



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Programa del Doctorado de CIENCIAS DE LA SALUD

Facultad de Ciencias de la Salud

Universidad de Málaga

TESIS DOCTORAL

**INFLUENCIA DE LA VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA EN LA
HOSPITALIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS SANOS POR
NEUMONÍA TÍPICA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**

Ana Isabel Valdivielso Martínez

Julio, 2021

Directores:

David Moreno Pérez y Javier Pérez Frías

Tutor:


Francisco Martos Crespo





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Ana Isabel Valdivielso Martínez

 <https://orcid.org/0000-0002-4350-3199>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña. **ANA VALDIVIESO MARTÍNEZ**

Estudiante del programa de doctorado CIENCIAS DE LA SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: **INFLUENCIA DE LA VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA EN LA HOSPITALIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS SANOS POR NEUMONÍA TÍPICA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**

Realizada bajo la tutorización de FRANCISCO MARTOS CRESPO y dirección de DAVID MORENO PÉREZ Y JAVIER PEREZ FRIAS (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 20 de JULIO de 2021

Fdo.: ANA VALDIVIELSO MARTINEZ Doctorando/a	Fdo.: FRANCISCO MARTOS CRESPO Tutor/a
Fdo.: DAVID MORENO PEREZ Y JAVIER PEREZ FRIAS Director/es de tesis	

Dr. Francisco Martos Crespo, Profesor titular de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

Dr. Javier Pérez Frías, Facultativo Especialista de Área de Pediatría del Hospital Regional Sección Materno-Infantil de Málaga. Catedrático de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

Dr. David Moreno Pérez, Facultativo Especialista de Área de Pediatría del Hospital Regional-Sección Materno-Infantil de Málaga.

CERTIFICAN Que D/D^a. **ANA ISABEL VALDIVIELSO MARTÍNEZ**

ha obtenido, estudiado y analizado personalmente bajo nuestra dirección y tutela los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: **“INFLUENCIA DE LA VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA EN LA HOSPITALIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS SANOS POR NEUMONÍA TÍPICA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD”**, consideramos que está preparada para su lectura y defensa y que tiene el contenido y rigor científico necesarios para ser sometida a juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al Grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos el presente certificado en

Málaga 20 de julio de dos mil veintiuno.

Fdo.: Javier Pérez Frías
Director Tesis

Fdo.: David Moreno Pérez
Director Tesis

Fdo.: Francisco Martos Crespo
Tutor Tesis.

Agradecimientos

Me gustaría agradecer el esfuerzo realizado para que esta tesis doctoral progresase a mi tutor, el Dr. Francisco Martos Crespo, y a mis directores: el Dr. Pérez -Frías, con el que tantos cafés me he tomado hablando de esta tesis, y a uno de mis grandes maestros en pediatría, David Moreno, que desde que roté en Infectología pediátrica supo transmitirme su entusiasmo por las enfermedades infectocontagiosas y me dio la idea para este proyecto de investigación.

Gracias a la mejor referente posible que se puede tener de pediatra, la Dra. Martínez Guerrero. Gracias, mamá.

Gracias a mi marido e hijo, por el tiempo robado.

Y, sobre todo, gracias al máximo impulsor de esta tesis, el Profesor Valdivielso. Gracias, papá.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Índice

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	7
2.1 IMPORTANCIA DE LA INFECTOLOGÍA Y NEUMOLOGÍA EN PEDIATRÍA	9
2.2 GENERALIDADES EN VACUNAS Y EL CALENDARIO VACUNAL EN ANDALUCÍA	10
2.3 VACUNAS NEUMOCÓCICAS	12
2.3.1 <i>Tipos de vacunas</i>	12
2.3.2 <i>Esquemas de vacunación población sana infantil y adultos</i>	14
2.3.3 <i>Indicaciones en niños con patologías de riesgo</i>	14
2.3.4 <i>Indicaciones en adultos con patología de riesgo</i>	16
2.4 NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN LA INFANCIA.....	18
2.4.1 <i>Generalidades</i>	18
2.4.2 <i>Tipos</i>	19
2.4.3 <i>Criterios de gravedad de NAC</i>	21
2.4.4 <i>Tratamiento de las NAC</i>	23
2.5 EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA.....	25
2.6 IMPACTO DE LAS VACUNAS NEUMOCÓCICAS CONJUGADAS EN LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA Y NO INVASIVA	28
3. JUSTIFICACION-HIPÓTESIS	33
3.1 JUSTIFICACIÓN	35
3.2 HIPÓTESIS	38
4. OBJETIVOS	39
5. MATERIAL Y MÉTODOS	43
5.1 ASPECTOS ÉTICOS Y PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS PARTICIPANTES	45
5.2 DISEÑO DEL ESTUDIO	45
5.3 DEFINICIONES.....	46
5.4 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.	46
5.5 VARIABLES RECOGIDAS	47
5.6 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	50

5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	51
5.8 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	51
6. RESULTADOS.....	53
7. DISCUSIÓN	65
8. CONCLUSIONES	73
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
10. LISTA DE ABREVIATURAS.....	93
11. ANEXOS	97
11.1 CERTIFICADO DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN POR EL CEI.	98
11.2 INSTRUCCIÓN DE VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA DE JUNTA DE ANDALUCÍA	99
11.3 ARTÍCULOS QUE AVALAN LA TESIS DOCTORAL	119

Resumen

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una de las causas más frecuentes de hospitalización en niños. Nuestro objetivo es medir el impacto de la introducción de las vacunas neumocócicas conjugadas en la hospitalización de niños sanos por NAC.

MÉTODO

Hemos llevado a cabo un estudio descriptivo, parcialmente retrospectivo y prospectivo, desde 2011 a 2016, en pacientes pediátricos (3 meses-14 años) con NAC que han requerido ingreso hospitalario. Los datos clínicos, epidemiológicos, demográficos y estatus vacunal fueron recogidos de las historias clínicas.

RESULTADOS

Se incluyeron 292 casos, con una edad media de 33,4 meses, el 54% eran varones. Hubo un descenso progresivo y significativo del 42% en el número de ingresos cada año, sin cambios significativos en el porcentaje anual de casos que asociaban derrame pleural paraneumónico (DPP). El 56% de los pacientes habían sido previamente inmunizados con una vacuna neumocócica conjugada (VNC). El porcentaje de niños que no habían sido vacunados con ninguna VNC decreció en un 14% y la cobertura con VNC-13 se incrementó en un 46% a lo largo de los años del estudio. Se objetivó un aumento significativo de DPP en pacientes vacunados con la VNC -7 (63%) comparado con los no vacunados (45%) y con los vacunados con VNC-13 (57%), sin asociarse a la presencia de DPP grave. Además, no se objetivaron diferencias significativas en la gravedad, o en la duración de la hospitalización entre los pacientes vacunados y los no vacunados. En los pacientes >2 años se observó un aumento significativo de DPP (59%) comparado con el 45% en los niños <2 años.

CONCLUSIONES

El aumento de la cobertura vacunal con VNC-13 se ha asociado con una disminución de los ingresos hospitalarios por NAC en niños previamente sanos. La

vacunación con VNC-7 se asocia, en nuestra muestra, a un aumento de los casos con DPP, pero no a casos graves de DPP o a aumento de la duración de la hospitalización. Ha habido un cambio epidemiológico, objetivando más casos de NAC severa y empiemas en edades más tardías (>2 años).

Introducción



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Importancia de la infectología y neumología en pediatría

Desde que comencé mi formación como pediatra me fascinaron las patologías infecciosas y respiratorias por su frecuencia, relevancia y secuelas en la población infantil.

En relación a las primeras, participé en un estudio multicéntrico que puso de manifiesto el limitado número de estudios sobre el impacto de las infecciones en los niños, concretamente, este caso, del virus *Influenza* (gripe) (Aristegui Fernández et al., 2018), y en el que se concluye que el 74% de los pacientes ingresados por cuadros respiratorios provocados por el virus Influenza no habían recibido la vacuna.

Y, en relación con la patología respiratoria, muy prevalente en los niños, me impliqué, sobre todo, en los procedimientos diagnósticos, porque el grado de complicación de este tipo de patología implica en muchos casos la necesidad de procedimientos diagnósticos complejos e invasivos como la fibrobroncoscopia (FBC).

Durante mi rotación en la unidad de Neumología Infantil desarrollamos una revisión sobre las características clínicas de los pacientes pediátricos con bronquio traqueal identificados con FBC flexible y la patología que originaba este tipo de procedimientos diagnósticos, porque entre las indicaciones se encontraban las neumonías recurrentes (Pérez Ruiz et al., 2018).

Mientras desarrollaba este trabajo de revisión, nos sorprendió que la vacunación, una práctica totalmente aceptada en nuestro medio, y que tantas vidas salva, se encontraba ausente en relación con patologías, muchas veces muy graves en los niños, y, por ello, decidí escoger este tema para desarrollar mi tesis doctoral.

2.2. Generalidades en vacunas y el calendario vacunal en Andalucía

Las vacunas constituyen la medida profiláctica más importante de las últimas décadas y se estima que, gracias a su aplicación, se salvan 2,5 millones de vidas al año (Ducloset al., 2009). Entre los grandes logros obtenidos destaca que gracias a ambiciosas campañas internacionales se consiguió erradicar la viruela a nivel mundial y la casi desaparición del virus de la polio, recientemente declarado como erradicado en África (Comunicado de prensa de la OMS, agosto 2020).

Sin embargo, existen todavía muchas enfermedades infecciosas que amenazan la salud de la especie humana y que necesitamos combatir y prevenir. Este hecho se ha puesto de manifiesto en la actual pandemia mundial del virus SARS- Cov-2 y la desaforada carrera que existe por fabricar una vacuna efectiva y segura contra él y sus variantes mutadas.

En todos los países desarrollados existen programas de inmunización infantil destinados a proteger de enfermedades infecciosas potencialmente graves, tales como la hepatitis B, tétanos, difteria... En España, cada comunidad autónoma tiene un calendario propio a pesar del interés del Ministerio de Sanidad por establecer un calendario común, y se estima que este calendario es más de máximos de forma progresiva gracias al empuje del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría, lo que ha llevado a que cada vez sean bastante similares a día de hoy.

A continuación, *en la tabla 1*, se muestra el calendario vacunal de Andalucía vigente en el año 2020 y 2021 ('Calendario vacunal de la Junta de Andalucía para el año 2020'), que además de la etapa infantil incluye a las embarazadas y adultos.

Tabla 1

'Calendario de vacunaciones de Andalucía 2020', tomado de la web <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/areas/salud-vida/vacunas/paginas/calendario-vacunacion.html>.

Calendario de Vacunaciones para Todas las Edades Andalucía 2020															
Vacuna	Pre natal	0 meses	2 meses	4 meses	11 meses	12 meses	15 meses	3 años	6 años	12 años	14 años	18 años	50 años	65 años	>65 años
Tétanos, Difteria y Tosferina	Tdpa		DTPa	DTPa	DTPa				Tdpa (DTPa)		Td	Td		Td	Td
Poliomielitis			VPI	VPI	VPI				VPI						
Hepatitis B		HB	HB	HB	HB	HB									
Haemophilus Influenzae b			Hib	Hib	Hib										
Neumococo conjugada			VNC	VNC	VNC									VNC	
Meningococo C - ACWY				Men C		Men ACWY				Men ACWY	Men ACWY				
Triple Vírica						TV		TV	TV						
Varicela							VVZ	VVZ	VVZ						
Papilomavirus										VPH	VPH				
Gripe	Gripe														Gripe anual

En el calendario andaluz se incluye para todos los niños nacidos a partir de 2016 la vacuna neumocócica conjugada trecevalente (VNC13), Prevenar 13, con una pauta 2+1. Además, desde julio del año 2019 se vacuna de manera universal con VNC13 a los adultos que cumplan 65 años y a grupos de riesgo, como se expondrá con más detalle más adelante. En noviembre de 2020 esta indicación sistemática se extendió a todas las personas de entre 60 y 70 años.

2. 3 Vacunas neumocócicas

2. 3. 1. Tipos de vacunas

Existen dos tipos de vacunas neumocócicas:

- *Vacuna polisacáridica*: se trata de una vacuna que contiene polisacáridos capsulares de 23 serotipos (ver tabla 2). Al no llevar un carrier proteico, se comportan como antígenos T- independientes, son poco inmunógenas en menores de 2 años y no inducen memoria inmunológica (CAV AEP, 2021). Desde su aparición en Estados Unidos en el año 1983, se recomienda para adultos > 65 años y para aquellas de 2- 64 años con alto riesgo de enfermedad neumocócica (Robbins et al., 1983).
- *Vacunas neumocócicas conjugadas*: en la actualidad en España existen dos, la vacuna neumocócica decavalente (VNC10) y la trecevalente (VNC13), conocidas como vacunas neumocócicas de valencia ampliadas y que han sustituido a la vacuna neumocócica heptavalente (VNC7). En éstas, los antígenos inducen memoria inmunológica gracias a la acción del linfocito T helper y se crean inmunoglobulinas G de gran avidéz, gracias a que sus antígenos polisacáridicos van conjugados con un carrier proteico. Son capaces de generar inmunidad desde los primeros meses de vida y tienen como efecto beneficioso añadido la generación de inmunidad en mucosas, reduciendo así la colonización nasofaríngea (Andrade et al., 2014; Gounder et al., 2014; van Hoek et al., 2014).

Las vacunas neumocócicas disponibles en España se muestran en la *tabla 2*, tomada de la web del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría.

Tabla 2

'Vacunas neumocócicas disponibles en España en 2021', de la web del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría.

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

2.3.2 Esquemas de vacunación población sana infantil y adultos.

Los calendarios vacunales de las diferentes comunidades autónomas españolas incluyen la VNC13 a los 2, 4 y 11 meses. Esta pauta 2+1 es eficaz, y sustituye a la antigua 3+1, en aquellas áreas en las que la vacunación sea financiada y universal. Para niños sanos no vacunados según el calendario se recomienda la siguiente pauta, según ficha técnica (*Ficha técnica Prevenar13*):

- Lactantes 7-11 meses: dos dosis con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida.
- Niños de 12 a 23 meses de edad: dos dosis con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.
- Niños y adolescentes > 2 años: una única dosis.

En Andalucía, el sistema público andaluz de salud proporciona la VNC13 de manera universal a todos los niños nacidos a partir de 2016 y, desde 2019, a todos los adultos al cumplir los 65 (Programa de vacunación frente a neumococo en Andalucía. Instrucción DGSPyOF- 3/2019, Anexo 2).

2.3.3 Indicaciones en niños con patologías de riesgo

En la siguiente tabla (*tabla 3*), se indican las condiciones que conllevan inmunodepresión o alto riesgo de enfermedad neumocócica invasiva y en las que es altamente recomendable la vacunación antineumocócica (Nuorti et al., 2010).

Tabla 3

Grupos de riesgo de enfermedad neumocócica invasiva en edad infantil, del 'Manual on-line del CAV-AEP'

Grupo de riesgo	Enfermedad o situación
Niños inmunocompetentes	Antecedente de enfermedad neumocócica invasora.
	Enfermedad pulmonar crónica (incluidos asma tratada con dosis altas de corticoides orales, broncodisplasia pulmonar, fibrosis quística, déficit de α 1-antitripsina y bronquiectasias).
	Enfermedad cardíaca crónica, especialmente cardiopatías congénitas cianosantes o que cursen con insuficiencia cardíaca o alteraciones hemodinámicas.
	Síndrome de Down.
	Diabetes mellitus.
	Hepatopatías crónicas.
	Fístulas del espacio subaracnoideo, excluyendo las válvulas de derivación ventrículo-peritoneales.
	Niños con implante coclear.
Niños con alteraciones neurológicas que impliquen riesgo de broncoaspiración de líquidos o secreciones, como parálisis cerebral o crisis convulsivas recurrentes.	
Niños con asplenia anatómica o funcional	Anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías graves.
	Asplenia, congénita o adquirida, o disfunción esplénica.
Niños inmunodeprimidos	Infección por VIH.
	Inmunodeficiencias primarias (se excluye el déficit de IgA asintomático).
	Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico activo o bien en remisión que esté recibiendo tratamiento.
	Enfermedades que requieren tratamiento con fármacos inmunosupresores o radioterapia (incluidas leucemias, linfoma, trasplante de médula ósea o de órgano sólido).

En estos pacientes hay que tener en cuenta algunas variaciones con respecto a la pauta universal (CAV-AEP, 2021).

- Utilizar siempre pautas 3 + 1 en lactantes, en vez de la pauta universal 2+1.
- Administrar 2 dosis de VNC13 en el segundo año de vida a todos los niños que no hayan recibido, al menos, 2 dosis de esta vacuna el primer año de vida.
- Administrar a los niños de 2 a 5 años, que no han recibido ninguna dosis de VNC13, 2 dosis de esta vacuna separadas por un intervalo mínimo de 8 semanas.
- Entre los 5 y los 17 años aplicar una dosis de VNC13 si no ha recibido previamente la misma.
- En el grupo de inmunodeprimidos y asplénicos tras completar vacunación con VNC13, se debe vacunar con la VNP23 a partir de los 2 años de edad, administrando 2 dosis de esta vacuna, la primera de ellas separada por un intervalo de, al menos, 2 meses respecto de la última dosis de VNC13, y la segunda y última a los 5 años de la primera.
- En el grupo de inmunocompetentes con alto riesgo de ENI se recomienda sólo una dosis de VNP23 pasados al menos dos meses de la última dosis de VNC13.

Aunque por su fecha de nacimiento no les corresponda, los niños andaluces que padezcan alguna de las condiciones descritas previamente, podrán recibir gratuitamente la VNC-13.

2.3.4 Indicaciones en adultos con patología de riesgo

Las patologías que predisponen a enfermedad neumocócica invasiva en la edad adulta son similares a las de la población infantil. Desde 2019 en Andalucía se reconocen ciertos grupos de riesgo (tabla 4) que deben ser vacunados y se ofertan distintos esquemas de vacunación mixta con VCN13 y VNP23 según el nivel de riesgo.

Tabla 4.

'Grupos de riesgo de enfermedad neumocócica invasiva', del Documento de Instrucción de vacunación neumocócica de la Junta de Andalucía de julio de 2019, Anexo 2).

RIESGO DE ENI	PATOLOGÍAS O SITUACIONES
<p>GRUPO 1. RIESGO ALTO INMUNODEPRIMIDOS</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o de órganosólido (TOS). -Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas: humorales, excluyendo déficit selectivo de IgA, celulares o combinadas, deficiencias del complementoy trastornos de la fagocitosis. -Cualquier neoplasia maligna, hematológica u órganosólido. -Infección por VIH. -Insuficiencia renal crónica en estadios 4 y 5 de la <i>Nationa lKidney Foundation</i> y síndrome nefrótico. -Enfermedades crónicas susceptibles de recibir tratamiento inmunosupresor, incluidos aquellos con esteroides a dosis inmunosupresoras o con agentes biológicos: enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades reumatológicas, asma grave, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemolítico urémico, miastenia gravis, etc. -Asplenia anatómica o funcional (disfunción esplénica), incluidas la drepanocitosis y otras hemoglobinopatías graves. -Tratamiento con eculizumab. -Síndrome de Down.
<p>GRUPO 2. RIESGO ALTO INMUNOCOMPETENTES</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Fístula de líquido cefalorraquídeo. -Portadores de implantes cocleares o susceptibles de recibirlo. -Antecedente personal de haber padecido una enfermedad neumocócica invasora. -Alcoholismo crónico y cirrosis hepática. -Fibrosis quística.
<p>GRUPO 3. RIESGO MODERADO</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Enfermedad cardiovascular crónica, excluida hipertensión arterial -Otras enfermedades respiratorias crónicas, incluyendo asma que no precise tratamiento inmunosupresor. -Enfermedad neurológica crónica con dificultades en el manejo de secreciones, por riesgo de aspiración pulmonar. -Enfermedad hepática crónica. -Enfermedad celiaca Diabetes mellitus. -Tabaquismo (fumador de al menos un cigarrillo diario). -Prematuridad <37 semanas.

Las pautas de vacunación recomendadas y que se aplican en nuestra comunidad autónoma (Programa de vacunación frente a neumococo en Andalucía. Instrucción DGSPyOF-3/2019, Julio 2019, Anexo 2) son:

- Grupo 1: VNC13 1 dosis + 1 dosis de VNP23 (1 año tras VNC13) + refuerzo de VNP23 a los 5 años.
- Grupo 2: VNC13 1 dosis + 1 dosis de VNP23 (1 año tras VNC13)
- Grupo 3: VNC13 1 dosis.
Si tienen más de una patología crónica se recomienda además 1 dosis de VNP23 separada 1 año de la VNC13.

2.4 Neumonía adquirida en la comunidad en la infancia

2.4.1 Generalidades

A pesar de los avances en medicina, farmacología y vacunología, la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) sigue siendo una causa frecuente de ingreso hospitalario en la infancia. En el último informe de la OMS, 'Pneumonia', publicado en septiembre de 2016, se afirma que el 16% de todas las muertes en niños menores de 5 años a nivel mundial se deben a esta patología (Levels and Trends in Child Mortality: Report 2014) y que es la causa de más de 900.000 fallecimientos en niños de todas las edades (WHO, 2019).

Las neumonías adquiridas en la comunidad son infecciones agudas del parénquima pulmonar que aparecen en pacientes no hospitalizados en los últimos 7 días (McIntosh, 2002). La etiología, la presentación clínica y la evolución de la NAC en la edad pediátrica han sufrido, en la última década, una serie de variaciones importantes relacionadas con la introducción de vacunas conjugadas frente a los principales patógenos involucrados en su etiología (como *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae*) y con el mejor uso de los antibióticos.

2.4.2 Tipos

Clásicamente, las NAC se clasifican en 3 tipos: típica, atípica e inclasificable. A continuación, se especifican las características de esta clasificación, dejando a un lado otros tipos de neumonías tales como las asociadas a inmunodepresión, fibrosis quística, tuberculosis etc., ya que en nuestro estudio nos hemos centrado en población pediátrica sana y hemos excluido las neumonías asociadas al ámbito sanitario.

a. NAC típica o bacteriana:

La etiología más frecuente es el *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) en todas las edades. Otras bacterias menos frecuentes en la NAC son: *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), *S. aureus*, *Moraxella catharralis* y *H. influenzae tipo b*. El cuadro clínico característico incluye fiebre alta $>39^{\circ}\text{C}$, taquipnea, auscultación focal (hipoventilación, crepitantes o soplo tubárico), radiografía de tórax con aumento de densidad y analítica con leucocitosis ($>16.000/\text{mm}^3$) y/o neutrofilia ($12.000/\text{mm}^3$) y/o aumento de niveles de la proteína C reactiva $>60-80\text{ mg/l}$ (Virkki et al., 2002).

b. NAC atípica (vímica o producida por bacterias atípicas).

La etiología suele ser viral, sobre todo en menores de 3 años y en invierno, siendo el más frecuentemente identificado el *Virus Respiratorio Sincitial* en <2 años y los rinovirus en los >2 años. Otros virus detectados son: *Bocavirus humano*, *Adenovirus*, *Metapneumovirus humano* y, con menor frecuencia, *Virus Parainfluenza* e *Influenza*. Las coinfecciones virales se dan hasta en un tercio de los casos en la serie de casos madrileña de García-García et al. (García-García et al., 2012).

El cuadro clínico característico incluye febrícula o fiebre, tos irritativa, síntomas virales acompañantes (conjuntivitis, rinorrea, mialgias...), la

auscultación pulmonar es generalizada de características bronquiales pudiéndose asociar a broncoespasmo.

Las neumonías atípicas bacterianas están producidas por *Mycoplasma pneumoniae* en primer lugar seguidas de *Chlamydia pneumoniae*. El *Mycoplasma pneumoniae* constituye el microorganismo causante de NAC más frecuente en > 5 años. La presentación es subaguda, con síntomas catarrales y puede asociar síntomas no respiratorios como encefalitis, anemia hemolítica, Guillain-Barré...) (A. Méndez Echevarría et al.). Suelen producirse brotes epidémicos cíclicos cada 3-7 años y se suelen dar al final de verano-inicios de otoño (Clark et al., 2007).

En los últimos meses hemos vivido una pandemia mundial por el virus SARS- cov-2 causante de neumonía aguda bilateral en todos los grupos etarios, aunque con mayor morbimortalidad en >60 años. La población infantil tan sólo representa el 1% de los afectados y en su mayoría con sintomatología leve- moderada (Ludvigsson, 2020).

c. NAC *inclasificable* / *indeterminada*

Desafortunadamente, en la práctica clínica diaria muchas neumonías se consideran como “inclasificables” puesto que comparten síntomas o hallazgos analíticos y/o radiológicos de víricas y bacterianas. Además, a esto se suma la dificultad en la obtención de muestras para realizar estudios microbiológicos y a que en un 30% de los casos existe coinfección mixta bacteria-virus, siendo la bacteria más prevalente en estos casos el neumococo (C. García-Mauriño).

No existe un único criterio capaz de distinguir entre etiología vírica o bacteriana, por lo que para valorar un caso de NAC en población infantil no solo habrá que tener en cuenta el cuadro clínico sino además la edad del paciente, la estacionalidad y vacunación recibida.

Además, estos cuadros clínicos pueden verse modificados por las características del huésped, es decir, patologías basales que impliquen inmunodepresión, malformaciones anatómicas o enfermedades neurológicas y que, por tanto, predispongan a infecciones pulmonares concretas.

2.4.3 Criterios de gravedad de NAC

En general, las NAC en la población infantil sana se puede diagnosticar y tratar de manera ambulatoria, siempre que no existan factores o datos clínicos de riesgo (Andrés- Martín et al., 2020b). A continuación, se muestran las indicaciones de ingreso hospitalario y/o en la unidad de cuidados intensivos (UCI) propuestas por Barson (Barson WJ, 2018) y Escribano-Montañez y Caro-Aguilera (Escribano et al., 2010).

Indicaciones de ingreso hospitalario

1. Signos de enfermedad grave:

- Cianosis.
- Saturación de oxígeno < 92%.
- Taquipnea moderada-grave (frecuencia respiratoria >70 rpm en <1 año y >50 rpm en >1 año).
- Dificultad respiratoria.
- Apneas.
- Signos de deshidratación.
- Aspecto séptico.
- Somnolencia.
- Convulsiones.

2. Enfermedades subyacentes:

- Cardiopatías congénitas.
- Parálisis cerebral.
- Inmunodeficiencias.
- Malnutrición.
- Fibrosis quística.
- Displasia broncopulmonar oxígeno-dependiente.

3. Complicaciones pulmonares:

- Afectación multilobar.
- Derrame pleural significativo.
- Absceso pulmonar.
- Neumatocele.

4. Imposibilidad de administrar tratamiento oral:

- Vómitos.
- Falta de cumplimiento terapéutico por problemática social.
- No respuesta al tratamiento antibiótico tras 48h.

Indicaciones de ingreso en UCI

- Shock
- Dificultad respiratoria grave/agotamiento respiratorio
- Apneas frecuentes o respiración lenta irregular
- Hipoxemia con saturación de oxígeno < 90% a pesar de oxigenoterapia con fracción inspiratoria de oxígeno > 0.5
- Hipercapnia con $pCO_2 > 65-70\%$ capilar o venosa
- Alteraciones metabólicas graves
- Afectación del nivel de conciencia.

2.4.4 Tratamiento de las NAC

El tratamiento empírico de la NAC irá dirigido a los patógenos implicados con más frecuencia, siendo la principal dificultad diferenciar entre causa vírica o bacteriana, sobre todo en <5 años.

A continuación, en la siguiente página, se muestra la tabla 5, tomada del Documento de consenso sobre la neumonía adquirida en la comunidad de SENP-SEPAR- SEIP” (Andrés-Martín et al., 2020b), con las distintas terapias antibióticas de elección según el cuadro clínico presente.

Tabla 5.

Recomendaciones de tratamiento antibiótico de NAC, tomado de 'Documento de consenso sobre la neumonía adquirida en la comunidad de SENP- SEPAR-SEIP'.

Tratamiento ambulatorio	
Neumonía típica	Amoxicilina oral, 80 mg/kg/día, repartido en 3 dosis (cada 8 horas)(máximo:6000 mg/día), 7 días.
Neumonía atípica por <i>Mycoplasma</i> o <i>Chlamydothila</i>	Azitromicina oral 10 mg/kg cada 24 horas (máximo: 500 mg/día), 3 días
	Claritromicina oral 15 mg/kg/día, cada 12 horas (máximo: 1000mg/día), 7días.
Tratamiento en paciente hospitalizado	
Neumonía típica sin derrame pleural paraneumónico hospitalizada	Opciones igualmente válidas: - Ampicilina IV: 150-200 mg/kg/día, cada 6 horas (máximo 12 gr/día). - Penicilina G sódica IV: 250.000-300.000 UI/kg/día, cada 4 horas (máximo 24 millones UI/día).
Neumonía típica con derrame pleural paraneumónico	Opciones igualmente válidas: - Ampicilina IV: 250-300 mg/kg/día, cada 6 horas (máximo 12 g/día) - Penicilina G sódica IV: 300.000-400.000 UI/kg/día, cada 4 horas(máximo 24 millones UI/día).
NAC típica en paciente grave (UCI)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cefotaxima (200-300 mg/kg/día, cada 6h; máx. 12 g/día) + uno de los siguientes:¹ ▪ Cloxacilina iv (150-200 mg/kg/día, cada 6h; máx. 6 g/día) o ▪ Clindamicina iv (30-40 mg/kg/día, cada 6-8h; máx. 4,8 g/día²) o ▪ Vancomicina iv (60 mg/kg/día, cada 6h; máx. 4 g/día³) +/- <p>Macrólido iv (opciones: azitromicina 10 mg/kg/día, cada 24h; claritromicina 15 mg/kg/día, cada 12h.).</p>
NAC con patrón intersticial en paciente grave (UCI)	<ul style="list-style-type: none"> - Cefotaxima (200 mg/kg/día) + macrólido iv (claritromicina o azitromicina). +/- - Cotrimoxazol iv (20 mg de trimetoprim/kg/día, cada 6h⁴).

UCI-P: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad.

IV: intravenoso.

SAMR: Staphylococcus aureus meticilín-resistente.

¹ Este grupo no ha llegado a un consenso unánime respecto a la recomendación de añadir un antiestafilocócico de forma habitual en estos casos. Linezolid se sitúa en un último escalón.

² En caso de neumonía necrosante o shock tóxico.

³ Si >10% de SAMR en la comunidad, infección de piel y partes blandas u osteoarticular.

⁴ En caso de NAC intersticial grave con sospecha de inmunodepresión.

El 90% de las NAC se pueden manejar ambulatoriamente con tratamiento oral (Barson WJ, 2018). Se recomienda revalorar al paciente pasadas 48-72h para comprobar que queda afebril y que presenta buen estado clínico (Alzomor et al., 2017; Harris et al., 2011). Si persiste la fiebre o aparece taquipnea brusca, la complicación más habitual es el derrame pleural paraneumónico, cuya etiología más frecuente es la neumocócica. Otras complicaciones menos frecuentes de las NAC son las neumonías necrotizantes, los empiemas pleurales y los abscesos pulmonares, que requerirán antibioterapia endovenosa más prolongada (de Benedictis et al., 2020).

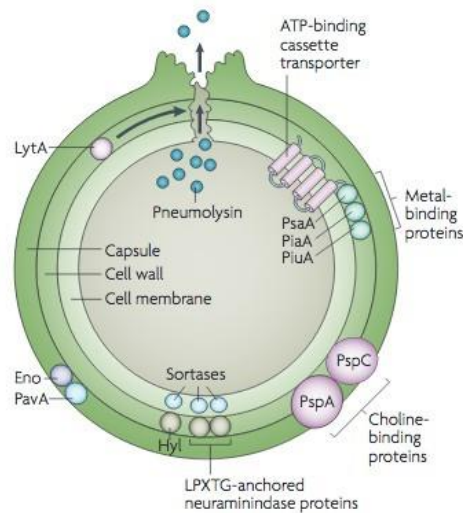
2.5 Epidemiología de la enfermedad neumocócica invasiva

Streptococcus pneumoniae, conocido coloquialmente como neumococo, es uno de los patógenos humanos más importantes y produce enfermedades por todo el mundo. Su reservorio natural es la nasofaringe humana, particularmente en niños < 5 años en los que no produce síntomas, formando parte de su flora comensal junto con otras bacterias como *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus Influenzae tipo b*... La transmisión entre personas se lleva a cabo mediante gotitas respiratorias (Siegel & Weiser, 2015). Se estima que entre 25-80% de niños a los 3 años están colonizados por neumococo, edad en la que se alcanza el pico en tasa de incidencia de estado de portador (Gounder et al., 2014; Ricketson et al., 2014).

El neumococo es un coco gram positivo cuya pared celular se rodea de una cápsula de polisacáridos, según la cual se clasifica en 95 serotipos diferentes y constituye una barrera importante de protección de la bacteria, ya que posee numerosas proteínas que constituyen factores de virulencia para el ser humano (Kadioglu et al., 2008).

Figura 1.

Esquema de estructura de *Streptococcus Pneumoniae* que muestra cápsula y factores de virulencia. Tomada de Kadioglu et al



La distribución de los serotipos cambia en una misma área geográfica y es diferente según el grupo etario estudiado (Johnson et al., 2010).

La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) constituye la presentación más severa de enfermedad y se define como la presencia de neumococo en sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido ascítico, líquido pleural, articular o de cualquier otra localización estéril. Más frecuentemente, se presenta como enfermedad no invasiva, provocando otitis medias agudas (OMAS), sinusitis y neumonías no bacteriémicas (CAV AEP, 2021).

La ENI puede ser considerada como una causa importante de mortalidad en la edad pediátrica, de hecho, de los 8,8 millones de muertes de menores de 5 años que se calcula que se produjeron en el mundo en 2008, la OMS estima que unas 476.000 (de 333.000- 529.000) fueron causadas por infecciones neumocócicas. Las tasas de morbilidad y mortalidad son mayores en los países en desarrollo que en los industrializados, y la mayoría de las muertes se producen en África y Asia (WHO, (2012).

El principal factor de riesgo de ENI es la edad. Las edades extremas (<2 años y

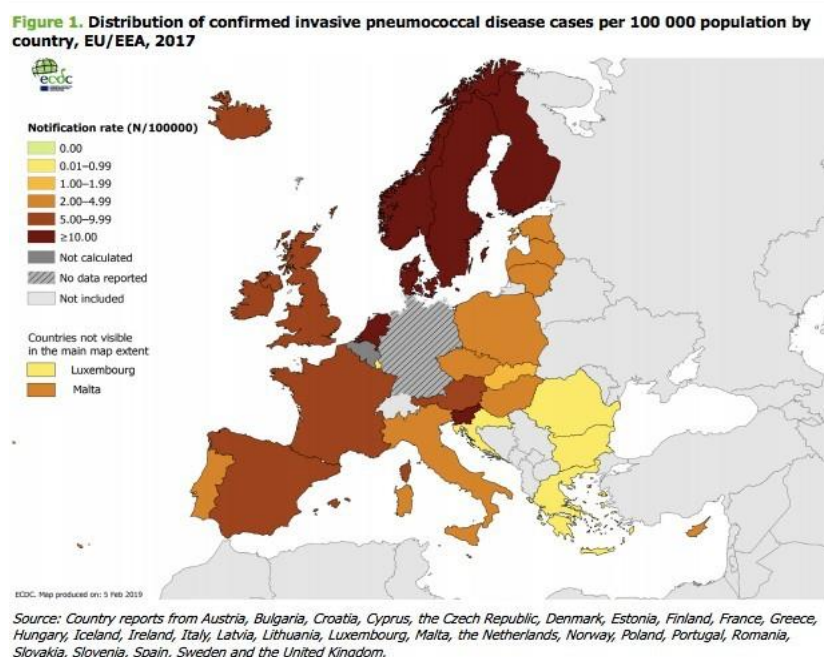
>64 años) concentran la mayor morbilidad. En los mayores esto se debe a su estado de inmunosenescencia fisiológica, con el añadido, frecuentemente, de alguna enfermedad crónica. En el caso de los más pequeños, su inmadurez inmunitaria hace que la respuesta de los linfocitos B frente a antígenos polisacáridicos independiente de células T sea mucho menor que la de los adultos. Por esta razón, son especialmente susceptibles a bacterias con cápsula polisacáridica como el neumococo (Johnson et al., 2010).

Según el último informe anual epidemiológico publicado por la ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), que corresponde a los datos recogidos en 2017, la tasa de incidencia de ENI de los países europeos es de 6.2 casos/100.000 habitantes, aunque asciende a 14.5 /100.000 habitantes en <1 año y >19 casos/100.000 habitantes en >65 años.

Como se observa en la siguiente imagen, los datos españoles van acordes a la media europea (6,1 casos/100.000 habitantes), y destacan países como Eslovenia y Suecia con tasas de incidencia de hasta 16 casos/100.000 habitantes (ECDC, 2017).

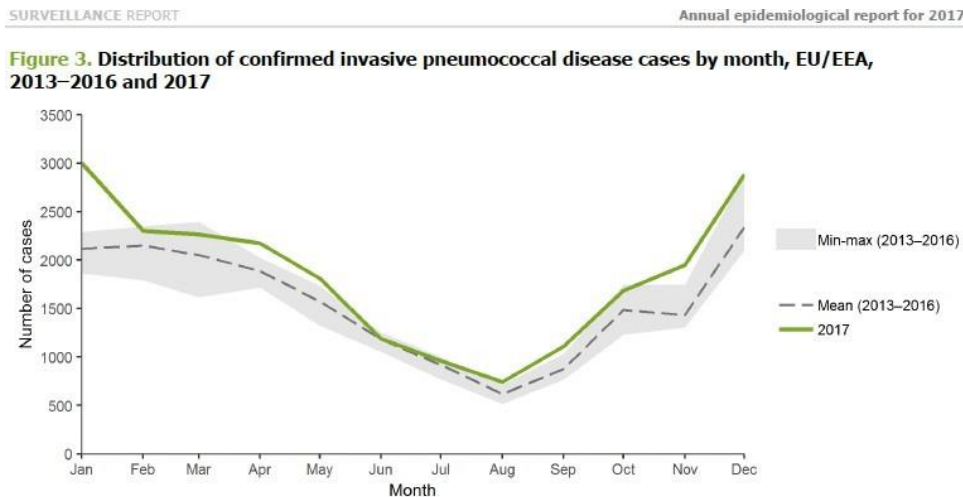
Figura 2.

Distribución de tasas de incidencia de enfermedad neumocócica invasiva por cada 100.000 habitantes por país de la Unión Europea, 2017. Informe anual epidemiológico 2017.



Los casos de ENI en Europa se concentran en los meses más fríos, tal y como se muestra en la siguiente gráfica, tomada también del informe anual epidemiológico europeo.

Figura 3.
Distribución de casos de enfermedad neumocócica invasiva por meses 2013- 2016 y 2017 de la Unión Europea. Informe anual epidemiológico 2017.



Source: Country reports from Austria, Cyprus, the Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden and the United Kingdom.

El 70% de los casos de ENI en < 5 años está causada por 6-11 serotipos diferentes. Los 7 serotipos conocidos como “pediátricos” son los que se incluyeron en la VNC-7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) (Johnson et al., 2010). Sin embargo, en adultos existe más variabilidad en los serotipos causantes de ENI (Kalin, 1998).

2.6 Impacto de las vacunas neumocócicas conjugadas en la enfermedad neumocócica invasiva y no invasiva

A finales de los años 90 y durante la primera década de los 2000, se apreció un aumento progresivo de los casos complicados de NAC, fundamentalmente con derrame pleural, empiema pleural y formas necrosantes, principalmente de etiología neumocócica y en niños mayores de 2 años (Hernández-Bou et al., 2009; Obando et al., 2008; Whitney et al., 2003).

En el año 2000, se introdujo la VNC-7 en el calendario vacunal de Estados Unidos, lo que supuso una disminución del 70% de ENI en niños < 2 años, pero también en los niños no vacunados, y en adultos >65 años, así como en el aislamiento de neumococos resistentes a penicilinas y macrólidos (Whitney et al., 2003).

En 2001 fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento para su uso en <2 años y se empezó a aplicar en Europa y, en concreto, en España, aunque de manera no universal y financiada por las familias. Su uso se acompañó de un descenso de los serotipos vacunales, sin embargo, la tasa global de ENI de nuestro país no disminuyó debido a un reemplazo por serotipos no contenidos en la VNC-7, en especial, por los serotipos 1,5, 6C, 7F y 19^a (del Amo et al., 2014; Fenoll et al., 2015) (Ardanuy et al., 2009; Muñoz-Almagro et al., 2008). De hecho, en 2009, el 25% de los casos de ENI en pediatría se debían al serotipo 19A, que era el tercero más frecuente en adultos, tras el 7F y el 3; este serotipo iba asociado a casos de meningitis graves y resistencia a penicilinas, cefalosporinas y macrólidos (Ruiz-Contreras et al., 2017).

En 2009, se comercializó la VNC-10, que contenía los serotipos de la VNC7 y, adicionalmente, el 1, el 5 y el 7F.

Pronto después, en el año 2010, apareció la VNC13, que incluía además de los serotipos contenidos en la vacuna hexavalente los serotipos 3, 6 y 19A. Su aplicación conllevó un descenso muy significativo de las diferentes formas de ENI (meningitis, bacteriemia y empiema), de los serotipos multiresistentes (Ruiz-Contreras et al., 2017) y también de las formas no invasoras (OMAS, neumonía no complicada) (Picazo et al., 2017). De hecho, en España, la prevalencia del serotipo 19A cayó de un 30% en 2010 a un 7,5% en 2015, según datos del Centro Nacional de Microbiología (Fenoll et al., 2015). Los efectos de esta vacunación se han producido tanto en los niños vacunados como en los niños y adultos no vacunados (inmunidad de grupo), ya que se ha constatado también disminución de hasta el 20% de los casos de ENI en > 65 años tras la introducción de la VNC-13 en calendario infantil (Ciruela et al., 2019).

En España, el acuerdo del Consejo Interterritorial de 2015 marcaba el plazo para la implantación de la VNC entre los años 2015-2016 en los calendarios vacunales de las diferentes comunidades autónomas. En Andalucía, los niños nacidos a partir del año 2016 comenzaron a recibir de manera gratuita como parte del calendario oficial de vacunación una pauta de 3 dosis de vacuna antineumocócica conjugada trecevalente (VNC-13) a los 2, 4 y 11 meses.

Tras varios años desde la introducción de las vacunas neumocócicas de valencia ampliada (VNC10 y VNC13) se puede afirmar que han disminuido los casos de ENI y de enfermedad neumocócica no invasiva gracias a su aplicación a lo largo de todo el mundo (Hammit et al., 2019; Jokinen et al., 2015; Moore et al., 2016; Picazo et al., 2017; Picazo et al., 2019; Ruiz-Contreras et al., 2018; Shiri et al., 2017). En España, mas concretamente en la Comunidad de Madrid, se ha constatado una disminución del 70% de los casos totales de ENI, y distinguiendo por forma clínica: los empiemas un 71%, las meningitis neumocócicas un 40% y las neumonías con bacteriemia un 73% (Picazo et al., 2019). Este efecto protector se ha evidenciado también en los > 65 años en Cataluña, en los que los casos de ENI bajaron un 19% desde implantación de VNC-13 en niños (Ciruela et al., 2019).

En Madrid, de momento, tras 6 años de vacunación con VNC13, no se ha objetivado aumento de casos de ENI por reemplazo del nicho ecológico, es decir, por serotipos no vacunales (SNV), en los menores de 15 años. Actualmente, según datos del Laboratorio Nacional de Referencia de Neumococo, los serogrupos más frecuentes causantes de ENI en < 2 años son el 24F y el 8, y en > 65 años predomina el 8 (de Miguel et al., 2020). Otros países europeos reportan datos similares, en Reino Unido, país en el que ya llevan más de 10 años de vacunación universal con la VNC13, sí que se ha reportado en mayores de 65 años un aumento del número de casos de enfermedad invasiva por los SNV 8, 12 y 9N (Lewnard & Hanage, 2019). Este reemplazo por SNV difiere mucho en distintos países y de momento no contrarresta el impacto positivo de las vacunas VNC10 y VNC13 (Balsells et al., 2017; Levy et al., 2020; Lewnard & Hanage, 2019).

Muy próximamente, dispondremos en el mercado europeo de la vacuna

antineumocócica 15-valente (VNC15), que incluye cobertura frente a los serotipos 22F y 33F y de la vacuna neumocócica 20-valente (VNC20) que incluye además los serotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B/C, 22F y 33F, la cual puede ser relevante en niños menores de 2 años y en > 65 años ante el aumento de casos por el serotipo 8 (de Miguel et al., 2020; Ruiz Contreras, 2020).

El efecto protector de las VNC también se ha evidenciado en los ingresos por NAC. En Brasil, 5 años tras la introducción de la VNC10, se ha objetivado disminución de hospitalizaciones por NAC en vacunados, no vacunados y en todos los grupos etarios de hasta un 25% (Andrade et al., 2017; Sgambatti et al., 2016). En un metaanálisis llevado a cabo por *Alicino et al* afirman que la reducción de ingresos por NAC en niños <5 años ha sido del 30% (Alicino et al., 2017). En Australia, han objetivado descenso en la hospitalización por NAC tanto víricas como bacterianas desde la introducción de las VNC en su programa nacional de inmunización (Fathima et al., 2018).

El impacto de las VNC sobre los episodios de OMA también han sido descritos (Dagan et al, 2016 (Sigurdsson et al., 2018; Wiese et al., 2019), en los que no sólo reduce el primer episodio, sino los casos de OMAS recurrentes y la colocación de tubo transtimpánicos (Wiese et al., 2019).



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Hipótesis



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

3. JUSTIFICACION DE ESTE TRABAJO-HIPÓTESIS

3.1 Justificación

Las infecciones por virus y bacterias son muy frecuentes en la infancia, en relación con los virus, el enterovirus (EV) es uno de los causantes más comunes de cuadros infecciosos en la infancia, que pueden abarcar desde cuadros benignos como herpangina o enfermedad boca-mano-pie, a incluso meningitis linfocitaria. Ocasionalmente, con naturaleza epidémica, se presentan casos con afectación neurológica en forma de parálisis flácida aguda espinal y/o afectación romboencefálica, como en el brote epidémico de 2016 en Cataluña. En cuatro pacientes ingresados en nuestro centro entre junio a diciembre 2016, con afectación neurológica secundaria a infección por EV, observamos que junto con la fiebre de varios días de evolución al ingreso, una constelación de síntomas neurológicos que oscilaron entre decaimiento y somnolencia hasta inestabilidad, ataxia y temblor no intencional, en 3 de ellos se identificó el EV en el exudado respiratorio o heces. En Europa, al contrario que en China, la infección por EV serotipo 71 era hasta ahora infrecuente y se asociaba a síndrome febril o a enfermedad boca-mano-pie, pero el virus es muy fácilmente transmisible vía fecal-oral o por saliva, de hecho, de un total de 2.788 muestras respiratorias en niños afectados de infección respiratoria, 148 (5%) fueron por EV y de ellas 8 casos lo fueron por EV-A71. En el niño, la sospecha de esta entidad debe llevar siempre a obtener muestras respiratorias y de heces. Carecemos del apoyo de ensayos clínicos controlados que nos permitan determinar realmente la eficacia y seguridad de las terapias utilizadas. Además, consideramos que otro tipo de factores ambientales y microbiológicos, desconocidos por el momento, podrían tener relación con su tasa de ataque y virulencia y, por supuesto, pensamos en que las vacunas podían prevenir o bien reducir el grado de gravedad de los casos más graves (Valdivielso Martínez et al., 2018).

En Europa ninguna vacuna frente a enterovirus ha sido aprobada, sin embargo, en China existen ya varias vacunas inactivadas frente al EV-71 aprobadas y comercializadas (Chang et al., 2018), y que se han demostrado seguras y eficaces. Además, se ha descrito también que la eficacia de este tipo de vacunas

presenta un importante condicionamiento genético (Zhang et al., 2020). Ninguno de los pacientes revisado en nuestro estudio estaba vacunado frente a enterovirus, con la excepción del virus de la polio incluida en el calendario sistemático de vacunación de Andalucía.

Paralelamente a este trabajo, y como mencionamos en la introducción, planteé, junto con mis directores y tutores clínicos, la posibilidad de desarrollar una revisión sobre las características clínicas de los pacientes pediátricos con bronquio traqueal (BT) identificados con FBC flexible y la patología que originaba este tipo de procedimientos diagnósticos, y realizamos una revisión retrospectiva de todos los casos clínicos de niños con diagnóstico de BT realizados en nuestro centro (un hospital de tercer nivel) desde 1990, considerando específicamente: edad al diagnóstico, sexo, semiología, anomalías somáticas, tipo de bronquio traqueal, otros hallazgos broncoscópicos y evolución clínica. De 1665 FB realizadas en 1337 pacientes, se encontró BT en 26 (1,9%). La mediana de edad fue de 15 meses (rango de edad de 1 mes a 13 años), sin diferencias de género. De 26 pacientes, un total de 24 tenían patologías congénitas asociadas (92,3%) (enfermedad cardíaca 69%, anomalía cromosómica 35% y defecto de fusión espinal 11%). La FB flexible se realizó por diversas razones, incluyendo: sibilancias recurrentes o persistentes, neumonía o atelectasia, estridor persistente y tos refractaria. El tipo de BT identificado fue principalmente lobar ectópico del lóbulo superior derecho (73%) y supernumerario apical (11,5%). Además del BT, la FB flexibles encontró otros defectos en el 90% de los casos, como traqueomalacia, broncomalacia o estenosis traqueal. La revisión confirmó una prevalencia de BT superior a la esperada en series anteriores y destacó su asociación con otras malformaciones somáticas o de las vías respiratorias, en particular defectos cardíacos congénitos y defectos de fusión espinal (Pérez Ruiz et al., 2018).

Entre otras conclusiones, cabe destacar de esta revisión que las neumonías recurrentes pueden requerir de una FBC en el procedimiento diagnóstico-terapéutico, y que su origen pueda ser una malformación anatómica, en este caso el BT. La FBC es una prueba no empleada de rutina en los casos de NAC típicas adquirida en la comunidad, pero sí muy útil y valiosa en las neumonías en niños

inmunodeprimidos, asociadas a cuerpo extraños, tuberculosis endoluminales, etc. (Pérez Ruiz et al., 2008.).

En relación a las NAC típicas adquiridas en la comunidad en niños, contamos con la ventaja de poder prevenir las con una vacuna específica y de alta eficacia y seguridad frente a la bacteria que mayoritariamente la provoca, el neumococo, pero de nuevo, observamos la reducida cantidad de estudios de calidad para determinar la eficacia de las vacunas disponibles frente a esta patología en los niños en nuestro medio, y, concretamente en nuestra Comunidad Autónoma.

En países con vacunación antineumocócica sistemática oficial, se ha producido un descenso marcado de la incidencia de neumonías y de hospitalizaciones por neumonía en niños menores de 15 años (Angoulvant et al., 2014), y así ha ocurrido también en nuestro medio, tal y como se ha podido comprobar en la Comunidad de Madrid (Estudio Heracles) (Picazo et al., 2017). La vacuna más empleada, la 13-valente (VNC-13), se fue introduciendo en los calendarios vacunales españoles progresivamente entre 2015 y 2016. Sin embargo, en Andalucía no estaba financiada para niños sanos y se estimó una cobertura privada variable entre las distintas provincias que oscilaba entre el 40-65%.

Existen numerosos estudios (Angoulvant et al., 2014; Griffin et al., 2014; Olarte et al., 2017; Picazo et al., 2017; Picazo et al., 2013; Shaughnessy et al., 2016), en los que se comparan diferencias en cuanto a incidencia de ENI y de hospitalizaciones por neumonía en los periodos pre y post-VNC7, así como pre y post-VNC13. Sin embargo, no existen publicaciones sobre estos periodos de tiempo en Andalucía.

La ENI sólo representa un 10-15% de la enfermedad neumocócica total, manifestándose el resto como neumonías no complicadas, otitis media aguda (OMA) y sinusitis. Resulta muy complicado medir el impacto de las VNC en estos cuadros leves, puesto que se precisa de buenos registros de historias clínicas en atención primaria y urgencias y de unificación en los criterios diagnósticos y terapéuticos. Además de observar el impacto en ENI de la vacunación sistemática, se podrá cuantificar el impacto epidemiológico de la VNC-13 mediante el análisis

del número de casos de NAC que requieren hospitalización.

En este estudio, pretendemos cuantificar uno de los aspectos más relevantes de la carga de enfermedad neumocócica, como son las hospitalizaciones por NAC típica en niños, en nuestro medio hasta 2016, para así tener registrada la incidencia basal pre- implantación de la vacunación oficial sistemática en niños en Andalucía con la VNC- 13, y, poder, en el futuro desarrollar análisis comparativos.

3.2 Hipótesis

Nos planteamos como hipótesis de este estudio que la introducción de la vacunación antineumocócica en nuestro medio, de ser correcta y abarcar a una población diana extensa, debía haber reducido los casos de neumonía adquirida en la comunidad en la población infantil que precisa ingreso hospitalario por esta causa, así como del número de casos con complicaciones desde el año 2011 hasta el 2016. Y por ello nos propusimos los objetivos que exponemos a continuación.

Objetivos



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

4. OBJETIVOS

Primario:

Establecer el impacto que ha tenido en nuestro medio la introducción de las VNC en el número de casos de NAC en pacientes pediátricos (3m-14 años) sanos que requieren hospitalización a lo largo de los últimos 5 años sin vacunación universal con VNC, en un hospital de tercer nivel, el Hospital Regional de Málaga, en su Sección Materno-Infantil.

Secundarios:

- a) Conocer las características clínicas y epidemiológicas, incluyendo antecedente de VNC, de los pacientes pediátricos 3m-14 años ingresados por NAC en los últimos 5 años antes de la introducción en calendario universal andaluz de la VNC.
- b) Identificar los factores pronósticos de pacientes pediátricos <14 años ingresados por NAC en los últimos 5 años antes de la introducción en calendario universal andaluz de la VNC.
- c) Analizar las tendencias en los últimos 5 años antes de la introducción en calendario universal andaluz de la VNC de los pacientes pediátricos <14 años ingresados por NAC en cuanto a VNC recibida y aislamientos microbiológicos.
- d) Establecer el impacto de la VNC en el número de casos de NAC en paciente pediátrico (3m-14 años) sano que no requiere ingreso hospitalario.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Material y métodos



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Aspectos éticos y protección de los sujetos participantes

1. Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación. Dadas las características del proyecto no existe riesgo para los pacientes.
2. Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado. Todos los padres de los pacientes fueron informados, verbalmente y por escrito, de que sus datos clínicos pueden ser utilizados con fines científicos, con anonimización a la hora de tratar dichos datos, y firmaron consentimiento informado en el momento del ingreso hospitalario.
3. Confidencialidad y protección de los datos del paciente. Se garantizó la protección de los datos personales según la Ley 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos Personales y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre. El proyecto se realizó siguiendo las directrices de la declaración de Helsinki actualizada de 2013 y las normas de buenas prácticas clínicas.
4. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico. Este proyecto, dadas sus características actuales, no ha interferido con los hábitos de prescripción médica.

Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Regional Universitario de Málaga en el año 2017 (*documento anexo 1*).

5.2 Diseño del estudio

Estudio descriptivo ambispectivo entre 2011-2016 de los casos de NAC en pacientes pediátricos con edades entre 3 meses y 14 años previamente sanos que precisaron ingreso en un hospital de tercer nivel.

Los casos se seleccionaron del registro que se lleva a cabo en el servicio de

Urgencias pediátricas, donde se recogen todos los ingresos en la planta de hospitalización de pediatría. Se incluyeron en una base de datos para análisis estadístico con anonimización de los datos personales. Se incluyeron todos los casos que cumplieron los criterios de inclusión.

5.3 Definiciones

El diagnóstico de NAC típica, además de la sintomatología clínica y radiología compatibles, exigía una PCR (proteína C reactiva) >80 o >60 mg/l si habían recibido antibioterapia previamente. Se ha considerado “derrame pleural grave” como aquel derrame que haya sido subsidiario de toracocentesis evacuadora, colocación de tubo de drenaje torácico o videotoracosopia, o que haya requerido soporte respiratorio con ventilación mecánica invasiva o no.

5.4 Selección de la Población. Criterios de inclusión y exclusión.

Se han considerado como criterios de inclusión en el estudio:

- Pacientes pediátricos con edades entre 3 meses y 14 años previamente sanos que precisaron ingreso en un hospital de tercer nivel por presentar NAC típica adquirida en la comunidad.
- El diagnóstico de NAC típica, además de la sintomatología clínica y radiología compatibles, exigía una PCR (proteína C reactiva) >80 o >60 mg/l si habían recibido antibioterapia previamente.

Se han excluido del estudio los pacientes que cumplieran alguna de las siguientes condiciones:

- Edad <3 meses o >14 años.
- Cuadro clínico de bronquiolitis con o sin sobreinfección bacteriana.
- Sospecha de infecciones respiratorias exclusivamente virales (PCR<80 mg/l y/o sin condensación neumónica en la radiografía de tórax).

- Inmunodepresión (oncológicos, neutropenias febriles, inmunodeficiencias, fármacos inmunosupresores...).
- Encefalopatía y/o con cuadros sugerentes de broncoaspiración.
- Con malformaciones importantes de vía aérea y/o traqueostomizados.
- Enfermedades pulmonares crónicas (Fibrosis quística).
- Enfermedad tuberculosa pulmonar.
- Neumonías nosocomiales.

5.5 Variables recogidas

De cada historia clínica se recogieron las siguientes variables:

1. Epidemiológicas:

- Sexo.
- Edad al ingreso.
- Vacunación antineumocócica conjugada recibida:
 - Ninguna
 - VNC-7
 - VNC-10
 - VNC-13

2. Clínicas:

a) Pre-hospitalización

- Patología basal (diferente a las incluídas en criterios de exclusión).
- Días de fiebre previo al ingreso.
- Antibioterapia oral previa recibida.
- Saturación basal de oxígeno <92%.

b) Durante hospitalización:

- Derrame pleural al ingreso y tamaño del derrame pleural (en mm).
- Días de ingreso hospitalario.
- Días de oxigenoterapia.
- Necesidad de reingreso por complicación.
- Días de fiebre durante ingreso hospitalario.
- Exitus.

3. Analíticas

- Datos analíticos al ingreso: Leucocitos (recuento celular /mm³), neutrófilos (recuento celular/mm³), PCR (mg/L) y PCT (ng/mL).
- Datos analíticos del líquido pleural: Leucocitos (recuento celular /mm³), neutrófilos (recuento celular/mm³), LDH(UI/L), glucosa (mg/dL).

4. Microbiológicas

- Hemocultivo.
- Cultivo de líquido pleural.
- Antígeno de neumococo en líquido pleural.
- PCR Neumococo en líquido pleural.
- Coinfecciones virales confirmadas por PCR en exudado nasofaríngeo.

5. Terapéuticas

- Antibioterapia recibida durante ingreso hospitalario.
- Necesidad de ingreso en Cuidados Intensivos Pediátricos.
- Necesidad de soporte respiratorio diferente a oxigenoterapia (Bipap, Cpap, Ventilación mecánica invasiva...) y duración.
- Necesidad de tubo de drenaje torácico y duración.
- Necesidad de Videotoroscopia / Toracotomía.

Tabla 6.
Esquema vacuna neumocócica conjugada para lactantes de 6 semanas a 6 meses de edad tomada de ficha técnica Prevenar 13, AEMPS 2014.

	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Dosis 4
Edad	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses

Tabla 7.
Esquema vacuna neumocócica conjugada para niños no vacunados >7 meses tomada de ficha técnica Prevenar 13, AEMPS 2014.

Edad de la primera dosis	Número total de dosis
7-11 meses	3
12-23 meses	2
>24 meses	1

La vacunación con VNC (*Prevenar-7* y posteriormente *Prevenar-13*) no estaba financiada por el Sistema de Salud Andaluz en el momento del estudio, por lo que los pacientes de nuestra muestra no estaban uniformemente vacunados, y se consideró como “correctamente vacunados” aquellos que habían recibido una pauta correcta para su edad acorde a la ficha técnica vigente en ese momento (AEMPS,2014), la cual se muestra en las *tablas 6 y 7*.

Durante los inviernos, al tratarse de las etapas epidémicas de virus respiratorios, se realizaron a todos los pacientes ingresados test rápidos antigénicos del *Virus Respiratorio Sincitial*, *Adenovirus* y *Virus Influenza*, utilizados con objeto, sobre todo, de aislamiento por cohortes, por lo que no se practicaron en todos los casos. En casos más severos o dudosos se realizó un estudio en muestra de aspirado nasofaríngeo de detección por PCR de patógenos respiratorios comunes: *Adenovirus*, *Bocavirus Humanos*, *Coronavirus*, *Enterovirus*, *Influenza A/B*, *Metapneumovirus*, *Parainfluenza 1-2-3-4*, *VRS*, *Rinovirus*, *B. pertussis*, *C. pneumoniae*, *M. pneumonie* y *Bordetella pertussis* y *parapertussis*.

Con el fin de intentar valorar también el impacto de las VNC sobre las NAC que recibían tratamiento ambulatorio exclusivamente se llevó a cabo otro ‘subestudio’

de controles apareados por sexo y edad (niños sanos que no habían ingresado por neumonía). Estos controles apareados se obtuvieron de manera aleatoria de la base de datos del programa informático utilizado en el Sistema Andaluz de Salud de Atención Primaria (*Diraya*), tomando como población de referencia el Distrito Sanitario Málaga-Guadalhorce. Por cada caso se seleccionaron 2 controles del mismo sexo y con el mismo año de nacimiento. De cada 'control' se recogieron las siguientes variables:

- Sexo.
- Año nacimiento.
- Vacunado/a con VNC (sí/no).
- Tipo de VNC recibida (VNC7, VNC10, VNC13).
- Correctamente vacunado (sí/no).
- NAC ambulatoria (sí/no).
- Año de la NAC.

5.6 Cálculo del tamaño muestral

La variable principal del estudio es el número de ingresos hospitalarios por NAC pacientes pediátricos previamente sanos. Dada la hipótesis de nuestro estudio, consideramos que la VNC será efectiva si se produce una reducción en el número de ingresos superior al 10%. Teniendo en cuenta que los ingresos por NAC en el año 2011 (año de referencia) fueron 65 casos, necesitamos que en los años siguientes el número de ingresos sea < 58 . Para conseguir una potencia del 80,00% para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula $H_0: p_1=p_2$ mediante una prueba Chi cuadrado bilateral para dos muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5,00%, y asumiendo que la proporción en el grupo de referencia es del 67,00%, la proporción en el grupo experimental es del 45,00%, y que la proporción de pacientes en el grupo de referencia respecto el total es del 50,00% será necesario incluir 79 pacientes en el grupo de referencia y 79 pacientes en el grupo experimental, totalizando 158 pacientes en el estudio.

5.7 Análisis estadísticos

Para analizar los datos se ha utilizado el programa informático PSPP GNU Proyect. Las variables se expresan como número (%), media \pm SD o como mediana y rango intercuartílico. En el contraste de hipótesis de variables cualitativas el test estadístico empleado ha sido χ^2 . Para la comparación de variables cuantitativas se ha realizado pruebas de t de Student o en caso de no seguir la normalidad el test de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se expresarán en frecuencias con un IC del 95% y variables cuantitativas se expresan como mediana y rango intercuartílico (p25-p75). Diseñamos un análisis de regresión logística binaria por pasos hacia delante (Wald) tomando como variable dependiente la presencia de derrame pleural grave y como variables independientes la edad, sexo, días de fiebre, PCR máxima (log) y vacunación antineumocócica.

Consideramos significativo un valor de $p < 0.05$.

Las variables incluidas en el análisis de regresión logística binaria se tomaron en base a criterios clínicos.

5.8 Limitaciones del estudio

Entre las limitaciones del estudio cabe destacar el escaso número de aislamientos microbiológicos y, quizás, la más importante es el desconocimiento de los serotipos de los *Streptococcus pneumoniae* aislados durante estos 6 años. Esto nos aportaría más luz acerca de la circulación de serotipos tras la introducción de la VNC-13 y nos ayudaría a establecer nuevas medidas preventivas y quizás, también terapéuticas. Sin embargo, contamos con una gran serie de casos de un hospital de tercer nivel y se ha realizado un seguimiento completo recogiendo todas aquellas variables que implican gravedad (ingreso en cuidados intensivos, necesidad de soporte respiratorio o drenaje torácico...). Una limitación muy importante a la hora de valorar la prevalencia de NAC sin ingreso hospitalario radica en que en muchos casos el diagnóstico se basa en criterios exclusivamente clínicos sin disponer en la mayoría de confirmación radiológico y/o analítica.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Resultados



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

6. RESULTADOS

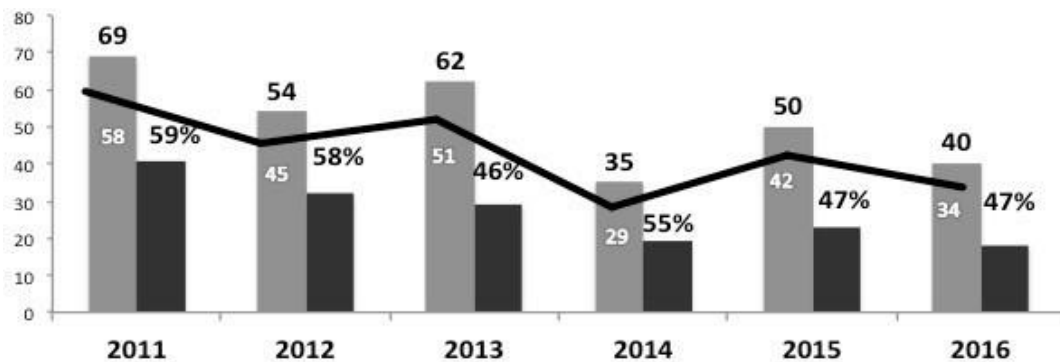
Los resultados mostrados se han tomado de una de las publicaciones que avala esta tesis doctoral (Valdivielso Martínez et al., 2020).

Entre los años 2011-2016 ingresaron 292 pacientes con cuadro clínico compatible con NAC de características típicas o bacterianas en pacientes <14 años sin patología previa. 157 (54%) eran varones y el 135 (46%) mujeres. La edad mediana al ingreso era de 33,5 meses (Rango IC 18-55 meses).

Tal y como se refleja en la *figura 4* se observa un descenso progresivo anual en el número de ingresos por esta patología. La tasa de incidencia de niños de 3 meses a 14 años con NAC que precisó ingreso hospitalario, en nuestro medio ha ido descendiendo desde 58 casos por cada 100.000 niños a 34 en el año 2016.

Figura 4.

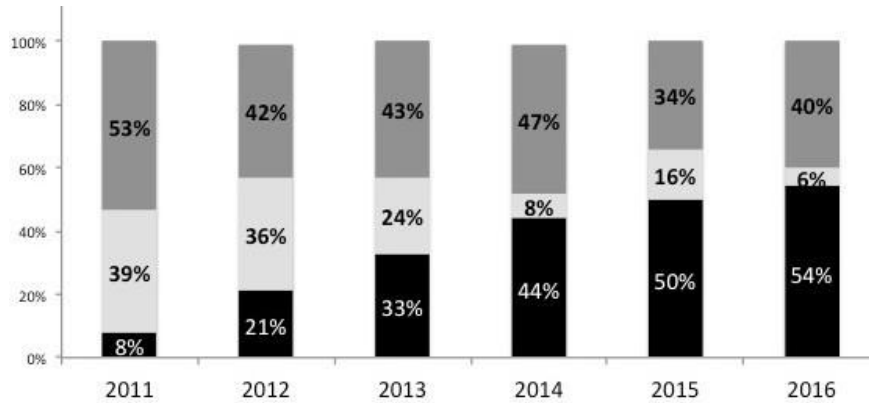
Número de ingresos por NAC (barras grises), tasa de incidencia (casos por 100.000 habitantes-año, línea negra) y prevalencia (%) de casos con derrame pleural (barras negras) tomada de Valdivielso Martínez, 2020.



El 54% de los pacientes había recibido algún tipo de VNC. El porcentaje de pacientes que habían recibido VNC frente a los que no, se ha ido incrementando a lo largo de los años, así como el porcentaje de vacunados con VNC-13 (figura 5) frente a los vacunados con VNC-7 o VNC-10. No se muestran aquellos vacunados con VNC-10, ya que sólo se trata de 4 pacientes.

Figura 5.

Distribución de los casos según vacunación recibida: no vacunados (barras grises oscuro), VNC7 (barras de gris claro) y VNC13 (barras negras) tomada de Valdivielso Martínez, 2020.



El derrame pleural paraneumónico es una complicación frecuente. En nuestra muestra un 51 % la presentó. Se observa cómo desde el año 2011 hasta el 2016 hay un descenso progresivo en el total de pacientes en términos absolutos que presentaron esta complicación (*Figura 6*) y, a su vez, del porcentaje anual de derrame pleural, aunque éste no haya sido significativo estadísticamente (*tabla 8*).

Figura 6.

Prevalencia de número de casos de derrame pleural paraneumónico en los niños ingresados por NAC, tomada de Valdivielso Martínez 2020.

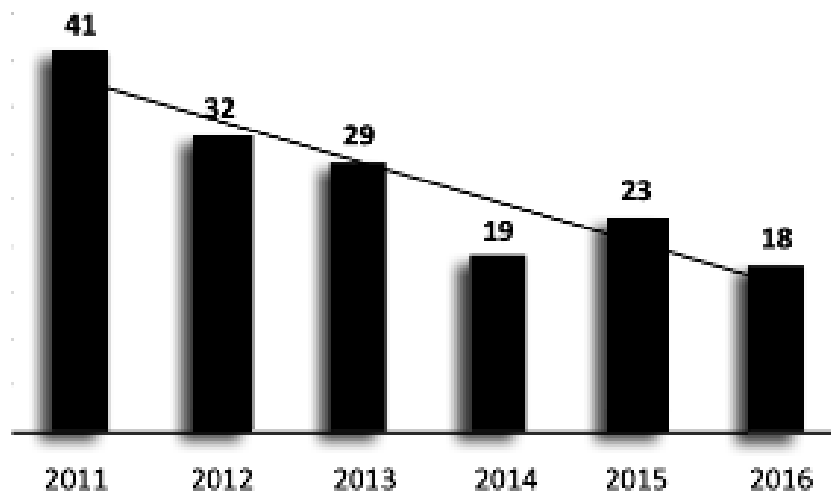


Tabla 8.

Porcentaje de pacientes con derrame pleural/año

Año	Porcentaje DP
2011	59.7%
2012	57.7%
2013	45.8%
2014	55.9%
2015	47.7%
2016	47.2%
No significativo	

En nuestra muestra pudimos demostrar por técnicas microbiológicas que el neumococo se trataba del agente etiológico en un 18% de los casos. La rentabilidad de cultivos en pediatría y concretamente en neumonías es baja y tan sólo se obtuvo algún aislamiento microbiológico en el 7% (22), se especifica en más detalle en la *tabla 9*. La detección de cualquier tipo de neumococo como agente causante de neumonía ha ido disminuyendo cada año, como se observa en la *figura número 7*.

Todos los neumococos aislados fueron sensibles a cefalosporinas.

En 4 casos (1%) el agente bacteriano aislado fue el *Streptococcus pyogenes*.

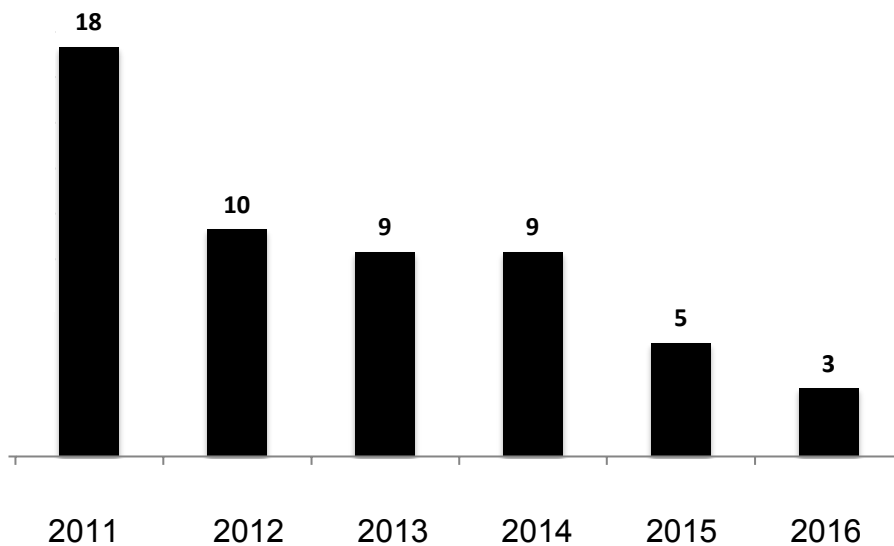
Tabla 9.

Estudios microbiológicos realizados en los pacientes pediátricos (3m-14a) ingresados por NAC desde 2011 a 2016.

Estudios microbiológicos	N total = 292
Hemocultivos	Extraídos 260 (89%) Positivos 13 (4.5%) 12 <i>Streptococcus pneumoniae</i> (4%) 1 <i>Strep.Pyogenes</i> (0.3%)
Cultivo de líquidos pleural	Extraídos 72 (24.6%) Positivos 16 (5%) 12 <i>Streptococcus pneumoniae</i> (4%) 3 <i>Strep.Pyogenes</i> (1%) 1 <i>Fusobacterium, prevotella y gemella</i> (0.3%)
Detección Antígeno <i>Streptococcus pneumoniae</i> en líquido pleural	Realizado en 63(21.5%) Positivo en 47 (16%)
PCR <i>Streptococcus pneumoniae</i> en líquido pleural	Realizado en 1 caso (0.3%) Positivo en 1 caso (0.3%)

Figura 7.

Prevalencia de detección de *Streptococcus pneumoniae* en los pacientes pediátricos (3m-14a) ingresados por NAC desde 2011 a 2016, tomada de Valdivielso Martínez 2020.



Tal y como se ha mostrado previamente en la *figura 5* la población de nuestra muestra no estaba uniformemente vacunada, puesto que la vacunación con VNC (*Prevenar-7 y posteriormente Prevenar-13*) no estaba financiada por el Sistema de Salud Andaluz, por lo que habían recibido alguna dosis de vacunación el 54% y habían seguido una pauta correcta para su edad tan sólo el 35%, acorde a la ficha técnica vigente en ese momento, la cual se muestra en las *tablas 6 y 7* en el apartado 'Material y métodos'.

Entre nuestros objetivos estaba comprobar el efecto de la vacunación en los pacientes que ingresaban por NAC. En la tabla siguiente (*tabla 10*) se comparan datos epidemiológicos, clínicos y pronósticos en vacunados y no vacunados, habiendo encontrado tan sólo diferencia estadísticamente significativa en el número de casos de derrame pleural paraneumónico en el grupo de pacientes vacunados (58%) frente a los no vacunados (44%).

Tabla 10.

Diferencias en características clínicas y epidemiológicas de pacientes pediátricos (3m-14a) ingresados por NAC entre pacientes vacunados y no vacunados.

Variables comparadas	VNC n=162	No VNC= 127	Significación
Edad (meses)	35 (19-59)	28 (16-53)	NS
Días de fiebre	4 (2-6)	4 (2-5)	NS
Derrame pleural	95 (58%)	56(44%)	p<0.05
Derrame pleural grave	37 (22%)	22 (17%)	NS
Detección neumococo	31(19%)	22 (17%)	NS
Drenaje torácico	37(22%)	19 (15%)	NS
Oxigenoterapia	97 (59%)	66 (51%)	NS
Días de oxigenoterapia	1.5 (0-6)	1 (0-5)	NS
Días de hospitalización	5 (4-11)	6 (4-10)	NS
Ingreso en Cuidados Intensivos	9 (5%)	9 (7%)	NS
<i>NS = No significativo</i>			

Entre 2011-2016 existieron 3 vacunas conjugadas neumocócicas disponibles en el mercado, por tanto, los pacientes de nuestra muestra no habían recibido toda la misma vacuna y no estaban protegidos frente a los mismos serotipos. En nuestra muestra, el 56.5% (91) de los vacunados habían recibido la VNC-13, el 41% (66) con VNC-7 y sólo un 2.5% (4) con VNC-10 (mostrado por año en *figura 5*).

La *tabla 11* muestra la prevalencia de derrame pleural estratificada por el tipo de vacuna recibida. La distribución no fue homogénea con una tendencia casi significativa a mayor prevalencia de derrame en niños que habían recibido la vacuna heptavalente ($p = 0.051$). No obstante, no hubo predilección de casos graves de derrame por ningún tipo de vacuna (no significativo, datos no mostrados).

Tabla 11.
Derrame pleural en los distintos grupos de vacunados.

Tipo de vacuna recibida	Derrame pleural n=151	No derrame pleural n=137
Heptavalente	41 (62%)	25 (38%)
Decavalente	3 (75%)	1(25%)
Trecevalente	50 (54%)	41 (45%)
No significativo		

Entre los efectos de la introducción de las VNC, se observó un cambio epidemiológico con desplazamiento de las formas graves de neumonía y empiema hacia edades >2 años. En nuestra muestra el 38% (111) eran <2 años y 62% (181) >2 años. El 58 % de los >2 años presentaban derrame pleural paraneumónico frente a 44% en los < 2 años con $p<0.05$.

En el análisis de regresión binaria, sólo la PCR máxima, y no la vacunación, se asoció de forma significativa con la presencia de derrame pleural grave [OR 1.006 (IC 95% 1.003-1.009)]; lo que significa que por cada 1 mg/l que aumenta la PCR, se multiplica por 1,006 el riesgo de desarrollar derrame pleural grave.

Tabla 12.

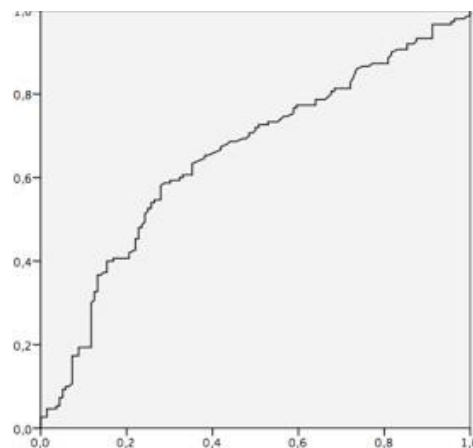
Modelo de regresión logística de factores de riesgo para desarrollo de derrame pleural grave en pacientes pediátricos sanos ingresados por NAC.

	Análisis univariante		Análisis multivariante
Variable	Puntuación	p	OR (IC 95%)
PCR máxima	19.20	<0.00	1.006 (1.003-1.009)
VNC	3.25	0.07	
Días de fiebre	2.226	0.136	
Sexo	1.37	0.25	
Edad	0.41	0.85	

El valor sanguíneo de PCR al ingreso fue significativamente más alto en aquellos pacientes que desarrollaron derrame pleural con un valor de mediana de 230 mg/l (p25-p75;133-306) frente a los que no presentaron dicha complicación 150mg/l (p25-p75; 111-224), $p < 0.05$. Para ayudar a predecir un valor de “corte” de PCR, diseñamos una curva ROC, en la que se muestra cómo el mayor valor predictivo de la PCR para el desarrollo de derrame pleural corresponde a 168 mg/ml, con una especificidad del 60% y una sensibilidad del 70%.

Figura 8.

Curva ROC de niveles plasmáticos de PCR(mg/dl) – desarrollo de derrame pleural



***Resultados de estudio de controles apareados**

Se escogieron de manera aleatoria 584 controles apareados por sexo y edad a los casos. El 54% (314) eran varones y 46% (268) mujeres. El 74% (432/584) de los controles habían recibido algún tipo de VNC, frente al 55,5% de los casos ingresados (162/292), $p < 0.05$. La mayoría de los controles, el 53% (307) había recibido la VNC13, el 18% (107) la VNC7 y un 3% (16) la VNC10. El 60% había seguido el esquema vacunal correctamente.

Un 5,5% de los controles (33/584) había presentado una neumonía adquirida de la comunidad que no había requerido ingreso hospitalario, sin encontrarse diferencias significativas en función del estado vacunal (6% en vacunados frente a 4.5% en no vacunados). En la *tabla 13* se muestran los resultados descritos.

Tabla 13.
Casos de NAC con manejo ambulatorio en los distintos grupos de vacunados de los controles apareados por sexo y edad.

Distintos grupos de vacunación	NAC n=33	No NAC =551
Heptavalente	8 (7,5%)	99 (92,5%)
Decavalente	0 (0%)	16 (100%)
Trecevalente	18 (6%)	289 (94%)
No vacunados	7 (4.6%)	146 (95.4%)
NS= No significativo		



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Discusión



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

7. DISCUSIÓN

Nuestro estudio confirma que la hospitalización en el paciente pediátrico (3m- 14 años) previamente sano por neumonía típica adquirida en la comunidad en nuestro medio es cada vez menos frecuente. En los últimos cinco años de vacunación neumocócica no universal en Andalucía (2011-2016) se objetivó en nuestra unidad una caída en el número de ingresos por esta patología de hasta un 40%. La relación con la VNC parece innegable, tal y como se ha reportado previamente en múltiples países (Griffin et al., 2014; Griffin et al., 2013; Olarte et al., 2017; Shaughnessy et al., 2016; van Deursen et al., 2017).

Alicino et al también han reportado en un meta análisis una reducción de ingresos por NAC en menores de 2 años de un 30% tras la introducción de VNC-10 y VNC-13 (Alicino et al., 2017), y en Brasil han evidenciado que este descenso llega al 25% y afecta de manera indirecta también a los no vacunados y a todos los grupos etarios (Andrade et al., 2017), aunque predominantemente a los menores de 1 año (Sgambatti et al., 2016; Sigurdsson et al., 2020). Otros muchos estudios mantienen afirmaciones similares con descensos en los ingresos hospitalarios por neumonías en niños de entre un 7-30% (de Oliveira et al., 2016; Nair et al., 2016; Palmu et al., 2017; Sigurdsson et al., 2020).

Esta disminución de ingresos hospitalarios y de mortalidad en niños menores de 5 años refleja además lo ocurrido en el ámbito comunitario donde también se ha objetivado una disminución de las otitis medias agudas (Ben-Shimol, Givon-Lavi, et al., 2014; Grijalva et al., 2006) y de las consultas hospitalarias en general (Ben-Shimol et al., 2017).

Por su mayor morbimortalidad, resulta de mayor relevancia la vigilancia epidemiológica de los casos de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) que incluye sepsis, bacteriemias, meningitis y empiemas. Tras la introducción de la VNC-7, que fue la primera vacuna neumocócica conjugada, en el año 2000 se asistió a una importante reducción de ENI ocasionada por los serotipos vacunales (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) (Ben-Shimol, Greenberg, et al., 2014; Kaplan et al.,

2004; Pilishvili et al., 2010). Sin embargo, se acompañó de un incremento de ENI producida por serotipos diferentes, no incluidos en la vacuna, como el 1, el 19A, el 7F, el 3 y el 6A. En la Comunidad de Madrid (CM) los serotipos 1 y 19A llegaron a producir el 65 % de los casos de ENI, una vez que los serotipos VNC7 prácticamente habían desaparecido (Picazo et al., 2013).

La prevalencia del derrame pleural paraneumónico de nuestra serie puede parecer alta (52%) si la comparamos con otras publicadas recientemente (17%) (Musolino et al., 2019), sin embargo, hay que recalcar que el manejo de la NAC en niños sanos en nuestro medio suele llevarse a cabo de manera ambulatoria, siempre y cuando la respuesta a la antibioterapia oral sea en 48-72h y no exista dificultad respiratoria u otros criterios de gravedad (Andrés-Martín et al., 2020a).

En nuestro estudio, llama la atención que, pese a la reducción significativa del número de ingresos por NAC, y del número de pacientes con derrame pleural, el porcentaje de pacientes vacunados con derrame pleural (58%) es mayor que el de no vacunados (44%). Afortunadamente, la presencia de derrame pleural grave fue similar en ambos grupos. Además, en el análisis multivariante sólo la PCR máxima y no el estatus vacunal se asoció con el derrame pleural grave (tabla 12).

A pesar del descenso en número de ingresos y de derrames pleurales en términos absolutos, en nuestra muestra el porcentaje anual de pacientes con derrame pleural paraneumónico ha descendido en un 12%, sin haberse hallado significación estadística. Estos casos podrían deberse quizás a serotipos no incluidos en las vacunas, a fallos vacunales o a otros microorganismos. Tan sólo en 20 pacientes (7%) se obtuvo algún aislamiento microbiológico, por lo que resulta difícil saber el porqué. El incremento de serotipos no contenidos en la VNC13 ha sido reportado en múltiples países hallando gran diversidad según la zona geográfica (Balsells et al., 2017). En Francia, por ejemplo, ha habido reemplazo de serotipos circulantes tras la introducción de la VNC-13, y aunque han disminuido las ENIS un 30% y las neumonías bacteriémicas un 20%, han aumentado serotipos no VNC-13 como el 8, el 12F, el 24 y el 33F (Levy et al., 2020). En el Reino Unido y Gales también han notificado aumento de serotipos no vacunales, sobre todo el 8, 12F y 9N, aunque

predominantemente en mayores de 65 años y no en niños (Ladhani et al., 2018).

En general, en Europa, según el último informe de vigilancia epidemiológica de la ECDC, los 10 serotipos neumocócicos circulantes más frecuentemente en el año 2017 son, en orden decreciente de frecuencia, el 8, 3, 22F, 19A, 12F, 9N, 15A, 10A, 11A y 23B, constituyendo el 66% de los casos de ENI; el serotipo 3 sigue siendo el más frecuente en menores de 1 año y mayores de 65, pese a estar incluida en la VNC-13, lo que se puede deber a menor efecto inmunogénico de la VNC13 frente a este serotipo (Sings et al., 2019). Un estudio de vigilancia epidemiológico de Noruega ha objetivado un leve aumento de serotipos 23B y 15A, aunque sus autores afirman que pueda deberse a cambios ecológicos relacionados con las fluctuaciones estacionales y no directamente con la vacunación (Steens et al., 2013).

Existen pocas publicaciones acerca de los fallos vacunales. En Francia se han publicado tres casos de meningitis por serotipos VNC13 en pacientes pediátricos correctamente inmunizados y sanos (Godot et al., 2015) (Kayemba-Kay's et al., 2016), aunque uno de ellos era portador de un implante coclear como factor de riesgo. Recientemente ha sido publicada una revisión sistemática de todos los casos de fallos vacunales en Reino Unido desde 2000 a 2016, y concluyen que el 2% de casos de ENIs se deben a serotipos neumocócicos presentes en las vacunas recibidas por los pacientes, los cuales en su mayoría presentaban algún tipo de inmunodepresión (Oligbu et al., 2016).

Igualmente, cuando analizamos la prevalencia de derrame pleural según el tipo de vacuna recibida, observamos un aumento cerca de la significación estadística del número de casos de derrame pleural paraneumónico en los vacunados con VNC-7 frente a los no vacunados y frente a los vacunados con VNC-13 (64% vs 48% vs 54%, $p = 0.051$); lo cual podría deberse al aumento de serotipos más agresivos y asociados a empiema, y va en consonancia con los resultados del estudio 'Heracles' (Picazo et al., 2019) en la Comunidad de Madrid, comentados previamente. Resultados similares también han sido publicados en España (Bernaola et al., 2018). Aunque los niños vacunados con VNC13 tienen menos

riesgo de desarrollar derrame pleural que aquellos vacunados con VNC7, no están exentos de esta complicación; un estudio portugués ha reportado que la eficacia de la VNC13 contra el serotipo 3 es reducida, y este serotipo constituye el más frecuentemente aislado en los derrames pleurales de niños (Silva-Costa et al., 2018).

Tal y como comentamos más arriba, la prevalencia de derrame pleural fue mayor en los niños >2 años (58%) frente a los <2 años(44%), siendo esta diferencia significativa. Este hecho se reproduce también en el estudio madrileño, en el que alrededor del 60% de los casos de ENI ocurría en niños mayores de 24 meses (Picazo et al., 2017) y se debe a que el cambio de serotipos introdujo, a su vez, modificaciones en la distribución por edad y en las formas clínicas de ENI. El serotipo 1 propende a causar infecciones pulmonares y afecta, de forma preferente, a niños mayores de 2 años. Ambas propiedades dieron lugar a un desplazamiento de la ENI hacia niños mayores de esta edad en los que, además, las neumonías bacteriémicas y los empiemas pleurales destacan como las formas predominantes.

El aumento del serotipo 19-A, no incluido en VNC-7, se asoció a un aumento de formas invasivas, sobre todo meningitis, y de resistencia a cefotaxima (Olarte et al., 2017; Techasaensiri et al., 2010). En nuestra muestra todos los *Streptococcus Pneumoniae* aislados fueron sensibles a cefotaxima.

Como cabía esperar, en los últimos años ha habido un incremento del número de niños ingresados que fueron vacunados con trecevalente en detrimento de la heptavalente, debido a la introducción en el mercado mundial en el año 2010 de la VNC-13, aunque en Andalucía no ha sido financiada por el Sistema Andaluz de Salud hasta el año 2017. Sin embargo, en Madrid, se inició la vacunación universal con la VNC13 en el calendario sistemático en junio de 2010 con una pauta 2+1, sustituyendo a la pauta 3+1 con la VNC7. Desde entonces se ha producido una caída de incidencia de ENI en niños menores de 15 años desde 17/100 000 hasta 7,7/100 000 (reducción del 57 %) en un período de 2 años (Picazo et al., 2017). Las reducciones de las tasas de incidencia de empiema, neumonía bacteriémica y meningitis neumocócicas han sido 46%, 71% y 55%, respectivamente. La

disminución de serotipos contenidos en la VNC13 (serotipos VNC13) ha sido del 68%, siendo particularmente marcada en el serotipo 1 (47%) y en el serotipo 19A (87%), ambos causantes del 60% de ENI (Picazo et al., 2017)

En EE. UU. también se incluía en calendario vacunal en el mismo año, donde se estima una cobertura nacional superior al 90% (Hill et al., 2015) y en muchos de los países europeos (Francia, Inglaterra, Italia...). Los datos nacionales de reducción de ENI y de formas no invasivas son superponibles a los resultados de EE. UU (Pilishvili et al., 2010) En su conjunto, estos datos permiten sugerir que la exposición de la población en nuestra área sanitaria a la VCN-13 justifica el menor número de ingresos por NAC en nuestro centro.

Una de las ventajas importantes y diferenciales con la vacuna polisacárida antineumocócica 23-valente es la capacidad de las VNCs de disminuir la colonización faríngea, lo que tiene efecto no sólo en los que han recibido la vacuna sino en el entorno, por lo que tiene repercusión en la enfermedad neumocócica del adulto (Bogaert et al., 2004). La disminución de la colonización nasal por serotipos vacunales tras la introducción de la VNC13 ha sido ampliamente estudiada y ha quedado demostrada (Dagan et al., 2013; Gounder et al., 2014; Urbankowska et al., 2015; van Hoek et al., 2014). Recientemente, Devine *et al.* han publicado un estudio descriptivo que analiza la distribución de los diferentes serotipos en las etapas pre y post- VNC; y han observado un aumento significativo de la colonización nasal por el serotipo 15A (serotipo no VCN-13) en los últimos años, todavía queda por determinar si se acompañará de incremento también de enfermedad por este serotipo (Devine et al., 2017).

En nuestra muestra tan sólo cuatro pacientes (1.3%) habían recibido la VNC-10, por lo que no se ha incluido en los análisis estadísticos. Las vacunas neumocócicas conjugadas 10-valente (VNC10) también ha demostrado que disminuye significativamente los casos de ENI y neumonías por los serotipos contenidos en la vacuna, tal y como se ha publicado en Brasil tras la introducción de esta vacuna en el calendario oficial (Sgambatti et al., 2016) (Afonso et al., 2013). En España, sin embargo, su uso ha sido menos extendido.

Al comparar nuestra muestra de niños ingresados por NAC con controles apareados por sexo y por edad se aprecia una diferencia significativa en el porcentaje de vacunados, 74% en los no ingresados y 55% en los que ingresaron por NAC, de lo que se deduce también el efecto protector de la vacunación con VNC. Sin embargo, nos encontramos con otro dato llamativo, el porcentaje de NAC en los controles es de un 6% en los vacunados frente al 4.5% de los vacunados (no significativo). Tampoco existen diferencias en la prevalencia de NAC en los diferentes grupos de vacunados con VNC7, VNC10 y VNC13.

Conclusiones



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

8. CONCLUSIONES

1. La introducción de la VNC-13 en nuestra área sanitaria ha sido seguida de una reducción importante del número de pacientes ingresados por NAC en nuestra Unidad, con el consiguiente descenso también de formas asociadas a derrame pleural paraneumónico.
2. El cambio epidemiológico con desplazamiento de las formas graves de neumonía y empiema hacia edades superiores a los 2 años que se había descrito previamente, se ha confirmado en nuestro estudio. A pesar de haber encontrado más casos con derrame pleural en aquellos pacientes con antecedente de haber recibido VNC, esto no se ha asociado a mayor duración de hospitalización, gravedad o necesidad de oxigenoterapia.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Bibliografía



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Méndez Echevarría, A., Baquero Artigao F, & Martín, F. Neumonía adquirida en la comunidad In *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP. Infectología pediátrica*.
- Alfonso, E. T., Minamisava, R., Bierrenbach, A. L., Escalante, J. J., Alencar, A. P., Domingues, C. M., Andrade, A. L. (2013). Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. *Emerg Infect Dis*, 19(4), 589-597. <https://doi.org/10.3201/eid1904.121198>
- Alicino, C., Paganino, C., Orsi, A., Astengo, M., Trucchi, C., Icardi, G., & Ansaldi, F. (2017). The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 35(43), 5776-5785. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.005>
- Alzomor, O., Alhajjar, S., Aljobair, F., Alenizi, A., Alodyani, A., Alzahrani, M., Alshahrani, D. (2017). Management of community-acquired pneumonia in infants and children: Clinical practice guidelines endorsed by the Saudi Pediatric Infectious Diseases Society. *Int J Pediatr Adolesc Med*, 4(4), 153-158. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2017.12.002>
- Andrade, A. L., Alfonso, E. T., Minamisava, R., Bierrenbach, A. L., Cristo, E. B., Morais-Neto, O. L., Toscano, C. M. (2017). Direct and indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction on pneumonia hospitalizations and economic burden in all age-groups in Brazil: A time-series analysis. *PLoS One*, 12(9), e0184204. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184204>
- Andrade, A. L., Ternes, Y. M., Vieira, M. A., Moreira, W. G., Lamaro-Cardoso, J., Kipnis, A., Minamisava, R. (2014). Direct effect of 10-valent conjugate pneumococcal vaccination on pneumococcal carriage in children Brazil. *PLoS One*, 9(6), e98128. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098128>
- Andrés-Martín, A., Escribano Montaner, A., Figuerola Mulet, J., García García, M. L., Korta Murua, J., Moreno-Pérez, D., Moreno Galdó, A. (2020a). Consensus Document on Community-Acquired Pneumonia in

Children. SENP-SEPAR- SEIP. *Arch Bronconeumol*.

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.03.025>

- Andrés-Martín, A., Escribano Montaner, A., Figuerola Mulet, J., García García, M. L., Korta Murua, J., Moreno-Pérez, D., Moreno Galdó, A. (2020b). Consensus Document on Community-Acquired Pneumonia in Children. SENP-SEPAR- SEIP. *Arch Bronconeumol*, 56(11), 725-741. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.03.025>
- Angoulvant, F., Levy, C., Grimprel, E., Varon, E., Lorrot, M., Biscardi, S., Cohen, R. (2014). Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis*, 58(7), 918-924. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu006>
- Ardanuy, C., Tubau, F., Pallares, R., Calatayud, L., Domínguez, M. A., Rolo, D., Liñares, J. (2009). Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, 1997-2007. *Clin Infect Dis*, 48(1), 57-64. <https://doi.org/10.1086/594125>
- Arístegui Fernández, J., González Pérez-Yarza, E., Mellado Peña, M. J., Rodrigo Gonzalo de Liria, C., Hernández Sampelayo, T., García García, J. J., HOSPIGRIP. (2018). [Child hospital admissions associated with influenza virus infection in 6 Spanish cities (2014-2016)]. *An Pediatr (Barc)*. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.06.012>
- Balsells, E., Guillot, L., Nair, H., & Kyaw, M. H. (2017). Serotype distribution of Streptococcus pneumoniae causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 12(5), e0177113. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177113>
- Ben-Shimol, S., Givon-Lavi, N., Greenberg, D., & Dagan, R. (2017). Cocontribution of Rotavirus and Pneumococcal Conjugate Vaccines to the Reduction of Pediatric Hospital Visits in Young Children. *J Pediatr*, 182, 253-259.e252. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.041>
- Ben-Shimol, S., Givon-Lavi, N., Leibovitz, E., Raiz, S., Greenberg, D., & Dagan, R. (2014). Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent PCV. *Clin Infect Dis*,

- 59(12), 1724-1732. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu683>
- Ben-Shimol, S., Greenberg, D., Givon-Lavi, N., Schlesinger, Y., Somekh, E., Aviner, S., Dagan, R. (2014). Early impact of sequential introduction of 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on IPD in Israeli children <5 years: an active prospective nationwide surveillance. *Vaccine*, 32(27), 3452- 3459. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.065>
 - Bernaola, E., Gil, F., Herranz, M., Gil-Setas, A., Guevara, M., & Castilla, J. (2018). Pneumococcal Vaccination and Pneumonia Associated With Pleural Effusion in a Pediatric Population. *Pediatr Infect Dis J*, 37(4), e87-e92. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001798>
 - Bogaert, D., De Groot, R., & Hermans, P. W. (2004). Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*, 4(3), 144-154. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)00938-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)00938-7)
 - C. García-Mauriño, C. C. R., M. Laplaza González. Neumonía de origen comunitario. Neumonía nosocomial. Complicaciones. In *Manual de diagnóstico y terapéutica en Pediatría*. (pp. 1387-1398).
 - Calendario vacunal de la Junta de Andalucía para el año 2020.
 - Chang, Y. K., Chen, K. H., & Chen, K. T. (2018). Hand, foot and mouth disease and herpangina caused by enterovirus A71 infections: a review of enterovirus A71 molecular epidemiology, pathogenesis, and current vaccine development. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 60, e70. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201860070>
 - Ciruela, P., Broner, S., Izquierdo, C., Pallarés, R., Muñoz-Almagro, C., Hernández, S., .Disease, C. W. G. o. I. P. (2019). Indirect effects of paediatric conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in older adults. *Int J Infect Dis*, 86, 122-130. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.06.030>
 - Clark, J. E., Hammal, D., Hampton, F., Spencer, D., & Parker, L. (2007). Epidemiology of community-acquired pneumonia in children seen in hospital. *Epidemiol Infect*, 135(2), 262-269. <https://doi.org/10.1017/S0950268806006741>
 - Comité asesor de vacunas (CAV-AEP). Neumococo. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ene/202. Disponible en

<http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31>. Consultado el 25/07/2021.

- Dagan, R., Patterson, S., Juergens, C., Greenberg, D., Givon-Lavi, N., Porat, N., Scott, D. A. (2013). Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. *Clin Infect Dis*, 57(7), 952-962. <https://doi.org/10.1093/cid/cit428>
- de Benedictis, F. M., Kerem, E., Chang, A. B., Colin, A. A., Zar, H. J., & Bush, A. (2020). Complicated pneumonia in children. *Lancet*, 396(10253), 786-798. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31550-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31550-6)
- de Miguel, S., Domenech, M., González-Camacho, F., Sempere, J., Vicioso, D., Sanz, J. C., Yuste, J. (2020). Nationwide trends of invasive pneumococcal disease in Spain (2009-2019) in children and adults during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1483>
- de Oliveira, L. H., Camacho, L. A., Coutinho, E. S., Martinez-Silveira, M. S., Carvalho, A. F., Ruiz-Matus, C., & Toscano, C. M. (2016). Impact and Effectiveness of 10 and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Hospitalization and Mortality in Children Aged Less than 5 Years in Latin American Countries: A Systematic Review. *PLoS One*, 11(12), e0166736. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166736>
- del Amo, E., Brotons, P., Monsonis, M., Triviño, M., Iñigo, M., Selva, L., Muñoz-Almagro, C. (2014). High invasiveness of pneumococcal serotypes included in the new generation of conjugate vaccines. *Clin Microbiol Infect*, 20(7), 684-689. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12422>
- Devine, V. T., Cleary, D. W., Jefferies, J. M., Anderson, R., Morris, D. E., Tuck, A. C., Clarke, S. C. (2017). The rise and fall of pneumococcal serotypes carried in the PCV era. *Vaccine*, 35(9), 1293-1298. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.035>
- Duclos, P., Okwo-Bele, J. M., Gacic-Dobo, M., & Cherian, T. (2009). Global immunization: status, progress, challenges and future. *BMC Int Health Hum Rights*, 9 Suppl 1, S2. <https://doi.org/10.1186/1472-698X-9-S1-S2>
- Fathima, P., Blyth, C. C., Lehmann, D., Lim, F. J., Abdalla, T., de Klerk, N.,

- & Moore, H. C. (2018). The Impact of Pneumococcal Vaccination on Bacterial and Viral Pneumonia in Western Australian Children: Record Linkage Cohort Study of 469589 Births, 1996-2012. *Clin Infect Dis*, 66(7), 1075-1085. <https://doi.org/10.1093/cid/cix923>
- Fenoll, A., Granizo, J. J., Giménez, M. J., Yuste, J., & Aguilar, L. (2015). Secular trends (1990-2013) in serotypes and associated non-susceptibility of *S. pneumoniae* isolates causing invasive disease in the pre-/post-era of pneumococcal conjugate vaccines in Spanish regions without universal paediatric pneumococcal vaccination. *Vaccine*, 33(42), 5691-5699. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.009>
 - *Ficha técnica Prevenar13*.: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Retrieved from https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09590002/FT_09590002.html
 - García-García, M. L., Calvo, C., Pozo, F., Villadangos, P. A., Pérez-Breña, P., & Casas, I. (2012). Spectrum of respiratory viruses in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*, 31(8), 808-813. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182568c67>
 - Godot, C., Levy, C., Varon, E., Picard, C., Madhi, F., & Cohen, R. (2015). Pneumococcal Meningitis Vaccine Breakthroughs and Failures After Routine 7-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination in Children in France. *Pediatr Infect Dis J*, 34(10), e260-263. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000818>
 - Gounder, P. P., Bruce, M. G., Bruden, D. J., Singleton, R. J., Rudolph, K., Hurlburt, D. A., Wenger, J. (2014). Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*-- Alaska, 2008-2012. *J Infect Dis*, 209(8), 1251-1258. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit642>
 - Griffin, M. R., Mitchel, E., Moore, M. R., Whitney, C. G., Grijalva, C. G., & (CDC). (2014). Declines in pneumonia hospitalizations of children aged <2 years associated with the use of pneumococcal conjugate vaccines - Tennessee, 1998-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 63(44), 995-998.
 - Griffin, M. R., Zhu, Y., Moore, M. R., Whitney, C. G., & Grijalva, C. G. (2013). U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of

pneumococcal vaccination. *NEngl J Med*, 369(2), 155-163.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209165>

- Grijalva, C. G., Poehling, K. A., Nuorti, J. P., Zhu, Y., Martin, S. W., Edwards, K. M., & Griffin, M. R. (2006). National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics*, 118(3), 865-873.
<https://doi.org/10.1542/peds.2006-0492>
- Hammitt, L. L., Etyang, A. O., Morpeth, S. C., Ojal, J., Mutuku, A., Mturi, N., . Scott, J. A. G. (2019). Effect of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease and nasopharyngeal carriage in Kenya: a longitudinal surveillance study. *Lancet*, 393(10186), 2146-2154.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33005-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33005-8)
- Harris, M., Clark, J., Coote, N., Fletcher, P., Harnden, A., McKean, M., Committee, B. T. S. S. o. C. (2011). British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*, 66 Suppl 2, ii1-23. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200598>
- Hernández-Bou, S., García-García, J. J., Esteva, C., Gené, A., Luaces, C., & Muñoz. Almagro, C. (2009). Pediatric parapneumonic pleural effusion: epidemiology, clinical characteristics, and microbiological diagnosis. *Pediatr Pulmonol*, 44(12), 1192-1200.
<https://doi.org/10.1002/ppul.21114>
- Hill, H. A., Elam-Evans, L. D., Yankey, D., Singleton, J. A., & Kolasa, M. (2015). National, State, and Selected Local Area Vaccination Coverage Among Children Aged 19-35 Months - United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 64(33), 889-896.
- Johnson, H. L., Deloria-Knoll, M., Levine, O. S., Stoszek, S. K., Freimanis Hance, L., Reithinger, R. O'Brien, K. L. (2010). Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med*, 7(10).
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000348>
- Jokinen, J., Rinta-Kokko, H., Siira, L., Palmu, A. A., Virtanen, M. J., Nohynek, H., . . . Nuorti, J. P. (2015). Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish

children--a population-based study. *PLoS One*, 10(3), e0120290.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120290>

- Kadioglu, A., Weiser, J. N., Paton, J. C., & Andrew, P. W. (2008). The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat Rev Microbiol*, 6(4), 288-301.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro1871>
- Kalin, M. (1998). Pneumococcal serotypes and their clinical relevance. *Thorax*, 53(3), 159-162. <https://doi.org/10.1136/thx.53.3.159>
- Kaplan, S. L., Mason, E. O., Wald, E. R., Schutze, G. E., Bradley, J. S., Tan, T. Q., Barson, W. J. (2004). Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*, 113(3 Pt 1), 443- 449.
- Kayemba-Kay's, S., Badran, A. M., Lagneaux, C., Kovacs, T., & Heron, A. (2016). *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A meningitis in well-vaccinated immunocompetent 13-month-old child: a case of PCV13 failure. *Clin CaseRep*, 4(11), 1023-1025. <https://doi.org/10.1002/ccr3.660>
- Ladhani, S. N., Collins, S., Djennad, A., Sheppard, C. L., Borrow, R., Fry, N. K., . . . Ramsay, M. E. (2018). Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, 18(4), 441-451. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30052-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30052-5)
- Levy, C., Varon, E., Ouldali, N., Béchet, S., Bonacorsi, S., & Cohen, R. (2020). Changes in Invasive Pneumococcal Disease Spectrum After 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation. *Clin Infect Dis*, 70(3), 446-454. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz221>
- Lewnard, J. A., & Hanage, W. P. (2019). Making sense of differences in pneumococcal serotype replacement. *Lancet Infect Dis*, 19(6), e213-e220. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30660-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30660-1)
- Ludvigsson, J. F. (2020). Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*, 109(6), 1088-1095. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
- McIntosh, K. (2002). Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J*

- Med*,346(6), 429-437. <https://doi.org/10.1056/NEJMra011994>
- Moore, M. R., Link-Gelles, R., Schaffner, W., Lynfield, R., Holtzman, C., Harrison, L. H., . . . Whitney, C. G. (2016). Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*, 4(5), 399-406. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00052-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00052-7)
 - Musolino, A. M., Tomà, P., Supino, M. C., Scialanga, B., Mesturino, A., Scateni, S., . . . Buonsenso, D. (2019). Lung ultrasound features of children with complicated and noncomplicated community acquired pneumonia: A prospective study. *Pediatr Pulmonol*, 54(9), 1479-1486. <https://doi.org/10.1002/ppul.24426>
 - Muñoz-Almagro, C., Jordan, I., Gene, A., Latorre, C., Garcia-Garcia, J. J., & Pallares, R. (2008). Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*,46(2), 174-182. <https://doi.org/10.1086/524660>
 - Nair, H., Watts, A. T., Williams, L. J., Omer, S. B., Simpson, C. R., Willocks, L. J., . . . Campbell, H. (2016). Pneumonia hospitalisations in Scotland following the introduction of pneumococcal conjugate vaccination in young children. *BMC Infect Dis*, 16, 390. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1693-x>
 - Nuorti, J. P., Whitney, C. G., & (CDC), (2010). Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 59(RR-11), 1-18.
 - Obando, I., Muñoz-Almagro, C., Arroyo, L. A., Tarrago, D., Sanchez-Tatay, D., Moreno-Perez, D., . . . Brueggemann, A. B. (2008). Pediatric parapneumonic empyema, Spain. *Emerg Infect Dis*, 14(9), 1390-1397. <https://doi.org/10.3201/eid1409.071094>
 - Olarte, L., Barson, W. J., Barson, R. M., Romero, J. R., Bradley, J. S., Tan, T. Q., . . . Kaplan, S. L. (2017). Pneumococcal Pneumonia Requiring Hospitalization in U.S. Children in the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/cix115>

- Oligbu, G., Hsia, Y., Folgari, L., Collins, S., & Ladhani, S. (2016). Pneumococcal conjugate vaccine failure in children: A systematic review of the literature. *Vaccine*, 34(50), 6126-6132. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.050>
- Organization, W. H. (2012). Weekly Epidemiological Record. Pneumococcal vaccines, WHO position paper. In (Vol. 87, pp. 129-144).
- Palmu, A. A., Rinta-Kokko, H., Nohynek, H., Nuorti, J. P., Kilpi, T. M., & Jokinen, J. (2017). Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia in Finnish children in a nation-wide population-based study. *PLoS One*, 12(3), e0172690. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172690>
- Picazo, J., Ruiz-Contreras, J., Casado-Flores, J., Negreira, S., Baquero, F., Hernández-Sampelayo, T., . . . Group, H. S. (2017). Effect of the different 13-valent pneumococcal conjugate vaccination uptakes on the invasive pneumococcal disease in children: Analysis of a hospital-based and population-based surveillance study in Madrid, Spain, 2007-2015. *PLoS One*, 12(2), e0172222. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172222>
- Picazo, J., Ruiz-Contreras, J., Casado-Flores, J., Negreira, S., García-de-Miguel, M.J., Hernández-Sampelayo, T., . . . Group, H. S. (2013). Expansion of serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: short-term effects on age- and serotype-dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in Madrid, Spain. *Clin Vaccine Immunol*, 20(10), 1524-1530. <https://doi.org/10.1128/CVI.00239-13>
- Picazo, J. J., Ruiz-Contreras, J., Casado-Flores, J., Negreira, S., Baquero-Artigao, F., Hernández-Sampelayo, T., . . . Group, H. S. (2019). Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children under 15 years old in Madrid, Spain, 2007 to 2016: The HERACLES clinical surveillance study. *Vaccine*, 37(16), 2200-2207. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.03.015>
- Pilishvili, T., Lexau, C., Farley, M. M., Hadler, J., Harrison, L. H., Bennett, N. M., . . . Network, A. B. C. S. E. I. P. (2010). Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*, 201(1), 32-41. <https://doi.org/10.1086/648593>
- Pérez Ruiz, E., Caro Aguilera, P., Valdivielso, A. I., Sanchís Cárdenas, S.,

- MartínezGarcía, Y., & Pérez Frías, J. (2018). Tracheal bronchus diagnosed in childrenundergoing flexible bronchoscopy. *Paediatr Respir Rev*, 28, 26-30. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.03.009>
- Pérez Ruiz, E., Pérez Frías, J., Cordon Martínez, A., & Torres Torres, A. (2008.). Fibrobroncoscopia. In *Protocolos diagnósticos-terapeuticos de la AEP: Neumología*. Disponible en https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/4_5.pdf. Consultado el 25/07/2021
 - Ricketson, L. J., Wood, M. L., Vanderkooi, O. G., MacDonald, J. C., Martin, I. E., Demczuk, W. H., . . . investigators, C. S. p. E. R. C. (2014). Trends in asymptomatic nasopharyngeal colonization with streptococcus pneumoniae after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Calgary, Canada. *Pediatr Infect Dis J*, 33(7), 724-730. <https://doi.org/10.1097/INF.000000000000267>
 - Robbins, J. B., Austrian, R., Lee, C. J., Rastogi, S. C., Schiffman, G., Henrichsen, J.,. . . Tiesjema, R. H. (1983). Considerations for formulating the second- generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis onthe cross-reactive types within groups. *J Infect Dis*, 148(6), 1136-1159. <https://doi.org/10.1093/infdis/148.6.1136>
 - Ruiz Contreras, J. (2020). Vacunas conjugadas frente a neumococo. *PediatríaIntegral*, XXIV 449-456.
 - Ruiz-Contreras, J., Del Amo, M., & Picazo, J. (2018). Effects of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Disease in Infants Aged 0 to 90 Days in Madrid, Spain. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 7(2), 175-176. <https://doi.org/10.1093/jpids/pix075>
 - Ruiz-Contreras, J., Picazo, J., Casado-Flores, J., Baquero-Artigao, F., Hernández-Sampelayo, T., Otheo, E., . . . GROUP, H. S. (2017). Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children. *Vaccine*, 35(35 Pt B), 4646-4651. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.070>
 - Sgambatti, S., Minamisava, R., Bierrenbach, A. L., Toscano, C. M., Vieira, M. A., Policena, G., & Andrade, A. L. (2016). Early impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in childhood pneumonia hospitalizations

- using primary data from an active population-based surveillance. *Vaccine*, 34(5), 663-670. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.007>
- Shaughnessy, E. E., Stalets, E. L., & Shah, S. S. (2016). Community-acquired pneumonia in the post 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Curr Opin Pediatr*, 28(6), 786-793. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000428>
 - Shiri, T., Datta, S., Madan, J., Tsertsvadze, A., Royle, P., Keeling, M. J., . . . Petrou, S. (2017). Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*, 5(1), e51-e59. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30306-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30306-0)
 - Siegel, S. J., & Weiser, J. N. (2015). Mechanisms of Bacterial Colonization of the Respiratory Tract. *Annu Rev Microbiol*, 69, 425-444. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-091014-104209>
 - Sigurdsson, S., Eythorsson, E., Erlendsdóttir, H., Hrafnkelsson, B., Kristinsson, K. G., & Haraldsson, Á. (2020). Impact of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on hospital admissions in children under three years of age in Iceland. *Vaccine*, 38(12), 2707-2714. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.01.094>
 - Sigurdsson, S., Eythorsson, E., Hrafnkelsson, B., Erlendsdóttir, H., Kristinsson, K. G., & Haraldsson, Á. (2018). Reduction in All-Cause Acute Otitis Media in Children <3 Years of Age in Primary Care Following Vaccination With 10-Valent Pneumococcal Haemophilus influenzae Protein-D Conjugate Vaccine: A Whole-Population Study. *Clin Infect Dis*, 67(8), 1213-1219. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy233>
 - Silva-Costa, C., Brito, M. J., Pinho, M. D., Friães, A., Aguiar, S. I., Ramirez, M., . . . Society, P. S. G. o. I. P. D. o. t. P. I. D. (2018). Pediatric Complicated Pneumonia Caused by Streptococcus pneumoniae Serotype 3 in 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccinees, Portugal, 2010-2015. *Emerg Infect Dis*, 24(7), 1307-1314. <https://doi.org/10.3201/eid2407.180029>
 - Sings, H. L., De Wals, P., Gessner, B. D., Isturiz, R., Laferriere, C., McLaughlin, J. M., . . . Jodar, L. (2019). Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Invasive Disease Caused by

Serotype 3 in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clin Infect Dis*, 68(12), 2135-2143.

<https://doi.org/10.1093/cid/ciy920>

- Steens, A., Bergsaker, M. A., Aaberge, I. S., Rønning, K., & Vestrheim, D. F. (2013). Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine*, 31(52), 6232-6238.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.032>
- Techasaensiri, C., Messina, A. F., Katz, K., Ahmad, N., Huang, R., & McCracken, G. H. (2010). Epidemiology and evolution of invasive pneumococcal disease caused by multidrug resistant serotypes of 19A in the 8 years after implementation of pneumococcal conjugate vaccine immunization in Dallas, Texas. *Pediatr Infect Dis J*, 29(4), 294-300.
<https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181c2a229>
- Urbankowska, E., Krenke, K., Drobczyński, Ł., Korczyński, P., Urbankowski, T., Krawiec, M., . . . Kulus, M. (2015). Lung ultrasound in the diagnosis and monitoring of community acquired pneumonia in children. *Respir Med*, 109(9), 1207-1212. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.06.011>
- Valdivielso Martínez, A. I., Carazo Gallego, B., Cubiles Arilo, Z., Moreno-Pérez, D., & Urda Cardona, A. (2018). [Acute neurological disease due to enterovirus: A review of clinical cases in a tertiary hospital in Andalusia after an outbreak in Catalonia]. *An Pediatr (Engl Ed)*, 89(4), 249-251.
<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.12.002>
- Valdivielso Martínez, A. I., Ramos Fernández, J. M., Pérez Frías, J., & Moreno Pérez, D. (2020). Influence of pneumococcal vaccination on the hospitalization of healthy pediatric patients due to typical Community-Acquired Pneumonia. *Int J Infect Dis*, 98, 194-199.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.034>
- van Deursen, A. M. M., Schurink-Van't Klooster, T. M., Man, W. H., van de Kasstele, J., van Gageldonk-Lafeber, A. B., Bruijning-Verhagen, P. C. J. L., ... Knol, M. J. (2017). Impact of infant pneumococcal conjugate vaccination on community acquired pneumonia hospitalization in all ages in the Netherlands. *Vaccine*, 35(51), 7107-7113.

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.10.090>

- van Hoek, A. J., Sheppard, C. L., Andrews, N. J., Waight, P. A., Slack, M. P., Harrison, T. G., . . . Miller, E. (2014). Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England. *Vaccine*, 32(34), 4349-4355.

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.017>

- Virkki, R., Juven, T., Rikalainen, H., Svedström, E., Mertsola, J., & Ruuskanen, O. (2002). Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax*, 57(5), 438-441. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.5.438>
- Whitney, C. G., Farley, M. M., Hadler, J., Harrison, L. H., Bennett, N. M., Lynfield, R., . . . Network, A. B. C. S. o. t. E. I. P. (2003). Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*, 348(18), 1737-1746. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022823>
- Wiese, A. D., Huang, X., Yu, C., Mitchel, E. F., Kyaw, M. H., Griffin, M. R., & Grijalva, G. (2019). Changes in Otitis Media Episodes and Pressure Equalization Tube Insertions Among Young Children Following Introduction of the 13- Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: A Birth Cohort-based Study. *Clin Infect Dis*, 69(12), 2162-2169. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz142>
- Zhang, L., Yu, C., Ge, Z., Tao, H., Meng, F., Xu, X., . . . Zhu, F. (2020). Whole exome sequencing reveals the different responsiveness to Enterovirus 71 vaccination in Chinese children. *Int J Infect Dis*, 97, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.008>



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Abreviaturas



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

10. LISTA DE ABREVIATURAS

FBC	Fibrobroncoscopia
BT	Bronquio traqueal
NAC	Neumonía adquirida en la comunidad
ENI	Enfermedad neumocócica invasiva
VNC	Vacuna neumocócica conjugada
VNC-7	Vacuna neumocócica conjugada heptavalente
VNC-10	Vacuna neumocócica conjugada decavalente
VNC-13	Vacuna neumocócica conjugada trecevalente
DPP	Derrame pleural paraneumónico
EV	Enterovirus
AEP	Asociación Española de Pediatría
CAV	Comité asesor de vacunas
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario
OMS	Organización Mundial de la Salud
WHO	World Health Organization
ECDC	European center of disease control.
CM	Comunidad de Madrid
PCR	Proteína C reactiva
OMA	Otitis media aguda
UCI	Unidad de cuidados intensivos



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Anexos

11. DOCUMENTOS ANEXOS

11.1 Certificado de aprobación del Proyecto de Investigación por el CEI.



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga

Dra. Dña. Gloria Luque Fernández, Secretaria del CEI Provincial de Málaga

CERTIFICA:

Que en la sesión de CEI de fecha: 26/10/2017 ha evaluado la propuesta de D/Dña.: Ana Isabel Valdivielso Martínez, referido al Proyecto de Investigación: "Influencia de la vacunación antineumocócica en la hospitalización de pacientes pediátricos sanos por neumonía típica adquirida en la comunidad".

Este Comité lo considera ética y metodológicamente correcto.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

Dra. Paloma Campo Mozo (UGC Alegria)	Dña. Virginia Salinas Pérez (UGC Neurociencias-Enfermera)
Dr. Miguel Angel Berciano Guerrero (UGC Oncología Clínica)	Dña. Virginia Salinas Pérez (UGC Neurociencias-Enfermera)
Dra. Encarnación Blanco Reina (Farmacología Clínica)	Dra. M ^a Carmen Vela Márquez (Farmacéutica Distrito)
Dra. Marta Camacho Caro (UGC Ginecología)	
Dr. José C. Fernández García (UGC Endocrinología y Nutrición)	
Dr. Francisco J. Mérida de la Torre (Laboratorio)	
Dr. Antonio López Téllez (Médico de Familia)	
Dra. Leonor Ruiz Sicilia (UGC Salud Mental)	
Dr. José Leiva Fernández (Médico Familia)	
Dra. M ^a Dolores Bautista de Ojeda (UGC Anatomía Patológica)	
Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación)	
Dra. M ^a Mercedes Márquez Castilla (Médico Familia)	
Dña. Inmaculada Lupiáñez Pérez (Enfermera)	
Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga (Laboratorio)	
Dra. M ^a Victoria de la Torre Prados (UGC UMI)	
Dr. Benito Soriano Fernández (Médico Familia)	
Dr. Antonio Pérez Rielo (UGC UCI)	
D. Ramón Porras Sánchez (RRHH-Abogado)	

Lo que firmo en Málaga, a 16 de Noviembre de 2017

Fdo.: Dra. Gloria Luque Fernández
Secretaria del CEI

11.2 Instrucción de vacunación antineumocócica de la Junta de Andalucía, junio 2019

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS
Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica

INSTRUCCIÓN DGSPyOF-3/2019

PROGRAMA DE VACUNACIÓN FRENTE AL NEUMOCOCO

INTRODUCCIÓN

El programa de vacunación frente a neumococo tiene como finalidad la **disminución de la morbimortalidad por enfermedad neumocócica** en la población general y en los grupos de riesgo con mayor susceptibilidad.

Con las presentes instrucciones, se procede a actualizar y realizar algunas aclaraciones que sirvan para mejorar las recomendaciones anteriores y al mismo tiempo dejar sin efecto las instrucciones DGSPyOF-1/2019 y DGSPyOF-2/2019, relativas a vacunación frente al neumococo.

JUSTIFICACIÓN

La infección por *Streptococcus pneumoniae* produce un amplio rango de patologías, desde **neumonía, otitis media**, mastoiditis, sinusitis y otras enfermedades comunes del tracto respiratorio superior, hasta formas graves de enfermedad neumocócica invasora (ENI), como neumonía bacteriémica, **meningitis** o sepsis; estas últimas son menos frecuentes, pero más graves y generan una mayor morbimortalidad.

El riesgo de adquirir la infección neumocócica es mayor en niños **menores de 5 años**, en **personas mayores de 65 años** y en personas con determinadas **condiciones de riesgo** como procesos crónicos o enfermedades que alteran la respuesta inmunológica.

VACUNAS ANTINEUMOCOCICAS DISPONIBLES

En el ámbito del Sistema Andaluz de Salud existen dos vacunas frente al neumococo disponibles e indicadas, dependiendo de la vacuna, en el calendario oficial o en pacientes pertenecientes a grupos de riesgo de ENI (ver **ANEXO 1**):

La **vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (VNC13)**:

- Puede emplearse a partir de las 6 semanas de edad.
- Es una vacuna inactivada: no contiene la bacteria completa, sino el polisacárido de la cápsula de 13 serotipos diferentes de neumococos, los responsables de la mayoría de casos de enfermedad neumocócica.
- Es una vacuna conjugada: los polisacáridos de la cápsula del neumococo han sido unidos uno a uno a una proteína, llamada CRM-197, para mejorar la respuesta inmunitaria y poder tener mejores resultados.

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio Arena 1. Apdo. Correos 17.111. 41080-SEVILLA
Telf. 955-006300. Fax.: 955 006331

Es copia auténtica de documento electrónico

Código: VH5DPTQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2			
Permite la verificación de la integridad del documento electrónico en la dirección: https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma			
FIRMADO POR	JOSE MARIA DE TORRES MEDINA	FECHA	04/07/2019
ID. FIRMA	VH5DPTQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2	PÁGINA	1/20

La **vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente (VNP23)**:

- Puede emplearse a partir de los 24 meses de edad.
- Es una vacuna inactivada: no contiene la bacteria completa, sino solo el polisacárido de la cápsula de 23 serotipos diferentes de neumococos, los contenidos en la vacuna VNC13, más otros 10 que también producen patología médica.
- Es una vacuna no conjugada: en este caso los polisacáridos de la cápsula del neumococo no están unidos a proteínas. Esto hace que la respuesta inmunitaria sea menor y menos duradera que con la vacuna VNC13.

En algunas personas, hay que emplear las dos vacunas, siempre en diferentes momentos (no se deben administrar simultáneamente, el mismo día) con unos intervalos establecidos. Es lo que se llama vacunación antineumocócica secuencial (ver **ANEXO 2**).

Forma de administración

Ambas vacunas se administran por vía intramuscular, aunque podría utilizarse la vía subcutánea. La vacuna no debe administrarse en inyección intramuscular a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación que pudiera contraindicar la inyección intramuscular, pero puede ser administrada subcutáneamente si el beneficio potencial claramente superase los riesgos. En el **ANEXO 3**, se expone información acerca de la administración simultánea con otras vacunas.

Limitaciones de empleo

VNP23: NO se debe administrar en niños menores de 2 años de edad
VNC13 y VNP23: NO deben administrarse simultáneamente

Código:VH5DPTQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2. Permite la verificación de la integridad del documento electrónico en la dirección: https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma			
FIRMADO POR	JOSE MARIA DE TORRES MEDINA	FECHA	04/07/2019
ID. FIRMA	VH5DPTQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2	PÁGINA	2/20

PAUTAS DE VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA

La pauta de vacunación antineumocócica será diferente si se trata de vacunación sistemática o para grupos de riesgo.

La vacunación sistemática, es decir, dirigida a la población general y que se refleja en el **apartado A**, se realizará con la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (VNC13).

Algunos niños, adolescentes o adultos pueden tener alguna condición médica de riesgo (ver **ANEXO 4**) que les haga necesario recibir un esquema de vacunación antineumocócica diferente, para lo que se recomienda que se siga el **apartado B**, sobre vacunación en grupos de riesgo de enfermedad neumocócica (grupos 1, 2 y 3). En estos pacientes, habrá que emplear la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (VNC13) y, en ocasiones, también la antineumocócica polisacáridica 23-valente (VNP23).

En el **ANEXO 5** se resumen todas las pautas recomendadas de forma esquemática.

A. POBLACIÓN GENERAL (VACUNACIÓN SISTEMÁTICA EN CALENDARIO OFICIAL):

A.1. Población infantil.

Desde el año 2016, la vacuna antineumocócica 13-valente (VNC13) está incluida en el calendario oficial infantil de vacunación en Andalucía. Así, los niños nacidos a partir del 1 de enero de 2016 han debido o deben recibir esta vacunación de forma oficial y gratuita, con un esquema de 3 dosis de VNC13, a los **2, 4 y 11 meses de edad**, conocida como pauta 2+1.

Por tanto, aquellas familias con recién nacidos deben saber que, a partir de los 2 meses de edad, pueden comenzar con esta vacunación en su centro sanitario correspondiente.

Si por el motivo que fuera, cualquier niño menor de 59 meses sin factores de riesgo para ENI, nacido a partir de enero de 2016, no hubiera recibido correctamente esta vacunación y no hubiera ninguna contraindicación para la misma, puede recibirla y completarla en su centro sanitario siguiendo las indicaciones de su médico, que actualizará la pauta correctora siguiendo el esquema correspondiente a su edad (**ANEXO 6**).

A.2. Población adulta: Personas de 65 años.

Las personas de 65 años recibirán una dosis de vacuna antineumocócica 13-valente (VNC13) conforme vayan cumpliendo esta edad.

Código:VH5DPTQLLYMSLC4TVX969XVHG47D2. Permite la verificación de la integridad del documento electrónico en la dirección: https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma			
FIRMADO POR	JOSE MARIA DE TORRES MEDINA	FECHA	04/07/2019
ID. FIRMA	VH5DPTQLLYMSLC4TVX969XVHG47D2	PÁGINA	3/20

B. VACUNACIÓN EN GRUPOS DE RIESGO DE ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA (ENI):

Hay personas que, por su condición médica, independiente de la edad, tienen un riesgo mayor de padecer una enfermedad neumocócica invasora. El nivel de riesgo puede ser diferente, y con ello también el tipo de vacunación y la pauta que debe seguirse. Así, el riesgo se ha dividido en 3 niveles, que se exponen a continuación:

GRUPO DE RIESGO DE ENI - NIVEL 1.

Personas inmunodeprimidas con alto riesgo de enfermedad neumocócica invasora

Se incluyen en este grupo de riesgo aquellos pacientes con alguna de las siguientes patologías:

- Receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) (ver nota 2 abajo) o de órgano sólido (TOS).
- Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas: humorales, excluyendo déficit selectivo de IgA, celulares o combinadas, deficiencias del complemento y trastornos de la fagocitosis.
- Cualquier neoplasia maligna, hematológica o de órgano sólido.
- Infección por VIH.
- Insuficiencia renal crónica en estadios 4 y 5 de la *National Kidney Foundation* (pacientes con filtrado glomerular <30 ml/min/1,73 m²) o síndrome nefrótico.
- Enfermedades crónicas susceptibles de recibir tratamiento inmunosupresor, incluidos aquellos con esteroides a dosis inmunosupresoras o con agentes biológicos: Enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades reumatológicas, asma grave, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemolítico urémico, miastenia gravis, etc.
- Asplenia anatómica o funcional (disfunción esplénica), incluidas la drepanocitosis y otras hemoglobinopatías graves.
- Tratamiento con eculizumab.
- Síndrome de Down.

Estas personas deben recibir, o haber recibido previamente, las dos vacunas antineumocócicas (vacunación antineumocócica secuencial), dependiendo de la edad del paciente en el momento de inicio de la vacunación (ver **tabla 1** y **ANEXO 5**):

- DE 2 A 6 MESES DE EDAD:

- Debe recibir la **VNC13 (Prevenar 13®)**, con esta pauta:
 - **Serie primaria:** debe recibir 3 dosis, con un intervalo mínimo entre cada dosis de 4 semanas.
 - **Dosis de refuerzo:** debe recibir una dosis a partir de los 11 meses de edad, con una separación de al menos 2 meses respecto a la tercera dosis de la serie primaria.
- Deberá recibir la **VNP23 (Pneumovax 23®)**, a partir de los 24 meses de edad, con esta pauta:
 - **Dosis primaria:** a partir de los 24 meses de edad, deberá recibir una dosis, con un intervalo óptimo de al menos 12 meses respecto a la última dosis de VNC13, aunque el intervalo mínimo puede ser de al menos 2 meses.
 - **Dosis de refuerzo:** deberá recibir una dosis, con una separación de al menos 5 años respecto a la anterior dosis de VNP23.

4

Es copia auténtica de documento electrónico

Código:VH5DP TQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2. Permite la verificación de la integridad del documento electrónico en la dirección: https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma			
FIRMADO POR	JOSE MARIA DE TORRES MEDINA	FECHA	04/07/2019
ID. FIRMA	VH5DP TQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2	PÁGINA	4/20

- **DE 7 A 11 MESES DE EDAD:**
 - Debe recibir la **VNC13 (Prevenar 13®)**, con esta pauta:
 - **Serie primaria:** debe recibir 2 dosis, con un intervalo mínimo entre cada dosis de 4 semanas.
 - **Dosis de refuerzo:** debe recibir una dosis a partir de los 11 meses de edad, con una separación de al menos 2 meses respecto a la segunda dosis de la serie primaria.
 - Deberá recibir la **VNP23 (Pneumovax 23®)**, a partir de los 24 meses de edad, con esta pauta:
 - **Dosis primaria:** a partir de los 24 meses de edad, deberá recibir una dosis, con un intervalo óptimo de al menos 12 meses respecto a la última dosis de VNC13, aunque el intervalo mínimo puede ser de al menos 2 meses.
 - **Dosis de refuerzo:** deberá recibir una dosis, con una separación de al menos 5 años respecto a la anterior dosis de VNP23.
- **DE 12 A 23 MESES DE EDAD:**
 - Debe recibir la **VNC13 (Prevenar 13®)**, con esta pauta:
 - **Serie primaria:** debe recibir 2 dosis, con un intervalo mínimo entre cada dosis de 2 meses.
 - **Dosis de refuerzo:** no precisa.
 - Deberá recibir la **VNP23 (Pneumovax 23®)**, a partir de los 24 meses de edad, con esta pauta:
 - **Dosis primaria:** a partir de los 24 meses de edad, deberá recibir una dosis, con un intervalo óptimo de 12 meses respecto a la última dosis de VNC13, aunque el intervalo mínimo puede ser de al menos 2 meses.
 - **Dosis de refuerzo:** deberá recibir una dosis, con una separación de al menos 5 años respecto a la anterior dosis de VNP23.
- **DE 24 A 71 MESES DE EDAD:**
 - Debe recibir primero la **VNC13 (Prevenar 13®)**, con esta pauta:
 - **Serie primaria:** debe recibir 2 dosis, con un intervalo mínimo entre cada dosis de 2 meses.
 - **Dosis de refuerzo:** no precisa.
 - Debe recibir la **VNP23 (Pneumovax 23®)**, después de la VNC13, con esta pauta:
 - **Dosis primaria:** debe recibir una dosis, con un intervalo óptimo de 12 meses respecto a la última dosis de VNC13, aunque el intervalo mínimo puede ser de al menos 2 meses.
 - **Dosis de refuerzo:** debe recibir una dosis, con una separación de al menos 5 años respecto a la anterior dosis de VNP23.
- **DE 6 A 17 AÑOS DE EDAD:**
 - Debe recibir primero la **VNC13 (Prevenar 13®)**, con esta pauta:
 - **Serie primaria:** debe recibir una dosis.
 - **Dosis de refuerzo:** no precisa.
 - Debe recibir la **VNP23 (Pneumovax 23®)**, después de la VNC13, con esta pauta:

Código:VH5DPTQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2. Permite la verificación de la integridad del documento electrónico en la dirección: https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma			
FIRMADO POR	JOSE MARIA DE TORRES MEDINA	FECHA	04/07/2019
ID. FIRMA	VH5DPTQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2	PÁGINA	5/20

- **Dosis primaria:** debe recibir una dosis, con un intervalo óptimo de 12 meses respecto a la última dosis de VNC13, aunque el intervalo mínimo puede ser de al menos 2 meses.
 - **Dosis de refuerzo:** debe recibir una dosis, con una separación de al menos 5 años respecto a la anterior dosis de VNP23.
- **18 AÑOS O MAS EDAD:**
- Debe recibir primero la **VNC13 (Prevenar 13®)**, con esta pauta:
 - **Serie primaria:** debe recibir una dosis.
 - **Dosis de refuerzo:** no precisa.
 - Debe recibir la **VNP23 (Pneumovax 23®)**, después de la VNC13, con esta pauta:
 - **Dosis primaria:** debe recibir una dosis, siempre con un intervalo de al menos 12 meses respecto a la última dosis de VNC13, aunque el intervalo mínimo puede ser de al menos 2 meses.
 - **Dosis de refuerzo:** debe recibir una dosis, con una separación de al menos 5 años respecto a la anterior dosis de VNP23.

Notas aclaratorias:

1. En caso de que la persona ya hubiese recibido la vacuna VNP23, y haya que administrarle la vacuna VNC13:
 - **Si tiene de 2 a 17 años:** se debe dejar un intervalo óptimo de 12 meses (aunque el mínimo puede ser de al menos 2 meses) para administrar la VNC13.
 - **Si tiene 18 años o más:** se debe dejar siempre un intervalo de 12 meses para administrar la VNC13.
2. En las personas con trasplante de progenitores hematopoyéticos, se recomienda comenzar la vacunación frente a neumococo a los 3 meses del trasplante **con 3 dosis de VNC13 (3, 4 y 5 meses) y un recuerdo con VNP23 a los 12 meses del trasplante**. En caso de presentar enfermedad injerto contra huésped (EICH) activa se recomienda sustituir esta dosis de VNP23 por una cuarta dosis de VNC13, dado que la respuesta inmunológica es menor. En todos los pacientes sometidos a TPH se recomienda administrar **una dosis de VNP23 de recuerdo**, transcurridos al menos 5 años desde la primera dosis. En el caso de que esta dosis, se administre antes de los 65 años de edad, recibirán una dosis de VNP23 adicional a partir de los 65 años, con un intervalo de al menos 5 años de la dosis anterior.

Código:VH5DPTQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2. Permite la verificación de la integridad del documento electrónico en la dirección: https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma			
FIRMADO POR	JOSE MARIA DE TORRES MEDINA	FECHA	04/07/2019
ID. FIRMA	VH5DPTQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2	PÁGINA	6/20

Tabla 1.

GRUPO DE RIESGO DE ENI - NIVEL 1. PERSONAS INMUNODEPRIMIDAS CON ALTO RIESGO DE ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA				
	VNC13 (PREVENAR 13®)		VNP23 (PNEUMOVAX 23®)	
EDAD INICIO VACUNACIÓN	Serie primaria	Dosis recuerdo	Dosis primaria	Dosis recuerdo
De 2 a 6 meses	3 dosis de VNC13 intervalo mínimo entre dosis de 4 semanas	1 dosis de VNC13 separada al menos 2 meses después de la tercera dosis, y que tenga ≥ 11 meses de edad	1 dosis de VNP23 a partir de los 24 meses de edad, con un intervalo óptimo de al menos 12 meses desde la última dosis de VNC13 -intervalo mínimo de 2 meses-	1 dosis de VNP23 a los 5 años de la dosis de VNP23 anterior
De 7 a 11 meses	2 dosis de VNC13 intervalo mínimo entre dosis de 4 semanas	1 dosis de VNC13 separada al menos 2 meses después de la segunda dosis, y que tenga ≥ 11 meses de edad		
De 12 a 23 meses	2 dosis de VNC13 intervalo mínimo entre dosis de 2 meses	No precisa		
De 24 a 71 meses	2 dosis de VNC13 intervalo mínimo entre dosis de 2 meses	No precisa	1 dosis de VNP23 con un intervalo óptimo de al menos 12 meses desde la última dosis de VNC13 -intervalo mínimo de 2 meses-	
De 6 a 17 años	1 dosis de VNC13	No precisa	1 dosis de VNP23 con un intervalo óptimo de al menos 12 meses de la última dosis de VNC13 -intervalo mínimo de 2 meses-	
≥ 18 años	1 dosis de VNC13	No precisa	1 dosis de VNP23 con un intervalo óptimo de al menos 12 meses desde la última dosis de VNC13 -intervalo mínimo de 2 meses-	
<p>Siglas: VNC13: vacuna neumocócica conjugada 13-valente. VNP23: vacuna neumocócica polisacarídica 23-valente.</p> <p>Notas aclaratorias:</p> <ol style="list-style-type: none"> En caso de antecedente de vacunación con VNP23: <ul style="list-style-type: none"> - 2 a 17 años: se debe dejar un intervalo óptimo de al menos 12 meses (aunque el mínimo puede ser de al menos 2 meses) para administrar la VNC13. - ≥ 18 años: se debe dejar siempre un intervalo óptimo de al menos 12 meses para administrar la VNC13. En personas con trasplante de progenitores hematopoyéticos: se recomienda comenzar la vacunación frente a neumococo a los 3 meses del trasplante con 3 dosis de VNC13 (3, 4 y 5 meses) y un recuerdo con VNP23 a los 12 meses del trasplante. En caso de presentar enfermedad injerto contra huésped (EICH) activa se recomienda sustituir esta dosis de VNP23 por una cuarta dosis de VNC13, dado que la respuesta inmunológica es menor. En todos los pacientes sometidos a TPH se recomienda administrar una dosis de VNP23 de recuerdo, transcurridos al menos 5 años desde la primera dosis. En el caso de que esta dosis, se administre antes de los 65 años de edad, recibirán una dosis de VNP23 adicional a partir de los 65 años, con un intervalo de al menos 5 años de la dosis anterior. 				

7

Es copia auténtica de documento electrónico

Código:VH5DP TQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2. Permite la verificación de la integridad del documento electrónico en la dirección: https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma			
FIRMADO POR	JOSE MARIA DE TORRES MEDINA	FECHA	04/07/2019
ID. FIRMA	VH5DP TQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2	PÁGINA	7/20

GRUPO DE RIESGO DE ENI - NIVEL 2.

Personas inmunocompetentes con condiciones o antecedentes que comportan un riesgo alto de enfermedad neumocócica invasora

Se incluyen en este grupo de riesgo aquellos pacientes con alguna de las siguientes condiciones o antecedentes:

- Fístula de líquido cefalorraquídeo
- Portadores de implantes cocleares o personas susceptibles de recibirlo
- Antecedente personal de haber padecido una enfermedad neumocócica invasora
- Alcoholismo crónico y cirrosis hepática
- Fibrosis quística

Estas personas deben recibir, o haber recibido previamente, las dos vacunas antineumocócicas (vacunación antineumocócica secuencial), dependiendo de la edad del paciente en el momento de inicio de la vacunación (ver **tabla 2** y **ANEXO 5**):

- DE 2 A 6 MESES DE EDAD:

- Debe recibir la **VNC13 (Prevenar 13®)**, con esta pauta:
 - **Serie primaria:** debe recibir 3 dosis, con un intervalo mínimo entre cada dosis de 4 semanas.
 - **Dosis de refuerzo:** debe recibir una dosis a partir de los 11 meses de edad, con una separación de al menos 2 meses respecto de la tercera dosis de la serie primaria.
- Deberá recibir la **VNP23 (Pneumovax 23®)**, a partir de los 24 meses de edad, con esta pauta:
 - **Dosis primaria:** a partir de los 24 meses de edad, deberá recibir una dosis, con un intervalo óptimo de al menos 12 meses respecto a la última dosis de VNC13, aunque el intervalo mínimo puede ser de al menos 2 meses.
 - **Dosis de refuerzo:** no precisará.

- DE 7 A 11 MESES DE EDAD:

- Debe recibir la **VNC13 (Prevenar 13®)**, con esta pauta:
 - **Serie primaria:** debe recibir 2 dosis, con un intervalo mínimo entre cada dosis de 4 semanas.
 - **Dosis de refuerzo:** debe recibir una dosis a partir de los 11 meses de edad, con una separación de al menos 2 meses respecto de la segunda dosis de la serie primaria.
- Deberá recibir la **VNP23 (Pneumovax 23®)**, a partir de los 24 meses de edad, con esta pauta:
 - **Dosis primaria:** a partir de los 24 meses de edad, deberá recibir una dosis, con un intervalo óptimo de al menos 12 meses respecto a la última dosis de VNC13, aunque el intervalo mínimo puede ser de al menos 2 meses.
 - **Dosis de refuerzo:** no precisará.

- DE 12 A 23 MESES DE EDAD:

- Debe recibir la **VNC13 (Prevenar 13®)**, con esta pauta:
 - **Serie primaria:** debe recibir 2 dosis, con un intervalo mínimo entre cada dosis de 2 meses.

8

Es copia auténtica de documento electrónico

Código:VH5DP TQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2. Permite la verificación de la integridad del documento electrónico en la dirección: https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma			
FIRMADO POR	JOSE MARIA DE TORRES MEDINA	FECHA	04/07/2019
ID. FIRMA	VH5DP TQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2	PÁGINA	8/20

- **Dosis de refuerzo:** no precisa.
- Deberá recibir la **VNP23 (Pneumovax 23®)**, a partir de los 24 meses de edad, con esta pauta:
 - **Dosis primaria:** a partir de los 24 meses de edad, deberá recibir una dosis, con un intervalo óptimo de al menos 12 meses respecto a la última dosis de VNC13, aunque el intervalo mínimo puede ser de al menos 2 meses.
 - **Dosis de refuerzo:** no precisará.
- **DE 24 A 71 MESES DE EDAD:**
 - Debe recibir primero la **VNC13 (Prevenar 13®)**, con esta pauta:
 - **Serie primaria:** debe recibir 2 dosis, con un intervalo mínimo entre cada dosis de 2 meses.
 - **Dosis de refuerzo:** no precisa.
 - Debe recibir la **VNP23 (Pneumovax 23®)**, después de la VNC13, con esta pauta:
 - **Dosis primaria:** debe recibir una dosis, con un intervalo óptimo de al menos 12 meses respecto a la última dosis de VNC13, aunque el intervalo mínimo puede ser de al menos 2 meses.
 - **Dosis de refuerzo:** no precisa.
- **DE 6 A 17 AÑOS DE EDAD:**
 - Debe recibir primero la **VNC13 (Prevenar 13®)**, con esta pauta:
 - **Serie primaria:** debe recibir una dosis.
 - **Dosis de refuerzo:** no precisa.
 - Debe recibir la **VNP23 (Pneumovax 23®)**, después de la VNC13, con esta pauta:
 - **Dosis primaria:** debe recibir una dosis, con un intervalo óptimo de al menos 12 meses respecto a la última dosis de VNC13, aunque el intervalo mínimo puede ser de al menos 2 meses.
 - **Dosis de refuerzo:** no precisa.
- **DE 18 AÑOS O DE MAS EDAD:**
 - Debe recibir primero la **VNC13 (Prevenar 13®)**, con esta pauta:
 - **Serie primaria:** debe recibir una dosis.
 - **Dosis de refuerzo:** no precisa.
 - Debe recibir la **VNP23 (Pneumovax 23®)**, después de la VNC13, con esta pauta:
 - **Dosis primaria:** debe recibir una dosis, siempre con un intervalo óptimo de al menos 12 meses respecto a la última dosis de VNC13.
 - **Dosis de refuerzo:** no precisa.

Nota aclaratoria:

En caso de que la persona ya hubiese recibido la vacuna VNP23, y haya que administrarle la vacuna VNC13:

- **Si tiene de 2 a 17 años:** se debe dejar un intervalo óptimo de 12 meses (aunque el mínimo puede ser de al menos 2 meses) para administrar la VNC13.
- **Si tiene 18 años o más:** se debe dejar siempre un intervalo óptimo de al menos 12 meses para administrar la VNC13.

9

Es copia auténtica de documento electrónico

Código:VH5DP TQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2. Permite la verificación de la integridad del documento electrónico en la dirección: https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma			
FIRMADO POR	JOSE MARIA DE TORRES MEDINA	FECHA	04/07/2019
ID. FIRMA	VH5DP TQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2	PÁGINA	9/20

Tabla 2.

GRUPO DE RIESGO DE ENI - NIVEL 2. PERSONAS INMUNOCOMPETENTES CON CONDICIONES O ANTECEDENTES QUE COMPORTAN UN MAYOR RIESGO DE ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA				
EDAD INICIO VACUNACIÓN	VNC13 (PREVENAR 13®)		VNP23 (PNEUMOVAX 23®)	
	Serie primaria	Dosis recuerdo	Dosis primaria	Dosis recuerdo
De 2 a 6 meses	3 dosis de VNC13 intervalo mínimo entre dosis de al menos 4 semanas	1 dosis de VNC13 separada al menos 2 meses después de la tercera dosis, y que tenga ≥ 11 meses de edad	1 dosis de VNP23 A partir de los 24 meses de edad, con un intervalo óptimo de al menos 12 meses desde la última dosis de VNC13 -intervalo mínimo de 2 meses-	NO
De 7 a 11 meses	2 dosis de VNC13 intervalo mínimo entre dosis de al menos 4 semanas	1 dosis de VNC13 separada al menos 2 meses después de la segunda dosis, y que tenga ≥ 11 meses de edad		
De 12 a 23 meses	2 dosis de VNC13 intervalo mínimo entre dosis de al menos 2 meses	No precisa		
De 24 a 71 meses	2 dosis de VNC13 intervalo mínimo entre dosis de al menos 2 meses	No precisa	1 dosis de VNP23 Intervalo óptimo de al menos 12 meses desde la última dosis de VNC13 -intervalo mínimo de 2 meses-	
De 6 a 17 años	1 dosis de VNC13	No precisa	1 dosis de VNP23 Intervalo óptimo de al menos 12 meses desde la última dosis de VNC13 -intervalo mínimo de 2 meses-	
≥ 18 años	1 dosis de VNC13	No precisa	1 dosis de VNP23 Intervalo óptimo de al menos 12 meses desde la última dosis de VNC13	
<p>Siglas: VNC13: vacuna neumocócica conjugada 13-valente. VNP23: vacuna neumocócica polisacáridica 23-valente.</p> <p>Nota aclaratoria: En caso de antecedente de vacunación con VNP23: - 2 a 17 años: se debe dejar un intervalo óptimo de al menos 12 meses (aunque el mínimo puede ser de al menos 2 meses) para administrar VNC13. - ≥ 18 años: se debe dejar siempre un intervalo óptimo de al menos 12 meses para administrar VNC13.</p>				

10

Es copia auténtica de documento electrónico

Código: VH5DP TQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2. Permite la verificación de la integridad del documento electrónico en la dirección: https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma			
FIRMADO POR	JOSE MARIA DE TORRES MEDINA	FECHA	04/07/2019
ID. FIRMA	VH5DP TQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2	PÁGINA	10/20

GRUPO DE RIESGO DE ENI – NIVEL 3.

Personas con otras patologías con riesgo moderado de enfermedad neumocócica invasora

Se incluyen en este grupo de riesgo aquellos pacientes con alguna de las siguientes patologías:

- Enfermedad cardiovascular crónica, excluida la hipertensión arterial
- Otras enfermedades respiratorias crónicas, incluyendo asma que no precise tratamiento inmunosupresor.
- Enfermedad neurológica crónica con dificultades en el manejo de secreciones, por riesgo de aspiración pulmonar
- Enfermedad hepática crónica
- Enfermedad celiaca
- Diabetes mellitus
- Tabaquismo (fumador de al menos un cigarrillo diario)
- Prematuridad <37 semanas

La pauta de vacunación antineumocócica dependerá de la edad y si la persona tiene una o más patologías de las incluidas en este apartado (ver **ANEXO 5**).

GRUPO 3.1. PREMATURIDAD (<37 SEMANAS)

En los niños prematuros (edad gestacional inferior a 37 semanas), nacidos a partir del 1 de enero de 2016, que no hayan sido vacunados con anterioridad y con la prematuridad como única condición médica de riesgo, se debe realizar la vacunación solo con VNC13. En vez de la pauta habitual 2+1 del lactante, recibirán pauta 3+1 (2, 4, 6 y 11 meses) (ver **ANEXO 5**):

- DE 2 A 6 MESES DE EDAD:

- Debe recibir la **VNC13 (Prevenar 13®)**, con esta pauta:
 - **Serie primaria:** debe recibir 3 dosis, con un intervalo mínimo entre cada dosis de 4 semanas.
 - **Dosis de refuerzo:** debe recibir una dosis a partir de los 11 meses de edad, con una separación de al menos 2 meses respecto de la tercera dosis de la serie primaria.
- Vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente (VNP23, Pneumovax 23®): no precisará.

- DE 7 A 11 MESES DE EDAD:

- Debe recibir la **VNC13 (Prevenar 13®)**, con esta pauta:
 - **Serie primaria:** debe recibir 2 dosis, con un intervalo mínimo entre cada dosis de 4 semanas.
 - **Dosis de refuerzo:** debe recibir una dosis a partir de los 11 meses de edad, con una separación de al menos 2 meses respecto de la segunda dosis de la serie primaria.
- Vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente (VNP23, Pneumovax 23®): no precisará.

- DE 12 A 23 MESES DE EDAD:

- Debe recibir la **VNC13 (Prevenar 13®)**, con esta pauta:
 - **Serie primaria:** debe recibir 2 dosis, con un intervalo mínimo entre cada dosis de 2 meses.
 - **Dosis de refuerzo:** no precisa.

11

Es copia auténtica de documento electrónico

Código:VH5DPTQLLTYSMLC4TVX969XVHG47D2. Permite la verificación de la integridad del documento electrónico en la dirección: https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma			
FIRMADO POR	JOSE MARIA DE TORRES MEDINA	FECHA	04/07/2019
ID. FIRMA	VH5DPTQLLTYSMLC4TVX969XVHG47D2	PÁGINA	11/20

- Vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente (VNP23) (Pneumovax 23®): no precisará.

GRUPO 3.2. PERSONAS DE 5 A 64 AÑOS CON UNA SOLA PATOLOGÍA DE RIESGO MODERADO.

Si el paciente tiene **entre 5 y 64 años (inclusive) y presenta solo una de las patologías** incluidas en este apartado, debe recibir, si no la ha recibido previamente, una dosis de vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (VNC13, Prevenar 13®). (Aclaración: en este grupo no se incluyen las personas que ya han cumplido 65 años).

En este grupo, no se tendrá en cuenta como patología única el antecedente de prematuridad (<37 semanas).

Estos pacientes no precisan recibir la vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente (VNP23, Pneumovax 23®).

Ver **ANEXO 5**.

GRUPO 3.3. NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS O ADULTOS DE 65 AÑOS O MAS CON UNA SOLA PATOLOGÍA DE RIESGO MODERADO. PERSONAS DE CUALQUIER EDAD CON AL MENOS 2 PATOLOGÍAS DE RIESGO MODERADO.

Estas personas deben recibir, o haber recibido previamente, las dos vacunas antineumocócicas (vacunación antineumocócica secuencial), dependiendo de la edad del paciente en el momento de inicio de la vacunación.

Los menores de 5 años con antecedente de prematuridad (<37 semanas) como único antecedente, se vacunarán siguiendo el esquema del grupo 3.1.

En niños >24 meses, en cuanto al asma o similar, se tendrá en cuenta como patología crónica para decidir la aplicación de la VNP23 que sean casos moderados-graves o no controlados.

Ver **tabla 3 y ANEXO 5**.

- DE 2 A 6 MESES DE EDAD:

- Debe recibir la **VNC13 (Prevenar 13®)**, con esta pauta:
 - **Serie primaria:** debe recibir 3 dosis, con un intervalo mínimo entre cada dosis de 4 semanas.
 - **Dosis de refuerzo:** debe recibir una dosis a partir de los 11 meses de edad, con una separación de al menos 2 meses respecto de la tercera dosis de la serie primaria.
- Deberá recibir la **VNP23 (Pneumovax 23®)**, a partir de los 24 meses de edad, con esta pauta:
 - **Dosis primaria:** a partir de los 24 meses de edad, deberá recibir una dosis, con un intervalo óptimo de al menos 12 meses respecto a la última dosis de VNC13, aunque el intervalo mínimo puede ser de al menos 2 meses.
 - **Dosis de refuerzo:** no precisará.

- DE 7 A 11 MESES DE EDAD:

- Debe recibir la **VNC13 (Prevenar 13®)**, con esta pauta:
 - **Serie primaria:** debe recibir 2 dosis, con un intervalo mínimo entre cada dosis de 4 semanas.
 - **Dosis de refuerzo:** debe recibir una dosis a partir de los 11 meses de edad, con una separación de al menos 2 meses respecto de la segunda dosis de la serie primaria.

Código:VH5DPTQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2. Permite la verificación de la integridad del documento electrónico en la dirección: https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma			
FIRMADO POR	JOSE MARIA DE TORRES MEDINA	FECHA	04/07/2019
ID. FIRMA	VH5DPTQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2	PÁGINA	12/20

- Deberá recibir la **VNP23 (Pneumovax 23®)**, a partir de los 24 meses de edad, con esta pauta:
 - **Dosis primaria:** a partir de los 24 meses de edad, deberá recibir una dosis, con un intervalo óptimo de 12 meses respecto a la última dosis de VNC13, aunque el intervalo mínimo puede ser de al menos 2 meses.
 - **Dosis de refuerzo:** no precisará.

- **DE 12 A 23 MESES DE EDAD:**
 - Debe recibir la **VNC13 (Prevenar 13®)**, con esta pauta:
 - **Serie primaria:** debe recibir 2 dosis, con un intervalo mínimo entre cada dosis de 2 meses.
 - **Dosis de refuerzo:** no precisa.

 - Deberá recibir la **VNP23 (Pneumovax 23®)**, a partir de los 24 meses de edad, con esta pauta:
 - **Dosis primaria:** a partir de los 24 meses de edad, deberá recibir una dosis, con un intervalo óptimo de al menos 12 meses respecto a la última dosis de VNC13, aunque el intervalo mínimo puede ser de al menos 2 meses.
 - **Dosis de refuerzo:** no precisará.

- **DE 2 A 17 AÑOS DE EDAD:**
 - Debe recibir primero la **VNC13 (Prevenar 13®)**, con esta pauta:
 - **Serie primaria:** debe recibir una dosis.
 - **Dosis de refuerzo:** no precisa.

 - Debe recibir la **VNP23 (Pneumovax 23®)**, siempre después de la VNC13, con esta pauta:
 - **Dosis primaria:** debe recibir una dosis, con un intervalo óptimo de al menos 12 meses respecto a la última dosis de VNC13, aunque el intervalo mínimo puede ser de al menos 2 meses.
 - **Dosis de refuerzo:** no precisa.

- **DE 18 AÑOS O DE MAS EDAD:**
 - Debe recibir primero la **VNC13 (Prevenar 13®)**, con esta pauta:
 - **Serie primaria:** debe recibir una dosis.
 - **Dosis de refuerzo:** no precisa.

 - Debe recibir la **VNP23 (Pneumovax 23®)**, después de la VNC13, con esta pauta:
 - **Dosis primaria:** debe recibir una dosis, siempre con un intervalo óptimo de al menos 12 meses respecto a la última dosis de VNC13.
 - **Dosis de refuerzo:** no precisa.

Nota aclaratoria:

En caso de que la persona ya hubiese recibido la vacuna VNP23, y haya que administrarle la vacuna VNC13:

- **Si tiene de 2 a 17 años:** se debe dejar un intervalo óptimo de al menos 12 meses (aunque el mínimo puede ser de al menos 2 meses) para administrar la VNC13.
- **Si tiene 18 años o más:** se debe dejar siempre un intervalo óptimo de al menos 12 meses para administrar la VNC13.

Código:VH5DP TQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2. Permite la verificación de la integridad del documento electrónico en la dirección: https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma			
FIRMADO POR	JOSE MARIA DE TORRES MEDINA	FECHA	04/07/2019
ID. FIRMA	VH5DP TQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2	PÁGINA	13/20

Tabla 3.

GRUPO DE RIESGO DE ENI – NIVEL 3.3. - NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS O ADULTOS DE 65 AÑOS O MAS CON UNA SOLA PATOLOGIA DE RIESGO MODERADO. - PERSONAS DE CUALQUIER EDAD CON AL MENOS 2 PATOLOGIAS DE RIESGO MODERADO.				
	VNC13 (PREVENAR 13®)		VNP23 (PNEUMOVAX 23®)	
EDAD INICIO VACUNACIÓN	Serie primaria	Dosis recuerdo	Dosis primaria	Dosis recuerdo
De 2 a 6 meses	3 dosis de VNC13 intervalo mínimo entre dosis de 4 semanas	1 dosis de VNC13 separada al menos 2 meses después de la tercera dosis, y que tenga ≥ 11 meses de edad	1 dosis de VNP23 A partir de los 24 meses de edad, con un intervalo óptimo de al menos 12 meses desde la última dosis de VNC13 -intervalo mínimo de 2 meses-	NO
De 7 a 11 meses	2 dosis de VNC13 intervalo mínimo entre dosis de 4 semanas	1 dosis de VNC13 separada al menos 2 meses después de la segunda dosis, y que tenga ≥ 11 meses de edad		
De 12 a 23 meses	2 dosis de VNC13 intervalo mínimo entre dosis de al menos 2 meses	No precisa		
De 2 a 17 años	1 dosis de VNC13	No precisa	1 dosis de VNP23* con un intervalo óptimo de al menos 12 meses desde la última dosis de VNC13 -intervalo mínimo de 2 meses-	
≥ 18 años	1 dosis de VNC13	No precisa	1 dosis de VNP23 Intervalo óptimo de al menos 12 meses desde la última dosis de VNC13	
<p>Siglas: VNC13: vacuna neumocócica conjugada 13-valente. VNP23: vacuna neumocócica polisacáridica 23-valente.</p> <p>Notas: *: En niños >24 meses, en cuanto al asma o similar, se tendrá en cuenta como patología crónica para decidir la aplicación de la VNP23 que sean casos moderados-graves o no controlados. En caso de antecedente de vacunación con VNP23: - 2 a 17 años: se debe dejar un intervalo óptimo de al menos 12 meses (aunque el mínimo puede ser de al menos 2 meses) para administrar la VNC13. - ≥ 18 años: se debe dejar siempre un intervalo óptimo de al menos 12 meses para administrar la VNC13.</p>				

Código:VH5DPTQLLYMSLC4TVX969XVHG47D2. Permite la verificación de la integridad del documento electrónico en la dirección: https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma			
FIRMADO POR	JOSE MARIA DE TORRES MEDINA	FECHA	04/07/2019
ID. FIRMA	VH5DPTQLLYMSLC4TVX969XVHG47D2	PÁGINA	14/20

ANEXOS.

ANEXO 1. VACUNAS ANTINEUMOCÓCICAS DISPONIBLES PARA SU EMPLEO EN EL ÁMBITO DEL SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

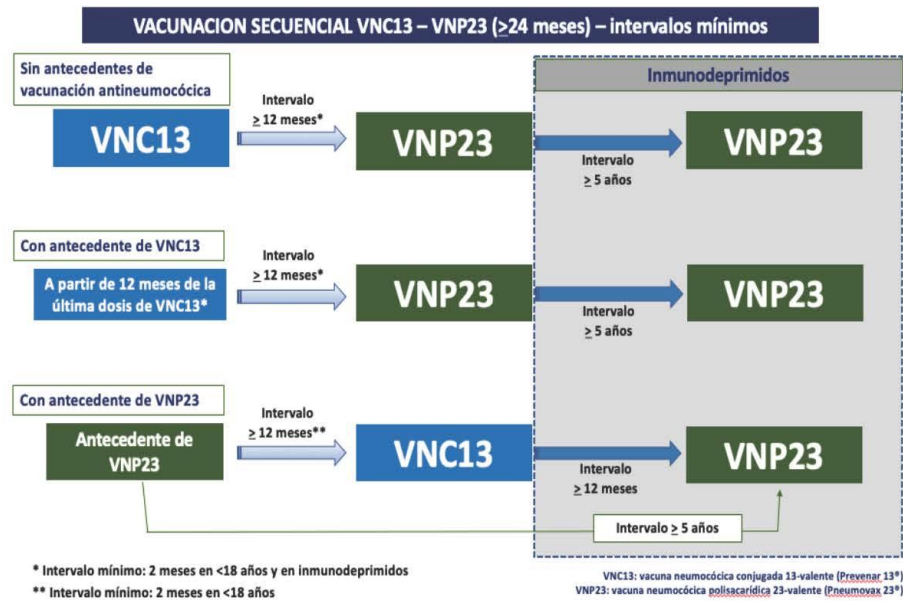
VACUNA ANTINEUMOCÓCICA NOMBRE COMERCIAL (LABORATORIO)	INDICACIÓN EN FICHA TÉCNICA	COMPOSICIÓN
VACUNA CONJUGADA 13-VALENTE (VNC13) <u>PREVENAR 13®</u> (Pfizer Limited)	A partir de las 6 semanas de edad hasta los 17 años para prevenir la ENI, neumonía y otitis causada por <i>Streptococcus pneumoniae</i> . A partir de los 18 años de edad , para la prevención de la ENI y neumonía	13 serotipos neumocócicos conjugados*: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F. * Conjugados con la proteína transportadora CRM-197
VACUNA POLISACARÍDICA 23-VALENTE (VNP23) <u>PNEUMOVAX 23®</u> (MSD España S.A.)	A partir de los 2 años de edad , en aquellos con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedad neumocócica. NO se recomienda en menores de 2 años , debido a que no se ha establecido su seguridad y eficacia en este grupo de edad.	Polisacáridica de 23 serotipos neumocócicos, no conjugados: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F

Código:VH5DPTQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2. Permite la verificación de la integridad del documento electrónico en la dirección: https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma			
FIRMADO POR	JOSE MARIA DE TORRES MEDINA	FECHA	04/07/2019
ID. FIRMA	VH5DPTQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2	PÁGINA	15/20

ANEXO 2. VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA SECUENCIAL.

La vacunación antineumocócica secuencial está indicada en algunos pacientes (grupos 1, 2 y 3.3) a partir de los 24 meses de edad, ya que la vacuna VNP23 no se puede administrar en menores de esta edad.

A continuación, se exponen las posibles situaciones que se pueden dar en la práctica clínica:



Código: VH5DP TQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2. Permite la verificación de la integridad del documento electrónico en la dirección: https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma			
FIRMADO POR	JOSE MARIA DE TORRES MEDINA	FECHA	04/07/2019
ID. FIRMA	VH5DP TQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2	PÁGINA	16/20

ANEXO 3. ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA CON OTRAS VACUNAS

Prevenar 13® puede administrarse de forma simultánea con los siguientes antígenos, tanto como vacunas monovalentes como combinadas: difteria, tétanos, tosferina acelular o células enteras, *H. influenzae* tipo b, poliomielitis inactivada, hepatitis B, meningococo C, sarampión, rubeola, parotiditis, varicela y rotavirus. También puede administrarse con la vacuna meningocócica de polisacáridos ACYW conjugada con toxoide tetánico (NIMENRIX®) y con la vacuna trivalente inactivada frente a gripe estacional.

Pneumovax 23® puede administrarse en el mismo acto vacunal con la vacuna frente a la gripe y con cualquier otra vacuna, excepto con ZOSTAVAX® (vacuna de virus vivos atenuados frente a herpes zoster). La administración concomitante de ambas vacunas proporcionó una reducción de la inmunogenicidad de Zostavax®, en este caso se debe asegurar un intervalo de 4 semanas entre ambas.

La administración concomitante de varias vacunas debe realizarse siempre en diferentes lugares de inyección. Si por cualquier razón no se administra el mismo día, no es necesario respetar ningún intervalo entre dosis.

Código:VH5DPTQLLYMSLC4TVX969XVHG47D2. Permite la verificación de la integridad del documento electrónico en la dirección: https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma			
FIRMADO POR	JOSE MARIA DE TORRES MEDINA	FECHA	04/07/2019
ID. FIRMA	VH5DPTQLLYMSLC4TVX969XVHG47D2	PÁGINA	17/20

ANEXO 4. GRUPOS DE RIESGO DE ENFERMEDAD NEUMOCOCICA INVASORA (ENI)

RIESGO DE ENI	PATOLOGIAS O SITUACIONES
GRUPO 1. RIESGO ALTO INMUNODEPRIMIDOS	<ul style="list-style-type: none"> - Receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) (ver nota 2 abajo) o de órgano sólido (TOS). - Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas: humorales, excluyendo déficit selectivo de IgA, celulares o combinadas, deficiencias del complemento y trastornos de la fagocitosis. - Cualquier neoplasia maligna, hematológica u órgano sólido. - Infección por VIH. - Insuficiencia renal crónica en estadios 4 y 5 de la <i>National Kidney Foundation</i> y síndrome nefrótico. - Enfermedades crónicas susceptibles de recibir tratamiento inmunosupresor, incluidos aquellos con esteroides a dosis inmunosupresoras o con agentes biológicos: Enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades reumatológicas, asma grave, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemolítico urémico, miastenia gravis, etc. - Asplenia anatómica o funcional (disfunción esplénica), incluidas la drepanocitosis y otras hemoglobinopatías graves. - Tratamiento con eculizumab. - Síndrome de Down.
GRUPO 2. RIESGO ALTO INMUNOCOMPETENTES	<ul style="list-style-type: none"> - Fístula de líquido cefalorraquídeo - Portadores de implantes cocleares o susceptibles de recibirlo - Antecedente personal de haber padecido una enfermedad neumocócica invasora - Alcoholismo crónico y cirrosis hepática - Fibrosis quística
GRUPO 3. RIESGO MODERADO	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad cardiovascular crónica, excluida hipertensión arterial - Otras enfermedades respiratorias crónicas, incluyendo asma que no precise tratamiento inmunosupresor. - Enfermedad neurológica crónica con dificultades en el manejo de secreciones, por riesgo de aspiración pulmonar - Enfermedad hepática crónica - Enfermedad celiaca - Diabetes mellitus - Tabaquismo (fumador de al menos un cigarrillo diario) - Prematuridad <37 semanas

Código:VH5DP TQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2. Permite la verificación de la integridad del documento electrónico en la dirección: https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma			
FIRMADO POR	JOSE MARIA DE TORRES MEDINA	FECHA	04/07/2019
ID. FIRMA	VH5DP TQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2	PÁGINA	18/20

ANEXO 5. Esquema simplificado del programa de vacunación frente al neumococo en Andalucía.

SIN FACTORES DE RIESGO DE ENI	
<5 años	VNC13 ¹
65 años	1 dosis VNC13
CON FACTORES DE RIESGO DE ENI	
Grupo 1. RIESGO ALTO INMUNODEPRIMIDOS. Patologías como: Inmunodeprimidos (incluidos VIH y enfermedades crónicas susceptibles de recibir tratamiento inmunosupresor), oncohematológicos, insuficiencia renal crónica 4-5, síndrome nefrótico, síndrome de Down.	VNC13 ¹ + 2 dosis VNP23 ^{2,3}
Grupo 2. RIESGO ALTO INMUNOCOMPETENTES. Patologías como: fístula LCR, implante coclear, alcoholismo crónico y cirrosis hepática, fibrosis quística. Antecedente de ENI previa.	VNC13 ¹ + 1 dosis VNP23 ^{2,4}
Grupo 3. RIESGO MODERADO. Patologías crónicas* como: enfermedad cardiovascular crónica, otras enfermedades respiratorias crónicas (incluyendo asma que no precise tratamiento inmunosupresor), enfermedad neurológica crónica con dificultades en el manejo de secreciones, enfermedad hepática crónica, enfermedad celiaca, diabetes mellitus, tabaquismo.	Grupo 3.1. <5 años con antecedente de prematuridad (<37 sem) y sin otras patologías crónicas* VNC13 ¹
	Grupo 3.2. De 5 a 64 años con una patología crónica* 1 dosis de VNC13
	Grupo 3.3. <5 años o ≥65 años con una sola patología crónica*. Cualquier edad con al menos dos patologías crónicas* VNC13 ¹ + 1 dosis VNP23 ^{2,4,5}
Se recomienda consultar la instrucción ampliada para comprobar la recomendación final. Siglas: VNC13: vacuna neumocócica conjugada 13-valente. VNP23: vacuna neumocócica polisacáridica 23-valente. Notas: 1: Pauta según edad de inicio y factores de riesgo (ver texto). Niños ≥5 años (≥6 años si inmunodeprimidos o inmunocompetentes de alto riesgo de ENI), adolescentes y adultos, previamente no vacunados de VNC13: 1 dosis. 2: VNP23 se puede administrar si ≥24 meses de edad. 3: VNP23: al menos 12 meses después de VNC13 (intervalo mínimo 2 meses). La segunda dosis de VNP23 se administra al menos 5 años después de la primera dosis de VNP23. 4: VNP23: al menos 12 meses después de VNC13, aunque en <18 años el intervalo mínimo puede ser de 2 meses. 5: VNP23: en niños ≥24 meses, en cuanto al asma o similar, se tendrá en cuenta como patología crónica para decidir la aplicación de la VNP23 que sean casos moderados-graves o no controlados.	

Código:VH5DP TQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2. Permite la verificación de la integridad del documento electrónico en la dirección: https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma			
FIRMADO POR	JOSE MARIA DE TORRES MEDINA	FECHA	04/07/2019
ID. FIRMA	VH5DP TQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2	PÁGINA	19/20

ANEXO 6. Pautas correctoras para niños menores de 59 meses sin factores de riesgo para ENI con esquemas de vacunación antineumocócica no iniciados o incompletos (nacidos a partir del 1 enero 2016).

EDAD ACTUAL	DOSIS DE VNC13 RECIBIDAS PREVIAMENTE	PAUTA CORRECTORA RECOMENDADA DE VNC13
De 2 a 11 meses	0 dosis	- Primovacunación: 2 dosis, con intervalo recomendado de 2 meses. - Dosis de refuerzo: 1 dosis a partir de los 11 meses. El intervalo respecto a la dosis anterior no puede ser inferior a 2 meses.
	1 dosis	- Primovacunación: 1 dosis, con un intervalo mínimo respecto a la anterior de al menos 2 meses. - Dosis de refuerzo: 1 dosis a partir de los 11 meses. El intervalo respecto a la dosis anterior no puede ser inferior a 2 meses.
De 12 a 23 meses	0 dosis	- 2 dosis, con un intervalo mínimo de 2 meses.
	1 dosis antes de los 11 meses de edad	- 2 dosis, con un intervalo mínimo de al menos 2 meses. El intervalo de la primera dosis respecto a la dosis administrada previamente no puede ser inferior a 2 meses.
	1 dosis ≥ 11 meses de edad	- 1 dosis, con un intervalo mínimo respecto a la anterior de al menos 2 meses.
	2 dosis, administradas antes de los 11 meses de edad	
2 dosis, al menos una de ellas administrada ≥ 11 meses		
24 a 59 meses	0 dosis	- 1 dosis
	Al menos 1 dosis antes de los 11 meses	- 1 dosis
	Al menos 1 dosis ≥ 11 meses de edad	No es necesario administrar más dosis

Código:VH5DP TQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2. Permite la verificación de la integridad del documento electrónico en la dirección: https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma			
FIRMADO POR	JOSE MARIA DE TORRES MEDINA	FECHA	04/07/2019
ID. FIRMA	VH5DP TQLLTYMSLC4TVX969XVHG47D2	PÁGINA	20/20

11.3 Artículos que avalan esta tesis doctoral



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Influence of pneumococcal vaccination on the hospitalization of healthy pediatric patients due to typical Community-Acquired Pneumonia



Ana Isabel Valdivielso Martínez^{a,*}, Jose Miguel Ramos Fernández^{b,c}, Javier Pérez Frías^{d,e}, David Moreno Pérez^{c,f,g,h}

^a *Pediatría Distrito Sanitario Málaga-Guadalhorce, Pediatría Hospital Regional Universitario de Málaga, Programa del Doctorado de Universidad de Ciencias de la Salud*

^b *Facultativo Especialista de Área de Neuropediatría, Pediatría Hospital Materno-Infantil Regional Universitario de Málaga, Grupo de Investigación IBIMA*

^c *Departamento de Pediatría y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga*

^d *Facultativo Especialista de Área de Neumología pediátrica, Pediatría Hospital Materno-Infantil Regional Universitario de Málaga, Grupo de Investigación IBIMA*

^e *Profesor Catedrático del Departamento de Pediatría y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga*

^f *Infectología Pediátrica e Inmunodeficiencias, UCC Pediatría, Hospital Materno-Infantil, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, Spain*

^g *Grupo de Investigación IBIMA*

^h *Red de Investigación Translacional en Infectología Pediátrica (RITIP)*

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 April 2020

Received in revised form 9 June 2020

Accepted 10 June 2020

Keywords:

Pneumococcal conjugate vaccines

Pneumonia in children

ABSTRACT

Introduction: Community-Acquired Pneumonia (CAP) is one of the most frequent causes of hospital admission in children. Our objective is to measure the impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccines on the hospitalization of previously healthy children due to CAP.

Method: From 2011 to 2016, a partially retrospective, prospective, and descriptive study was carried out on healthy pediatric patients (3 months–14 years old) with CAP, who required hospital admission. Clinical, epidemiological, and demographic characteristics were collected, and vaccination status was obtained from medical records.

Results: A total of 292 cases were included, with a mean age of 33.4 months, 54% males. There was a progressive and significant 42% decrease in the number of admissions each year, without significant changes in the annual percentage of parapneumonic pleural effusion (PPE). Fifty-six percent of patients were immunized with a pneumococcal conjugate vaccine (PCV). The percentage of children who were not vaccinated decreased by 14%, and the coverage with PCV-13 increased by 46%. This revealed a significant increase of PPE in vaccinated patients with PCV-7 (63%) compared with unvaccinated (45%) and with PCV-13 (57%), without association with the presence of severe PPE. Moreover, no significant differences in severity or hospital stay were observed in unvaccinated patients, compared to those who were vaccinated. In >2-year-olds, we observed a significant increase in PPE (59%) compared to 45% in younger children.

Conclusions: The increase in vaccination coverage with PCV-13 resulted in a decrease in hospitalizations due to CAP and PPE. Vaccination with PCV-7 is associated in our sample with an increase in PPE but not with severe PPE nor an increase in the hospital stay. There was an epidemiological shift of severe forms of pneumonia and empyema at later ages (>2 years).

© 2020 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Despite advances in medicine, pharmacology, and vaccinology, Community-Acquired Pneumonia (CAP) remains a frequent cause of hospital admission in childhood and is responsible for 16% of all deaths in children under 5 years old (World Health Organization, 2019).

* Corresponding author at: UCC Pediatría, Sección Infecciosas, Hospital Regional Universitario de Málaga, Avda. Arroyo de los Angeles s/n, 29011 Málaga, Spain.
E-mail addresses: avaldivielsom@gmail.com, aanabelli@hotmail.com (A.I. Valdivielso Martínez).

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.034>

1201-9712/© 2020 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



In the last decades, the etiology, clinical presentation, and evolution of CAP in children underwent several significant variations related to the introduction of *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* conjugate vaccines and with the better use of antibiotics. The most frequent etiology is the respiratory viruses (respiratory syncytial virus, rhinovirus, and metapneumovirus), followed by *Streptococcus pneumoniae* (Martín et al., 2012; Jain et al., 2015).

At the end of the 1990s and during the first decade of 2000, there was a progressive increase in complicated cases of CAP, mainly with pleural effusion, pleural empyema, and necrotizing forms, principally of pneumococcal etiology in children over 2 years old (Obando et al., 2008; Hernández-Bou et al., 2009; Moreno-Pérez et al., 2015).

In countries with official systematic pneumococcal vaccination, a marked decrease occurred in the incidence of pneumonia and hospitalizations for pneumonia in children under 15 years old (Angoulvant et al., 2014), which also occurred in our area (Picazo et al., 2017).

The use of PCV-7 began in 2000 and was accompanied by an increase in serotypes not contained in this vaccine (non-PCV-7 serotypes), mainly serotypes 19A, 1, and 7F, which became responsible for the majority of invasive pneumococcal disease (IPD) cases (Picazo et al., 2013). When these serotypes were included in PCV-13, introduced in 2011, a significant decrease was observed in the different types of IPD (meningitis, bacteremia, and empyema) and, although to a lesser extent, of non-invasive forms (otitis, uncomplicated pneumonia) (Picazo et al., 2017). Also, cost-effectiveness studies support the use of PCV-13 as part of regional communities' official immunization schedules (Wu et al., 2016). Beginning in 2001 in Andalucía, our region in Spain, the 7-valent pneumococcal vaccine was approved and commercialized with private funding. From 2010 to 2016, the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-13) was available on the private market for purchase by parents, and vaccine coverage was gradually increased. Children born after 2016 receive the complete PCV-13 schedule with public funding as a part of the regional immunization program. PCV-10 vaccine was commercialized with private funding from 2009 to 2014, but it was not very popular, considering that PCV-13 appeared on the market just one year later.

There are numerous studies (Angoulvant et al., 2014; Picazo et al., 2017; Picazo et al., 2013; Olarte et al., 2017; Griffin et al., 2014; Shaughnessy et al., 2016; Ciruela et al., 2018; van Deursen et al., 2017; Jimenez Trujillo et al., 2017) in which differences are compared between the incidences of IPD and hospitalizations due to pneumonia in the pre- and post-VCN7 periods, and pre- and post-PCV-13 periods, however, there are no publications on these periods in our health area.

This study's objective is to measure the impact on hospitalization and to describe clinical, epidemiological and prognostic factors of pediatric patients (3 months–14 years old) admitted to hospital for typical Community-Acquired Pneumonia in the years following the introduction of the new pneumococcal conjugate vaccines (PCV).

Material and method

From 2011 to 2016 a partially retrospective (from 1–1–2011 to 1–4–2011) and partially prospective descriptive study was carried out, focusing on CAP cases in pediatric patients aged three months to 14 years old without comorbidities who required admission to our center.

Cases considered were pediatric patients with a diagnosis of typical Community-Acquired Pneumonia and who met all the following inclusion criteria: clinical symptoms of typical pneumonia (high fever and/or costal margin pain and/or productive cough),

compatible radiology (lobar condensation on posteroanterior chest radiograph), increase of CRP > 80 mg/L (Berg et al., 2017; Alcoba et al., 2017) or >60 mg/L if they received antibiotic therapy. All this was undertaken to exclude exclusively viral respiratory infections or those produced by atypical microorganisms (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*).

The exclusion criteria were: under 3 months or older than 14 years, a clinical picture of bronchiolitis with or without bacterial superinfection, suspicion of exclusively viral respiratory infections (CRP < 80 mg/L and/or no pulmonary condensation on chest x-ray), immunosuppression (oncological, febrile neutropenia, primary immunodeficiency, immunosuppressive drugs, etc.), encephalopathy and/or with symptoms suggestive of bronchoaspiration, significant malformations of the airway and/or tracheostomies, chronic lung diseases (cystic fibrosis), pulmonary tuberculosis disease and nosocomial pneumonia. Nosocomial pneumonia refers to any pneumonia contracted by a patient in a hospital at least 48–72 h after being admitted or seven days after discharge.

Cases were collected from the Pediatric Emergency department database, where all hospital admission are registered daily. In all cases, we recorded the age (months), the days of fever, presence of pleural effusion, type of pleural effusion, need for oxygen therapy or admission to ICU, and the days of the length of hospitalization. In all cases, samples were taken for microbiological analysis.

We define "severe pleural effusion" as an effusion requiring thoracentesis evacuation, chest tube drainage or video-assisted thoracoscopy, or those who required respiratory support with or without invasive mechanical ventilation.

The vaccination status of the each case was obtained from medical records.

We considered a subject as "correctly vaccinated" when they received the number of doses appropriate to the age of the child according to the PCV-7 and PCV-13 technical data sheets (Tables 1 and 2).

Statistics

IBM SPSS Statistics software was used to analyze the data. The variables are expressed as number (%), mean \pm S.D., or as median and interquartile range. To contrast qualitative variables, the χ^2 statistics test was used. Student's t-tests were performed to compare quantitative variables, or, if not normal, the Mann-Whitney test or Kruskal-Wallis test was performed. A forward stepwise (Wald) binary regression analysis was conducted, taking severe pleural effusion as the dependent variable and as covariables all associated with a value of $p < 0.20$ or biological plausibility. We consider a value of $p < 0.05$ as significant.

Ethical issues

This study involving human participants was reviewed and approved by the "Ethics Committee of Hospital Regional Universitario of Málaga." According to national legislation and institutional requirements, written informed consent from the participants' legal guardians/next of kin was not required to participate in this study. Still, general hospital admission consent was signed in every case, and it includes use of data for medical research with anonymization and codification to assure privacy.

Table 1
Pneumococcal conjugate vaccination schedule for infants and toddler.

	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 4
Age at dose	2 months	4 months	6 months	12–15 months

Table 2
Pneumococcal vaccination schedule for unvaccinated children >7 months.

Age at first dose	Total number of doses
7–11 months	3
12–23 months	2
>24 months	1

Results

Between 2011–2016, 292 patients under 14 years old, with a clinical picture compatible with the typical bacterial characteristics of CAP and without previous pathology were collected. Fifty-four percent (157/292) were male, and 46% (135/292) female. The mean age on admittance was 33.5 months (CI range 8–55 months). Thirty-eight percent of patients (111/292) were under two years old. Figure 1 shows the annual progressive decrease in the number of admissions for this condition. As shown in Figure 1, the incidence rate of CAP in children aged three months to 14 years old who required hospitalization in 2011 was 58 per 100,000 children-years; there is a decreasing tendency during the last few years, down to 34 per 100,000 children-years in 2016.

The percentage of patients receiving PCV increased over the years (Figure 2), however, only 56% of the sample (161/292) were vaccinated. The totals over the years studied show that 56% (91/161) of those vaccinated received PCV-13 and 40% (70/161), PCV-7. Although 56% of the total sample (161/292) were vaccinated, only 35% (57/161) followed the correct scheduled number of dosages for their age.

The aetiological agent could only be confirmed in 18% (54/292) of cases, while 16% (47/292) of cases were confirmed by the detection of a pneumococcal antigen in pleural fluid, 4% (12/292) of cases were confirmed by pleural fluid cultures, 4% (12/292) of cases were confirmed by blood cultures and only one case was confirmed by PCR. The detection of any type of *Streptococcus pneumoniae* as a causative agent of pneumonia decreased each year, as shown in Figure 4. All isolated pneumococci were sensitive to cephalosporins. In four cases (1%), the isolated bacterial agent was *Streptococcus pyogenes*.

In Table 3, the clinical and radiological features of patients are compared according to vaccination status. Cases with parapneumonic pleural effusion decreased over the years (Figure 3). In our sample of healthy children admitted with CAP, the prevalence of pleural effusion was higher in subjects vaccinated with PCV-7 compared to those who were not vaccinated or who received PCV-13, 63%, 45%, and 57%, respectively ($p < 0.05$). However, there was no predilection for any type of vaccine in severe cases of effusion.

Pleural effusion was more frequent in children over 2 years old (59%) compared to children under 2 years old (45%, $p < 0.05$). The annual decrease in CAP was accompanied by a proportionate decrease in cases of pleural effusion; thus, in relative terms, the

frequency of pleural effusion did not vary throughout the study period (Figure 1).

In the multivariate analysis, only the maximal CRP, but not the vaccine status, was significantly associated with the development of severe pleural effusion in the logistic regression analysis (Table 4).

Discussion

Our study confirms that hospitalization in pediatric patients (3 months–14 years old) without comorbidities due to typical Community-Acquired Pneumonia is becoming less frequent. In our unit, we have recently witnessed a drop of up to 42% in the number of admissions due to this disease. The relationship with the introduction of PCV seemed obvious and was previously reported in many countries (Olarte et al., 2017; Griffin et al., 2014; Shaughnessy et al., 2016; van Deursen et al., 2017; Griffin et al., 2013). The increase in vaccination coverage with PCV-13 resulted in a decrease in hospitalizations due to CAP and PPE. In our cases, vaccination with PCV-7 was associated with an increase in PPE but not with severe PPE nor an increase in the hospital stay.

This decrease in hospital admissions and in child mortality also reflects what happened regarding non-invasive infections caused by *Streptococcus pneumoniae*, since there was also a reduction in acute otitis media (Grijalva et al., 2006) and hospital visits in general (Ben-Shimol et al., 2017).

The prevalence of PPE may seem high (52%) compared to other pediatric series (17%) (Musolino et al., 2019); however, we should explain that in our region, pneumonia in children without comorbidities, with an excellent response to therapy and without respiratory insufficiency, is managed in primary-care health centers.

In our study, it is striking that the prevalence of pleural effusion was higher in vaccinated subjects. Fortunately, the presence of severe pleural effusion was similar in both vaccinated and unvaccinated groups. Also note that in the multivariate analysis, only maximal CRP and not vaccination status, was associated with severe pleural effusion (Table 4). Interestingly, the prevalence of pleural effusion was higher in those vaccinated with PCV-7 compared with those not vaccinated and compared to those vaccinated with PCV-13 ($p < 0.05$) (Table 3). This could be due to the increase in more aggressive serotypes associated with empyema (1, 19A, 7F) that were not included in PCV-7, but were in PCV-13. Similar results have recently been published in Spain by Bernadía et al. (2018). Although children vaccinated with PCV-13 have a lower prevalence of pleural effusion than those who receive PCV-7, they are not exempt from this complication; a study in Portugal by Silva-Costa et al. reported a reduced efficacy of PCV-13 against serotype 3, the most common cause of parapneumonic pleural effusion in children vaccinated with PCV-13 (Silva-Costa et al., 2018).



Figure 1. Number of admission by acquired community pneumonia (gray bars), incidence rate (cases per 100,000 person-years, black line) and prevalence (%) of cases with pleural effusion (black bars).

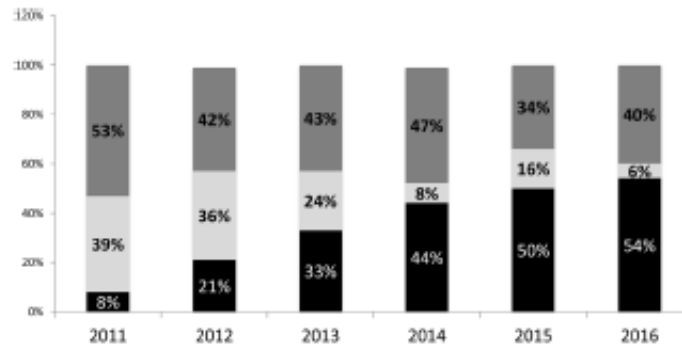


Figure 2. Distribution of the population according to vaccine status: non-vaccine (dark gray bars), PCV-7 (clear gray bars) and PCV-13 (black bars).

Table 3

Clinical and radiological features of children admitted with CAP according to vaccine status.

Compared Variables	PCV-7 n = 70	PCV-13 n = 91	No PCV n = 126	Significance
Age (months) ^a	58 (34–75)	24 (16–38)	28 (17–53)	p<0.05
Fever days ^a	4 (2–8)	4 (3–6)	4 (2–5)	NS ^b
Pleural effusion	44 (63%)	52 (57%)	57 (45%)	p < 0.05
Severe pleural effusion	17 (24%)	20 (22%)	22 (18%)	NS ^b
Pneumococcal detection	15 (21%)	16 (18%)	22 (18%)	NS ^b
Thoracic drainage	16 (23%)	20 (22%)	19 (15%)	NS ^b
Oxygen therapy	41 (59%)	55 (64%)	66 (51%)	NS ^b
Days of oxygen therapy ^a	5 (4.5–8.5)	6 (4–13)	6 (4–10)	NS ^b
Hospitalization days ^a	5 (4.5–8.5)	6 (4–13)	6 (4–10)	NS ^b
Admittance to intensive Care		9 (5%)	9 (7%)	NS ^b

PCV: pneumococcal conjugate vaccination.

^a Quantitative variables are expressed as median and interquartile range.

^b NS = Not significant

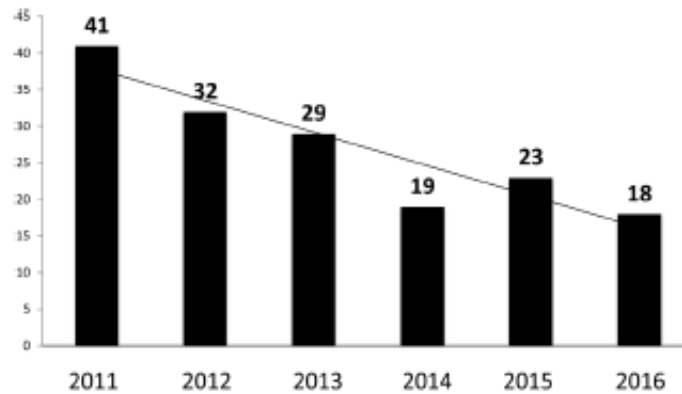


Figure 3. Prevalence of parapneumonic pleural effusion in children admitted with CAP.

In our sample, the annual percentage of patients with parapneumonic pleural effusion decreased by a non-significant 12% (Figure 1). This could be due to serotypes not included in the vaccines, vaccine failures, or other microorganisms. In our series, 35% of the vaccinated children did not receive the recommended number of doses for their age; therefore, it is possible that they did not have an adequate immunological response. Even though during the study period only 20 patients (7%) obtained some microbiological isolation, the detection of *Streptococcus pneumoniae*, by whatever technique, decreased from 26% to 7.5% from 2011

to 2016 (Figure 4), suggesting that other microorganisms may be responsible for CAP.

The increase in serotypes not contained in PCV-13 was reported in the United Kingdom and Wales after an observational study in children <5 years old (Waight et al., 2015) and in a Norwegian epidemiological surveillance study in which a slight increase in serotypes 23B and 15A was observed, although it is claimed that this may be due to ecological changes related to seasonal fluctuations and not directly to vaccination (Steen et al., 2013).

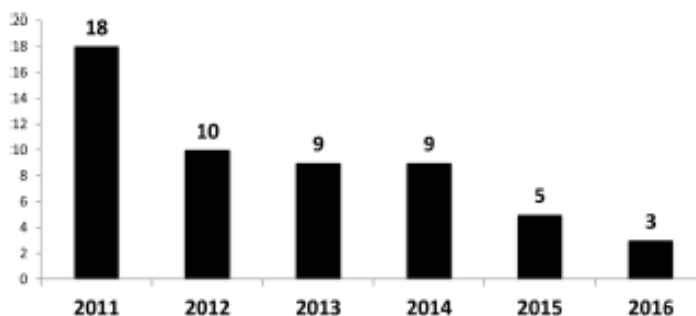


Figure 4. Number of children admitted with CAP with microbiological evidence of pneumococcal infection.

Table 4
Logistic regression model risk factors for the development of severe pleural effusion in children admitted with CAP.

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Score	p	OR (95% CI)	p
Maximum CRP	19.20	<0.001	1.006 (1.003–1.009)	<0.001
Vaccination	3.25	0.07		
Sex	1.37	0.25		
Age	0.41	0.85		

There are few publications about vaccine failures. In France, three cases were published of meningitis due to PCV-13 serotypes in healthy, correctly immunized pediatric patients (Godot et al., 2015; Kayemba-Kay's et al., 2016), although one of them had a cochlear implant, which is considered a risk factor. A systematic review of all cases of vaccine failures from 2000 to 2016 was published in the United Kingdom; it was concluded that 2% of IPD cases are due to pneumococcal serotypes present in the vaccines received by patients who, for the most part, had some type of immunosuppression (Oligbu et al., 2016).

A recent Spanish study showed that almost 50% of cases of IPD in children <5 years old were because of PCV-13 serotypes. Surprisingly, these vaccine failures occurred in healthy children with no underlying conditions (Hernández et al., 2020).

In our series of cases, 106 (59%) children older than two years, admitted with CAP, developed pleural effusion compared to 50 (45%) ($p < 0.05$) of younger than two years. This finding coincides with another study, in which almost 60% of IPD cases occurred in children older than 24 months (Picazo et al., 2017) because the change of serotypes introduced modifications in both the age distribution and the clinical forms of IPD. Serotype 1 tends to cause pulmonary infections affecting children above 2 years old. Both properties resulted in a displacement of IPD towards children older than this age, in whom bacteremic pneumonia and pleural empyemas stand out as the predominant forms.

The increase in serotype 19-A, which was not included in PCV-7, was associated with an increase in invasive forms, especially meningitis and resistance to cefotaxime (Olarte et al., 2017; Techasensiri et al., 2010). In our cases, all the isolated pneumococci were sensitive to cefotaxime.

Recently there was an increase in the number of admitted children who were vaccinated with 13-valent instead of heptavalent, although in our region it was not financed by the public health system until 2018. In another region of our country, Madrid, which introduced PCV-13 systematically in 2010, over two years there was a decline of 57% in the incidence of IPD in children under 15 years old (Picazo et al., 2017). Reductions in the incidence rates of empyema, bacteremic pneumonia, and pneumococcal meningitis

were 46%, 71%, and 55%, respectively. There was a decrease of 68% in serotypes contained in PCV-13, particularly serotypes 1 (47%) and 19A (87%); both serotypes caused 60% of IPD (Picazo et al., 2017; Picazo et al., 2013), data which overlaps with U.S. results (Pillshvili et al., 2010). Taken together, these data suggest that in our health area, the exposure of the population to PCV-13 explains the reduction in CAP admissions to our center.

Among the limitations of our study, the most important are the lack of isolation of *Streptococcus pneumoniae* in many cases and the knowledge of the specific serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolated during the six year period. This would have provided us with more insight into the circulation of serotypes after the introduction of PCV-13 and would have helped us establish new preventive, and perhaps also, therapeutic measures. However, we have access to a large number of cases from a referral hospital, and complete follow-up was carried out, which collected all the variables that imply severity (admission to intensive care, need for respiratory support, or chest drainage, etc.).

Conclusions

The introduction of PCV-13 in our health area was followed by a significant reduction in the number of patients admitted to our unit due to CAP, and with a consequent decrease in forms associated with parapneumonic pleural effusion. The epidemiological change with the displacement of the severe forms of pneumonia and empyema at ages older than 2 years, previously described, was confirmed in our study. Despite having found more pleural effusion cases in patients with a history of having received PCV-7, this was not associated with severity or more extended hospitalization.

Educational aims

Although pneumococcal vaccination was not provided to all children in our region, a decrease in the incident rate of admission because of CAP in healthy children was observed as well as a reduction in the number of cases with pleural effusion. Children vaccinated with PCV-7 and older than two years have an increased risk of developing pleural effusion. This study and publication is part of a doctoral thesis of Health Sciences University of University of Malaga.

Future research directions

All the children in Spain born after 2016 have free access to PCV-13. This study will continue. The higher immunization coverage is expected to reduce, even more, the incidence rates of admission because of CAP in healthy children and to reduce the risk of complications such as pleural effusion.

Conflict of interest

Ana Isabel Valdivielso, David Moreno, and Javier Pérez-Frías have participated in Pfizer and GSK educational vaccines lectures.

Ethical issues

This study involving human participants was reviewed and approved by the "Ethics committee of Hospital Regional Universitario of Málaga." Written informed consent from the participants' legal guardian was not required to participate in this study in accordance with the national legislation and the institutional requirement. Still, general hospital admission consent was signed in every case, and it includes data used for medical research with anonymization and codification to assure privacy.

Funding

No funding source was required.

References

World Health Organization. Pneumonia. WHO; 2019. In: Martin AA, Moreno-Pérez D, Miguélez SA, et al. [Etiology and diagnosis of community-acquired pneumonia and its complicated forms]. *An Pediatr (Barc)* 2012;76(3):162.e161–118.

Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-Acquired Pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 2015;372(9):835–45.

Olando I, Muñoz-Almagro C, Arroyo LA, et al. Pediatric parapneumonic empyema, Spain. *Emerging Infect Dis* 2008;14(9):1390–7.

Hernández-Bou S, García-García JJ, Esteva C, Gené A, Luaces C, Muñoz-Almagro C. Pediatric parapneumonic pleural effusion: epidemiology, clinical characteristics, and microbiological diagnosis. *Pediatr Pulmonol* 2008;44(12):1892–200.

Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Tagarro García A, et al. [Community acquired pneumonia in children: treatment of complicated cases and risk patients. Consensus statement by the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) and the Spanish Society of Paediatric Chest Diseases (SENP)]. *An Pediatr (Barc)* 2015;83(3):217.e211–211.

Angouhant F, Levy C, Grimprel E, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis* 2014;58(7):918–24.

Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, et al. Effect of the different 13-valent pneumococcal conjugate vaccination uptakes on the invasive pneumococcal disease in children: analysis of a hospital-based and population-based surveillance study in Madrid, Spain, 2007–2015. *PLoS One* 2017;12(2):e0172222.

Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, et al. Expansion of serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: short-term effects on age- and serotype-dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in Madrid, Spain. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20(10):1524–30.

Wu DB, Roberts C, Lee VW, et al. Cost-effectiveness analysis of infant universal routine pneumococcal vaccination in Malaysia and Hong Kong. *Hum Vaccine Immunother* 2016;12(2):403–16.

Olarte L, Barson WJ, Barson RM, et al. Pneumococcal pneumonia requiring hospitalization in U.S. children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis* 2017.

Giffin MR, Mitchell E, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG, (CDC) CfDCaP. Declines in pneumonia hospitalizations of children aged <2 years associated with the use of pneumococcal conjugate vaccines—Tennessee, 1998–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63(44):995–8.

Shughnessy EE, Stalets H, Shah SS. Community-acquired pneumonia in the post 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Curr Opin Pediatr* 2016;28(6):786–93.

Ciruella P, Inquiesto C, Bonner S, et al. The changing epidemiology of invasive pneumococcal disease after PCV13 vaccination in a country with intermediate vaccination coverage. *Vaccine* 2018;36(50):7744–52.

van Deursen AMM, Schuurink-Van't Klooster TM, Man WH, et al. Impact of infant pneumococcal conjugate vaccination on community acquired pneumonia hospitalization in all ages in the Netherlands. *Vaccine* 2017;35(51):7107–13.

Jimenez-Trujillo I, Lopez de Andueza A, Hernandez-Barrea V, Martinez-Huedo MA, de Miguel-Diez J, Jimenez-Garcia R. Decrease in the incidence and in hospital mortality of community-acquired pneumonia among children in Spain (2001–2014). *Vaccine* 2017;35(30):3733–40.

Berg AS, Inchley CS, Fjærli HO, Leegaard TM, Lindbaek M, Nøkstad B. Clinical features and inflammatory markers in pediatric pneumonia: a prospective study. *Eur J Pediatr* 2017.

Alcoba G, Keitel K, Maspoli V, et al. A three-step diagnosis of pediatric pneumonia at the emergency department using clinical predictors, C-reactive protein, and pneumococcal PCR. *Eur J Pediatr* 2017;176(6):815–24.

Giffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med* 2013;369(2):155–63.

Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, et al. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* 2006;118(3):865–73.

Ben-Shimol S, Ghon-Lavi N, Greenberg D, Dagan R. Contribution of rotavirus and pneumococcal conjugate vaccines to the reduction of pediatric hospital visits in young children. *J Pediatr* 2017;182:253–259.e252.

Musolino AM, Tomá P, Supino MC, et al. Lung ultrasound features of children with complicated and non-complicated community acquired pneumonia: a prospective study. *Pediatr Pulmonol* 2019;54(9):1479–86.

Bernaola E, Gil F, Herranz M, Gil-Setas A, Guevara M, Castilla J. Pneumococcal vaccination and pneumonia associated with pleural effusion in a pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37(4):e87–92.

Silva-Costa C, Brito MJ, Rinho MD, et al. Pediatric complicated pneumonia caused by streptococcus pneumoniae serotype 3 in 13-valent pneumococcal conjugate vaccines, Portugal, 2010–2015. *Emerg Infect Dis* 2018;24(7):1307–14.

Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15(5):535–43.

Steens A, Bergsaler MA, Aaberge IS, Renning K, Vestheim DF. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine* 2013;31(52):6232–8.

Godot C, Levy C, Varon E, Picard C, Madhi F, Cohen R. Pneumococcal meningitis vaccine breakthroughs and failures after routine 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in children in France. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(10):e260–263.

Kayemba-Kay's S, Badian AM, Lagneaux C, Kovacs T, Hixon A. Streptococcus pneumoniae serotype 19A meningitis in well-vaccinated immunocompetent 13-month-old child: a case of PCV13 failure. *Clin Case Rep* 2016;4(11):1023–5.

Olligbo G, Hsia Y, Folgori L, Collins S, Ladhani S. Pneumococcal conjugate vaccine failure in children: a systematic review of the literature. *Vaccine* 2016;34(50):6126–32.

Hernández S, Mosaga-Uso F, Díaz A, et al. Failures of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in age-appropriately vaccinated children 2–59 months of age, Spain. *Emerging Infect Dis* 2020;26(6):1147–55.

Techasamsiri C, Messina AF, Katz K, Ahmad N, Huang R, McCracken GH. Epidemiology and evolution of invasive pneumococcal disease caused by multidrug resistant serotypes of 19A in the 8 years after implementation of pneumococcal conjugate vaccine immunization in Dallas, Texas. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(4):294–300.

Pillitviti T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010;201(1):32–41.



CARTA CIENTÍFICA

Patología neurológica aguda por enterovirus: revisión de casos clínicos en un hospital andaluz de tercer nivel tras brote epidémico de Cataluña

Acute neurological disease due to enterovirus: A review of clinical cases in a tertiary hospital in Andalusia after an outbreak in Catalonia

Sr. Editor:

Las Infecciones por enterovirus (EV) son comunes en la infancia, produciendo cuadros benignos como herpangina o enfermedad boca-mano-ple, y son la causa más frecuente de meningitis linfocitaria. Ocasionalmente, con naturaleza epidémica, se presentan casos con afectación neurológica en forma de parálisis flácida aguda espinal y/o afectación romboencefálica, como en el brote epidémico de 2016 en Cataluña.

Nuestro objetivo es describir los 4 pacientes ingresados en nuestro centro desde junio a diciembre 2016, con afectación neurológica secundaria a infección por EV.

En la **tabla 1** se muestran las principales características de nuestros pacientes. Todos presentaron fiebre de varios días de evolución al ingreso y una constelación de síntomas neurológicos que oscilaron entre decaimiento y somnolencia hasta inestabilidad, ataxia y temblor no intencional. A todos se les realizó punción lumbar, mostrando pleocitosis linfomononuclear en la citoquímica en 3 casos (1, 2 y 3). El análisis por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del líquido cefalorraquídeo (LCR), exudado respiratorio o heces detectó la presencia de EV en al menos, una de las muestras en los 4 casos. Solo en uno de ellos se detectó el virus en LCR, y en todos en la muestra fecal. En 3 de los 4 casos, la RM craneal mostró lesiones hiperintensas en romboencéfalo (**fig. 1**). Respecto al tratamiento, 2 pacientes recibieron corticoides, 2 de ellos inmunoglobulinas por vía intravenosa y uno solo recibió tratamiento sintomático. La evolución fue favorable en todos, estando asintomáticos al alta o con franca mejoría respecto al ingreso.

En Europa, al contrario que en China, la infección por EV serotipo 71 era hasta ahora infrecuente y se asociaba

a síndrome febril o a enfermedad boca-mano-ple. El virus es transmitido vía fecal-oral o por saliva. Determinados serotipos de EV, como el A71, tienen especial neurotropismo, sugiriéndose la neuroinvasión por transporte axonal retrógrado¹. Desde finales de marzo de 2016 se produjeron en Cataluña 100 casos que cumplieron los criterios de «Cuadro clínico de afectación romboencefálica o mielitis y detección de EV»². Sin embargo, el aislamiento del EV no siempre se asocia a enfermedad neurológica, de hecho, se ha comunicado en un estudio que de un total de 2.788 muestras respiratorias en niños afectos de infección respiratoria, 148 (5%) fueron por EV y de ellas solo 8 casos lo fueron por EV-A71; de estos solo hubo un caso con afectación neurológica en forma de meningitis linfocitaria, de evolución favorable³.

En el niño, la presencia de fiebre y afectación neurológica con compromiso del área romboencefálica (mioclonías, temblor y/o ataxia) y/o bulbar (afectación de pares craneales, trastorno de la deglución y del lenguaje, episodios de apnea y edema de pulmón neurogénico⁴) obliga al análisis del LCR, que suele mostrar pleocitosis linfocitaria y a la obtención de imágenes por RM en la fase aguda de la enfermedad, cuyos hallazgos típicos son la aparición de lesiones hiperintensas en T2, sobre todo en la protuberancia, la médula cervical, el mesencéfalo, los núcleos dentados y el hipotálamo⁵.

La técnica más sensible, rápida, y actualmente estándar para establecer el diagnóstico etiológico, es la PCR. Pese a la gravedad del cuadro, la detección del EV en LCR es excepcional. De hecho, en nuestra serie, solo uno de 4 pacientes fue positivo, tratándose de la paciente número 2 con afectación neurológica más severa. Por ello, la sospecha de esta entidad debe llevar siempre a obtener muestras respiratorias y de heces, y su detección no exime de descartar otras enfermedades causantes de clínica neurológica aguda.

Lamentablemente, no fue posible serotipar los enterovirus de nuestra muestra por lo que, aunque los datos clínicos y epidemiológicos sugieren que se tratan en su mayoría del EV-A71, no lo podemos asegurar.

No existe un tratamiento específico eficaz para la infección por EV. Siguiendo los protocolos de actuación recomendados por las sociedades científicas españolas, los pacientes con clínica grave recibieron inmunoglobulina polivalente intravenosa, ya que se ha aducido un efecto inmunomodulador sobre la producción de citocinas en la afectación neurológica grave por EV, aunque su evidencia

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.12.002>

1695-4033/© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría.

Cómo citar este artículo: Valdivielso Martínez AI, et al. Patología neurológica aguda por enterovirus: revisión de casos clínicos en un hospital andaluz de tercer nivel tras brote epidémico de Cataluña. An Pediatr (Barc). 2018. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.12.002>

Tabla 1 Principales características de los casos de enfermedad neurológica aguda por enterovirus

Caso	Mes	Edad	Síntomas	Muestras en la que se aisló EV mediante PCR	Resonancia magnética	Tratamiento	Evolución (al mes)
1	Junio	10 meses	Fiebre 6 días Somnolencia Ataxia Temblor	Heces Respiratoria	Normal	Sintomático	Mejoría progresiva Resolución total de la clínica
2	Junio	9 años	Fiebre 4 días Somnolencia Ataxia Nistagmo Pérdida de fuerza Vómitos	Heces Respiratoria LCR	Aumento de señal en T2 en mesencéfalo que se extiende a protuberancia, afectando a SG	IgIV 1 g/kg/día, 2 días Metilprednisolona a 30 mg/kg/día, 3 días	Mejoría No resolución
3	Septiembre	22 meses	Fiebre 2 días Ataxia Vómitos Diarrea	Heces Respiratoria	Alteración de señal mostrada en T2 con hiperintensidad de SG bilateral de mesencéfalo	Metilprednisolona 2 mg/kg/día, 5 días	Mejoría progresiva Resolución total de la clínica
4	Diciembre	21 meses	Fiebre 5 días Somnolencia Ataxia Conjuntivitis	Heces	Hiperintensidad en T2 en bulbo y unión bulbo medular	IgIV 1 g/kg/día, 2 días	Mejoría progresiva Resolución total de la clínica

EV: enterovirus; IgIV: Inmunoglobulinas inespecíficas de administración endovenosa; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; SG: sustancia grta.

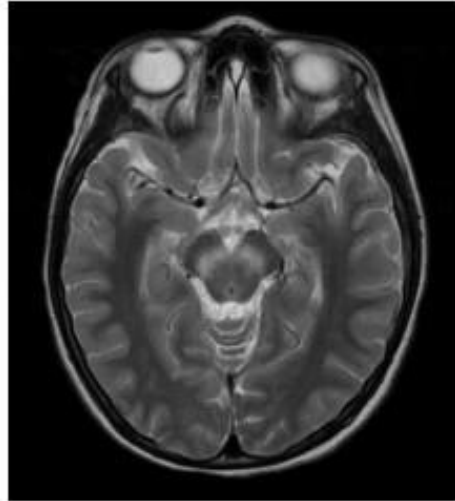


Figura 1 Paciente del caso 2: aumento de señal en T2 en mesencéfalo.

es escasa ya que no hay resultados con ensayos clínicos aleatorizados. Los corticoides en megadosis (30 mg/kg/día, 3-5 días) se han utilizado en pacientes con afectación grave neurológica, aunque su uso no está apoyado por ensayos clínicos controlados³ y se ha extrapolado de su uso anterior en casos de mielitis aguda.

El EV-A71 se ha ido extendiendo desde su origen en Alemania, hasta Francia y Cataluña², produciendo un brote que no se ha reproducido en nuestra provincia, lo que sugiere que están implicados factores ambientales y microbiológicos, desconocidos por el momento, que pudieran tener relación con su tasa de ataque y virulencia.

Bibliografía

1. Ong KC, Wong KT. Understanding Enterovirus 71 Neuropathogenesis and Its Impact on Other Neurotropic Enteroviruses. *Brain Pathol.* 2015;25:614-24.
2. Casas-Alba D, de Sevilla MF, Valero-Rello A, Fortuny C, Garcia-Garcia JJ, Ortiz C, et al. Outbreak of brainstem encephalitis associated with enterovirus-A71 in Catalonia Spain (2016): A clinical observational study in a children's reference centre in Catalonia. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23:874-81.
3. Reina J, Cabrerizo M, Ferrés F. Analysis of the clinical features of infections caused by enterovirus A71 (EV-A71) in Balearic Islands. *An Pediatr (Barc).* 2017;87:289-90 [Article in Spanish].

Cómo citar este artículo: Valdivielso Martínez AI, et al. Patología neurológica aguda por enterovirus: revisión de casos clínicos en un hospital andaluz de tercer nivel tras brote epidémico de Cataluña. *An Pediatr (Barc).* 2018.

4. Yang SD, Li PQ, Li YM, Li W, Lai WY, Zhu CP, et al. Clinical manifestations of severe enterovirus 71 infection and early assessment in a Southern China population. *BMC Infect Dis.* 2017; 17:153.
5. Zeng H, Wen F, Gan Y, Huang W. MRI and associated clinical characteristics of EV71-induced brainstem encephalitis in children with hand-foot-mouth disease. *Neuroradiology.* 2012;54: 623–30.
6. Zhang G, Wang J, Yao G, Shi B. Efficacy of high-dose methylprednisolone pulse therapy in the treatment of enterovirus 71 encephalitis. *Pak J Pharm Sci.* 2016;29 Suppl 4:S1421–7.

Ana Isabel Valdivieiso Martínez^{a,*}, Begoña Carazo Gallego^b,
Zaira Cubiles Arilo^a, David Moreno-Pérez^{b,c}
y Antonio Urda Cardona^a

^aUnidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Materno-Infantil, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^bInfectología Pediátrica e Inmunodeficiencias, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Materno-Infantil, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^cGrupo de Investigación IBIMA, Departamento de Pediatría y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Red de Investigación Translacional en Infectología Pediátrica (RITIP), Málaga, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: avaldivielsom@gmail.com
(A.I. Valdivieiso Martínez).



Clinical usefulness

Tracheal bronchus diagnosed in children undergoing flexible bronchoscopy

Estela Pérez Ruiz, Pilar Caro Aguilera, Ana Isabel Valdivielso*, Sonia Sanchís Cárdenas, Yazmina Martínez García, Javier Pérez Frías

Pediatric Pneumology Department, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga University, Málaga, Spain

Educational aims

The reader will come to appreciate that:

- Airway malformations such as TB are frequent.
- Tracheal bronchus is associated with other airway or cardiac anomalies.
- Tracheal bronchus can be associated with respiratory symptoms.

ARTICLE INFO

Keywords:
Tracheal bronchus
Airway malformations
Pig bronchus
Children bronchoscopy

SUMMARY

This paper describes the clinical features of paediatric patients with tracheal bronchus (TB) identified with flexible bronchoscopy (FB) in a tertiary care hospital. A retrospective review of every FB with diagnosis of TB carried out in our centre since 1990 was performed which considered specifically: age at diagnosis, gender, semiology, somatic anomalies, tracheal bronchus type, other bronchoscopic findings and clinical progress. Out of 1665 FB in 1337 patients, TB was found in 26 (1.9%). The median age was 15 months (age range 1 month–13 years), with no gender differences. Of 26 patients, a total of 24 had associated congenital pathologies (92.3%) (heart disease 69%, chromosomal abnormality 35% and spinal fusion defect 11%). FB was performed for a number of reasons including: recurrent or persistent wheezing, pneumonia or atelectasis, persistent stridor and refractory cough. The type of TB identified was primarily ectopic lobar of the right upper lobe (73%) and the apical supernumerary (11.5%). In addition to TB, other defects were found by FB in 90% of cases, such as tracheomalacia, bronchomalacia or tracheal stenosis. The review confirmed a higher prevalence of TB than expected in previous series and highlighted its association with other airway or somatic malformations, notably congenital cardiac defects and spinal fusion defects. All patients were managed conservatively for the TB.

© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

INTRODUCTION

Tracheal bronchus (TB) is a bronchial branching anomaly that consists of an abnormal bronchus, which supplies the right upper lobe and arises directly from the lateral wall of the trachea above the carina. Although it was described for the first time in 1785 by Sandifort [1–3], the embryologic pathological mechanism that causes TB remains unknown. Several airway migration

mechanisms have been proposed, such as the existence of tracheal buds that fail to regress or the development of bronchial mesenchyme in the trachea [4–6].

There is no consensus on TB classification criteria. In most cases, it originates on the right side of the trachea, less than 2 cm away from the main carina, although left sided cases have been described. TB is known as “pig bronchus” when it replaces the right upper lobe bronchus completely – ectopic or displaced lobar bronchus – a normal anatomical variation in swine. In other cases it can be a duplicated right upper lobe bronchus – supernumerary – or just an apical segmentary or subsegmentary upper right lobe

* Corresponding author.
E-mail address: avaldivielso@gmail.com (A.I. Valdivielso).

<https://doi.org/10.1016/j.prv.2018.03.009>
1526-0542/© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Pérez Ruiz E et al. Tracheal bronchus diagnosed in children undergoing flexible bronchoscopy. Paediatr Resp Rev (2018), <https://doi.org/10.1016/j.prv.2018.03.009>



ARTICLE IN PRESS

2

E. Pérez Ruiz et al. / Paediatric Respiratory Reviews xxx (2018) xxx–xxx

bronchus ectopic or supernumerary. The existence of an abnormal blind-ended bronchus without connection with the distal bronchial tree, has been called "tracheal diverticula" [1,5,6].

There is limited available information about the circumstances of the diagnosis and prevalence of TB in the paediatric population due to its association with other congenital malformations. Its specific role in pulmonary symptomatology in children is unknown, as it is often masked by other clinical respiratory manifestations caused by the underlying pathology.

The aim of this review is to describe the clinical features and comorbidities of paediatric patients with TB, identified using flexible bronchoscopy (FB).

MATERIAL AND METHODS

This retrospective study was carried out in a paediatric pneumology unit from a tertiary-care hospital serving a population of 1.2 million people. The period of the study was from April 1990 to April 2016 (26 years). Participants were children aged 0–16 years referred to us from other units in our centre, other hospitals, and, occasionally primary care paediatric centres.

In 1990, our paediatric pneumology unit incorporated FB with spontaneous ventilation and deep sedation as one of the routine exploration techniques. Previous studies from our centre have been reported in the last decade [7]. After obtaining informed consent, FB was performed, according to the established guidelines. Procedures were carried out in a critical care unit, in the operation theatre, and since 2012 in a specific endoscopy suite with the assistance of an anaesthetist. Instruments used were Pentax FB-X10, FB-X15 and FB-8 V and Storz 11005B, of 4.5, 3.6, 2.8, and 2.2 mm outer diameter respectively. The procedures were recorded in DVD format with a sequential numbering in order to review the images.

From the beginning a data collection form with the most relevant information of each procedure has been designed (identifying code, date of birth, provenance and referring service, bronchoscopy indication, previous pathology, symptomatology, date of procedure, instruments used, technical approach, type of sedation, results of exploration including details about the location of the findings, as well as the type of biological samples obtained – mainly bronchoalveolar lavage – patients evolution and final diagnosis). Since the first exploration, in-depth data have been recorded sequentially in a database (ACCESS 97 Windows). Due to the uniformity of data collection compiled by the same providers since 1990, the analysed patients could be considered a retrospective cohort.

Analysis of this computerised database allowed for the selection of every patient with diagnosis of TB and the registry of the age of the patient, gender, provenance, previous pathology, FB indication and other endoscopic findings associated to TB. Anatomical variations were classified in 4 categories according to medical literature as follows, lobar or segmentary TB and ectopic or supernumerary TB [1,2,4–6,8–10].

RESULTS

From April 1990 to April 2016, 1665 bronchoscopies were performed in 1317 patients, finding TB in 26 of them (1.9%). The age range of diagnosis was between one month and 13 years with a median of 15 months. Eleven patients (42.3%) were male and fifteen (57.6%) female. Diagnosis was made via FB with the exception of one case, whose diagnosis was initially made via a multidetector computed tomography (MDCT). Later on, a FB was performed to identify and evaluate for potential associated pathologies in the remainder of the airway.

Most cases (13.5%) were referred from other units in our own centre or from other hospitals, 9 cases (34.6%) from paediatric or newborn critical care units, 3 cases (15.3%) were outpatients from different units in our centre, and 1 was referred from primary care (3.8%).

24/26 patients had underlying congenital abnormalities (92.3%). TB diagnosis was accidental coincidental finding during the FB in 2 healthy children. FB was performed because of recurrent pneumonia of the lower left lobe in one case, and difficult-to-treat wheezing in the other. The associated congenital anomalies are described in Table 1.

In addition, radiological anomalies or clinical particularities that motivated FB are shown in Fig. 1. Ten patients presented with recurrent or persistent atelectasis, 8 of whom had right upper lobe/middle lobe atelectasis. 7/10 patients who presented with recurrent pneumonia had right upper lobe involvement. 4 patients underwent FB due to difficult intubation. In one case this was related to micrognathia and in another to a congenital laryngeal web. The remaining 2 cases had a displaced right upper lobe with a pseudocarina. They had difficult ventilation after an elective endotracheal intubation for a scheduled surgery. These children required several intubations until the FB showed endotracheal tube misplacement due to a TB.

TB classification is reported in Table 2. All of them originated in the right wall of the trachea.

In addition to TB, other associated airway findings were discovered in 23 patients (88.4%) as shown in Table 3. It should be noted that the most frequent findings were malacia of the airway and tracheal stenosis (Fig. 1).

All patients were managed with conservative therapy and surgery was not required. Children received medical therapy

Table 1
Associated pathologies in the 26 patients with TB*

Cardiovascular diseases	18/26 (70%)
Ventricular septal defect	4
Atrial septal defect	3
Patent ductus arteriosus	3
Atrioventricular canal defects	3
Double outlet right ventricle	2
Pulmonary valve stenosis	2
Truncus	1
Coarctation of the aorta	1
Pulmonary atresia	1
Pulmonary valve agenesis +	
Anomalous venous drainage	1
Mitral stenosis	1
Double aortic arch	1
Arrhythmia (long QT)	1
Chromosome abnormalities	9/26 (34%)
Down syndrome	4
Partial deletion 2p.17q	1
Translocation 13/18	1
Partial deletion 22q11.21	1
Extra genetic material Cr 15	1
Chromosome 9 translocation	1
Other pathologies	13/26 (50%)
Vertebral fusion defect	3
Micrognathia	2
Camptocolic dysplasia	1
Polymorphic syndrome	1
Heterotaxy/Polyplenia	1
Anoectal atresia	1
Duodenal atresia	1
Choanal atresia	1
Cleft palate	1
Non-affiliated myopathy	1

* Some patients had more than one associated pathology.

Please cite this article in press as: Pérez Ruiz E et al. Tracheal bronchus diagnosed in children undergoing flexible bronchoscopy. Paediatr Resp Rev (2018), <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.03.009>

ARTICLE IN PRESS

E. Pérez Ruiz et al. / Paediatric Respiratory Reviews xxx (2018) xxx–xxx

3

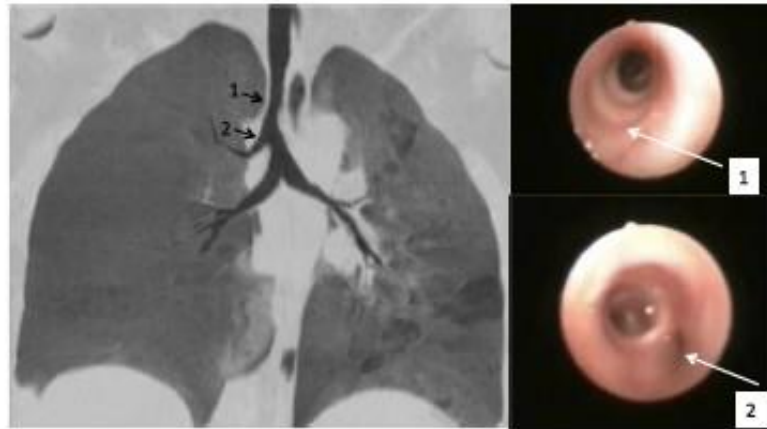


Fig. 1. Thorax MDCT and corresponding bronchoscopic image. Congenital tracheal stenosis with complete cartilaginous rings (1) and right tracheal bronchus (2) in a 10-year-old girl.

Table 2
Classification of the different TB variants in the 26 patients.

Origin	
Lower third of the trachea	25/26 (96%)
Carina	1/26 (4%)
Lobar (RUL)	
Ectopic	19/26 (73%)
Supernumerary	1/26 (4%)
Segmental (Apical RUL)	
Ectopic	3/26 (11.5%)
Supernumerary	3/26 (11.5%)

Table 3
Additional bronchoscopic findings in the 26 patients with TB.

Tracheomalacia	7
Bronchomalacia	7
Tracheal stenosis	5
(Complete cartilaginous rings)	3
CV extrinsic compression	4
Laryngomalacia	3
Bronchial stenosis	2
Laryngeal stenosis (Anterior synechiae)	1
Acquired subglottic stenosis	1
Choanal stenosis	1
Left vocal cord paralysis	1

^aSome patients had more than one simultaneous finding. CV: cardiovascular.

according to their clinical presentation [i.e. bronchospasm, recurrent pneumonias or bronchiectasis] (Fig. 2).

DISCUSSION

It has been reported that TB accounts for 80% of airway anatomic variations [6]. Its prevalence in our paediatric series of 1660 FB, performed because of respiratory symptoms, was 26 cases (1.9%). This series was also included in a Spanish multicentre study [11] that included 11 paediatric pneumology units of different Spanish hospitals. That study detected 93 TB cases out of 10,160 bronchoscopies (0.94%). Other published endoscopic prevalences for this anomaly have been communicated by Doolittle et al.

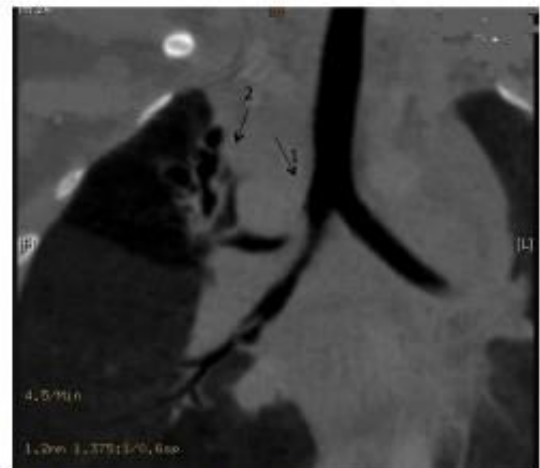


Fig. 2. Thorax MDCT. Stenotic TB (1) and secondary bronchiectasis at the right upper lobe (2) in a three-year-old girl with chromosome disease and heterotaxy syndrome.

[10], in a study of 1000 FB (0.5%); by Dave et al [12], in a series of 1021 rigid bronchoscopies with 11 TB cases (1.06%); by Ruchonnet-Mettrailler et al [13] in a series of 5,970 paediatric bronchoscopies with 57 cases (0.9%) and by Wong et al. [14], with 11 TB cases diagnosed out of 442 FB performed over a 4 year period (2.4%) [14]. Differences may be related to the different indications for bronchoscopy. In some cases FB was performed to explore the airway in patients with respiratory problems and/or associated congenital malformations [14]. In another publication FB was performed to gather additional information in patients undergoing scheduled surgical procedures [12].

Nowadays, due to significant radiologic advances, most TB is diagnosed by MDCT [15]. MDCT offers faster image processing, better anatomical coverage and spatial resolution in the reconstruction of post-procedure images. In addition, it is possible to perform external acquisition "virtual bronchography", and internal "virtual bronchoscopy". The increasing use of the MDCT to detect

Please cite this article in press as: Pérez Ruiz E et al. Tracheal bronchus diagnosed in children undergoing flexible bronchoscopy. Paediatr Resp Rev (2018). <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.03.009>

ARTICLE IN PRESS

4

E. Pérez Ruiz et al. / Paediatric Respiratory Reviews xxx (2018) xxx–xxx

congenital or acquired thoracic pathology in children can result in a rise in TB diagnosis in the general population, as described by Ming et al. [16]. They reported 3187 thoracic studies using MDCT and found 48 TB cases, 42 in 1124 children with congenital heart diseases and 6 in 2063 children without them, resulting in a prevalence of 3.74% and 0.29% [16] respectively.

As TB seems to be due to an anomaly in embryologic development, it is not surprising to see an association with other anomalies derived from aberrant budding of the foregut, congenital heart diseases as well as chromosomal abnormalities. In our series, 24 out of 26 patients (92.3%) had other associated pathologies, the most prevalent being congenital heart disease (69.2%). This is a common finding in some reviews such as the specific series of TB in patients with congenital heart diseases published by Ming [16] or the Spanish multicentre study of 93 TB that reported a prevalence of congenital cardiopathies of 39.7% [11]. Nonetheless, this association has not always been reported. For example, one report of 52 children with congenital heart diseases who underwent FB showed no TB despite the presence of other airway anomalies [3]. This was possibly due to the relatively small number of participants and types of structural heart disease. The most frequent congenital heart disease in our series was a ventricular septal defect followed by an atrial septal defect. This is similar to the general population. However, there were no cases of tetralogy of Fallot, which has been reported to be the most common congenital heart abnormality associated with a TB [16,17].

Chromosomal diseases were the second most frequent TB-associated pathology (34.6%). Specifically, Down syndrome was present in 4 out of 26 TB cases (15.3%). As previously described in the literature, the prevalence of TB in Down syndrome is 10 times higher than in the general population [18]. Other chromosomal abnormalities and dysmorphic syndromes have been associated with TB, specifically VACTERL syndrome [12,19], which was not present in this study. In our series, patients with other chromosomal diseases other than Down syndrome represented a total percentage of 19.2%. It should also be noted that in addition to cardiac and chromosomal anomalies, spinal fusion defects/hemivertebrae were commonly associated with TB. This disorder is usually detected prenatally and two-thirds of the cases are associated with other malformations, mainly neurological or digestive disorders [20,21]. Spinal fusion defects were identified in 11.5% of 26 patients. We recommend that physicians should be aware of the association of hemivertebrae with airway congenital anomalies, mostly tracheal stenosis with complete cartilage rings, tracheo-oesophageal fistula and potentially TB (data not published) in paediatric patients with unclear respiratory symptomatology.

In every patient except one, TB arose from the right inferior third of trachea, 84.6% were ectopic and 15.3% were supernumeraries (Table 2). According to Doolittle's classification [10], most of our cases would be type 2, i.e. distal trachea. The presence of a left TB is extraordinary and when it appears it tends to be bilateral. The extensive review of Ming et al. [16] found 3 bilateral TB cases, associated with heterotaxy syndromes. Moreover, only 12 left upper lobe TB cases have been documented in the literature [8]. This anomaly was not found in either our series or in the larger Spanish multicentre study. Notably, all 93 TB cases originated on the right side.

The correlation between respiratory symptomatology and TB is challenging. In all of our patients FB was indicated to investigate atypical or persisting respiratory symptomatology. Therefore, it is difficult to establish a causal relationship between TB and specific respiratory symptoms and signs due to a potential selection bias and the retrospective nature of the study. However, in some specific cases this relationship was more likely. For example, 2 children had immediate difficulties in anaesthetic ventilator management after intubation. In these cases, TB was discovered using FB that

also showed endotracheal tube misplacement in the pseudocarina between the TB – ectopic right upper lobe bronchus – and distal trachea. This was successfully resolved by repositioning the tube into main carina. This association has occasionally been reported in Anaesthesiology or Critical Care journals [3,10,22] in cases including accidental intubation of TB with respiratory failure, obstruction of TB by endotracheal tube producing atelectasis [23,24] or, even air trapping or pneumothorax because of its overdistention [10,25].

Regarding the patients who suffered persistent or recurrent right upper lobe atelectasis, the literature describes TB as possibly related to this radiological feature [23,26]. In our series we speculate that TB was the causal factor, probably due to associated stenosis and poor mucociliary clearance. This relationship is significant, particularly in 1 of our patients with persistent atelectasis and recurrent pneumonias of the right upper lobe, in which the MDCT revealed bronchiectasis at this level (Fig. 2). However, there is little agreement in the literature. In 48 TB diagnosed using MDCT in Mings's series [16], 25 were asymptomatic and 90% [15] of the remaining 23 did not have symptoms overtly related to TB. These differences are probably due to the incidental diagnosis of TB by MDCT.

It must be noted that 88% of our patients had other associated endoscopic anomalies that were probably the main cause for their respiratory symptoms. Specifically, 6 cases of persistent stridor were related to upper airway obstruction similar to the Spanish multicentre study of 93 TB that showed a prevalence of 69% [11]. This could be related to tracheobronchial extrinsic compression, a frequent finding in patients with congenital heart diseases. In those patients, bronchial compression with subsequent atelectasis by cardiomegaly or large vessels are mainly located in the left lung – due to left atrial enlargement – or left lower lobe hyperinflation. Refractory, protracted dry cough, generally more frequent during respiratory infections, was also found in patients with tracheomalacia. Finally, exertional dyspnoea, the cause of referral of two of the eldest patients, was clearly related to their congenital tracheal stenosis with complete cartilage rings (Fig. 1).

The literature has proposed the removal of TB in individualised cases, such as those with bronchiectasis or associated to tracheal stenosis reconstruction. However, all of our patients were managed conservatively. The treatments used were bronchodilators in cases of wheezing, with partial response; inhaled antibiotics in case of bronchiectasis with satisfying clinical results; and respiratory physiotherapy techniques for airway clearance.

CONCLUSION

This study showed that TB can be present in presumably healthy children, although it is more frequent in children with other congenital abnormalities, such as heart diseases and chromosomal disorders. Even though TB in adults has been considered as an infrequent anatomic variation instead of a malformation [9], this paediatric study suggests that this statement could be incorrect and TB could be the cause of respiratory symptoms in certain situations [eg too distal endotracheal tube placement]. The common detection of TB in children with congenital anomalies, particularly heart diseases, as well as its high association to other airway anomalies, supports this affirmation.

DIRECTIONS FOR FUTURE RESEARCH

Further prospective studies are needed. It seems probable that the increasing use of chest MDCT has ameliorated the detection of TB, especially in asymptomatic forms, and may establish the actual role of this infrequent endoscopic finding. Determining the

Please cite this article in press as: Pérez Ruiz E et al. Tracheal bronchus diagnosed in children undergoing flexible bronchoscopy. Paediatr Res Rev (2018), <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.03.009>

prevalence of its association with other congenital malformations like spinal fusion defects /hemi vertebrae is still pending.

References

- [1] Pérez JI, Causade S. Bronquio traqueal. *Neumol Pediatr* 2012;7:58–60.
- [2] Shih FC, Lee WJ, Lin HJ. Tracheal bronchus. *CMAJ* 2009;180(7):783.
- [3] Lee DK, Kim YM, Kim HZ, Lim SH. Right upper lobe tracheal bronchus: anesthetic challenge in one-lung ventilated patients – A report of three cases. *Korean J Anesthesiol* 2013;64(5):448–50.
- [4] Iliguez F, Sánchez I. Desarrollo pulmonar. *Neumol Pediatr* 2008;3:148–55.
- [5] Desir A, Ghaye B. Congenital abnormalities of intrathoracic airways. *Radiol Clin North Am* 2009;47(2):203–25.
- [6] Berrocal T, Madrid C, Nervo S, Gutiérrez J, Arjonilla A, Gómez-León N. Congenital anomalies of the tracheobronchial tree, lung, and mediastinum: embryology, radiology, and pathology. *Radiographics* 2004;24(1):17.
- [7] Pérez-Ruiz E, Pérez-Frías J, Martínez-González B, Martínez-Arán T, Milano-Manso G, Martínez-Valverde A. Pediatric fiberoptic bronchoscopy. Analysis of a decade. *An Esp Pediatr* 2001;55(5):421–8.
- [8] Chassagnon G, Morel B, Carpentier E, Durou Le Pointe H, Sirinelli D. Tracheobronchial branching abnormalities: lobe-based classification scheme-erratum. *Radiographics* 2016;36(4):1258.
- [9] Ghaye B, Szapiro D, Fanchamps JM, Dondelinger RF. Congenital bronchial abnormalities revisited. *Radiographics* 2001;21(1):105–19.
- [10] Doolittle AM, Mair EA. Tracheal bronchus: classification, endoscopic analysis, and airway management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126(3):240–3.
- [11] Moreno MCC, Pérez-Ruiz E, Moedjar-Lopez E, De-la-Serna P, Osuna O, Torres-Borrego B, et al. A. Spanish multicenter study of morbidity and pathogenic role of tracheal bronchus in pediatric patients. *Eur Respir J* 2015;46.
- [12] Dave MH, Gerber A, Bailey M, et al. The prevalence of tracheal bronchus in pediatric patients undergoing rigid bronchoscopy. *J Bronchol Interv Pulmonol* 2014;21(1):26–31.
- [13] Ruchonnet-Metralleri I, Aboi Taam R, de Blic J. Presence of tracheal bronchus in children undergoing flexible bronchoscopy. *Respir Med* 2015;109(7):845–50.
- [14] Wong SS, Lien R, Lin TY. Clinical and computed tomographic features of tracheal bronchus in children. *J Formos Med Assoc* 1999;98(9):546–8.
- [15] Lee EY, Greenberg SR, Bokelle FM. Multidetector computed tomography of pediatric large airway diseases: state-of-the-art. *Radiol Clin North Am* 2011;49(5):869–93.
- [16] Ming Z, Lin Z. Evaluation of tracheal bronchus in Chinese children using multidetector CT. *Pediatr Radiol* 2007;37(12):1390–4.
- [17] de Jesús Paniagua-Morgan F, Compeán-Lorenzana A, De la Torre-Mondragón L, Victoria-Morales G, Gil-Vargas M. Bronquio traqueal. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista Mexicana de Cirugía Pediátrica* 2007;14:81–4.
- [18] Bertrand P, Navarro H, Causade S, Holmgren N, Sánchez I. Airway anomalies in children with Down syndrome: endoscopic findings. *Pediatr Pulmonol* 2003;36(2):137–41.
- [19] Kanu A, Tegay D, Scriben R. Bronchial anomalies in VACTERL association. *Pediatr Pulmonol* 2008;43(9):930–2.
- [20] Wax JR, Watson WJ, Miller RC, et al. Prenatal sonographic diagnosis of hemivertebrae: associations and outcomes. *J Ultrasound Med* 2008;27(7):1023–7.
- [21] Basude S, McDermott L, Newell S, et al. Fetal hemivertebra: associations and perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46(4):434–8.
- [22] Ikono S, Mitsuhashi H, Saito K, et al. Airway management for patients with a tracheal bronchus. *Br J Anaesth* 1996;76(4):573–5.
- [23] O'Sullivan BP, Finnicca JJ, Rayder SM. Tracheal bronchus: a cause of prolonged apnoeas in intubated children. *Chest* 1998;113(2):537–40.
- [24] Critchley LA, Ho AM, Ho M, Lee SY. Right upper lobe collapse secondary to an anomalous bronchus after endotracheal intubation for routine surgery. *Anaesth Intensive Care* 2007;35(2):234–7.
- [25] Silvastava A, Wörster C, Trehan M, Radhu AS. Tracheal bronchus: a cause of unexplained prolonged hypoxemia during ventilation. *Pediatr Cardiol* 2010;31(8):1229–31.
- [26] Panigada S, Sacco O, Cirosi D, Tomà P, Rossi GA. Recurrent severe lower respiratory tract infections in a child with abnormal tracheal morphology. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(2):192–4.

Please cite this article in press as: Pérez Ruiz E et al. Tracheal bronchus diagnosed in children undergoing flexible bronchoscopy. *Paediatr Resp Rev* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.03.009>