



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
POSGRADO DE PEDIATRÍA

**ENFERMEDAD INVASORA POR NEUMOCOCO EN NIÑOS
MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD EN EL CENTENARIO
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA**

MARÍA CANDELARIA GARCÍA MEDINA

ASESORES:

DRA. LUCILA MARTÍNEZ MEDINA

DR. RODOLFO DELGADILLO CASTAÑEDA

AGUASCALIENTES, AGS., ENERO DE 2011

AGRADECIMIENTOS

Primeramente a Dios por estos años vividos, la experiencia adquirida y por guiar mis pasos durante mi formación profesional.

A mi Familia que siempre ha estado ahí para apoyarme, algunas veces a la distancia pero que me dan el ánimo necesario para seguir adelante.

A mis adscritos que se preocuparon por mi enseñanza y porque fuera cada vez mejor, que me brindaron su confianza y su amistad sincera: Dra. Paty Macias, Dra. Geni Vázquez, Dra. Mirtha, Dr. Facio, Dr. Julio, Dr. Rubén, Dr. Edén, Dra. Mine, Dra. Mirna y Dra. Maricela.

A mis asesores de tesis que siempre me apoyaron brindándome su tiempo y dedicación para la realización del presente trabajo, en especial a la Dra. Lucila Martínez Medina.

A mis amigos y a mis compañeros con quienes compartí horas de trabajo durante las guardias las cuales algunas veces creíamos interminables, por las alegrías y tristezas, por su amistad, por hacer de estos tres años de residencia algo inolvidable, en especial para mi amiwi Ruth.

DEDICATORIA

Para mi madre Luisa y mi hermana Belén que siempre me apoyaron y brindaron la fortaleza necesaria para cumplir una mas de mis metas.

AUTORIZACIÓN PARA IMPRESIÓN DE TESIS

He participado con la Dra. María Candelaria García Medina en la elaboración de este trabajo de Tesis, y la autorizo para su impresión y presentación ante la Universidad Autónoma de Aguascalientes y el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

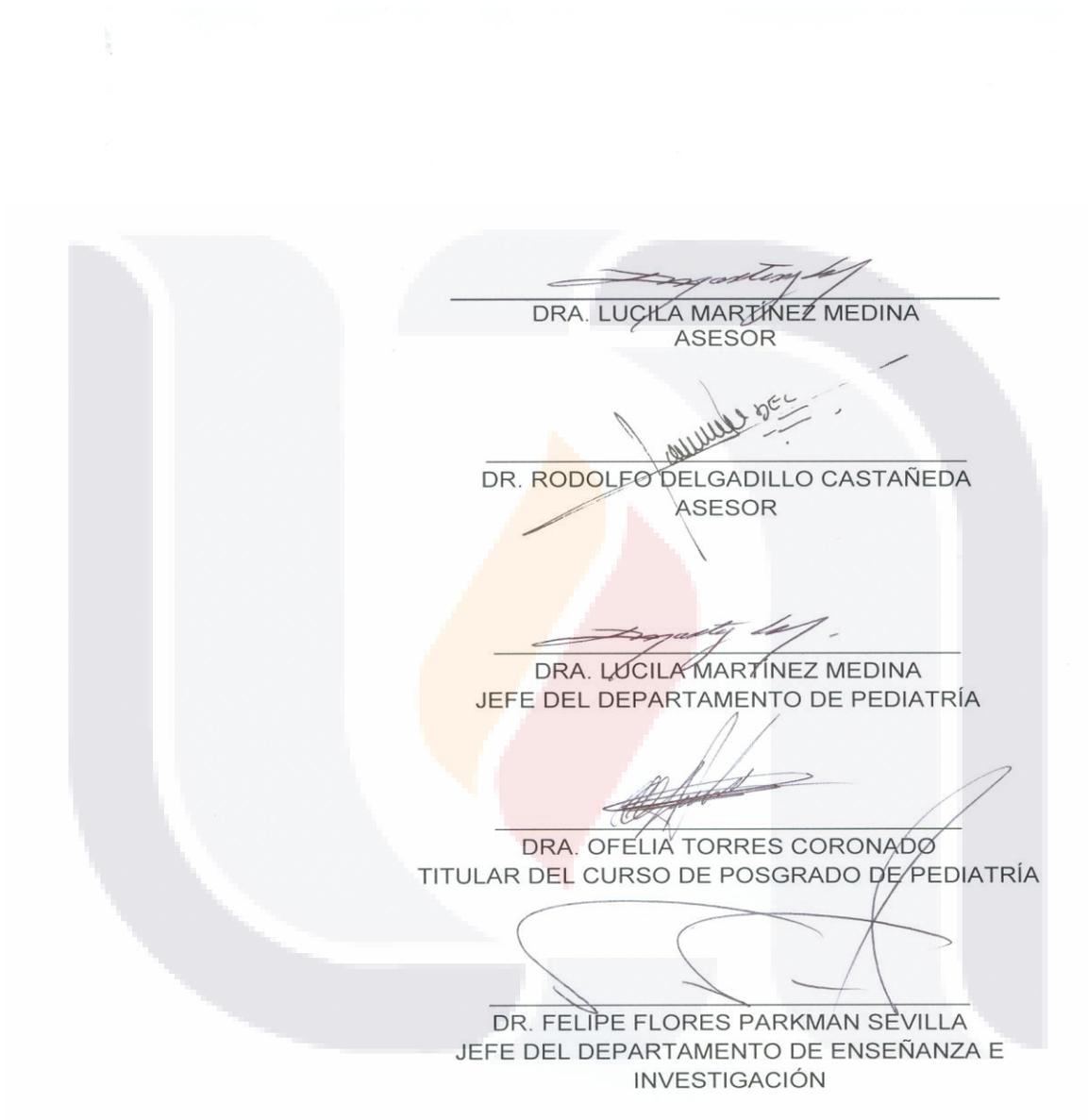


Dra. Lucila Martínez Medina

Asesor de Tesis


~~Dr. Rodolfo Delgado Castañeda~~

~~Asesor de Tesis~~



[Handwritten signature]

DRA. LUCILA MARTÍNEZ MEDINA
ASESOR

[Handwritten signature]

DR. RODOLFO DELGADILLO CASTAÑEDA
ASESOR

[Handwritten signature]

DRA. LUCILA MARTÍNEZ MEDINA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

[Handwritten signature]

DRA. OFELIA TORRES CORONADO
TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE PEDIATRÍA

[Handwritten signature]

DR. FELIPE FLORES PARKMAN SEVILLA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN



MARIA CANDELARIA GARCIA MEDINA
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis Titulado:

“ENFERMEDAD INVASORA POR NEUMOCOCO EN MENORES DE 5 AÑOS EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Pediatría

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SELUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., 18 de Enero de 2011

DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo

RESUMEN

Introducción

Streptococcus pneumoniae (neumococo) es una de las principales causas de neumonía, sepsis, bacteriemia y meningitis en niños menores de 5 años de edad. La infección neumocócica presenta un interés creciente por las siguientes razones: la morbimortalidad permanece elevada a pesar de antibioticoterapia, la muerte por enfermedad neumocócica grave ocurre en los primeros 5 días de la enfermedad a pesar del tratamiento, la presencia de más de 90 diferentes serotipos de *S. pneumoniae* dificulta el desarrollo de una vacuna de aplicación universal, el elevado y creciente porcentaje de neumococos resistentes a penicilina está planteando importantes problemas terapéuticos, la disponibilidad de vacunas contra neumococo combinadas como la 7 valente y próximamente 10 valente y 13 valente abren grandes expectativas al poder administrarse con éxito a partir de los 2 meses de edad.

Material y Métodos

El estudio fue realizado en nuestra institución el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en el que se incluyeron todos los pacientes mayores de 1 mes y menores de 60 meses de edad que ingresaron al departamento de pediatría con datos clínicos sugestivos de enfermedad invasora por neumococo, en un periodo comprendido del 1 de octubre de 2009 al 10 de enero de 2011.

Resultados

134 niños fueron incluidos con sospecha de enfermedad invasora por neumococo, en el 11,3% se aisló alguno serotipo de neumococo. Una vez realizado el análisis estadístico se observó un promedio de edad de 18 meses \pm 10 meses; 57.5 % fueron de sexo masculino, 73% por debajo de 24 meses de edad. De un total de 69 pacientes que recibieron la vacuna 7 valente, en 12 de ellos se aisló neumococo (8.2%), en comparación a un total de 64 que no la recibieron, y sólo en 3 pacientes se aisló neumococo (4.6%) $p < 0.019$

Conclusión

El serotipo 19A seguido del 6A son los más prevalentes en esta población estudiada.

La vacuna heptavalente protege al 82% de los niños contra enfermedad invasora por neumococo.

ÍNDICE

Contenido	Pág.
Definición del problema	1
Introducción	2
Justificación	10
Hipótesis	11
Objetivos	12
Tipo de estudio	13
Criterios	14
Definición de variables	15
Material y métodos	16
Análisis Estadístico	18
Resultados	19
Discusión	26
Conclusión	28
Anexos	29
Glosario	40
Bibliografía	41

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El presente proyecto de Investigación pretende identificar los serotipos más frecuentes de neumococo causantes de enfermedad invasora en niños menores de 5 años de edad que ingresan al Centenario Hospital Miguel Hidalgo.



INTRODUCCIÓN

Streptococcus pneumoniae (neumococo) es una de las principales causas de neumonía, sepsis, bacteriemia y meningitis en niños menores de 5 años de edad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el neumococo causa 1, 612, 000 muertes al año en todo el mundo de los cuales 716, 000 ocurren en menores de 5 años de vida.¹

La infección neumocócica presenta un interés creciente por las siguientes razones:

- La morbi-mortalidad de las infecciones neumocócicas tanto localizadas como invasoras, permanece elevada a pesar de la antibioticoterapia.
- La muerte por infección neumocócica grave ocurre en los primeros 5 días de la enfermedad a pesar del tratamiento.
- La presencia de más de 90 diferentes serotipos de *S. pneumoniae*, que presentan distinta distribución geográfica, dificulta el desarrollo de una vacuna de aplicación universal.
- El elevado y creciente porcentaje de neumococos resistentes a penicilina y/o a otros antibióticos está planteando importantes problemas terapéuticos.
- La disponibilidad de vacunas contra neumococo combinadas como la 7 valente y próximamente 10 valente y 13 valente abren grandes expectativas al poder administrarse con éxito a partir de los 2 meses de edad.²⁻⁶

El neumococo puede dar lugar a infecciones localizadas en la infancia como otitis media aguda, sinusitis, artritis séptica, entre

otras ó bien formas sistémicas invasoras como meningitis, bacteriemia y sepsis.

Existen factores predisponentes de las infecciones invasoras y de las localizadas, entre las que se encuentran: sexo masculino, raza negra, nativos de Alaska y Norteamérica, niños menores de 2 años y adultos mayores de 65 años, durante invierno y primavera, la no alimentación al seno materno, defectos no inmunológicos como fractura de cráneo, fístulas de líquido cefalorraquídeo, insuficiente perfusión vascular (drepanocitosis, síndrome nefrótico, edema por Insuficiencia cardíaca), defectos de la fagocitosis entre los que se incluyen neutropenia, hipoesplenía, asplenía funcional o quirúrgica, defectos del sistema inmune ya sea inmunodeficiencia primaria, secundaria o déficit de factores del complemento, enfermedades crónicas: neoplasias malignas, diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, etc.⁷

Como se mencionó en párrafos anteriores se han descrito más de 90 serotipos diferentes de neumococo. La información disponible sobre los serotipos de neumococos prevalentes en México y otros países de Latinoamérica provienen de la red de vigilancia epidemiológica llamada SIREVA. A través de esta red también ha sido posible evaluar las tasas de resistencia, los serotipos asociados a resistencia y la cobertura de la vacuna 7 valente para cepas resistentes. Esta red reporta una resistencia global a Penicilina de 28.6% (11.3% con resistencia alta) y que México y Uruguay tienen las tasas más altas de resistencia de neumococo, mismas que han ido aumentando con el tiempo.^{5,8,12-16}

En los países Latinoamericanos y del Caribe, en general, el serotipo 19A ocupa el noveno lugar, con importantes excepciones como Venezuela y México, donde ocupa el tercer y quinto lugar, respectivamente, en niños menores de 5 años.¹⁷⁻²⁰ Algunos de estos aislamientos son resistentes a los betalactámicos.

El serotipo 6C, es uno de los nuevos serotipos descritos como agente de enfermedad invasora en niños, fue estudiado en uno de los laboratorios del SIREVA de la región, el laboratorio subregional del Instituto Adolfo Lutz de Sao Paulo, Brazil.²¹

En las tablas de la 1 a la 6 se muestran los resultados de aislamientos de *S. pneumoniae* en México durante el año 2009, así como la distribución por grupos de edad y susceptibilidad de la bacteria a penicilina.

Tabla 1. Número de aislamientos invasores por grupos de edad y por institución

Grupo de edad en años	Institución				Total	
	INSP		InDRE		n	%
	n	%	n	%		
<12 meses	40	93,0	3	7,0	43	21,5
12 - 23 meses	25	92,6	2	7,4	27	13,5
24 - 59 meses	32	91,4	3	8,6	35	17,5
≥5 a 14 años	35	94,6	2	5,4	37	18,5
15 a 59 años	37	94,9	2	5,1	39	19,5
≥60 años	19	100,0	0	0,0	19	9,5
Sin dato**	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Total	188	94,0	12	6,0	200	100,0

Tabla 2. Número de aislamientos invasores por grupos de edad y por sexo.

Grupos de edad	Sexo						Total	
	Masculino		Femenino		Sin dato*			
	n	%	n	%	n	%	n	%
<12 meses	27	62,8	16	37,2	0	0,0	43	21,5
12 - 23 meses	17	63,0	10	37,0	0	0,0	27	13,5
24 - 59 meses	23	65,7	12	34,3	0	0,0	35	17,5
≥5 a 14 años	27	73,0	10	27,0	0	0,0	37	18,5
15 a 59 años	19	48,7	20	51,3	0	0,0	39	19,5
≥60 años	12	63,2	7	36,8	0	0,0	19	9,5
Sin dato**	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Total	125	62,5	75	37,5	0	0,0	200	100,0

*sin dato de sexo. **sin dato de edad

Tabla 3. Número de aislamientos invasores por grupos de edad y por diagnóstico.

Grupos de edad	Diagnóstico										Total	
	Neumonía		Meningitis		Sepsis		Bacteriemia		Otras*			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<12 meses	16	37,2	9	20,9	1	2,3	6	14,0	11	25,6	43	21,5
12 - 23 meses	17	63,0	2	7,4	0	0,0	2	7,4	6	22,2	27	13,5
24 - 59 meses	18	51,4	0	0,0	0	0,0	8	22,9	9	25,7	35	17,5
≥5 a 14 años	15	40,5	6	16,2	1	2,7	6	16,2	9	24,4	37	18,5
15 a 59 años	17	43,6	6	15,4	1	2,6	10	25,6	5	12,8	39	19,5
≥60 años	11	57,9	0	0,0	1	5,3	7	36,8	0	0,0	19	9,5
Sin dato**	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Total	94	47,0	23	11,5	4	2,0	39	19,5	40	20,0	200	100,0

* otras enfermedades invasoras. **sin dato de edad

Tabla 4. Número de aislamientos invasores por grupos de edad y por fuente.

Grupos de edad	Fuente								Total	
	Hemocultivo		LCR		Líquido pleural		Otros*			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<12 meses	10	23,3	10	23,3	9	20,9	14	32,5	43	21,5
12 - 23 meses	6	22,2	2	7,4	12	44,5	7	25,9	27	13,5
24 - 59 meses	11	31,4	0	0,0	10	28,6	14	40,0	35	17,5
≥5 a 14 años	7	18,9	6	16,2	8	21,6	16	43,3	37	18,5
15 a 59 años	13	33,3	6	15,4	3	7,7	17	43,6	39	19,5
≥60 años	8	42,1	0	0,0	2	10,5	9	47,4	19	9,5
Sin dato**	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Total	55	27,5	24	12,0	44	22,0	77	38,5	200	100,0

*otros líquidos corporales estériles. **sin dato de edad

Tabla 5. Distribución de los serotipos más frecuentes por grupos de edad.

Serotipo	Edad en meses			Edad en años			SD*	Total	
	<12	12 a 23	24 a 59	≥5 a 14	15 a 59	≥60		n	%
	n								
1	0	0	0	1	0	0	0	1	0,5
3	2	0	2	1	8	5	0	18	9,0
4	0	0	0	0	1	1	0	2	1,0
5	2	0	1	0	2	0	0	5	2,5
6A	4	1	3	4	2	1	0	15	7,5
6C	1	0	0	1	0	0	0	2	1,0
6B	4	1	3	4	2	0	0	14	7,0
7F	0	0	1	1	0	0	0	2	1,0
9V	1	1	2	2	0	1	0	7	3,5
14	4	4	0	3	0	0	0	11	5,5
18C	1	0	2	0	1	0	0	4	2,0
19A	4	6	3	2	4	1	0	20	10,0
19F	8	6	9	2	5	2	0	32	16,0
23F	3	3	3	1	0	3	0	13	6,5
otros**	9	5	6	15	14	5	0	54	27,0
Total	43	27	35	37	39	19	0	200	100,0

*sin dato de edad. **otros serotipos

Los aislamientos serotipo 6C, son del Instituto Nacional de Salud Pública

Tabla 6. Porcentaje de susceptibilidad a penicilina por serotipo, diagnóstico y por grupo de edad

Serotipo	Susceptibilidad a penicilina											
	Meningitis					No meningitis						
	Sensibles		Resistente		Total	Sensibles		Intermedio	Resistente		Total	
	n	%	n	%	n	n	%	n	%	n		
1	0	0,0	0	0,0	0	0	0,0	0	0,0	0	0	
3	0	0,0	0	0,0	0	4	100,0	0	0,0	0	0,0	4
4	0	0,0	0	0,0	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
5	1	100,0	0	0,0	1	2	100,0	0	0,0	0	0,0	2
6A	0	0,0	1	100,0	1	7	100,0	0	0,0	0	0,0	7
6C	0	0,0	0	0,0	0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1
6B	0	0,0	2	100,0	2	6	100,0	0	0,0	0	0,0	6
7F	0	0,0	0	0,0	0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1
9V	0	0,0	0	0,0	0	3	75,0	1	25,0	0	0,0	4
14	0	0,0	2	100,0	2	4	66,7	2	33,3	0	0,0	6
18C	0	0,0	0	0,0	0	3	100,0	0	0,0	0	0,0	3
19A	0	0,0	0	0,0	0	8	61,5	3	23,1	2	15,4	13
19F	1	33,3	2	66,7	3	9	45,0	5	25,0	6	30,0	20
23F	1	50,0	1	50,0	2	5	71,4	1	14,3	1	14,3	7
otros*	0	0,0	0	0,0	0	15	75,0	5	25,0	0	0,0	20
Total	3	27,3	8	72,7	11	67	71,3	18	19,1	9	9,6	94

*otros serotipos
 Puntos de corte: meningitis: sensible ≤ 0,06 µg/ml, resistente ≥ 0,12 µg/ml. No meningitis: sensible ≤ 2,0 µg/ml. Intermedio = 4,0 µg/ml Resistente ≥ 8,0 µg/ml. CLSI 2009

Actualmente, disponemos de tres vacunas conjugadas contra *S. pneumoniae*²²⁻²⁶: la vacuna heptavalente (serotipos 4, 6A, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) disponible desde el año 2000, diseñada con los serotipos causantes de enfermedad invasora en los niños norteamericanos; la decavalente (adiciona a la heptavalente los serotipos 1, 5 y 7F) disponible desde 2010, y la tridecavalente (adiciona a la decavalente los serotipos 3, 6A, y 19A) disponible desde 2010.²²⁻²⁶ El impacto de la vacunación con la vacuna heptavalente es contundente al reducir significativamente la enfermedad invasora por los serotipos incluidos en la vacuna, a la vez que el estado de portador por esos mismos serotipos y con el valor agregado de la inmunidad de rebaño.²⁷⁻²⁸ Sin embargo, se debe tener en cuenta, como lo demuestran muy claramente los datos de los países Latinoamericanos y del Caribe, que los

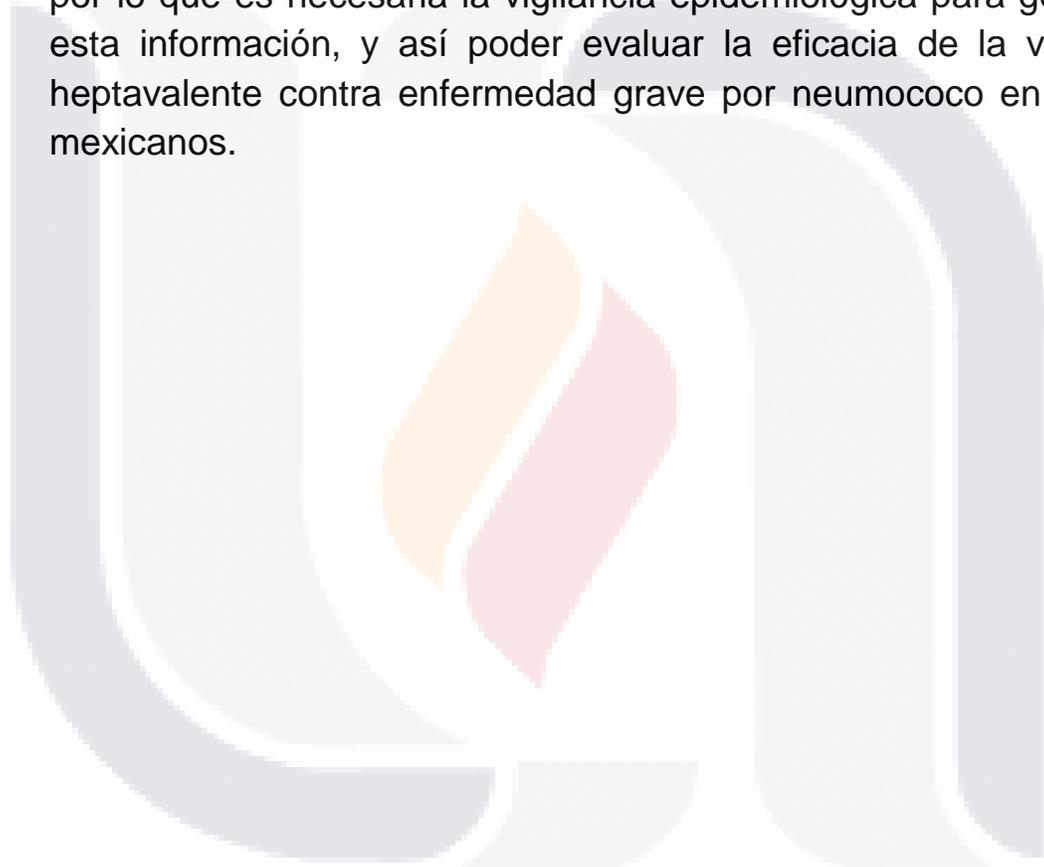
serotipos 1 y 5, agentes importantes de enfermedad invasora en toda la región (7,5% y 7,0%)^{17-19, 29}, no están incluidos en esa formulación. Consideramos, que los datos del SIREVA fueron una de las razones que motivaron las nuevas formulaciones disponibles en la actualidad.

También, está muy bien documentado en Estados Unidos y en Europa el surgimiento de nuevos serotipos agentes de enfermedad invasora y colonizadores en la población vacunada; éste es el fenómeno considerado como reemplazo. Esta situación se había previsto y la posible explicación es que, al ejercerse una presión inmunológica sobre los serotipos incluidos en la vacuna, eliminándolos, otros serotipos con buena capacidad para colonizar empezaron a ocupar ese nicho y se convirtieron en agentes importantes de la enfermedad invasora. De los serotipos de reemplazo, el 19A es el más destacado³⁰⁻³⁴. Vale la pena mencionar que este fenómeno de reemplazo, si bien importante, no ha llevado al incremento de la enfermedad invasora a los niveles descritos en la era anterior a la vacuna³⁵⁻³⁶.

La vigilancia epidemiológica sobre infecciones invasoras por neumococo es esencial para el desarrollo de políticas de salud y para la implementación de intervenciones sanitarias como la vacunación con nuevas vacunas que contengan los serotipos que se están aislando con mayor frecuencia en la República Mexicana. Nuestro Hospital desde el año 2005 envía todas las cepas de neumococo aisladas de pacientes con infecciones invasoras al Instituto Nacional de Salud Pública para su serotipificación y sensibilidad, cerrando el año 2008 con 39 cepas obtenidas durante el periodo 2005-2008 que nos proporcionarán información sobre los serotipos que están prevaleciendo en la población infantil que acude a este Hospital así como patrones de susceptibilidad antimicrobiana.

JUSTIFICACIÓN

En México la información sobre la enfermedad y mortalidad secundarias a infección invasora por neumococo en niños menores de 5 años de edad antes y después de la implementación de la vacunación contra esta bacteria es escasa por lo que es necesaria la vigilancia epidemiológica para generar esta información, y así poder evaluar la eficacia de la vacuna heptavalente contra enfermedad grave por neumococo en niños mexicanos.



HIPÓTESIS

La vacuna 7 valente cubre más de la mitad de los casos de infecciones invasoras por neumococo.

La resistencia de Neumococo a Penicilina es alta.



OBJETIVOS

1. Conocer la prevalencia de los diferentes serotipos de neumococos aislados en niños con infecciones invasoras.
2. Determinar la susceptibilidad antimicrobiana de los neumococos aislados a los diferentes antimicrobianos.
3. Establecer qué porcentaje de serotipos aislados están contenidos en la actual vacuna 7 valente.
4. Identificar qué porcentaje de la población afectada había recibido vacunación contra neumococo.
5. Identificar los factores de riesgo para el desarrollo de neumonía u otra enfermedad invasora por esta bacteria.
6. Conocer el grado de correlación en la interpretación radiológica de Rx de tórax entre pediatras y médicos radiólogos.

TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO

- Prospectivo
- Observacional.
- Transversal.
- Descriptivo.

a) Universo: niños menores de 5 años de edad (de 1 a 60 meses) con el diagnóstico de neumonía, meningococemia, artritis séptica, derrame pleural ó bacteriemia y sepsis por neumococo en el periodo comprendido del 1 de octubre de 2009 al 10 de enero de 2011.

CRITERIOS

Inclusión: casos probables

- Niños mayores de 28 días y menores de 60 meses de vida con datos clínicos y/o radiológicos de algunos de los siguientes padecimientos: neumonía, meningitis, sepsis, bacteriemia, osteomielitis o artritis séptica.
- Niños mayores de 28 días y menores de 60 meses de vida con temperatura $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ sin causa aparente pero con apariencia tóxica.
- Niños mayores de 28 días y menores de 60 meses de vida con temperatura $\geq 39.0^{\circ}\text{C}$, sin causa aparente, con o sin datos de respuesta inflamatoria sistémica.

Exclusión: niños menores de 5 años de edad con las patologías previamente mencionadas con cultivos negativos o bien que no se hayan enviado a laboratorio de Salud Pública

Caso confirmado de enfermedad invasora

- Todo caso probable en el que se haya aislado *S. pneumoniae* de algún líquido corporal que normalmente es estéril.
- O que haya tenido una prueba positiva de aglutinación en látex en LCR.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable dependiente: Infección invasora por neumococo.

Variable independiente: edad, sexo, enfermedad preexistente, esquema de vacunación, esquema de antibióticos previos, toma de hemocultivo previo al inicio de antimicrobianos, estado socioeconómico, escolaridad de los padres, edad materna, estado civil de los padres, tipo de vivienda, hacinamiento, convivencia con menores de 5 años, alimentación al seno materno, estado nutricional.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue realizado en nuestra Institución una vez aprobado por el subcomité de enseñanza e Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en el que se incluyeron todos los pacientes mayores de 1 mes y menores de 60 meses de edad que ingresaron al departamento de pediatría con datos clínicos sugestivos de enfermedad invasora por neumococo (neumonía, meningoencefalitis, sepsis, bacteriemia, osteomielitis y artritis séptica) eliminando pacientes con foco infeccioso diferente a los mencionados con anterioridad, en un periodo comprendido del 1 de octubre de 2009 al 10 de enero de 2011.

Para la recolección de datos se empleo el formato de reporte de caso y cuestionario sociodemográfico y de alimentación del estudio “Impacto del programa de vacunación universal contra la enfermedad invasora por neumococo en menores de 60 meses de vida en 4 estados de la República Mexicana” que actualmente se está realizando a nivel nacional y que nuestra Institución es participante en dicho estudio, previo consentimiento informado y autorizado por el padre o tutor del menor.

Se tomaron 2 muestras de sangre periférica (de sitios anatómicos diferentes) para hemocultivo previo a la administración de antibióticos intrahospitalarios. El tiempo máximo de toma entre cada uno de ellos debía ser de 30 minutos.

En caso de contar con algún otro tipo de muestra (líquido ceforraquídeo, pleural, articular ó tejido óseo u otros) se envió únicamente 1 sola para cultivo.

Se utilizó el medio de cultivo de BACTEC, una vez positivo se sembró en gelosa-sangre al 5% incubándose en atmósfera parcial de CO₂ a temperatura de 36 grados centígrados, posteriormente

se realizó prueba de TAXO para sensibilidad a optoquina y se envió la cepa en medio de transporte AMES al laboratorio de Salud Pública localizado en Cuernavaca, Morelos para serotipificación y sensibilidad.

Para una explicación objetiva, de nuestros resultados, se utilizaron los datos obtenidos de cepas de neumococo aisladas en nuestra institución en el periodo comprendido de 2005 al 2008.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis descriptivo para las frecuencias en porcentajes; para variables categóricas, se empleo un análisis bivariado mediante chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, con una significancia estadística de $p < 0.05$.

En el análisis multivariado tomando como variable dependiente enfermedad invasora por neumococo, fue procesado mediante un modelo de regresión logística binaria, considerando una significancia estadística un valor de $p < 0.05$ e intervalos de confianza de 95% y la determinación de riesgo relativo (RR), lo anterior con el programa de computación SPSS 18.

RESULTADOS

134 niños fueron incluidos con sospecha de enfermedad invasora por neumococo, en el 11,3% se aisló alguno serotipo de neumococo (Fig. 1). Una vez realizado el análisis estadístico se observó un promedio de edad de 18 meses \pm 10 meses; 57.5 % fueron de sexo masculino (Fig. 2), 73% por debajo de 24 meses de edad (Fig. 3).

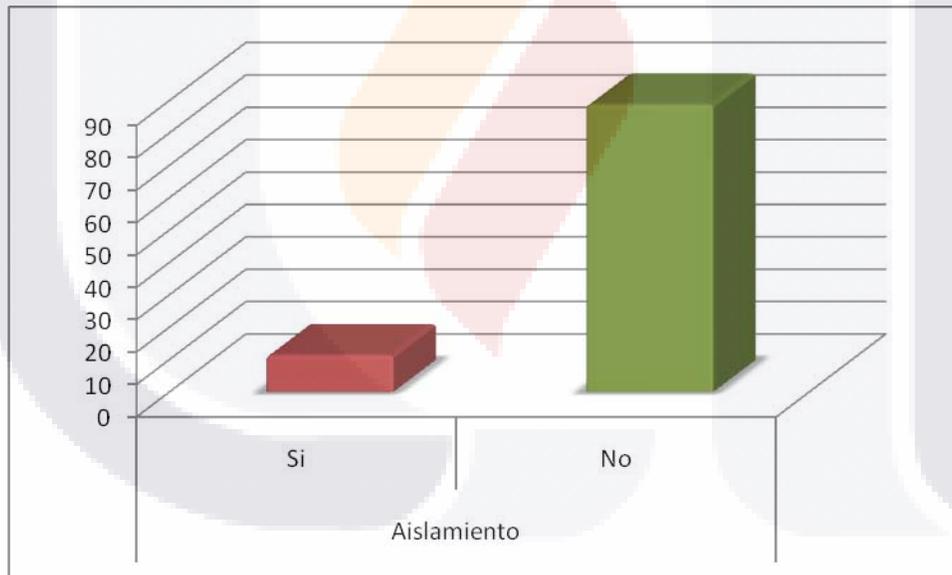


Figura 1. Aislamiento de neumococo.

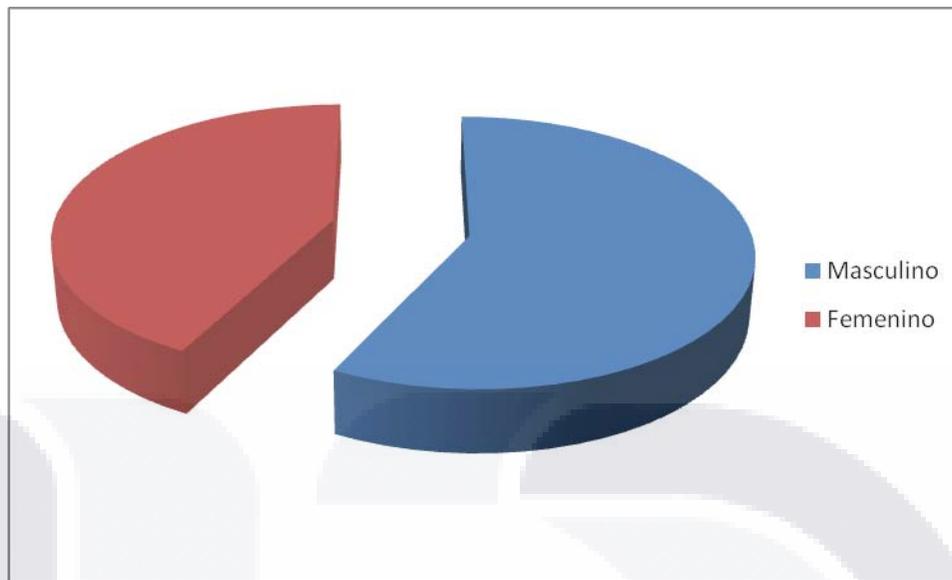


Figura 2. Distribución por sexo.

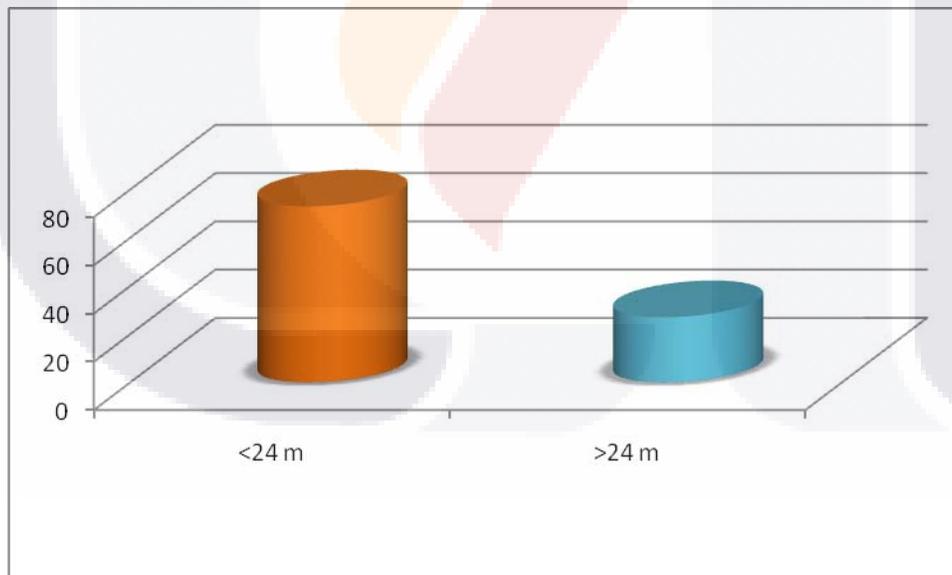


Figura 3. Distribución por edad.

En uno de 6 pacientes se aisló neumococo, después de haber recibido antibiótico, mientras que en los pacientes en los que se inicia antibiótico hasta después de la toma del hemocultivo se observó que fueron 14 de 128.

HEMOCULTIVO	PACIENTE	AISLAMIENTO
PREVIO ATB	128	14
POSTERIOR ATB	6	1

De un total de 69 pacientes que recibieron la vacuna 7 valente, en 12 de ellos se aisló neumococo (8.2%), en comparación a un total de 64 que no la recibieron, y sólo en 3 pacientes se aisló neumococo (4.6%) $p < 0.019$ (Tabla 1)

VACUNA 7 VALENTE * AISLAMIENTO

		AISLAMIENTO		Total
		NO	SI	
VACUNA 7 VALENTE	NO	61	3	64
	SI	57	12	69
Total		118	15	133

<p>$p < 0.019$</p> <p>OR 4,2</p>
--

Tabla 1.

Tratando de entender y dar una explicación a lo anterior, se conjuntaron los serotipos de los pacientes de un estudio retrospectivo realizado en nuestro hospital más los serotipos aislados en este estudio prospectivo y se obtiene lo siguiente (Tabla 2):

SEROTIPO POR GRUPOS * INCLUYE 7 VALENTE

		INCLUYE 7 VALENTE			Total
		NO	SI	NT	
SEROTIPO POR GRUPOS	23F	0	8	0	8
	19A	8	0	0	8
	14	0	4	0	4
	3	4	0	0	4
	6B	0	4	0	4
	NT	0	0	4	4
	6A	4	0	0	4
	29,35B	3	0	0	3
	19F	0	3	0	3
	OTROS	11	1	0	12
	Total	30	20	4	54

Tabla 2.

De un total de 54 pacientes, en más del 50%, presentaron serotipos de neumococo que no estaban incluidos en la vacuna 7 valente (Fig. 4)

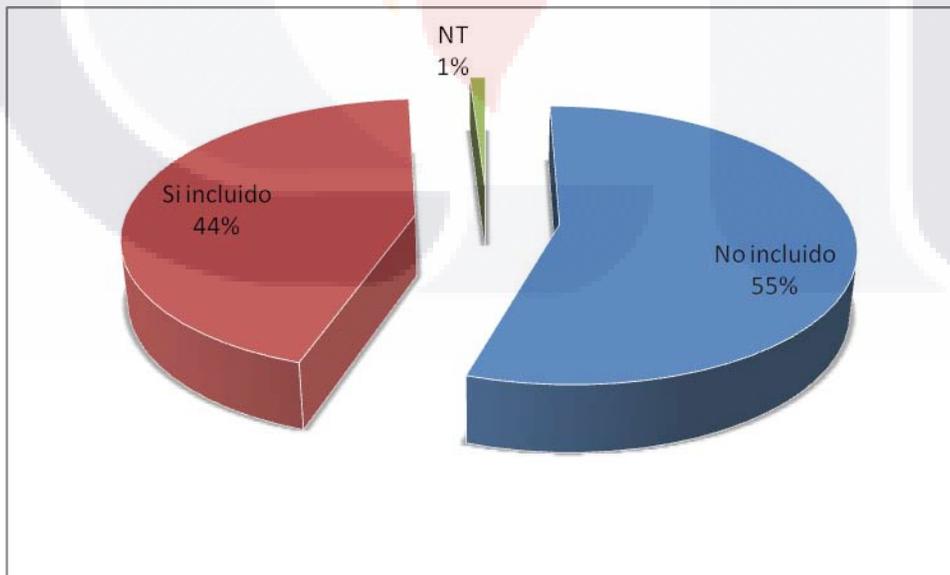


Figura 4. Serotipos de neumococo aislado

Se encontró una mayor prevalencia en los meses de invierno y principios de primavera (Fig. 5)

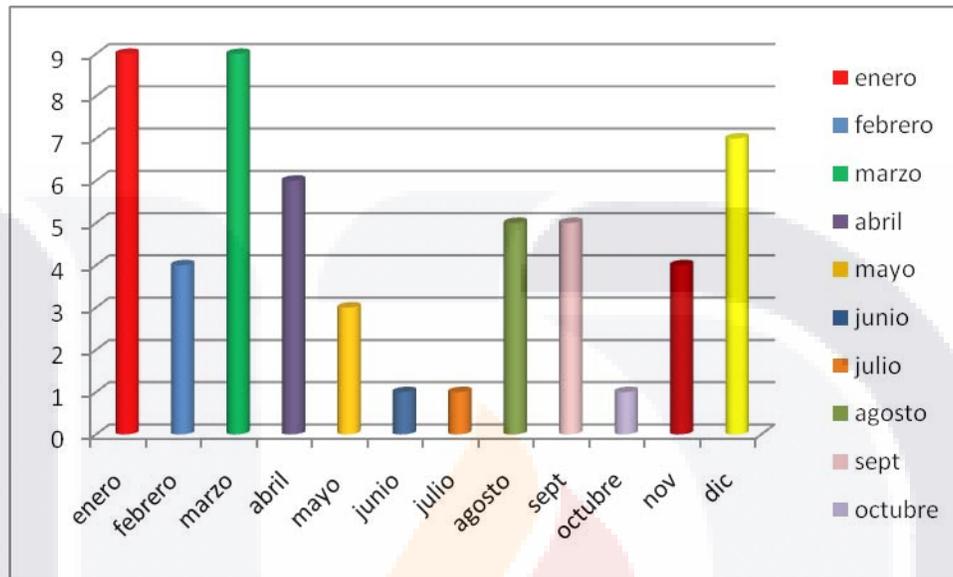


Figura. 5 Predominio de aislamientos durante el año

De un total de 15 pacientes en los que se aisló neumococo, solo 5 de ellos eran sensibles a penicilina (Fig. 6)

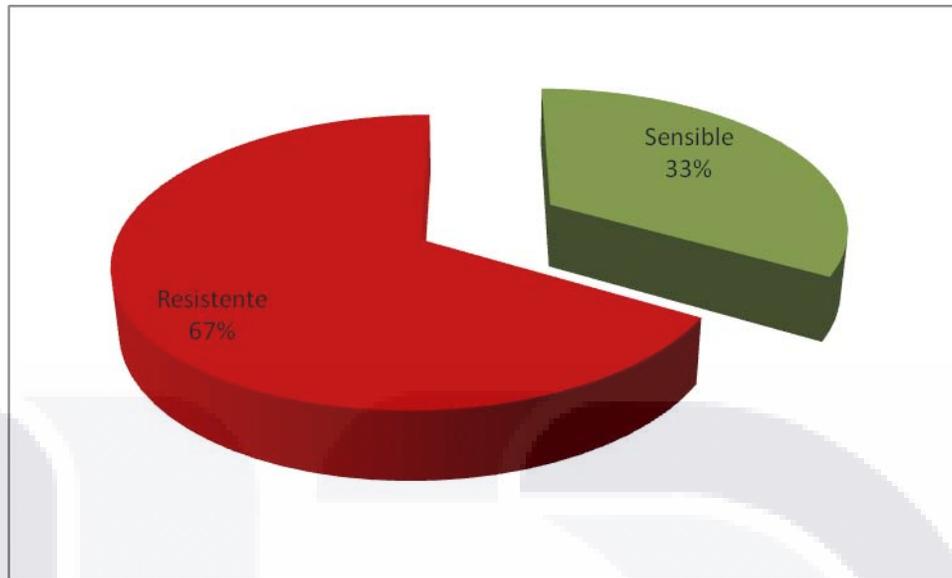


Figura 6. Resistencia a Penicilina

El análisis de la resistencia a penicilina en las cepas aisladas en el periodo comprendido de 2005 al 2008 se reporta sensibilidad de hasta un 69% y resistencia de 31% (Fig. 7)

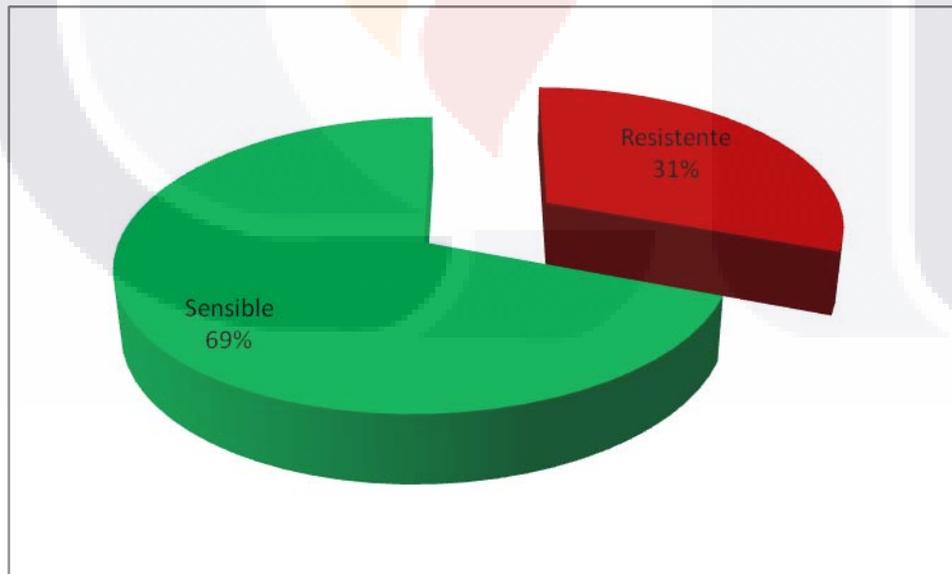


Figura 7. Resistencia a penicilina 2005-2008.

ANÁLISIS MULTIVARIADO

VARIABLE	SIGNIFICANCIA p<0.05	RR	IC (95%)
FEMENINO	0.942	0.950	0.234 – 3.845
VACUNA 7v	0.022	8.615	1.359 – 54.596
DESNUTRICION	0.726	1.614	0.111 - 23.438
EDAD MATERNA	0.550	6.897	0.12 – 3888.132
ESCOLARIDAD MAT	0.267	3.710	0.366 – 37.634
CASADA	0.799	0.814	0.166 – 3.986
ESCOLARIDAD PAT	0.713	0.548	0.022 – 13.633
HACINAMIENTO	0.498	0.575	0.116 – 2.850
NO CONVIVENCIA	0.005	0.007	0.00 – 0.230
INGRESO <750	0.023	6.597	1.302 – 33.421
SENO MAT	0.379	2.100	0.402 – 10.980
<24 MESES EDAD	0.741	0.748	0.134 – 4.192

DISCUSIÓN

Se menciona en la literatura que el aislamiento de neumococo en sangre en niños con neumonía ocasionada por esta bacteria es aproximadamente del 20%, en este estudio se logró aislar dicho en el 11.3% del total de la muestra.

De los serotipos identificados (15) predominó el 19A en el 40% de los casos seguido del 6A en el 13.3%. Es de llamar la atención que en el análisis multivariado los niños que estaban vacunados con heptavalente tuvieron un riesgo mayor de desarrollar infección invasora por estos serotipos a diferencia de los no vacunados. Esto puede ser debido al fenómeno considerado como reemplazo y la posible explicación es que al ejercerse una presión inmunológica sobre los serotipos incluidos en la vacuna, eliminándolos otros serotipos con capacidad para colonizar empezaron a ocupar estos espacios convirtiéndose así en agentes importantes de enfermedad invasora. De estos serotipos de reemplazo precisamente el 19A es el más destacado. Es importante mencionar que este fenómeno de reemplazo si bien es importante no ha llevado al incremento de la enfermedad invasora a los niveles descritos en la era anterior a la introducción de la vacuna.

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad invasora por neumococo resultaron ser significativos el nivel socioeconómico sobretodo en familias con ingreso menor de 750 pesos quincenales.

Durante varias décadas, la penicilina fue el antibiótico de elección para el tratamiento de infecciones localizadas e invasoras por neumococo. En los últimos años, la frecuencia de neumococos resistentes a la penicilina se ha incrementado de manera dramática, arriba del 40% para los aislamientos con importancia clínica en diferentes partes del mundo, en nuestro estudio se

supera este porcentaje encontrando el 67% de las cepas aisladas resistentes a penicilina.



CONCLUSIÓN

El serotipo 19A seguido del 6A son los más prevalentes en esta población estudiada.

La vacuna heptavalente protege al 82% de los niños contra enfermedad invasora por neumococo.

Los casos de enfermedad invasora por serotipos no contenidos en la vacuna heptavalente se observaron con mayor frecuencia en los niños vacunados con ésta.

La vigilancia epidemiológica sobre infecciones invasoras por neumococo es esencial para el desarrollo de políticas de salud y para la implementación de intervenciones sanitarias como la vacunación con nuevas vacunas que contengan los serotipos que se están aislando con mayor frecuencia en la República Mexicana.

ANEXOS



V. III. ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

Iniciales

Folio

Aparato o sistema	Antecedentes patológicos	Fecha de inicio ej.25/Jun/2008	Fecha de término *Si el padecimiento no ha terminado, especificar que aún CONTINÚA
1. Órganos de los sentidos (ojos, oídos, boca, piel)			
2. Cardiovascular			
3. Respiratorio			
4. Gastrointestinal			
5. Neurológico			
6. Músculo-esquelético			
7. Endocrinológico			
8. Linfematopoyético (incluye inmunodeficiencias y alergias)			
9. Otros			

V. IV. HISTORIAL DE VACUNACIÓN

Iniciales

Folio

VACUNA	DOSIS	FECHA DE APLICACIÓN (día/mes/año, ej. 25/Jun/2008)
1. BCG	Al nacer	___/___/___
	1ra	___/___/___
2. ANTIHEPATITIS B	2da	___/___/___
	3ra	___/___/___
	4ta	___/___/___
3. PENTAVALENTE	1ra	___/___/___
	2da	___/___/___
	3ra	___/___/___
	4ta	___/___/___
	5ta	___/___/___
4. ROTAVIRUS	1ra	___/___/___
	2da	___/___/___
	3ra	___/___/___
5. NEUMOCOCO (VCN7)	1ra	___/___/___
	2da	___/___/___
	3ra	___/___/___
	4ta	___/___/___
6. ANTIINFLUENZA	1ra	___/___/___
	2da	___/___/___
	3ra	___/___/___
7. TRIPLE VIRAL	1ra	___/___/___
8. SABIN	1ra	___/___/___
	2da	___/___/___
	3ra	___/___/___
	4ta	___/___/___
	5ta	___/___/___
9. OTRAS VACUNAS:		___/___/___
10. OTRAS VACUNAS:		___/___/___
11. OTRAS VACUNAS:		___/___/___
12. OTRAS VACUNAS:		___/___/___

NOTA: CORROBORAR CON CARTILLA NACIONAL DE VACUNACIÓN Y OBTENER UNA COPIA, EN LA CUAL DEBERÁ ANOTAR EL FOLIO E INICIALES ASIGNADOS Y ANEXAR AL CUADERNILLO.

V. VII. REGISTRO DE RECOLECCIÓN DE MUESTRAS

MUESTRAS DE SANGRE PARA HEMOCULTIVOS					
	FECHA DE TOMA Ej. 25/Jun/ 2008 Y HORA Ej.18:00	SITIO ANATÓMICO DE LA TOMA	CANTIDAD RECOLECTADA	¿SE TOMÓ PREVIO A LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN EL HOSPITAL? NO / SI	MICROORGANISMOS AISLADOS Y OTRAS OBSERVACIONES
1ER HEMOCULTIVO					
2DO HEMOCULTIVO					

MUESTRAS PARA CULTIVO DE OTROS SITIOS ANATÓMICOS					
	FECHA DE TOMA Ej. 25/Jun/ 2008 Y HORA Ej.18:00	SITIO ANATÓMICO DE LA TOMA	CANTIDAD RECOLECTADA	¿SE TOMÓ PREVIO A LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN EL HOSPITAL? NO / SI	MICROORGANISMOS AISLADOS Y OTRAS OBSERVACIONES
PLEURAL					
SINOVIAL					
LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO					
MATERIAL DE OSTEOCENTESIS					
UROCULTIVO					
CULTIVO DE HECES					
TINCIÓN DE GRAM					
AGLUTINACIÓN EN LÁTEX					
ANTÍGENO URINARIO					

Iniciales _____ Folio _____

VI. CUESTIONARIO

FECHA DE LA ENTREVISTA: ____/____/____ (ej.25/Jun/2008)

INSTRUCCIONES: FAVOR DE TACHAR LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE O ANOTAR EN LA LINEA LOS DATOS PROPORCIONADOS POR LA PERSONA ENTREVISTADA DE ACUERDO A LO QUE SE PIDE:

SECCIÓN I FICHA DE IDENTIFICACIÓN

1.1) NOMBRE DEL NIÑO (A) _____

NOMBRE (S)	APELLIDO PATERNO	APELLIDO MATERNO
------------	------------------	------------------

1.2) FECHA DE NACIMIENTO: ____/____/____ (ej.25/Jun/2008)

1.3) EDAD: _____ años _____ meses _____ días

1.4) SEXO 1. Femenino _____ 2. Masculino _____

1.5) DOMICILIO _____

CALLE	No Ext. No. Int	COLONIA
LOCALIDAD	CÓDIGO POSTAL	

1.6) MUNICIPIO: _____ 1.7) ENTIDAD FEDERATIVA: _____

1.8) TELÉFONO: LADA _____ NÚMERO _____

1.9) No. CELULAR: _____

1.10) DERECHO A SERVICIOS MÉDICOS DE SEGURIDAD SOCIAL

1. No _____ 2. Si _____

a) IMSS _____	b) ISSSTE _____	
c) PEMEX _____	d) SEDENA _____	
e) MARINA _____	f) OTRO _____	Especifique: _____

SECCIÓN II DATOS DE LA MADRE, PADRE O TUTOR

2.1) NOMBRE DE LA MADRE: _____

NOMBRE (S)	APELLIDO PATERNO	APELLIDO MATERNO
------------	------------------	------------------

2.2) EDAD DE LA MADRE _____ años

2.3) ESCOLARIDAD DE LA MADRE

1. Analfabeta _____	a) Completa _____	b) Incompleta _____
2. Primaria _____	a) Completa _____	b) Incompleta _____
3. Secundaria _____	a) Completa _____	b) Incompleta _____
4. Preparatoria _____	a) Completa _____	b) Incompleta _____
5. Técnico _____	a) Completo _____	b) Incompleto _____
6. Profesional _____	a) Completo _____	b) Incompleto _____
7. Postgrado _____	a) Completo _____	b) Incompleto _____
88. Otra _____	Especifique: _____	
99. No sabe _____		

	Iniciales	Folio
2.4) OCUPACIÓN DE LA MADRE		
1. Hogar _____		
2. Campesina _____		
3. Estudiante _____		
4. Empleada _____		
5. Comerciante _____		
6. Trabaja por su cuenta _____		
88. Otro _____	Especifique: _____	
99. No sabe _____		
2.5) ESTADO CIVIL DE LA MADRE		
1. Casada _____		
2. Divorciada _____		
3. Viuda _____		
4. Unión Libre _____		
5. Soltera _____		
6. Separada _____		
99. No sabe _____		
2.6) CONSUMO DE TABACO POR PARTE DE LA MADRE		
1. No _____	2. Si _____	
2.7) NOMBRE DEL PADRE:		
NOMBRE (S)	APELLIDO PATERNO	APELLIDO MATERNO
2.8) EDAD DEL PADRE _____ años		
2.9) ESCOLARIDAD DEL PADRE		
1. Analfabeta _____		
2. Primaria a) Completa _____ b) Incompleta _____		
3. Secundaria a) Completa _____ b) Incompleta _____		
4. Preparatoria a) Completa _____ b) Incompleta _____		
5. Técnico a) Completo _____ b) Incompleto _____		
6. Profesional a) Completo _____ b) Incompleto _____		
7. Postgrado a) Completo _____ b) Incompleto _____		
88. Otra _____	Especifique: _____	
99. No sabe _____		
2.10) OCUPACIÓN DEL PADRE		
1. Hogar _____		
2. Campesino _____		
3. Estudiante _____		
4. Empleado _____		
5. Comerciante _____		
6. Trabaja por su cuenta _____		
7. Desempleado _____		
8. Emigró a otro país _____		
88. Otro _____	Especifique: _____	
99. No sabe _____		

Iniciales

Folio

2.11) ESTADO CIVIL DEL PADRE

- 1. Casado _____
- 2. Divorciado _____
- 3. Viudo _____
- 4. Unión Libre _____
- 5. Soltero _____
- 6. Separado _____
- 99. No sabe _____

2.12) CONSUMO DE TABACO POR PARTE DEL PADRE

- 1. No _____
- 2. Si _____

SECCIÓN III DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

3.1) ¿LA CASA DONDE VIVE EL NIÑO(A) INCLUIDO EN EL ESTUDIO ES?

- 1. Propia _____
- 2. Rentada _____
- 3. Prestada _____
- 99. No sabe _____

3.2) ¿CUÁNTAS PERSONAS VIVEN EN LA CASA DEL NIÑO(A) INCLUIDO EN EL ESTUDIO? _____ personas

3.3) ¿CUÁNTOS NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD HABITAN EN LA MISMA VIVIENDA DEL NIÑO(A) INCLUIDO EN EL ESTUDIO? _____ niños

3.4) ¿CUÁNTOS CUARTOS TIENE LA VIVIENDA DEL NIÑO(A) INCLUIDO EN EL ESTUDIO, SIN CONTAR BAÑOS, PASILLOS O COCINA? _____ cuartos

3.5) ¿CUÁNTOS CUARTOS USAN PARA DORMIR EN LA VIVIENDA DEL NIÑO(A) INCLUIDO EN EL ESTUDIO? _____ cuartos

3.6) ¿DE QUÉ MATERIAL ES LA MAYOR PARTE DEL PISO DE LA VIVIENDA DEL NIÑO(A) INCLUIDO EN EL ESTUDIO?

- 1. Tierra _____
- 2. Cemento o Firme _____
- 3. Mosaico, madera u otro recubrimiento _____
- 88. Otro _____ Especifique _____
- 99. No sabe _____

3.7) ¿DE QUÉ MATERIAL SON LA MAYOR PARTE DE LAS PAREDES DE LA VIVIENDA DEL NIÑO(A) INCLUIDO EN EL ESTUDIO?

- 1. Cartón _____
- 2. Madera _____
- 3. Lámina de metal, asbesto, fibra de vidrio, plástico o mica _____
- 4. Adobe _____
- 5. Ladrillo, block o tabique _____
- 88. Otro _____ Especifique: _____
- 99. No sabe _____

	Iniciales	Folio
3.8) ¿DE QUE MATERIAL ES LA MAYOR PARTE DEL TECHO DE LA VIVIENDA DEL NIÑO(A) INCLUIDO EN EL ESTUDIO?		
1. Lámina de Cartón _____		
2. Madera _____		
3. Lámina de metal, asbesto, fibra de vidrio, plástico o mica _____		
4. Teja _____		
5. Concreto _____		
88. Otro _____		
99. No sabe _____		
	Especifique: _____	
3.9) LA VIVIENDA DEL NIÑO(A) INCLUIDO EN EL ESTUDIO DISPONE DE AGUA		
1. Dentro de la vivienda _____		
2. Fuera de la vivienda, pero dentro del edificio vecindad o terreno _____		
3. De una llave pública _____		
4. Pozo _____		
5. Pípa o depósito _____		
6. No dispone _____		
88. Otro _____		
99. No sabe _____		
	Especifique: _____	
3.10) LA VIVIENDA DEL NIÑO(A) INCLUIDO EN EL ESTUDIO DISPONE DE DRENAJE		
1. Conectado al drenaje de la calle _____		
2. Conectado a una fosa séptica _____		
3. Conectado al suelo, río, lago _____		
4. No tiene drenaje _____		
99. No sabe _____		
EN LA VIVIENDA DEL NIÑO(A) INCLUIDO EN EL ESTUDIO TIENEN:		
3.11) AUTOMÓVIL	1. No _____	2. Si _____ ¿Cuántos? _____
3.12) TELEVISIÓN	1. No _____	2. Si _____ ¿Cuántas? _____
3.13) COMPUTADORA	1. No _____	2. Si _____ ¿Cuántas? _____
3.14) LAVADORA	1. No _____	2. Si _____ ¿Cuántas? _____
3.15) HORNO DE MICROONDAS	1. No _____	2. Si _____ ¿Cuántos? _____
3.16) REFRIGERADOR	1. No _____	2. Si _____ ¿Cuántos? _____
3.17) PARA COCINAR ¿QUE MEDIO DE COMBUSTIÓN UTILIZAN EN LA VIVIENDA DEL NIÑO(A) INCLUIDO EN EL ESTUDIO?		
1. Gas _____		
2. Leña _____		
88. Otro _____		
99. No sabe _____		
	Especifique: _____	
3.18) ¿CUÁNTAS PERSONAS APORTAN DINERO PARA EL GASTO FAMILIAR EN LA VIVIENDA DEL NIÑO(A) INCLUIDO EN EL ESTUDIO?		_____ personas
3.19) ¿CUÁNTO ES EL INGRESO ECONÓMICO TOTAL DE LA FAMILIA DEL NIÑO (A) INCLUIDO EN EL ESTUDIO POR QUINCENA?		
1. Menos de \$ 750.00 _____		
2. De \$ 751.00 a \$ 1,600.00 _____		
3. De \$ 1,601.00 a \$ 2,350.00 _____		
4. De \$ 2,351.00 a \$ 3,200.00 _____		
5. De \$ 3,201.00 o más _____		
99. No sabe _____		

Iniciales

Folio

3.20) ¿SU NIÑO(A) ACUDE A LA GUARDERÍA?

1. No _____

2. Si _____ Si la respuesta es positiva conteste lo siguiente:

3.20.1 ¿CUÁNTOS DÍAS A LA SEMANA ACUDE A LA GUARDERÍA? _____ días

3.20.2 ¿CUÁNTAS HORAS AL DÍA ACUDE A LA GUARDERÍA? _____ horas

3.20.3 ¿DESDE HACE CUANTO TIEMPO LO(A) LLEVA A LA GUARDERÍA? _____

SECCIÓN IV: ANTECEDENTES DE HÁBITOS ALIMENTICIOS

4.1) ¿QUÉ TIPO DE ALIMENTACIÓN TUVO SU NIÑO(A) DURANTE LOS PRIMEROS 6 MESES DE VIDA?

- 1. Seno Materno Exclusivo _____
- 2. Fórmula Exclusiva _____
- 3. Mixto Predominante Seno Materno _____
- 4. Mixto Predominante Fórmula _____
- 99. No sabe _____

4.2) ¿HASTA QUÉ EDAD FUE ALIMENTADO CON SENO MATERNO EL NIÑO(A) DEL ESTUDIO? _____ meses

4.3) ¿A QUÉ EDAD COMENZÓ LA ABLACTACIÓN EL NIÑO(A) DEL ESTUDIO? _____ meses

PODRÍA DECIRME, APROXIMADAMENTE, ¿CON QUÉ PERIODICIDAD CONSUME SU NIÑO(A) LOS SIGUIENTES ALIMENTOS?

Esta pregunta debe ser respondida con una X en una de las casillas para cada pregunta, vistas en horizontal. Por ejemplo si contesta que toma leche materna 3 veces al día, se debe señalar la cuadrícula primera de la primera fila.

GRUPO DE ALIMENTOS	A	B	C	D	E	F	G
	≥ de 3 veces al día	1-2 veces al día	3-6 veces a la semana	1-2 veces a la semana	1-2 veces al mes	0 veces al mes	No sabe
4.4) Leche Materna							
4.5) Fórmula							
4.6) Verduras crudas/cocidas							
4.7) Frutas							
4.8) Leguminosas (lentejas, frijoles, etc)							
4.9) Arroz/Pastas							
4.10) Carne (pollo, cerdo, res)							
4.11) Lácteos (leche, yogurt, queso, etc)							
4.12) Huevo							
4.13) Pescado (atún, sardina, salmón)							
4.14) Embutidos (jamón, salchicha)							
4.15) Golosinas (pastel, dulces, papas fritas)							
4.16) Refrescos o café							

GLOSARIO

Bacteriemia: presencia de bacterias patógenas en la sangre.

Cultivo, técnica de: método para obtener el crecimiento de colonias de microorganismos, identificar un organismo patógeno.

Enfermedad invasora por neumococo: se considera aquella que se instala en sangre, meninges, articulaciones, hueso, pulmón.

Factor de riesgo: factor que produce en una persona ó grupo una vulnerabilidad particular a un suceso no deseado, desagradable o morboso.

Inmunización: acción y efecto de inmunizar.oso.

Microorganismo: cualquier organismo diminuto, habitualmente microscópico, capaz de realizar los procesos vitales.

Meningitis: inflamación de las meninges secundaria generalmente a proceso infeccioso.

Neumococo: microorganismo de forma lanceolada, que es el agente patógeno más frecuente de neumonías.

Sepsis: (septicemia) afección generalizada producida por la presencia en la sangre de microorganismos patógenos o de sus toxinas.

Vacuna heptavalente: biológico que contiene 7 serotipos de neumococo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prevention of pneumococcal disease: recomendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 1997;46:1-24
2. Oosterhuis-Kafeja F, Beutels P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998-2006). Vaccine, 2007;25:2194-212.
3. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. NEngJMed, 2001;344:403-9.
4. Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J, 2001;20:1105-7.
5. Levine OS, O'Brien KL, Knoll M. Pneumococcal vaccination in developing countries. Lancet, 2006;367:1879-81.
6. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz V, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both Streptococcus pneumoniae and non-typable Haemophilus influenzae: a randomised double-blind efficacy study. Lancet 2006; 367 (9512): 740-8.
7. Medicine 2006; 9: 3266-3273
8. Whitney CG, Farley M, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 2003; 348 (18): 1737-46.
9. Rennels M, Edwards K, Keyserling H, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine

- conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatrics* 1998; 101: 604-11.
10. Nurkka A, Ahman H, Korkeila M, Jääntti V, Käyhty H, Eskola J. Serum and salivary anti-capsular antibodies in infants and children immunized with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 25-33
 11. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1999; 180: 1171-6.
 12. Käyhty H, Ahman H. Bridging phase 2 and phase 3 pneumococcal immunologic data for future combination vaccines. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl 4): S292-8.
 13. Käyhty H, Ahman H, Riksson K, Sorberg M, Nilsson L. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J*, 2005; 24 (2): 108-14.
 14. Preventing Pneumococcal Disease Among Infants and Young Children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, October 6, 2000/ Vol. 49/ No. RR-9.
 15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to readers: Updated recommendations on the use of pneumococcal conjugate vaccine: suspension of recommendation for third and fourth dose. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2004 Mar 5; 53 (8): 177-8. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5308a5.htm>
 16. Kim NH, Lee J, Lee SJ, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine

(diphtheria CRM197 protein conjugate; prevenarTM) in Korean infants: differences that are found in Asian children. *Vaccine*, 2007; 25: 7858-65.

17. Grupo de Trabajo de SIREVA II. Informe Regional de SIREVA II: Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2000-2005: datos por país y por grupo de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasivos, 2000-2005. (Serie Documentos técnicos. Tecnologías esenciales de salud. THS/EV-2007/002). Washington: OPS; 2007. Fecha de consulta: 10 de septiembre de 2010. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1077&Itemid=1273&limit=1&limitstart=2&lang=es.
18. Grupo de Trabajo de SIREVA II. Informe Regional de SIREVA II: Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2006: datos por país y por grupo de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasivos, 2006. (Serie Documentos técnicos. Tecnologías esenciales de salud. THS/EV-2008/001). Washington: OPS; 2008. Fecha de consulta: 10 de septiembre de 2010. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1077&Itemid=1273&limit=1&limitstart=2&lang=es.
19. Grupo de Trabajo de SIREVA II. Informe Regional de SIREVA II: Organización Panamericana de la Salud. Informe 25 Regional de SIREVA II, 2007: datos por país y por grupo de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasivos, 2007. (Serie Documentos técnicos. Tecnologías esenciales de salud.

THS/EV-2008/003). Washington: OPS; 2008 Fecha de consulta: 10 de septiembre de 2010. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1077&Itemid=1273&limit=1&limitstart=2&lang=es.

20. Grupo de Trabajo de SIREVA II. Informe Regional de SIREVA II: Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2008: datos por país y por grupo de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasivos, 2008. (Serie Documentos técnicos. Tecnologías esenciales de salud. THS/EV-2008/003). Washington: OPS; 2009. Fecha de consulta: 10 de septiembre de 2010. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1077&Itemid=1273&limit=1&limitstart=2&lang=es.
21. Park IH, Pritchard DG, Cartee R, Brandao A, Brandileone MC, Nahm MH. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microbiol. 2007;45:1225-33.
22. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for child-hood immunization: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2007;12:93-104. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2007/wer8212.pdf>.
23. Progress in Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine Worldwide, 2000-2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008;57:148-51.
24. Dinleyici EC, Yargic ZA. Pneumococcal conjugated vaccine: PHiD-CV. Expert Rev Anti Infect Ther. 2009;7:1063-74.

25. Dinleyici EC, Yargic ZA. Current knowledge regarding the investigational 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2009;8:977-86.
26. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:258-61.
27. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, Farley MM, Jorgensen JH, Lexau CA, Petit S, Reingold A, Schaffner W, Thomas A, Whitney CG, Harrison LH. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2009;360:244-56.
28. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Reingold A, Thomas A, Schaffner W, Craig AS, Smith PJ, Beall BW, Whitney CG, Moore MR, Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201:32-41.
29. Gabastou JM, Agudelo CI, Brandileone MC, Castañeda E, de Lemos AP, Di Fabio JL. Caracterización de aislamientos invasivos de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis* en América Latina y el Caribe: SIREVA II, 2000-2005. *Rev Panam Salud Pública*. 2008;24:1-15.
30. Jacobs MR, Good CE, Bajaksouzian S, Windau AR. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes 19A, 6C, and 22F and serogroup 15 in Cleveland, Ohio, in relation to introduction of the protein-conjugated pneumococcal vaccine. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1388-95.

31. Moore MR, Gertz RE Jr, Woodbury RL, Barkocy-Gallagher GA, Schaffner W, Lexau C, Gershman K, Reingold A, Farley M, Harrison LH, Hadler JL, Bennett NM, Thomas AR, McGee L, Pilishvili T, Brueggemann AB, Whitney CG, Jorgensen JH, Beall B. Population snapshot of emergent *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in the United States, 2005. *J Infect Dis.* 2008;197:1016-27.
32. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Stovall SH, Bradley JS, Tan TQ, Hoffman JA, Givner LB, Mason EO Jr. Serotype 19^a is the most common serotype causing invasive pneumococcal infections in children. *Pediatrics.* 2010;125:429-36.
33. Reinert R, Jacobs MR, Kaplan SL. Pneumococcal disease caused by serotype 19A: review of the literature and implications for future vaccine development. *Vaccine.* 2010;28:4249-59.
34. Techasaensiri C, Messina AF, Katz K, Ahmad N, Huang R, McCracken GH Jr. 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;29:294-300.
35. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, Farley MM, Jorgensen JH, Lexau CA, Petit S, Reingold A, Schaffner W, Thomas A, Whitney CG, Harrison LH. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2009;360:244-56.
36. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Reingold A, Thomas A, Schaffner W, Craig AS, Smith PJ, Beall BW, Whitney CG, Moore MR, Active

Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2010;201:32-41.

