

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI.

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA:
DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

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

TESISTA:

DRA. AGUILAR MARTÍNEZ GLORINELLA.

TUTORES:

DRA. MARÍA GUADALUPE MIRANDA NOVALES.
DR. FORTINO SOLÓRZANO SANTÓS.

ASESOR METODOLÓGICO.

DRA. IRMA ZAMUDIO LUGO.



HOSPITAL DE PEDIATRÍA C.M.N. SIGLO XXI
DR. JOSÉ GUILLERMO VÁZQUEZ ROSALES
CATEDRA DE INFECCIOLOGÍA
I.M.S.S. C.M.N.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
30 AGO 2005
DIV. DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

MÉXICO, D.F. JULIO 2005

m. 348394



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.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

NÚMERO DE AUTORIZACIÓN Y APROBACIÓN DEL PROTOCOLO POR EL COMITÉ DE
ETICA: # 67. 2004/3603/0045

COLABORADORES:

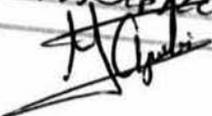
DR. HUMBERTO DIAZ PONCE.

DR. JOSE ANTONIO QUINTANA SÁNCHEZ.

E.E.S.P. BLANCA GABRIELA LÓPEZ BECERRIL.

E.E.S.P. MARIELA OLIVARES ARRIETA.

E.E.S.P. CARMEN CORNEJO SALAZAR.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico o impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Aguilar Martínez
Gwendella
FECHA: 19/Sept/2005
FIRMA: 

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS	1
RESUMEN	2
1. ANTECEDENTES	
1.1. Epidemiología	3
1.1.1 Microorganismos causales	3
1.2. Factores de riesgo.	4
1.3. Vacuna Heptavalente contra neumococo	6
1.3.1. Recomendaciones para aplicación de vacuna heptavalente	7
1.3.2. Esquema de vacunación de Vacuna heptavalente contra neumococo	7
1.4. Vacuna de virus de influenza	8
1.4.1. Recomendaciones para aplicación de vacuna de virus influenza	
1.4.2. Esquema de vacunación de vacuna de Influenza	9
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
3. OBJETIVOS	11
4.1. Objetivo General	
4.2. Objetivo Especifico	11

ÍNDICE GENERAL

4. HIPÓTESIS	13
4.1. Hipótesis general	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	
5.1 Diseño del estudio	14
5.1.1. Lugar del estudio	14
5.1.2. Población de estudio	14
5.1.3. Criterios de Inclusión	14
5.1.4. Criterios de exclusión	14
5.1.5. Criterios de eliminación	14
5.2 Descripción del estudio	15
5.3. Operacionalización de las variables	16
5.3.1. Variables de estudio independientes	16
5.3.2. Variables de estudio dependientes	16
5.3.3. Variables universales	17
5.3.4. Variables de confusión	17

ÍNDICE GENERAL

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS	19
8. RESULTADOS	
8.1 Características generales de la población	20
8.1.1 Características demográficas de la población de estudio	21
8.2 Condiciones subyacentes de la población de estudio	21
8.3 Episodios de infección de vías respiratorias	22
9. DISCUSIÓN	27
10. CONCLUSIONES.	30
11.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

INDICE DE CUADROS

CUADRO	CONTENIDO	No PAGINA
1	Características demográficas de la población de estudio	23
2	Condiciones subyacentes de la población en estudio	24
3	Análisis de los pacientes por condición subyacente	24
4	Episodios registrados de infección de vías respiratorias bajas en pacientes menores de un año.	25
5	Episodios registrados de infección de vías respiratorias bajas en pacientes mayores de un año.	25
6	Mortalidad en la población de estudio	26

**“ÉXITO ES LOGRAR
TODOS TUS OBJETIVOS,
LA ACEPTACIÓN Y EL RESPETO
SOCIAL Y ES OBTENIDO ÚNICAMENTE
POR TUS PROPIOS ESFUERZOS YA
QUE TU ERES EL ARQUITECTO
DE TU PROPIO DESTINO”**

AGRADECIMIENTOS.

A DIOS ya que gracias a la fortaleza que me dio y su infinita misericordia me dio la luz para saber que esta era mi vocación el servir a los mas pequeños aun y cuando muchas veces pensé que no podría hacerlo.

A MI PADRE Y MI MADRE EL DR ELIAS AGUILAR ORTA Y GLORINELA MARTINEZ quienes me dieron la vida y me enseñaron a confiar en DIOS. A mi papi le agradezco haberme dado su ejemplo y seguir el camino que el recorrió para formarme como pediatra, gracias por todos los consejos y su amor y apoyo incondicional; y que decir de mi mami que siempre ha sido una luchadora incansable sacrificando su vida propia por cada uno de sus hijos que siempre esta dispuesta a escucharme no importando la distancia que nos separa. Gracias por su apoyo y espero no defraudarlos nunca. LOS QUIERO.

A MI HERMANO ALAN que mientras vivió conmigo siempre fue mi apoyo, amigo y consejero; con el viví muchas carencias mientras nos formábamos como médicos los dos; ahora veo que valió la pena por que los dos salimos adelante y se que aunque ande en la perla tapatía cuento con el en cualquier momento.

A MI HERMANA GRECIA le doy las gracias por que siempre ha confiado en mi siempre motivándome diciéndome que soy la mejor lo que me sirvió muchos en esos momentos en los que sentía decaer por no conseguir lo que quería.

A MI HERMANA WENDOLYN por su paciencia de escuchar todos los días cuando le indicaba a un niño o lo intube o cualquier cosa que hubiera pasado en el hospital. Gracias por estar conmigo viviendo durante toda la residencia

A MI TUTORA Y AMIGA LA DRA LUPITA MIRANDA. Me quito el sombrero y le doy las gracias por que me enseñó enterrar el pasado y a ver mi presente; por que aunque yo me sentía pequeña ella me enseñó que solo trabaja con los grandes dentro de los cuales estaba YO. Me enseñó a plantarme en un escenario y que me conocieran por lo que valgo y soy y no por quien soy físicamente. La agradezco el hacerme ver mis errores (que son muchos) y la manera de cómo mejorarlos. GRACIAS Y QUE DIOS LA BENDIGA.

A MIS AMIGOS INCONDICIONALES MARISOL, IVAN Y ERIKA que son como mis hermanos mayores; siempre estuvieron conmigo en las buenas y en las malas y alentándome a ser mejor cada día. MARISOL sabes que te tengo un cariño muy especial porque en los últimos 4 años has sido mi consejera y mi brazo derecho en las guardias y en la vida. Nunca olvides cuando te decía: Amigaaaaa!.

A TODOS MIS COMPAÑEROS R4 Y MIS RESIDENTES R3,R2,R1 Con quien trabajé durante estos 4 años; espero siempre haber sido un apoyo para ustedes y gracias por haber hecho un excelente equipo de trabajo conmigo. !SUERTE A TODOS!

Y por último a este HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI quien me vio jugar en sus jardines cuando yo era una preescolar esperando que mis padres salieran de trabajar y hoy me ve saliendo a través de sus puertas como toda una especialista. Gracias a todos los Médicos Pediatras y subespecialistas que colaboraron durante mi formación y si algún día ofendí alguno de ellos con mi actitud pido una disculpa y gracias por hacer de mi una GRAN PEDIATRA.

ATENTAMENTE
DRA. AGUILAR MARTINEZ GLORINELLA
Médico Pediatra.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. Las infecciones respiratorias agudas ocupan el primer lugar como causa de morbilidad y mortalidad en niños menores de cinco años, en países con economías emergentes. Sin embargo, la magnitud del problema es similar en pacientes con factores de riesgo, independientemente del estado socioeconómico. Los principales agentes implicados son Virus Sincitial respiratorio, virus Parainfluenza, virus Influenza, *Streptococcus pneumoniae*. Para prevenir algunas infecciones respiratorias, existen vacunas contra *S.pneumoniae* y la vacuna contra *influenza*.

OBJETIVO GENERAL: Evaluar el impacto de la administración de la vacuna conjugada contra neumococo y la vacuna contra virus influenza en pacientes menores de cinco años con cardiopatía congénita y/o displasia broncopulmonar

MATERIAL Y METODOS: El estudio se llevó a cabo en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS se incluyeron 184 pacientes; 137 con cardiopatía congénita y 36 con displasia broncopulmonar, 11 pacientes con ambas condiciones de enfermedad. Sesenta y cuatro pacientes fueron vacunados, 57/64 recibieron esquemas completos de vacunación contra neumococo e influenza, 120 pacientes conformaron el grupo control. El estudio fue *Cuasi* experimental; se calcularon frecuencias simples, porcentajes y mediana; los resultados fueron analizados utilizando X^2 de Mantel-Haenzel.

RESULTADOS: El número total de episodios de neumonía fue de 4 en el grupo de pacientes vacunados y de 23 en el grupo no vacunados. Todos los pacientes con neumonía se hospitalizaron y recibieron tratamiento antimicrobiano. En el grupo de pacientes vacunados el 80% fueron mayores de un año de edad. En el grupo de pacientes control 51.7 % fueron menores de un año de edad. No hubo diferencias estadísticamente significativas cuando se analizaron los datos por grupos etarios. No hubo muertes asociadas a neumonía.

CONCLUSIONES: La aplicación de las vacunas heptavalente contra neumococo y la vacuna contra virus de influenza no demostraron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la morbilidad de la infección de vías respiratorias bajas en pacientes con cardiopatía congénita y displasia broncopulmonar, sin embargo se observa una tendencia a la disminución de los casos de neumonía en los pacientes que recibieron las vacunas.

1. ANTECEDENTES

1.1 EPIDEMIOLOGÍA.

Las infecciones agudas del tracto respiratorio representan la infección humana más frecuente. A nivel mundial es la segunda causa de morbimortalidad, de estas, la neumonía tiene una incidencia en 30-45 casos por cada 1000 niños anualmente en menores de 5 años de edad ⁽¹⁾. En México, hasta la semana 50 de acuerdo al Sistema único de información para la vigilancia epidemiológica durante el año 2004 se reportaron 3,302,679 casos de infecciones respiratorias, de los cuales 47,849 fueron neumonías; fueron la primera causa de morbilidad, en menores de un año de edad. En niños en el grupo etario de ≥ 1 año a 5 años de edad hubo 6,183,131 casos de infección respiratoria, de las cuales 46,760 fueron neumonías ⁽²⁾.

1.1.1. ETIOLOGIA.

En niños la causa de las infecciones respiratorias es predominantemente de causa viral; los "virus respiratorios" ocasionan el 70-80% de los casos, de éstos el más frecuente es el virus sincitial respiratorio (58%), seguido de parainfluenza (17%), adenovirus (2%), influenza (21%); ⁽³⁻⁴⁾ y más recientemente el metaneumovirus humano (5%) que ha sido reconocido como la segunda causa viral más frecuente en casos de neumonía. ⁽³⁻⁶⁾ Los agentes bacterianos se reportan en 20 a 30% de los casos. La etiología bacteriana cambia de acuerdo al grupo de edad, en niños de 1 a 3 meses las causas son: *Chlamydia trachomatis*, *Streptococcus* del grupo B, *Staphylococcus aureus*, enterobacterias, y con menor frecuencia *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae*. En el grupo de pacientes de 3 meses a 5 años los agentes etiológicos son *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* y *Mycoplasma pneumoniae* ⁽⁷⁾. Por otra parte, la frecuencia de neumonías por *H. influenzae* tipo b disminuyó como resultado del uso masivo de vacuna contra dicho agente ^(8,9) y se espera el mismo fenómeno posterior a la vacunación contra neumococo. ⁽¹⁰⁾

1.2. FACTORES DE RIESGO.

En niños se han descrito los siguientes factores de riesgo que pueden incrementar la frecuencia de infección de vías respiratorias bajas: anomalías congénitas anatómicas como paladar hendido, fistula traqueo esofágica, secuestro pulmonar, deficiencia inmunológica ya sea humoral o celular, alteración del aparato mucociliar, fibrosis quística, disquinesia ciliar, bronco aspiración, reflujo gastroesofágico, cuerpo extraño o alteración permanente del estado neurológico, enfermedades neuromusculares, apoyo mecánico ventilatorio, enfermedades crónicas como bronquitis crónica, enfisema, asma severa, displasia bronco pulmonar o pacientes con alguna cardiopatía congénita. (10). De estas, está descrito en la literatura que los pacientes con displasia broncopulmonar tienen una mayor morbi-mortalidad debido a infecciones de vías respiratorias bajas por virus de *Influenza A o B* hasta en un 39% (3) o por *Virus Sincitial respiratorio* 17%. (13) así como por bacterias. De la misma forma los pacientes que presentan cardiopatía congénita son un grupo de alto riesgo para presentar infección de vías respiratorias bajas virales por *Sincitial respiratorio* con una mortalidad descrita hasta en un 5% (15), así como sobre infección por bacterias como *S. pneumoniae* en el cual se ha reportado que el padecer cardiopatía congénita predispone hasta en un 3.6% a presentar infección de vías respiratorias bajas (14)

Después de la introducción de la vacuna conjugada contra *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* es la principal bacteria que causa neumonía en todas las edades pediátricas; además, es causante de infección invasiva en niños menores de dos años de edad, con mayor incidencia entre los 6 y 12 meses de edad. (11) Los serotipos 4,6B, 7,14, 18C, 19F y 23F son los mas frecuentemente implicados. (16). En México se ha investigado en múltiples trabajos encontrando que los serotipos mas frecuentes de *S. pneumoniae* 6A,6B,19A,14,23F los cuales son cubiertos por la vacuna heptavalente. (17).

Por otra parte el virus de *Influenza* es causa de infección respiratoria aguda altamente contagiosa que condiciona elevada mortalidad de los extremos de la vida; aunque se puede presentar a cualquier edad. Los virus de influenza pertenecen a la familia de *Orthomyxoviridae* y se dividen en cuatro: A, B, C, y *Thogotovirus*. Los grupos A y B son responsables de las epidemias anuales que se presentan típicamente en el invierno (diciembre a marzo). En las regiones tropicales y subtropicales las epidemias están menos definidas, sin embargo el virus de *Influenza* circula durante todo el año. El cuadro clínico puede ir desde una infección asintomática, faringitis y llegar a una neumonía con desenlace fatal. La otitis media es una complicación común en niños.⁽¹⁸⁾ Los factores que contribuyen a la mortalidad son la enfermedad pulmonar y cardíaca crónicas y una infección mixta o bacteriana que se presenta posterior a la infección viral ⁽¹⁹⁾

De las estrategias disponibles en la práctica médica pediátrica para prevenir infecciones respiratorias están las vacunas conjugadas para *H. influenzae* tipo b, la vacuna heptavalente contra neumococo y la vacuna contra el virus de *Influenza* ⁽⁹⁾.

La vacuna contra *H. influenzae* está incluida en la vacuna pentavalente que forma parte del esquema nacional de vacunación. ^(8,9) La vacuna contra influenza está disponible en las unidades de atención médica y debe administrarse en los pacientes con los factores de riesgo, anualmente, antes de la temporada invernal. ⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

1.3 VACUNA HEPTAVALENTE.

La vacuna heptavalente contra neumococo fue recientemente autorizada en México (Prevenar, Wyeth), aún no está disponible en el esquema nacional de vacunación.⁽¹²⁾ Esta vacuna es fabricada de polisacáridos capsulares de diferentes serotipos de *S. pneumoniae*, conjugados con una proteína transportadora con el objetivo de estimular una respuesta T dependiente a través de la regulación de la ligandina CD40 en el sistema inmune en los niños menores de 2 años ^(12,20-21). La conjugación con esta proteína incrementa la inmunogenicidad de la vacuna según lo demostrado en diversos estudios ⁽²²⁻²⁴⁾. La vacuna esta compuesta de polisacárido capsular de 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F Y 23F), conjugados individualmente con una proteína mutante no tóxica de la toxina diftérica (CRM197). ^(12,22,25) La cobertura de la vacuna para los serotipos que producen enfermedad invasiva y otitis media en los niños menores de 2 años es de 80 – 85 % y en los niños de 2 a 5 años es alrededor del 60%. ^(12,21,26,27)

La vacuna contiene los 5 serotipos a los que se asocia el 80% de la resistencia a antibióticos. Según datos obtenidos de múltiples ensayos clínicos la eficacia de la vacuna es del 97.4% (IC 95 %: 82.7- 99.9) para la prevención de formas invasoras de la infección neumocócica y específicamente para la prevención de la neumonía la eficacia reportada es del 85.7%. ⁽²¹⁻²³⁾ De acuerdo a la revisión de la literatura se espera que la eficacia sea 97.4% en los niños vacunados ⁽¹²⁻²¹⁾ Además la vacuna es bien tolerada y tiene una alta inmunogenicidad en particular en niños de 2 a 15 meses ^(12,23-28).

1.3.1. Las recomendaciones de esta vacuna conjugada son las siguientes (12,29-33):

1. Niños de 2 meses a 59 meses con los siguientes factores de riesgo:

- Síndrome nefrótico.
- Esplenectomía (ya sea anatómica o funcional).
- Fibrosis quística o displasia bronco pulmonar.
- Cardiopatías congénitas.
- Inmunodeficiencias.
- Inmunosupresión.
- Diabetes.
- Portadores de fistula LCR.
- Anemia aplásica o drepanocitosis.
- Tumores sólidos o hematológicos o trasplante.

1.3.2. El esquema de vacunación de vacuna conjugada heptavalente depende de la edad, se administra por vía intramuscular y la dosis es de 0.5 ml en jeringas precargadas por cada administración.(12,29-33)

ESQUEMA DE VACUNACIÓN PARA *S. pneumoniae*.

Edad 1ra dosis	Serie primaria	Refuerzo
2-6 meses	3 dosis separadas cada 2 meses	1 dosis 12-15 meses
7-11 meses	2 dosis separadas cada 2 meses	1 dosis a los 12-15 meses
12-23 meses	2 dosis separadas cada 2 meses	
24-59 meses (sanos)	1 dosis	
24-59 meses (riesgo)	2 dosis separadas cada 2 meses	

No se han reportado efectos colaterales graves. El 7% presentan manifestaciones locales. La fiebre mayor de 39° C solo se ha reportado en un 3%. (33)

1.4. VACUNA CONTRA INFLUENZA.

En cuanto a la vacuna contra influenza, la vacuna esta disponible desde hace más de 25 años. Debido a la variabilidad antigénica del virus se tiene que cambiar la vacuna cada año basándose en los serotipos que se reportaron en el invierno anterior. En años recientes la vacuna contra influenza ha contenido tres virus inactivados, dos de tipo A (H3N2 y H1N1) y uno de tipo B. La vacuna contiene 15 microgramos de cada antígeno de hemaglutinina por dosis de 0.5 ml. La vacuna contra influenza para el año 2004-2005 ya esta disponible; contiene las cepas A / New Caledonia / 20 / 99 (H1N1), A/ Fujian/ 411 /2002 (H3N2) y B/Shanghai/361/2002. (8,34).

La vacuna antigripal inactivada ha demostrado una eficacia entre 70-90%; de un 50-60% para prevenir hospitalizaciones y 80% para la prevención de muertes asociadas a infección por virus de influenza. La eficacia en niños y adultos es elevada, sin embargo, en mayores de 65 años es solo 30-40% pero tiene impacto en la letalidad asociada a complicaciones. (35-36)

1.4.1. De acuerdo a las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría, la vacuna se deberá aplicar a todos los niños sanos entre los 6 y 24 meses debido a la alta incidencia de complicaciones y hospitalizaciones que se tiene en este grupo de edad y además se aplica en niños mayores de dos años que presenten cualquiera de los siguientes factores de riesgo: (8,29)

1. Enfermedad pulmonar crónica. (Fibrosis quística, displasia broncopulmonar, asma, bronquitis).
2. Cardiopatías congénitas.
3. Enfermedades metabólicas.
4. Enfermedades renales.
5. Enfermedades hematológicas.
6. Inmunosupresión.
7. Niños que asisten a guarderías.
8. Personal de salud.

La vacuna debe de administrarse vía intramuscular o subcutánea profunda. Esta empieza a actuar 15 días posterior a su aplicación por lo que es posible contraer la enfermedad en ese intervalo. Entre los efectos colaterales las reacciones locales son las más comunes como enrojecimiento, tumefacción, dolor, equimosis e induración. Las reacciones sistémicas incluyen fiebre, malestar, escalofríos, fatiga, cefalea sudoración, mialgias y artralgias; solo se presentan en el 3% de los pacientes y suelen desaparecer al cabo de 1 o 2 días sin tratamiento.

(8).

1.4.2. ESQUEMA DE VACUNACIÓN DE VIRUS DE INFLUENZA

EDAD	DOSIS	NÚMERO DE DOSIS EN ESQUEMA DE 1RA VEZ
6 meses a 35 meses	0.25cc a 0.5cc	Dos dosis con un mes de diferencia entre cada dosis si es primera vez y posteriormente anual.
3-8 años	0.5 cc	Dos dosis con un mes de diferencia entre cada dosis si es primera vez y posteriormente anual
Después de los 9 años	0.5cc	Dosis única y posteriormente anual

El Hospital de Pediatría es un centro hospitalario de tercer nivel de atención, donde ingresan frecuentemente pacientes con enfermedades crónicas que les condicionan un mayor riesgo para adquirir infecciones respiratorias y complicaciones asociadas a las mismas. Estos pacientes son hospitalizados frecuentemente para el tratamiento de estas infecciones. Durante el año 2003, hubo 50 hospitalizaciones por neumonía en pacientes menores de cinco años; de estos 8 (16%) tenían cardiopatía congénita y 17 (34%) displasia broncopulmonar y 4 (8%) presentaban ambos factores de riesgo. Si bien estos pacientes pudieran ser atendidos en un segundo nivel de atención, la mayoría de ellos regresan a esta unidad. En la literatura está documentado que esto incrementa considerablemente los costos hospitalarios. (37-39). Desafortunadamente, estos pacientes, debido a sus enfermedades subyacentes en muchas ocasiones no tienen su esquema de inmunizaciones completo y no han sido inmunizados contra neumococo e influenza aun y cuando está documentado el beneficio que se otorga con la aplicación de la vacuna. (29,32,34).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál será el impacto de la administración de la vacuna conjugada antineumocócica heptavalente y la vacuna contra el virus Influenza en las infecciones respiratorias bajas en niños menores de cinco años con factores de riesgo?

3. OBJETIVOS

- **3.1. OBJETIVO GENERAL:**

Evaluar el impacto de la administración de la vacuna conjugada contra neumococo y la vacuna contra virus influenza en pacientes menores de cinco años con factores de riesgo.

- **3.2. OBJETIVO ESPECÍFICOS:**

3.2.1. Determinar si la vacuna conjugada heptavalente contra neumococo y la vacuna contra virus influenza disminuyen la incidencia de infecciones respiratorias bajas en pacientes con cardiopatía congénita.

3.2.2. Determinar si la vacuna conjugada heptavalente contra neumococo y la vacuna contra virus influenza disminuyen la incidencia de infecciones respiratorias bajas en pacientes con displasia broncopulmonar.

5.2 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Se colocó un módulo de vacunación en el mes de octubre 2004 donde se aplicó la vacuna contra neumococo conjugada heptavalente (Prevenar_R Wyeth) y la vacuna de virus de *Influenza* (Agrippal_R Aventis) a todos los niños 2 meses a 5 años de edad que cumplieron con los criterios de inclusión ya establecidos y que acudieron a la consulta externa de cardiología o neumología pediátrica de nuestro hospital, así como a todo el paciente hospitalizado con estas mismas características. Se llenó la hoja de recolección de datos a cada paciente donde se incluyó sus referencias personales, patologías de base así como los episodios y número de hospitalizaciones por neumonía que han presentado. La evaluación del crecimiento se realizó mediante las tablas de la CDC por la tesista. Se revisó su esquema de vacunación y se les invitó a participar en el estudio administrando la dosis necesaria y el intervalo de cada dosis de acuerdo a la edad. Se registró en su carnet de vacunación que se les proporcionó especificando la fecha siguiente de vacunación hasta completar su esquema. La administración de la vacuna de influenza se realizó en el mes de octubre y principios del mes de noviembre previo a la temporada invernal. La aplicación de la vacuna contra neumococo se inició a partir del mes de noviembre 2004 hasta tener el esquema completo de los pacientes antes del mes de julio 2005. Se realizó seguimiento registrando la información en la hoja de recolección de datos, con énfasis en el número de cuadros de infección de vías respiratorias bajas que presenten posterior a la aplicación de la vacuna. Se tuvo como grupo control aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que no fueron vacunados. También se consideraron como controles a los niños cuyos padres se negaron a la aplicación de la vacuna. Fue de suma importancia que nos proporcionaran su número telefónico para que en caso de detectar que no habían acudido a la aplicación de la vacuna se les recordara vía telefónica y se les citara en el servicio de medicina preventiva para su aplicación.

5.3. DEFINICION DE VARIABLES.

5.3.1. VARIABLES DE ESTUDIO: INDEPENDIENTES.

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
VACUNA HEPTAVALENTE (Vacuna conjugada contra neumococo).	Vacuna contra neumococo fabricada por polisacáridos capsulares de 7 serotipos.	Vacuna conjugada contra neumococo.	Cualitativa nominal.
VACUNA DE VIRUS DE INFLUENZA.	Vacuna compuesta por 3 virus inactivados.	Vacuna contra influenza	Cualitativa nominal.

5.3.2. VARIABLES DE ESTUDIO: DEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
INFECCIÓN DE VÍAS RESPIRATORIAS BAJAS.	Infección localizada del tracto respiratorio por debajo de la carina.	Neumonía: Inflamación del tejido pulmonar debido a un agente infeccioso. Clínicamente hay presencia de fiebre, taquipnea, datos de dificultad respiratoria, estertores finos acompañados de leucocitosis y radiografía de tórax .	Cualitativa dicotómica SI o NO.
HOSPITALIZACIÓN POR INFECCIÓN DE VÍAS RESPIRATORIAS BAJAS.	Ingreso a cualquier centro hospitalario que sea causado por infección de vías respiratorias bajas.	Ingreso a hospitalización del H.P. CMN Siglo XXI o su HGZ de su localidad.	Cuantitativa discontinua.

5.3.3. VARIABLES DE ESTUDIO: UNIVERSALES.

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.
CONDICIÓN SOCIAL.	Estatus económico que tiene un individuo.	Baja. Media.	Cualitativa ordinal.
FACTOR DE RIESGO.	Condición anatómica o funcional que predispone el desarrollo de una enfermedad.	Cardiopatía congénita, displasia broncopulmonar.	Cualitativa nominal.
VALORACIÓN DE CRECIMIENTO.	Valoración de P/E, T/E y P/T a través de las tablas de la CDC.	Crecimiento normal. Talla baja. Desnutrición crónica en homeorrexis. Desnutrición aguda. Obesidad Sobrepeso	Cualitativa ordinal.

5.3.4. VARIABLES DE ESTUDIO: CONFUSIÓN

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
ENFERMEDAD SUBYACENTE.	Toda enfermedad que presente un individuo además del factor de riesgo principal.	Otras enfermedades además de las anotadas en los criterios de inclusión.	Cualitativa nominal.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis descriptivo se presenta con frecuencias simples y porcentajes para las variables cualitativas; para las cuantitativas medianas. Para el análisis inferencial se utilizó Chi cuadrada de Mantel-Haenzel. El análisis estadístico se realizó en Epi-info 6 con cálculo de razón de momios así como de IC al 95% para la relación de variables categóricas.

7. ASPECTOS ÉTICOS.

Las vacunas que se administraron no son experimentales. Para ambas se ha demostrado la seguridad y eficacia en varios ensayos clínicos. En la actualidad ambas vacunas son parte del esquema que se ha elaborado para los pacientes con factores de riesgo. Se les informó a los familiares de los pacientes sobre los beneficios y los posibles efectos adversos que tienen las vacunas, y se les solicitó su consentimiento informado por escrito. En caso de negativa para participar en el estudio esto no afectó la atención médica que recibe en esta institución.

8. RESULTADOS

8.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

El estudio se llevó a cabo en el Hospital de Pediatría Centro Medico Nacional Siglo XXI dentro del periodo de octubre del 2004 hasta julio 2005. Se incluyeron 184 pacientes que reunieron los criterios de inclusión., de los cuales 64 pacientes fueron vacunados (casos) y 120 se incluyeron como controles. De los pacientes que se habían reclutado para ser vacunados, cuatro se excluyeron debido a que los padres retiraron su consentimiento después de haber aceptado ; tres mas fueron eliminados, dos de ellos por no completar el esquema de vacunación y uno por fallecimiento. Para el análisis fueron 57 pacientes con esquema completo de vacunación. Del grupo de controles (120 pacientes) se eliminaron ocho pacientes, cuatro en los que no se pudo llevar un seguimiento adecuado del número de neumonías y hospitalizaciones y cuatro que fallecieron antes de finalizarlo (defunción en el post-operatorio), en total fueron 112 controles. El tiempo de seguimiento de los pacientes en el estudio fue en promedio de 8.9 meses (8-10 meses); esto incluyó un invierno con el grupo control totalmente vacunado contra influenza.

8.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

La distribución de pacientes por género fue similar en ambos grupos. Por grupo etario, 46/57 pacientes fueron mayores a un año de edad en el grupo de los vacunados y 54/112 en el grupo control. La mediana de edad para los vacunados fue de 22.44 meses y para los controles de 16 meses (medianas de 18 y 11 meses respectivamente). La desviación estándar fue 22.44 +/-13.5 en el grupo de casos y de 11.5 +/-13.38 en el grupo de controles mostrando gran variabilidad para los pacientes incluidos. En el grupo de casos hubo mayor número de pacientes con desnutrición aguda que en el de los controles, 68.4% vs 40.17%. Ambas poblaciones de pacientes se distribuyeron igual con respecto a la condición socioeconómica. En el cuadro 1 se muestran en detalle los datos de las variables generales de los grupos estudiados.

8.2. CONDICIONES SUBYACENTES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Con respecto a las enfermedades subyacentes de los pacientes estudiados estudio predominaron los pacientes con cardiopatía congénita (129), en el grupo de vacunados fueron 43 pacientes y en el de controles 86 pacientes. Hubo 29 pacientes con displasia broncopulmonar, 12 pacientes en el grupo de vacunados y 17 pacientes en el de controles. En el cuadro 2 se muestran los datos de las enfermedades subyacentes en la población bajo estudio.

8.3. EPISODIOS DE INFECCION DE VIAS RESPIRATORIAS BAJAS.

El número total de episodios de infección de vías respiratorias fue de 4 en el grupo de pacientes vacunados de los cuales uno fue menor a un año y 3 mayores de esta edad; todos ellos con cardiopatía congénita. En el grupo control se presentaron 23 casos de neumonía de los cuales 10 correspondieron a menores de un año y el resto a mayores de un año de edad; 19 fueron cardiópatas y cuatro con displasia broncopulmonar. Todos los pacientes con neumonía se hospitalizaron, y recibieron en el 100% de los casos tratamiento antimicrobiano. No se demostró el agente etiológico en los casos de neumonía. En el análisis global se encontró que los niños vacunados tienen un 33% menos de riesgo de tener neumonía que los niños que no son inmunizados (RM 0.33, IC 95% 0.09-1.09, $p= 0.04$). Cuadro 3. Posteriormente se analizaron los grupos de pacientes dividiéndolos en menores y mayores de un años de edad, no encontramos diferencias estadísticamente significativas y la RM fue de 0.356 y 0.307, al realizar el análisis respectivo con los grupos menores de un año de edad y mayores a esta edad (para detalles ver cuadros 4 y 5). No hubo fallecimientos asociados a los eventos de infección respiratoria. Solo se reportaron 5 defunciones, todas en pacientes con cardiopatía. Cuadro 6

CUADRO 1. Características variables generales de los grupos estudiados.

VARIABLE	PACIENTES	
	VACUNADOS n=57	NO VACUNADOS n=112
SEXO	f (%)	f(%)
Femenino	31(54.38)	56(50)
Masculino	26(45.61)	56(50)
EDAD		
3- 6 meses	5 (8.7)	30 (26.78)
7 meses -1año	6 (10.52)	28(25.00)
1-2 años	24 (42.10)	27 (24.10)
2 años 5 años	22 (38.59)	27(24.10)
VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO		
Crecimiento normal	17 (29.82)	64 (57.14)
Desnutrición aguda	39(68.42)	45 (40.17)
Desnutrición crónica agudizada	0	0
Desnutrición crónica en homeorrexis	1(1.75)	2 (1.78)
Sobrepeso	0	0
Obesidad	0	1 (0.89)
MEDIO SOCIOECONÓMICO		
Clase social media	26 (45.61)	62 (55.32)
Clase social baja	31 (54.38)	50 (44.64)

f: frecuencias
%: porcentajes

CUADRO 2. Condiciones subyacentes de la población en estudio.

CONDICIÓN	PACIENTES	
	VACUNADOS n=57	NO VACUNADOS n=112
CARDIOPATÍA CONGÉNITA	f (%)	f(%)
Simple	30(52.63)	46(41.06)
Compleja	13(22.8)	40(35.7)
DISPLASIA BRONCOPULMONAR (DBP)	12(21.05)	17(15.17)
DBP Y CARDIOPATÍA	2(3.5)	9(8)

CUADRO 3. Análisis de los pacientes por condición subyacente

CONDICIÓN	RM	IC 95%	p	RR
TODOS LOS PACIENTES	0.33	0.09 - 1.09	0.04	0.43
CARDIOPATÍA CONGÉNITA	0.28	0.04 - 1.41	0.08	0.37
DBP	0.27	0.01 - 1.06	0.20	0.45

CUADRO 4. Episodios registrados de infección de vías respiratorias bajas en pacientes < de 1 años de edad.

Grupos	Con neumonía	Sin neumonía	X^2	RM (límites con IC 95%)
Vacunados	1	10	0.358	0.346 (0.040-2.961)
			p=0.550	
No vacunados	13	45		

CUADRO 5. Episodios registrados de infección de vías respiratorias bajas en pacientes > de 1 años de edad.

Grupos	Con neumonía	Sin neumonía	X^2	RM (límites con IC 95%)
Vacunados	3	43	2.189	0.307 (0.079-1.192)
			p=0.139	
No vacunados	10	44		

CUADRO 6. Mortalidad en la población de estudio.

	PACIENTES	
	VACUNADOS n=57	NO VACUNADOS n=112
MORTALIDAD		
Causas de mortalidad	Choque séptico 1	Choque cardiogénico 4
Muertes causadas por neumonía	0	0

9. 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, sobretodo en países en desarrollo. En los pacientes pediátricos las neumonías que se adquieren en la comunidad son causadas principalmente por virus en un 50%-70%, siendo los más comunes virus *Influenza*, virus *Sincitial respiratorio*, *Adenovirus*, y *Parainfluenza*, mientras que las neumonías bacterianas son debidas a *S. pneumoniae* hasta en un 85%, seguidas de *H. influenzae* y *S. aureus*. Además de las medidas generales recomendadas para la prevención de infección respiratoria, se encuentra la prevención a través de la vacunación. Con la incorporación en México de la vacuna contra *H.influenzae* tipo b en el cuadro básico de vacunación (vacuna pentavalente) se registró una disminución de infecciones invasivas por esta bacteria, asimismo con la nueva vacuna contra neumococo se podría esperar en un futuro disminución de la incidencia de neumonía y otras enfermedades causadas por *S. pneumoniae*. Los pacientes con factores de riesgo son los más afectados por estas infecciones y la mortalidad es más elevada, sobre todo en pacientes en los extremos de la vida (40)

En el Hospital de Pediatría dos grupos importantes de riesgo son los pacientes con cardiopatía congénita y con displasia broncopulmonar. De las opciones disponibles, dentro del cuadro básico del IMSS se encuentra la vacuna de influenza y recientemente se introdujo la vacuna heptavalente contra neumococo. Ambas vacunas tienen seguridad y eficacia demostrada tanto en poblaciones de sanos como de enfermos (13-14,25-26,28,35-36). El estudio se diseñó con la finalidad de evaluar el impacto de la vacunación en menores de 5 años con cardiopatía congénita y/o displasia broncopulmonar a los cuales se les administraron esquemas completos de vacuna heptavalente y de *Influenza*, y estuvieron en seguimiento para documentar el número de episodios de neumonía posterior a la vacunación.

En cuanto al impacto se sabe que la aplicación de vacuna de influenza reduce de manera directa la presencia de enfermedad, teniendo repercusión en cuanto a costos se refiere, por lo cual se justifica la vacunación. (37,41) Un fenómeno similar ocurre para la vacuna heptavalente contra neumococo ya que esta vacuna presenta una eficacia del 94% para la enfermedad invasiva sobre todo en niños menores de dos años, y una disminución de 68% -72% ($p=0.005$) para presentar infección por neumococo en niños menores de 5 años (38). Otros estudios solo reportan una disminución del 34% $p=0.002$ (43) y específicamente para reducir el riesgo de presentar neumonía por edad en menores de un año disminuye 32%, de un año a dos años de 23% y 9.1% en mayores de dos años (23). De acuerdo a los serotipos de *S.pneumoniae* encontrados en México, se espera que la eficacia de la vacuna para la prevención de la enfermedad invasiva sea aproximadamente de 60%, sin embargo, es posible que al igual que en otros trabajos la efectividad sea menor; sobre todo en lo que se refiere a infecciones respiratorias (12).

En el presente trabajo la hipótesis general fue que la vacuna conjugada heptavalente contra neumococo y la vacuna contra virus de *Influenza* impactarían en la morbilidad debida a infecciones respiratorias bajas en pacientes menores de 5 años con cardiopatía congénita y/o displasia broncopulmonar; El análisis estadístico demostró que la aplicación de estas vacunas tiene un factor protector para presentar eventos de neumonía, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.04$). Cuando se analizó separando los grupos en pacientes con cardiopatía y aquellos con displasia esta diferencia no se observó y los resultados obtenidos no lograron ser significativos, como reportan la mayoría de los estudios (41-43). Estos resultados de falta de impacto pueden deberse a que hubo diferencias en cuanto a cantidad de pacientes por grupos etarios, entre los pacientes vacunados y los no vacunados y es sabido que la frecuencia de infecciones respiratorias bajas es mayor en menores de 1 año de edad, independientemente

de la condición de enfermedad subyacente. (2) Sin embargo, es indudable que al prevenir episodios de neumonía y hospitalizaciones por esta causa, se tendrá un impacto socioeconómico en la población vacunada. La disminución de 23 episodios de infección respiratoria baja es un número considerable, independiente de la significancia estadística.

Una de las limitaciones de este estudio fue que el número de pacientes que predominó en el grupo control fueron los lactantes, y que este grupo de edad estuvo sub-representado entre los vacunados, y no se logró demostrar la diferencia. Esto se debió a que inicialmente solo se contó con la vacuna de influenza y los niños que podían recibirla eran los mayores de 6 meses, por lo que se completó el grupo de vacunados en más del 80% con niños de esta edad. Al tenerse disponible la vacuna contra neumococo solo un reducido número de pacientes lactantes se incorporó al estudio y se completó la muestra.

Desafortunadamente, los pacientes no son referidos al servicio de Medicina Preventiva para recibir la vacunación, y a pesar de estar incluidos en este protocolo, los padres tuvieron que ser llamados en varias ocasiones por vía telefónica para que acudieran a la administración de la siguiente dosis de vacuna. Esto de manera indirecta nos hace ver la falta de conciencia y conocimiento que existe entre la población derechohabiente sobre las necesidades de salud y las opciones de prevención disponibles en cada unidad. Este trabajo lleva a reforzar la necesidad que existe para mantener los programas de vacunación en estos pacientes.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

10. CONCLUSIONES.

1. La aplicación de las vacunas heptavalente contra neumococo y la vacuna contra virus de influenza no demostraron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la morbilidad de la infección de vías respiratorias bajas en pacientes con cardiopatía congénita y displasia broncopulmonar, sin embargo se observa una tendencia a la disminución de los casos de neumonía en los pacientes que recibieron las vacunas. Se requiere incrementar el tamaño de muestra.

2. A pesar de que las vacunas están disponibles en el cuadro básico del IMSS, aún es necesario reforzar y difundir la información para lograr la cobertura y mantener a esta población de riesgo en las condiciones adecuadas para continuar su vigilancia y tratamiento.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Schidlow D, Callahan C. Pneumonia. *Pediatr. Rev.* 1996; 17: 300-310.
2. Boletín semanal de vigilancia epidemiológica del IMSS. Semana 50. 2004.
3. Kelly J, Henrickson M, Hoover S. National disease burden of respiratory viruses detected in children by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:S11-18.
4. Monto A. Occurrence of respiratory virus: time, place and person. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:S58-64.
5. Bernadette G, Hooogen V. Clinical impact and diagnosis of human *metapneumovirus* infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:S25-32.
6. Vicente D, Villa G, Montes M. Human *metapneumovirus* and community acquired respiratory illness in children. *Emergent Infect Dis* 2003;9:600-3.
7. Wubbel L, Muniz L, Trujillo M, Carubelli C. Etiology and treatment of community acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:98-104.
8. Centers for disease control and prevention. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type among infants and children. United States 1987-1997. *Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47:993-8.
9. Liptak G, McConnochie K, Roghmann K, Panzer J. Decline of pediatric admissions with *Haemophilus influenzae* type b in New York State. Relation to immunizations. *J. Pediatr.* 1997;130:923-930
10. Sectish T, Prober C. Pneumonia. En: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th ed Elsevier. 2004 pp 389-98.
11. Pelton S. The decline in invasive pneumococcal. *Pediatrics* 2204;113:617-20.
12. Echániz G, Solórzano F. Meeting the challenge: Prevention of pneumococcal disease with conjugate vaccines. *Sal Pub Mex.* 2001; (4): 352-365.
13. Carpenter T, Stenmark K. Predisposition of infants with chronic lung disease to respiratory syncytial virus-induced respiratory failure. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:S33-40.

14. Cabalka A. Physiologic risk factors for respiratory viral infections and immunoprophylaxis for respiratory syncytial virus young children with congenital heart disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:S41-5.
15. Kaplan S, Mason E, Wald E, Tan T, Schutze G, Brandley J. Six year multicenter surveillance of invasive pneumococcal infections in children. *Pediatr Inf Dis J.* 2002;21:141-7.
16. Overturf G. Technical report: prevention of pneumococcal infections including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics.* 2000;106:367-75.
17. Miranda G, Solórzano F, Guiscafre H, Leaños B, Echaniz G, Carnalla M, Palafox M, Onofre M. *Streptococcus pneumoniae*: Low frequency of penicillin resistance and high resistance to trimethoprim sulfamethoxazole in nasopharyngeal isolates from children in rural area in México. *Arch Med Resear.* 1997; 28 : 559-563.
18. Naus M, Tam T, Bowner J, Dubson S. Statement on influenza vaccination for the 2005-2006 season. *CCDR* 2005;31:1-32.
19. Feadson D. Vaccination for pandemic influenza: a six point agenda for interpandemic years. *Pediatrics Infect Dis J.* 2004;23:S74-7
20. Leyva L, Butler B, Hempe J, Ortigas A. Up regulation of CD40 ligand and induction of a Th2 response in children immunized with Pneumococcal polysaccharide vaccines. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002; 8:233-240.
21. Peters T, Edwards K. The pneumococcal protein conjugate vaccines. *J. Pediatr* 2000;137:416-20.
22. Zangwill K, Greenberg D, Chiu C, Mendelban N. Safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants. *Vaccine.* 2003;21:1894-1900.
23. Black S. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr. Inf. Dis. J.* 2002; 21: 810-15.

24. Nontombi M, Robin E, Auril D, Kimura A. Immunogenicity and impact nasopharyngeal carriage of pneumococcal conjugate vaccine. *J. Infect Dis.* 1999;180:1171-6
25. Shinefield H.R., Black S, Ray P. Chang I. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants. *Pediatr Inf Dis J.* 1999; 18: 757-63
26. Kaplan S. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among children hospitals in the United States after the introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2004;113 :443-49.
27. Aristegui J, Corretger J. Garcia F. Hernandez T. Pneumococcal disease and its prevention, The heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *An Esp Pediatr.*2002; 56: 79-90.
28. Rennels M, Edawars K, Kerseling H, Reisinger K. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatrics.*1998; 101: 604-11.
29. American academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Recommended childhood immunization schedule-United States, January-December 2001 *Pediatrics.* 2001;107:202-204.
30. Shields B. Prevenar heptavalent pneumococcal conjugate vaccine: disease prevention in the infants and children. *J. Ped Health Care.*2001; 15:203-8.
31. Overlurf G. Pneumococcal vaccination of children. *Semin. Pediatr. Inf. Dis.* 2002; 13: 155 -64.
32. Finn A, Booy R, Moxon R, Sharland M, Heath P. Should the new pneumococcal vaccine be used in high risk children. *Arch Dis. Child.* 2002; 87: 18 - 21.

- 33 .Eskola J, Anttila M. Pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:543-51.
34. Rubin L. Childhood immunizations 2000. Pneumococcal vaccine. *Pediatr. Clin. North Am* . 2000; 47: 300-317.
35. Govart T. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized, double-blind placebo- controlled trial. *JAMA*. 1994; 272: 1661- 5.
36. Foster DA. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia. *Am J. Epidemiol* 1995; 24:1240-8.
37. Nicolas K. The efficacy, effectiveness and cost effectiveness of influenza virus vaccines. *Vaccine* 2003; 21: 1769-1775.
38. Ray. G. Observed cost and health care use of children in randomized controlled trial of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Inf Dis J*. 2002; 21: 361-5.
39. Strutton D. Stang P. Prophylaxis against respiratory syncytial virus, varicella and pneumococcal infections: economic based decision making. *J.Ped.*2003; 12: S157-160.
- 40 Arredondo J, Segura E. Neumonía adquirida en la comunidad en pacientes pediátricos. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 2003;60: 235-243.
41. Principi N., Esposito S, Marchisio P, Gasparini R, Crovari P. Socioeconomic impact of influenza of healthy children. *Pediatr. Infect Dis. J*. 2003; 22. S 207 -10.
42. Shafinoori S, Ginocchio C. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and invasive pneumococcal infections in children and adults. *Pediatr Inf Dis J*. 2005;24:10-17.
43. Schutze G, Tucker R, Mason E. Impact of the conjugate pneumococcal vaccine in Arkansas. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23 1125-29.