



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**“ CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MICROBIOLÓGICAS DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS POR NEUMONÍA
NEUMOCÓCICA ANTES Y DESPUÉS DE LA INTRODUCCIÓN DE LAS
VACUNAS CONJUGADAS NEUMOCÓCICAS EN LIMA”**

**"CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF
PEDIATRIC PATIENTS HOSPITALIZED DUE TO PNEUMOCOCCAL
PNEUMONIA BEFORE AND AFTER THE INTRODUCTION OF
PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINES IN LIMA"**

**TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO**

AUTORA

CAROLINA ALLISON GOMEZ VASQUEZ

ASESORA

THERESA JEAN OCHOA WOODSELL

COASESOR

ROGER ANTONIO HERNANDEZ DIAZ

LIMA - PERÚ

2023

JURADO

Presidente: Doctor Rosendo Daniel Guillen Pinto

Vocal: Doctora Maria Luz Rospigliosi Lopez

Secretario: Doctor Ivan Orlando Espinoza Quinteros

Fecha de Sustentación: 31 de Octubre del 2023

Calificación: Aprobado con Honores

ASESORES DE TESIS

ASESORA

Doctora Theresa Jean Ochoa Woodell

Departamento de Clínicas Médicas – Sección Pediatría

ORCID: 0000-0002-3227-3906

COASESOR

Doctor Roger Antonio Hernandez Diaz

Departamento de Clínicas Médicas – Sección Pediatría

ORCID: 0000-0002-1906-9599

DEDICATORIA

Me gustaría dedicar el presente trabajo a mis padres, a mi hermano y a todas las personas que siempre creyeron en mí.

AGRADECIMIENTO

Quisiera agradecer profundamente a mis asesores por guiarme y a mi familia por siempre animarme

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Estudio autofinanciado

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Los autores declaran que este trabajo de investigación fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI)

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MICROBIOLÓGICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS POR NEUMONÍA NEUMOCÓCICA ANTES Y DESPUÉS DE LA INTRODUCCIÓN DE LAS VACUNAS CONJUGADAS NEUMOCÓCICAS EN LIMA

INFORME DE ORIGINALIDAD

15%	14%	5%	1%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	2%
2	www.scielo.org.pe Fuente de Internet	2%
3	worldwidescience.org Fuente de Internet	1%
4	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	1%
5	www.researchgate.net Fuente de Internet	1%
6	www.madrid.org Fuente de Internet	<1%
7	duict.upch.edu.pe Fuente de Internet	<1%
8	www.scielosp.org Fuente de Internet	<1%

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	07
ABSTRACT	08
INTRODUCCIÓN	09
OBJETIVOS	13
MATERIALES Y MÉTODOS	14
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS	37
ANEXOS	44

RESUMEN

Antecedentes: La neumonía neumocócica sigue siendo un problema de salud pública. En Perú, la vacuna antineumocócica conjugada 7-valente (PCV7) fue introducida en 2009, la 10-valente (PCV10) en 2011 y la 13-valente (PCV13) en 2015. **Objetivo:** Determinar las características clínicas y microbiológicas de pacientes pediátricos hospitalizados por neumonía neumocócica durante el período pre y post introducción de PCVs en Lima, Perú. **Materiales y métodos:** Se realizó un análisis secundario de tres estudios de vigilancia pasiva de Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) realizados en hospitales públicos y clínicas privadas en Lima entre los periodos 2006-2008 [pre-PCV7(ENI-1)], 2009-2011 [post-PCV7(ENI-2)] y 2016-2019 [post-PCV13(ENI-3)]. Se comparó los periodos previos a la PCV7 y posterior a la introducción de las tres PCVs en el Perú. Se incluyeron pacientes pediátricos con diagnóstico clínico de neumonía y cultivo positivo a *Streptococcus pneumoniae* en sangre o líquido pleural. **Resultados:** Se identificaron 128 casos de neumonía neumocócica: ENI-1(48 casos), ENI-2(30 casos) y ENI-3(50 casos). En ENI-1 y ENI-2 hubo más casos en lactantes (77,1% y 43,3%), en ENI-3 más en pre-escolares (62%). El 71,9% fueron aisladas de hemocultivos y 28,1% de líquido pleural. Se encontró un aumento de neumonías complicadas: de 14,6% a 72%. El 56% de neumonías complicadas fueron empiemas. Hubo un incremento en la frecuencia del serotipo 19A: 6,3% a 68%. La resistencia a penicilina y ceftriaxona se mantuvo baja (6% y 2%), mientras a azitromicina aumentó de 27% a 92%. **Conclusiones:** Posterior a la introducción de las PCVs se observa un incremento en la frecuencia de neumonías neumocócicas complicadas y del 19A. La penicilina mantiene bajos niveles de resistencia y continúa siendo el antibiótico de elección para neumonía neumocócica en Lima.

Palabras clave: Neumonía neumocócica, Vacunas neumococicas, empiema, niños, Lima.

ABSTRACT

Background: Pneumococcal pneumonia remains a public health problem. In Peru, the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) was introduced in 2009, the 10-valent (PCV10) in 2011, and the 13-valent (PCV13) in 2015. **Objective:** Determine the clinical and microbiological characteristics of pediatric patients hospitalized due pneumococcal pneumonia during the pre and post-introduction of PCVs in Lima, Peru. **Material and Methods:** A secondary analysis was conducted using data from three passive surveillance studies of Invasive Pneumococcal Disease (IPD) conducted in public hospitals and private clinics in Lima during the periods 2006-2008[pre-PCV(IPD-1)], 2009-2011[post-PCV7(IPD-2)] and 2016-2019[post-PCV13(IPD-3)]. The periods before and after the introduction of the three PCVs in Peru were compared. Pediatric patients with clinical diagnosis of pneumonia and positive culture for *Streptococcus pneumoniae* in blood or pleural fluid were included. **Results:** A total of 128 cases of pneumococcal pneumonia were identified: IPD-1(48 cases), IPD-2(30 cases) and IPD-3(50 cases). In IPD-1 and IPD-2, there were more cases in infants (77.1% and 43.3%), while in IPD-3, more cases were seen in preschool-aged children (62%). 71.9% were isolated from blood cultures and 28.1% from pleural fluid. There was an increase in complicated pneumonia from 14.6% to 72%. 56% of complicated pneumonia were empyema. There was an increase in the frequency of serotype 19A from 6.3% to 68%. Resistance to penicillin and ceftriaxone remained low (6% and 2%), while resistance to azithromycin increased from 27% to 92% among others. **Conclusions:** Following the introduction of PCVs, an increase in the frequency of complicated pneumococcal pneumonia and 19A serotype was observed. Penicillin maintains low levels of resistance and continues to be the antibiotic of choice for pneumococcal pneumonia in Lima.

Key words: Pneumococcal pneumonia, Pneumococcal vaccines, empyema, children, Lima.

I. INTRODUCCIÓN

Actualmente, según la OMS, la neumonía encabeza las causas de muerte de origen infeccioso en pacientes pediátricos menores de 5 años siendo responsable del 14% de muertes en este grupo etario (1) (2).

Streptococcus pneumoniae es la principal causa de neumonía bacteriana en niños (1). En el 2015, Wahl et al. reportó 9.18 millones casos de infecciones por neumococo en todos los grupos de edad, de los cuales 318 000 murieron a nivel global. Alrededor del 97% de las infecciones por neumococo son neumonía. Asimismo, del total de muertes por neumococo, la neumonía neumocócica representa el 81% (3). Actualmente, la OMS estima que 300 000 niños menores de 5 años fallecen al año alrededor del mundo debido al neumococo y estas suceden especialmente en países en vía de desarrollo (4).

La vacunación es uno de los factores que ha modificado la presentación de esta enfermedad, principalmente las vacunas neumocócicas conjugadas (PCV) que pueden ser usadas en niños. A nivel mundial hubo una disminución de un 37% de casos de neumonía en niños, con 14.5 millones en el 2 000 vs. 9.8 millones en el 2015 (3). Para *S. pneumoniae*, las vacunas fueron diseñadas contra siete serotipos (PCV7) que incluyó los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F; contra diez serotipos (PCV10) que incluyó los serotipos en la PCV7 además de 1, 5, 7F; contra trece serotipos (PCV13) que incluyó los serotipos en la PCV10 además de 3, 6A, 19A y más recientemente contra quince serotipos (PCV15) que incluyó los serotipos en la PCV13 además de 22F, 33F y contra veinte serotipos (PCV20) que incluyó los serotipos en la PCV15 además de 8, 10A, 11A, 12F, 15B (5). Hasta

diciembre del 2019, 37 países en América habían introducido alguna presentación de PCV dentro de sus esquemas de vacunación (4). En el Perú, la primera vacuna en ser introducida fue la vacuna PCV7 en el 2009 (6), luego la PCV10 en el 2011 y finalmente la PCV13 en el 2015 (7).

A pesar de diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis han demostrado el impacto de las vacunas conjugadas en disminuir la incidencia de hospitalizaciones por neumonía en niños menores de 5 años, incluyendo países de Latinoamérica (8) (9), recientemente hubo un aumento en la incidencia de neumonía complicada en pacientes pediátricos (10). Las complicaciones pueden ser de carácter pulmonar como efusión pleural, empiema, absceso pulmonar, fístula broncopleurales, neumonía necrotizante o sistémico como sepsis (11). En Estados Unidos entre 1997 al 2006 en la población pediátrica se ha visto una disminución de complicaciones sistémicas posterior a la introducción de la PCV7; sin embargo, un notorio aumento en un 77,8% en complicaciones locales, siendo el empiema el responsable de más del 97% de estas (12). En estudios más recientes post introducción de la PCV13, entre 1997 y 2013, se ha observado una reducción de casos de empiema (14); esto puede ser debido a que los serotipos más comúnmente asociados con empiema en niños como el 1, 3, 7F y 19A están incluidos en la PCV13 (13). La neumonía necrotizante es una complicación rara y grave, caracterizada por ser progresiva a pesar de la terapia antibiótica adecuada y tener un curso prolongado (14). El primer reporte de neumonía necrotizante por neumococo fue descrito en 1994 (15), los serotipos más asociados fueron 19A y 3 (16).

La resistencia del neumococo a la penicilina es un problema creciente en la salud pública. En el 2019, el Center for Disease Control and Prevention de Estados Unidos (CDC) reportó que 30% de los casos de infección por *S. pneumoniae*, presentaban resistencia a 1 o más antibióticos clínicamente relevantes (17). En el Perú, en la población pediátrica, se ha observado un aumento de resistencia a la penicilina para meningitis de un 46,2% a 50%, así como a los macrólidos de 24,8% a 37,5% (18) (19). En Latinoamérica, en pacientes pediátricos, la susceptibilidad a penicilina ($MIC \leq 2mg/L$) de *S. pneumoniae* disminuyó a 88,9%; y a azitromicina disminuyó a 61,9% (20).

La distribución de serotipos de neumococo es variable con respecto a la locación y el periodo de tiempo. Estudios de vigilancia epidemiológica de Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) realizados en Perú reportaron que los serotipos más prevalentes fueron 14 (19%), 19F (15,5%), 6B (10,3%) y 23F (10,3%) (19). En un estudio más reciente se determinó que el serotipo más prevalente fue el 19A llegando a un 49,5% (21). De manera similar se observó que los serotipos circulantes más frecuentes en Latinoamérica fueron el 19A, 3, 12F, 14 y 1 (22).

En el Perú, el Grupo Peruano de Investigación en Neumococo (GPIN) ha realizado tres estudios de Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI): ENI 1 entre el 2006 al 2008 (18), el ENI 2 en el periodo del 2009 al 2011 (19) y el ENI 3 durante el 2016 al 2019 (21) con el objetivo de estudiar los cambios en la distribución de serotipos y la resistencia bacteriana.

Si bien los estudios ENI han permitido comparar la resistencia y la distribución de serotipos de ENI en general, no se ha realizado un análisis específico de los casos

de neumonía. No se conoce cómo han cambiado las manifestaciones clínicas, complicaciones y características microbiológicas de estas en Lima antes y después de la introducción de las vacunas. Esto es de gran relevancia debido a que la neumonía causada por neumococo todavía es una causa importante de morbimortalidad en niños y el conocer los patrones de resistencia antibiótica y serotipos es de utilidad para el manejo empírico y la prevención.

II. OBJETIVOS

a. Objetivo principal: Describir y comparar las características clínicas, demográficas, microbiológicas y complicaciones de pacientes pediátricos con neumonía por neumococo antes y después de la introducción de las vacunas conjugadas neumocócicas en Lima.

b. Objetivos secundarios

- i.** Describir las características demográficas y la presentación clínica (signos, síntomas, imágenes radiológicas y pruebas de laboratorio) de pacientes pediátricos con neumonía neumocócica.
- ii.** Determinar la distribución de complicaciones (efusión pleural, empiema, neumonía necrotizante, sepsis, insuficiencia respiratoria, muerte) de pacientes pediátricos con neumonía neumocócica.
- iii.** Determinar las características microbiológicas (resistencia antibiótica y distribución de serotipos) en cepas de neumococo de pacientes pediátricos con neumonía.
- iv.** Comparar la neumonía complicada y letalidad según grupo etario, serotipos y resistencia.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

a. Diseño del estudio: Estudio de tipo descriptivo, análisis secundario de bases.

Los datos fueron obtenidos del registro clínico de tres estudios prospectivos multicéntricos de vigilancia pasiva de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) hecho por el Grupo Peruano de Investigación de Neumococo (GPIN) en los periodos 2006-2008 (18), 2009–2011 (19) y 2016-2019 (21). El ENI 1 y ENI 2 fueron realizados en 11 hospitales públicos y 5 laboratorios privados de Lima Metropolitana (18) (19). El ENI 3 fue realizado en 7 hospitales nacionales y 7 clínicas y laboratorios privados. El objetivo de los tres estudios fue determinar la epidemiología de la ENI, sensibilidad a los antibióticos y distribución de serotipos de *S. pneumoniae* en pacientes pediátricos en Lima.

b. Población: La población de los estudios ENI: En el ENI 1 (2006-2008) fueron pacientes pediátricos menores de 16 años, y en el ENI 2 (2009-2011) y ENI 3 (2016-2019) fueron pacientes de todas las edades hospitalizados con el diagnóstico de ENI. Para fines del presente estudio nos centraremos en la población pediátrica: Pacientes hospitalizados en Lima menores de 18 años con el diagnóstico de neumonía neumocócica.

- Criterios de inclusión: Para los estudios ENI fueron pacientes hospitalizados con cultivo positivo para neumococo en sitios normalmente estériles como sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido articular o líquido peritoneal). Para el presente estudio:
 - Pacientes pertenecientes a los estudios ENI 1, ENI 2 y ENI 3.
 - Paciente menor de 18 años hospitalizado en Lima.

- Pacientes con diagnóstico clínico de neumonía.
- Pacientes con cultivo positivo para neumococo hemocultivo y/o líquido pleural.
- Criterios de exclusión: ninguno.

c. Definición de caso: Para los estudios ENI y para el presente estudio se utilizaron las siguientes definiciones de caso:

- Enfermedad neumocócica invasiva (ENI): Se define como paciente con un cultivo positivo a *S. pneumoniae* de sitios que normalmente son estériles (sangre, líquido peritoneal, líquido articular, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural). Los casos en los que se aisló *S. pneumoniae* de muestras no estériles (nasofaríngeo, faringe, amígdala, esputo) o de tejido desconocido no son incluidos.
- Neumonía neumocócica: Se define como un aislamiento de *S. pneumoniae* en un hemocultivo o cultivo de líquido pleural en presencia de un proceso infeccioso con fiebre, dificultad respiratoria y evidencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax.
- Neumonía complicada: En el contexto de neumonía por neumococo se agregan complicaciones locales (efusión pleural, empiema, neumonía necrotizante, insuficiencia respiratoria por requerimiento de ventilación mecánica) o complicación sistémica (sepsis o muerte).

d. Definición de operacional de variables (ver anexos)

e. Procedimientos y técnicas

Una vez aprobado el protocolo por el Comité Institucional de Ética e Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, se utilizó la base de datos de los estudios previos. Se realizó una limpieza de datos que consistió en una verificación y depuración de datos para eliminar los datos repetidos o identificar los datos faltantes en las fichas del estudio. Esta información fue trasladada a hoja de Excel, donde fue modificada para transferirla a una base de datos en STATA v18.

f. Plan de análisis

Estadística descriptiva: La descripción de las características clínicas y microbiológicas de los pacientes pediátricos hospitalizados por neumonía neumocócica se realizó mediante tablas. Para describir las variables categóricas se emplearon proporciones y para las variables continuas se utilizaron Medias \pm DE en las variables con distribución normal y Medianas y Rango Intercuartil (RIQ) para las variables que no presentan distribución normal.

Estadística inferencial: Para examinar la diferencia entre las variables categóricas de los estudios se utilizó la prueba de chi cuadrado o test de Fisher según lo que correspondía. Para las variables continuas de distribución normal se utilizó la prueba ANOVA y para las variables continuas que no tienen distribución normal se utilizó la prueba Kruskal-Wallis.

g. Consideraciones éticas

Este estudio es un análisis secundario de las bases de datos de estudios previos que en su realización contaron con la aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y cada hospital participante. Los datos

están guardados con código sin identificación personal. El presente estudio también contó con aprobación por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

IV. RESULTADOS

Un total de 128 casos de neumonía por *Streptococcus pneumoniae* en pacientes pediátricos fueron identificados durante los tres periodos: ENI-1 pre-PCV7 (48 casos), ENI-2 post-PCV7 (30 casos) y ENI-3 post-PCV13 (50 casos). De todas las enfermedades neumocócicas invasivas, la neumonía representó el 47,5% (48/101) en el primer periodo, 51,7% (30/58) en el segundo periodo y un 59% (50/85) en el tercer periodo.

En el ENI-1 y ENI-2 hubo más casos de neumonía neumocócica en lactantes (77,1% y 43,3% respectivamente), en ENI-3 más en pre-escolares (62%) (Tabla 1). El 50% de pacientes presentaron alguna comorbilidad, tomando en cuenta los estudios ENI-2 y ENI-3 debido a que en ENI-1 no se pudo obtener el dato. Dentro de las comorbilidades las más frecuentes fueron malnutrición 40%, asma 17,5%, anemia 15% seguido de otras comorbilidades en menor cantidad como síndrome obstructivo bronquial, cáncer, cardiopatía congénita, enfermedad respiratoria crónica, prematuridad, obesidad e infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Se debe recalcar que un paciente podía tener más de una comorbilidad, la presentación más común fue la de anemia y malnutrición en el mismo paciente. El 71,9% del total de cepas fueron aisladas de hemocultivos y el 28,1% de líquido pleural; el aislamiento en líquido pleural aumentó de un 14,6% en el ENI-1 a un 48% en el ENI-3. Los síntomas y signos como temperatura, frecuencia respiratoria, hallazgos auscultatorios no se recolectaron sistemáticamente durante los tres estudios, sin embargo, sí se recopilieron datos sobre las complicaciones. El compromiso más común fue de tipo alveolar (73,1%) a predominio del lado derecho

con 60.3% y hasta un 92% de observó una consolidación en las radiografías de tórax (Tabla 1).

En el primer estudio, previa introducción a la vacuna PCV7 no hubo pacientes vacunados; en el segundo estudio, post introducción de la PCV7, un 16,7% fue vacunado y en el tercer estudio, post introducción de la PCV13, un 28% había recibido la PCV10 y un 42% la PCV13 (Tabla 1).

Además, se observó un aumento de neumonías complicadas: 14,6%, 23,3% y 72% en años más recientes. Se debe tener en cuenta que no se recolectó sistemáticamente las complicaciones durante el ENI-1, sin embargo, se sabe que por lo menos existen 7 pacientes con efusiones pleurales (por resultados de cultivos positivos en líquido pleural). Considerando únicamente las neumonías complicadas, lo más frecuente fue la presencia de empiema, seguido de sepsis e insuficiencia respiratoria por requerimiento de ventilación mecánica. Asimismo, se debe tener en cuenta que los pacientes presentaron en varias ocasiones más de una complicación al mismo tiempo, en 6 pacientes se reportó la complicación de empiema junto con neumonía necrotizante e insuficiencia respiratoria por requerimiento de ventilación mecánica, en 4 pacientes se reportó empiema junto con insuficiencia respiratoria por requerimiento de ventilación mecánica (Tabla 2). En el periodo previo a la vacunación de las 7 complicaciones, 5 fueron por serotipos vacunales incluidos en la PCV7 y los otros 2 restantes estaban incluidos en la PCV13. Adicionalmente dentro de las 36 neumonías neumocócicas complicadas encontradas durante el periodo post PCV13, 9 (25%) fueron en pacientes que contaban con un esquema de vacunación completo (3 dosis) y de estos, 6 fueron causados por el serotipo 19A.

Se pudo identificar el serotipo en el total de las muestras y se observó que la distribución de serotipos varía en los periodos de cada estudio. Se encontró un incremento significativo en la frecuencia del serotipo 19A: 6,3%, 13,3% y 68,0% (Tabla 3). El serotipo 24F no se encontraba en los estudios ENI-1 y ENI-2, estando presente hasta un 22% en el ENI-3. Además, hubo una disminución significativa de los serotipos: 14, de 31,3% a 26,7% hasta desaparecer en el ENI-3; y de forma similar el serotipo 6B de 25% a 13,3% hasta no encontrarse. Otros serotipos que disminuyeron fueron el 5, 19F y 23F, pero no significativa. (Tabla 3)

Los serotipos circulantes incluidos en las PCV7 y PCV10 han ido disminuyendo. Serotipos vacunales incluidos en la PCV7 representaron el 64,5% (31/48) de las muestras aisladas en el periodo de pre-PCVs; en el periodo post-PCV13 este porcentaje llegó a ser cero. Los serotipos no incluidos en la PCV13 en el periodo pre-PCVs representaba un 12,5% (6/48) de las muestras, con un aumento a 30% (15/50) en el periodo post-PCV13. (Tabla 3)

La resistencia a penicilina, así como ceftriaxona se mantuvo baja (6,0% y 2,0% respectivamente, en ENI-3), mientras que la resistencia a azitromicina aumentó de 27,0% a 92,0%, cloranfenicol aumentó de 14,6% a 26,0%, clindamicina de 18,8% a 84,0% y cotrimoxazol de 70,8% a 84,0%, entre el primer y el último estudio, respectivamente. La susceptibilidad a vancomicina, rifampicina y levofloxacino se mantiene en un 100%; además durante el ENI-3 se evaluó la susceptibilidad a linezolid siendo 100% (Tabla 4).

Se evaluó de forma particular el patrón de resistencia antibiótica del serotipo 19A post PCV13 debido a su asociación con genes de resistencia y alta prevalencia en

este estudio; se encontró que un 8,8% fueron resistentes a penicilina, 2,9% a ceftriaxona, seguido de valores de resistencia elevados como un 94,1% a azitromicina y cloranfenicol, entre otros mencionados en la (Tabla 5). Además, ante el serotipo 24F emergente se consideró importante de igual forma evaluar su patrón de resistencia; el presente estudio reportó que ninguna cepa fue resistente a penicilina o ceftriaxona; sin embargo, el 100% de cepas de 24F fueron resistentes a azitromicina y clindamicina, además de presentar un 91% de resistencia a tetraciclina (Tabla 5).

Al estudiar las neumonías complicadas según edad, serotipo y resistencia, encontramos que la neumonía complicada se ha presentado mayormente en niños menores de 5 años y del total de las neumonías complicadas, el 60% fue por el serotipo 19A encontrándose una asociación significativa; además el 16% presentaron resistencia a penicilina y el 10% a ceftriaxona (Tabla 6). El empiema como complicación aislada se presentó de igual forma mayormente en niños menores de 5 años. Del total de empiemas hasta un 75% fueron debido al 19A ($p<0,001$); además se observó una asociación significativa con la resistencia a penicilina y ceftriaxona, 21,4% y 14,3% respectivamente ($p<0,05$) (Tabla 6). Con respecto a la letalidad, se observó que el 100% de muertes se presentaron en niños menores de 5 años, sin embargo, no hubo una asociación significativa (Tabla 6).

V. DISCUSIÓN

La neumonía es una enfermedad común y puede llegar a ser potencialmente grave, como causa principal de morbilidad y mortalidad en población pediátrica menor de 5 años (23). En el estudio se observó una diferencia en la distribución por grupo etario de las neumonías significativo; en el ENI-1 y ENI-2 predominaron las neumonías en lactantes versus en el ENI-3 donde se presentó mayormente en pre-escolares. Estos resultados contrastan con un estudio en Colombia donde se describe una distribución homogénea durante los mismos periodos (24).

En el presente estudio se observó un aumento de los aislamientos por cultivo de líquido pleural, lo que podría estar relacionado al aumento de neumonía complicada. Esta diferencia probablemente se deba a que en el último periodo aún no hay una adecuada cobertura vacunal de los años previos y por ende un mayor número de casos en los años del estudio.

La mayoría de las neumonías neumocócicas complicadas fueron más comunes en niños menores de cinco años. Este hallazgo es consistente con la literatura; muchos estudios reconocen que este grupo etario es más susceptible a neumonía que niños mayores y tienden a tener un peor pronóstico (25).

A pesar de que la mayoría de los casos de neumonía complicada clásicamente son por los serotipos: 1, 3, 7F, 14 y 19A (13) y todos ellos están incluidos en la PCV13, se esperaría que hubiera una disminución de las complicaciones o un cambio en los serotipos responsables de estas. Sin embargo, el presente estudio reportó un aumento significativo de neumonías complicadas de un 14,6%, 23,3% a un 72%; junto con un aumento en la presentación de empiemas siendo este el responsable

del 65,1% de todas las neumonías complicadas. En países vecinos como Colombia se reportó similares resultados de aumento de casos de neumonía complicada desde 14,1% pre-PCV10 a 31,8% post-PCV10 ($p < 0.001$) (24). En contraste, en otros países como los Estados Unidos sí hubo una disminución de complicaciones post introducción de la PCV13, la mayoría debido a la disminución del serotipo 19A (26) (12). En Taiwán la ocurrencia de empiemas en niños menores de cinco años se redujo en un 72% post PCV13 (27). Similares resultados se observaron en España, pero esta vez por la disminución del serotipo 1 (28). Sin embargo, en otros países como Australia si bien al inicio hubo una disminución de hospitalizaciones por neumonía bacteriana después de la introducción de la PCV13, las hospitalizaciones por empiema aumentaron (29). Similarmente en Alemania hubo un incremento de empiemas asociados a *S. pneumoniae* (30).

La distribución de serotipos es una variable que debe estar en constante vigilancia. Para el 2016 según los datos recolectados en SIREVA II (Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonía y Meningitis) los serotipos circulantes más frecuentes en Latinoamérica fueron el 19A, 3, 12F, 14 y 1 (22); y en un estudio internacional que tomó en cuenta a China, Malawi, Israel, Sudáfrica, Gambia y Estados Unidos reportó que los serotipos más prevalentes fueron 19F, 14, 23F, 6B y 19A (31). Según la data recolectada en el estudio ENI-1, antes de la introducción de la PCV7, la mayoría de los serotipos aislados de *S. pneumoniae* en niños con neumonía fue el 14, seguido del 6B (18). Después de la introducción de la PCV7 continuaron a la cabeza el 14, 6B, 19F y 23F, pero en menor medida, esto podría ser debido a que solo el 6,7% se encontraba con estatus

de vacunación completo. Este estudio encontró que en el periodo post introducción de la PCV13 (ENI-3) no se detectaron serotipos pertenecientes exclusivamente a la PCV7-PCV10, como el serotipo 14 el cual ya no se aisló durante el ENI-3.

En el presente estudio se encontró un aumento en el tiempo de la frecuencia del serotipo 19A desde un 8,3% durante 2006-2008 a un 68% durante 2016-2019 en pacientes pediátricos con neumonía por neumococo. Este serotipo es actualmente responsable del 49,4% de todas las ENI en el Perú (21). En Colombia disminuyeron los serotipos 1 y 14, y aumentaron los casos de neumonía neumocócica por 19A, 3 y 6A post-PCV10 (24), siendo el 19A el serotipo predominante causante de ENI (32). De igual forma en Chile se reportaron resultados similares después de la introducción de la PCV10 con una disminución del serotipo 14 en un 60,8% y un aumento del serotipo 19A que pasó de un 5,75% a un 19% en niños menores de 2 años con ENI (33). En Argentina de manera similar hubo una disminución del 6B, 14 y 19F, sin embargo, no hubo un cambio significativo en la prevalencia del 19A manteniéndose en un 4,9% responsable de ENI (34) (35). En Brasil durante 2017-2019 el 19,3% de ENI fue por 19A (36); además, desde el 2014 el 19A se mantiene como el principal causante de las ENI en niños menores de 5 años (37). En contraste con Estados Unidos que reportó una disminución en la prevalencia del serotipo 19A en niños menores de 5 años post PCV13 de un 52,8% a un 11,1% (38). Esta diferencia se puede deber a que la cobertura vacunal en el Perú todavía no alcanza niveles óptimos. Adicionalmente otra posible explicación es el esquema vacunal, en el Perú se maneja el esquema 2+1 vs el esquema 3+1 que se emplea en Estados Unidos, existen teorías que sugieren que el tiempo de protección sea probablemente menor en el esquema 2+1 (39) (40).

Por otro lado, se observó que un 22% (11/50) de neumonías neumocócicas en niños durante el ENI-3 fue por el serotipo 24F, el cual no está incluido en la PCV13 ni contemplado en las PCV15-20. El serotipo 24F es uno de los serotipos no incluidos en las PCVs más prevalentes que causan ENI. La prevalencia de este difiere dependiendo de la región. Una revisión sistemática de la distribución de serotipos entre pacientes pediátricos con diagnóstico de ENI en la era post-PCV reveló que el 24F es prevalente en Latino América, Europa, Pacífico Occidental pero no en Norte América (41). En Japón se reportó que el mayor responsable de ENI en el 2017-2020 post introducción de la PCV13 era el serotipo 24F (42). Debido a esto se recomienda continuar con la vigilancia de serotipos de *S. pneumoniae*.

En cuanto a la resistencia antibiótica, en general la introducción de las PCVs ha demostrado una disminución en la resistencia. Una revisión sistemática de la literatura que incluyó a 10 países que utilizan la PCV13 en sus programas de inmunización de rutina reportó una disminución de resistencia a penicilina del 23 al 70% y a ceftriaxona 11 al 77% (43). Los antibióticos betalactámicos son los recomendados como tratamiento de primera línea para las infecciones por *S. pneumoniae* (44). En el presente estudio se observó que la resistencia a penicilina y ceftriaxona, ambos con puntos de corte no-MEC, se mantuvo baja (6% y 4,2% respectivamente) a diferencia de Colombia donde hubo un aumento de 8,6 a 21,1% de cepas resistentes a penicilina post PCV10 en casos de neumonía (24). Así como en Brasil, después de la introducción de la PCV10 a pesar de inicialmente presentarse una disminución en la resistencia, esta vuelve a aumentar en años

posteriores de un 9,3% a un 22% asociados a serotipos no incluidos en la PCV10 en niños menores de 5 años con ENI (36).

Adicionalmente se ha observado un aumento de la resistencia a macrólidos, de un 27%, 40%, a un alarmante 92%. Este patrón es similar al encontrado en portadores nasofaríngeos menores de 2 años en Perú que pasó de un 33,5% durante 2006-2008 a un 50% durante 2018-2019 (45). Esta tendencia se observa en otros países de la región: en Brasil la resistencia a azitromicina en niños menores de 5 años pasó de un 12% a un 35,3% post PCV10 (46); en Colombia la resistencia a eritromicina pasó de un 3,8% a un 34,1% post PCV10 (24); y en Argentina aumentó de un 6.6% a un 22,7% post PCV13 (34). A diferencia de Alemania donde se reportó una disminución en la resistencia a macrólidos en niños menores de 15 años que pasó de ser 24,7% a un 8,2% post PCV13 (47). Esta diferencia se podría deber a que la cobertura vacunal aún es baja lo que explicaría la prevalencia del serotipo 19A que tiene alto porcentaje de resistencia antibiótica.

La introducción de la PCV7 resultó en una disminución de la resistencia antibiótica en los Estados Unidos debido a una disminución de los serotipos incluidos en la PCV7; por otro lado, desde el 2002 al 2004 se reportó un aumento progresivo en la resistencia a penicilina debido a un aumento del serotipo 19A (48). En el presente estudio se encontró que de las 13 cepas (I+R) resistentes a penicilina (de los 3 estudios), el 92,3% (12/13) correspondían a casos por 19A. El 19A es en la actualidad el serotipo más frecuentemente asociado con la resistencia en el mundo (49) este serotipo, a diferencia de otros, suele ser más resistente a múltiples antibióticos entre ellos penicilina, macrólidos y cefalosporinas (50). Esta resistencia ha estado especialmente asociada con la expansión de clones multirresistentes como

el complejo clonal 320 (32). En Chile, un estudio molecular de cepas de *S. pneumoniae* del año 2015 reportó que 48% de las cepas circulantes de 19A correspondían al ST320 y el 25% de las cepas de 19A causantes de neumonía eran resistentes a penicilina (51). Bulgaria presenta resultados similares con el ST320 reportado como el más frecuente. Globalmente la aparición de 19A asociado a clones de multirresistencia es motivo de preocupación (52). En los últimos años este serotipo ha aumentado en países que actualmente cuentan con la PCV10 en su régimen de vacunación lo que sugiere que no hay una protección cruzada entre 19F y 19A como sí la hay entre 6B y 6A (46). Como en el estudio se reporta una alta susceptibilidad, la penicilina todavía es considerada el antibiótico de elección, sin embargo, debe haber una constante vigilancia de los patrones de resistencia de *S. pneumoniae*. Asimismo, se sugiere cautela en el manejo de neumonía por neumococo complicada dado que en el presente estudio hemos encontrado que el 16% de las cepas asociadas a neumonía complicada fueron resistentes a penicilina y 10% a ceftriaxona.

En este estudio hemos encontrado que seis de nueve pacientes con esquema de vacunación completo por PCV13 y presentación de neumonía complicada fueron por el serotipo 19A, 3 de ellos tenían comorbilidades (asma y anemia). Otros estudios reportaron similares casos de enfermedad provocados por serotipos vacunales; en Estados Unidos, en niños menores de 5 años, la mayoría de los casos ocurren en el primer año de vida debido a los serotipos 19A y 3 (40). En Irlanda (2007-2018), en pacientes menores de 16 años, la mayoría fueron por casos provocado por el serotipo 19A (62,5%) (53). En Australia, en pacientes menores de

18 años con empiema, la mayoría fueron por el 3 y también por el 14, 19A y 19F (29). En Alemania, igualmente en pacientes con empiema menores de 18 años la mayoría fueron por el serotipo 3 y el resto por 19A y 1 (54). En España, en pacientes de entre 2 a 59 meses se detectó 24 casos y la mayoría asociados con neumonía complicada y los serotipos 19A y 3 (55). La razón por la cual la presentación de casos por serotipos incluidos en las PCVs en pacientes con un esquema de vacunación completo podría deberse a diversos mecanismos como cambio capsular, además amerita el estudio de la respuesta inmune de estos pacientes; sin embargo, en nuestra serie de casos no están descritos pacientes reportados con inmunodeficiencias.

Si bien en el tiempo no hubo un cambio significativo en la letalidad, en el presente estudio la letalidad global fue de 7.8% (10/128). En Colombia se reportó valores similares de letalidad, 8.4% (31/370), por neumonía neumocócica en pacientes pediátricos (24).

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, aunque la recopilación de datos y cepas fue de los principales hospitales públicos y privados y laboratorios clínicos de Lima, no se incluyó todos los centros de atención médica de la ciudad, por lo que no se puede generalizar a todo Lima. En segundo lugar, debido a que la ficha de recolección de datos del estudio ENI-1 fue más corta, no se encontraron los datos completos para todas las variables incluyendo la descripción de comorbilidades, leucocitos, patrón radiológico, complicaciones, así como la resistencia a levofloxacino y linezolid. Este último tampoco se evaluó en el ENI-2. En tercer lugar, casi el 72% de los casos incluidos en este estudio están basados en

la identificación de neumococo en sangre, por lo tanto, los hallazgos en el estudio principalmente representan las neumonías neumocócicas bacterémicas mas no todas las neumonías neumocócicas. En cuarto lugar, al ser la fuente de este estudio, estudios de vigilancia pasiva en los cuales no se tomó cultivo en todos los casos de neumonía, el estudio no puede representar la carga de enfermedad total de neumonía neumocócica.

A pesar de estas limitaciones, el estudio ofrece una contribución importante para comprender la presentación de complicaciones, la distribución de serotipos y la resistencia antibiótica de *S. pneumoniae* en niños peruanos con neumonía y de esta forma apoyar en la orientación del manejo empírico y las estrategias de prevención futuras.

VI. CONCLUSIONES

- En el periodo Post PCV13 se encontró una mayor frecuencia de neumonía por neumococo en pre-escolares en comparación con los periodos previos.
- Luego de la introducción de las PCVs se observó un incremento en la presentación de neumonía neumocócica complicada, especialmente empiema causado por el serotipo 19A.
- La resistencia a penicilina y ceftriaxona en neumonía neumocócica continúa siendo baja, mientras que la resistencia a macrólidos se encuentra en niveles altos.
- Serotipos contenidos en las PCV7 como el 14 y 6B han disminuido, mientras que el serotipo 19A ha ido aumentando, además de la emergencia del serotipo 24F.
- La neumonía complicada y en particular el empiema está significativamente asociado a la edad menor de cinco años y al serotipo 19A. Adicionalmente el empiema está asociado además a la resistencia a penicilina y ceftriaxona.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Pneumonia [Internet]. Who.int. World Health Organization: WHO; 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
2. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet* [Internet]. 2016 Dec;388(10063):3027–35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5161777/>
3. Wahl B, Sharan A, Deloria Knoll M, Kumar R, Liu L, Chu Y, et al. National, regional, and state-level burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in India: modelled estimates for 2000–15. *The Lancet Global Health*. 2019 Jun;7(6):e735–47.
4. Pneumococcal Disease [Internet]. 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/global.html>
5. Pinkbook: Pneumococcal Disease | CDC [Internet]. www.cdc.gov. 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html#print>
6. Ministerio de Salud, Peru. Aprueba la Norma Técnica de Salud que establece el esquema nacional de vacunación. Lima: Ministerio de Salud; 2009.
7. Norma Técnica Ministerial. Esquema Nacional de Vacunación. NTS N°080-2016
8. Alicino C, Paganino C, Orsi A, Astengo M, Trucchi C, Icardi G, et al. The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017 Oct;35(43):5776–85.
9. de Oliveira LH, Camacho LAB, Coutinho ESF, Martinez-Silveira MS, Carvalho AF, Ruiz-Matus C, et al. 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. Borrow R, editor. *PLOS ONE*. 2016 Dec 12;11(12):e0166736.
10. Chibuk T, Cohen E, Robinson J, Mahant S, Hartfield D. Paediatric complicated pneumonia: Diagnosis and management of empyema. *Paediatrics & child health* [Internet]. 2011 [cited 2023 Aug 6];16(7):425–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3200394/>
11. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. 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*. 2011 Oct 1;53(7):e25–76.
12. Lee GM, Lorch SA, Sheffler-Collins S, Kronman MP, Shah SS. National Hospitalization Trends for Pediatric Pneumonia and Associated Complications. 2010 Aug 1;126(2):204–13.
 13. Fletcher MA, Schmitt HJ ., Syrochkina M, Sylvester G. Pneumococcal empyema and complicated pneumonias: global trends in incidence, prevalence, and serotype epidemiology. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* [Internet]. 2014 Feb 23 [cited 2019 Nov 6];33(6):879–910. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4110404/>
 14. Tsai YF, Ku YH. Necrotizing pneumonia. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2012 May;18(3):246–52.
 15. Eitan Kerem, Y Bar Ziv, B. Rudenski, Katz SD, Kleid D, Branski D. Bacteremic necrotizing pneumococcal pneumonia in children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1994 Jan 1;149(1):242–4.
 16. Masters IB, Isles AF, Grimwood K. Necrotizing pneumonia: an emerging problem in children? *Pneumonia*. 2017 Jul 25;9(1).
 17. Mohanty S, Feemster K, Yu KC, Watts JA, Gupta V. Trends in *Streptococcus pneumoniae* Antimicrobial Resistance in US Children: A Multicenter Evaluation. 2023 Mar 1;10(3).
 18. Ochoa TJ, Egoavil M, Castillo ME, Reyes I, Chaparro E, Silva W, et al. Invasive pneumococcal diseases among hospitalized children in Lima, Peru. *Rev Panam Salud Publica*. 2010 Aug;28(2):121–7.
 19. Luna-Muschi A, Castillo-Tokumori F, Deza MP, Mercado EH, Egoavil M, Sedano K, et al. Invasive pneumococcal disease in hospitalised children from Lima, Peru before and after introduction of the 7-valent conjugated vaccine. *Epidemiol Infect*. 2019 Jan;147:e91.
 20. Sader HS, Mendes RE, Le J, Denys G, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* from North America, Europe, Latin America, and the Asia-Pacific Region: Results From 20 Years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2016). *Open Forum Infectious Diseases*. 2019 Mar 15;6(Supplement_1):S14–23.
 21. Ochoa, T., Del Águila, O., Reyes, I., Chaparro, E., Castillo, M., Campos, F., Saenz, A., Hernandez, R., Luna-Muschi, A., Castillo, F., Montero, A., Gonzales, B., Mercado, E. (2023). *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in hospitalized children with invasive pneumococcal disease two years after the introduction of the 13-valent conjugated vaccine in Lima, Peru. EN PRENSA
 22. Sosa Delgado N, Martinez Rojas D, Lugo J. Serotipos vacunales y no vacunales de *Streptococcus pneumoniae* en niños de Latinoamérica:

- revisión del último reporte SIREVA II. *CES Med.* 2020 Dec 9;34(3):179–87.
23. Capey Aquiles Y, Ponce Surós Y, Sablón Pérez NH, Román Hernández VM, Pérez Oliva AA, Capey Aquiles Y, et al. Neumonías graves bacterianas en niños menores de 1 año. *Multimed [Internet]*. 2022 Jun [cited 2023 Aug 29];26(3). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1028-48182022000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 24. Gutiérrez-Tobar IF, Londoño-Ruiz JP, Mariño-Drews C, Beltrán-Higuera S, Camacho-Moreno G, Leal-Castro AL, et al. Epidemiological characteristics and serotype distribution of culture-confirmed pediatric pneumococcal pneumonia before and after PCV 10 introduction, a multicenter study in Bogota, Colombia, 2008-2019. *Vaccine.* 2022 May 3;40(20):2875–83.
 25. Tran Quang K, Tran Do H, Pham Hung V, Nguyen Vu T, Tran Xuan B, Larsson M, et al. Study on the co-infection of children with severe community-acquired pneumonia. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e14853.
 26. Olarte L, Barson WJ, Barson RM, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, et al. Pneumococcal Pneumonia Requiring Hospitalization in US Children in the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Clin Infect Dis.* 2017 Jun 15;64(12):1699–704.
 27. Sim JY, Chang LY, Chang TH, Chen JM, Lee PI, Huang LM, et al. Pediatric parapneumonic effusion before and after national pneumococcal vaccination programs in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association.* 2020 Nov 1;119(11):1608–18.
 28. Díaz-Conradi A, Hernández S, García-García JJ, Muñoz-Almagro C, Moraga-Llop F, Ciruela P, et al. Complicated pneumococcal pneumonia with pleural effusion or empyema in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Pediatr Pulmonol.* 2019 May;54(5):517–24.
 29. Strachan R, Homaira N, Beggs S, Bhuiyan MU, Gilbert GL, Lambert SB, et al. Assessing the impact of the 13 valent pneumococcal vaccine on childhood empyema in Australia. *Thorax.* 2021 May 1;76(5):487–93.
 30. Liese JG, Schoen C, van der Linden M, Lehmann L, Goettler D, Keller S, et al. Changes in the incidence and bacterial aetiology of paediatric parapneumonic pleural effusions/empyema in Germany, 2010-2017: a nationwide surveillance study. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Jul;25(7):857–64.
 31. Lo SW, Gladstone RA, van Tonder AJ, Lees JA, du Plessis M, Benisty R, et al. Pneumococcal lineages associated with serotype replacement and antibiotic resistance in childhood invasive pneumococcal disease in the post-PCV13 era: an international whole-genome sequencing study. *The Lancet Infectious Diseases.* 2019 Jul;19(7):759–69.

32. Camacho Moreno G, Imbachi LF, Leal AL, Moreno VM, Patiño JA, Gutiérrez IF, et al. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A (Spn19A) in the pediatric population in Bogotá, Colombia as the main cause of invasive pneumococcal disease after the introduction of PCV10. *Hum Vaccin Immunother.* 16(9):2300–6.
33. Vigilancia de Laboratorio comportamiento de *streptococcus pneumoniae* serotipos 13 y 19A en Chile, años 2007-2015 - ISPCH [Internet]. Instituto de Salud Pública de Chile; 2016 [cited 2023 Sept 15]. Available from: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/Boletin%20S.pneumoniae%2019A%20y%203.pdf>
34. Gagetti P, Lo SW, Hawkins PA, Gladstone RA, Regueira M, Faccone D, et al. Population genetic structure, serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in Argentina. *Microbial Genomics.* 2021;7(9):000636.
35. Zintgraff J, Gagetti P, Napoli D, Sanchez Eluchans N, Irazu L, Moscoloni M, et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates from pediatric population in Argentina for the period 2006–2019. Temporal progression of serotypes distribution and antibiotic resistance. *Vaccine.* 2022 Jan;40(3):459–70.
36. Brandileone MCC, Almeida SCG, Bokermann S, Minamisava R, Berezin EN, Harrison LH, et al. Dynamics of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* following PCV10 introduction in Brazil: Nationwide surveillance from 2007 to 2019. *Vaccine.* 2021 May 27;39(23):3207–15.
37. Jarovsky D, Berezin EN. Impact of PCV10 on pediatric pneumococcal disease burden in Brazil: time for new recommendations? *Jornal de Pediatria.* 2022 Dec;
38. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *The Lancet Infectious Diseases.* 2015 Mar 1;15(3):301–9.
39. Licciardi PV, Temple B, Dai VTT, Toan NT, Uyen D, Nguyen CD, et al. Immunogenicity of alternative ten-valent pneumococcal conjugate vaccine schedules in infants in Ho Chi Minh City, Vietnam: results from a single-blind, parallel-group, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2021 Oct;21(10):1415–28.
40. Adebajo TA, Pondo T, Yankey D, Hill HA, Gierke R, Apostol M, et al. Pneumococcal Conjugate Vaccine Breakthrough Infections: 2001–2016. *Pediatrics.* 2020 Mar;145(3):e20190836.
41. Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-

- PCV era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 May 9;12(5):e0177113.
42. Ohkusu M, Takeshita K, Takeuchi N, Ishiwada N. Increase in prevalence of *Streptococcus pneumoniae* serogroup 24 in children upon introducing 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. *Access Microbiol*. 2023 Mar 15;5(3):acmi000507.v3.
 43. Tin Tin Htar M, van Den Biggelaar AHJ, Sings H, Ferreira G, Moffatt M, Hall-Murray C, et al. The impact of routine childhood immunization with higher-valent pneumococcal conjugate vaccines on antimicrobial-resistant pneumococcal diseases and carriage: a systematic literature review. *Expert Review of Vaccines*. 2019 Oct 3;18(10):1069–89.
 44. Gamache. Bacterial Pneumonia Medication: Fluoroquinolones, Cephalosporins, Macrolides, Monobactams, Antibiotics, Lincosamide, Tetracyclines, Carbapenems, Oxazolidinones, Aminoglycosides, Penicillins, Amino, Penicillins, Extended-Spectrum, Penicillins, Natural, Sulfonamides, Glycopeptides, Pleuromutilin, Glucocorticoids, Vaccines [Internet]. 2020 [cited 2023 Aug 22]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/300157-medication?form=fpf&scode=msp&st=fpf&socialSite=google&icd=login_success_email_match_fpf
 45. Gonzales BE, Mercado EH, Pinedo-Bardales M, Hinostroza N, Campos F, Chaparro E, et al. Increase of Macrolide-Resistance in *Streptococcus pneumoniae* Strains After the Introduction of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Lima, Peru. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 May 9;12:866186.
 46. Almeida SCG, Lo SW, Hawkins PA, Gladstone RA, Cassiolato AP, Klugman KP, et al. Genomic surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in the period pre-PCV10 and post-PCV10 introduction in Brazil. *Microb Genom*. 2021 Oct;7(10):000635.
 47. Imöhl M, Reinert RR, van der Linden M. Antibiotic susceptibility rates of invasive pneumococci before and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccination in Germany. *International Journal of Medical Microbiology*. 2015 Oct 1;305(7):776–83.
 48. Hampton LM, Farley MM, Schaffner W, Thomas A, Reingold A, Harrison LH, et al. Prevention of Antibiotic-Nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* With Conjugate Vaccines. *The Journal of Infectious Diseases*. 2012 Feb 1;205(3):401–11.
 49. Janoir C, Lepoutre A, Gutmann L, Varon E. Insight Into Resistance Phenotypes of Emergent Non 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Type Pneumococci Isolated From Invasive Disease After 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in France. *Open Forum Infectious Diseases*. 2016 Jan 1;3(1):ofw020.

50. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Holtzman C, Harrison LH, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case-control study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016 May;4(5):399–406.
51. Potin M, Fica A, Wilhem J, Cerda J, Contreras L, Escobar C, et al. Statement of the Advisory Immunization Committee of the Chilean Society of Infectious Diseases on the emergence of serotype 19A pneumococcal infection and the use of pneumococcal conjugated vaccine in Chilean children. *Revista chilena de infectología*. 2016 Jun;33(3):304–6.
52. Isturiz R, Sings HL, Hilton B, Arguedas A, Reinert RR, Jodar L. Streptococcus pneumoniae serotype 19A: worldwide epidemiology. *Expert Review of Vaccines*. 2017 Oct 3;16(10):1007–27.
53. Corcoran M, Mereckiene J, Cotter S, Murchan S, Cunney R, Humphreys H. Invasive Streptococcus pneumoniae Infections and Vaccine Failures in Children in Ireland From the Postvaccine Era From 2007 to 2018. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Apr;39(4):339–44.
54. Goettler D, Streng A, Kemmling D, Schoen C, von Kries R, Rose MA, et al. Increase in Streptococcus pneumoniae serotype 3 associated parapneumonic pleural effusion/empyema after the introduction of PCV13 in Germany. *Vaccine*. 2020 Jan 16;38(3):570–7.
55. Hernández S, Moraga-Llop F, Díaz A, de Sevilla MF, Ciruela P, Muñoz-Almagro C, et al. Failures of 13-Valent Conjugated Pneumococcal Vaccine in Age-Appropriately Vaccinated Children 2–59 Months of Age, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jun;26(6):1147–55.
56. Clinical and Laboratory Standards Institute, (CLSI). (2019). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing M100 (29th ed, Vol. 39).

VIII. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Tabla 1: Características demográficas, clínicas y de laboratorio de pacientes pediátricos con neumonía neumocócica (N=128)⁺

Características	Total N = 128 n (%)	ENI-1 N = 48 n (%)	ENI-2 N = 30 n (%)	ENI-3 N = 50 n (%)
Sexo, masculino	66 (52,8)	28 (62,2)	16 (53,3)	22 (44,0)
Edad, años**				
Mediana (RIC)	1.5 (1-3)	1 (1-2)	2 (1-7)	2 (1-3)
Grupo etario**				
- Lactantes (<2 años)	67 (52,3)	37 (77,1)	13 (43,3)	17 (34,0)
- Pre-escolares (2-6 años)	48 (37,5)	10 (20,8)	7 (23,3)	31 (62,0)
- Escolares (≥ 6 años)	13 (10,2)	1 (2,1)	10 (33,3)	2 (4,0)
Comorbilidad	40 (50,0)	ND	16 (53,3)	24 (48,0)
- Malnutrición	16 (40,0)	ND	8 (50,0)	8 (33,3)
- Asma	7 (17,5)	ND	4 (25,0)	3 (12,5)
- Anemia	6 (15,0)	ND	1 (6,3)	5 (20,9)
- Otros ^a	11 (27,5)	ND	3 (18,8)	6 (25,0)
Estado de vacunación con PCV				
- Completa	27 (21,1)	0	2 (6,7)	25 (50,0)
- Incompleta	17 (13,3)	0	3 (10,0)	14 (28,0)
- Ninguna	76 (59,4)	48 (100,0)	22 (73,3)	6 (12,0)
Tipo de vacuna				
- PCV13	21 (16,4)	-	-	21 (42,0)
- PCV10	14 (10,9)	-	-	14 (28,0)
- PCV7	7 (5,5)	-	5 (16,7)	2 (4,0)
- Ninguna	76 (59,4)	48 (100,0)	22 (73,3)	6 (12,0)
Lugar de cultivo**				
- Sangre	92 (71,9)	41 (85,4)	25 (83,3)	26 (52,0)
- Líquido pleural	36 (28,1)	7 (14,6)	5 (16,7)	24 (48,0)
Patrón radiológico				
- Alveolar	49 (73,1)	ND	15 (57,7)	34 (82,9)

- Alveolo-intersticial	14 (20,9)	ND	10 (38,5)	4 (9,8)
- Intersticial	4 (6,0)	ND	1 (3,9)	3 (7,3)
Pruebas de laboratorio				
- Leucocitos	6000	ND	7200	6000
Mediana (RIC)	(3060 – 15000)		(3060 – 17200)	(3020 – 14500)
- Segmentados %	80	ND	76	80
Mediana (RIC)	(70 – 90)		(64,75 – 87,25)	(75 – 85)
Complicaciones[±]	50 (39,1)	7 (14,6)	7 (23,3)	36 (72,0) **
Letalidad	10 (8,6)	7 (16,3)	0	3 (6,7)

⁺ Algunas variables suman menos de 128 debido a valores perdidos.

[±]Complicaciones (ver en Tabla 2)

^aOtras comorbilidades menos frecuentes: síndrome obstructivo bronquial, cáncer, cardiopatía congénita, enfermedad respiratoria crónica, prematuridad, obesidad, VIH.

ND: No se recolectó el dato durante el estudio

** p<0,001

Tabla 2: Complicaciones de pacientes pediátricos con neumonía neumocócica (N = 43)^{+ ±}

Complicaciones	Total	ENI-2	ENI-3
	N = 43	N = 7	N = 36
	n (%)	n (%)	n (%)
Empiema	28 (65,1)	3 (42,9)	25 (69,4)
Sepsis	19 (44,2)	2 (28,6)	17 (47,2)
Insuficiencia respiratoria	19 (44,2)	2 (28,6)	17 (47,2)
Neumonía necrotizante	14 (32,6)	1 (14,3)	13 (36,1)
Efusión pleural	7 (16,3)	1 (14,3)	6 (16,7)

⁺Debido a que en el ENI-1 no se recolectó el dato de complicaciones, la comparación solo se hará entre el ENI-2 y el ENI-3.

[±]Un paciente puede tener más de una complicación por lo que los porcentajes no suman exactamente 100%. Las presentaciones más frecuentes fueron 6 pacientes con empiema, neumonía necrotizante, insuficiencia respiratoria por requerimiento de ventilación mecánica y 4 pacientes con empiema e insuficiencia respiratoria por requerimiento de ventilación mecánica .

Tabla 3: Distribución de serotipos presentes en las vacunas conjugadas en pacientes con neumonía neumocócica (N = 128)

	Total N = 128 n (%)	ENI-1 N = 48 n (%)	ENI-2 N = 30 n (%)	ENI-3 N = 50 n (%)
Serotipos⁺				
- 19A	42 (32,3)	4 (8,3)	4 (13,3)	34 (68,0)**
- 14	23 (18,0)	15 (31,3)	8 (26,7)	0**
- 6B	16 (12,5)	12 (25,0)	4 (13,3)	0*
- 24F	11 (8,6)	0	0	11 (22,0)**
- 5	6 (4,7)	4 (8,3)	2 (6,7)	0
- 23F	5 (4,0)	2 (4,2)	3 (10,0)	0
- 19F	4 (3,1)	1 (2,1)	3 (10,0)	0
- 6A	3 (2,3)	2 (4,2)	0	1 (2,0)
- 3	2 (1,6)	1 (2,1)	1 (3,3)	0
- 23A	3 (1,6)	0	1 (3,3)	1 (2,0)
- 1	1 (0,8)	0	1 (3,3)	0
- 4	1 (0,8)	1 (2,1)	0	0
- 9V	1 (0,8)	0	1 (3,3)	0
- 7F	0	0	0	0
Serotipos no vacunales	24 (18,8)	6 (12,5)	3 (10,0)	15 (30,0)
Vacuna conjugada				
PCV7	50 (39,0)	31/48 (64,5)	19/30 (63,3)	0**
PCV10	57 (44,6)	35/48 (72,9)	22/30 (73,3)	0**
PCV13	104 (81,2)	42/48 (87,5)	27/30 (90,0)	35/50 (70,0)*
PCV15	104 (81,2)	42/48 (87,5)	27/30 (90,0)	35/50 (70,0)*
PCV20	106 (82,9)	43/48 (89,6)	28/30 (93,3)	35/50 (70,0)*

⁺Ordenados por frecuencia del total de serotipos vacunales presentes en la PCV13+24F.

PCV7: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F.

PCV10: PCV7 + 1, 5, 7F.

PCV13: PCV10 + 3, 6A, 19A.

PCV15: PCV13 + 22F, 33F

PCV20: PCV15 + 8, 10A, 11A, 12F, 15B.

**p<0,001; *p<0,05

Tabla 4. Resistencia antibiótica de *S. pneumoniae* aislados de pacientes pediátricos con diagnóstico de neumonía[†]

Antibiótico	ENI-1			ENI-2			ENI-3		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Penicilina [‡]	45 (93,8)	1 (2,1)	2 (4,2)	28 (93,0)	0	0	40 (80,0)	7 (14,0)	3 (6,0)*
Ceftriaxona [‡]	48 (100,0)	0	0	27 (90,0)	1 (3,3)	0	43 (86,0)	6 (12,0)	1 (2,0)*
Azitromicina ^{**}	35 (72,9)	0	13 (27,1)	16 (53,0)	0	12 (40,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	46 (92,0)**
Clindamicina ^{**}	39 (81,3)	0	9 (18,8)	24 (80,0)	1 (3,3)	5 (16,7)	8 (16,0)	0	42 (84,0)**
Tetraciclina ^{**}	34 (70,8)	0	14 (29,2)	21 (70,0)	0	9 (30,0)	5 (10,0)	3 (6,0)	42 (84,0)**
TMP-SMX	10 (20,8)	4 (8,3)	34 (70,8)	10 (33,0)	0	20 (66,7)	7 (14,0)	1 (2,0)	42 (84,0)
Cloranfenicol	41 (85,4)	0	7 (14,6)	25 (83,0)	0	3 (10,0)	37 (74,0)	0	13 (26,0)
Vancomicina	48 (100,0)	0	0	30 (100,0)	0	0	50 (100,0)	0	0
Rifampicina	48 (100,0)	0	0	30 (100,0)	0	0	50 (100,0)	0	0
Levofloxacino	ND	ND	ND	30 (100,0)	0	0	50 (100,0)	0	0
Linezolid	ND	ND	ND	ND	ND	ND	50 (100,0)	0	0

Susceptibilidad a penicilina, ceftriaxona, azitromicina y cloranfenicol determinada por el método de concentración mínima inhibitoria y a clindamicina solo durante el ENI-3.

Susceptibilidad a clindamicina, TMP/SMX, tetraciclina, levofloxacina, vancomicina, rifampicina y linezolid determinada por el método Kirby-Bauer.

ND: no se recolectó el dato.

[†]Ordenado en base a frecuencia en el periodo ENI-3.

[‡]Comprende puntos de corte de no meningitis para penicilina (MIC \geq 8) y para ceftriaxona (MIC \geq 4)

^{**}p<0,001

*p<0,05

Tabla 5. Resistencia antibiótica de los serotipos 19A y 24F post introducción de la PCV13*

	Resistencia	
	Serotipo 19A	Serotipo 24F
	N = 34 n (%)	N = 11 n (%)
Azitromicina	32 (94,1)	11 (100,0)
TMP-SMX	32 (94,1)	8 (72,7%)
Tetraciclina	30 (88,2)	10 (91,0)
Clindamicina	29 (85,3)	11 (100,0)
Cloranfenicol	10 (29,4)	3 (27,0)
Penicilina	3 (8,8)	0
Ceftriaxona	1 (2,9)	0

*Ordenado según frecuencia de resistencia del serotipo 19A

Tabla 6. Neumonía complicada y letalidad según edad, serotipo y resistencia

	N=128		N=128		N=128	
	COMPLICADA	NO COMPLICADA	EMPIEMA	NO EMPIEMA	LETALIDAD	NO LETALIDAD
	N=50	N = 78	N=28	N = 100	N=10	N = 118
Grupo etario						
≤ 2 años	20 (40,0)*	47 (60,3)	10 (35,7)*	57 (57,0)	5 (50,0)	62 (52,5)
3-5 años	28 (56,0)*	20 (25,6)	17 (60,7)*	31 (31,0)	5 (50,0)	43 (36,4)
≥6 años	2 (4,0)	11 (14,1)	1 (3,6)	12 (12,0)	0	13 (11,0)
Serotipos⁺						
19A	30 (60,0)**	12 (15,4)	21 (75,0)**	21 (21,0)	3 (30,0)	39 (33,1)
14	3 (6,0)	20 (25,6)	1 (3,6)	22 (22,0)	2 (20,0)	21 (17,8)
6B	5 (10,0)	11 (14,1)	1 (3,6)	15 (15,0)	1 (10,0)	15 (12,7)
24F	6 (12,0)	5 (6,4)	4 (14,3)	7 (7,0)	0	11 (9,3)
Resistencia [±]						
Penicilina	8 (16,0)	5 (6,4)	6 (21,4)*	7 (7,0)	2 (20,0)	11 (9,3)
Ceftriaxona	5 (10,0)	3 (3,8)	4 (14,3)*	4 (4,0)	1 (10,0)	7 (5,9)

⁺Serotipos más frecuentes

[±] Resistencia antibiótica que considera los Intermedios y Resistentes para cada punto de corte de no meningitis (penicilina MIC ≥ 4 y para ceftriaxona MIC ≥ 2)

** p<0,001

* p<0,05

ANEXO 1. Definición operacional de variables*

VARIABLES	DEFINICIÓN	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Sexo	Condición orgánica que diferencia a los hombres de las mujeres	Femenino, masculino	Cualitativa nominal dicotómica
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo	Dato expresado en meses, años	Cuantitativa discreta
Comorbilidades	Presencia de comorbilidades en el paciente (asma, desnutrición, diabetes, etc)	Sí, no	Cualitativa dicotómica
Estatus de vacunación	Condición de vacunación del individuo	Completa, incompleta, ninguna.	Cualitativa nominal
Tipo de vacuna	El tipo de PCV que recibió el paciente	PCV7, PCV10, PCV13, no dato	Cualitativa nominal
Lugar de obtención del cultivo	Sitio de donde se obtuvo el cultivo positivo a <i>S. pneumoniae</i>	Hemocultivo, líquido pleural, ambos	Cualitativa nominal
Leucocitos	Valor de leucocitos obtenidos en el hemograma al ingreso	Dato expresado en números	Cuantitativa discreta
Segmentados	Valor numérico de segmentados obtenidos en el hemograma de ingreso	Dato expresado en números	Cuantitativa discreta
Patrón radiológico	Tipo de infiltrado en la radiografía de tórax	Alveolar, intersticial, alveolar-intersticial	Cualitativa nominal
Localización	Localización del compromiso de la neumonía en la radiografía de tórax	Derecha, izquierda, bilateral	Cualitativa nominal
Efusión pleural	Presencia de líquido en el espacio pleural	Sí, no	Cualitativa dicotómica

Empiema	Colección de pus en la cavidad pleural, positivo a gram o cultivo del líquido pleural.	Sí, no	Cualitativa dicotómica
Neumonía necrotizante	Signos radiológicos de necrosis en el pulmón	Sí, no	Cualitativa dicotómica
Sepsis	Presentación de signos y síntomas de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)	Sí, no	Cualitativa dicotómica
Insuficiencia respiratoria	Necesidad de uso de ventilación mecánica como soporte respiratorio	Sí, no	Cualitativa dicotómica
Letalidad	Muerte del individuo	Sí, no	Cualitativa dicotómica
Resistencia antibiótica (Anexo 2)	<p>Muestra de <i>S. pneumoniae</i> que presenta resistencia antibiótica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Penicilina por MIC - Ceftriaxona por MIC - Eritromicina o azitromicina por MIC - Clindamicina por MIC - Tetraciclina por MIC - Oxacilina por disco - Cloranfenicol por MIC - Vancomicina por disco - Rifampicina por disco - TMP-SMX por MIC - Levofloxacino por disco - Linezolid por disco - Cloranfenicol por MIC 	R, I, S por cada antibiótico	Cualitativa dicotómica
Serotipos	Serotipos identificados por WGS**	6A, 19A, etc.	Cualitativa nominal

*La forma de registro se obtuvo a partir de datos tomados de los estudios ENI1, ENI2 y ENI3.

**WGS (Whole Genome Sequencing) o secuenciamiento de todo el genoma

ANEXO 2. Categorías y puntos de corte por MIC y por disco para *S. pneumoniae* según el CLSI 2019 (56).

	Categorías y puntos de corte de MIC (mg/L)			Categorías y puntos de corte según disco (mm)		
	S	I	R	S	I	R
Penicilina (no-MEC)	≤ 2	4	≥ 8	-	-	-
Ceftriaxona (no-MEC)	≤ 1	2	≥ 4	-	-	-
Azitromicina	≤ 0.5	1	≥ 2	≥ 18	14-17	≤ 13
Eritromicina	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≥ 21	16-20	≤ 15
Clindamicina	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≥ 19	16-18	≤ 15
Tetraciclina	≤ 1	2	≥ 4	≥ 28	25-27	≤ 24
Oxacilina	-	-	-	≥ 20	-	-
Cloranfenicol	≤ 4	-	≥ 8	≥ 21	-	≤ 20
Vancomicina	≤ 1	-	-	≥ 17	-	-
Rifampicina	≤ 1	2	≥ 4	≥ 19	17-18	≤ 16
TMP-SMX	≤ 0.5/9.5	1/19-2/38	≥ 4/76	≥ 19	16-18	≤ 15
Levofloxacino	≤ 2	4	≥ 8	≥ 17	14-16	≤ 13
Linezolid	≤ 2	-	-	≥ 21	-	-

*No-MEC, no meningitis