

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADOS
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA

**“IMPACTO DE LA VACUNA HEPTAVALENTE CONJUGADA
DE *S. pneumoniae* SOBRE LA FRECUENCIA DE NEUMONIA
BRONCONEUMONIA, EN NIÑOS CON CARDIOPATIAS CONGÉNITAS,
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE CMN SXXI “**

TESIS

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

PRESENTA

**DRA LILIA ESPINOZA GARCÍA
RESIDENTE DE PEDIATRIA MÉDICA**

TUTOR:

DR. FORTINO SOLORZANO SANTOS

MEXICO, DF

JUNIO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Héctor Jaime González Cabello
Presidente
Profesor Titular de Pediatría
UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. Carolina Sepúlveda Vildosola
Secretario
División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. Graciela Castañeda Muciño
Vocal
Médico Pediatra Jefe del Servicio de Lactante
UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Mario Enrique Rendón Macías
Vocal
Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de
Pediatría
UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Guillermo Vázquez Rosales
Vocal
Jefe del Servicio de Infectología Pediátrica
UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

NUMERO DE AUTORIZACIÓN Y APROBACION DEL PROTOCOLO POR EL
COMITÉ DE ETICA: R-2010-3603-20

INDICE GENERAL

	PAGINA
1. RESUMEN.....	3
2. ANTECEDENTES.....	7
3. JUSTIFICACION.....	11
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
5. HIPOTESIS.....	12
6. OBJETIVOS.....	12
7. MATERIAL Y METODOS.....	13
8.1 PACIENTES Y METODOS.....	13
9. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO	13
10. UNIVERSO.....	13
11. POBLACIÓN DE ESTUDIO	13
12. CRITERIOS DE SELECCIÓN	14
12.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	14
12.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	14
13. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	15
14. ANÁLISIS ESTADISTICO.....	16
16. RESULTADOS.....	17
17. DISCUSIÓN.....	20
18. CONCLUSIONES.....	22
19. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	23
20. ANEXOS.....	26

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar si hay una disminución en los casos de neumonía o bronconeumonía y el número de hospitalizaciones secundarias a estos eventos en los niños con cardiopatía congénita que recibieron la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (PCV7) en comparación con los que no recibieron la vacuna.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo en una cohorte de niños con cardiopatía congénita. Se incluyeron 219 pacientes: 153 pacientes con esquema completo (94 pacientes con la pauta de 2 dosis, 41 pacientes con 3 dosis y 18 pacientes con 4 dosis) y 66 pacientes con esquema incompleto (6 pacientes sin esquema recibido, 60 pacientes con la aplicación de un dosis). El análisis estadístico se realizó con frecuencia simple y porcentaje. Chi cuadrada fue utilizado para contrastar las diferencias, considerándose significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS: En un periodo de seguimiento de un año posterior a la administración de la última dosis de la vacuna heptavalente contra neumococo. En el grupo de pacientes no vacunados hubo un total de 28 eventos (42%), siendo menor el número en los de 2 (17%), 3 (7%) y 4 (16%) dosis, al considerar al grupo de no vacunados contra los vacunados hay una disminución del 28% de eventos de neumonía o bronconeumonía. Todos los pacientes ameritaron hospitalización y recibieron en el 100% de los casos tratamiento antimicrobiano. Hay diferencia estadísticamente significativa entre vacunados y no vacunados.

CONCLUSIONES: Este estudio confirma una adecuada reducción del riesgo de neumonía en los niños vacunados con vacuna contra *S. pneumoniae* y que dos dosis o mas pueden considerarse eficaces en la prevención del riesgo.

ABSTRACT

OBJECTIVES: To determine pneumonia or bronchopneumonia events reduction and decrease of frequency and hospitalization days in these cases among children with congenital heart disease who received the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) compared with those no vaccinated children.

PATIENTS AND METHODS: A retrospective study in a cohort of children with congenital heart diseases was made. A follow-up of a year later to the last dose of PCV7 administration was analyzed. 219 patients were included: 153 vaccinated patients (94 patients with 2 doses, 41 patients with 3 doses and 18 patients with 4 doses) and 66 patients with an incomplete vaccination scheme (6 patients with 0 doses and 60 patients with one dose).

The statistical analysis is presented with simple frequencies and percentages. To contrast differences, Chi square was used, a **p** value <0.05 was significant.

RESULTS: In not vaccinated patients there was a total of 28 events (42 %), a low frequency was seen in those that received (17 %), 3 (7 %) and 4 (16 %) doses. There was a decrease of 28 % pneumonia or bronchopneumonia events in those vaccinated vs. non vaccinated.

All patients require hospitalization and antimicrobial treatment. There was a statistically significant difference between vaccinated and unvaccinated children.

CONCLUSIONS: This study show a risk reduction of pneumonia in children vaccinated with PCV7 vaccine. Two or more doses may be considered effective in preventing risk.

ANTECEDENTES

Las infecciones de vías respiratorias continúan siendo una de las 10 primeras causas de morbilidad y mortalidad en los menores de cinco años de edad. En las infecciones de origen comunitario los principales agentes etiológicos son virus y bacterias. Dentro de las bacterias, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catharralis* son las que se aíslan con mayor frecuencia.⁽¹⁾

El *Streptococcus pneumoniae* habita la faringe y nasofaringe de sujetos sanos. La frecuencia de portadores es variable. La colonización inicia en la etapa de lactancia y la proporción de portadores disminuye en forma inversamente proporcional a la edad; se encuentra de 38 a 45% en menores de cinco años, de 29 a 39% en niños de 5 a 9 años y de 9 a 25% en niños de 9 a 14 años.⁽¹⁾ El *Streptococcus pneumoniae* puede irrumpir en las mucosas adyacentes y producir enfermedades no invasoras o pasar desde la nasofaringe a la sangre y dar lugar a enfermedades denominadas invasoras. En niños menores de cinco años y especialmente en los menores de 2 años de edad el *S. pneumoniae* es uno de los principales patógenos bacterianos responsables de una amplia gamma de enfermedades invasoras (neumonía, otitis media aguda, bacteremia y meningitis) y otras infecciones del tracto respiratorio.⁽²⁾ En hospederos inmunocomprometidos o con enfermedades subyacentes crónicas (ej. niños con asplenia funcional o quirúrgica, SIDA, otros inmunocompromisos severos, diabéticos, nefrópatas, enfermedades cardíacas o respiratorias crónicas) existe un riesgo mayor de infecciones invasoras por *S. pneumoniae*.⁽³⁾

Existen 90 serotipos conocidos de *S.pneumoniae* que han sido clasificados con base a sus polisacáridos capsulares superficiales, que además pueden conferirle la patogenicidad debido a su propiedad antifagocítica⁽⁴⁾. La alta morbimortalidad y el aumento de cepas multirresistentes, hizo necesario el que se elaboraran vacunas eficaces contra los serotipos más comunes causantes de enfermedades invasoras⁽⁵⁾. Así, a partir del año 2000 en Estados Unidos de Norteamérica (EUA)

se introdujo a la práctica clínica una vacuna conjugada que incluyó 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), que representaban aproximadamente el 80% de los serotipos aislados en procesos invasores en EUA. y en Europa, a la vez que representan cerca de 80% de los serotipos con resistencia a antimicrobianos.⁽⁶⁾ En México los serotipos predominantes en enfermedad invasora son el 23F,6A,6B,14,19F y 19A ⁽⁷⁾ y como colonizadores de faringe 23F,35, 19F,11A, y 15A; 46% de los serotipos aislados en portadores en nasofaringe no están incluidos en la vacuna heptavalente. ⁽¹⁾

La vacuna heptavalente está conjugada con una proteína de la toxina diftérica mutante CRM 197 (atóxica), antes utilizada en la elaboración de una de las vacunas anti *Haemophilus influenzae* b, que produce una respuesta celular T-dependiente con una buena eficacia en niños menores de 2 años de edad. ⁽⁸⁾

En EUA la Academia Americana de Pediatría (AAP) y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) han recomendado la administración rutinaria de la vacuna conjugada heptavalente neumocócica.

ESTUDIOS SOBRE EFICACIA Y SEGURIDAD

Existen estudios que analizan la cobertura de la vacuna y su posible impacto en enfermedad invasora. En uno de los estudios realizado en Escocia se observó una cobertura estimada del 76.5% en niños menores de 5 años y del 88.9% en el grupo de < 1 año de edad. El impacto potencial de la vacuna para niños mayores de 2 meses de edad, fue estimado en 67.3%.⁽⁹⁾

A través del Kaiser Permanent Vaccine Study Center, en California EUA, se evaluó la inmunogenicidad, seguridad y eficacia clínica; se observó que la respuesta inmune de los lactantes a los 7 serotipos fue satisfactoria en 2 ensayos alcanzando después de 3 dosis (2,4 y 6 meses de edad) concentraciones séricas de anticuerpos contra el polisacárido capsular superiores a 0.1 µg/ml, una cuarta dosis administrada a los 12 meses de edad estimuló una respuesta constante y de una magnitud significativa. ⁽¹⁰⁾ La eficacia protectora contra enfermedad invasora causada por los serotipos incluidos en la vacuna fue del 97,4 % (IC95%, 82,7 -

99,9%) y una efectividad de 93,9%. La eficacia en la prevención de neumonía, identificada por la presencia de una imagen radiológica, fue de 33% y de 73% si esa imagen era de más de 2,5 cm de diámetro. ⁽¹⁰⁾

En Noruega se realizó un análisis sobre la efectividad relacionada con el número de dosis, concluyendo que la administración de dos dosis de la vacuna heptavalente contra neumococo provee una alta efectividad de protección contra la enfermedad invasora estimada en un 74%. ⁽¹¹⁾

En un meta-análisis donde se evaluó la eficacia de la vacuna sobre la disminución de la incidencia de enfermedad invasora por dicho germen en niños menores de 2 años, se demostró que la vacuna conjugada heptavalente fue altamente eficaz contra los serotipos incluidos en la vacuna, en la prevención de enfermedad invasora (89%) y un poco menor para el resto de los serotipos no incluidos (63-74%), con una eficacia Otitis Media Aguda (OMA) del 55%. ⁽⁶⁾

La vacuna es altamente segura, no produciendo reacciones adversas más frecuentes ni severas que la vacuna DTP administrada en las mismas edades. ⁽¹²⁾

Los estudios que han evaluado la eficacia de la vacuna heptavalente conjugada de *S. pneumoniae* en pacientes con enfermedades crónicas son escasos, a pesar de que se conoce que hay buena respuesta serológica a la vacuna en estos pacientes. ^(12,13)

En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional SXXI, IMSS, se realizó en el año 2005 un estudio prospectivo en niños menores de 5 años con enfermedades crónicas, para evaluar el impacto de las vacunas contra neumococo e influenza, en la disminución de la infección de vías respiratorias bajas; no se demostró una diferencia significativa en la reducción debido al tamaño muestral, pero se observó una tendencia a disminuir los casos de neumonía en los pacientes que recibieron las vacunas. ⁽¹⁴⁾

La vacunación sistemática en niños sanos es una de las medidas preventivas más eficaces que han contribuido a disminuir, e incluso eliminar, determinadas enfermedades infecciosas. Por el mayor riesgo, los niños con enfermedades concomitantes como tumores, VIH, síndrome nefrótico, cardiopatías congénitas o

neumopatías, se debe de enfatizar la aplicación de la vacuna heptavalente.
(13,14,16)

Considerando que los niños que padecen enfermedades cardiopulmonares crónicas, hepáticas o renales, son más susceptibles a las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* que además pueden complicar gravemente su enfermedad, en el IMSS se decidió incorporar en el año 2007 la vacuna conjugada heptavalente antineumocócica para este grupo de niños. En el Hospital de Pediatría se ha aplicado sistemáticamente en estos grupos de pacientes durante casi cuatro años.

En cuanto al número de dosis, las recomendaciones del productor de la vacuna se requieren 4 dosis y fue inicialmente aceptado por la ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices). Se ha encontrado que con 3 dosis el esquema se considera completo y la diferencia es pequeña con respecto a 4 dosis.⁽¹¹⁾

En el año 2008 la Secretaría de Salud de nuestro país decidió que el esquema nacional de vacunación estuviera conformado por 2 dosis de vacuna, por aspectos económicos y por ampliar la cobertura en la población infantil.

Considerando que la información del impacto de la vacuna en niños con cardiopatías ha sido poco explorado a nivel mundial, se decidió realizar el presente estudio para determinar los resultados obtenidos con los tres esquemas de vacunación que se han utilizado comparando con los niños que no han recibido la vacuna.

JUSTIFICACION

A pesar de que existe un programa de vacunación a nivel nacional contra *S. pneumoniae*, no existe hasta el momento en nuestro medio algún estudio que haya evaluado la eficacia postvacunación tanto en niños sanos, como en niños con enfermedades crónicas. Considerando la frecuencia de niños con cardiopatías congénitas atendidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, y con el antecedente de que los esquemas de vacunación han variado en los últimos 4 años, se consideró conveniente evaluar el impacto de la vacuna conjugada heptavalente contra neumococo en este grupo de pacientes, en la prevención de casos de neumonía o bronconeumonía.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los niños que padecen enfermedades cardiopulmonares crónicas, hepáticas o renales, son más susceptibles a las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* que además pueden complicar gravemente su enfermedad. En el IMSS se decidió incorporar en el año 2007 la vacuna conjugada heptavalente antineumocócica para estos niños considerados de alto riesgo para el desarrollo de enfermedad invasora por *S. pneumoniae*.

En el Hospital de Pediatría se ha aplicado sistemáticamente en estos grupos de pacientes la vacuna conjugada heptavalente contra neumococo, por lo que es importante conocer si:

¿La aplicación de la vacuna heptavalente contra neumococo en niños con enfermedades cardíacas, ha tenido impacto en el número de hospitalizaciones por eventos de neumonía o bronconeumonía posterior a la vacunación?

HIPOTESIS

1. La aplicación de la vacuna heptavalente contra neumococo en niños con enfermedades cardíacas, ha disminuido el número de hospitalizaciones por eventos de neumonía o bronconeumonía en un 40%.
2. Habrá mejor respuesta en los niños menores de un año de edad que hayan recibido esquemas de vacunación con 2 a 4 dosis de vacuna, que en niños que recibieron una o ninguna dosis.
3. A mayor número de dosis habrá mayor porcentaje de protección

OBJETIVOS GENERAL

1. Determinar si existe disminución de casos de neumonía o bronconeumonía y número de hospitalizaciones secundarias a estos eventos en niños con cardiopatía congénita, que recibieron la vacuna heptavalente contra neumococo comparados con aquellos que no recibieron vacuna.
2. Determinar si hay diferencias en la frecuencia de eventos de neumonía o bronconeumonía y número de hospitalizaciones secundarias, comparando los niños que recibieron una o ninguna dosis de vacuna contra aquellos que recibieron 2 o más vacunas.
3. Determinar si existe mayor porcentaje de protección de acuerdo al número de dosis recibidas (2 o mas dosis)

PACIENTES Y METODOS

LUGAR DE ESTUDIO

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI Centro de referencia. Delegación 3- Sur. Recibe paciente de los estados de Morelos, Guerrero, Chiapas, Querétaro y sur del Distrito Federal y por dispensa de trámite algunos pacientes fuera de región.

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO:

Estudio de casos y controles anidados en una cohorte, retrospectivo.

UNIVERSO

Niños menores de 3 años de edad con cardiopatía congénita.

POBLACION DE ESTUDIO

Se incluyeron a niños menores de 3 años con cardiopatía congénita, estableciéndose dos grupos niños: niños no vacunados y con una dosis y niños vacunados con 2 a 4 dosis en los primeros 18 meses de vida y que tengan más de un año de seguimiento a partir de la última dosis de vacuna.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

INCLUSIÓN:

1. Pacientes menores de 3 años con cardiopatía congénita no vacunados con vacuna heptavalente contra *Streptococcus pneumoniae* o en niños menores de 18 meses de edad con una dosis de la vacuna heptavalente.
2. Pacientes menores de 3 años con cardiopatía congénita vacunados durante el primer año de vida con dos a cuatro dosis de vacuna contra neumococo heptavalente
3. Paciente con seguimiento de un año o más a partir de la última dosis de vacuna.
4. Que tenga expediente completo y sean localizables para entrevista

NO INCLUSIÓN

1. No se incluyeron a pacientes neumópatas, nefrópatas, hepatópatas, neurópatas, ni transplantados

EXCLUSIÓN:

1. Pacientes que fallezcan antes de un año de seguimiento por causas no infecciosas.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

1. El estudio se incluyeron pacientes atendidos en el periodo de 1 de enero del 2007 al 31 de julio del 2009.
2. Se identificaron a pacientes menores de 3 años con cardiopatía congénita, formándose dos grupos: 1) niños con 0 o 1 una dosis menores de 18 meses de edad se considerará esquema nulo o incompleto y 2) los niños menores de 18 meses con esquema de 2, 3 y 4 dosis, aquellos mayores de 18 meses con una dosis se consideró esquema completo. En todos los casos se corroboró la aplicación de vacunas con su cartilla nacional de vacunación.
3. Se hizo revisión de expedientes a los que completaron un año o más de seguimiento después de la última dosis de vacuna. Se determinaron el número de hospitalizaciones, días de estancia hospitalaria y desenlace durante un año posterior a la última dosis de vacuna.
4. El diagnóstico de neumonía o bronconeumonía fue considerado de acuerdo a la opinión del médico tratante, estableciéndose diagnóstico clínico y/o radiológico.
5. Se cuantificaron como días de hospitalización los que transcurrieron desde su ingreso hasta el egreso.
6. Se llenó hoja de recolección de datos elaborada ex profeso para el estudio.

Se formaron los grupos de acuerdo al número de dosis recibidas y evaluando el desenlace. Para el análisis de la efectividad de la vacuna se contrastó el grupo de los niños no vacunados o con una dosis contra los niños que recibieron 2, 3 y 4 dosis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se presenta con frecuencias simples y porcentajes. Se utilizó Chi cuadrada para contrastar las diferencias, considerándose significativo un valor de $p < 0.05$. Se determinó el número de pacientes a tratar.

El protocolo fue autorizado por el Comité Local de Investigación.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron 219 pacientes, que reunieron los criterios de inclusión, de los cuales 153 pacientes correspondieron al grupo de esquema completo (94 pacientes con el esquema de 2 dosis, 41 pacientes con 3 dosis y 18 pacientes con 4 dosis) y 66 pacientes en el grupo de esquema incompleto (6 pacientes sin ninguna dosis de vacuna y 60 pacientes con aplicación de una dosis).

Durante el estudio 3 pacientes fallecieron debido a complicaciones de la patología de base, no relacionada con eventos de neumonía o bronconeumonía, que si cumplieron un año de seguimiento.

El tiempo de seguimiento de los pacientes en el estudio fue en promedio de 16 meses.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRAFICAS DE LA POBLACION DE ESTUDIO

La distribución de pacientes por género en el grupo de no vacunados fue de 36/66 mujeres y 30/66 hombres, en el grupo de pacientes vacunados 84/153 mujeres y 69/153 hombres. De acuerdo al número de dosis recibidas 66 niños recibieron una o ninguna dosis, 94 recibieron 2 dosis, 41 recibieron 3 dosis y sólo 18 cuatro dosis. La mediana de edad al momento de haber recibido la primera dosis de vacuna fue en los pacientes no vacunados de 5 meses; en el grupo de vacunados en los que recibieron 2 dosis fue 2 meses, en el de 3 dosis fue 2 meses y en el 4 dosis fue de 3 meses.

La mediana de edad al momento de iniciar su atención en el servicio de Cardiología fue en el grupo de 0-1 dosis de 4 meses (intervalo 2-13 meses), del grupo de 2 dosis fue de 2 meses (intervalo 2-13 meses), grupo de 3 dosis mediana de 2 meses (intervalo 2 - 15 meses), grupo de 4 dosis la mediana fue de 3 meses (intervalo 2 a 11 meses).

CONDICIONES SUBYACENTES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Con respecto al tipo de cardiopatías congénitas de los pacientes estudiados en la Tabla 2 se muestra su distribución de acuerdo al grupo de vacunados o no vacunados, sin que existieran diferencias en la distribución entre grupos.

EVENTOS DE NEUMONIAS Y BRONCONEUMONIAS

En un periodo de seguimiento de un año posterior a la administración de la última dosis de la vacuna heptavalente contra neumococo se registraron los siguientes eventos de infecciones: en los pacientes no vacunados 19 episodios de neumonías y 9 bronconeumonías; dentro del grupo de pacientes vacunados: en los que recibieron 2 dosis, 12 eventos de neumonía y 4 bronconeumonías, en los de 3 dosis, 2 neumonías y 1 bronconeumonía y en los de 4 dosis, 2 neumonías y 1 bronconeumonía. Todos los pacientes con neumonía o bronconeumonía ameritaron hospitalización y recibieron en el 100% de los casos tratamiento antimicrobiano. No se demostró el agente etiológico en los casos de neumonía

La mediana de la edad al momento del primer evento de neumonía fue de 4 meses (intervalo 2-14 meses) en los paciente del grupo de 0 a 1 dosis, en el grupo de 2 dosis fue 9.5 meses (intervalo 6- 26 meses), en el grupo de 3 dosis la fue 10 meses (intervalo 8-12 meses)

La mediana de edad al primer evento de BNM o neumonía fue de 7 meses (intervalo 2 - 14 meses) en el grupo de 0 a 1 dosis, en el grupo de 2 dosis fue de 10 meses (intervalo 6 - 26 meses), grupo de 3 dosis la mediana fue 12 meses (intervalo 8 – 19 meses), y el grupo de 4 dosis fue de 21 meses (intervalo 18 – 30 meses)

En el grupo de pacientes no vacunados hubo un total de 28 eventos (42%), siendo menor el número en los de 2 (17%), 3 (7%) y 4 (16%) dosis. Al considerar al

grupo de no vacunados contra los vacunados hubo una disminución del 28% de eventos de neumonía o bronconeumonía. La diferencia es estadísticamente significativa entre vacunados y no vacunados, sin embargo, no hay diferencia al compara los que recibieron dos, tres o cuatro dosis de vacuna. (Cuadro 5)

Cuando se aplican dos o mas dosis de vacuna hay una reducción absoluta del riesgo del 28%, mientras que esta reducción es menos notoria (17%) al aplicar 3 o mas dosis aunque la reducción absoluta existe, en ambos casos la reducción relativa del riesgo es mayor al 60% (Cuadro 6). Es de resaltar que se requieren aplicar 3.57 dosis para evitar un caso de neumonía cuando se evalúa el grupo que recibieron dos o mas dosis y el numero necesario a tratar cuando se administran 3 o 4 dosis es de 5.77.

DISCUSIÓN

Las infecciones graves de las vías respiratorias bajas, especialmente la neumonía son un serio problema de salud pública en la población de menores de 5 años de edad, de los microorganismos aislados más frecuentes son los virus en un 50-70%, dentro de las causadas por bacterias, el 85% es debida a *Streptococcus pneumoniae*, seguidas de *H. influenzae* tipo b y *S. aureus*.

El *S. pneumoniae* además de causar neumonía también es causante de enfermedades graves como meningitis y bacteriemia así como algunas menos graves pero muy frecuentes como la otitis media principalmente en los niños, adultos mayores y en pacientes con factores de riesgos y condiciones subyacentes que los hacen más susceptibles a enfermedad invasora por neumococo⁽¹⁷⁾

Además de las medidas generales implementadas para la prevención de infección de vías respiratorias, se encuentra la prevención a través de la vacunación. A partir de la introducción de la vacuna en nuestro país, el esquema nacional de vacunación ha variado en el número de dosis recomendadas: durante el primer año de su introducción se indicaron 4 dosis, posteriormente hubo una modificación a tres dosis a las edades de 2 y 4 meses con una revacunación a los 12 a 15 meses; durante el año 2009 y parte de 2010 la cartilla de vacunación sólo registraba como obligatorias dos dosis a los 2 y 4 meses de edad. Todo lo anterior debe tener una repercusión importante en los resultados de eficacia si se comparan con los resultados en otros países donde los esquemas siguen siendo de cuatro dosis. Estas variaciones no han sido evaluadas.

Desde la incorporación de la vacuna contra neumococo en el cuadro básico de vacunación en nuestro país, se ha considerado que debe existir una disminución de enfermedades invasoras por esta bacteria, sin que existan reportes en la literatura que confirmen tal suposición. En los Estado Unidos de Norteamérica y otras partes del mundo se ha reportado una disminución de enfermedad invasora entre el 60% y 67% en la población pediátrica.⁽⁹⁻¹⁸⁾

En el Hospital de Pediatría se atienden pacientes con enfermedades subyacentes que los hacen susceptibles de presentar cuadros de infecciones de vías respiratorias bajas, como es el caso de los niños con cardiopatías congénitas. Este estudio se diseñó con la finalidad de evaluar el impacto de la vacuna heptavalente contra neumococo en este grupo de pacientes y conocer cuál ha sido el impacto con las diferencias de acuerdo al número de dosis recibidas.

Quizá como un reflejo de la variación en los esquemas de vacunación y la ampliación de la población a vacunar se observaron diferencias en el número de casos colectados, donde es evidente casi el doble número de niños con dos dosis comparativamente con los de tres o cuatro.

Inquieta sobremanera que en este período de estudio se haya detectado un porcentaje elevado (30%) de niños sin vacunación o solo una dosis. Este último aspecto probablemente sea debido a una falta de promoción de la vacunación en niños con alto riesgo o bien que dada la gravedad de la patología de fondo se deja como aspecto secundario la vacunación. Esto se refuerza con el hallazgo de que la edad al momento de recibir la primera dosis de la vacuna fue de una mediana de 5 meses en los no vacunados, mientras que en los vacunados la mediana fue de 2 meses. Por otra parte los niños no vacunados o con sólo una dosis tuvieron su primer evento de neumonía o bronconeumonía a los 4 meses, comparativamente más temprano en edad que los que recibieron dos dosis o más de vacunas, probablemente porque estos últimos recibieron con mayor oportunidad (a los 2 meses) la vacunación.

El presente estudio tuvo limitaciones como el número de pacientes en los grupos de 3 y 4 dosis comparativamente con los otros dos grupos por lo que los resultados deben de considerarse con la debida reserva. Si bien en el periodo de estudio se incluyeron a pacientes que estuvieron expuestos a la epidemia de influenza que se desarrolló en México en abril 2009, ninguno de los pacientes hospitalizados en ese periodo tuvieron evidencia de infecciones con el virus A H1N1.

CONCLUSIONES

- En el análisis se encontró una diferencia evidente de estar vacunado contra no estar vacunado, con una disminución del 28% de eventos de neumonía al contrastar ambos grupos, la reducción relativa del riesgo es mayor al 60%.
- Se requieren aplicar 3.57 dosis para evitar un caso de neumonía cuando se evalúa el grupo que recibieron dos o más dosis y de 5.77 vacunas cuando se administran 3 o 4 dosis.
- Un esquema de dos dosis puede considerarse eficaz para disminuir el riesgo de neumonía o bronconeumonía.
- Con los resultados obtenidos puede sugerirse que en niños considerados de alto riesgo como son los cardiópatas, existe un evidente beneficio con la aplicación de vacuna contra *Streptococcus pneumoniae*.

REFERENCIAS

1. Solórzano SF, Ortiz OLA, Miranda NMG, Echaniz AG, Noguerón SA, Guiscafré GH. Serotipos prevalentes de *Streptococcus pneumoniae* colonizadores de nasofaringe, en niños del Distrito Federal. *Salud Publica Mex* 2005;47:276-281.
2. CDC. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction in eight states, 1998-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*.2008;57:144-8
3. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Incidencia de la infección neumocócica invasora en niños menores de dos años. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. Situación en España. *An Esp Pediatr* 2002;57: 287-89.
4. Limón RA, Reyna FJ, Maldonado RC, Wakida KG, Espinosa LE, Gómez BD, Ayala MO. Serotipos prevalentes de *Streptococcus pneumoniae* aislados en nasofaringe de niños asistentes al sistema de guarderías de Petróleos Mexicanos. *Enf Inf Microbiol* 2008 28 (3):99-105.
5. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, Reingold A, Thomas AR, Farley MM, Facklam RR, Jorgensen JH, Besse J, Zell ER, Schuchat A, Whyney CG. Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006;354:1455-1463.
6. Pavia M, Bianco A, Nobile CG, Marinelli P, Angelillo IF. Efficacy of Pneumococcal Vaccination in Children Younger Than 24 Months: A Meta-Analysis. *Pediatrics* 2009;123:1103–e1110

7. Echániz, AG, Velázquez MM, Carnalla BM, Soto NA, Solórzano SF, Pérez MA, Gatica MR, Di Fabio JL. Antimicrobial susceptibilities and capsular types of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolated in children in Mexico City. *Microb Drug Resist.* 1997;3:153-7
8. Bricks LF, Berezin E. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on the prevention of invasive pneumococcal diseases. *J Pediatr (Rio J).*2006;82:S67-74.
9. Clarke SC, Jefferies JM, Smith AJ, McMenamin J, Mitchell TJ, Edwards GF. Potential Impact of Conjugate Vaccine on the Incidence of Invasive Pneumococcal Disease among Children in Scotland. *J. Clin. Microbiol.*2006;44:1224–1228
10. Black S, Shinefield HR, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugated vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;106:367-376.
11. Vestrheim DF, Lovoll O, Aaberge IS, Caugan DA, Hoiby EA, Bakke H, Bergsaker MR. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine.* 2008; 26(26): 3277-3281.
12. Oosterhuis-Kafeja F, Beutels P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998-2006). *Vaccine.* 2007;25:2194-212.
13. Navarro D, Escribano A, Cebrián L, Gimeno C, García-Maset L, García-de-Lomas J; Spanish Pneumococcal Infection Study Network. Type-specific antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide acquired either naturally or after vaccination with Prevenar in children with underlying chronic or recurrent lung diseases. *Clin Vaccine Immunol.* 2006 Jun;13(6):665-70.

14. Aguilar MG. Impacto de la vacunación contra neumococo (vacuna heptavalente conjugada) e influenza para disminuir la infección de vías respiratorias bajas en pacientes menores de cinco años con displasia broncopulmonar y/o cardiopatía congénita. Tesis de Pediatría Médica. IMSS-UNAM. México. 2005.

15. Hsu K, Pelton S, Karumuri S, Heisey-Grove D, Klein J. Population-Based Surveillance for Childhood Invasive Pneumococcal Disease in the Era of Conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis Journal*, 2005; 24: 17-23.

16. Poehling KA, Lafleur BJ, Szilagyi PG, Edwards KM, Mitchel E, Barth R, Schwartz B, Griffin MR. Population-Based Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine in Young Children. *Pediatrics* 2004;114;755-761

17. Poehling KA, Lafleur BJ, Szilagyi PG, Edwards KM, Mitchel E, Barth R, Schwartz B, Griffin MR. Population-Based Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine in Young Children. *Pediatrics* 2004;114;755-761

18. Poehling, KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E, Lexau, CA, Thomas AR, Harrison LH, Reingold AL, Hadler RJ, Farley MM, Anderson BJ, Schaffner W. Invasive Pneumococcal Disease Among Infants Before and After Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine. *JAMA*. 2006;295:1668-1674

ANEXOS

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLES DEL ESTUDIO: INDEPENDIENTES

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
VACUNA HEPTAVALENTE (vacuna conjugada contra neumococo)	Vacuna conjugada con proteína de la toxina diftérica mutante CRM 197 (atóxica) contra neumococo fabricada con polisacáridos capsulares de 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F)	<p>Completo: paciente menores de 18 meses de edad, en los que se halla aplicado 2,3, 4 dosis de la vacuna y en niños mayores de 18 meses que hayan recibido una dosis.</p> <p>Incompleto: pacientes menores de 18 meses de edad que hayan recibido solo una dosis de la vacuna.</p> <p>No vacunados: aquellos niños que no hayan recibido ninguna dosis de la vacuna.</p>	Cualitativa nominal

VARIABLES DEL ESTUDIO: DEPENDIENTES

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
Neumonía o Bronconeumonía	<p>Neumonía: Inflamación del parénquima pulmonar, causada por una infección por diferentes microorganismos (bacterias, virus y hongos) en el cual existe una condensación originada por la ocupación de los espacios alveolares con exudado, dicho proceso se encuentra limitado a segmentos o lóbulos.</p> <p>Bronconeumonía: Infección del tejido pulmonar producida en general por microorganismos que alcanzan los alvéolos. Afección generalizada.</p>	Presencia de fiebre, tos, datos de dificultad respiratoria, estertores alveolares o broncoalveolares y síndrome de condensación.	Cualitativa dicotómica SI o NO
Número de hospitalizaciones por Neumonía o bronconeumonía	Número de ingresos relacionados con eventos de neumonía o bronconeumonía	Número de veces que haya ingresado un paciente al hospital con diagnóstico de neumonía	Cuantitativa discontinua

		o bronconeumonía	
Días de hospitalización	Número de días de estancia intrahospitalaria relacionada con eventos de neumonía o bronconeumonía	Cantidad de días que haya requerido un paciente durante una hospitalización con diagnóstico de neumonía o bronconeumonía	Cuantitativa discontinua
Desenlace de neumonía	Aquellos que hayan sido hospitalizados con diagnóstico de neumonía, especificado en la nota médica inicial.	Se utilizará como desenlace y que cubra con los diagnósticos clínicos. Los casos que el diagnóstico se incluya en la nota de ingreso y egreso.	Cuantitativa discontinua

VARIABLES DE ESTUDIO UNIVERSALES:

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
EDAD	Número de años de vida que tiene una persona	Edad en año y meses al momento del ingreso al estudio	Cuantitativa continua
SEXO	Género de una persona	Femenino o masculino	Cualitativa dicotómica

VARIABLE DE CONFUSION

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
VACUNA CONTRA INFLUENZA	Vacuna trivalente, compuesta por tres virus inactivados, fraccionados y desprovistos de lípidos reactogénicos	Paciente que haya recibido vacunas contra influenza a partir de los 6 meses de edad.	Cualitativa dicotómica Si o No

CUADRO 1. CARACTERISTICAS DE LAS VARIABLES GENERALES DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

VARIABLE	NO VACUNADOS		VACUNADOS N= 153		TOTAL N=219
	O-1 DOSIS N=66	2 DOSIS N=94	3 DOSIS N=41	4 DOSIS N=18	
SEXO	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
FEMENINO	36 (55)	56 (60)	18 (44)	10 (56)	120(55)
MASCULINO	30 (45)	38 (40)	23 (56)	8 (44)	99(45)
EDAD AL MOMENTO DE LLEGAR AL HOSPITAL					
3 a 6 meses	46 (70)	86 (56)	36 (24)	16 (10)	184(84)
7 a 12 meses	8 (12)	6 (4)	4 (3)	2 (1)	20(9)
13 a 21 meses	4 (6)	2 (1)	1 (1)	0	7(3)
25 a 36 meses	8 (12)	0	0	0	8(4)

CUADRO 2. CONDICIONES SUBYACENTES DE LA POBLACION EN ESTUDIO

CONDICIÓN	NO VACUNADOS N=66 0-1 DOSIS	VACUNADOS N= 153 2-4 DOSIS	TOTAL N=219
CARDIOPATIA CONGENITA	N (%)	N (%)	N (%)
ACIANOGENA CONFLUJO PULMONAR AUMENTADO	49 (74)	116(76)	165 (75)
CIANOGENA CON FLUJO PULMONAR AUMENTADO	5 (8)	12(8)	17 (8)
CIANOGENA CON FLUJO PULMONAR DISMINUIDO	9 (14)	16(10)	25 (11)
ACIANOGENA CON FLUJO PULMONAR NORMAL	3 (5)	9(6)	12 (5)

CUADRO 3. PACIENTES CON NEUMONIA O BRONCONEUMONIA DE ACUERDO A NÚMERO DE DOSIS DE VACUNA RECIBIDAS

	NO VACUNADOS		VACUNADOS N= 153		TOTAL N (%)
	O-1 DOSIS N=66	2 DOSIS N=94	3 DOSIS N=41	4 DOSIS N=18	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
NEUMONIA	19 (29)	12 (13)	2 (5)	2 (11)	16 (8)
BRONCONEUMONIA	9 (14)	4 (4)	1 (2)	1 (6)	6 (4)
SIN NEUMONIA O BRONCONEUMONIA	38 (58)	78 (84)	38 (93)	15 (83)	131 (86)
NEUMONIA O BRONCONEUMONÍA	28 (42)	16 (17)	3 (7)	3 (17)	22 (14)

CUADRO 4. DIAS DE HOSPITALIZACION POR NEUMONIA O BRONCONEUMONIA DE ACUERDO A DOSIS DE VACUNA RECIBIDAS

	NO VACUNADOS		VACUNADOS N= 153		TOTAL N=219 N
	O-1 DOSIS N=66 N	2 DOSIS N=94 N	3 DOSIS N=41 N	4 DOSIS N=18 N	
	NEUMONIA	160	77	12	
BRONCONEUMONIA	76	27	7	7	117
NEUMONIA MAS BRONCONEUMONIA	236	104	19	20	379

TABLA 5. ANÁLISIS COMPARATIVO DE NIÑOS QUE RECIBIERON DOS DOSIS O MÁS vs LOS QUE RECIBIERON UNA O NINGUNA DOSIS.

Nº de pacientes con evento en el grupo tratamiento:				22
Nº de pacientes sin evento en el grupo tratamiento:				131
Nº total de pacientes en el grupo tratamiento:				153
Nº de pacientes con evento en el grupo control:				28
Nº de pacientes sin evento en el grupo control:				38
Nº de total de pacientes en el grupo control:				66
<u>Estimadores del riesgo</u>			Intervalo de confianza 95%	
			Inferior	Superior
Riesgo absoluto en el grupo tratamiento	0,14		0,09	0,20
Riesgo absoluto en el grupo control	0,42		0,31	0,54
Reducción absoluta del riesgo (RAR)	0,28		0,15	0,41
Riesgo relativo (RR)	0,34		0,21	0,55
Reducción relativa del riesgo (RRR)	0,66		0,45	0,79
<u>Odds</u>			Intervalo de confianza 95%	
Odds en el grupo tratamiento	0,17			
Odds en el grupo control	0,74			
Odds ratio (OR)	0,23		0,12	0,44
Nº necesario de tratar (NNT)	3,57		2,43	6,72

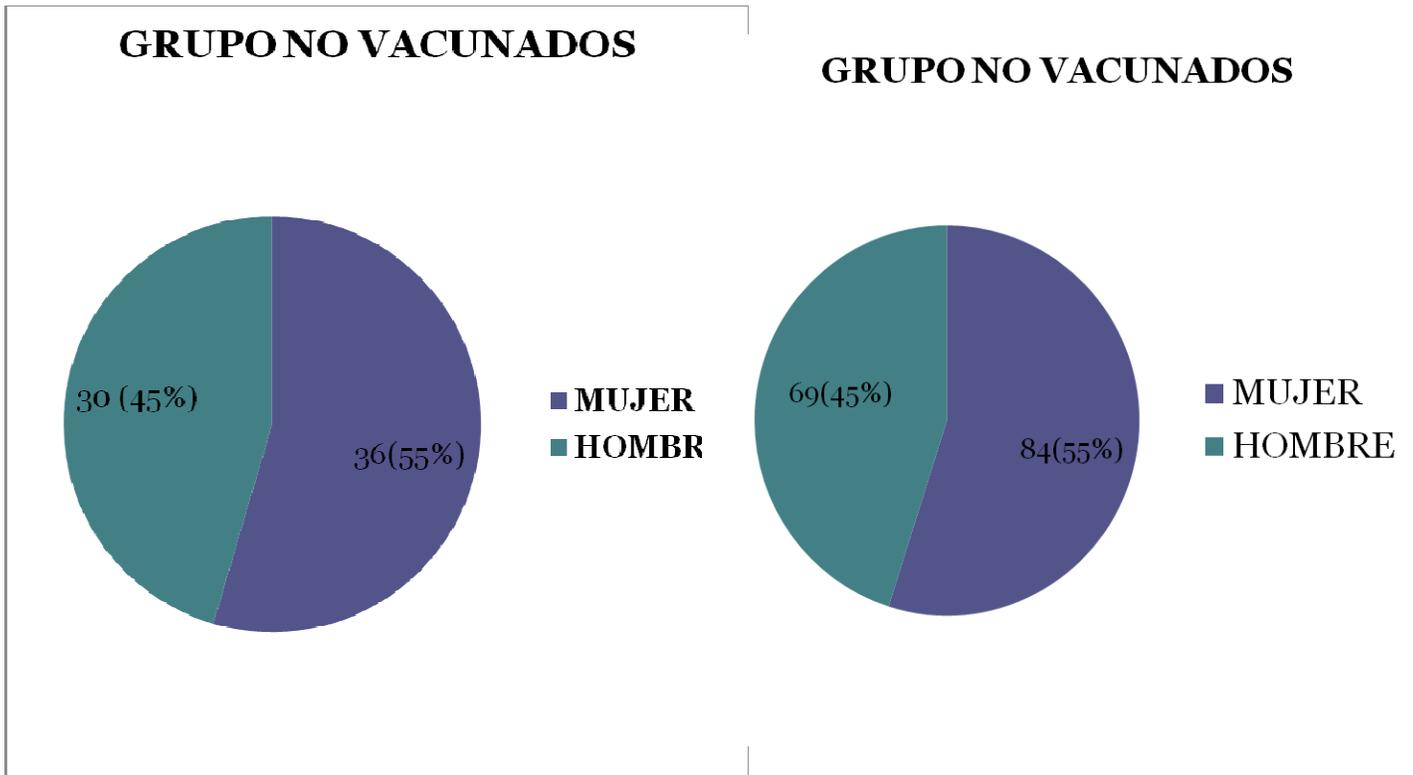
TABLA 6. ANÁLISIS COMPARATIVO EN NIÑOS QUE RECIBIERON 3 DOSIS O MÁS COMPARADO CON 0 A 2 DOSIS.

Nº de pacientes con evento en el grupo control:		44	
Nº de pacientes sin evento en el grupo control:		116	
Nº de total de pacientes en el grupo control:		160	
<u>Estimadores del riesgo</u>		Intervalo de confianza 95%	
		Inferior	Superior
Riesgo absoluto en el grupo tratamiento	0,10	0,02	0,18
Riesgo absoluto en el grupo control	0,28	0,21	0,34
Reducción absoluta del riesgo (RAR)	0,17	0,07	0,28
Riesgo relativo (RR)	0,37	0,17	0,82
Reducción relativa del riesgo (RRR)	0,63	0,18	0,83
<u>Odds</u>		Intervalo de confianza 95%	
Odds en el grupo tratamiento	0,11		
Odds en el grupo control	0,38		
Odds ratio (OR)	0,30	0,12	0,74
Nº necesario de tratar (NNT)	5,77	3,61	14,35

Análisis del número de eventos de neumonía o bronconeumonía de acuerdo al número de dosis de vacuna heptavalente conjugada contra neumococo

No de dosis recibidas	Grupos	Valor de p
0-1 vs 2	66 vs 94	0.00039
0-1 vs 3	66 vs 41	0.000099
0-1 vs 4	66 vs 18	0.04
0-1 vs 2+3+4	66 vs 153	0.000005
0-1 vs 3+4	66 vs 59	0.00005
2 vs 3+4	94 vs 59	0.23

GRAFICA 1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION



GRAFICA 2. PACIENTES CON NEUMONIA O BNM DE ACUERDO AL NÚMERO DE DOSIS DE VACUNA RECIBIDAS

