



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

EPIDEMIOLOGIA DEL NEUMOCOCO EN LATINOAMÉRICA.

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

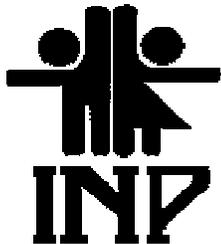
**ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA**

PRESENTA:

DR. GERMÁN CAMACHO MORENO

TUTOR DE TESIS:

DRA. MERCEDES MACÍAS PARRA



MÉXICO, D.F.

MMXI



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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).

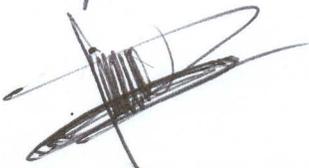
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**EPIDEMIOLOGIA DEL NEUMOCOCO EN LATINOAMÉRICA**



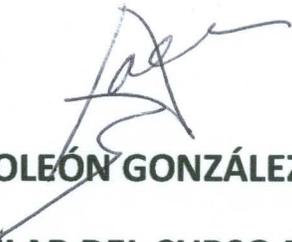
**DR. JOSE N. REYNES MANZUR**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA**

**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGIA**



**DRA. MERCEDES MACÍAS PARRA**

**TUTOR DE TESIS**

## TABLA DE CONTENIDO

Epidemiología del neumococo en Latinoamérica.....	3
Carga de la enfermedad.....	11
Manifestaciones clínicas y tratamiento.....	14
Vacunación contra neumococo.....	20
Costo de la enfermedad y costoefectividad de las vacunas.....	38
Bibliografía.....	40

## INDICE DE CUADROS

<b>Cuadro 1:</b> Aislamientos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> por país/CAREC y por grupo de edad. SIREVA II 2000-2005.....	3
<b>Cuadro 2:</b> Aislamientos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> por diagnóstico clínico y grupos de edad. SIREVA II 2000-2005.....	3
<b>Cuadro 3:</b> Distribución porcentual de los 13 serotipos más frecuentes <i>Streptococcus pneumoniae</i> por grupos de edad. SIREVA II 2000-2005.....	4
<b>Cuadro 4:</b> Total de aislamientos por país y grupo etéreo SIREVA II año 2009.....	4
<b>Cuadro 5:</b> Total de aislamientos por patología y grupo etéreo SIREVA II 2009.....	5
<b>Cuadro 6:</b> Distribución en Latinoamérica de serotipos de neumococo en menores de 5 años. SIREVA II 2009.....	6
<b>Cuadro 7:</b> Sensibilidad del neumococo a penicilina en aislamientos meníngeos y no meníngeos en menores de 5 años. SIREVA II 2009.....	7
<b>Cuadro 8:</b> Sensibilidad del neumococo a penicilina en cepas meníngeas y no meníngeas, de acuerdo a serotipo aislado en menores de 5 años. SIREVA II 2009.....	8
<b>Cuadro 9:</b> Sensibilidad a ceftriaxona en aislamientos meníngeos y no meníngeos de neumococo. SIREVA II 2009.....	9
<b>Cuadro 10:</b> Sensibilidad del neumococo a Eritromicina y Trimetoprim sulfametoxazol. SIREVA II 2009.....	10
<b>Cuadro 11:</b> Sensibilidad del neumococo a Eritromicina y Trimetoprim sulfametoxazol en México. SIREVA II 2009.....	10
<b>Cuadro 12:</b> Criterios de la OMS para definir neumonía.....	16
<b>Cuadro 13:</b> Tratamiento de la meningitis neumocócica de acuerdo a la sensibilidad del aislamiento.....	18
<b>Cuadro 14:</b> Tratamiento de la bacteriemia/sepsis neumocócica de acuerdo a la sensibilidad del aislamiento.....	20
<b>Cuadro 15:</b> Esquema de aplicación recomendado para las vacunas conjugadas de neumococo.....	33
<b>Cuadro 16:</b> Países de Latinoamérica y calendario de vacuna contra neumococo 2009.....	36

## INDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1:</b> Serotipos aislados en Latinoamérica en menores de 5 años. SIREVA II 2009.....	7
<b>Gráfico 2:</b> Mortalidad en menores de 5 años en América.....	11
<b>Gráfico 3:</b> Vacunas de neumococo conjugadas.....	25
<b>Gráfico 4:</b> Comparación de la inmunogenicidad de la vacuna de 10 valencias y la de 7 valencias.....	28
<b>Gráfico 5:</b> Porcentaje de cobertura de serotipos en menores de 5 años, de las vacunas conjugadas contra neumococo en Latinoamérica.....	34
<b>Gráfico 6:</b> Mediana de serotipos según diferentes formas clínicas y edades contenidos en las 3 preparaciones de vacunas.....	35

## EPIDEMIOLOGIA DEL NEUMOCOCO EN LATINOAMERICA

**Camacho MG,\* Macías-Parra M\*\*, González Saldaña N\*\*\***

\*Médico residente de V año de infectología, Instituto Nacional de Pediatría, México DF.

\* \* Médico adscrito departamento de infectología, Instituto Nacional de Pediatría, México DF.

\*\*\* Jefe del departamento de infectología, Instituto Nacional de Pediatría, México DF.

**RESUMEN:** El *Streptococcus pneumoniae* en el mundo, constituye una de las principal causa de meningitis, neumonía y bacteriemia fundamentalmente en menores de 5 años y adultos mayores, con altas tasas de mortalidad con un mayor impacto en países en vías de desarrollo. Se estima que en América Latina y el Caribe mueren anualmente más de 30.000 menores de 5 años a causa de infecciones graves por neumococo, de estas 28000 son debidas a neumonía.

El presente documento de consenso analiza la epidemiología actual de neumococo en Latinoamérica, basado en los datos reportados por el Sistema Regional de Vacunas (SIREVA) y en otras publicaciones que fueron obtenidas de las bases de datos de MEDLINE, LILACS y BIREME, además de los informes publicados por la organización mundial de la salud (OMS) y por el fondo de las naciones unidas para la infancia (UNICEF).

Se describen también las patologías más frecuentemente ocasionadas por el *Streptococcus pneumoniae* y las recomendaciones actuales de manejo, así como las medidas de prevención actuales, se describe cada una de las vacunas y se analiza el estado actual de los programas de inmunización contra el neumococo en Latinoamérica, así como la utilidad y costoeffectividad de ellas en el contexto Latinoamericano.

## EPIDEMIOLOGIA DEL NEUMOCOCO EN LATINOAMERICA

El *Streptococcus pneumoniae* en el mundo, constituye una de las principales causas de meningitis, neumonía y bacteriemia fundamentalmente en menores de 5 años y adultos mayores, con altas tasas de mortalidad con un mayor impacto en países en vías de desarrollo. Se estima que en América Latina y el Caribe mueren anualmente más de 30.000 menores de 5 años a causa de infecciones graves por neumococo, de estas 28000 son debidas a neumonía.<sup>(1)</sup>

En países industrializados, las tasas de incidencia estimadas en menores de cinco años para enfermedades invasoras por neumococo (EIN) son: meningitis 1-3/100 000, neumonía 1-2/100 000, sepsis 4.4-10/100 000, las cuales pueden ser mayores en países menos industrializados.

La elevada morbilidad y mortalidad por (EIN) en los últimos decenios se ha visto agravada por la aparición de nuevos patrones de resistencia a los antibióticos de primera elección, lo que dificulta el tratamiento antimicrobiano inicial, este hecho, aunado a las diferencias substanciales en la prevalencia de los serotipos de neumococo, en relación a variaciones geográficas, grupos de edad y nivel socioeconómico, impulsó a la Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) con la contribución financiera de la Canadian International Development Agency (National Centre for *Streptococcus* Marguerite Lovgren en Edmonton, Canadá, a implementar en 1993 el proyecto de vigilancia denominado Sistema Regional de Vacunas (SIREVA), basado en una red de hospitales y laboratorios centinelas, para obtener información epidemiológica para la estimación de la carga de estas enfermedades, así como, distribución de serotipos y susceptibilidad del neumococo a los antibióticos.<sup>(2, 3, 4, 5,6).</sup>

Durante el período de 1993-1999, se obtuvieron 4105 aislamientos de neumococo procedentes de líquidos estériles, de los cuales treinta y un aislamiento (0.76%), fueron no tipificables y 4071 (92%), fueron tipificadas y estos se distribuyeron en 54 tipos capsulares. Entre el 81.4% y 88.6% de los aislamientos estuvieron agrupados en trece serotipos.

Los serotipos 14, 6A 6B, 5, 1 y 7F fueron los cinco serotipos predominantes en el Cono Sur (Argentina, Chile y Uruguay), el serotipo 23F ocupó el tercer lugar en Colombia, el segundo lugar en México, Perú y República Dominicana<sup>(1,6).</sup>

En un análisis de asociación se encontró, que el 86.2% de los casos de neumonía, 78.3% de meningitis y 76.9% de los casos de bacteriemia o sepsis eran causados por 11 tipos capsulares con variaciones de prevalencia en los diferentes países.

Durante el período 2000 y el 2005, se evaluaron un total de 17303 aislamientos procedentes de 20 países, con una mayor proporción en los menores de 6 años con diagnósticos de meningitis y neumonía Cuadros 1 y 2.<sup>(1,6).</sup>

**Cuadro 1: Aislamientos de streptococcus pneumoniae por país/CAREC y grupo de edad. Sireva II 2000-2005.<sup>(1)</sup>**

País	<6 años	6-14 años	15-60 años	>60 años	Total
Argentina	936	124	127	90	1277
Bolivia	151	ND	ND	ND	151
Brasil	1974	518	1389	288	4169
CAREC	115	29	23	11	178
Chile	2003	284	1259	636	4182
Colombia	647	156	426	167	1396
Costa Rica	178	3	32	9	222
Cuba	842	57	82	302	1283
Ecuador	55	4	1	ND	60
El Salvador	72	7	5	4	88
Guatemala	247	ND	ND	ND	247
Honduras	15	27	21	2	65
México	571	153	212	103	1039
Nicaragua	39	2	10	4	55
Panamá	101	14	54	20	189
Paraguay	477	69	86	35	667
Perú	143	23	6	ND	172
Republica Dominicana	415	57	15	ND	487
Uruguay	575	114	132	63	884
Venezuela	407	42	33	10	492
<b>Total</b>	<b>9963</b>	<b>1683</b>	<b>3913</b>	<b>1744</b>	<b>17303</b>
<b>Porcentaje</b>	<b>57,6%</b>	<b>9,7%</b>	<b>22,6%</b>	<b>10,1%</b>	<b>100%</b>

ND: Dato no disponible.

CAREC: Centro epidemiológico del Caribe.

**Cuadro 2: Aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* por diagnóstico clínico y grupos de edad. Sireva II 2000-2005.<sup>(1)</sup>**

Patología	<6 años	%	6-14 años	%	15 a 60 años	%	>60 años	%	Total.	%
Neumonía	3555	35,7	514	30,5	850	21,7	556	31,9	5475	31,6
Meningitis	3631	36,4	749	44,5	1799	46	574	32,9	6753	39
Sepsis /Bacteriemia	2042	20,5	259	15,4	978	25	504	28,9	3783	21,9
Otros	735	7,4	161	9,6	286	7,3	110	6,3	1292	7,5
<b>Total</b>	<b>9963</b>	<b>100</b>	<b>1683</b>	<b>100</b>	<b>3913</b>	<b>100</b>	<b>1744</b>	<b>100</b>	<b>17303</b>	<b>100</b>

En ese mismo informe de demostró que la gran mayoría de la patología se concentra en 13 serotipos Cuadro 3.

**Cuadro 3: Distribución porcentual de los 13 serotipos mas frecuentes de Streptococcus pneumoniae por grupo de edad. SIREVA II 2000-2005 <sup>(1)</sup>.**

Serotipos	Grupo etáreo			
	< 6 años	6-14 años	15-59 años	>60 años
	n = 9379	n = 1600	n = 3406	N = 1568
<b>1</b>	7,5	16,9	6,9	6,4
<b>3</b>	2	3,6	7,3	8,9
<b>4</b>	1,5	2,6	3	3,7
<b>5</b>	6,9	8,2	4,7	3,7
<b>6A</b>	3,8	5,0	4,1	3,3
<b>6B</b>	9,3	5,6	4,4	5,7
<b>7F</b>	3,1	2,2	5,5	6,3
<b>9V</b>	2,8	3,2	2,9	3,5
<b>14</b>	29,8	10	8,9	10,7
<b>18C</b>	5,8	6,1	3,4	5,2
<b>19A</b>	3,6	3	2,8	3,2
<b>19F</b>	5,8	5,4	5,5	7
<b>23F</b>	4,7	5,1	5,5	3,9
<b>Otros serotipos</b>	14,1	23,1	35,1	28,5

A partir del 2006 el SIREVA II reporta anualmente los aislamientos del neumococo <sup>(7, 8, 9,10)</sup>. En el 2009 se registraron 3297 aislamientos en los mismos 20 países Cuadro 4. <sup>(10)</sup>.

En los cuadros 5 y 6 se describen las patologías por grupos de edad y la prevalencia de los diferentes serotipos en el 2009, lo cuales muestran una distribución similar a la encontrada en el período 2000- 2005. <sup>(10)</sup>.

**Cuadro 4: Total de aislamientos por país y grupo etáreo SIREVA II año 2009.**

País	<12 meses	12-23 meses	24-59 meses	5 a 14 años	15-59 años	60 años	Sin dato	Total
<b>Argentina</b>	94	53	85	43	9	7	5	296
<b>Bolivia</b>	20	3	7	5	2	1	0	38
<b>Brasil</b>	35	78	85	131	288	82	38	737
<b>CAREC</b>	0	1	3	3	7	0	1	15
<b>Chile</b>	125	108	88	91	272	191	64	939
<b>Colombia</b>	49	16	37	41	79	42	12	276
<b>Costa Rica</b>	4	2	9	7	22	12	7	63

<b>Cuba</b>	5	8	3	4	17	11	10	58
<b>Ecuador</b>	23	5	14	6	8	1	0	57
<b>El Salvador</b>	13	4	2	7	5	3	0	34
<b>Guatemala</b>	10	1	1	4	0	0	8	24
<b>Honduras</b>	1	0	0	0	2	0	6	9
<b>México</b>	43	27	35	37	39	19	0	200
<b>Nicaragua</b>	5	3	4	3	4	1	0	20
<b>Panamá</b>	20	4	7	4	6	4	0	45
<b>Paraguay</b>	24	14	19	7	22	12	9	107
<b>Perú</b>	9	8	7	5	0	1	0	30
<b>Republica Dominicana</b>	27	7	12	6	8	0	3	63
<b>Uruguay</b>	15	11	26	17	77	80	15	241
<b>Venezuela</b>	9	4	9	7	10	5	1	45
<b>Total</b>	531	357	453	428	877	472	179	3297

Carec: Centro epidemiológico del Caribe.

**Cuadro 5: Total de aislamientos por patología y grupo etareo SIREVA II 2009.**

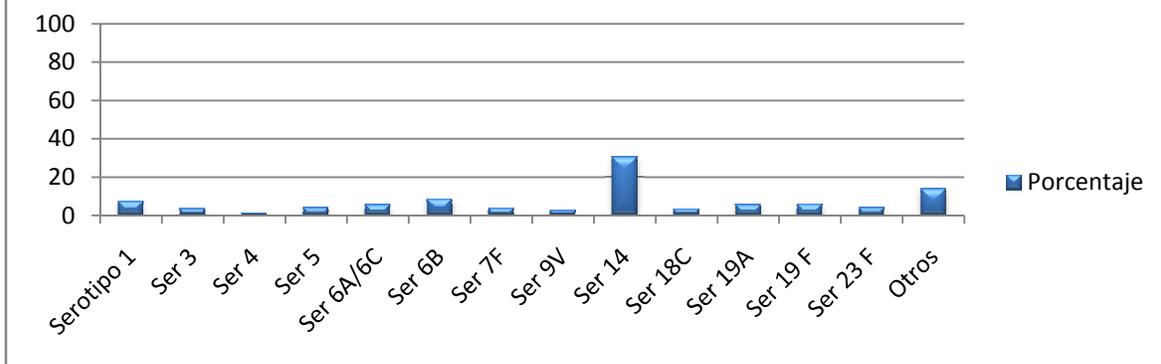
<b>Patología</b>	<b>&lt;12 meses</b>	<b>12-23 meses</b>	<b>24-59 meses</b>	<b>5 a 14 años</b>	<b>15 a 59 años</b>	<b>&gt;60 años</b>	<b>Sin dato</b>	<b>Total.</b>
<b>Neumonía</b>	162	153	223	139	257	189	55	1178
<b>Meningitis</b>	184	88	146	112	369	105	54	1058
<b>Sepsis</b>	52	21	29	36	62	42	15	257
<b>Bacteriemia</b>	88	75	65	61	157	115	40	601
<b>Otros</b>	45	20	36	34	34	21	13	203
<b>Total</b>	531	357	499	382	879	472	177	3297

**Cuadro 6: Distribución en Latinoamérica de serotipos de neumococo en menores de 5 años.  
Sireva II 2009.**

Serotipo	1	3	4	5	6A/ 6C	6B	7F	9V	14	18C	19A	19 F	23 F	Otros	Total
Argentina	37	9	0	22	7	11	7	10	57	5	10	6	5	34	220
Bolivia	2	0	0	1	1	5	1	0	5	0	0	1	0	10	26
Brasil	3	5	4	4	12	21	6	5	78	8	6	13	7	24	196
CAREC	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	4
Chile	34	8	2	9	23	22	13	5	110	15	17	13	14	36	321
Colombia	3	6	3	1	4	10	3	2	42	5	5	4	5	9	102
Costa Rica	0	2	0	0	0	1	0	0	5	0	1	3	0	3	15
Cuba	0	1	0	0	2	5	0	0	4	0	2	0	0	2	16
Ecuador	1	4	0	1	2	3	1	4	15	0	2	3	3	3	42
El Salvador	0	2	0	0	0	0	1	0	3	2	2	2	2	1	15
Guatemala	0	0	0	0	0	0	2	4	1	0	3	0	1	1	12
México	0	4	0	3	9	8	1	4	8	3	13	23	9	20	105
Nicaragua	0	0	0	0	2	1	0	0	2	0	1	1	0	4	11
Panamá	1	0	1	1	3	5	0	0	7	2	3	2	2	4	31
Paraguay	3	1	2	0	1	5	2	0	33	0	1	1	0	8	57
Perú	0	1	0	0	1	4	0	0	8	0	1	3	1	5	24
Republica Dominicana	3	2	1	0	4	3	0	2	10	3	1	2	4	9	44
Uruguay	8	0	0	10	3	2	8	1	6	2	3	0	0	9	52
Venezuela	1	1	0	2	0	5	3	1	3	0	3	1	1	0	21
<b>Total</b>	96	46	13	54	74	113	50	36	399	45	74	78	54	182	1314
<b>Porcentaje</b>	7,3	3,5	1	4,1	5,6	8,6	3,8	2,7	30,4	3,4	5,6	5,9	4,1	13,9	100%

De los 93 serotipos identificados hasta ahora de neumococo, 13 son los que causan el 86% de la patología en América Latina, el serotipo 14 fue el más frecuente y representa el 30,4% de los aislamientos, seguido del 6B (8,6%) y del 1 (7,3%) (Gráfico 1). A excepción de Cuba y Venezuela en los que predominó el serotipo 6B, Guatemala el 9B México el 23F y Uruguay el 5 en el resto de los países estudiados predominó el serotipo 14. En Chile se observó un incremento del serotipo 1 de 6,7% reportado en el 2005 a 10,6% en el informe de 2009 <sup>(6,10)</sup>.

### Gráfico 1: Serotipos aislados en Latinoamérica en menores de 5 años. SIREVA II 2009 n= 1314.



En México el serotipo 19 A, aumento de un 6,4% en el periodo 2000 a 2005 al 12,3% en el informe correspondiente al año 2009. El serotipo 6 A también incremento de 4,1% en el informe de 2005 a 8,5% en el informe del 2009 <sup>(6,10)</sup>.

En cuanto a la sensibilidad del neumococo a la penicilina es importante señalar que en el año 2008 el Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) cambió los puntos de corte para definir resistencia a este antibiótico en los aislamientos meníngeos y no meníngeos, con estos nuevos puntos de corte se ha aumentado la sensibilidad a la penicilina. Este cambio en los estándares impide comparar el reporte del año 2009 con los reportes previos de sensibilidad a la penicilina. Los nuevos criterios, para las cepas meníngeas consideran sensible una CIM ≤ 0,06 ug/ml y resistente si tiene una CIM ≥ 0,12 ug/ml. Para las no meníngeas son sensibles las que tienen CIM ≤ 2 ug/ml, intermedias las que tienen CIM = 4 ug/ml y resistentes las que tienen CIM ≥ 8 ug/ml. <sup>(10, 11,12)</sup>.

De los aislamientos en menores de 5 años, el 38,3% de las cepas meníngeas son resistentes. En cambio, en las cepas no meníngeas, la sensibilidad es del 89,2% con 9% de neumococos de sensibilidad intermedia y tan solo 1,8% de resistencia. Esto hace que la penicilina sea el tratamiento de elección para tratar las infecciones neumocócicas fuera del sistema nervioso central. Cuadro 7. <sup>(10)</sup>.

**Cuadro 7: Sensibilidad del neumococo a penicilina en aislamientos meníngeos y no meníngeos en menores de 5 años. SIREVA II 2009.**

	Meningitis Sensible	Meningitis resistente	Total Meningitis	No meningitis sensible	No meningitis intermedio	No meningitis resistente	Total No meningitis	Total
<b>Total</b>	222	138	360	851	86	17	954	1314
<b>Porcentaje</b>	61,7%	38,3%	100%	89,2%	9,0%	1,8%	100%	

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

Si analizamos la resistencia en cepas meníngeas, de acuerdo a cada serotipo, encontramos que el serotipo 14 fue el que mayor proporción mostró de resistencia (80,5%) , seguido del 23F (61,5%), el 19F (57,1%), el 9V (50%), el 6B (47,8%) y el 19A (42,8%) , en total 6 serotipos presentaron más del 40% de resistencia. En cambio los serotipos 3, 4, 5 y 7F fueron sensibles en todos los casos. Lo que contrasta con las cepas no meníngeas, las cuales en su gran mayoría fueron sensibles y solo los serotipos 14, 19A y 19F con mayor frecuencia mostraron sensibilidad intermedia o resistencia. Cuadro 8 <sup>(10)</sup>.

**Cuadro 8: Sensibilidad del neumococo a penicilina en cepas meníngeas y no meníngeas, de acuerdo a serotipo aislado en menores de 5 años. SIREVA II 2009.**

Serotipo	1	3	4	5	6A/6C	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	Otros	Total
<b>Meningitis sensible</b>	17	12	8	10	16	24	14	2	17	22	8	9	5	54	218
<b>Meningitis resistente</b>	1	0	0	0	8	22	0	2	70	1	6	12	8	7	137
<b>Total meningitis</b>	18	12	8	10	24	46	14	4	87	23	14	21	13	61	355
<b>No meningitis sensible</b>	78	34	5	44	49	65	34	25	258	21	45	41	33	114	846
<b>No meningitis intermedio</b>	0	0	0	0	1	2	0	3	49	1	10	9	5	6	86
<b>No meningitis resistente.</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	2	7	2	0	15
<b>Total No meningitis</b>	78	34	5	44	50	67	34	28	311	22	57	57	40	120	947
<b>Total</b>	96	46	13	54	74	113	48	32	398	45	71	78	53	181	1302

Puntos de corte: meningitis: sensible  $\leq 0,06$  Og/ml, resistente  $\geq 0,12$  Og/ml.  
No meningitis: sensible  $\leq 2,0$  Og/ml. Intermedio = 4,0 Og/ml Resistente  $\geq 8,0$  Og/ml. CLSI 2009

\*Se excluyeron de este análisis 12 cepas de Guatemala, a quienes se les hizo serotipificación pero no se les realizó pruebas de sensibilidad a la penicilina.

Si se analiza los países con más de 10 aislamientos meníngeos, se encuentra que los que tienen mayor porcentaje de resistencia a la penicilina son: México (72,7%), Bolivia (60%) y los que menos resistencia tienen son Cuba (9%) y Paraguay (10%). Cuadro 8. <sup>(10)</sup>.

Si se analiza los países con más de 10 aislamientos provenientes de otros sitios diferentes del sistema nervioso central se encuentra que los países que más porcentaje de resistencia a la penicilina son: Bolivia (12,5%), México (9,6%) y Ecuador (3%). En cambio en Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Panamá, Paraguay, Perú, República Dominicana, Uruguay y Venezuela no hubo aislamientos resistentes a la penicilina según los nuevos criterios de la CLSI. Los países con mayor porcentaje de resistencia intermedia a la penicilina, son: Colombia (35,8%), Brasil (19,1%), México (19,1%), Ecuador (18,2%) y Perú (11,1%); en tanto Panamá, Paraguay, Venezuela y

Uruguay no reportaron aislamientos con sensibilidad intermedia, Argentina reporto tan solo uno (0,58%) y Chile reporto 8 (3%).<sup>(10)</sup>

Al igual que con penicilina el CLSI modificó los criterios para definir sensibilidad a ceftriaxona, dividiendo también los aislamientos de acuerdo al sitio de procedencia, si es un aislamiento meníngeo, se considera sensible con una CIM  $\leq 0,5$  ug/ml, intermedia una CIM = 1 ug/ml y resistente una CIM  $\geq 2$  ug/ml, si es no meníngea se considera sensible si tiene una CIM  $\leq 1$  ug/ml, intermedio si tiene una CIM = 2 ug/ml y resistente si tiene una CIM  $\geq 4$  ug/ml. Este cambio hace que no se pueda comparar la susceptibilidad a ceftriaxona con los aislamientos previos.<sup>(10, 11,12).</sup>

En cuanto a ceftriaxona el 89,5% de las cepas meníngeas y el 93,5% de las no meníngeas fueron sensibles. Cuadro 9.<sup>(10).</sup>

Los países con mayor resistencia a ceftriaxona en aislamientos meníngeos fueron: Perú (28,5%), Ecuador (23%), Costa Rica (11,1%) y Nicaragua (11,1%). Los países con un menor porcentaje de resistencia fueron Colombia (4,8%), México (4,3%), Brasil (4,2%), Argentina (2%) y Chile (1,79%). En cuanto a los aislamientos de sensibilidad intermedia se aislaron con mayor frecuencia en Republica Dominicana (13,7%), Chile (11,6%), Colombia (6,45%), Bolivia (6,25%) y Brasil (6,2%).<sup>(10).</sup>

En aislamientos no meníngeos, los países en los que se identifico resistencia a ceftriaxona fueron: México (6,7%), Ecuador (4,5%), República Dominicana (3,3%), Colombia (1%) y Chile (0,12%). En cuanto a sensibilidad intermedia a esta cefalosporina se encontró más frecuentemente en: Costa Rica (20,6%), México (16,4%), Colombia (14,3%), Ecuador (13,5%), Perú (13%), República Dominicana (6,6%) y Brasil (6,6%).<sup>(10).</sup>

**Cuadro 9: Sensibilidad a ceftriaxona en aislamientos meníngeos y no meníngeos de neumococo. SIREVA II 2009.**

	Meningitis				No meningitis			
	S	I	R	Total	S	I	R	Total
<b>Total</b>	887	62	41	990	1975	102	18	2112
<b>Porcentaje</b>	89,5%	6,3%	4,1%	100%	93,5%	4,8%	0,85%	100%

Sensible  $\leq 0,5$  Og/ml. Intermedia = 1,0 Og/ml. Resistente  $\geq 2$  Og/ml. CLSI 2009  
 Sensible  $\leq 1,0$  Og/ml. Intermedia = 2,0 Og/ml. Resistente  $>4$  Og/ml.

En forma global el 18.7% de los aislamientos fueron resistentes a eritromicina, lo cual se relaciona con el incremento en el mundo de neumococo resistente a macrólidos. Cuadro 10<sup>(10).</sup>

En Estados Unidos en 1979 a 1987 se analizaron 5000 aislamientos de neumococo y se encontró resistencia del 0,3%, la cual se incremento a partir de los años 90 y en 1999 esta fue del 23%, y en el 2004 del 28,9%. Comparativamente con USA, en Latinoamérica hay mayor susceptibilidad a los macrólidos, pero con una tendencia ascendente, similar a la observada en el resto del mundo. Además hay una importante variabilidad en cuanto a los países analizados, presentándose una mayor resistencia en Centroamérica: México (40%), Nicaragua (40%), Costa Rica (33,3%), El

Salvador (33,3%) seguido de los países del cono sur Chile (27,4%) y Argentina (26,4%) y de países andinos Ecuador (26,3%) y Perú (23,3%). Los países con menor resistencia a macrólidos son Uruguay (4,5%), Paraguay (5,1%), Brasil (6,6%) y Colombia (6,8%). En el caso de Uruguay el reporte de resistencia actual contrasta con reportes previos de 20% de resistencia a macrólidos. (5,10).

El neumococo muestra una alta resistencia al trimetoprim sulfametoxazol (TMP/SMZ) (45,4%). Esto hace que este antibiótico lamentablemente ya no esté indicado en el tratamiento empírico de infecciones por neumococo. Cuadro 10 <sup>(10)</sup>.

**Cuadro 10: Sensibilidad del neumococo a Eritromicina y Trimetoprim sulfametoxazol.. SIREVA II 2009.**

	Eritromicina				Trimetoprim sulfametoxazol			
	S	I	R	Total	S	I	R	Total
<b>Total</b>	2511	20	587	3128	1417	385	1316	3116
<b>Porcentaje</b>	80,2%	0,6%	18,7%	100%	45,4%	12,4%	42,2%	100%

México presenta la resistencia a eritromicina más alta de toda la región (40%), lo cual hace que los macrólidos no sean la primera opción a tener en cuenta en este país para el tratamiento del neumococo. Cuadro 11 <sup>(10)</sup>.

En México la resistencia a TMP/SMZ es aun mayor (66,5%), por esto lamentablemente en el momento actual no es un antibiótico recomendado para el tratamiento empírico de enfermedades en donde el neumococo pueda ser la etiología. Cuadro 11 <sup>(10)</sup>.

**Cuadro 11: Sensibilidad del neumococo a Eritromicina y Trimetoprim sulfametoxazol en México. SIREVA II 2009.**

	Eritromicina				Trimetoprim sulfametoxazol			
	S	I	R	Total	S	I	R	Total
<b>Total</b>	117	3	80	200	42	25	133	200
<b>Porcentaje</b>	58,5%	1,5%	40%	100%	21%	12,5%	66,5%	100%

Todos los aislamientos de neumococo en el continente son sensibles a Vancomicina. <sup>(10)</sup>.

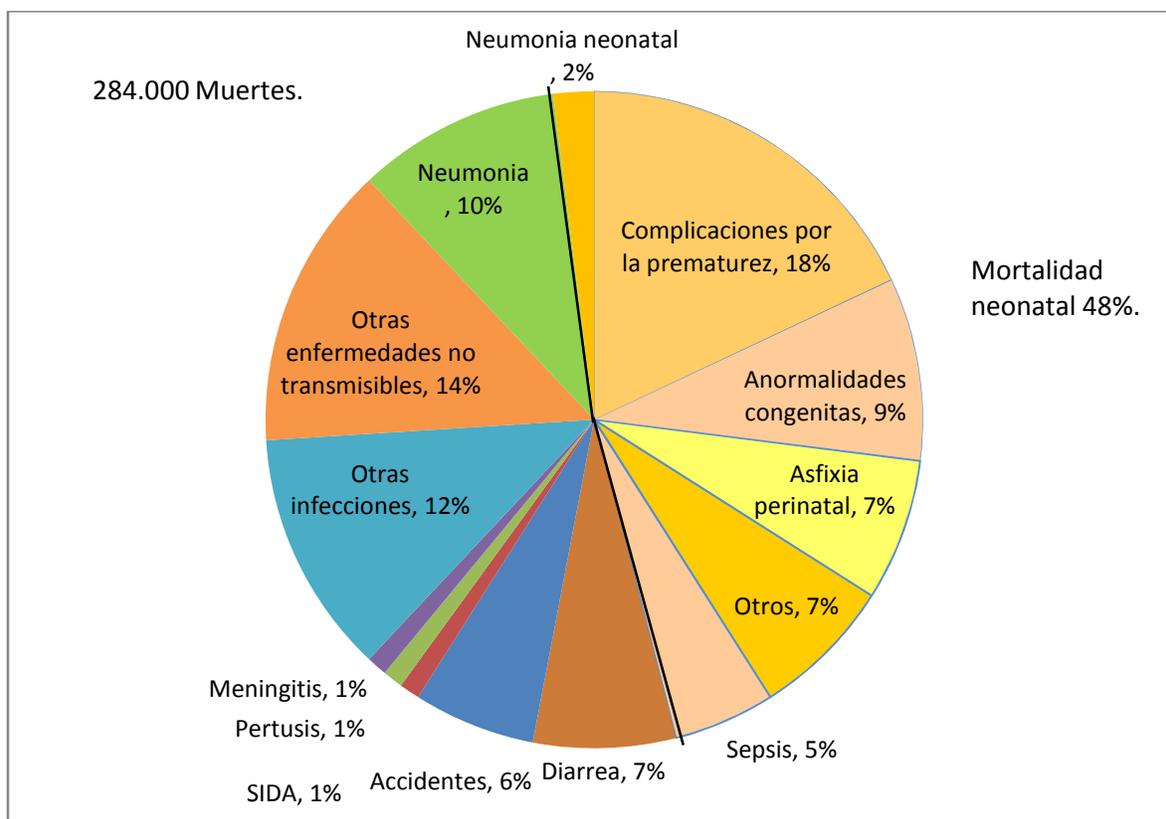
Entre los meses de noviembre de 2007 y junio de 2008 se realizó un estudio para identificar portadores nasofaríngeos sanos, en niños entre 2 meses a 12 meses en Lima (Perú). Se encontró 28% (111/400) de portadores nasofaríngeos de *Streptococcus pneumoniae*. De las 111 cepas aisladas, 60 (55%) fueron resistentes a cotrimoxazol, 52 (47%) a penicilina y 30 (35%) a azitromicina. No se encontró ninguna asociación entre los factores estudiados y la condición de portador y/o resistencia antibiótica. Una limitación del estudio fue que la resistencia a penicilina fue determinada únicamente por el disco de oxacilina (técnica de Kirby Bauer), no se determinó CIM y lamentablemente no se puede correlacionar el halo de inhibición de esta técnica con la CIM, no se pueden aplicar los criterios del CLSI por lo que no se puede comparar la información de resistencia a penicilina con los datos del SIREVA<sup>(13)</sup>.

### CARGA DE LA ENFERMEDAD.

Estimaciones de la OMS y la UNICEF, en el año 2008 murieron 284000 niños menores de 5 años en América, de estos 137000 (48%) murieron antes del mes de edad y 147000 (52%) murieron entre el mes y los 5 años de edad<sup>(14)</sup>.

En los menores de 5 años la causa más frecuente de muerte fue neumonía, seguido de diarrea y complicaciones relacionadas con la prematurez.<sup>(14)</sup>

**Gráfico 2. Mortalidad en menores de 5 años en América.**



Según los datos publicados por la OMS y UNICEF, en 2008 hubo en total 34.107 pacientes menores de 5 años que fallecieron por neumonía (12% de todas las muertes), de ellos 5684 menores de 1 mes (2%) y 28.423 entre 1 mes y 5 años (10%) y 4366 que fallecieron por meningitis (1,5%). Si consideramos que alrededor del 75% de las neumonías son bacterianas y de ellas el 60% son por neumococo en los mayores de 1 mes, podremos estimar que en 2008 murieron 12.790 niños por neumonía neumocócica, con meningitis se puede hacer un cálculo similar, el 54% de las meningitis son por neumococo, entonces se estima que hubo 2358 niños menores de 5 años que fallecieron por meningitis neumocócica en 2008. <sup>(14)</sup>.

En cuanto a los datos de morbilidad se encuentra que la información epidemiológica de las enfermedades invasoras y focalizadas causadas por neumococo en Latino América no solo es limitada sino que en muchas ocasiones esta no es comparable debido a diferencias en los grupos de edad estudiados, variaciones en las definiciones de caso y en la capacidad de identificación microbiológica.

Se estima que el Latinoamérica y el Caribe 1.6 millones de niños menores de 5 años tiene un episodio de enfermedad neumocócica cada año, según datos de la OPS.

La neumonía constituye una de las causas más importantes de morbilidad en menores de cinco años con un mayor impacto en los menores de dos años.

Los estudios de carga de enfermedad por neumonía según parámetros delineados por la OMS con base poblacional en menores de 5 años arrojaron los siguientes resultados: En Argentina la tasa osciló entre 700 y 2200/100.000 menores de 5 años. Las tasas en menores de 1 año fueron las más altas. En Uruguay, con idéntica metodología, las tasas se reportan en 1909.3/100 000 para menores de 1 año y 542. 6/100 000 en el grupo de 3 a 5 años. En México en 2008 se notificaron 62268 casos de neumonía en menores de 5 años, de las cuales, restando las neumonías neonatales y haciendo un cálculo similar al realizado previamente para la mortalidad, se consideran que 23351 serian atribuibles al neumococo. La tasa de incidencia global de neumonía en México en el año de 2008 fue de 137,28/100000 habitantes <sup>(15)</sup>.

En relación a la meningitis por neumococo solo se cuentan con datos en algunos países con frecuencias que oscilan entre 11/ 100.000 en Argentina sin variaciones importantes a través del tiempo y del 29/ 100.000 en San Pablo Brasil.

En Colombia en la población menor de 5 años calculada en 4.300.000, se registran 1000 a 1500 casos de meningitis por año, para una tasa de incidencia anual de 34 /100.000 menores de 5 años.

Republica Dominicana registra 200 casos por año, en una población de 900.000 niños menores de 5 años, para una tasa de incidencia anual de 22,2/100.000 menores de 5 años.

En el estado de San Pablo, Brasil, la tasa de meningitis en el año 2004, era de 29/100.000 habitantes con una letalidad de 1.2/100.000 habitantes.

En México para el año 2008 se notifican 352 casos de meningitis en menores de 5 años, de las cuales, si hacemos los cálculos utilizados en la mortalidad, al menos 190 serían ocasionadas por *Streptococcus pneumoniae*. La tasa de incidencia global de meningitis en México en 2008 fue de 0,91/100.000 habitantes.<sup>(15)</sup>

Una revisión realizada por Valenzuela y cols, estimó una incidencia total de enfermedad neumocócica invasiva de 61 x 100000 hab para menores de 1 año, 61/ 100.000 habitantes para menores de 2 años y 32/ 100.000 habitantes en menores de 5 años. Para meningitis la incidencia fue de 19/ 100.000 en menores de 1 año, 12/ 100.000 en menores de 2 años y 11 / 100.000 en menores de 5 años. La incidencia de neumonía neumocócica se calculó en 51 / 100000 para menores de 2 años y 34/100.000 para menores de 5 años, la incidencia de bacteriemia por neumococo fue de 12 / 100.000 en menores de 2 años y de sepsis por neumococo es de 2 / 100.000 en menores de 3 años.<sup>(16)</sup>

En 2010 se publicó un estudio realizado en México, en donde se realizó una revisión retrospectiva de los casos de enfermedad neumocócica invasiva en un hospital pediátrico de tercer nivel, entre 1997 y 2004. Se revisaron 156 expedientes, la mortalidad fue de 27.5%. La enfermedad más frecuente fue bacteriemia 47,4%, seguida de meningitis 25,6%, neumonía 15,4%, peritonitis primaria 7% y artritis 3,8%. 108 pacientes tenían enfermedad de base (69,2%) y 48 eran previamente sanos (30,8%). Los serotipos de neumococo más frecuentemente relacionados con la mortalidad fueron: 14, 6B, 23F, 6A, 19F y 19A; no hubo relación de mortalidad con la resistencia a antibióticos. El 28.2% mostró resistencia a penicilina y 24.6% a cefotaxima, esta última es similar a la reportada por el SIREVA para enfermedad no meníngea en este país. A través del modelo multivariado, se encontró una relación estadísticamente significativa entre la mortalidad y enfermedad previa (IC 95%; 2.5-18.3;  $p < 0.05$ ).<sup>(17)</sup>

En 2010 se publicó un estudio prospectivo realizado entre mayo de 2006 y abril de 2008, en 11 hospitales públicos y 5 laboratorios privados en Lima (Perú), en pacientes menores de 16 años con cultivos de sitios estériles positivos para *Streptococcus pneumoniae*. La sensibilidad antimicrobiana se midió por E-test y se serotipificaron por la reacción de Quellung. En total se estudiaron 101 episodios de enfermedad neumocócica invasiva, 68,3% fueron en niños menores de 24 meses de edad. Los diagnósticos fueron neumonía (47,5%), meningitis (38,6%) y sepsis (7,9%). La mortalidad en el estudio fue de 22%; en meningitis fue de 32,4%. El 80% de los casos fatales fueron en menores de 2 años y en 50,7% de los casos no fatales fueron en ese grupo de edad. La resistencia fue alta para el trimetoprim sulfametoxazol (76,2%), eritromicina (24,8%) y penicilina (22,8%); el 3% fueron resistentes a ceftriaxona y el 8,9% tuvieron sensibilidad intermedia a este medicamento. En este estudio se utilizaron los nuevos criterios del CLSI para definir resistencia a penicilina y ceftriaxona, por lo que los datos son comparables con los datos publicado por el SIREVA. Los serotipos más comunes fueron el 14, 6B, 19F, 23F y 5, los cuales fueron el 69,7% de todos los aislamientos y el 87% de los aislamientos no susceptibles a la penicilina<sup>(18)</sup>.

Respecto a la otitis media aguda (OMA), hay pocos reportes epidemiológicos en Latinoamérica, solo hay reportes de incidencia en México, en donde entre 1995 y 1998 se reportó una incidencia de 1260 y 1083 casos por 100.000 niños menores de 1 año y de 1 a 4 años respectivamente. Esta incidencia es baja comparada con la tasa establecida en Estados Unidos de 1.2 casos por niño por año. (19), sin embargo se debe tomar en cuenta que en México la OMA no es una enfermedad de notificación obligatoria.

*Streptococcus pneumoniae* es una causa frecuente de OMA en Latinoamérica, fue responsable del 43,8 al 61,4% de todos los casos en los que fue aislado algún patógeno. Estudios realizados en Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica y México demuestran una frecuencia de serotipos similares. Los serotipos más frecuentemente aislados fueron 3, 6A, 6B, 9V, 14, 19F y 23 F. El serotipo 1 el cual es el tercero en frecuencia de enfermedad neumocócica invasiva representando 7,3% de los aislamientos en menores de 5 años, es causa poco frecuente de OMA y representa menos del 3% de los aislamientos en esta patología. El serotipo 5 es más variable, en otitis representa el 2,7% en México y el 14,3% en Chile. En Costa Rica el serotipo 19 F es el más frecuente, se aísla en el 15-75% de los pacientes con OMA, el serotipo 3 fue el segundo en frecuencia representando un 16% de los aislamientos<sup>(19)</sup>.

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO.**

*Streptococcus pneumoniae* es una bacteria capaz de producir infecciones con diferentes expresiones clínicas, dependiendo de las características del huésped, del microorganismo y del ambiente. Las infecciones neumocócicas se clasifican en invasoras y no invasoras.

**Invasoras:** Diseminación hematógena del *S. pneumoniae* con o sin localización secundaria en un parénquima o sitio normalmente estéril. Las principales son bacteriemia, sepsis, meningitis, neumonía, artritis, osteomielitis, celulitis, endocarditis, pericarditis, peritonitis.

**No invasoras:** Diseminación canalicular del *S. pneumoniae*, como otitis media aguda (OMA), sinusitis, mastoiditis, conjuntivitis, neumonía y vulvovaginitis.

Este documento se referirá a neumonía, meningitis, bacteriemia, sepsis y OMA por su impacto clínico y/o epidemiológico. Se describen las definiciones y tratamiento de cada una.

**Neumonía.** Infección aguda del parénquima pulmonar con signos clínicos de ocupación alveolar y datos radiológicos de opacidad, de ubicación única o múltiple.

Por múltiple o multifocal se entiende el compromiso de opacidades radiológicas, generalmente mal definidas sin límites segmentarios, acompañadas de grave estado general del paciente.

**Signos y síntomas.** Fiebre, tos, taquipnea, tiraje intercostal, estertores broncoalveolares, síndrome de condensación, eventualmente derrame pleural. Lo anterior puede acompañarse de compromiso del estado general, anorexia y dolor abdominal. <sup>(3, 20, 21, 22,23).</sup>

Se define taquipnea según criterios de la OMS, como frecuencia respiratoria mayor a 60 x minuto en menores de 2 meses, mayor a 50 x minuto en niños entre 2 y 12 meses y mayor a 40 x minuto en mayores de 12 meses <sup>(21).</sup>

### **Laboratorio**

La leucocitosis, la desviación a la izquierda y los valores elevados de proteína C reactiva (PCR) cuantitativa, apoyan el diagnóstico de infección bacteriana. La leucopenia es signo de gravedad.

En pacientes que requieren hospitalización, está indicado tomar hemocultivos, y en caso de derrame pleural, efectuar estudio citoquímico, determinación de antígenos y cultivo en el líquido del derrame.

La posibilidad de efectuar diagnóstico etiológico es limitada; el aislamiento se logra en: hemocultivos: 8-10%, cultivo de líquido pleural: 40-50%. El uso de medios de cultivo con resinas o carbón activado pueden aumentar el rendimiento microbiológico. <sup>(20, 21,22).</sup>

**Radiología:** La radiografía de tórax da información sobre ubicación, magnitud y evolución. La imagen más típica corresponde a opacidades homogéneas lobares o segmentarias; con menor frecuencia se observan infiltrados reticulares difusos.

La radiografía de tórax desde el punto de vista epidemiológico, es una herramienta de carga de enfermedad.

La imagen radiológica puede persistir alterada hasta por 30 días a pesar de la evolución clínica favorable. <sup>(22, 24).</sup>

### **Tratamiento antibiótico de neumonía neumocócica probable o comprobada**

Ambulatorio:

Amoxicilina 80-100 mg/kg/día (oral) cada 8 o 12 horas durante 7a 10 días.

Hospitalario:

Menores de 3 meses, cefotaxima 150 mg/kg/día (IV) cada 6 horas o ceftriaxona 75 mg/kg/día (IV) cada 12 horas, por 10 días.

Como alternativa puede emplearse ampicilina 200 mg/kg/día (IV) asociada a un aminoglucósido dependiendo de la edad del huésped y de la epidemiología local.

Mayores de 3 meses, penicilina cristalina 100.000 a 300.000 UI / kg/ día IV (dependiendo de los patrones locales de resistencia) o ampicilina 200 mg/kg/día (IV) cada 6 horas durante 10 días o 5 días después de la remisión de la fiebre.

En caso de aislamiento de neumococo resistente a penicilina o con patrón local epidemiológico de elevada resistencia, está indicado el uso IV de cefalosporinas de tercera generación en las dosis ya mencionadas. <sup>(20, 21, 22, 23, 25).</sup>

El siguiente cuadro muestra la clasificación de neumonía según la estrategia de atención integrada de enfermedades prevalentes de la infancia de la OMS y las recomendaciones terapéuticas, según la recomendación a este cuadro se llega luego de haber descartado una obstrucción de vía aérea superior o inferior <sup>(21)</sup>.

**Cuadro No. 12: Criterios de la OMS para definir neumonía. (Tomado del libro curso clínico de AIEPI 2010, ministerio de la protección social. Colombia) <sup>(21)</sup>**

<p>Uno de los siguientes signos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cualquier signo general de peligro.</li> <li>• Tiraje subcostal.</li> <li>• Sat O<sub>2</sub> &lt; 92% (&lt;90% a una altura &gt; 2500 msnm).</li> </ul>	<p><b>NEUMONIA GRAVE</b></p>	<p><b>Conducta:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Administrar oxígeno.</li> <li>➤ Administrar la primera dosis de un antibiótico apropiado: Penicilina cristalina o ampicilina.</li> <li>➤ Tratar la fiebre</li> <li>➤ Referir URGENTEMENTE al hospital siguiendo las normas de estabilización y transporte “REFIERA”.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respiración rápida (Taquipnea).</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Dar un antibiótico apropiado: Amoxicilina 90 mg/Kg/día.</li> <li>➤ Tratar la fiebre.</li> <li>➤ Aliviar la tos con bebidas endulzadas.</li> <li>➤ Enseñar a la madre a cuidar el niño en casa.</li> </ul>

	<b>NEUMONIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Enseñar a la madre los signos de peligro para regresar de inmediato.</li> <li>➤ Hacer consultas de seguimiento 2 días después.</li> <li>➤ Enseñar medidas preventivas específicas.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tos y ninguno de los signos anteriores</li> </ul>	<b>TOS O RESFRIADO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Tratar la fiebre.</li> <li>➤ Aliviar la tos con bebidas endulzadas.</li> <li>➤ Enseñar a la madre a cuidar el niño en casa.</li> <li>➤ Enseñar a la madre los signos de peligro para regresar de inmediato.</li> <li>➤ Si no mejora hacer consulta de seguimiento 5 días después.</li> <li>➤ Si la tos lleva más de 21 días se debe evaluar con el cuadro de clasificación de la tuberculosis.</li> </ul>

### **Meningitis.**

Es la inflamación de las meninges resultante de la diseminación hematológica de *S. pneumoniae*.

Síntomas y signos. Fiebre, irritabilidad, somnolencia, cefalea, vómitos, rechazo a la alimentación, fontanela tensa o abombada en menores de un año; rigidez de nuca, y signos meníngeos (Kernig y Brudzinski) en niños mayores de esta edad. Puede haber convulsiones y déficit neurológico focal. <sup>(26,27,28)</sup>.

## Laboratorio

Líquido cefalorraquídeo (LCR): Citoquímico, tinción de Gram, cultivo y detección de antígenos. En el citoquímico se encuentra presión aumentada, aspecto turbio, hipogluorraquia, hiperproteorraquia y pleocitosis con predominio de polimorfonucleares.

Hemograma. Es frecuente encontrar leucocitosis con desviación a la izquierda,

PCR cuantitativa es útil en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico <sup>(26,27,28,29)</sup>.

## Tratamiento

Ceftriaxona, 100 mg/kg/día, IV, c/12 horas, por 10 días. En recién nacidos se recomienda cefotaxima por 14 días en dosis e intervalos de acuerdo a peso y edad gestacional.

En áreas geográficas con prevalencia mayor de 5% de *S. Pneumoniae* resistente a penicilina, se recomienda asociar cefalosporinas de 3ª. generación y vancomicina 60 mg/Kg/día, c/ 6 horas de forma empírica inicial, esquema que se ajustará de acuerdo a resultado de los cultivos, en caso de ser sensible a cefalosporinas de tercera generación se utilizará esta como monoterapia suspendiendo la vancomicina, en caso de un resultado intermedio o resistente a cefalosporinas de tercera generación se continuara el esquema antibiótico con vancomicina y ceftriaxona hasta completar 10 días mínimo. <sup>(26,27,28,30,31)</sup>.

Todo neumococo aislado en LCR o sangre debe ser estudiado para determinar su CIM. El tratamiento deberá ser ajustado de acuerdo a los resultados de esta medición <sup>(12, 26,31)</sup>. Cuadro 13.

### Cuadro 13: Tratamiento de la meningitis neumocócica de acuerdo a la sensibilidad del aislamiento.

CIM a PNC y a ceftriaxona.	Antibiótico(s) de elección
Penicilina < 0.06 µg/ml	Ceftriaxona o penicilina G
Ceftriaxona ≤ 0.5 µg/ml	Ceftriaxona o cefotaxima
Cefotaxima > 0.5 µg/ml	Ceftriaxona o cefotaxima más vancomicina

El beneficio de esteroides en meningitis neumocócica es controversial <sup>(32,33)</sup> sin embargo dos metaanálisis de Cochrane concluyen que hay beneficio para prevenir la pérdida de la audición y otras secuelas neurológicas en países desarrollados, sin embargo este beneficio no ha podido ser demostrado en los países en vías de desarrollo, pero en ninguno de los 2 escenarios ha demostrado un aumento en las complicaciones, por lo que se recomienda su uso a dosis de 0,6 mg/Kg/día IV cada 6 horas x 4 días, iniciando la primera dosis de 30 minutos a una hora antes. <sup>(34,35,36,37,38,39)</sup>.

Otra medida puede ser el empleo de glicerol por vía oral, el cual actúa aumentando la osmolaridad plasmática, este ha demostrado disminuir las secuelas neurológicas especialmente en meningitis por *Haemophilus influenzae tipo b* <sup>(32)</sup>.

### **Otitis media aguda:**

Presencia de líquido purulento en el oído medio, con rápido desarrollo de uno o más signos y síntomas de inflamación, menor a 3 semanas de evolución, en ocasiones con manifestaciones sistémicas:

Síntomas: Otorrea, fiebre, irritabilidad, anorexia, vómitos y diarrea

Signos: Otorrea, engrosamiento y/o abombamiento, opacidad, bulas, depósito de fibrina, coloración blanco amarillenta y/o disminución de la movilidad de la membrana timpánica <sup>(40)</sup>.

### **Diagnóstico**

Fundamentalmente clínico, utilizando otoscopia neumática.

### **Tratamiento**

Amoxicilina 80-100 mg/kg/día, oral c/ 12 horas durante 7 a 10 días.

Si después de 72 horas de tratamiento hay falla terapéutica, definida como falta de mejoría clínica (persistencia de: otorrea, fiebre, irritabilidad, otorrea o signos otoscópicos) o si existiera recurrencia de los síntomas y signos dentro de los primeros 7 días de tratamiento, después de haber experimentado una mejoría clínica, se recomienda una de las siguientes alternativas:

Amoxicilina-ácido clavulánico, 80-100 mg/kg/día, oral, c/12 horas, por 7 a 10 días

Cefuroxima, 50 mg/Kg/día, oral, c/12 horas, por 7 a 10 días <sup>(40,41,42)</sup>.

### **Bacteriemia / sepsis**

Bacteriemia: Presencia de *S. pneumoniae* en sangre (hemocultivo).

Sepsis: Respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por *S. pneumoniae*, que puede confirmarse o no desde el punto de vista microbiológico.

Síntomas y signos. Fiebre, asociada a dos o más de los siguientes criterios: marcado compromiso del estado general, hipoxemia ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg respirando aire ambiente), oliguria (diuresis  $< 1\text{ml/Kg/hora}$ ), compromiso del estado de conciencia (Glasgow  $< 15$  sin enfermedad neurológica asociada) e inestabilidad hemodinámica (presión arterial sistólica, diastólica o media  $<$  percentil 5 para edad y/o llenado capilar lento). <sup>(20,43)</sup>.

## Laboratorio

La leucocitosis y desviación a la izquierda, así como valores elevados de proteína C reactiva (PCR) cuantitativa, apoyan el diagnóstico de infección bacteriana. La leucopenia es signo de gravedad.

Frente a un paciente con sospecha de sepsis, se recomienda realizar hemocultivos (2) y cultivos de otros sitios estériles de acuerdo a la orientación clínica. <sup>(20,43)</sup>.

## Tratamiento.

Ceftriaxona, 100 mg/kg/día, IV, c/12-24 horas, por 10 días. En recién nacidos se recomienda cefotaxima por 14 días en dosis e intervalos de acuerdo a peso y edad gestacional.

En áreas geográficas con prevalencia mayor a 5% de *S. pneumoniae* resistente a penicilina, se recomienda adicionar a las cefalosporinas de tercera generación, vancomicina 40 mg/Kg/día, c/ 6 horas, este esquema se modificará de acuerdo a los resultados de los cultivos, en caso de ser sensible a penicilina o cefalosporinas de tercera generación se suspenderá la vancomicina. <sup>(31)</sup>.

Todo neumococo aislado debe ser estudiado para determinar su CIM <sup>(12,20, 31)</sup>. Cuadro 14.

### Cuadro 14. Tratamiento de la bacteriemia/sepsis neumocócica de acuerdo a la sensibilidad del aislamiento.

CIM a PNC y a ceftriaxona.	Antibiótico(s) de elección
Penicilina < 2 µg/ml	Penicilina G o Ceftriaxona.
Ceftriaxona ≤ 1 µg/ml, con MIC para PNC > 2 µg/ml	Ceftriaxona o cefotaxima
Ceftriaxona > 1 µg/ml	Ceftriaxona o cefotaxima más vancomicina

## VACUNACION CONTRA NEUMOCOCO:

### JUSTIFICACIÓN:

Radica en tres aspectos importantes:

- La carga de la enfermedad
- El derecho inalienable de todas las personas a evitar la enfermedad y sus complicaciones, independientemente de sus condiciones socio-económicas

- El incremento en el desarrollo de resistencia a los antibióticos.

#### **VACUNAS:**

Al momento se cuenta con dos clases de vacunas aprobadas para la inmunización activa; una a base de polisacárido (confiere protección contra 23 serotipos) y la segunda que conjuga un polisacárido con una proteína, de esta categoría se comercializan actualmente 3 vacunas, dependiendo del número de serotipos incluidos, las hay de 7, 10 o 13 serotipos.

Actualmente se identifican 93 serotipos de neumococo de los cuales 13 de ellos son los responsables de la mayor frecuencia de infecciones invasivas (bacteriemia, neumonía y meningitis), entre otras (otitis, sinusitis y neumonías sin bacteriemia).

#### **VACUNA DE NEUMOCOCO POLISACÁRIDA:**

23 serotipos (PSV23)

- En base a la nomenclatura danesa contiene los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F y 33F.

#### **INMUNOGENICIDAD, EFICACIA Y EFECTIVIDAD:**

Es una vacuna inmunogénica en mayores de 2 años, no se conoce con exactitud el título de anticuerpos que se asocia a protección frente a la enfermedad, pero se estima que podría ser  $\geq 0.15 \mu\text{g/mL}$ . Estos anticuerpos se mantienen a títulos superiores a prevacunación durante más de 5 años. En personas  $>65$  años con enfermedades crónicas o con situaciones de inmunosupresión los porcentajes de seroconversión son menores.

En general, la mayoría de los estudios han demostrado que para personas sanas  $>65$  años de edad o que presentan factores de riesgo esta vacuna tiene una efectividad del 50 – 85% en la prevención de enfermedad neumocócica invasora (fundamentalmente meningitis y bacteriemia). En mayores de 75 años, la efectividad disminuye con la edad.

Los estudios demuestran que en pacientes con infección por VIH, la efectividad de la VNP23 frente a la enfermedad invasora es de 49% (IC95%, 12%-70%).

La valoración de la efectividad en la prevención de neumonía neumocócica se dificulta por la falta de sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas que se utilizan para diagnosticarla.

Estudios en niños con anemia de células falciformes o síndrome nefrótico han demostrado que la vacuna es eficaz; no obstante los resultados de los estudios de eficacia y efectividad, son limitados. (44,45,46).

#### **INDICACIONES** <sup>(44,45,46)</sup>:

- Todos los adultos mayores de 65 años de edad (en algunos países se recomienda su aplicación a todo individuo de 60 ó más años de edad).
- Cualquier individuo mayor de 2 años de edad, con alguno de los siguientes factores de riesgo:
  - Padecer enfermedades crónicas:
    - Enfermedades Cardiovasculares
    - Asma
    - Neuropatía crónica
    - Enfermedad de células falciformes
    - Diabetes
    - Alcoholismo
    - Cirrosis hepática
    - Fístula cerebrospinal con fuga de líquido cefalorraquídeo.
  - Condiciones que disminuyen la capacidad de protección contra infecciones por neumococo:
    - Linfoma, leucemia.
    - Enfermedad de Hodgkin.
    - Insuficiencia renal crónica.
    - Síndrome nefrótico.
    - Asplenia anatómica o funcional.
    - Trasplante de órganos.
    - Mieloma múltiple.

- Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).
- Que reciba cualquier medicamento o procedimiento que disminuya la protección contra la infección por el neumococo:
  - Uso prolongado (crónico) de esteroides
  - Radioterapia
  - Quimioterapia
- Poblaciones con incidencia elevada de enfermedad invasiva por neumococo.

### **ESQUEMA DE INMUNIZACIÓN:**

Una dosis a partir de los 2 años de edad.

En caso de esplenectomía, inicio de quimioterapia o tratamiento inmunosupresor, es recomendable su aplicación 2 semanas antes o a la brevedad posible.

No está indicada como medida preventiva de infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior (otitis media y sinusitis).

### **DOSIS:**

0.5 mL, Vía intramuscular.

### **REFUERZO:**

- Una segunda dosis se recomienda a:
  - personas mayores de 65 años de edad que recibieron la primera dosis antes de los 60 años.
  - Personas con:
    - Asplenia anatómica o funcional.
    - Enfermedad de células falciformes.
    - Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

- Cáncer, Linfoma, Leucemia y Mieloma múltiple.
  - Insuficiencia renal crónica.
  - Síndrome nefrótico.
  - Trasplante de órganos o de médula ósea.
  - Medicamentos que disminuyan la protección contra la infección por el neumococo como quimioterapia o uso prolongado (mayor s 2 mg) de esteroides.
- En caso de requerir refuerzo, a los niños menores de 10 años de edad, se aplica la segunda dosis 3 años después de la primera. Para los de 11 años o mayores, se recomienda el refuerzo 5 años después de la primera dosis. (44,45,46).

#### **LIMITACIONES:**

- No es útil en niños menores de 2 años, edad en quienes las infecciones neumocócicas invasoras son más frecuentes y graves.
- No induce inmunidad “comunitaria” o de “rebaño”, porque no reduce el estado de portador nasofaríngeo.
- No se aconseja su uso durante el primer trimestre del embarazo, aunque no hay evidencias de alteración del desarrollo fetal por su inadvertida aplicación.
- No confiere inmunidad duradera.

#### **PRECAUCIONES:**

- No aplicarse durante el embarazo o en el período de lactancia.
- En caso de enfermedad aguda severa o moderada, con o sin fiebre, se recomienda diferir su aplicación hasta la recuperación del paciente.

#### **CONTRAINDICACIONES:**

- Personas con hipersensibilidad comprobada a cualquier componente de la vacuna.
- Recurrencia de una enfermedad crónica.

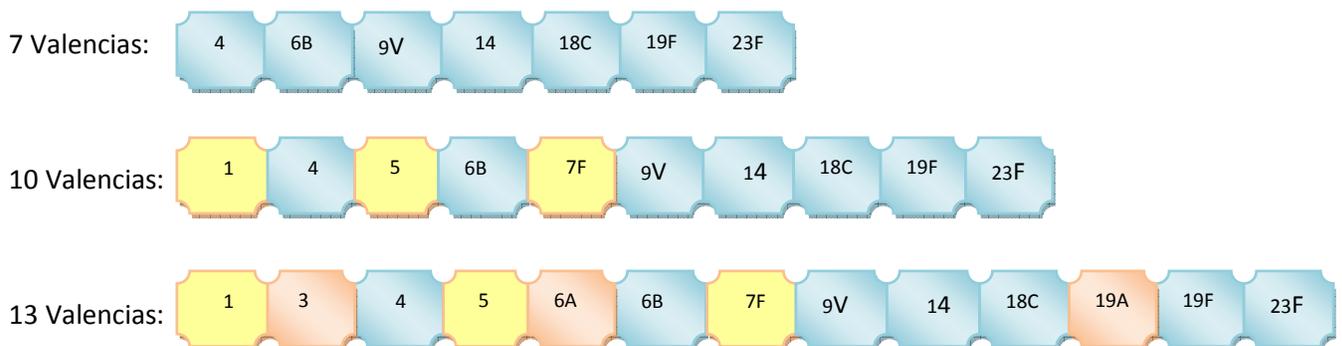
### EFFECTOS ADVERSOS:

- Reacciones localizadas al sitio de la inyección: dolor, eritema, induración o edema, se reporta en un 50% de las personas vacunadas.
- También se pueden presentar reacciones adversas sistémicas como fiebre o mialgias.
- Reacción anafilactoide.
- Con la aplicación del refuerzo, los efectos adversos enumerados anteriormente se pueden incrementar importantemente. <sup>(44,45,46)</sup>.

### VACUNA DE NEUMOCOCO CONJUGADA:

Al conjugarse los polisacáridos con una proteína, se aumenta su inmunogenicidad, ya que inducen una respuesta dependiente de linfocitos T, la cual es más duradera. En la actualidad se comercializan 3 tipos de vacunas conjugadas, dependiendo del número de polisacáridos que poseen, el esquema de vacunación es el mismo para las 3 y se resume en el Cuadro 15.

**Gráfico 3: Vacunas de neumococo conjugadas:**



### VACUNA DE 7 SEROTIPOS (PCV7)

Vacuna de Neumococo Conjugada, 7 serotipos (VNC7) que protege contra 7 serotipos: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F.

La vacuna esta conjugada con la proteína no toxica de difteria CRM197.

### **INMUNOGENICIDAD, EFICACIA Y EFECTIVIDAD:**

El uso de la vacuna conjugada de 7 valencias demostró más del 95% de efectividad contra enfermedad neumocócica invasora ocasionada por los serotipos contenidos en la vacuna; 6 a 37% de efectividad contra neumonía, dependiendo de la definición de caso que se utilizó; 6 a 8% para otitis media aguda producida por cualquier etiología, 34 % para neumonía de cualquier serotipo y 51% para los serotipos incluidos en la vacuna. <sup>(44,46)</sup>.

### **INDICACIONES:**

- A todos los niños menores de 24 meses de edad.
- Niños de 24 a 59 meses de edad que no recibieron el esquema completo de la vacuna antes de los 2 años de edad.
- Niños de 2 a 4 años de edad con algunas de las siguientes condiciones y que no hayan recibido vacuna previa:
  - Hemoglobinopatías.
  - Asplenia anatómica o funcional.
  - Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
  - Implantes cocleares.
  - Enfermedades crónicas (cardiaca y-o pulmonar).
  - Insuficiencia renal crónica y-o síndrome nefrótico.
  - Diabetes.
  - Fístula cerebroespinal con fuga de líquido cefalorraquídeo.
  - Trasplante de órganos o de medula ósea.
  - Terapia inmunosupresora o radioterapia.

### **ESQUEMA DE INMUNIZACIÓN:**

- Se puede iniciar el esquema desde las 6 semanas de edad.

**ESQUEMA RECOMENDADO:** Ver cuadro 15.

**DOSIS:**

0.5 mL, Vía intramuscular.

**LIMITACIONES:**

- La efectividad de la vacuna varía de acuerdo a cada área geográfica, debido a los serotipos prevalentes.
- Costo.

**PRECAUCIONES:**

- En caso de enfermedad aguda severa o moderada, con o sin fiebre se recomienda diferir su aplicación hasta la recuperación del niño.

**CONTRAINDICACIONES:**

- Personas con hipersensibilidad comprobada a cualquier componente de la vacuna o reacción severa después de la aplicación en dosis previas.

**EFFECTOS ADVERSOS:**

- Reacciones localizadas en el sitio de la inyección: dolor, eritema, induración o edema se reporta hasta en un 25% de los niños vacunados.
- Fiebre (mayor de 38º. C.) en una tercera parte de los vacunados.
- Irritabilidad, somnolencia.
- Diarrea, vómito, falta de apetito. <sup>(3,44,46,47,48)</sup>.

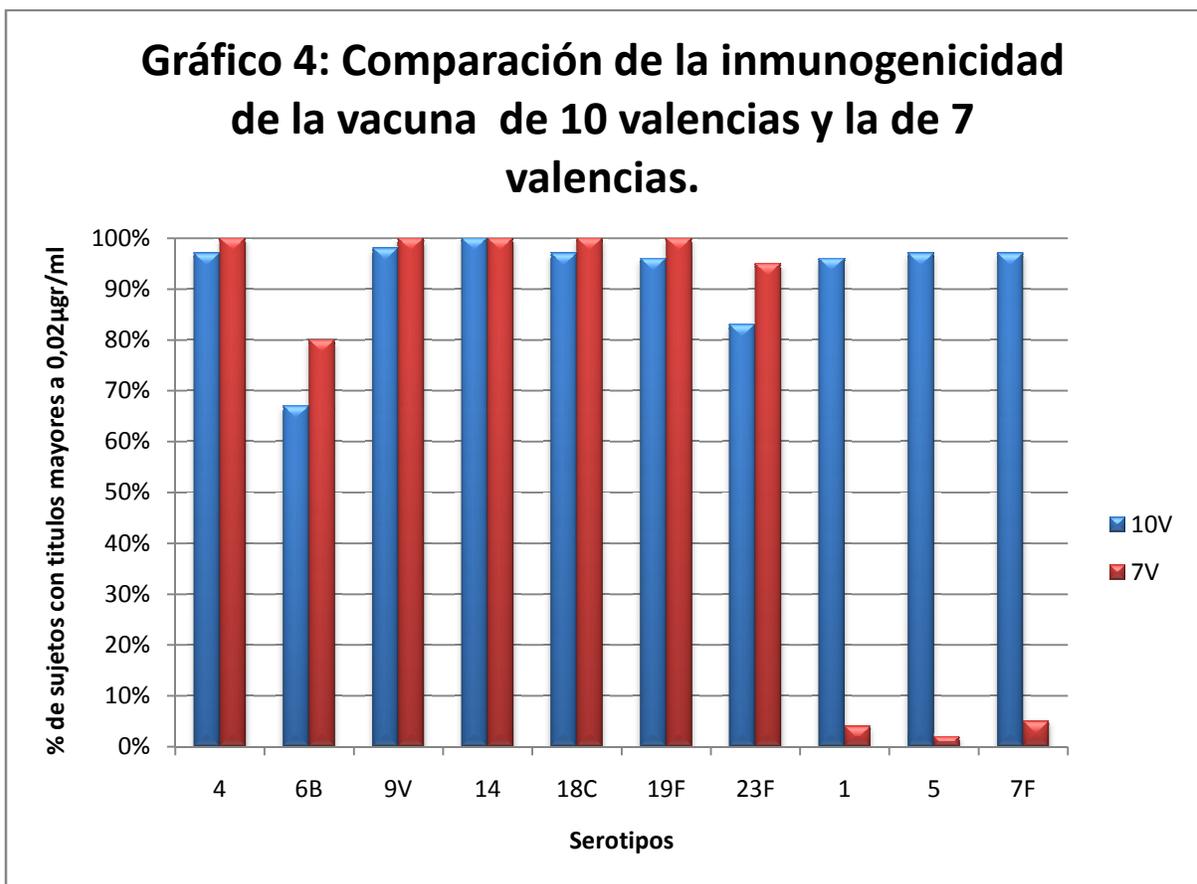
**VACUNA DE 10 SEROTIPOS (PCV10):**

Vacuna de Neumococo Conjugada, 10 serotipos (PCV10) que protege contra 10 serotipos: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, mas 1, 5 y 7F.

Esta conjugada con proteína D de *Haemophilus influenzae* no tipificable (HINT), con Toxoide tetánico y Toxoide diftérico.

### INMUNOGENICIDAD, EFICACIA Y EFECTIVIDAD:

Un mes de después de la vacunación primaria, se ha demostrado una respuesta de títulos no inferior de la PCV 10 respecto a la PCV 7 para 8 de los 10 serotipos incluidos (5 de los 7 de la vacuna PCV7 y los 3 nuevos serotipos), al medir lo opsonofagocitosis esta fue similar entre las 2 vacunas, incluyendo la de los serotipos 6B y 23F. Gráfico 4. <sup>(49)</sup>.



El impacto de la PCV10 sobre la enfermedad neumocócica invasiva ha sido bien estimado, y se considera que depende de los serotipos circulantes a nivel local, pero no se ha realizado estudios clínicos para determinarlo, pero se considera que no es inferior que el que se ha establecido con la vacuna de 7 serotipos.

Con respecto a la OMA, se ha generado datos de la efectividad de esta vacuna en su prevención, partiendo de los estudios realizados con la vacuna de 11 serotipos, la cual fue el prototipo de la

actual vacuna de 10 serotipos (se excluyó el serotipo 3 por no lograr adecuada inmunogenicidad). La eficacia de la vacuna para prevenir el primer episodio de OMA causado por neumococo fue del 52,6% y por HINT fue del 30%, se mantiene por lo menos 18 meses. La incidencia total de OMA se redujo 33,6% (95% CI 20.8, 44.3;  $p < 0.001$ ) respecto al placebo (vacuna de hepatitis A). La eficacia protectora contra cualquier episodio de OMA causada por los serotipos incluidos en la vacuna fue del 57,6% y 35,3% para los episodios producidos por HINT. Adicionalmente la incidencia de OMA por otros serotipos no incluidos en la vacuna, pero que presentan reacción cruzada con estos se redujo en 2/3 con el uso de la vacuna. <sup>(49)</sup>.

**INDICACIONES:** Son las mismas que para la vacuna de 7 serotipos.

**ESQUEMA DE INMUNIZACION RECOMENDADO:** Ver cuadro 15

**DOSIS:**

0.5 mL, Vía intramuscular.

**LIMITACIONES:**

- La efectividad de la vacuna varía de acuerdo a cada área geográfica, debido a los serotipos prevalentes.
- Costo.

**PRECAUCIONES:**

- En caso de enfermedad aguda severa o moderada, con o sin fiebre se recomienda diferir su aplicación hasta la recuperación del niño.

**CONTRAINDICACIONES:**

- Personas con hipersensibilidad comprobada a cualquier componente de la vacuna o reacción severa después de la aplicación en dosis previas.

## **EFFECTOS ADVERSOS:**

- Son similares a los de la vacuna de 7 serotipos, se observa enrojecimiento en el sitio de la aplicación hasta un 50% de los casos, dolor en el sitio de la inyección en el 30% de los casos, dolor severo en menos del 3% de los casos.
- Fiebre (mayor de 38º. C.) en una tercera parte de los vacunados, mayor de 39°C en un 2% de los pacientes. La fiebre > 40°C es muy rara.
- Irritabilidad hasta en un 60% de los pacientes a los que se les aplica la vacuna, pero menos del 5% presentan irritabilidad severa, también se presenta pérdida leve del apetito en un 25% de los casos, no es frecuente que haya una pérdida severa del apetito. <sup>(49)</sup>.

## **VACUNA DE 13 VALENCIAS (PCV13):**

Vacuna de Neumococo Conjugada, 13 serotipos (PCV13) que protege contra 13 serotipos: 1, 4, 5, 6A, 6B, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F.

La vacuna esta conjugada con proteína no toxica de difteria CRM197

## **INMUNOGENICIDAD, EFICACIA Y EFECTIVIDAD:**

Se han hecho múltiples estudios para demostrar que no hay inferioridad en la producción de anticuerpos IgG como en la opsonofagocitosis entre la vacuna de 13 valencias y la vacuna de 7 valencias. <sup>(45, 50)</sup>

La vacuna de 13 valencias genera una respuesta inmunológica adecuada contra todos los 13 serotipos en lactantes y preescolares sanos cuando se administran las tres dosis del esquema primario y un refuerzo en el segundo año de vida. Los estudios han demostrado no inferioridad de la vacuna de 13 valencias respecto a la de 7 valencias para seis de los siete serotipos comunes (excepto para el serotipo 6B) cuando se administra a los 2,3 y 4 meses en el estudio 006 <sup>(51)</sup> y en cinco de siete (excepto los serotipos 6B y 9V) cuando se administra a los 2, 4, y 6 meses en el estudio 004, <sup>(52)</sup> basados en la respuesta 1 mes después del final de la serie primaria. La respuesta para los serotipos adicionales con PCV13 fue mayor que con PCV7. <sup>(50, 52)</sup>.

Un fuerte respuesta inmunológica para todos los 13 serotipos se observo también cuando se analizaron los títulos de IgG un mes después de la vacunación primaria, así como los anticuerpos funcionales (opsonofagocitosis-OPA), con un titulo de OPA mayor de 1:8 para todos los 13 serotipos incluyendo el 6B. Después de aplicar la dosis de refuerzo a los 11-12 meses en el estudio

006<sup>(51)</sup> o a los 12-15 meses en el estudio 004<sup>(52)</sup> se observó en ambos casos una buena respuesta inmunológica contra los 13 serotipos.<sup>(50)</sup>

La eficacia clínica de la vacuna de 13 valencias para prevenir enfermedad neumocócica invasiva aun no ha sido estudiada. De acuerdo con la recomendaciones de la OMS la eficacia protectora potencial de la nueva vacuna de 13 valencias puede ser evaluada basada en la comparación de la respuesta inmune a los 7 serotipos que tiene en común con la vacuna de PCV7, para los cuales su eficacia protectora ya ha sido demostrada, es así que se espera que la PCV13 tenga los altos niveles de protección para enfermedad neumocócica invasiva que los observados con PCV7 para los 7 serotipos comunes. Se espera que los seis serotipos adicionales en PCV13 brinden una mejor cobertura que la PCV7 y ayuden a prevenir más el 86% de los casos de enfermedad neumocócica invasiva en Latinoamérica.<sup>(45, 50)</sup>

#### **INDICACIONES:**

Son las mismas descritas para la vacuna de 7 valencias.

#### **ESQUEMA DE INMUNIZACIÓN:**

- Se puede iniciar el esquema desde las 6 semanas de edad.

#### **DOSIS:**

0.5 mL, Vía intramuscular.

#### **INTERCAMBIABILIDAD DE LAS VACUNAS PCV7/PCV13:**

El estudio 008 realizado en Francia analizo la intercambiabilidad de estas 2 vacunas, se dividieron los pacientes en 3 grupos: El primero recibió PCV13 las 4 dosis (13v/13v), el segundo recibió PCV7 las 4 dosis (7v/7v) y el tercer grupo recibió 3 dosis de PCV7 para la serie primaria y PCV13 como refuerzo (7v/13v).

La respuesta de anticuerpos Ig G mayores de 0.35 µg/ml, luego de la dosis de refuerzo, fue comparable en los tres grupos para todos los 7 serotipos comunes. Para los 6 serotipos adicionales, la IgG y la OPA fueron comparados en el grupo de 7v/13v con el grupo de 13v/13v, se observaron títulos más bajos de IgG y OPA para los serotipos 1, 5 y 6 A en el grupo de 7v/13v comparado con el grupo que recibió 4 dosis de PCV13. Para los serotipos 3, 7F y 19A la respuesta inmunológica fue similar en ambos grupos.

De lo anterior se infiere que las vacunas si son intercambiables, y que un esquema iniciado con PCV7 se puede completar con PCV13, que la respuesta no es inferior al esquema de 4 dosis de PCV7 y que hay protección contra los 6 serotipos adicionales, no obstante esta no es igual si se compara con los pacientes que recibieron 4 dosis de PCV13. <sup>(48)</sup>.

#### **LIMITACIONES:**

- La efectividad de la vacuna varía de acuerdo a cada área geográfica, debido a los serotipos prevalentes.
- Costo.

#### **PRECAUCIONES:**

- En caso de enfermedad aguda severa o moderada, con o sin fiebre se recomienda diferir su aplicación hasta la recuperación del niño.

#### **CONTRAINDICACIONES:**

- Personas con hipersensibilidad comprobada a cualquier componente de la vacuna o reacción severa después de la aplicación en dosis previas.

#### **EFFECTOS ADVERSOS:**

- Son similares a los descritos con la PCV7, pero el dolor en sitio de la aplicación es menor con PCV13.
- Se observa induración en el 23% de los casos y eritema en el 26,3% de los casos. Menos del 0,2% presentan induración severa (>7cm).
- Se presenta irritabilidad en el 61% de los casos, somnolencia en el 41% o disminución del sueño en el 30% de los pacientes.
- Se presenta disminución del apetito en el 36,6%.
- Se presenta fiebre en el 25% de los paciente, pero menos del 0,3% presentan fiebre alta (>40°C).
- Las reacciones severas son poco frecuentes, las siguientes se presentan con una frecuencia > 1/10000 a < 1/1000: Reacción anafiláctica incluyendo shock, angioedema,

urticaria en el sitio de la inyección, dermatitis, enrojecimiento o prurito en el sitio de la aplicación, otras, menos frecuentes, se presentan con una frecuencia < 1/10000 : Linfadenopatía localizada en el sitio de inyección y eritema multiforme. <sup>(45,50,51,52)</sup>.

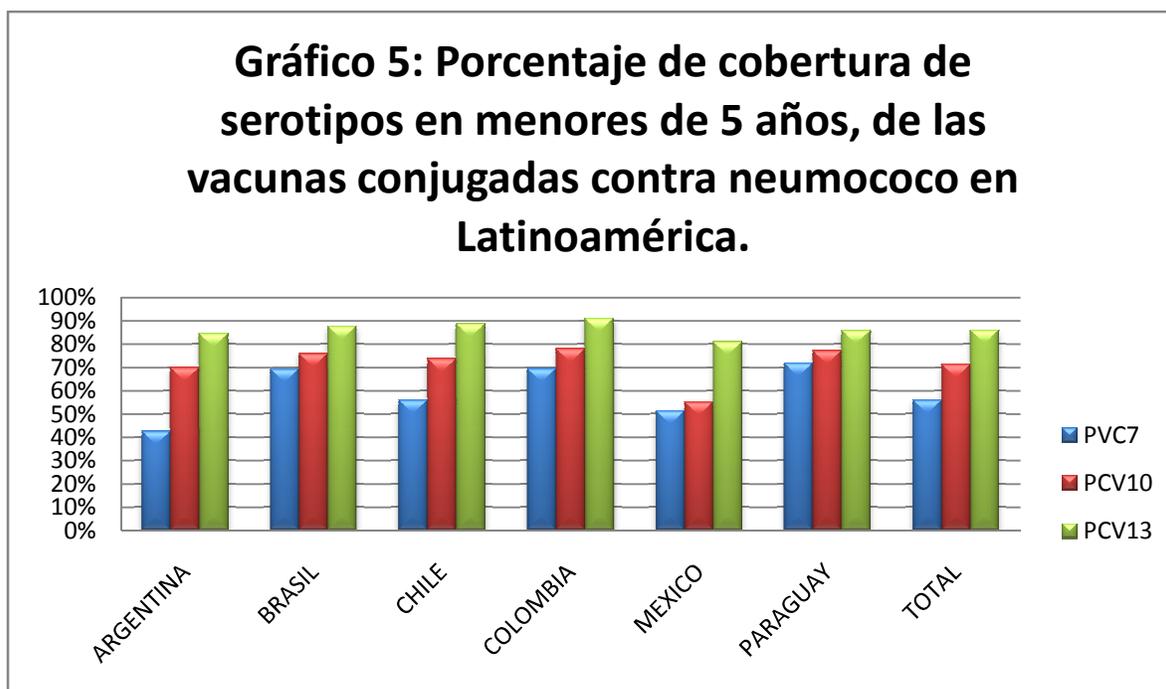
El siguiente cuadro resume el esquema de vacunación para las tres vacunas conjugadas de neumococo:

**Cuadro 15: Esquema de aplicación recomendado para las vacunas conjugadas de neumococo** (46,49,52).

Edad de consulta:	Historia de vacunación	Recomendación
2 a 6 meses	0 dosis	3 dosis cada 8 semanas* + refuerzo entre los 12 - 15 meses de edad.
	1 dosis	2 dosis cada 8 semanas* + refuerzo entre los 12 - 15 meses de edad.
	2 dosis	1 dosis + refuerzo entre los 12 - 15 meses
7 a 11 meses	0 dosis	2 dosis cada 8 semanas* + refuerzo entre los 12 - 15 meses)
	1 o 2 dosis antes de 7 meses	1 dosis + refuerzo entre los 12- 15 meses)
12 a 24 meses	0 dosis	2 dosis cada 8 semanas*
	1 dosis antes 12 meses	2 dosis cada 8 semanas*
	1 dosis después de 12 meses	1 dosis
	2 o 3 dosis antes 12 meses	1 dosis
24 a 59 meses		
Niño sano	Con esquema incompleto	1 dosis
Alto Riesgo	Esquema incompleto (menos de 3 dosis recibidas)	2 dosis (cada 8 semanas*)
	Esquema incompleto (menos de 3 dosis recibidas)	1 dosis

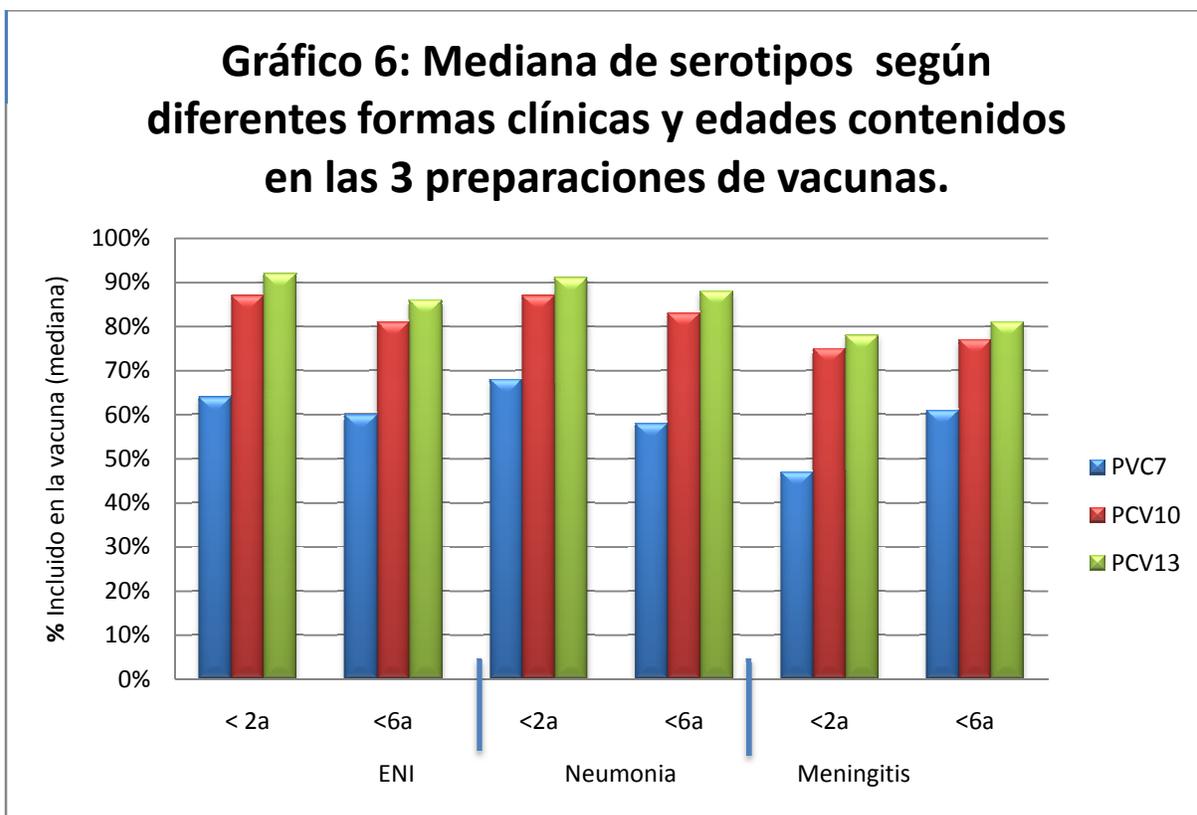
\* El intervalo mínimo entre cada dosis es de 4 semanas.

Basados en el informe de SIREVA II 2009 <sup>(10)</sup>, descrito anteriormente, se puede inferir el porcentaje de los serotipos y por lo consiguiente el porcentaje de cobertura de la enfermedad neumocócica en menores de 5 años, de las 3 vacunas conjugadas disponibles en el mercado (de 7, 10 y 13 valencias) de acuerdo a cada país. El gráfico numero 5 representa estos porcentajes y representa cuanto sería la ganancia para los diferentes países con una u otra vacuna. Es importante resaltar que no se encuentra incluido el beneficio de la inmunidad cruzada contra otros serotipos no vacunales ni el beneficio de la eliminación del estado de portador, el cual es común a los tres biológicos.



La vacuna conjugada de 7 serotipos (PCV7) muestra una cobertura para los serotipos que causan enfermedad neumocócica invasiva en el continente del 56,1%, alcanzaría 61,7% si tenemos en cuenta la inmunidad cruzada contra el serotipo 6A (5,6% aproximadamente son serotipo 6A), con variaciones del 42,7% en Argentina y 71,9% en Paraguay, La adición de los serotipos 1, 5 y 7F en la vacuna de 10 valencias (PCV10) amplía su cobertura, En el continente el porcentaje de cobertura alcanza 71,4% y podría ser hasta el 77% si sumamos la inmunidad cruzada con el serotipo 6<sup>a</sup>, este aumento es más relevante en Argentina, alcanzando una cobertura del 70%, en Chile aumenta la cobertura de 56% con la 7 valencias a 73,8% y en Colombia aumentando la cobertura del 69% a 78%, en otros países como México el beneficio no es mayor logrando un aumento del 51% al 55%. Sin embargo se debe tomar en cuenta que los estudios de inmunogenicidad muestran una respuesta adecuada de títulos geométricos de anticuerpos contra el 19A lo que potencialmente aumentaría en forma significativa la cobertura contra los serotipos causantes de ENI. La adición de los serotipos 3, 6A, y 19A en la vacuna de 13 valencias (PCV13) aumenta aun más la cobertura, alcanzando cobertura de 84,6% en Argentina, 87,8% en Brasil,

88,8% en Chile, 91,2% en Colombia, 81% en México y 86% en Paraguay. Para Latinoamérica el porcentaje de cubrimiento de los serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva con la PCV13 es del 86,1%.



La gráfica número 6, adaptada de la revisión de Valenzuela y cols, presenta el porcentaje de cobertura de cada una de las vacunas conjugadas contra el neumococo en relación a la enfermedad neumocócica invasiva, a la meningitis y a la neumonía, diferenciando esa cobertura entre ser menor de 2 años y menor de 6 años.<sup>(16)</sup>

La vacuna de 7 valencias representa una cobertura para los serotipos causantes de OMA del 58 al 65%. La vacuna de 10 serotipos ofrece pocas ventajas respecto a la de 7 valencias para cobertura de neumococo en OMA, dada la baja incidencia de los serotipos 1, 5 y 7F en esta entidad, si se considera la inmunidad cruzada contra el serotipo 6 A, esta vacuna aumentara la cobertura para OMA por neumococo un 5,8% en Costa Rica, 1,2% en Argentina y 9,9% en México, la vacuna de 10 valencias daría un beneficio adicional para prevención de la OMA por la protección contra *Haemophilus influenzae* no tipificable. La vacuna de 13 valencias cubre el 60% al 86% en OMA, ya que incluye a los serotipos 3, 6A y 19A, los cuales son causa frecuente de OMA.<sup>(19)</sup>

La vacuna de neumococo no está incluida de forma sistemática para toda la población en la mayoría de los países de América. El siguiente cuadro resume la información publicada por la

UNICEF en 2011, correspondiente al año 2009 acerca de los diferentes calendarios de vacunación.  
(53).

**Cuadro 16: Países de Latinoamérica y calendario de vacuna contra neumococo 2009.**

PAIS	RECOMENDACIÓN OFICIAL ACERCA DE VACUNA ANTINEUMOCÓCCICA.
Argentina	PCV 7 y vacuna de polisacáridos PSV23 para poblaciones de alto riesgo.
Bahamas	PCV7 2, 4,6 meses y para los grupos de riesgo.
Belice	No está incluida.
Bolivia	No está incluida.
Brasil	PCV7 2m, 4m, 6m, y 12m en algunos departamentos y en grupos de riesgo.  Vacuna de polisacáridos PSV23 en > 2 años y en > 5 años para grupos de alto riesgo, en algunos departamentos.
Chile	PCV7 2m, 4m, 6m en grupos de alto riesgo. *  PSV23 para mayores de 65 años
Colombia	PCV7 2m, 4m, y 12m para grupos de alto riesgo. Se coloca de forma sistemática en algunos departamentos y en Bogotá D.C.  En el resto del país se coloca a grupos de riesgo. Se tiene establecido lograr vacunación universal de forma gradual.
Costa Rica	PCV7 sistemática a los 2m, 4m, 6m, y 15 m.  PSV23 para ancianos.
Cuba	No está incluida.
Ecuador	PCV7 2m, 4m, 6m para grupos de alto riesgo.  PSV23 en mayores de 65 años y en grupos de alto riesgo.

El Salvador	PCV7 para grupos de alto riesgo. No especifica esquema recomendado.
Guatemala	No está incluida.
Haití	No está incluida.
Honduras	No está incluida.
Jamaica	No está incluida.
México	PCV7 2m, 4m, 12m sistemática. ** PSV23 en > 65 años.
Nicaragua	No está incluida.
Panamá	PCV7 2m, 4m, 6m, 12-15 meses en algunos departamentos. Para grupos de alto riesgo. PSV23 > 60 años.
Paraguay	No está incluida.
Perú	PCV7 3m, 5m y 12 meses, de forma sistemática.
República Dominicana	PCV7 2m, 4m, 6m y 12m, en algunas regiones y para grupos de riesgo. PSV23 a los 65 años.
Surinam	No está incluida.
Trinidad y Tobago	PSV23 en > 2 años.
Uruguay	PCV7 2m, 4m y 12 meses, de forma sistemática. PSV23 en > 65 años y en grupos de riesgo.
Venezuela	No está incluida.

\*Desde Enero de 2011 se está colocando en Chile de forma sistemática PCV10.

\*\*Para el 2011 México aprobó el cambio a PCV10 en el IMSS y de PCV13 para el resto del país.

Hay poca información acerca de las coberturas poblacionales de vacuna antineumocócica incluso en los países donde se está aplicando de forma sistemática. Según datos de la OMS correspondientes al año 2009 en Colombia hay una cobertura, para la primera dosis, del 99% en los departamentos en donde se aplica la vacuna, en tanto en Ecuador esta cobertura es tan solo del 17%, en México es del 93%, en Panamá del 20%, en Perú del 66% y en Uruguay del 70%. La cobertura para 3 dosis es menor, es así que para el año 2009 la OMS reportó en Costa Rica una cobertura del 48%, Ecuador del 2%, México del 63%, Panamá del 4% y Perú del 9%.<sup>(54)</sup>

## **COSTO DE LA ENFERMEDAD Y COSTOEFECTIVIDAD DE LAS VACUNAS**

Se han realizado varios estudios que analizan el costo de la enfermedad y la costoefectividad de la vacuna antineumocócica en el continente.

Un estudio analizó los costos del tratamiento de la enfermedad neumocócica en Brasil, Chile y Uruguay, encontrando que el costo de tratamiento de un episodio de meningitis en US\$ 5435 por niño, el costo de tratamiento para neumonía fue más bajo, y se encuentra en un rango US\$ 372 por niño a US\$ 3483 por niño. El costo de un episodio de otitis media se encuentra entre US\$ 20 y US\$ 217 por niño. El costo varía de acuerdo al nivel de atención y al país analizado.<sup>(55)</sup>

En Argentina se hizo también un estudio de costos de enfermedad producida por el neumococo, se construyó un modelo Markov estimando la incidencia y la tasas de mortalidad de enfermedad neumocócica: meningitis, bacteriemia/septicemia, neumonía y otitis media aguda (OMA) para una cohorte hipotética de 750000 recién nacidos en Argentina entre 2006 a 2015. Una revisión sistemática de la literatura fue hecha para seleccionar e incorporar los parámetros. El número de episodios de enfermedad neumocócica estimados que ocurrirían en un periodo de 10 años en la cohorte hipotética fueron: meningitis 225, bacteriemia/septicemia 2841, neumonía 2628 y OMA 2,066719. En cuanto a las secuelas de meningitis se esperaba lesión neurológica en 43 niños e hipoacusia severa en 28. Los resultados indican que podría haber 78 muertes relacionadas con enfermedad neumocócica en la cohorte (29% por meningitis; 54% por bacteriemia/sepsis; y 17% por neumonía). Los costos atribuibles a enfermedad neumocócica para cada niño de la cohorte sería de US\$ 167 y el costo total de la enfermedad en la cohorte sería US\$ 126 millones de dólares.<sup>(56)</sup>

En Uruguay se desarrolló un modelo Markov simulando una cohorte de 48 000 niños nacidos en 2007 y su evolución hasta los 76 años de edad. El caso base usó un esquema de tres dosis con una duración estimada de protección de cinco años. La presunción de eficacia y efectividad de la vacuna se realizó acorde con estudios realizados en Estados Unidos con ajuste a la prevalencia/incidencia de serotipos. Los resultados se expresaron como costo incremental por año de vida ganado (AVG) y por año de vida [ganado] ajustado por calidad (AVAC). Para el caso base, el costo incremental fue de US\$ 7 334,6 por AVG y US\$ 4 655,8 por AVAC, previniéndose 8 muertes y 4 882 casos de otitis, 56 bacteriemias-sepsis, 429 neumonías y 7 meningitis. El modelo muestra sensibilidad a variaciones en eficacia, costo de la vacuna y tasa de mortalidad por

neumonía. Los autores concluyen que en este escenario la vacunación universal con PCV7 es altamente costoefectiva en Uruguay y se podría extrapolar a otros países de la región con una carga de enfermedad similar y prevalencia de serotipos similar. <sup>(57)</sup>.

En Brasil también se han hecho estudios de costoefectividad, en un estudio los investigadores estimaron la incidencia y mortalidad por enfermedad neumocócica invasiva, neumonía y OMA, para una cohorte hipotética de niños desde el nacimiento hasta los 5 años. Se encontró que un programa de vacunación universal contra neumococo usando PCV7 podría evitar anualmente en ese país 1047 casos de enfermedad invasiva, 58,226 casos de neumonía y 209, 862 casos de OMA. Cuando se considera el efecto en rebaño el programa prevendría 1.3 millones de casos de enfermedad neumocócica y más de 7000 muertes asociadas al neumococo. Se calculo un costo de 51.12 reales (US\$ 26.35) por dosis. Los autores concluyen que la vacunación universal en Brasil sería costo efectiva comparada con otras opciones para controlar enfermedades en la infancia. <sup>(58)</sup>.

En Colombia se hizo un estudio para evaluar económicamente la introducción de la vacuna heptavalente de neumococo en poblaciones de alto riesgo. En una cohorte de 70 mil niños menores de dos años en situación de alto riesgo (bajo peso al nacer), se puede generar 532 muertes que producirían un poco más de 21 mil años de vida perdidos. Los costos de atención estarían entre 7,7 y 13,3 millones de dólares. Si vacunásemos esta misma cohorte con la vacuna conjugada heptavalente las muertes se reducirían a 355 y los costos de la carga estarían entre 5,7 y 10 millones de dólares. Es decir, una reducción cerca de 25% de los costos de la carga y 33% de las muertes. Además la razón costo efectividad incremental por años de vida salvados estaría entre 590 y 762 dólares del año 2006. Los autores concluyen que la introducción de la vacuna contra neumococo en poblaciones de alto riesgo (bajo peso al nacer) en Colombia es altamente costo-efectiva. <sup>(59)</sup>.

Se hizo un análisis de la costoefectividad de la vacuna conjugada de neumococo de 7 valencias en Latinoamérica, se considera que la vacunación contra el neumococo, con una cobertura similar a la que se tiene para difteria, tos ferina y tétanos prevendría 9500 muertes por año en niños de 0 a 5 años de edad en la región, aproximadamente una vida salvada por cada 1100 lactantes vacunados. Estas vidas salvadas, también como los casos evitados de sordera, déficit motor y convulsiones resultan en 321000 días de discapacidad que serán evitados anualmente. A un precio de vacuna que varía entre US\$ 5 y US\$ 53 por dosis, el costo por año de discapacidad evitado desde una perspectiva social estaría en el rango de US\$154 a US\$ 5252. Los autores concluyen que la vacuna es costoefectiva para la región. <sup>(60)</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gabastou JM, Agudelo CI, de Cunto BMC, Castañeda E, de Lemos SAP, 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):1-14.
2. Camargos P, Bueno G, Mocelin H, Dias C, Ruvinsky R. Penicilin resistance and serotyping of *Streptococcus pneumoniae* in Latin America. Paediatric Respiratory Reviews 2006;7:209-214.
3. Garcia S, Levine OS, Cherian T, Gabastou JM, Andrus J, Working group members. Pneumococcal disease and vaccination in the Americas: an agenda for accelerated vaccine introduction. Rev Panam Salud Publica. 2006: 19(5) 340-8.
4. Hausdrofl WP, Siberg G., Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotypes frequency in young children Lancet 2001;357:950-952.
5. Lynch JP, Zhanell GG. *Streptococcus pneumoniae*: Does antimicrobial resistance matter?. Semin Respir Crit Care Med 2009;30:210–238.
6. Informe Regional de SIREVA II: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores, 2000-2005. Washington, D.C.: OPS, © 2007. (Documentos Técnicos. Tecnologías Esenciales de Salud. THS/EV-2007/002) ISBN 978-92-7-532795-1.
7. Informe Regional de SIREVA II: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores, 2006. Washington, D.C.: OPS, © 2008. (Documentos Técnicos. Tecnologías Esenciales de Salud. THS/EV-2008/001).
8. Informe Regional de SIREVA II: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores, 2007. Washington, D.C.: OPS, © 2008. (Documentos Técnicos. Tecnologías Esenciales de Salud. THS/EV-2008/003).
9. Informe Regional de SIREVA II: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores, 2008. Washington, D.C.: OPS, © 2009. (Documentos Técnicos. Tecnologías Esenciales de Salud. THS/EV-2009/002).
10. Informe Regional de SIREVA II: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores, 2009. Washington, D.C.: OPS, © 2010. Regulaciones Sanitarias Internacionales, Alerta y Respuesta y Enfermedades epidémicas (HSD/IR).

11. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 16th Informational Supplement Document M100-S16. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2006.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twentieth informational supplement CLSI document M100-S20; 30. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
13. Velasquez ER, Torres N, Horna G, Pando J, Castillo ME, Hernandez R, Silva W, Campos F, Ochoa TJ. Sensibilidad antibiótica de *Streptococcus pneumoniae* en portadores nasofaríngeos en niños sanos menores de un año en Lima, Perú. *Acta Med Per* 2008;25(3) 148-152.
14. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, Jha P, Campbell H, Fischer C, Cibulskis R, Eisele T, Liu L, Mathers C, for the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010; 375: 1969–87.
15. Dirección general de epidemiología. México. <http://Www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2010imagen/plantilla/indice-2010.htm>
16. Valenzuela MT, O'Loughlin R, De la Hoz F, Gomez E, Constenla D, Sinha A, Valencia JE, Flannery B, De Quadros C. The burden of pneumococcal disease among Latin American and Caribbean children: review of the evidence. *Rev Panam Salud Publica* 2009;25(3):270-9.
17. Gómez-Barreto D, Espinosa-Monteros LE, López-Enríquez C, Jiménez-Rojas V, Rodríguez-Suarez R. Invasive pneumococcal disease in a third level pediatric hospital in México City: epidemiology and mortality risk factors. *Salud Publica Mex* 2010; 52: 391-397.
18. Ochoa TJ, Egoavil M, Castillo ME, Reyes I, Chaparro E, Silva W, et al. Invasive pneumococcal diseases among hospitalized children in Lima, Peru. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;28(2):121–7.
19. Rodgers G, Arguedas A, Cohen R, Dagan R. Global serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates causing otitis media in children: Potential implications for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine* 2009 (27): 3802–3810.
20. Alter SJ. Pneumococcal infections. *Pediatrics in review*. 2009; 30(5): 155-164.
21. Libro curso clínico: Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia-AIEPI. Organización Panamericana de la Salud, Ministerio de la protección social de Colombia. 2010.
22. Stein RT, Cauduro PJ. Community-Acquired Pneumonia: A Review and Recent Advances. *Pediatr Pulmonol*. 2007; 42:1095–1103.
23. Atkinson M, Yanney M, Stephenson T, Smyth A. Effective treatment strategies for paediatric community-acquired pneumonia. *Expert Opin. Pharmacother*. 2007; 8(8):1091-1101.
24. Wahlgren H, Mortensson W, Eriksson M, Finkel Y, Forsgren M, Leinonen M. Radiological findings in children with acute pneumonia: age more important than infectious agent. *Acta Radiol*. 2005; 46: 431–436.
25. Hale KA, Isaacs D. Antibiotics in childhood pneumonia. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2006; 7: 145–151.

26. Chávez-Bueno S, McCracken, Jr GH. Bacterial Meningitis in Children. *Pediatr Clin N Am*. 2005; 52: 795– 810.
27. Somand D, Meurer W. Central Nervous system infections. *Emerg Med Clin N Am*. 2009; 27: 89–100.
28. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 32–42.
29. Codina MG, de Cueto M, Vicente D, Echevarría JE, Prats G. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del sistema nervioso central. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(2):127–134.
30. Sinner S, Tunkel AR. Antimicrobial agents in the treatment of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin N Am* 2004; 18: 581–602.
31. Committee on infectious diseases AAP. Therapy for Children With Invasive Pneumococcal Infections. *Pediatrics* 1997;99;289-299. Version en línea en <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/99/2/289>.
32. Peltola H, Roine I. Improving the outcomes in children with bacterial meningitis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2009; 22: 250-255.
33. Van de Beek D, Farrar JJ, de Gansa J, Hoang NT, Molyneux EM, Peltola H, Peto TE, Roine I, Scarbobough M, Schultsz C, Thwaites GE, Tuan PQ, Zwinderman AH. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a metaanalysis of individual patient data. *Lancet Neurol*. 2010; 9(3): 254–263.
34. Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroides para la meningitis bacteriana aguda (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2.
35. Chaudhuri A. Adjunctive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis. *Lancet Neurol*. 2004; 3: 54–62.
36. Brouwer MC, McIntyre P, de Gans J, Prasad K, Van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010, Issue 9. Art No. CD 004405.
37. Felipe A, Garcia G, Coll F, Tobeña M, Martinez X, Moraga FA. Dexametasona en el tratamiento de la meningitis neumocócica. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(1):38–41.
38. Fox J. In children with bacterial meningitis, does the addition of dexamethasone to an antibiotic treatment regimen result in a better clinical outcome than the antibiotic regimen alone?. *Paediatr Child Health*. 2006; 11(1): 33-34.
39. Mongelluzzo J; Mohamad Z; Ten Have T. Corticosteroids and Mortality in Children With Bacterial Meningitis. *JAMA*. 2008;299(17):2048-2055.
40. Shaikh N, Hoberman A. Update: Acute Otitis Media. *Pediatric Annals*. 2010; 39(1): 28-33.
41. Subcommittee on Management of Acute Otitis Media AAP y AAFP. Diagnosis and Management of Acute Otitis Media, clinical practice guideline. *Pediatrics*. 2004; 113 (5): 1451-1465.
42. Pelton S, Leibovitz E. Recent Advances in Otitis Media. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28: S133–S137.

43. Joffe MD, Alpern ER, Occult Pneumococcal Bacteremia. *Pediatr Emer Care* 2010;26: 448-457.
44. Käyhty H, Nurkka A, Soininen A, Väkeväinen M. The immunological basis for immunization series : module 12: pneumococcal vaccines. World Health Organization 2009.
45. Committee on Infectious Diseases AAP. Recommendations for the Prevention of *Streptococcus pneumoniae* Infections in Infants and Children: Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) and Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23). *Pediatrics*. 2010;126;186-190.
46. Centers for disease control and prevention CDC. The Pink Book: Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases 12th Edition. April 2011.
47. Center KJ. Prevenar vaccination: Review of the global data, 2006. *Vaccine*. 2007; 25: 3085–3089.
48. Reinert R, Paradiso P, Fritzell B. Advances in pneumococcal vaccines: the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine received market authorization in Europe. *Expert Rev Vaccines*. 2010; 9(3): 229-236.
49. Croxtall JD, Keating GM. Pneumococcal polysaccharide protein D- conjugate vaccine (Synflorix; PHiD-CV). *Pediatr Drugs* . 2009; 11 (5): 349-357.
50. Duggan S. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13 – Valent, Adsorbed Prevenar 13). *Drugs*. 2010; 70 (15): 1973-1986.
51. European Medicines Agency. Assessment report for Prevenar 13 (On line). <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Prevenar13>. Octubre 2009, actualizado abril 2011.
52. Kieninger DM, Kueper K, Steul K, Juergens C, Ahlers N, Baker S, Jansen K, Devlin C, Gruber W, Emini E, Scott D. Safety, tolerability and immunologic noninferiority of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 7- valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine*. 2010; 28 (25): 4192-203.
53. Resumen de inmunización. Referencia estadística con datos hasta finales del 2009. UNICEF y OMS. 2011. [www.who.int/immunization\\_monitoring/data/en/](http://www.who.int/immunization_monitoring/data/en/). O [www.childinfo.org/immunization.html](http://www.childinfo.org/immunization.html).
54. Informe de coberturas vacunales de la OMS 2010. WHO World Health Organization Immunization, Vaccines and Biologicals\_ Vaccine preventable diseases Vaccines monitoring system 2010 Global Summary Reference Time Series PNC1 y PNC3.mht disponible en: [www.who.int/immunization](http://www.who.int/immunization).
55. Constenla D. Evaluating the costs of pneumococcal disease in selected Latin American countries. *Rev Panam Salud Publica*. 2007;22(4):268–78.
56. Augustovski FA, Garcia Martí S, Pichon-Riviere A, Debbag R. Childhood pneumococcal disease burden in Argentina. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;25(5)423–30.
57. Giachetto Larraz G, Telechea Ortiz H, Speranza Mourine N, Giglio N, Cané A, Pérez García MC, et al. Costo-efectividad de la vacunación universal antineumocócica en Uruguay. *Rev Panam Salud Publica*.2010;28(2):92–9.
58. Vespa G, Constenla DO, Pepe C, Safadi MA, Berezin E, Moraes JC, et al. Estimating the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;26(6):518–28.

59. Guzmán-Alvis N, De la Hoz F. Cost effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in populations of high risk in Colombia. *Colomb Med.* 2010; 41(4): 315-22.
60. Sinha A, Constenla D, Valencia JE, O'Loughlin R, Gomez E, de la Hoz F, Valenzuela MT, de Quadros CA. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Latin America and the Caribbean: a regional analysis. *Rev Panam Salud Publica.* 2008;24(5):304–13.