Page 16

```
45 . xi: logit CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi i.ELEVACIONPCRT ,or
i.ELEVACIONPCRT _IELEVACION_0-2 (naturally coded; _IELEVACION_0 omitted)
```

note: _IELEVACION_2 != 0 predicts failure perfectly
_IELEVACION_2 dropped and 1 obs not used

```
Iteration 0: log likelihood = -118.65779
Iteration 1: log likelihood = -118.20027
Iteration 2: log likelihood = -118.20002
Iteration 3: log likelihood = -118.20002
```

Logistic regression	Number of obs	=	174
	LR chi2(1)	=	0.92
	Prob > chi2	=	0.3386
Log likelihood = -118.20002	Pseudo R2	=	0.0039

CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
IELEVACION 1	1.428571	.5372427	0.95	0.343	.6835821 2.985474
_IELEVACION_2	1 (omitted)				
_cons	.56	.1869331	-1.74	0.082	.2911046 1.077276

Note: _cons estimates baseline odds.

```
46 . tab CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi HEMOCULTIVOpositivoInega ,row chi
```

Key
frequency
row percentage

CUMPLE CON CRITERIOS CLINICOS si(1) no(0)	HEMOCULTIVO negativo(0)	positivo(1) no realizado (2)	Total
0	25 24.75	1 0.99	75 74.26 100.00
1	27 36.49	1 1.35	46 62.16 100.00
Total	52 29.71	2 1.14	121 69.14 100.00

Pearson chi2(2) = 2.9314 Pr = 0.231

```
47 . xi: logit CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi i.HEMOCULTIVOpositivoInega ,or
i.HEMOCULTIVO=a _IHEMOCULTI_0-2 (naturally coded; _IHEMOCULTI_0 omitted)
```

```
Iteration 0: log likelihood = -119.20956
Iteration 1: log likelihood = -117.75345
Iteration 2: log likelihood = -117.75302
Iteration 3: log likelihood = -117.75302
```

Logistic regression	Number of obs	=	175
	LR chi2(2)	=	2.91
	Prob > chi2	=	0.2330
Log likelihood = -117.75302	Pseudo R2	=	0.0122

Analysis Dra.Reyes(74) Thursday September 24 15:23:57 2020 Page 17

CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
_IHEMOCULTI_1	.9259259	1.334438	-0.05	0.957	.0549327 15.60709
IHEMOCULTI_2	.5679012	.190149	-1.69	0.091	.2946233 1.094658
_cons	1.08	.2997599	0.28	0.782	.6268565 1.860713

Note: _cons estimates baseline odds.

48 . tab CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi REQUIEREUCIsilno0 ,row chi

Key
frequency
row percentage

CUMPLE CON CRITERIOS CLINICOS si(1) no(0)	REQUIERE UCI si(1) no(0)		Total
	0	1	
0	101 100.00	0 0.00	101 100.00
1	68 91.89	6 8.11	74 100.00
Total	169 96.57	6 3.43	175 100.00

Pearson chi2(1) = 8.4799 Pr = 0.004

49 . logit CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi REQUIEREUCIsilno0 ,or

note: REQUIEREUCIsilno0 != 0 predicts success perfectly
REQUIEREUCIsilno0 dropped and 6 obs not used

Iteration 0: log likelihood = -113.89919
Iteration 1: log likelihood = -113.89919

Logistic regression	Number of obs	=	169
	LR chi2(0)	=	0.00
	Prob > chi2	=	.
Log likelihood = -113.89919	Pseudo R2	=	0.0000

CUMPLECONCRITERIOSCLINICOSsi	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
REQUIEREUCIsilno0	1 (omitted)				
_cons	.6732673	.1056126	-2.52	0.012	.4950661 .915613

Note: _cons estimates baseline odds.

50 .