

Consenso de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP) sobre el impacto de la vacunación en la disminución de la carga de enfermedad neumocócica en México, 2018

Federico Javier Ortiz-Ibarra,* Antonio Luévanos-Velázquez,** Napoleón González Saldaña,***
Jesús Reyna-Figueroa,+ Enrique Chacón Cruz,++ Gabriela Echaniz Avilez,+++ José Ecil Santos,‡
Leopoldo García Velasco,‡‡ César Misael Gómez Altamirano,‡‡‡ Marte Hernández Porras,§
Norma Angélica Matías Juan,§§ Miguel Ángel Nakamura López,§§§ Francisco Javier Otero Mendoza,||
Patricia Saltigeral Simental,||| Fortino Solórzano Santos,||| Pablo Daniel Treviño Valdez,¶
Jorge Alejandro Vázquez Narváez,¶¶ Luis Xóchihua Díaz,¶¶¶ María L Ávila-Agüero****

* Consejero Académico, Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, AMIP.

** Presidente de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, AMIP.

*** Consejero Académico, Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, AMIP. Jefe del Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría.

+ Jefe del Departamento de Investigación y Enseñanza, Hospital de Alta Especialidad de PEMEX Sur.

++ Pediatra Infectólogo, Vacunólogo. Hospital General de Tijuana y Universidad Autónoma de Baja California.

+++ Jefa del Departamento de Evaluación de Vacunas, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos.

† Pediatra Infectólogo, adscrito a Infectología Pediátrica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.

‡‡ Jefe del Área de Enfermedades Inmunoprevenibles. Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS.

‡‡‡ Infectólogo Pediatra, Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, Secretaría de Salud.

§ Infectólogo Pediatra, responsable del Área de Terapia de Infectología, Médico adscrito al Departamento de Infectología, Consejero Académico, Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, AMIP.

§§ Jefa del Departamento de Pediatría, Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional «La Raza», IMSS.

§§§ Jefe del Departamento de Enfermedades Prevenibles por Vacunación en la Subdirección de Prevención y Protección a la Salud, ISSSTE.

|| Pediatra-Infectólogo, adscrito al Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría.

||| Responsable del Área de Infectología Neonatal, Médica adscrita al Departamento de Infectología, Diplomada en Administración de Hospitales, UNAM.

||| Investigador. Hospital Infantil de México «Federico Gómez», Secretaría de Salud.

¶ Pediatra Infectólogo, Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad, Monterrey, Nuevo León.

¶¶ Jefe de Lactantes e Infectología, Hospital Infantil de Morelia «Eva Sámano de López Mateos» y Jefe de Investigación y UVEH, Hospital Ángeles de Morelia.

¶¶¶ Subdirector de Medicina, Instituto Nacional de Pediatría. Encargado de la Clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Pediatría.

Vicepresidente de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica.

**** Jefa del Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños. Profesora de la Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.

RESUMEN

Las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*, están consideradas dentro de las principales causas de morbimortalidad en niños menores de dos años, adultos mayores de 65 años y huéspedes inmunocomprometidos. El objetivo del presente consenso es analizar y discutir el impacto de la vacunación sobre la carga de la enfermedad neumocócica en México y América Latina. **Métodos.** Mediante el modelo de consenso académico, analizamos y discutimos la bibliografía científica disponible de los tópicos considerados controversiales. Seguimos la recomendación de la guía «Lineamientos para la

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rliip>

Consensus of the Mexican Association of Pediatric Infectious Diseases (AMIP) on the impact of vaccination in reducing the burden of pneumococcal disease in Mexico, 2018

ABSTRACT

Infections caused by *Streptococcus pneumoniae* are considered among the main causes of morbidity and mortality in children under two years of age, adults over 65 years of age and immunocompromised hosts. The objective of this consensus, is to analyze and discuss the vaccination impact on the burden of pneumococcal diseases in Mexico and Latin America. **Methods:** Through an academic consensus model, the available scientific literature of the topics considered controversial were analyzed and discussed. The recommendation of the "Guidelines for the elaboration of consensus" guide; as well as the recommendations and useful criteria for the critical reading of the selected articles of

elaboración de consensos» y las recomendaciones y criterios útiles para la lectura crítica de los artículos seleccionados de la iniciativa europea AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*). Integramos equipos mixtos y representativos en los que participaron pediatras, infectólogos y microbiólogos, realizaron una búsqueda selectiva en la que se obtuvieron los estudios y manuscritos utilizados para esta revisión. La identificación de los artículos se llevó a cabo usando las palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, *conjugate pneumococcal vaccine*, *epidemiology*, *interchangeability*, *immunity and antimicrobial resistance*; se eligieron aquéllos que abarcaran el periodo de enero de 2013 a mayo de 2018. Se seleccionaron artículos publicados en inglés y español en los buscadores PubMed, Google Scholar, EMBASE y Cochrane. **Resultados:** Se planteó un total de nueve temas relevantes y controvertidos, a los que se les realizó un análisis y se establecieron recomendaciones bajo los resultados de la revisión crítica de los artículos seleccionados.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, vacuna conjugada de neumococo, vacunación.

the AGREE (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) European initiative were followed. Mixed and representative teams with the Pediatricians, Infectious Diseases specialists and microbiologists participation were integrated. A selective search of the studies and manuscripts used for this review was performed. The identification of the articles was carried out using the keywords: Streptococcus pneumoniae, conjugate pneumococcal vaccine, epidemiology, interchangeability, immunity and antimicrobial resistance; and those that covered the period of January 2013 to May 2018 were chosen. Articles published in English and Spanish on PubMed, Google Scholar, EMBASE and Cochrane search engines were selected. Results: A total of nine relevant and controversial issues were raised, to which an analysis was made, and recommendations were established under the results of the critical review of the selected articles.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, conjugate pneumococcal vaccine, vaccination.

INTRODUCCIÓN

Las revisiones críticas de la literatura, consensos académicos, actualizaciones y/o elaboración de guías de práctica clínica son tareas primordiales de las sociedades científicas y otros grupos profesionales de la salud, que se realizan con la finalidad de generar acuerdos académicos bien sustentados para la mejor toma de decisiones.

Las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), denominadas «enfermedades neumocócicas invasivas» (meningitis, bacteremias, neumonía bacterémica y empiema pleural) y «enfermedades neumocócicas no invasivas» (otitis, sinusitis y neumonía adquirida en la comunidad [NAC]) continúan siendo consideradas dentro de las principales causas de morbilidad en niños menores de dos años, adultos mayores de 65 años y huéspedes inmunocomprometidos.¹⁻³

S. pneumoniae es el patógeno identificado con mayor frecuencia en la neumonía adquirida en la comunidad, con tasas de mortalidad que siguen siendo altas, a pesar de ser una enfermedad prevenible por vacunación, lo que representa un reto a la salud pública de todo el mundo y, en especial, para América Latina.⁴

El presente consenso surge como parte de los compromisos de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP) de generar y difundir el conocimiento científico entre la comunidad pediátrica mexicana e iberoamericana, conjuntando el esfuerzo de sus agremiados con el de expertos de otras insti-

tuciones, con la finalidad de establecer respuestas y recomendaciones a interrogantes y controversias de actualidad en la infectología pediátrica.

Se analiza y discute el impacto de la vacunación sobre la carga de la enfermedad neumocócica en México y América Latina.

METODOLOGÍA

Se utilizó el modelo de consenso académico, que consistió en el análisis y discusión de la bibliografía científica disponible, que, en caso necesario, se complementó con la opinión de expertos de los tópicos considerados controversiales o cuya evidencia bibliográfica se consideró insuficiente.

Para el desarrollo del presente consenso se siguió la recomendación de la guía «Lineamientos para la elaboración de consensos»⁵ y las recomendaciones y criterios útiles para la lectura crítica de los artículos seleccionados de la iniciativa europea AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*).⁶

Para la conformación del grupo participante, se integraron equipos mixtos y representativos en los que participaron pediatras infectólogos miembros de la AMIP, microbiólogos y pediatras colaboradores o responsables de programas de vacunación de instituciones de salud del país (Secretaría de Salud, IMSS, ISSSTE, PEMEX), así como pediatras del sector privado con experiencia probada en vacunación infantil (*Figura 1*).

Inicialmente, los coordinadores de grupo realizaron una búsqueda selectiva en la que se obtuvieron los



Figura 1.

Grupo colaborativo. Consenso: Impacto de la vacunación en la disminución de la carga de enfermedad neumocócica en México, 2018. Ciudad de México, 19 de mayo de 2018.

estudios y manuscritos utilizados para esta revisión. La identificación de los artículos se llevó a cabo usando las palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, *conjugate pneumococcal vaccine*, *epidemiology*, *interchangeability*, *immunity and antimicrobial resistance*; se eligieron aquéllos que abarcaran el periodo de enero de 2013 a mayo de 2018. Se seleccionaron artículos publicados en inglés y español en los buscadores PubMed, Google Scholar, EMBASE y Cochrane. Se incluyeron artículos originales y revisiones relacionadas, así como consensos y documentos de opinión realizados por expertos en el tema; se hicieron búsquedas ascendentes usando algunas de las referencias de los artículos seleccionados, en especial, en el análisis de estudios de seguimiento a largo plazo.

Una vez identificada la bibliografía a revisar, se efectuó una primera reunión de tipo presencial, donde se definió el alcance de los temas a analizar. En esta misma reunión se establecieron las bases para la adopción y adaptación de recomendaciones de otros organismos o sociedades a incluir en las conclusiones del consenso. Se formaron tres mesas de trabajo.

La segunda fase se realizó a distancia entre los grupos participantes y los coordinadores del consenso. Terminada la fase de revisión crítica de la literatura, con los resultados y conclusiones obtenidas por cada grupo, los coordinadores del consenso redactaron el primer manuscrito, que posteriormente fue revisado por la totalidad del grupo.

La validación del manuscrito fue llevada a cabo por expertos externos, quienes efectuaron una revisión independiente; sus observaciones y recomendaciones formaron parte de la reformulación

necesaria y se integraron al documento final. Todas las conclusiones y recomendaciones se presentan con sus niveles de evidencia, grado de recomendación, así como su propuesta de aplicabilidad en la práctica clínica.^{7,8}

Los *cuadros I y II* nos muestran las escalas de la *Canadian Task Force on Preventive Health Care* (CTFPHC), elaboradas por la *Public Health Agency of Canada* (PHAC), para desarrollar guías de práctica clínica que respalden las acciones de salud preventiva y seleccionadas para la evaluación de los grados de recomendación para las recomendaciones emitidas y el nivel de evidencia que las soporta.⁷

En conjunto con el grupo de expertos participantes en la reunión presencial, se seleccionaron nueve aspectos relevantes para la integración crítica y sistemática de las recomendaciones basadas en esta revisión y sesiones de trabajo.

RESULTADOS DEL CONSENSO

Se plantearon un total de nueve temas relevantes, considerados controvertidos en relación con la enfermedad neumocócica y la vacunación (*Cuadro III*).

Estado actual de la epidemiología y comportamiento de la carga de la enfermedad por *Streptococcus pneumoniae* en América y México

La incidencia de enfermedad neumocócica invasiva es difícil de estimar debido a las diferencias existentes entre cada uno de los países y sus diversos estudios de

Cuadro I. Grados de recomendación para las intervenciones de prevención (CTFPHC).⁷

Grados de recomendación	Interpretación
A	Existe buena evidencia para recomendar la intervención clínica de prevención
B	Existe evidencia moderada para recomendar la intervención clínica de prevención
C	La evidencia disponible es contradictoria y no permite hacer recomendaciones a favor o en contra de la intervención clínica preventiva; sin embargo, otros factores podrían influenciar en la decisión
D	Existe evidencia moderada para no recomendar la intervención clínica de prevención
E	Existe buena evidencia para no recomendar la intervención clínica de prevención
I	Existe evidencia insuficiente (cualitativa y cuantitativamente) para hacer una recomendación; sin embargo, otros factores podrían influenciar en la decisión

Cuadro II. Niveles de evidencia e interpretación de los tipos de estudio para intervenciones de prevención (CTFPHC).⁷

Niveles de evidencia	Interpretación
I	La evidencia existente surge a partir de EC con asignación aleatoria
II-1	La evidencia existente surge a partir de EC sin asignación aleatoria
II-2	La evidencia existente surge a partir de estudios de cohortes y de casos y controles, idealmente realizados por más de un centro o grupo de investigación
II-3	La evidencia existente surge a partir de comparaciones en el tiempo o entre distintos centros con o sin la intervención; podrían incluirse resultados provenientes de estudios sin asignación aleatoria
III	La evidencia existente surge a partir de la opinión de expertos, basados en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

EC = Ensayo clínico.

Cuadro III. Temas.

Epidemiología actual de la carga de la enfermedad por *S. pneumoniae* en América y México
 Perfil de resistencia antimicrobiana de los serotipos de *S. pneumoniae* aislados en México y otros países de América Latina
 Importancia de la colonización nasofaríngea con serotipos de alto riesgo para el desarrollo de enfermedad invasora por *S. pneumoniae*
 Modificación de la incidencia de neumonía y neumonía complicada posteriormente a la introducción de la vacuna conjugada contra *S. pneumoniae* en México
 Modificación de la incidencia de meningitis por *S. pneumoniae* tras la introducción de la vacuna conjugada en México
 ¿Existe evidencia que soporte la existencia de protección cruzada para los serotipos 6A y 19A contenidos en la vacuna PCV13 con los serotipos 6B y 19F contenidos en la vacuna PCV10?
 ¿Existe evidencia que soporte la intercambiabilidad entre las vacunas PCV10 y PCV13 de neumococo? ¿Es recomendable esta conducta en México?
 Con base en el impacto de las vacunas PCV 10 y PCV13 a nivel mundial y los diversos esquemas utilizados (3 + 1,2 + 1,3 + 0), ¿existe evidencia para proponer cambios en el esquema de vacunación que mejoren el beneficio observado en población mexicana?
 Uso de la vacuna conjugada contra neumococo en niños con condiciones de inmunocompromiso o alto riesgo para enfermedad neumocócica invasiva

investigación. La tasa global de enfermedad neumocócica invasiva se estima en 15/100,000 personas.⁹ La incidencia en niños menores de cinco años en EUA y Europa es de ocho a 75 por 100,000 niños.¹⁰ En nuestro país, en 2016, la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva con base en el reporte de la DGEPI (Dirección General Adjunta de Epidemiología, de la Secretaría de Salud) fue de 0.035 por cada 100,000 habitantes.¹¹

Respecto a la incidencia de neumonía por neumococo, se estiman a nivel de América Latina entre 34 y 51 casos por 100,000 menores de cinco años.¹²

La incidencia de neumonías y bronconeumonías en México para el año 2017 fue estimada por la DGEPI en 773.80 por cada 100,000 habitantes menores de un año, y en niños de uno a cuatro años, 256.22 por cada 100,000 habitantes.¹¹

Aislamientos microbiológicos

Respecto a aislamientos microbiológicos en México, en 2016, el GIVEBPVac (Grupo interinstitucional para la vigilancia de enfermedades bacterianas prevenibles por vacunación) obtuvo 166 aislamientos de neumococo en todas las edades, mostrando predominio en niños menores de cinco años (39.8%). De esta población menor de cinco años, el 17.4% correspondió a enfermedad neumocócica invasiva y el 22.4% a enfermedades no invasivas.¹³

Según el reporte de la red SIREVA, en México, de 2008 a 2017, se identificaron 1,276 casos de enfermedades causadas por *S. pneumoniae*. El 63.9% fueron neumonías comunitarias en menores de cinco años.¹⁴

Con base en los informes del GIVEBPVac, en el conjunto de hospitales colaboradores, la *figura 2* muestra la distribución actual de enfermedades causadas por *S. pneumoniae* en menores de 14 años.

S. pneumoniae es, además, responsable del 80% de los casos de bacteremia oculta en menores de 23 meses; de igual manera, continúa siendo el agente etiológico número uno identificado en meningitis comunitaria, hasta en un 85% de los casos.¹⁵

La incidencia en América Latina de meningitis neumocócica es de 18 por 100,000 en menores de un año y de 12 por 100,000 menores de cinco años.¹²

Respecto a los casos de otitis media aguda (OMA) por *S. pneumoniae*, en México existe información reportada en la DGEPI; sin embargo, consideramos que el subregistro es una limitación debido a que no es notificada la totalidad de los casos. Otra limitante es que no se realizan timpanocentesis de manera rutinaria para la búsqueda de aislamiento microbiológico. La incidencia de OMA en 2016 fue de 725.19 por cada 100,000 habitantes menores de un año y

de 914.79 por cada 100,000 habitantes de entre uno y cuatro años.¹¹

Mortalidad

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que ocurren 476,000 muertes por infecciones neumocócicas en menores de cinco años.⁴ La Organización Panamericana de la Salud (OPS) calcula que el *Streptococcus pneumoniae* causa 20,200 muertes anuales; de ellas, 16,960 son asociadas a cuadros de neumonía y 3,220 por meningitis. En México, las políticas e intervenciones realizadas en el Sector Salud, en particular, la introducción de nuevas vacunas contra neumococo, han coadyuvado a la disminución de la mortalidad infantil. La mortalidad en México por infecciones de vías respiratorias agudas en menores de cinco años al 2015 fue de 1,541 (tasa de 1.3 por 100,000 habitantes).¹¹ Sin embargo, esta estadística es generalizada, sin diferenciar neumonías por agente etiológico específico; por lo tanto, no se conoce actualmente la mortalidad por neumococo en México.

Perfil de resistencia antibiótica de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en México y otros países de América

El principal serotipo que ha evidenciado a nivel mundial un incremento en la prevalencia y elevado nivel de resistencia antibiótica es el serotipo 19A.^{2,16-19} Este serotipo aumentó en frecuencia a raíz de la distribución globalizada de la vacuna PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) en países desarrollados. A partir de estas evidencias, se han realizado estrategias de cambio en vacunación para la reducción de las enfermedades neumocócicas producidas por serotipos no incluidos en la vacuna PCV7 (como 3, 6A y 19A) a la vacuna PCV13 (PCV7 + 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A).

De acuerdo con el reporte de ALAPE (Asociación Latinoamericana de Pediatría), el 95% de las cohortes de niños en América Latina están recibiendo vacunas neumocócicas conjugadas; 26 países emplean PCV13, incluido México, y siete países usan PCV10 (PCV7 + 1, 5, 7F) —entre los que podemos mencionar a Colombia, Paraguay, Perú y Brasil, en los cuales hoy día existe un incremento significativo del serotipo 19A—. ²⁰ En años recientes, con base en el crecimiento del número de casos de enfermedad invasiva por el serotipo 19A y las recomendaciones del Comité Consultivo de Inmunizaciones de la

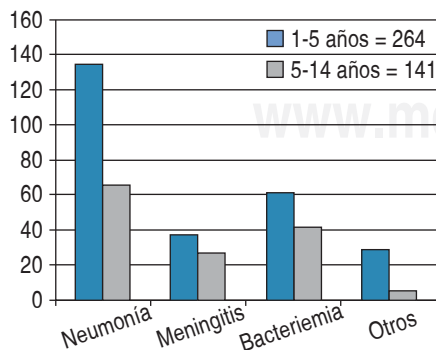


Figura 2. Enfermedades causadas por *S. pneumoniae* en hospitales miembros del GIVEBPVac en México por grupo de edad (2013-2016).¹⁴

Sociedad Chilena de Infectología, Chile cambió su esquema de vacunación a la vacuna PCV13²¹ (nivel de evidencia III).

En Brasil —otro de los países cuya política de inmunoprevención contra el *S. pneumoniae* es realizada con la vacuna PCV10—, un estudio de distribución de serotipos y evaluación de cinco años tras la introducción de esta vacuna encontró que, en una muestra de 4,723 casos, los serotipos con mayor prevalencia hallados en las formas meningéas son el 3 (9.8%), 6C (10%) y 19A (9.2%), presentando, además, en una muestra de 3,730 casos de enfermedades no meningéas, la recuperación e identificación de los principales serotipos, que fueron 19A (13.4%), 3 (10.6%), 12F (5.7%) y 6C (4.8%)²² (nivel de evidencia I).

En países como Canadá y Estados Unidos de Norteamérica, los principales serotipos responsables de enfermedad neumocócica invasiva reemergentes son el 19A, 12F, 3 y 35B.^{23,24}

En México, en los estudios realizados por Echaniz y colaboradores, en los cuales se analizó el comportamiento de los serotipos en las eras prevacunal y postvacunal del aislamiento de neumococos en sangre, líquido cefalorraquídeo y lavado broncoalveolar, principalmente,^{19,25} se observó en la era prevacunal (1993-2007) el predominio de los serotipos 6B, 14 y 23F (todos ellos incluidos en la vacuna PCV7). Este mismo reporte mostró que en la era postintroducción de la vacuna PCV7 (2008-2012) existió, al igual que en otros países de América Latina, una emergencia de serotipos como el 3, 6A, 19F y 19A, incluidos en la vacuna PCV13, elementos que fueron importantes para la decisión de salud pública del cambio de la vacuna PCV7 a PCV13 en nuestro país (*Cuadro IV*)^{19,25} (nivel de evidencia II-2).

En los trabajos realizados en la ciudad fronteriza de Tijuana, BC, México, por Chacón y colaboradores como parte de un programa de vigilancia activa, se observó que el serotipo 19A fue el principalmente asociado a meningitis, con una mayor tasa de mortalidad; de igual forma, el serotipo 3 encontrado se asoció con mayor frecuencia a empiemas pleurales^{26,27} (nivel de evidencia II-2).

Para 2016, según el reporte del GIVEBPVAc en México, el neumococo serotipo 19A continuaba siendo el principal en aislamientos de secreción bronquial. De un total de 166 muestras recolectadas de población pediátrica, en un 19.27% se identificó al serotipo 19A. Además, se mostró un repunte de los serotipos 23B y 15A, ambos no incluidos en la vacuna PCV13.¹⁴

Resistencia antibiótica del *Streptococcus pneumoniae*

La resistencia antibiótica depende de diversos factores y puede variar por el área geográfica y el buen control o abuso de antibióticos. Un ejemplo de esto se observa en Canadá, donde el estudio de vigilancia CANWARD reportó la presencia de neumococos resistentes sólo en el 2.8% de la muestra estudiada (n = 2129), encontrando que los serotipos 19A y 19F tenían el mayor nivel de resistencia a penicilina, clindamicina, claritromicina y trimetoprima/sulfametoxazol²⁸ (nivel de evidencia II-2).

En EUA, se documentó un fuerte incremento en la susceptibilidad a penicilina posteriormente a la introducción de PCV7.²⁹ Con la entrada de la vacuna PCV13, las tasas anuales en EUA han disminuido respecto a las cepas no susceptibles a antibióticos, logrando un decremento de 2009-2013 a macrólidos de 8.8 a 3.3 por 100,000 niños menores de cinco años, a cefalosporinas

Cuadro IV. Porcentajes de distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en México de 2008 a 2016 en niños menores de cinco años.¹⁹

<i>S. pneumoniae</i>	2008 n = 71	2009 n = 105	2010 n = 134	2011 n = 118	2012 n = 105	2013 n = 77	2014 n = 71	2015 n = 50	2016 n = 66
1	1.4	0	2.2	0.9	2.9	0.7	0	0	0
3	1.4	3.8	2.2	3.4	3.8	0.7	1.4	0.5	1.9
5	0	2.8	0	0.9	0	0	0.7	0	0
6A	5.6	7.6	6.7	4.4	1.9	1.5	2.8	0.5	1.3
7F	2.8	0.9	0.7	0.9	1.9	0.7	0	0	0
19A	7	12.3	29.1	33.1	39	19.2	14.9	8	13.8

Modificado de: Echaniz et al.

de 5.9 a 1.1 por 100,000 niños menores de cinco años y a penicilina de 5.2 a 0.9 por 100,000 niños menores de cinco años³⁰ (nivel de evidencia II-2).

El panorama en México es considerado de alto riesgo debido al elevado porcentaje de resistencia antibiótica que muestran los estudios clínicos. El neumococo serotipo 19A es el que tiene mayor prevalencia en México y presenta en la actualidad incremento en la resistencia a antibióticos de primera línea.

En nuestro país, Echaniz y colaboradores reportaron el comportamiento de la susceptibilidad antibiótica del serotipo 19A, aislado de enfermedades invasivas, comparando las eras pre- y postvacunal con PCV7, donde se observó un incremento en la CMI (Concentración Mínima Inhibitoria) en el periodo postvacunal, principalmente a penicilina y trimetoprima/sulfametoxazol. La susceptibilidad del neumococo serotipo 19A a penicilina con CMI < 2 disminuyó de 85.3 a 37.3% después de la introducción de PCV7. De manera similar, se observó un decremento a la susceptibilidad para eritromicina y cefotaxima; no se reportaron incrementos en la resistencia a vancomicina.¹⁹ El *cuadro V* nos muestra parte de este comportamiento (nivel de evidencia II-2).

La resistencia antibiótica de neumococo en México sigue siendo un problema difícil de abordar, debido a la presión bacteriana que emerge por ciclos repetidos de antibióticos (empleados, sobre todo, en la etapa pediátrica) y el impacto sobre las cepas colonizadoras

de nasofaringe. Con el advenimiento de nuevas técnicas para la identificación de complejos clonales en neumococo, se ha podido demostrar la asociación del complejo clonal expresado por el serotipo en el aumento de la resistencia a betalactámicos, en particular, en EUA y México, donde el complejo clonal ST 320 es el más frecuente. En Canadá, la multidrogorresistencia de serotipos no vacunales se asocia a los complejos ST 63, ST 433, ST 558 Y ST 377.²⁸

Recomendación del consenso

Se debe mantener e incrementar en México la vigilancia estrecha del comportamiento epidemiológico de los principales serotipos involucrados en la enfermedad neumocócica, con énfasis particular en el serotipo 19A y sus clones de resistencia, así como en los serotipos emergentes o de remplazo (grado de recomendación A).

Importancia de la colonización nasofaríngea en el riesgo de diseminación y/o permanencia de los serotipos de alto riesgo para el desarrollo de enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*

La infección por neumococo está precedida por un periodo de colonización nasofaríngea con duración variable. El llamado «estado de portador» es importante para fines clínicos, terapéuticos, epidemiológicos y de salud preventiva. Diversos factores, incluyendo la vacunación, han hecho de la colonización nasofaríngea por neumococo un proceso dinámico en cuanto a prevalencia de serotipos.

La colonización por *S. pneumoniae* es dinámica y fluctuante. Este forma parte del microbioma en la faringe y nasofaringe de sujetos sanos. La frecuencia de portadores se ha reportado en forma muy variable, con intervalos entre el 5 y 85%.

La colonización inicia en la etapa de lactante y la proporción de portadores disminuye en forma inversamente proporcional a la edad. Esta colonización nasofaríngea juega un papel importante en la patogenia de la enfermedad.

Dentro de los estudios realizados en México, Limón y colaboradores mostraron los resultados observados en la búsqueda de colonización nasofaríngea en niños usuarios de cuatro guarderías al servicio de los trabajadores de Petróleos Mexicanos (PEMEX). Incluyeron un total de 498 niños; en 176 (35.3%) de ellos se aisló *S. pneumoniae*, con una variación de acuerdo con el grupo de edad de 0.4 a 8%. Los serotipos más frecuentes fueron el 6B (26.7%) y el

Cuadro V. Neumococo 19A en la era pre- y postvacunal de PCV7 en México. Susceptibilidad antibiótica.¹⁹

CMI (µg/mL)	2000-2008		2009-2012	
	n	%	n	%
Penicilina				
< 2 (S)	64	85.3	56	37.3
4 (I)	7	9.3	34	22.7
> 8 (R)	4	5.3	60	40.0
Cefotaxima				
< 1 (S)	62	82.7	51	34.0
2 (I)	7	9.3	57	38.0
> 4 (R)	6	8.0	42	28.0
Vancomicina				
< 1 (S)	75	100	150	100
Eritromicina				
< 0.25 (S)	54	72.0	42	28.0
0.5 (I)	1	1.3	3	2.0
> 1 (R)	20	26.7	105	70.0

Modificado de: Echaniz y colaboradores.

19A (10.7%). En el grupo de niños no vacunados, *S. pneumoniae* se aisló en un 78.4%; la no aplicación de vacuna o el uso de una sola dosis tuvo un RR de 13.6 (IC 95% 3.3-51, $p < 0.05$), así como la edad mayor a un año presentó un RR de 7.3 (IC 95% 1.6-45; $p < 0.5$); ambos factores mostraron un riesgo altamente significativo.³¹ [nivel de evidencia II-2]

En la etapa prevacunal, Solórzano y su grupo reportaron un 21.4% de niños menores de cinco años colonizados a nivel nasofaríngeo por este patógeno, con un predominio de los serotipos incluidos en la vacuna heptavalente. En esa época, la resistencia a penicilina se consideró baja, con una elevada resistencia a eritromicina y TMP/SMX.^{32,33}

En México, se incluyó dentro del programa nacional de vacunación la vacuna conjugada 7 valente (PCV7) en el año 2007. Dos años después de su introducción oficial, Espinosa de los Monteros y sus colegas reportaron frecuencias de colonización en menores de un año encontradas en el periodo prevacunal, observando una colonización de 35 y 39%, que disminuyó después de concluir el esquema de vacunación y, dependiendo del número de dosis de vacunas recibidas, esquemas 3 + 1 o 2 + 1 al 26 y 21%, respectivamente. Este estudio encontró una tendencia a la disminución de colonización de serotipos incluidos en la vacuna, así como incremento de hasta tres veces el valor inicial para los serotipos no incluidos en esta inmunización.³⁴ [Nivel de evidencia II-2]

La era postvacunal trajo consigo un fenómeno de reemplazo en los portadores de serotipos vacunales de *Streptococcus pneumoniae* por serotipos no vacunales. Esto ocasionó una transición etiológica caracterizada por aumento en la colonización nasofaríngea de neumococos no vacunales, que condujo a casos de enfermedad invasiva. En respuesta a este fenómeno, se incluyeron los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F, 9B, y 19A a la vacuna conjugada 13 valente (PCV13). Tras su introducción, se ha logrado reducir el impacto de serotipos altamente virulentos.

Recomendación del consenso

Al igual que lo observado en los sistemas de vigilancia de colonización a nivel mundial, se documenta una disminución dramática en los casos de enfermedad invasora por los serotipos incluidos en la vacuna, así como en los porcentajes de colonización nasofaríngea,^{35,36} especialmente en los pacientes que reciben la cuarta dosis dentro del esquema 3 + 1 (grado de recomendación A).

Sin embargo, hasta el momento del consenso, no existen nuevas evidencias en nuestro país respecto al estado de colonización nasofaríngea después de haberse continuado el esquema de inmunización nacional con PCV13, por lo que se recomienda como necesario realizar los esfuerzos correspondientes para obtener esta información (grado de recomendación I).

¿Existe evidencia nacional que muestre modificación de la incidencia de neumonía y neumonía complicada tras la introducción de la vacuna conjugada contra *S. pneumoniae* en México?

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se considera una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Es la cuarta causa de muerte en menores de un año, la tercera causa en niños de uno a cuatro años y la séptima causa en niños de cinco a 14 años.

En 2016, se registraron 39,546 casos de neumonía en menores de cinco años, en contraste con el periodo prevacunal (antes del 2007), en el que se registraron 70,837 casos. Existe evidencia internacional que muestra que, posteriormente a la introducción de la vacuna conjugada, existe una disminución significativa en los casos de neumonía comunitaria.

Recomendación del consenso

La evidencia internacional es clara y contundente en demostrar que, tras la introducción de la vacuna conjugada, existe una disminución significativa en los casos de neumonía comunitaria^{37,38} (grado de recomendación A).

En México, la evidencia para definir este impacto es reducida aún, por lo que se requiere mejorar la vigilancia epidemiológica y la búsqueda del diagnóstico etiológico en este rubro (grado de recomendación I).

¿Existe evidencia nacional en la modificación de la incidencia de meningitis por *S. pneumoniae* posteriormente a la introducción de la vacuna conjugada en México?

En el año 2012, Castañeda y colaboradores publicaron un metaanálisis en el que se determinó la distribución del serotipo 19A, la carga de la enfermedad neumocócica y la resistencia a antibióticos en la región de las Américas en niños menores de seis años. Los datos de este estudio reportaron 19,733 cepas de *S. pneumoniae* invasoras, de las cuales un 3.8% correspondió al serotipo 19A. Los aislamientos

de Spn19A fueron responsables del 4.4% en niños hospitalizados con enfermedad neumocócica invasiva (ENI). El 53.7% de Spn19A fue resistente a la penicilina en casos de meningitis y sólo el 14% en los casos de no meningitis.¹⁶

En México, dentro de los pocos estudios que han mostrado resultados sobre el impacto de la introducción de la vacuna de PCV13, Chacón y su grupo, en un hospital de la frontera norte, en la ciudad de Tijuana, mostraron una disminución del 63.5% en la prevalencia de hospitalizaciones por meningitis y de 90% en la incidencia por serotipos incluidos en la vacuna PCV13²⁷ (nivel de evidencia II-2).

Recomendación del consenso

Hasta el momento, existe poca evidencia reportada en la literatura nacional que nos permita analizar el impacto en general de la vacuna PCV13 en meningitis bacteriana en nuestro país. Por lo tanto, este consenso recomienda continuar el desarrollo de vigilancia e investigación en este rubro (grado de recomendación C).

¿Existe evidencia que soporte la existencia o no de protección cruzada para los serotipos 6A y 19A, incluidos en la vacuna PCV13, con los serotipos 6B y 19F, contenidos en la vacuna PCV10?

Existe controversia sobre el efecto de la protección cruzada de la vacuna PCV10 contra los serotipos 6A y 19A incluidos en la vacuna PCV13. La decisión de dilucidar bajo la mejor evidencia esta controversia está en mayor relación con el serotipo 19A, ya que éste circula en la mayor parte del mundo¹⁶⁻¹⁹ y requiere una vigilancia estricta, en especial por la presentación de clonas muy agresivas involucradas en enfermedad invasiva, tanto en meningitis como en bacteremias, con una mayor resistencia a diversos antibióticos.

La protección cruzada entre los serotipos 6B y 6A ya había sido propuesta desde los estudios iniciales con la introducción de la vacuna PCV7,³⁹ pero estos mismos trabajos no habían observado ningún efecto de respuesta cruzada entre los serotipos 19F y 19A.

Desde el punto de vista funcional, la investigación de Wijmenga-Monsuur, realizada en Holanda, comparando la protección de PCV10 versus PCV13 para los serotipos específicos 3, 6A y 19A, demostró que, con la vacuna PCV13 a un mes después del refuerzo, las mediciones de los niveles geométricos

medios de anticuerpos (GMC) IgG en los tres serotipos alcanzaron títulos > 0.35 µg/mL en el 100% de los casos, mientras que, con la vacuna PCV10, los títulos observados en este mismo modelo fueron de 55% para el serotipo 3 y de 76% para los serotipos 6A y 19A después de la aplicación del refuerzo⁴⁰ (nivel de evidencia II-1).

Este estudio utilizó el esquema de 3 + 1, encontrando que, en el grupo que recibió PCV10, tanto los títulos de actividad de opsonofagocitosis (OPA) específica como los niveles geométricos medios de anticuerpos (GMC) tuvieron un incremento de los serotipos 6A y 19A; sin embargo, éstos fueron más bajos que los del grupo de PCV13; concluyeron que se requiere investigación adicional para determinar la relevancia clínica de las diferencias entre las respuestas inducidas por PCV10 y PCV13 y su impacto en la protección a largo plazo⁴⁰ (nivel de evidencia II-1).

El trabajo de Rinta-Kokko, realizado en una cohorte de niños en Finlandia que fueron inmunizados con la vacuna PCV10 y seguidos por seis años, demostró que los niveles de enfermedad neumocócica invasiva disminuyeron en un promedio de 79%, existiendo evidencia de reducción de la enfermedad asociada al serotipo 6A; sin embargo, en relación con el serotipo 19A, la baja observada en forma inicial en los primeros tres años de este mismo estudio⁴¹ ya no sólo no tuvo significancia estadística, sino que, además, se observó un incremento en los casos de enfermedad invasiva debido al serotipo 19A. Este grupo concluyó que, si bien la protección cruzada del serotipo 6B contra el 6A es persistente, no hay evidencia de protección cruzada contra el serotipo 19A de la vacuna PCV10⁴² (nivel de evidencia II-2).

Pontus Naucler y colaboradores llevaron a cabo en Suecia uno de los pocos estudios de comparaciones directas de los efectos contra la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en poblaciones equivalentes, comparando la incidencia en los periodos prevacunación (2007-2009) versus postvacunación (2013-2016) en los 21 condados que usaron PCV10 o PCV13 (introducidas en 2009-2010). Se documentó un total de 16,992 casos de enfermedad invasiva; de éstos, se logró un total de 14,186 aislamientos de *S. pneumoniae* entre 2007 y 2016; 13,468 (94.9%) fueron tipificados y a 12,235 (86.2%) se les realizó susceptibilidad a antibióticos.⁴³ Las incidencias de la enfermedad neumocócica invasiva disminuyeron entre 2005 y 2016 en niños vacunados (en un 68.5%) y un 13.5% en la población total. En 2016, los serotipos no vacunales constituyeron el 72% de los casos de enfermedad invasiva neumocócica en los

ancianos. El serotipo 6A se redujo en los condados que usaron PCV10 y PCV13, mientras que el serotipo 19A aumentó en los condados que utilizaron PCV10. No hubo ningún efecto contra el serotipo 3.

Este estudio concluyó que se encontró protección cruzada entre los serotipos 6B y 6A, pero no entre 19F y 19A⁴³ (nivel de evidencia II-1).

El serotipo 6C aumentó en los condados donde se utilizó PCV10, pero no en los condados que usaron PCV13, lo que sugiere una protección cruzada entre 6C y el serotipo 6A, incluido en la vacuna PCV13,⁴³ interacción que ya ha sido reportada por otros autores.³⁹

En nuestro continente, los resultados en el análisis de los ministerios de salud de los países que llevan más tiempo con esquema con PVC10 (como Brasil, Colombia y Chile) han emitido una nota precautoria sobre la insuficiente protección cruzada de PVC10 con el serotipo 19A^{2,20,21} (grado de recomendación A).

Otro grupo de expertos en Costa Rica y Brasil concluyó alertar sobre la importancia de aumentar y mejorar la vigilancia del serotipo 19A en países de América Latina que ya han introducido PCV10 y PCV13 en sus programas de inmunización, mencionando que, con la evidencia disponible, PCV13 parece ofrecer una protección mejor y más larga que PCV10⁴⁴ (nivel de evidencia III).

Recomendación del consenso

Si bien el efecto global de la vacuna PCV10 para los serotipos que la componen es indiscutible, los estudios de vigilancia y seguimiento epidemiológico en los países que la han usado demuestran un aumento importante del serotipo 19A, así como de sus clonas de resistencia. Con base en la evidencia revisada, se concluye que no es demostrable que la vacuna PVC10 tenga una protección cruzada para el serotipo 19A, por lo que no se recomienda con este fin (grado de recomendación E).

El efecto de protección cruzada para el serotipo 6A existe, aunque no se sabe con certeza cuánto tiempo esta protección se mantenga con niveles óptimos (grado de recomendación D).

¿Existe evidencia que soporte la intercambiabilidad entre las vacunas PCV10 y PCV13 de neumococo y su recomendación para esta conducta en México?

La revisión de Ciapponi y colaboradores mostró principalmente que PCV10 y PCV13 tienen un perfil de

seguridad y respuesta inmunitaria similar a PCV7, tanto para la vacunación primaria como para la serie de refuerzo para serotipos específicos faltantes en la primera. Este metaanálisis reveló que tanto PCV10 como PCV13 resultaron ser más rentables que PCV7. El análisis de la cobertura de serotipos potenciales encontró que PCV13 en todo el mundo podría cubrir más casos de OMA y NAC que PCV10, mientras que PCV10 podría cubrir más casos de OMA y NAC que PCV7.

PCV13 demostró prevenir sobre todo las enfermedades invasivas que son más severas y costosas⁴⁵ (nivel de evidencia II-1).

En un estudio multicéntrico de fase 3, abierto, realizado por Urbancikova y colaboradores para evaluar la inmunogenicidad y seguridad de una dosis de refuerzo de PCV13, se incluyeron un total de 98 sujetos en la República Checa y 89 sujetos en Eslovaquia. En la República Checa, los niños de 12 a 15 meses recibieron un refuerzo de PCV13 después de un esquema de tres dosis con PCV10 o PCV13. En Eslovaquia, los niños de 11 a 12 meses de edad recibieron PCV13 luego de la administración de dos dosis de PCV10 o PCV13. El objetivo primario de estos estudios fue evaluar la no inferioridad de los títulos de OPA para el serotipo 19A en sujetos vacunados con PCV10 en comparación con aquellos en niños con esquema de PCV13 un mes después del refuerzo. Esta investigación mostró que un mes después de la dosis de refuerzo con la vacuna PCV13, las respuestas inmunes de IgG y OPA al serotipo 19A en sujetos vacunados con dos o tres dosis de PCV10 no fueron inferiores a las de aquellos vacunados con esquema exclusivo de PCV13. También se observaron respuestas inmunes no inferiores y persistentes a otros serotipos incluidos en la vacuna PCV13 en los previamente vacunados con PCV10. No se reportaron efectos en el perfil de seguridad en ambas poblaciones en estudio. Los autores sugieren que este esquema de intercambiabilidad es seguro e inmunogénico y que PCV13 puede usarse como un refuerzo en el contexto de programas mixtos⁴⁶ (nivel de evidencia II-1).

Recomendación del consenso

Este consenso se apega a la recomendación de la OPS que establece que los calendarios de vacunación se completen con el mismo tipo de vacuna con que se inició (grado de recomendación A).

Puesto que la vacuna PCV7 ya no está disponible en forma comercial, los modelos de intercambiabilidad aplican en caso de que una serie primaria iniciada con la vacuna PCV10 pudiera ser reforzada con una

dosis de PCV13, ya que esta última presenta mayores beneficios que la PCV10 en la prevención de OMA y NAC, así como en la enfermedad invasiva, por lo que la intercambiabilidad, si es necesaria, deberá ser realizada en este sentido ascendente: de PCV10 a PCV13 (grado de recomendación A).

La intercambiabilidad a la inversa, dos dosis de PCV13 y un refuerzo de PCV 10, no parece ofrecer evidencia de alguna ventaja clínica para soportarla (grado de recomendación C).

Con base en el impacto de las vacunas PCV 10 y PCV13 a nivel mundial y los diversos esquemas utilizados (3 + 1, 2 + 1, 3 + 0), ¿existe evidencia para proponer cambios o no en el esquema de vacunación que mejore el beneficio observado en población mexicana?

Las vacunas PCV7 y PCV13 han demostrado una respuesta similar a los serotipos comunes de ambas vacunas después de dos dosis. El esquema establecido en nuestro país es 2 + 1, similar al que se ha adoptado en diferentes países, buscando una buena protección contra ENI y disminuyendo el costo de las coberturas⁴⁷ (grado de recomendación A).

Sin embargo, el uso del esquema 2 + 1 tiene el riesgo de que, en sus dos primeras dosis en el primer año de vida, la protección contra los serotipos 6B y 23F puede ser reducida.⁴⁸⁻⁵⁰

Se considera muy importante que el refuerzo sea aplicado en cualquiera de los esquemas (2 + 1 o 3 + 1), ya que, si no se aplica el refuerzo, con las primeras dosis se tendrán concentraciones $\leq 0.35 \mu\text{g/mL}$, que se consideran por debajo de lo deseado en protección. Los estudios muestran que la administración del refuerzo permite alcanzar concentraciones $> 4 \mu\text{g/mL}$ ⁵¹ (nivel de evidencia II-1).

En los Estados Unidos, se ha evaluado la posibilidad de reducir a tres dosis en esquema 2 + 1 la vacuna PCV13 como en otros países, lo cual ha sido diferido por la posibilidad de aumentar la morbilidad y mortalidad.^{49,50}

El esquema 3 + 0 genera una protección elevada tempranamente, pero no se tiene el beneficio de la dosis de refuerzo que elevaría la protección.

Recomendación del consenso

Se concluye que el esquema de aplicación de la vacuna PCV13 (3 + 1) es el ideal para buscar el mayor título de anticuerpos en todos los sujetos inmunizados (grado de recomendación A).

El esquema 2 + 1, utilizado en nuestro país bajo un modelo de farmacoeconomía en salud pública, ha demostrado en población general ser efectivo para prevenir enfermedad invasiva; sin embargo, con este esquema, con las primeras dos dosis de vacuna PCV13 no se alcanzan los niveles ideales de anticuerpos contra los serotipos 6B y 23F, mismos que son logrados hasta el refuerzo a los 12 meses.

La evidencia demuestra que todos los serotipos de PCV13 alcanzan niveles protectores después del refuerzo y que la aplicación del esquema 2 + 1 puede resultar en ahorro económico (grado de recomendación A).

Por lo tanto, las observaciones de este consenso son: el esquema de vacunación 2 + 1 es adecuado para protección poblacional (se debe cuidar la oportunidad de la aplicación de las dosis) y el esquema 3 + 1 mejora la protección individual de los sujetos inmunizados.

Uso de la vacuna conjugada contra neumococo en niños con condiciones de inmunocompromiso o alto riesgo para enfermedad neumocócica invasiva

Los pacientes inmunosuprimidos son el grupo más afectado y con mayores tasas de mortalidad asociada a infecciones neumocócicas invasivas; dentro de éstos, se pueden mencionar los pacientes con infección por el VIH, aquéllos con enfermedad renal crónica, neumópatas crónicos, pacientes con enfermedades cardíacas y quienes tienen tratamiento inmunosupresor o cáncer.^{3,52}

El estudio mexicano realizado por Soto-Noguerón,³ que incluyó 3,249 aislamientos de *S. pneumoniae* de 1994 a 2016, identificó 175 aislamientos (5.4%) de pacientes con cáncer, siendo las enfermedades mieloproliferativas las más comunes en los niños, mientras que los tumores sólidos lo fueron en los adultos. El análisis de los serotipos mostró que el 60.5% de los serotipos más frecuentemente observados están incluidos en la vacuna PCV13.

Se identificaron al menos dos estudios de inmunogenicidad de PCV13 en este grupo de pacientes. El primero es de Hung TY y colaboradores,⁵³ en el cual se midieron los títulos de IgG pre- y postadministración de PCV13 en 85 niños con cáncer (1-18 años), comparando los niveles entre terapia inmunosupresora activa versus terapia inmunosupresora complementaria. Los resultados de este ensayo clínico fueron que la respuesta serológica fue apropiada en ambos grupos, con diferencias sutiles contra algunos serotipos; concluyeron que

la respuesta inmune es satisfactoria (nivel de evidencia II-1).

El segundo estudio es de Jallow S y su grupo; incluyeron niños de 12 a 71 meses con patología inmunosupresora (VIH/SIDA, insuficiencia renal o patología pulmonar crónica, entre otros) y se compararon los niveles geométricos medios de anticuerpos (GMC) con un grupo control de niños sanos tras una o dos dosis de PCV13. Los resultados mostraron que, aun con una menor respuesta inmunogénica para algunos serotipos, la respuesta de GMC en niños con inmunodeficiencia probada es óptima, siendo mayor aun usando un esquema de dos dosis⁵⁴ (nivel de evidencia II-1).

Recomendación del consenso

Con el fundamento anterior, se recomienda como mínimo aplicar una dosis de PCV13 a todo paciente con patología inmunosupresora de fondo, independientemente de cuántas dosis de PCV13 haya recibido antes o de los medicamentos o inmunosupresores que esté tomando, haciendo énfasis en que la respuesta inmune es mejor cuando este refuerzo de vacunación se inicia antes del comienzo del manejo inmunosupresor (grado de recomendación A).

REFERENCIAS

- González-Romo F, Picazo JJ, García Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, Magro MC et al. Consenso sobre la vacunación antineumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017. *Rev Esp Quimioter*. 2017; 30 (2): 142-168.
- Instituto de Salud Pública. Ministerio de Salud de Chile. Comportamiento de *Streptococcus pneumoniae* serotipos 3 y 19A en Chile, años 2007-2015. 2016 [Consultado 18 mayo 2018]; 6 (2): Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Boletin%20S.pneumoniae%2019A%20y%203.pdf>
- Soto-Noguerón A, Carnalla-Barajas NM, Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P, Velázquez-Meza ME, Echániz-Aviles G. *Streptococcus pneumoniae*: distribution of serotypes and antimicrobial susceptibility in patients with cancer. *Salud Pública Mex*. 2018; 60 (1): 21-28.
- WHO. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization.WHO position paper. *Weekly Epidemiol Rec*. 2012; 87(12): 129-144.
- Ferrario C, Califano G, Durán P, Maccarone M, Miceli I, Manterola A et al. Lineamientos para la elaboración de consensos. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110 (2): 163-167. doi: [org/10.5546/aap.2012.163](http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.163).
- The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. Disponible en: <https://www.agreetrust.org/resource-centre/the-original-agree-instrument/>
- Birtwhistle R, Pottie K, Shaw E, Dickinson JA, Brauer P, Fortin M et al. Canadian task force on preventive health care: ¡we're back! *Can Fam Physician*. 2012; 58 (1): 13-15.
- Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia. Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev Chilena Infectol*. 2014; 31 (6): 705-718.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 7.a ed. Editorial Elsevier; 2012. pp. 2627-2630.
- Fonseca F, Martínez A, Montes de Oca M, Cardoso E, Reyes A. Enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 6 años hospitalizados. *Revista Cubana de Pediatr*. 2017; 89.
- DGEPI. Anuario de morbilidad 1984-2017. [Consultado el 18 mayo 2018] Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>
- Tamayo C, Pajaro M, Díaz D. Enfermedad neumocócica e infecciones relacionadas en pacientes pediátricos egresados del hospital infantil sur de Santiago de Cuba. *Rev Cubana Pediatr*. 2017; 89; 119-132.
- Sabin Vaccine Institute. Carga de la enfermedad neumocócica en América latina y el caribe. Análisis de la evidencia. [Consultado el 18 mayo 2018] Disponible en: <https://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/delahoz.1.pdf>
- GIVEPac. Grupo Interinstitucional para la vigilancia de enfermedades bacterianas prevenibles por vacunación 2016. Datos por sexo y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus* en procesos infecciosos. [Consultado el 19 mayo 2018] Disponible en: <https://www.insp.mx/lineas-de-investigacion/medicamentos-en-salud-publica/sireva.html>
- Jiménez P, Serviá M. Análisis descriptivo de las meningitis por *Streptococcus pneumoniae* en un hospital terciario. *Neurol Arg*. 2012; 4 (1): 6-10.
- Castañeda E, Agudelo CI, De Antonio R, Rosselli D, Calderón C, Ortega-Barria E, Colindres R. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis, 1990-2010. *Infectious Diseases*. [Internet]. 2012 [Consultado el 24 sep 2015]; 12 (124). Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2334-12-124.pdf>
- Isturiz R, Sings H, Hilton B, Arguedas A, Reinert R, Jodar L. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A: worldwide epidemiology. *Expert Review Vaccines*. 2017; 16 (10): 1007-1027. doi: 10.1080/14760584.2017.1362339
- Ortiz-Prado E, Iturralde AL, Hernández P, Galarza C. Las vacunas conjugadas y la enfermedad neumocócica en Ecuador. *Vacunas*. 2014; 15 (3-4): 73-79.
- Echániz G, San Román L, Sánchez M, Carnalla MN, Soto A. Prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* serotipo 19A antes y después de la introducción de la vacuna conjugada heptavalente en México. *Salud Pública Mex*. 2014; 56 (3): 266-271.
- ALAPE. Opinión del consejo directivo ALAPE sobre vacunación antineumocócica 2017. [Consultado el 24 mayo 2018]. Disponible en: http://www.alape.org/docs/documentos/Comunicado_vacunaneumococo.pdf.
- Potin M, Fica A, Wilhem J, Cerda J, Contreras L, Escobar C et al. Opinión del Comité Consultivo de Inmunizaciones Sociedad Chilena de Infectología. Vacuna neumocócica conjugada en niños y la emergencia de serotipo 19A. *Rev Chil Infectol*. 2016; 33 (3): 304-306.
- Brandileone MC, Almeida SC, Minamisava R, Andrade AL. Distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and 5 years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *Vaccine*. 2018; 36 (19): 2559-2566.

23. Olarte L, Kaplan S, Barson WJ, Romero JR, Ling Lin P, Tan TQ et al. Emergence of multidrug-resistant pneumococcal serotype 35B among Children in the United States. *J Clin Microbiol.* 2017; 55 (3): 724-734.
24. Schillberg E, Isaac M, Deng X, Peirano G, Wylie L, Caesele PV et al. Outbreak of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotype 12F among a marginalized inner-city population in Winnipeg, Canada, 2009-2011. *Clin Infect Dis.* 2014; 59 (5): 651-657.
25. Echaniz-Avilés G, Soto-Noguerón A, Miranda-Novales G, Carnalla-Barajas MN, Velázquez-Meza ME, Solórzano-Santos F et al. *Streptococcus pneumoniae* serotypes identified in Mexican children with invasive disease before and after the introduction of PCV7 (1993-2012). *Arch Med Res.* 2015; 46 (2): 149-153.
26. Chacón-Cruz E, Velazco-Mendez Y, Navarro-Álvarez S, Rivas-Landeros RM, Volker ML, Lopez-Espinoza G. Pneumococcal disease: emergence of serotypes 19A and 7F following conjugate pneumococcal vaccination in a Mexican hospital. *J Infect Dev Ctries.* 2012; 6 (6): 516-520.
27. Chacón E, Rivas RM, Volker ML. Early trends in invasive pneumococcal disease in children following the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: results from eight years of active surveillance in a Mexican hospital. *Ther Adv Vaccines.* 2014; 2 (6): 155-158.
28. Golden AR, Rosenthal M, Fultz B, Nichol KA, Adam HJ, Gilmour MW et al. Characterization of MDR and XDR *Streptococcus pneumoniae* in Canada, 2007-13. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70 (8): 2199-2202.
29. Karnezis TT, Smith A, Whittier S, Haddad J, Saiman L. Antimicrobial resistance among isolates causing invasive pneumococcal disease before and after licensure of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *PLoS One.* 2009; 4 (6): e5965.
30. Tomczyk S, Lynfield R, Schaffner W, Reingold A, Miller L, Petit S et al. Prevention of antibiotic-nonsusceptible invasive pneumococcal disease with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis.* 2016; 62 (9): 1119-1125.
31. Limón RA, Reyna FJ, Rivera CM, Kusunoki GW, Espinosa ML, Montiel OA. Prevalence of *Streptococcus pneumoniae* in nasopharyngeal isolates from children attending in care-day centers of Petróleos Mexicanos. *Enf Infec Microbiol.* 2008; 28: 99-105.
32. Solórzano-Santos F, Ortiz-Ocampo, Miranda-Novales MG, Echaniz-Avilés G, Soto-Noguerón A, Guiscafré-Gallardo H. Serotipos prevalentes de *Streptococcus pneumoniae* colonizadores de nasofaringe en niños del Distrito Federal. *Salud Pública Mex.* 2005; 47 (4): 276-281.
33. Miranda NM, Solórzano SF, Guiscafré GH, Leños MB, Echaniz AG et al. *Streptococcus pneumoniae*: low frequency of penicillin resistance and high resistance to trimethoprim sulfamethoxazol in nasopharyngeal isolates in children in a rural area in México. *Arch Med Research.* 1997; 28 (4): 559-563.
34. Espinosa de los Monteros LE, Aguilar-Ituarte F, Jiménez-Juárez R, Rodríguez- Suárez, Gómez-Barreto D. Reemplazo de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en niños con vacuna conjugada antineumocócica 7V en México. *Salud Pública Méx.* 2010; 52 (1): 14-13.
35. Brandileone MC, Zanella RC, Almeida SC, Brandao AP, Ribeiro AF, Carvalhanas TM et al. Effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and Haemophilus influenzae among children in Sao Paulo, Brazil. *Vaccine.* 2016; 34 (46): 5604-5611. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.09.027
36. Dagan R, Juergens C, Trammel J, Patterson S, Greenberg D, Givon-Lavi N et al. Efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) versus that of 7-valent PCV (PCV7) against nasopharyngeal colonization of antibiotic-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis.* 2015; 211 (7): 1144-1153.
37. Gentile A, Bakir J, Bialorus L, Caruso L, Mirra D, Santander C et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of consolidated pneumonia in children younger than 5 years old in Pilar, Buenos Aires: A population-based study. *Arch Argent Pediatr.* 2015; 113 (6): 502-509.
38. Glikman D, Dagan R, Barkai G, Averbuch D, Guri A, Givon-Lavi N et al. Dynamic of severe and non-severe invasive pneumococcal disease in young children in Israel following PCV 7/PCV 13 introduction. *Pediatr Infect Dis J.* 2018; doi: 10.1097/INF.0000000000002100.
39. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS et al. 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. *J Infect Dis.* 2007; 196 (9): 1346-1354.
40. Wijmenga-Monsuur AJ, Van Westen E, Knol MJ, Jongerius RMC, Zancolli M, Goldblatt D et al. Direct comparison of immunogenicity induced by 10- or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine around the 11-month booster in Dutch infants. *PLoS One.* 2015M 11 (5): e0155088. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155088>
41. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, Palmu AA, Virtanen MJ, Nohynek H et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children—A population-based study. *PLoS One.* 2015; 10 (3): e0120290. doi: 10.1371/journal.pone.0120290
42. Rinta-Kokko H, Palmu AA, Auranen K, Nuorti JP, Toropainen M, Siira L et al. Long-term impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease among children in Finland. *Vaccine.* 2018; 36 (15): 1934-1940. doi: org/10.1016/j.vaccine.2018.03.001
43. Naucner P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Örtqvist A, Henriques-Normark B et al. Comparison of the impact of pneumococcal conjugate vaccine 10 or pneumococcal conjugate vaccine 13 on invasive pneumococcal disease in equivalent populations. *Clin Infect Dis.* 2017; 65 (11): 1780-1789.
44. Ávila-Aguero ML, Ulloa-Gutierrez R, Falleiros-Arlant LH, Porras O. Pneumococcal conjugate vaccines in Latin America: are PCV10 and PCV13 similar in terms of protection against serotype 19A? *Expert Rev Vaccines.* 2017; 16 (7): 10.1080/14760584.2017.1334555
45. Ciapponi A, Lee A, Bardach MA, Glujovsky D, Ares LR, Cafferata ML et al. Interchangeability between pneumococcal conjugate vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Value Health Reg Issues.* 2016; 11: 24-34. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2015.12.001>
46. Urbancikova I, Prymula R, Goldblatt D, Roale L, Prymula K, Kosina P. Immunogenicity and safety of a booster dose of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children primed with the 10-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the Czech Republic and Slovakia. *Vaccine.* 2017; 35 (38): 5186-5193.
47. Rodgers GL, Esposito S, Principi N, Gutierrez-Brito M, Diez-Domingo J, Pollard AJ et al. Rodgers et al. Immune response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine with a reduced dosing schedule. *Vaccine.* 2013; 31 (42): 4765-4774.
48. Hernández-Porras M. Impacto de la inmunización con vacuna conjugada de neumococo. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría.* 2009; 22: 67.

49. Walter EB, Clements DA. Pneumococcal conjugate vaccine: ¿are 3 doses equal to 4 doses? *Pediatrics*. 2013; 132 (2): e498-499. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23821696>
50. Stoecker C, Hampton LM, Link-Gelles R, Messonnier ML, Zhou F, Moore MR. Cost-effectiveness of using 2 vs 3 primary doses of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2013; 132 (2): e324-e332.
51. Rückinger S, Dagan R, Albers L, Schönberger K, von Kries R. Immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines in infants after two or three primary vaccinations: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2011; 29 (52): 9600-9606.
52. Von Mollendorf C, Tempia S, Gottberg A, Meiring S, Quan V, Feldman C et al. Estimated severe pneumococcal disease cases and deaths before and after pneumococcal conjugate vaccine introduction in children younger than 5 years of age in South Africa. *PLoS One*. 2017; 12: e0179905. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179905>
53. Hung TY, Kotecha RS, Blyth CC, Steed SK, Thornton RB, Ryan AL et al. Immunogenicity and safety of single dose, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric and adolescent oncology patients. *Cancer*. 2017; 123 (21): 4215-4223.
54. Jallow S, Madhi SA, Madimabe R, Sipambo N, Violari A, Kala U et al. Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine among children with underlying conditions. *Vaccine*. 2017; 35 (34): 4321-4329.

Correspondencia:

Dr. Federico Javier Ortiz Ibarra

E-mail: dr_javierortiz@yahoo.com