



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA



SECRETARÍA DE SALUD  
SUBSECRETARÍA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD  
CENTRO NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y CONTROL DE  
ENFERMEDADES  
DIRECCIÓN GENERAL ADJUNTA DE EPIDEMIOLOGÍA

**Impacto de la vacuna antineumocócica conjugada 7-valente en la morbilidad y mortalidad en menores de cinco años después de su introducción en el año 2006 en 16 entidades federativas de México.**

Tesis que en cumplimiento de la normatividad de la Universidad Nacional Autónoma de México y para obtener el grado de Especialista Médico en Epidemiología, presenta:

**Janett Caro Lozano**

Director de tesis:

**Dr. César Misael Gómez Altamirano**  
Director del Programa de Vacunación Universal

Asesores:

**Dr. Marcelino Esparza Aguilar**





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.



**Universidad Nacional Autónoma de México**



SECRETARIA DE SALUD

SUBSECRETARIA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD  
CENTRO NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y CONTROL DE ENFERMEDADES

DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

Tesis que para obtener el Grado como Especialista en Epidemiología

**Impacto de la vacuna antineumocócica conjugada 7-valente en la morbilidad y mortalidad en menores de cinco años después de su introducción en el año 2006 en 16 entidades federativas de México.**

Presenta:

**Janett Caro Lozano**

Director:

Dr. César Misael Gómez Altamirano  
**Director del Programa de Vacunación Universal**

México, D. F. Agosto de 2008

**Universidad Nacional Autónoma de México**





UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



SECRETARÍA DE SALUD  
SUBSECRETARÍA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD  
CENTRO NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y CONTROL DE ENFERMEDADES

DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

Tesis que para obtener el Grado como Especialista en Epidemiología

**Impacto de la vacuna antineumocócica conjugada 7-valente en la morbilidad y mortalidad en menores de cinco años después de su introducción en el año 2006 en 16 entidades federativas de México.**

Presenta:

**Janett Caro Lozano**

Director:

**Dr. César Misael Gómez Altamirano**  
**Director del Programa de Vacunación Universal**

Asesor:

Dr. Marcelino Esparza Aguilar

México, D. F. Agosto de 2008



## LIBERACION DE TESIS

**TÍTULO:** Impacto de la vacuna antineumocócica conjugada 7-valente en la morbilidad y mortalidad en menores de cinco años después de su introducción en el año 2006 en 16 entidades federativas de México.

**ALUMNA:** Janett Caro Lozano

**DIRECTOR:** Dr. Cesar Misael Gómez Altamirano  
Director del Programa de Vacunación Universal

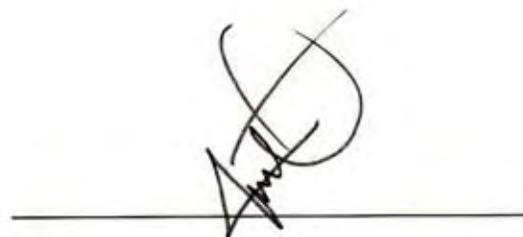
### Asesores:

Dr. Marcelino Esparza Aguilar

## LA TESIS PRESENTADA ES LIBERADA



**DR. MARTIN ARTURO REVUELTA  
HERRERA**  
Coordinador Académico de la  
Residencia en epidemiología.  
DGAE/SSA



**DR. CESAR MISAEL GÓMEZ  
ALTAMIRANO**  
Director del Programa de Vacunación  
Universal

*El éxito se alcanza convirtiendo cada paso en una meta y cada meta en un paso.  
Quien conoce a los demás posee inteligencia; quien se conoce a si mismo posee clarividencia.  
Quien vence a los demás posee fuerza; quien se vence a si mismo es fuerte.  
Lao zi*

***La presente tesis la dedico a personajes que forman parte principal de mi vida:***

***A Dios:*** *Por estar presente en cada momento y permitirme darme cuenta que todo tiene un gran valor.*

*“Gracias por la oportunidad de vivir, y todas las cosas que me ha otorgado”.*

***A mis padres:*** *Por su apoyo incondicional.*

***A Jorge Luis:*** *por ser un pilar fundamental de mi vida.*

***A mis hermanos:*** *por su cariño y confianza.*

## *Agradecimientos*

***Al Dr. Cesar Misael Gómez Altamirano***

*Por su tiempo, conocimiento y dedicación brindados para la elaboración de esta tesis*

***Al Dr. Pablo Bautista:***

*Por compartir su conocimiento y su apoyo incondicional.*

***A mis compañeros y Amigos:***

*A Iván, Ilse, Joel, Christian, Marcelino, Rodrigo y Ruth gracias por compartir su amistad.*

## Índice

I. Introducción	1
II. Marco conceptual	2
III. Antecedentes	3
3.1 Definición	3
3.2 Meningitis	4
3.3 Neumonía	4
3.4 Otitis	4
3.5 Enfermedad neumocócica invasora	5
3.6 Tratamiento	5
3.7 Descripción del agente	7
3.8 Factores de virulencia	7
3.9 Diagnóstico	10
IV. Epidemiología	14
4.1 Epidemiología mundial	15
V. Descripción de la vacuna	16
5.1 inmunogenicidad	16
5.2 Eficacia de la vacuna sobre neumococos resistentes	17
5.3 Vacunas antineumocócicas en fase de desarrollo	18
5.4 Resultados de la revisión de estudios de la (VNC-7)	19
5.5 introducción de la VCN-7 en México	19
VI. Planteamiento del problema	22
VII. Justificación	23
VIII. Objetivos	24
8.1 Objetivo general	24
8.2 Objetivos específicos	24
IX. Hipótesis	25
X. Metodología	25
10.1 Diseño de estudio	25
10.2 Criterios de inclusión	25
10.3 Criterios de exclusión	25
10.4 Definición de variables	26

10.5 Análisis estadístico	27
10.6 Consideraciones éticas	27
XI. Resultados	28
XII. Discusión	58
XIII. Conclusiones	60
XIV Anexos	62
XV Referencias bibliográficas	66

## I. INTRODUCCIÓN

Las infecciones producidas por *Streptococcus pneumoniae* causa la muerte a 18 000 niños por cada 100 000 habitantes al año en el mundo, aproximadamente dos niños cada hora, y es responsable no de una, sino de cuatro importantes enfermedades: otitis, neumonía, sepsis y meningitis. <sup>(1)</sup>

Los menores de cinco años en Latinoamérica sufren de enfermedades neumocócicas, incluyendo: 1,3 millones de casos de otitis media aguda que pueden conducir a la sordera, 330 000 casos de neumonía, 1 200 casos de sepsis neumocócicas, y 3 900 casos de meningitis. El *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) causa más de un millón de muertes de niños a escala mundial cada año y el 90% en países en vías de desarrollo, la mayoría de las enfermedades invasivas son causadas por pocos serotipos; el 75% son causadas por 8 serotipos en niños pequeños y 11 serotipos en niños mayores y adultos, los mas frecuentes que producen otitis media aguda (OMA) en niños estadounidenses son 19, 6, 23, 14, 3, 9N, 11 y 18, los que mas comúnmente producen enfermedad invasiva como bacteriemia y meningitis son 14,6B, 19, 18C, 23, 4 y 9V; estos serotipos cambian con la situación geográfica. <sup>(2)</sup>

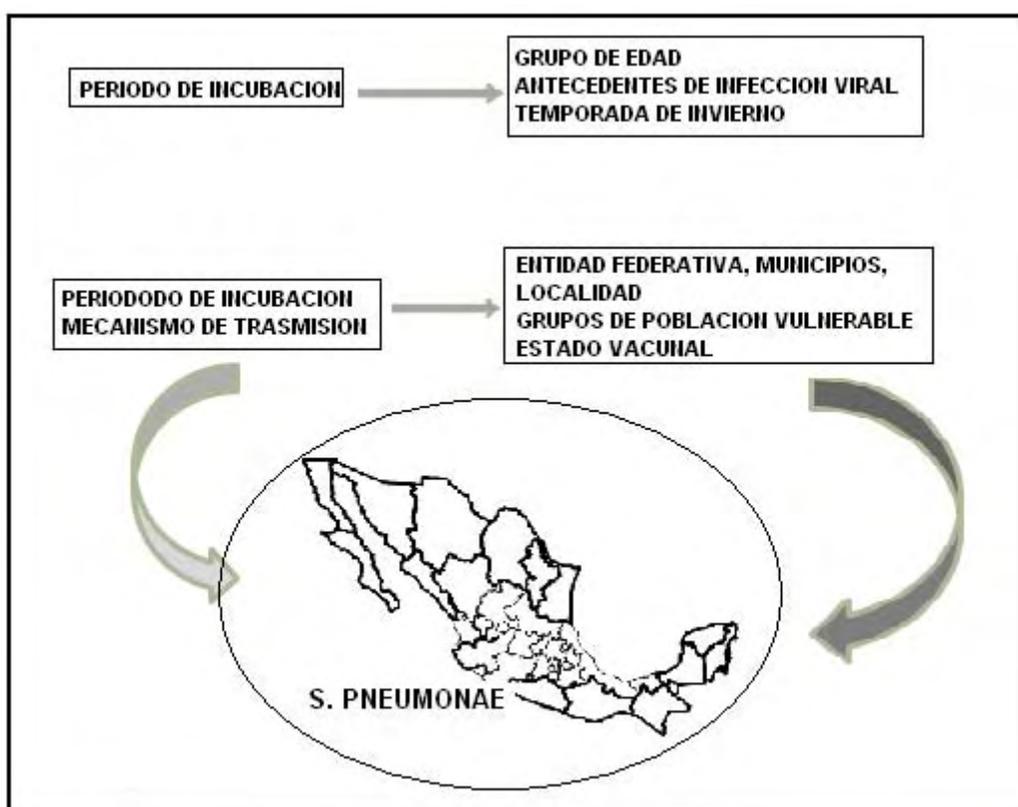
En México, las infecciones de vías respiratorias continúan siendo una de las 10 primeras causas de morbilidad y mortalidad en los menores de cinco años de edad. En las infecciones de origen comunitario los principales agentes etiológicos son virus y bacterias. Dentro de las bacterias, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catharralis* son las que se aíslan con mayor frecuencia. En niños menores de cinco años, *Streptococcus pneumoniae* causa infecciones como otitis media, sinusitis o neumonía, que pueden ir acompañadas de otras enfermedades invasoras como meningitis y bacteriemia. <sup>(3)</sup>

Se calcula una incidencia anual de casos de neumonía de 13 a 15 por 100,000 en menores de cinco años de edad. Asimismo, la neumonía adquirida en la comunidad puede alcanzar una cifra anual de 3 millones de casos, de los cuales se reportan aproximadamente 30,000 casos de muertes relacionadas con esta enfermedad y de ellas, aproximadamente 8,000 corresponden a niños menores de cinco años de edad. <sup>(4)</sup>

## II. MARCO CONCEPTUAL

Las infecciones producidas por *S. pneumoniae* constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad en el ser humano. *S. pneumoniae* es uno de los principales agentes etiológicos de las neumonías adquiridas en la comunidad, meningitis, sinusitis y otitis media. Además, aunque con menor frecuencia, puede ser causa de muchas otras enfermedades infecciosas como endocarditis, peritonitis, artritis, osteomielitis, abscesos cerebrales y peritonitis.

*S. pneumoniae*, como muchos otros microorganismos, coloniza con frecuencia la nasofaringe de las personas sanas, en donde puede detectarse en 5%-40% de la población dependiendo de la edad (5%-10% en adultos y 20%-40% en niños) y de la época del año (aumenta a mediados de invierno). *S. pneumoniae* se transmite de un individuo a otro a través de un contacto estrecho. La convivencia en espacios cerrados (guarderías, refugios, prisiones, campamentos, etc.) favorece la transmisión.



### III. ANTECEDENTES

El *S. pneumoniae* fue denominado “microbio septicémico de la saliva” por Pasteur y *Micrococcus pasteurii* por Sternberg en 1881, año en el cual ambos investigadores lo aislaron por primera vez. En 1886, este microorganismo fue denominado neumococo por Fraenk el debido a que causaba enfermedad pulmonar. Posteriormente, según sugerencia de Weichselbaum (1886), en 1920, fue denominado *Diplococcus pneumoniae* debido a su morfología, En 1974, en la octava edición del Manual de Bacteriología de Bergey, el neumococo fue denominado *Streptococcus pneumoniae* (Chester 1901), denominación aún vigente. (5)

*S. pneumoniae* habita la faringe y nasofaringe de sujetos sanos. La frecuencia de portadores es variable pero se estima entre 5 a 75%. La colonización inicia en la etapa de lactancia y la proporción de portadores disminuye en forma inversamente proporcional a la edad; se encuentra de 38 a 45% en menores de cinco años, de 29 a 39% en niños de 5 a 9 años y de 9 a 25% en niños de 9 a 14 años.<sup>(3)</sup>

#### 3.1 Definición

El *S. Pneumoniae* causa infecciones del oído medio, los senos paranasales, la tráquea, los bronquios y los pulmones, por diseminación directa desde el lugar de colonización de la nasofaringe. A menudo, aparecen infecciones del SNC, las válvulas cardiacas, los huesos, las articulaciones y la cavidad peritoneal por diseminación hematogena; La bacteremia primaria se da frecuentemente en niños menores de dos años. (6)

#### 3.2 Meningitis.

Debido al notable éxito de la vacuna contra H. influenza de tipo b, en la actualidad predomina *S. pneumoniae* en los lactantes y en los niños menores de dos años. La meningitis aparece por la extensión directa de una infección de los senos paranasales o del oído medio.

El peptidoglucano neumocócico estimula una intensa respuesta inflamatoria en las meninges y el espacio subaracnoideo que está mediada por la liberación de interleucina (IL) I, IL-6, C5a, factor de necrosis tumoral (TNF) y otras citocinas que favorecen la inflamación. Esta respuesta inflamatoria se traduce en una elevación de la presión intracraneal, en la aparición de edema cerebral y en una disminución del flujo sanguíneo, que da lugar a meningismo, somnolencia o coma.

Los signos neurológicos focales pueden obedecer a vasculitis con trombosis venosa o arterial, neuropatía craneal por atrapamiento o infarto, cerebritis local, derrame subdural o herniación del encéfalo.

Los pacientes presentan fiebre, cefalea y rigidez o dolor de cuello, si no se aplica tratamiento el proceso empeora en 24 a 48 horas, hasta la confusión y coma. Los hallazgos típicos del LCR consisten en pleocitosis con predominio de polimorfonucleares, hiperproteíorraquia e hipoglucoorraquia. <sup>(6)</sup>

### 3.3 Neumonía.

*S. pneumoniae* es la causa más común de neumonía adquirida en la comunidad que requiere hospitalización. También es la causa más frecuente de neumonía en personas con enfermedad de base. En la mayor parte de los casos se presenta con tos productiva y fiebre, mostrando áreas de infiltración que afectan a menos de un segmento pulmonar en la radiografía torácica. Sólo un 25% de los casos de neumonía neumocócica se presentan con bacteriemia detectable por hemocultivo, la complicación más frecuente. <sup>(6)</sup>

### 3.4 Otitis media

Casi todos los niños experimentan uno o más episodios de otitis media durante los primeros años de vida, probablemente debido a factores predisponentes tanto físicos como inmunológicos. *S. pneumoniae* es la principal causa bacteriana de otitis media en niños, y supone del 30 al 60% de los episodios con cultivo positivo. Parece que la infección por un nuevo serotipo está precedida por la colonización nasofaríngea (aunque la colonización ocurre sin infección en la mayoría de los casos). La infección previa por virus respiratorios causa congestión en la apertura de la tuba auditiva, favoreciendo la infección posterior por neumococo.

Los serotipos que más frecuentemente colonizan e infectan el oído medio son, 6B, 14, 19, y 23F. <sup>(6)</sup>

### 3.5 Enfermedad neumocócica invasora

Se define así cualquier infección en la que se aísla *S. pneumoniae* de la sangre o de otra zona normalmente estéril. Las infecciones neumocócicas invasoras son mucho menos frecuentes que la otitis media o la neumonía.

Las entidades clínicas más frecuentes entre los casos con hemocultivo positivo son bacteriemia sin foco de infección aparente, neumonía, y meningitis. En la mayoría de los estudios, la bacteriemia sin foco de infección aparente ocurre en 30 – 40%, neumonía en 17 – 34%, y

meningitis en 14 – 34% de los casos. Casi todos los niños con bacteriemia sin foco aparente se recuperan si se les trata con antibióticos por vía parenteral tras el diagnóstico. Si no se les trata, puede ocurrir meningitis en 6 a 10% de los casos y la bacteriemia puede persistir en 20 a 30 % de los casos. <sup>(7)</sup>

### 3.6 Tratamiento

La penicilina ha sido clásicamente considerada el tratamiento de elección para las infecciones producidas por *S. pneumoniae*. Sin embargo, en la última década han ido apareciendo progresivamente cepas de *S. pneumoniae* parcialmente resistentes a penicilina.

Existen diferencias en la actividad frente a *S. pneumoniae* dentro de una misma familia de antibióticos. Entre los  $\beta$ -lactámicos hay moléculas que presentan mayor actividad frente a *S. pneumoniae* que la penicilina (cefotaxima, ceftriaxona, cefepima, imipenem y meropenem), moléculas con actividad similar a la de la penicilina (amoxicilina, piperacilina y cefuroxima) y moléculas con menor actividad que la penicilina (cefixima, cefaclor, cefonicid y ceftazidima). Por el contrario, los macrólidos presentan una actividad similar entre ellos, así como resistencias cruzadas frente a *S. pneumoniae*; es decir, la adquisición de resistencia a un miembro de la familia confiere resistencia al resto. Las quinolonas muestran diferente actividad frente a *S. pneumoniae*. Así, las modernas quinolonas de tercera y cuarta generación son más activas que las quinolonas clásicas.

La prevalencia de cepas resistentes a la penicilina ha ido aumentando en todo el mundo, con una distribución irregular según los países, grupos de edad y localización de la infección. En este sentido, España es uno de los países con porcentajes de resistencia a la penicilina más altos. Las cepas aisladas en los niños presentan con mayor frecuencia resistencia a la penicilina que las cepas aisladas en los adultos. Lo mismo ocurre con las procedentes del tracto respiratorio superior en comparación con las que se aíslan en los hemocultivos. Según los datos de 1996, procedentes del Laboratorio de Referencia de Neumococos del Centro Nacional de Microbiología, la frecuencia de la resistencia a la penicilina en las cepas aisladas en infecciones invasivas fue del 42 %, de las que un tercio aproximadamente correspondían a cepas con resistencia elevada, y el resto a cepas con resistencia intermedia.

Actualmente la penicilina G continúa siendo el tratamiento más adecuado en las infecciones extrameningeas causadas por cepas con CMI  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ . En la práctica clínica, los pacientes con neumonía leve o moderadamente grave pueden ser tratados de forma ambulatoria con

1.200.000 UI de penicilina procaína cada 12 h por vía intramuscular, o con amoxicilina oral a dosis de 1 g/8 h.

En caso de alergia a los betalactámicos, el antibiótico indicado es la eritromicina oral, a dosis de 500 mg/6 h. En los pacientes con neumonía grave que requieren hospitalización es preferible utilizar la penicilina G a dosis altas por vía endovenosa. Sin embargo, puesto que el tratamiento inicial de la neumonía en los pacientes graves o con enfermedad de base será con frecuencia empírico, en tanto no se conozca la etiología, es prudente utilizar una cefalosporina de tercera generación como la cefotaxima o la ceftriaxona. Estos mismos antibióticos serían aconsejables cuando se demostrase que la cepa de neumococo causante de la neumonía tuviera una CMI de penicilina  $>2 \mu\text{g/ml}$ .

La meningitis neumocócica, por sus características fisiopatológicas y por su alta morbilidad y mortalidad, constituye el prototipo de infección neumocócica grave en la cual la elección de un adecuado tratamiento empírico es crucial. Por las razones antes apuntadas, la penicilina G, incluso a dosis altas, no debe ser utilizada actualmente en el tratamiento empírico inicial de los pacientes con esta infección. Lo recomendado, es administrar cefotaxima a dosis elevadas (300 mg/kg/día), ante la posibilidad de que la cepa causante de la infección meníngea presente resistencia a las cefalosporinas de tercera generación (CMI  $>0,5 \mu\text{g/ml}$ ). Hay que vigilar estrechamente al paciente y añadir vancomicina o rifampicina a la pauta inicial si la evolución clínica no es satisfactoria o si se comprueba que el neumococo tiene una CMI de cefotaxima  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ .<sup>(8)</sup>

El fármaco a elegir y la dosis dependerá de la enfermedad de que se trate. En enfermedades graves y ante cepas resistentes en la recomendación es emplear una ceflosporina de 3ª generación y/o glucopéptido, elevando los costos, en especial cuando el paciente requiere de terapia intensiva para su tratamiento.<sup>(9)</sup>

### 3.7 Descripción del agente

Los neumococos son bacterias Gram positivas, encapsuladas, con morfologías de diplococos lanceolados, con 0,5 a 1,25  $\mu\text{m}$  de diámetro, arregladas en pares o en cadenas cortas (división

en un plano), inmóviles, no formadoras de esporas; típicamente crecen de modo difuso en caldo con suero y requieren medios complejos para su desarrollo. <sup>(5)</sup>

**Pared bacteriana.** La pared celular de *S. pneumoniae* tiene la estructura general de las cocáceas Gram positivas, con una capa importante de peptidoglicano constituida por subunidades alternadas de N-acetilglucosamina y ácido N-acetil murámico enlazadas por puentes peptídicos (Figura 1). Un componente importante de esta pared es el ácido teicoico, rico en galactosamina, fosfato y en colina; esta última sustancia es exclusiva de esta bacteria y cumple una función reguladora importante en la hidrólisis de la pared. El ácido teicoico se dispone de dos formas en la pared celular, una expuesta en la superficie celular, (conocido como sustancia C) y otra forma unida en forma covalente a los lípidos de la membrana citoplasmática. En esta pared también están presentes la proteína R, especie específica y la proteína M tipo específica. Ninguna de estas proteínas tiene un papel en la virulencia. <sup>(10)</sup>

### 3.8 Factores de virulencia

**Adherencia.** La capacidad de adherirse en forma eficiente a células blanco es un elemento crucial en la etapa inicial de la infección. *S. pneumoniae* establece una íntima interacción con el mucus del tracto respiratorio, se adhiere a la superficie de las células epiteliales y posteriormente es capaz de invadirlas. Como resultado de esta interacción se produce un daño en la actividad de los cilios del epitelio respiratorio. <sup>(11)</sup>

**Cápsula polisacárida.** Es el factor de virulencia más importante, ya que las cepas capsuladas son capaces de eludir la acción fagocitaria en ausencia de anticuerpos específicos. También inhibe la activación del complemento por la vía alterna y degrada el fragmento C3b unido a la superficie bacteriana. Los anticuerpos anticapsulares serotipo específicos protegen de la infección por los serotipos homólogos; esta es la base inmunológica de las vacunas antineumocócicas.

**Pneumolisina.** Desde el punto de vista fisiológico puede considerarse una toxina, ya que destruye la membrana de los glóbulos rojos y es la responsable de la  $\alpha$  hemólisis que se observa cuando se cultiva *S. pneumoniae* en medios con sangre y en ambiente de

anaerobiosis. La pneumolisina se relaciona inmunológicamente con la estreptolisina O producida por los estreptococos  $\beta$  -hemolíticos del grupo A.

**Neuraminidasa.** Es una enzima capaz de hidrolizar las glucoproteínas y los glucolípidos celulares y por lo tanto tendría un papel importante para ayudar a la diseminación y multiplicación de *S. pneumoniae* en los tejidos infectados. Disminuye la viscosidad del mucus que reviste el epitelio respiratorio y altera la estructura de los oligosacáridos, exponiendo los receptores y facilitando la colonización.

**Proteínas de superficie *pspA* y *psaA*.** Estas proteínas podrían participar en la adherencia inicial a la célula blanco. <sup>(11)</sup>

**Autolisina.** Denominada también amidasa, es una enzima que hidroliza la capa de peptidoglicano en un sitio específico: entre el ácido N-acetil murámico y el residuo alanina del puente peptídico. La actividad de la amidasa depende de la presencia de fosfato de colina en el ácido teicoico de la pared celular. La actividad de la amidasa en presencia de colina permite la división celular; si bien esta es una función básica de la bacteria, no está claro el papel de la autolisina en la virulencia bacteriana. <sup>(11)</sup>

**Proteasa para IgA.** Las cepas de *S. pneumoniae* producen una proteasa que hidroliza e inactiva la inmunoglobulina A1 presente en las mucosas, lo que facilitaría su adherencia y colonización inicial. Es interesante considerar que estas IgA proteasas son producidas también por otras bacterias capaces de producir infecciones invasoras severas como *H. influenzae* tipo b y *N. meningitidis*. <sup>(11)</sup>

Los estudios de la estructura química de éste antígeno revelan que la mayoría de los tipos poseen una cápsula cargada negativamente (excepto 7, 14 que son neutros) y poseen componentes ácidos como el ácido glucurónico (en los tipos 1, 2, 3, 5, 8, 9A y 9V) o fosfato en enlaces fosfodiéster (en los tipos 6A, 6B, 11A, 15F, 19F, 19A y 23F). La cápsula consiste en polímeros de alto peso molecular conformados por unidades repetitivas de oligosacáridos, ligados por enlaces covalentes a la pared celular. La cápsula es considerada el principal factor de virulencia de esta bacteria, debido a su resistencia a la fagocitosis, El polisacárido de la pared bacteriana, denominado también polisacárido C (C-PS) es un complejo de ácido teicoico,

principal componente de la pared celular del neumococo. Está ligado covalentemente al peptido-glucano a través de residuos de ácido murámico. La cantidad de éste antígeno varía de cepa a cepa, pero es igual en casi todos los tipos del neumococo (antígeno común). <sup>(11)</sup>

La mayoría de las enfermedades invasivas son causadas por pocos serotipos; el 75% son causados por 8 serotipos en niños pequeños y hasta 11 en niños mayores y adultos.

Los serotipos mas frecuentes que producen OMA en niños estadounidenses son 19, 6, 23, 14, 3, 9N, 11 y 18; los que mas comúnmente producen enfermedad invasiva como bacteriemia y meningitis son 14,6B, 19, 18C, 23, 4 y 9V; los serotipos cambian de acuerdo con la situación geográfica y el momento estacional. <sup>(12)</sup>

La infección neumocócica en el humano se manifiesta de varias maneras. Puede variar desde el estado de portador, sin infección del tracto respiratorio, a un cuadro invasivo de neumonía, meningitis, endocarditis, bacteremia o infecciones purulentas como otitis media y conjuntivitis entre otras. La bacteremia puede ocurrir en asociación con una faringitis hasta una septicemia fulminante con púrpura y hemorragia de las adrenales (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). La meningitis neumocócica es la complicación más común de una sinusitis, mastoiditis, otitis o neumonía. <sup>(13)</sup>

*S. pneumoniae* es un habitante normal de la nasofaringe humana; su número es limitado por la competencia con otros microorganismos de la nasofaringe e igualmente por los mecanismos de defensa específicos del hospedero.

El daño de la mucosa de la nasofaringe debido a una infección viral, bronquitis asmática o al humo, alcohol u otras drogas, predispone a la infección neumocócica y aumenta la colonización bacteriana debido a una mayor exposición de receptores del hospedero a la adherencia del neumococo. <sup>(13)</sup>

El mecanismo por el cual el neumococo migra de la nasofaringe a los pulmones o a la circulación es poco conocido. Se sabe que después de la colonización, el microorganismo debe sobrepasar los mecanismos de defensa específicos para poder invadir. El efecto tóxico de la neuraminidasa y del peróxido de hidrogeno y la acción de la IgA proteasa puede tener importancia en esta fase de la infección, y puede aumentar la probabilidad de que la bacteria alcance directamente el torrente circulatorio o la trompa de Eustaquio. <sup>(14)</sup>

### 3.9 Diagnostico

En la región de las Américas, la OPS trabaja desde hace 14 años en la implementación y fortalecimiento de una red de laboratorios, caracterizada por su alto nivel técnico, un extenso

programa de evaluación externa del desempeño, la formación del personal, un proceso continuo de transferencia tecnológica y el desarrollo de proyectos de investigación aplicada, para la identificación y caracterización fenotípica y molecular de *S. Pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*, a través de una red de laboratorio que originalmente recibe el nombre de SIREVA –Sistema Regional de Vacunas- y a partir de 2004 se llama SIREVA II –Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos que causan Neumonías y Meningitis.

La red de laboratorio de SIREVA II se distribuye en cuatro niveles de complejidad. Está constituida por:

- 1) dos centros regionales de referencia: el National Centre for Streptococcus (NCS), Edmonton, Alberta, Canadá (referencia para *S. pneumoniae*), y el Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España (*H. influenzae* y *N. meningitidis*);
- 2) dos centros de referencia subregionales: el Sector de Bacteria Piogénicas y Toxigenicas, Sección de Bacteriología, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brasil y el Grupo de Microbiología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia;
- 3) 21 centros nacionales de referencia en los 20 países miembros de SIREVA II: Argentina, Bolivia, Brasil, CAREC (Trinidad & Tobago), Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, México (2 centros), Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, República Dominicana, Uruguay y Venezuela y;
- 4) 453 centros centinelas que aislaron más de 10 cepas al año. <sup>(15)</sup>

El laboratorio es de apoyo al clínico, la confirmación diagnóstica del agente etiológico está en función al aislamiento de la bacteria lo cual se establece de acuerdo con la patología; en el caso de una neumonía se pueden tomar hemocultivos, aunque estos son de sensibilidad muy baja y se obtienen positivos del 15 al 20% de ellos, otra arma diagnóstica es el aislamiento del agente de secreción bronquial mediante la toma de secreciones de calidad con cuantificación de leucocitos y células epiteliales, método útil en adultos<sup>(16)</sup>

*S. pneumoniae* es un microorganismo difícil de cultivar, por lo que requiere medios enriquecidos para su aislamiento primario; tales como agar tripticosa soya o agar infusión cerebro corazón,

enriquecidos con 5% de sangre ovina desfibrinada, sangre de caballo o sangre de conejo. Para obtener una recuperación adecuada de *S. pneumoniae* se requiere que los medios utilizados

para tal fin contengan aminoácidos, péptidos, purinas, pirimidinas y vitaminas, suplementos que generalmente se encuentran en las bases comerciales que contienen extracto de carne. <sup>(5)</sup>

Existen numerosas bases comerciales que pueden ser usadas para preparar los medios enriquecidos con sangre, las más conocidas son: Columbia, tripticasa soya y Todd Hewitt. Paralelamente existen caldos de cultivo que favorecen la buena recuperación de *S. pneumoniae*, como el caldo Todd Hewitt, la infusión cerebro corazón y el caldo enriquecido de tioglicolato, el rango de temperatura a la cual se debe incubar *S. pneumoniae* es de 30 -36°C. <sup>(5)</sup>

### **Tinción de Gram**

La tinción de Gram de la colonia permite observar la morfología microscópica característica.

### **Solubilidad en bilis**

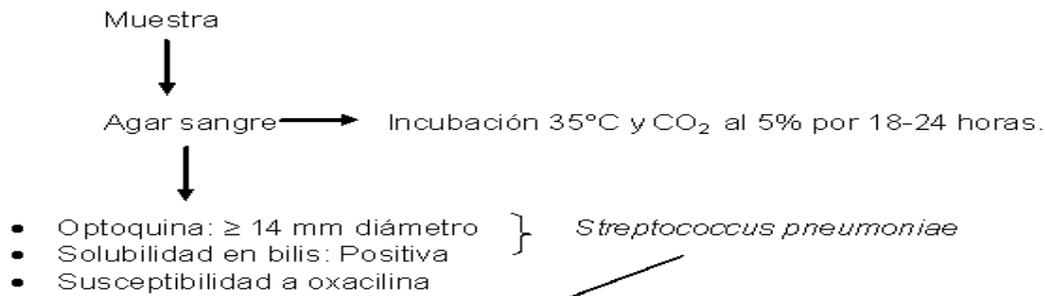
Las sales de bilis específicamente el desoxicolato y el taurocolato de sodio tienen la capacidad de lisar *S. pneumoniae*, cuando en solución se adicionan a una suspensión de microorganismos (suspensión realizada a partir de un cultivo fresco de *S. pneumoniae* de 18- 24 horas en agar sangre ovina al 5%). <sup>(5)</sup>

La prueba de solubilidad en bilis se puede realizar a partir de cultivos en caldo o en agar sangre ovina al 5%. Dado que la solución de desoxicolato de sodio puede precipitarse a pH de 6,5 o menor, cuando se realiza la prueba de solubilidad en bilis a partir de cultivos en caldo, el medio debe alcalinizarse para evitar una reacción falsa negativa. <sup>(5)</sup>

## ALGORITMO DIAGNÓSTICO



### Laboratorio local



### Laboratorio de Referencia

- Optoquina
- Solubilidad en bilis
- Susceptibilidad por difusión a:
  - Oxacilina
  - Cloranfenicol
  - Sulfatrim etoprim
  - Eritromicina
  - Vancomicina

d. Susceptibilidad por dilución a Penicilina y Cefotaxima a las cepas con un halo a oxacilina (1ug) < 20 mm..

Serotipificación por técnica de Quellung



### Serotipificación

#### Serotipificación por técnica de Quellung

Es una reacción de precipitación entre el suero específico (anticuerpo), que reacciona con el polisacárido capsular (antígeno), haciendo evidente la cápsula cuando se observa al microscopio. Franz Neufeld publicó en 1902 el descubrimiento de este fenómeno llamado reacción de Quellung (hinchazón).

## Técnicas de diagnóstico rápido

La investigación de antígenos polisacáridos de *S. pneumoniae* en diferentes fluidos orgánicos, permite, en algunos casos, un diagnóstico presuntivo rápido. En otros casos, con la bacteria ya aislada, es posible proceder a su rápida identificación. Las técnicas más frecuentemente empleadas se basan en la aglutinación de las partículas de látex revestidas con anticuerpos específicos poli o monoclonales, o con coagulación basada en la afinidad de la proteína A por la porción Fc de las moléculas de las Igs. <sup>(5)</sup>

También ha sido muy usada la contrainmunolectroforesis, en la cual se enfrentan en una matriz de agarosa, sometida a un campo eléctrico, el antígeno problema con un antisuero específico, evidenciándose la reacción positiva por una línea de precipitación. La especificidad de esta técnica es alta pero su sensibilidad es baja. Tampoco las técnicas de aglutinación tienen buena sensibilidad, ya que no pueden demostrar concentraciones bacterianas menores de 10<sup>5</sup> UFC/ml.

Actualmente existen nuevas posibilidades al poder investigarse la presencia de ADN bacteriano directamente en muestras clínicas tales como LCR, derrames pleurales, sangre o exudado del oído medio.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) amplifica millones de veces un segmento de ADN elegido, y permite detectar hasta 10 fg de ADN, el equivalente a 4,3 genomas de *S. pneumoniae*. Las dos regiones del genoma cuyas secuencias son conocidas, a partir de las cuales es posible diseñar cebadores o iniciadores, para investigar neumococo, son el gen *lyt A*, que codifica la autolisina, una proteína presente en la pared celular y el gen de la neumolisina. <sup>(5)</sup>

La sensibilidad a la optoquina y la solubilidad en bilis son dos propiedades que diferencian a *S. pneumoniae* de otros *Streptococcus* alfa hemolíticos, por lo cual se emplean para su identificación, complementada con la morfología colonial y las reacciones con los antisueros específicos (Quellung). Sin embargo, se han reportado aislamientos de *S. pneumoniae* que presentan resultados atípicos en una o más de estas reacciones, así como resultados falsos positivos en *Streptococcus* grupo *viridans*. En estos casos es recomendable confirmar la identificación de estos aislamientos atípicos hibridizándolos con sondas marcadas. <sup>(9)</sup>

## IV. EPIDEMIOLOGÍA

El *S. pneumoniae* es la principal causa de neumonías bacterianas y de otitis media aguda en todo el mundo. También el neumococo es uno de los agentes más frecuentes de meningitis después de *N. meningitidis* y *H. influenzae*.

La neumonía neumocócica es considerada como una de las más prevalentes y serias tanto en los países desarrollados como en desarrollo y afecta en primera instancia a los individuos con factores de riesgo.

La neumonía neumocócica es responsable de 10 a 25% de todas las neumonías, estimándose una tasa de mortalidad mundial de más de 1 millón de decesos anuales en niños menores de 5 años. <sup>(17)</sup>

La enfermedad neumocócica es más frecuente los 2 primeros años de vida, disminuyendo luego rápidamente después de los 10-15 años y volviendo a aumentar su incidencia en los mayores de 65 años. *S. pneumoniae* infecta exclusivamente al humano, no existe otro reservorio en la naturaleza. La tasa de portador nasofaríngeo es del 20 a 40%, la cual depende del período estudiado y de la población. <sup>(17)</sup>

La vía de transmisión del neumococo es aérea, a través de gotitas de saliva de portadores o de enfermos. Es un organismo sensible al calor, al frío y a la desecación, por lo tanto la transmisión requiere de un contacto estrecho de persona a persona. Todas las edades, razas y sexos son susceptibles a esta enfermedad.

Los estudios, realizados en muchos países, sobre la distribución de los serotipos prevalentes, han demostrado que la frecuencia varía con el tiempo, el cuadro clínico, la edad y la región geográfica.

Ha sido demostrado que los serotipos más comunes que causan enfermedad invasora en los países desarrollados difieren de los aislados en los países en desarrollo. Por lo tanto, la serotipificación sistemática del neumococo, es un instrumento epidemiológico fundamental ya que el conocimiento de la distribución de serotipos más frecuentes, en una determinada población, en un período dado, permitirá la formulación de una vacuna adecuada para la población en riesgo. <sup>(17)</sup>

### 4.1 Epidemiología mundial

Se sabe que hasta el 95% de los niños menores de 3 años son portadores de *S. pneumoniae* y 40% de adultos en países desarrollados. Por otro lado, la neumonía por *S. pneumoniae* genera una mortalidad de 1,2 millones personas /año de los cuales el 40% son menores de 5 años, además de 700.000 casos de mortalidad por año en niños menores de 2 años por sepsis y meningitis aguda bacteriana por *S. pneumoniae* a nivel mundial. En Latinoamérica, según reportes técnicos de la OPS, 550.000 niños menores de 5 años fallecieron en 1999, de los cuales 72.000 fueron por infección respiratoria aguda, de las cuales 80% eran neumonías y aproximadamente la mitad causadas por neumococo. <sup>(18)</sup>

En México se realizó un estudio que permitió conocer los serotipos prevalentes de *S. pneumoniae* que colonizan la nasofaringe para lo cual se obtuvo una muestra representativa de niños menores de cinco años de edad, residentes en el Distrito Federal. En las cepas aisladas se determinaron los serotipos así como la susceptibilidad a los antimicrobianos de uso más común en las infecciones causadas por este microorganismo.

Se estimó que se requería visitar 1 300 viviendas para obtener una muestra de 590 niños. A todos los niños seleccionados se les tomó una muestra de exudado faríngeo con un hisopo de alginato de calcio.

La muestra fue sembrada en medios de gelosa chocolate enriquecida con sangre de carnero a 5%, y se incubó en atmósfera parcial de CO<sub>2</sub> (5-10%) a 35 °C durante 18-24 horas, los resultados fueron los siguientes; Los serotipos más frecuentes fueron el 23F, 35, 19F, 11A y 15A; 46% de los serotipos encontrados no son cubiertos con la vacuna heptavalente. <sup>(3)</sup>

#### Población pediátrica con riesgo de padecer infección neumocócica grave

- Niños por debajo de los dos años por su alta tasa de colonización y su situación inmunológica "inmadura"
- Niños que presentan inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (asplenias, infección VIH, etc.)
- Niños con enfermedades crónicas como cardiopatías, fibrosis quística, neumopatías crónicas, insuficiencia renal, síndrome nefrótico.
- Niños trasplantados y/o sometidos a medicación inmunosupresora por cáncer. <sup>(19)</sup>

## V. DESCRIPCIÓN DE LA VACUNA

Actualmente, existen dos tipos de vacunas antineumocócicas. La primera en aparecer fue la vacuna polisacárida 23-valente y, posteriormente, lo hizo la vacuna polisacárida conjugada 7-valente.

Vacuna polisacárida 23-valente. Está compuesta por polisacáridos capsulares de 23 serotipos distintos de neumococo que producen respuestas T independientes. Contiene los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F. El principal inconveniente es que es T independiente, lo cual se traduce en una casi nula respuesta inmunógena en niños menores de 2 años, en una escasa producción de anticuerpos y en que no se genera memoria inmunológica. <sup>(20)</sup>

**Vacuna conjugada neumocócica 7-valente.** Incluye siete antígenos polisacáridos conjugados capsulares de *S. pneumoniae*, cada uno de los cuales se encuentra ligado a una variante no tóxica de la toxina diftérica (CRM197). Debido a la unión a esta proteína, las respuestas que se producen son T-dependientes. La vacuna comercializada contiene los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Además existe reactividad cruzada con los serotipos 6A, 9A, 9L, 18B y 18F, lo que permite aumentar su eficacia.

Otras vacunas neumocócicas. En estudio se encuentran vacunas 9-valentes (añade los serotipos 1 y 5), 11-valentes (añade los serotipos 3 y 7F) y 13-valentes (añade los serotipos 3A y 19A). <sup>(20)</sup>

## 5.1 Inmunogenicidad

No se conocen con exactitud los niveles de anticuerpos que confieren protección de la Vacuna Neumocócica conjugada Heptavalente (VNC-7). Se supone que concentraciones  $> 0,15 \mu\text{g/ml}$  se correlacionan con protección a corto plazo y valores  $> 1 \mu\text{g/ml}$  con protección a largo plazo, pero no se está seguro de estos valores. Probablemente sean diferentes concentraciones para cada serotipo, e incluso también para proteger contra las diferentes enfermedades: OMA, neumonía o enfermedad invasora. En un estudio del Kaiser Permanente en EEUU más del 95% de los niños que recibieron la serie primaria (tres dosis) tenían concentraciones  $> 0,15 \mu\text{g/ml}$  para cada uno de los serotipos vacúnales. Después de la dosis

de refuerzo todos los serotipos habían inducido niveles de anticuerpos específicos por encima de 1 µg/ml. Asimismo, la vacuna induce también inmunidad a nivel de mucosas. <sup>(21)</sup>

## 5.2 Eficacia de la vacuna sobre neumococos resistentes

Aproximadamente el 80% de los serotipos de neumococos asociados con cepas resistentes a diferentes antibióticos están incluidos en la Vacuna Neumocócica Heptavalente (VNC-7). Los niños están especialmente afectados de neumococos resistentes. Se ha observado, que el número de portadores de estos serotipos era más bajo en niños que habían sido inmunizados con vacuna conjugada que los que habían recibido la vacuna no conjugada, así como el índice de enfermedades invasoras producidas por neumococos resistentes en niños menores de 2 años. <sup>(21)</sup>

La vacuna es eficaz contra enfermedad invasiva por neumococo, así como neumonía y otitis media aguda en menores de dos años de edad, y reduce el estado de portador. En la actualidad se desconoce la duración de la protección después de inmunizar con vacuna conjugada de neumococo. Se recomienda a menores de 24 meses de edad, a niños de 24 a 59 meses con infecciones de repetición por neumococo, asplenia anatómica o funcional, fístulas de líquido cefalorraquídeo, infección por VIH, inmunocomprometidos o con enfermedades crónicas que acuden a guarderías, o con infecciones frecuentes o complicadas de otitis media aguda. <sup>(22)</sup>

Los serotipos incluidos en la VNC-7 cubren del 65-80% de los serotipos asociados a enfermedades neumocócicas invasoras en niños pequeños de países occidentales industrializados. Sin embargo, esta cobertura varía en las distintas poblaciones y puede ser menor en muchos países en vías de desarrollo. Otras vacunas de neumocócicas conjugadas con una cobertura de serotipos más amplia, que incluyen una vacuna 10-valente y una vacuna 13-valente, están en las últimas fases de desarrollo. <sup>(23)</sup>

## 5.3 Vacunas antineumocócicas en fase de desarrollo

Se prevé que en 2008 se autorizará una vacuna decavalente con la proteína D de *H. influenzae* como portadora y con los serotipos de la vacuna heptavalente más los serotipos 1, 5 y 7F. Para antes de 2010 se espera poder disponer de una vacuna 13- valente con la misma proteína portadora que la vacuna heptavalente y con los serotipos 3, 6A y 19A además de los presentes en la vacuna decavalente. Por otra parte, hay más de 20 vacunas conjugadas, así como formulaciones de vacunas con proteínas comunes, en las primeras fases de desarrollo. <sup>(24)</sup>

Desde enero de 2007, la VNC-7 se ha registrado en más de 70 países y se ha incluido en una docena de programas de inmunización nacionales. En la mayoría de los países, pero no en todos, se administran 3 dosis de la vacuna durante el primer año de vida. Se espera que un régimen de 3 dosis administrado según el calendario actual del Programa Extendido de Inmunización confiera un alto nivel de protección contra la enfermedad neumocócica invasora. En algunos países se administran 2 dosis de la VNC-7 de los primeros doce meses de edad, ofreciéndose una tercera dosis al principio del segundo año de vida. <sup>(23)</sup>

Después de la autorización de la comercialización de la vacuna en el año 2000 la ACIP,( Advisory Committee on Immunization Practices)la incluyo en las recomendaciones para niños menores de 2 años, Las recomendaciones fueron determinadas bajo evidencias plasmadas en estudios de eficacia y fueron las siguientes: para menores de 7 meses es de 3 dosis y un refuerzo de los 12 a los 15 meses, de los 7 a 12 meses dos dosis y un refuerzo de los 13 a los 15 meses, de 1 a 2 años dos dosis sin refuerzo y mayores de 2 años una dosis. <sup>(23)</sup>

En febrero del 2004 Wyeth informo contratiempos en la producción de la vacuna por lo que implementó un plan para asegurar la distribución de la vacuna existente, propuso la eliminación rutinaria de la 4ta dosis, datos preliminares no muestran una reducción en el efecto protector a corto plazo por lo que la suspensión de la 4 dosis se emitió tras el acuerdo con la AAP,(American Academy of Pediatrics) ACIP,( Advisory Committee on Immunization Practices) y AAFP(American Academy of Family Physicians), con excepción de los niños con alto riesgo en quienes se debe continuar la aplicación de una cuarta dosis. <sup>(23)</sup>

## 5.4 Resultados de la revisión de estudios de evaluación económica de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC-7)

**Bélgica:** Beutels y otros investigadores han examinado la relación costo-efectividad de la vacuna del neumococo en niños con edades inferiores a los dos años. Se empleó un modelo de simulación con datos epidemiológicos y de costos, incorporando a su vez los efectos indirectos de la inmunización en Bélgica. Los resultados del estudio indican que un esquema de vacunación con dosificación (2+1 refuerzo) exhibe una buena relación costo-efectividad. Por su parte, el esquema (3+1 refuerzo) incorporando suposiciones menos optimistas mostraba una relación costo-efectividad más favorable que el esquema (2+1 refuerzo).<sup>(21)</sup>

**Italia:** investigadores italianos publicaron un análisis costo-efectividad de la vacuna VNC-7v en el año 2005. Un modelo de Markov fue empleado para estimar la relación costo-efectividad de un programa de vacunación universal en lactantes. La vacuna exhibió una buena relación costo-efectividad tanto desde la perspectiva social como desde la perspectiva del sistema sanitario italiano.<sup>(21)</sup>

**España:** Asensi y otros investigadores llevan a cabo un análisis costo-efectividad del VNC-7v en niños con edades inferiores a cinco años, empleando un modelo de Markov. La vacuna resulta tener un impacto significativo en el ahorro de recursos sanitarios desde una perspectiva social, y exhibe una adecuada relación costo-efectividad desde la perspectiva del sistema sanitario.<sup>(21)</sup>

## 5.5 introducción de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente en México

La vacuna antineumocócica conjugada 7-valente (VCN-7) se introdujo en México en el 2006 para disminuir la morbilidad y mortalidad de infecciones respiratorias bajas (y otras infecciones neumocócicas serias), en lactantes y niños menores. Se considera que la VCN-7 cubre alrededor del 60% de los serotipos de neumococo causantes de enfermedad neumocócica invasiva en niños mexicanos. La vacuna antineumocócica conjugada 7-valente se administra de acuerdo al siguiente esquema: menores de 2 a 11 meses de edad un esquema de tres dosis (dos dosis y un refuerzo) a los 2, 5 y 12 meses, y a los menores de 12 a 23 meses un esquema

de dos dosis (una dosis y un refuerzo) al año de edad y el refuerzo 8 meses después de aplicada la primera dosis <sup>(25)</sup>

La introducción de la vacunación con VCN-7 en México fue se efectuó por etapas, contemplando a los niños que habitan en los estados con mayor riesgo y los cuales cuentan con un alto porcentaje de población indígena.

La etapa I incluyó nueve entidades federativas (Chiapas, Chihuahua, Durango, Guerrero, Jalisco, Nayarit, Oaxaca, Puebla y Veracruz) en febrero del 2006; con un total de 58 municipios, la etapa II incluyó 14 entidades (a los nueve estados de la primera etapa, se incluyeron Campeche, Hidalgo, Quintana Roo, San Luis Potosí y Yucatán) en agosto de 2006 con un total de 430 municipios y la etapa III fue programada para incluir 16 estados (a los 14 estados, se agregó el estado de México y Michoacán) para el 2007 con 107 municipios sumando un total de 595 municipios.

### Introducción de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente



Figura 1

ESTADOS Y MUNICIPIOS VACUNADOS CON PCV7 EN LAS TRES FASES

ENTIDAD FEDERATIVA	ETAPA I (FEBRERO 2006)	ETAPA II (AGOSTO 2006)	ETAPA III (MARZO 2007)
04 CAMPECHE		3	1
07 CHIAPAS	10	19	11
08 CHIHUAHUA	6		
10 DURANGO	1		
12 GUERRERO	8	6	4
13 HIDALGO		15	5
14 JALISCO	2		
15 MÉXICO			3
16 MICHOACÁN			3
18 NAYARIT	1		
20 OAXACA	21	225	43
21 PUEBLA	2	43	11
23 QUINTANA ROO		3	
24 SAN LUIS POTOSÍ		8	6
30 VERACRUZ	7	26	9
31 YUCATÁN		82	11

Cuadro 1

DOSIS APLICADAS DE VACUNA ANTINEUMOCÓCICA CONJUGADA 7 VALENTE EN LOS 16 ESTADOS DE LA REPUBLICA MEXICANA EN EL PERIODO 2006- 2007

ENTIDAD FEDERATIVA	TOTAL DISTRIBUIDO 2006	TOTAL DISTRIBUIDO EN 2007	TOTAL DISTRIBUIDO EN 2006-2007
07 CHIAPAS	95,000	136,993	231,993
08 CHIHUAHUA	19,049	41,581	60,630
10 DURANGO	5,357	17,477	22,834
12 GUERRERO	51,909	74,228	126,137
14 JALISCO	5,466	69,420	74,886
15 MEXICO	-	177,073	177,073
16 MICHOACAN	-	22,212	22,212
18 NAYARIT	5,643	13,574	19,217
20 OAXACA	146,659	88,022	234,681
21 PUEBLA	54,862	105,297	160,159
23 QUINTANA ROO	15,117	11,178	26,295
24 SAN LUIS POTOSÍ	26,763	55,755	82,518
30 VERACRUZ	64,665	81,900	146,565
31 YUCATAN	84,294	61,765	146,059
TOTAL	479,784	819,482	1,299,266

FUENTE: CEISIA

## VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

*Streptococcus pneumoniae* es un patógeno que coloniza la mucosa respiratoria superior y al mismo tiempo, puede ser la causa de enfermedades sumamente graves como neumonía, bacteremia, meningitis y septicemia. La resistencia de éste microorganismo a la penicilina y muchos otros fármacos antimicrobianos es un problema progresivamente creciente. La mejor forma de proteger en contra de las enfermedades neumocócicas es mediante el desarrollo y aplicación de vacunas.

La vacuna de polisacárido conjugada a una proteína acarreadora como la heptavalente, es segura e inmunógena en los niños desde los dos meses de edad y ha probado ser efectiva para proteger en contra de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media. <sup>(4)</sup>

En aquellos países en que se ha puesto en marcha un programa de vacunación masivo con esta vacuna se han producido cambios sensibles en la incidencia de la enfermedad por *S. pneumoniae*. En Australia se han descrito reducciones de un 20 a 35% en la incidencia de la enfermedad invasora por neumococo en los niños. Cabe señalar que estos cambios se han observado comparando periodos de cinco años prevacunales con periodos posvacunales. Las reducciones en la incidencia de la enfermedad han sido más marcadas en aquellas zonas geográficas donde la incidencia era más alta. <sup>(26)</sup>

Para poder proponer, modificar y fortalecer programas y actividades que tengan como objetivo reducir la morbilidad y mortalidad de infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*, es necesario conocer a fondo las características y patrones de distribución de esta enfermedad en 595 municipios de 16 entidades federativas seleccionados para la aplicación de VNC7, debido a que en nuestro país no se ha realizado algún trabajo sobre ello.

## VII. JUSTIFICACION

*El Streptococcus pneumoniae* es el agente etiológico de una amplia variedad de enfermedades, entre las que se encuentran sinusitis, otitis media, bacteremia, septicemia y meningitis, siendo particularmente frecuente en niños menores de cinco años de edad.

Actualmente se han escrito varios artículos que hablan de la eficacia de la vacuna, entre los que se encuentran el ensayo Northern California sobre la eficacia de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente, donde los niños que recibieron dicha vacuna presentaron una disminución del 94% en la enfermedad neumocócica invasiva, del 11% en la neumonía y del 7% en la otitis media. En un ensayo finlandés, descendieron un 6% los porcentajes globales de la otitis media. Poco después de la autorización de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente en febrero de 2000, la American Academy of Pediatrics y el Advisory Comité for Immunization Practices recomendaron la administración sistemática de la vacuna. <sup>(27)</sup>

En febrero del 2006 se introdujo la vacuna en México para reducir la morbilidad y mortalidad de infecciones respiratorias bajas en niños menores de 2 años, en nueve entidades federativas.

En relación a lo anterior, los resultados de la presente investigación nos permitirán conocer si existe una disminución en la morbilidad y mortalidad de este grupo de infecciones en niños mexicanos menores de cinco años posterior a la introducción de la VCN-7 en 595 municipios seleccionados de 16 estados de la República Mexicana; siendo un paso neCésario para contar con información veraz y relevante, con el propósito de aportar información epidemiológica actual que sustente el cambio en la planeación y desarrollo de estrategias de prevención y control en forma satisfactoria para la toma de decisiones enfocadas a este fin.

## VIII. OBJETIVOS

### 8.1 Objetivo general

Determinar el impacto de la vacuna antineumocócica conjugada 7-valente sobre la morbilidad y mortalidad de neumonía, meningitis bacteriana en niños menores de cinco años de 595 municipios de 16 entidades federativas de la República Mexicana.

### 8.2 Objetivos específicos:

- Estimar la morbilidad y mortalidad por meningitis bacteriana y neumonía bacteriana en menores de cinco años de los estados de Campeche, Chiapas, Chihuahua, Durango, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, Estado de México, Michoacán, Nayarit, Oaxaca, Puebla, Quintana Roo, San Luís Potosí, Veracruz y Yucatán del año 2000 hasta antes de la introducción de VCN-7.
- Estimar la morbilidad y mortalidad después de la introducción de VCN-7 de meningitis bacteriana y neumonía bacteriana, en menores de cinco años de los 16 estados.
- Comparar la morbimortalidad por meningitis bacteriana y neumonía bacteriana en menores de cinco años de los municipios donde se introdujo la vacunación con VCN-7 con la morbimortalidad por dichos diagnósticos en menores de cinco años de municipios donde no se ha introducido la vacunación con VCN-7 en las mismas entidades federativas a través del periodo 2000-2007.

## **IX. HIPÓTESIS**

La morbi-mortalidad por meningitis bacteriana y neumonía bacteriana en menores de cinco años ha disminuido en los 595 municipios de 16 entidades federativas donde se introdujo la vacuna VCN-7.

## X. METODOLOGÍA

### 10.1 Diseño de estudio

- Se realizará un estudio observacional, ecológico que comparará las tasas de morbilidad y mortalidad en menores de cinco años de edad, antes y después de la introducción de la vacuna (VCN-7), en los municipios con y sin vacunación de los 16 estados de la República mexicana.
- El estudio se realizará en el Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CENSIA)

### 10.2 Criterios de inclusión:

- Registros de la morbilidad y mortalidad del Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica, del Sistema Nacional de Información en Salud y del Sistema Estadístico Epidemiológico de las Defunciones (SUIVE, SINAIS y SEED) de menores de cinco años de edad entre los años 2000 y 2007 de los municipios que recibieron VCN-7 a partir de febrero del 2006 de las 16 entidades federativas.
- Registros de morbilidad y mortalidad (SUIVE, SINAIS y SEED) de menores de cinco entre 2000 y 2007 de los municipios que no recibieron VCN-7 y con características étnicas y socioeconómicas comparables (proporción de población indígena y/o índice de Marginación  $\pm 30\%$ ) a las de los municipios con VCN-7 de las 16 entidades federativas.

### 10.3 Criterios de exclusión:

- Municipios no vacunados de las 16 entidades federativas donde se introdujo la vacuna que no cuenten con las características similares (%PI y/o IM  $\pm 30\%$ ) para poder compararlas con los municipios vacunados.

### 10.4 Definición de variables

#### 1. Variable dependiente:

Variable	Definición Operacional	Tipo de variable y escala de medición	Categoría
<b>Incidencia de enfermedad relacionada con infección neumocócica</b>	Número acumulado anual de casos incidentes de enfermedades relacionadas con infecciones neumocócicas ocurridos entre la población de los grupos etarios en estudio y multiplicados por una base múltiplo de 10.	Cuantitativa continua	N/A
<b>Mortalidad por enfermedad relacionada con infección neumocócica</b>	Número acumulado anual de muertes por enfermedades relacionadas con infecciones neumocócicas ocurridos entre la población de los grupos etarios en estudio y multiplicados por una base múltiplo de 10.	Cuantitativa continua	N/A

**Variable independiente:**

Variable	Definición Operacional	Tipo de variable y escala de medición	Categoría
<b>Vacuna PCV7</b>	<b>vacuna antineumocócica conjugada 7-valente (VCN-7)</b>	<b>Cualitativa Nominal</b>	<b>Cobertura de vacunación</b>

**Otras variables**

Variable	Definición Operacional	Tipo de variable y escala de medición	Categoría
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido en años cumplidos a partir de la fecha de nacimiento conforme a los registros de morbimortalidad.	Cualitativa Ordinal Dicotómica	Menores de un año Uno a cuatro años
<b>Entidad Federativa</b>	Entidad Federativa seleccionada para la aplicación de vacuna antineumocócica conjugada heptavalente.	Cualitativa Nominal Politómica	Campeche Chiapas Chihuahua Durango Guerrero Hidalgo Jalisco México Michoacán Nayarit Oaxaca Puebla Quintana Roo San Luis Potosí Veracruz Yucatán
<b>Municipio con PCV7</b>	Todos los municipios donde se introdujo la PCV7 para su aplicación en todo menor entre 2 a 23 meses	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No
<b>Diagnóstico de infección neumocócica</b>	Las enfermedades relacionadas con infección por <i>S. pneumoniae</i> que se registran en las bases de datos de morbimortalidad de la secretaría de salud.	Cualitativa Nominal politómica	Menngitis Bacteriana Bacteremia Neumonía Bacteriana

### **10.5 Análisis estadístico**

Se calcularán las incidencias acumuladas y la mortalidad por 10 mil menores de cada grupo etario para cada diagnóstico relacionado (neumonía bacteriana y meningitis bacterianas) por año y agrupando las poblaciones por estado de introducción de VNC-7. Para el diagnóstico de neumonía bacteriana se usaron las claves J13, J15 y J18 de de la Clasificación Internacional de enfermedades (CIE- 10) Para el diagnostico de meningitis bacteriana se utilizó el código G00 de la CIE-10. Se requirió realizar estimaciones de población por municipio y por grupo de edad para los años del periodo estudiado, para lo cual se empleó un método de interpolación y extrapolación actuarial. Todas estas medidas se acompañaron con intervalos de confianza del 95 % para proporciones. Las medidas de morbilidad, mortalidad, y su error estándar se gráfcaron por el tiempo para cada condición de introducción de VNC-7. La presentación descriptiva facilitó la comparación en tiempo y la identificación de cualquier decremento en la morbilidad/mortalidad en relación a la introducción de VNC-7.

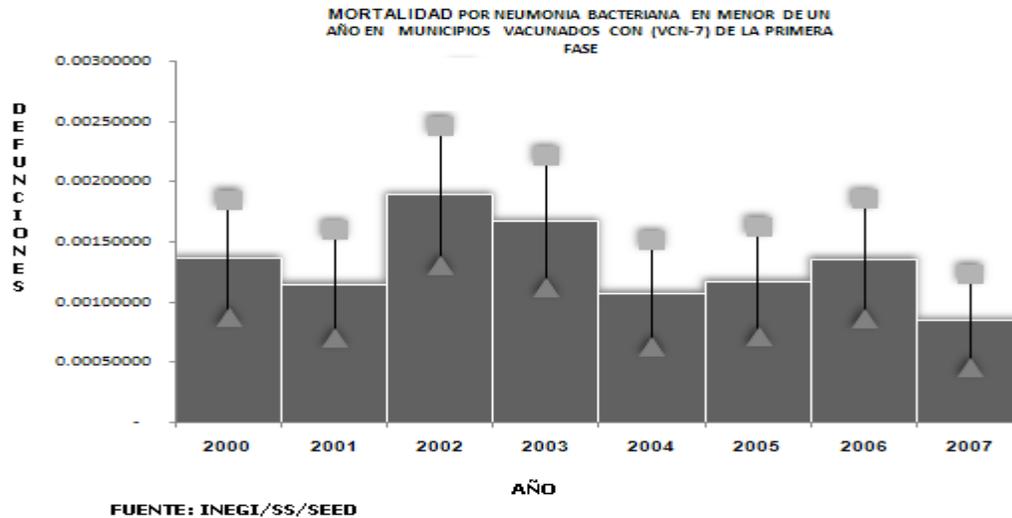
Se utilizó la prueba de  $\chi^2$  para tendencias, para comprobar la hipótesis que la frecuencia de casos/defunciones por las causas estudiadas es diferente entre las poblaciones con y sin introducción inicial de VNC-7.

### **10.6 Consideraciones éticas**

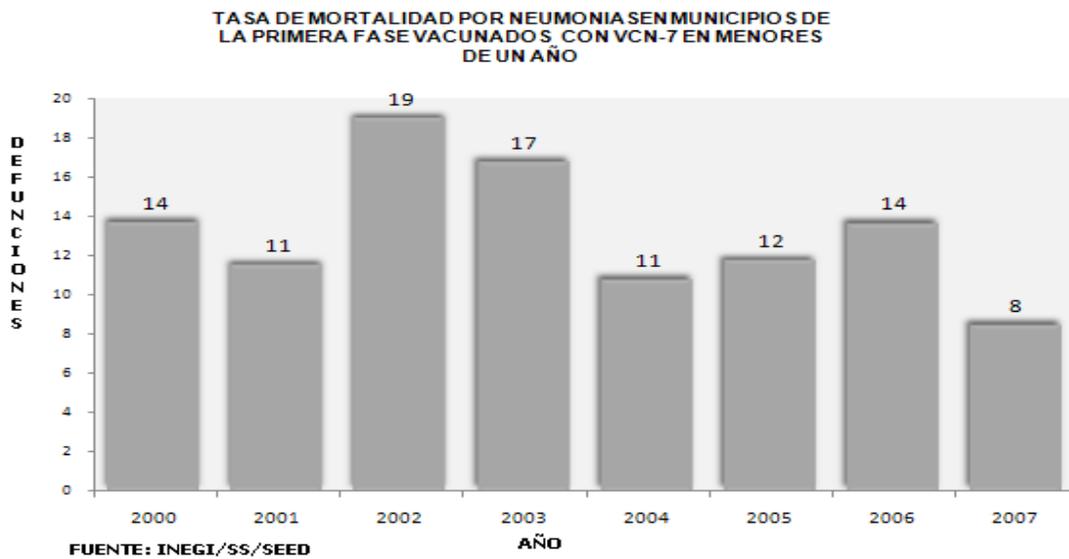
Dadas las características de éste trabajo, la información no se recolectó directamente de los pacientes, por lo que no aplican otro tipo de consideraciones éticas.

# XI RESULTADOS

Para la mortalidad por neumonía, con base en el número de las defunciones, se encontró que los menores de un año son el grupo de edad más afectado. A partir de la serie temporal de muertes por neumonía se estudió el comportamiento estacional de la mortalidad por esta causa, encontrándose que los periodos con menor mortalidad fueron los meses julio y agosto. Cuando se efectuó el análisis de tendencias para los dos grupos de edad se pudo observar que en los dos grupos había una tendencia descendente de las defunciones a través del periodo de estudio, además de que, en los niños de 1-4 años la reducción fue más pronunciada. Con respecto a la morbilidad reportada en el SUIAVE, se obtuvo un resultado de la prueba  $\chi^2$  con un valor de  $p \leq 0.000010$  para el grupo de uno a cuatro años.

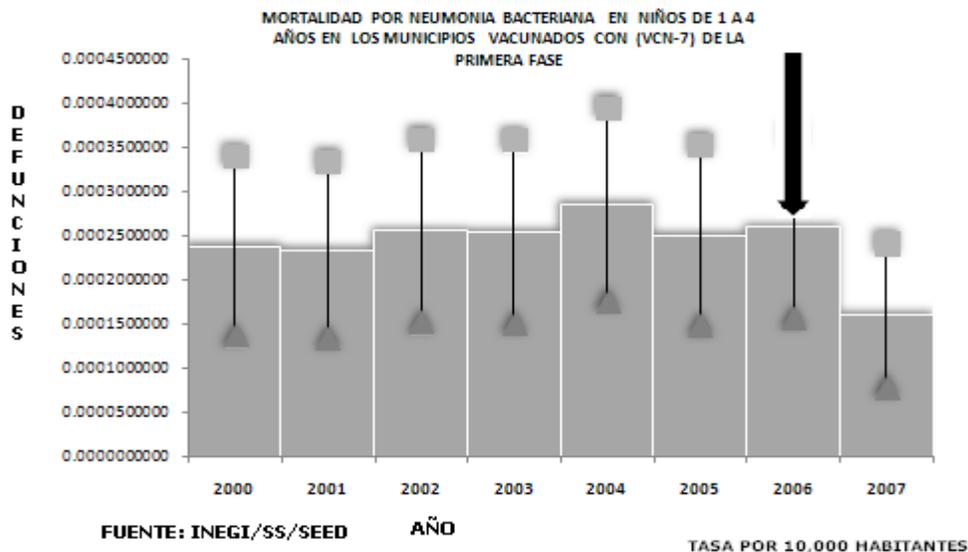


Gráfica 1

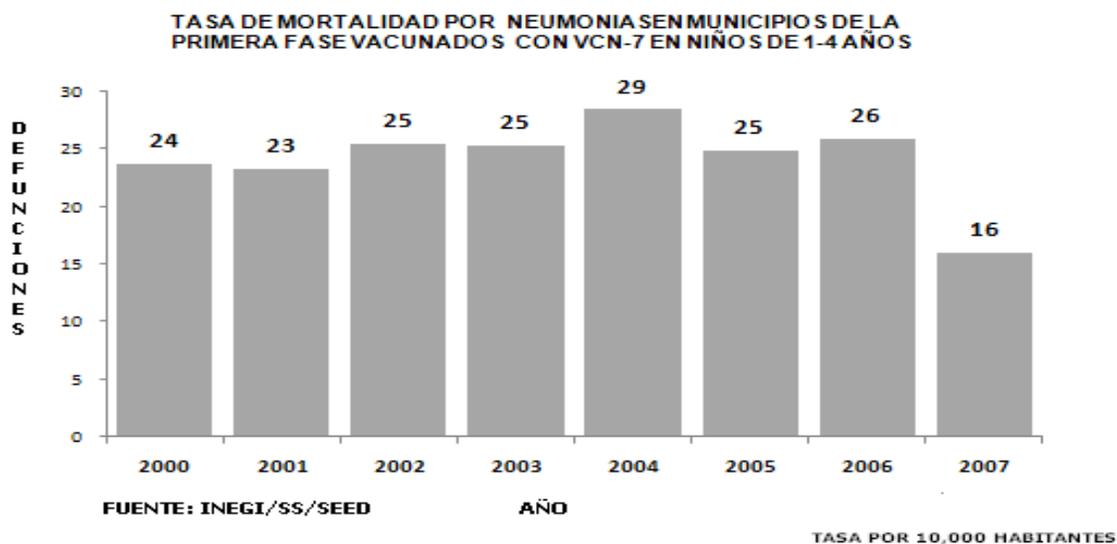


Gráfica 2

En las gráficas 1 y 2, podemos observar los intervalos de confianza de la mortalidad por neumonía bacteriana y la tasa por 10 mil en menores de un año en los municipios vacunados de la primera fase de introducción de la vacuna ( 58 municipios de 14 entidades federativas); se observa una un pico máximo en el año 2002 con una tasa de 19 defunciones por cada 10, 000 habitantes | alcanzando una disminución subsecuente de las defunciones por neumonía, y si bien pareció haber un ligero aumento entre 2004 y 2006, se observó de nuevo una reducción para el año 2007 con una tasa de 8 defunciones por cada 10,00 habitantes.

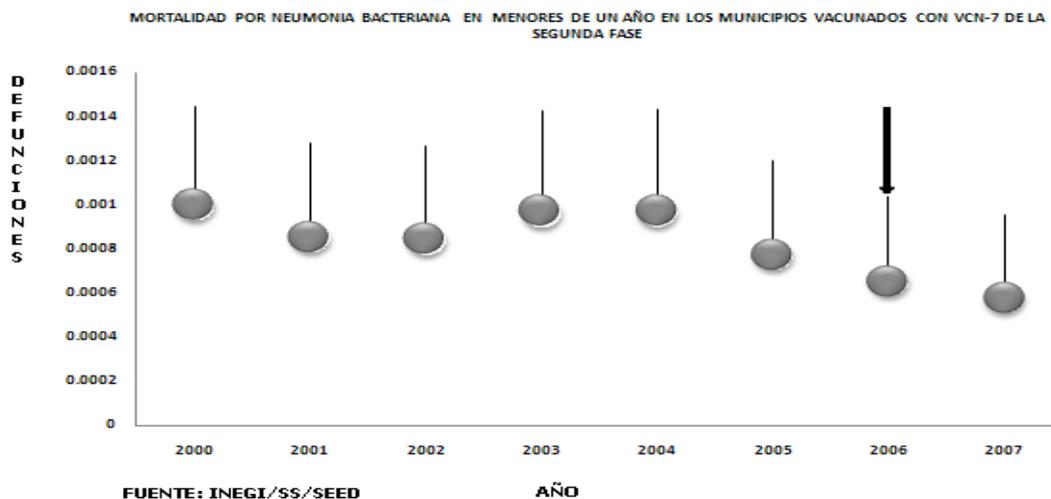


Gráfica 3

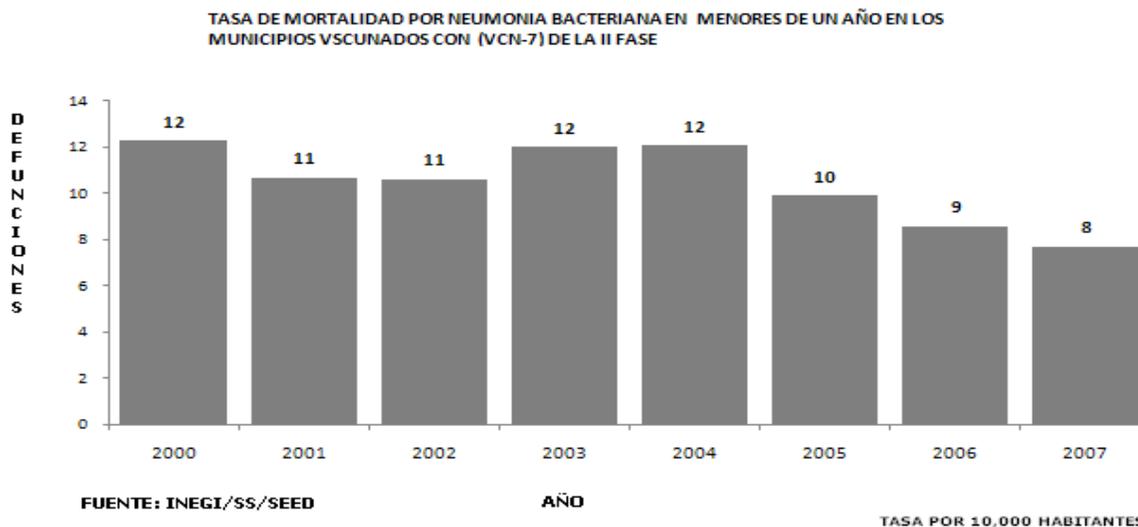


Gráfica 4

En las gráficas 3 y 4, observamos intervalos mortalidad por neumonía bacteriana y sus intervalos de confianza del 95% en niños de 1-4 años en los municipios vacunados de la primera etapa de introducción de la vacuna (58 municipios de 14 entidades federativas) y en las que se observa un pico máximo en el año 2004 con una tasa de 26 defunciones por cada 10, 000 habitantes y alcanzando una disminución de las defunciones por neumonía para el año 2007 con una tasa de 16 defunciones por cada 10,00, en contraste con comportamiento previo estacionario.

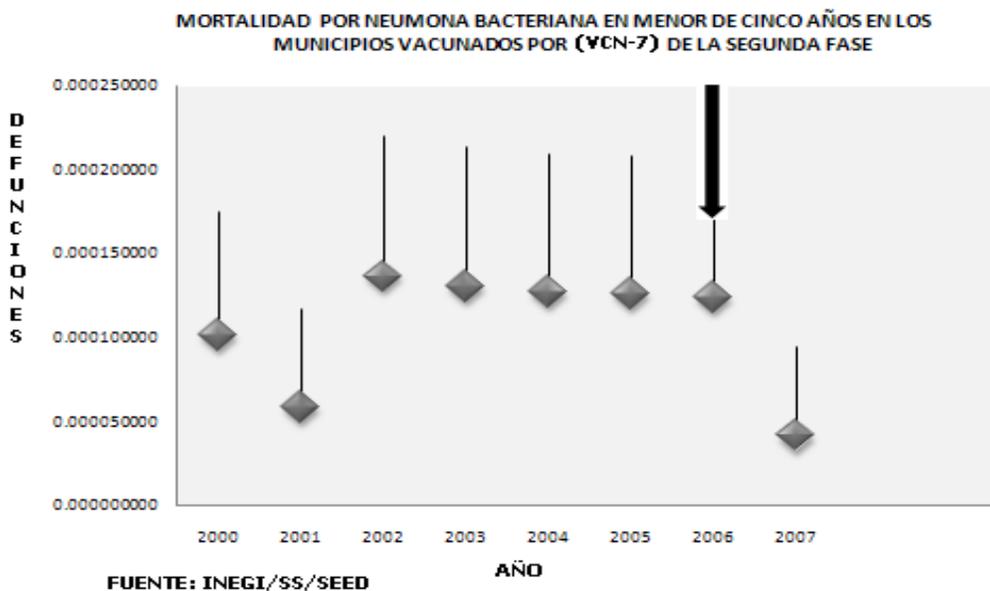


Gráfica 5

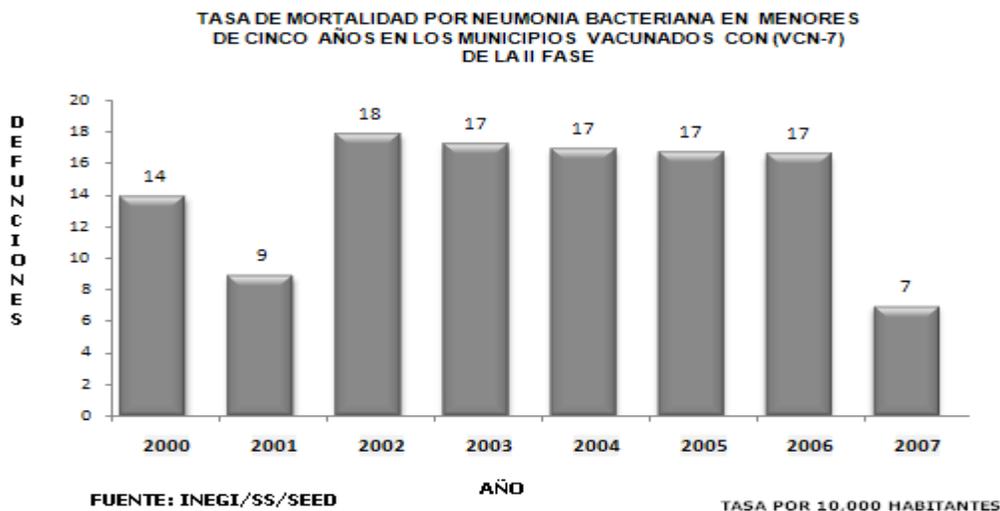


Gráfica 6

En las gráficas 5 y 6, podemos observar los intervalos de confianza del 95% de mortalidad por neumonía bacteriana en menores de un año en los municipios vacunados de la segunda etapa (430 municipios de 14 entidades federativas), en donde se muestra un pico máximo en los años 2003 y 2004 con una tasa de 12 defunciones por cada 10,000, y se observa una ligera disminución de las defunciones por neumonía en los años 2006 y 2007 con una tasa de 9 y 8 defunciones por cada 10,00 niños de estas edades, tasas inferiores las vistas en los años previos

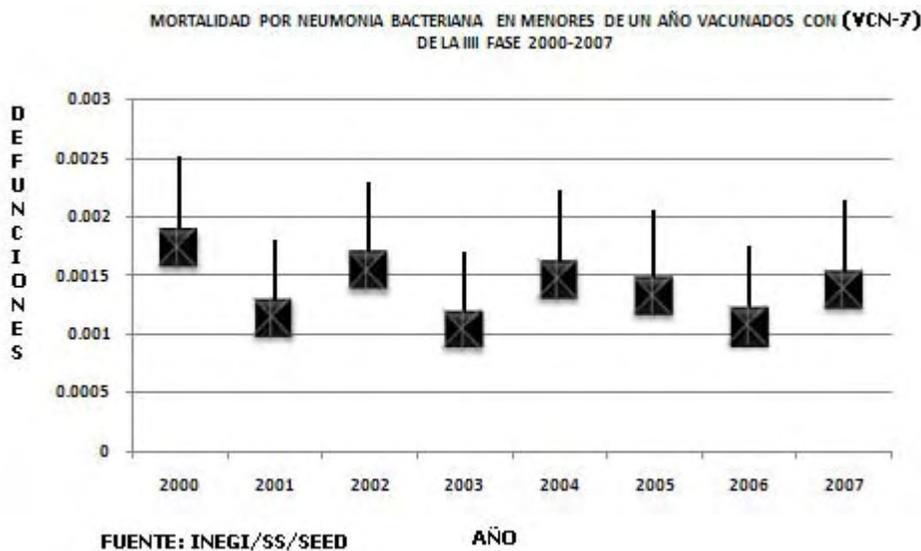


Gráfica 7

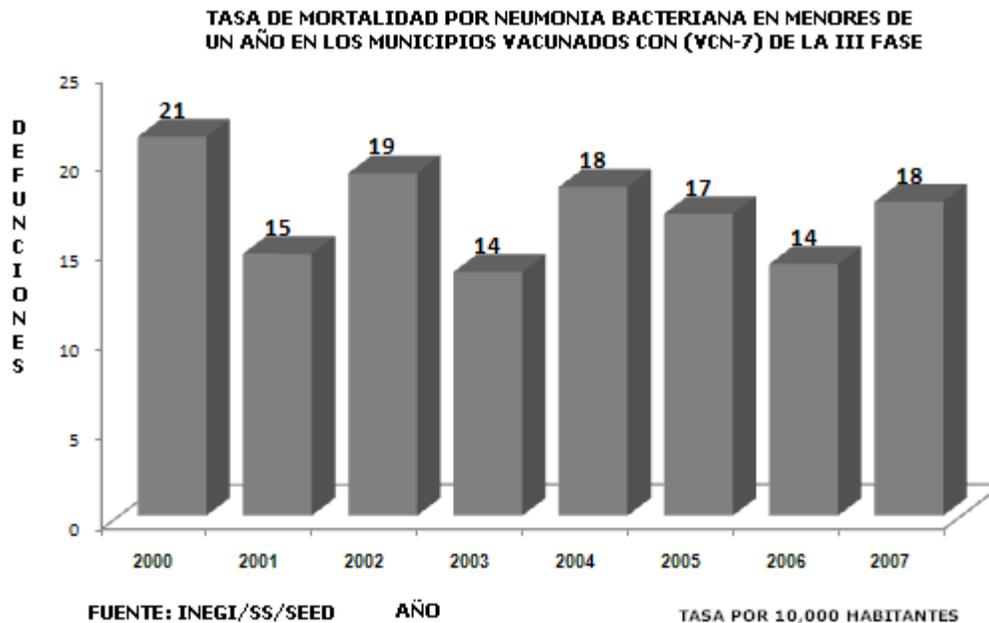


Gráfica 8

En las gráficas 7 y 8, observamos la mortalidad por neumonía bacteriana en niños de 1-4 años y sus intervalos de confianza de 95% en los municipios vacunados de la segunda etapa (430 municipios de 14 entidades federativas) y en las que se observa una disminución de las defunciones por neumonía para el año 2007 con una tasa de 7 defunciones por cada 10,00 habitantes, en contraste con el estancamiento visto en los años previos.

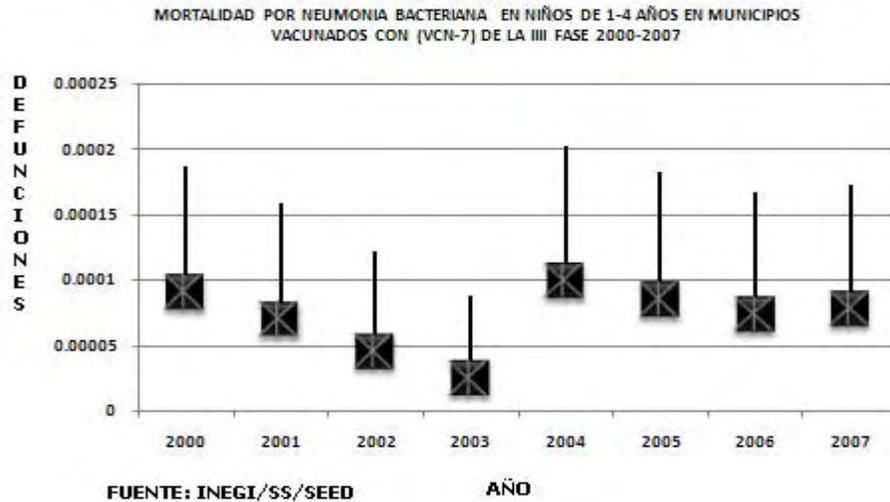


Gráfica 9



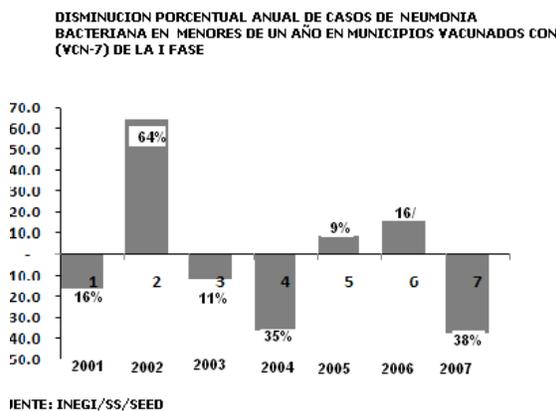
Gráfica 10

En las gráficas 5 y 6, podemos observar la mortalidad por neumonía bacteriana en menores de un año y sus intervalos de confianza de 95% mortalidad por neumonía bacteriana en menores de un año en los municipios vacunados de la tercera etapa fase (la cual participaron 107 municipios de 16 entidades federativas), en donde estadísticamente no hubo aun disminución de las defunciones por neumonía bacteriana en esta grupo de edad.

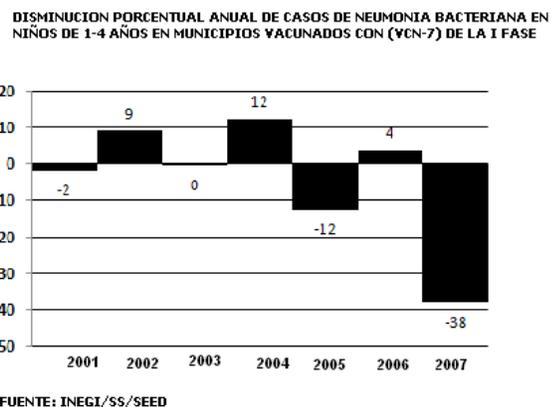


Gráfica 11

En la gráfica 11, observamos los intervalos de confianza de 95% de la mortalidad por neumonía bacteriana en niños de 1-4 años en los municipios vacunados de la tercera etapa 107 municipios de 16 entidades federativas) en donde tampoco se observa aun disminución de la mortalidad por neumonía bacteriana.

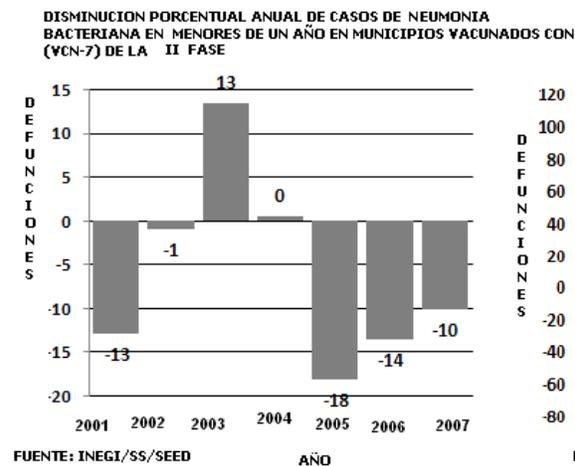


Gráfica 12

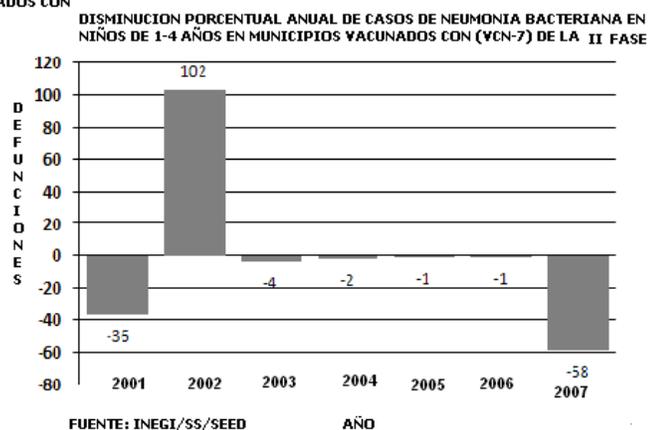


Gráfica 13

En las gráficas 12 y 13 observamos el comportamiento de la mortalidad por neumonía bacteriana en municipios vacunados de la primera etapa en menores de un año comparando el porcentaje de disminución de muertes comparado con el con respecto al año anterior, en donde se aprecia que en ambos grupos de edades hubo disminución en el año 2007 comparado con el 2006, siendo la disminución mas marcada para el grupo entre 1 y -4 años.

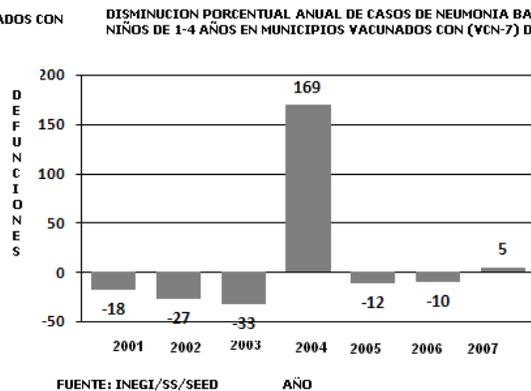
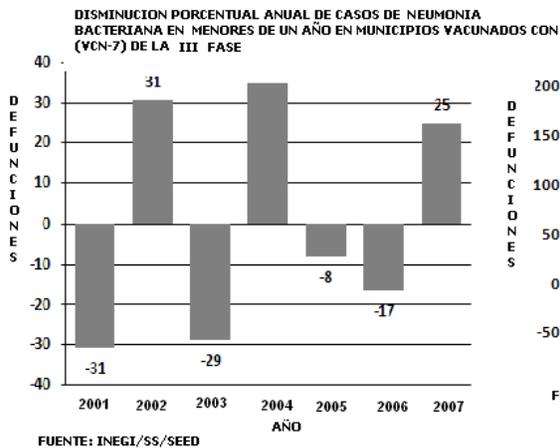


Gráfica 14



Gráfica 15

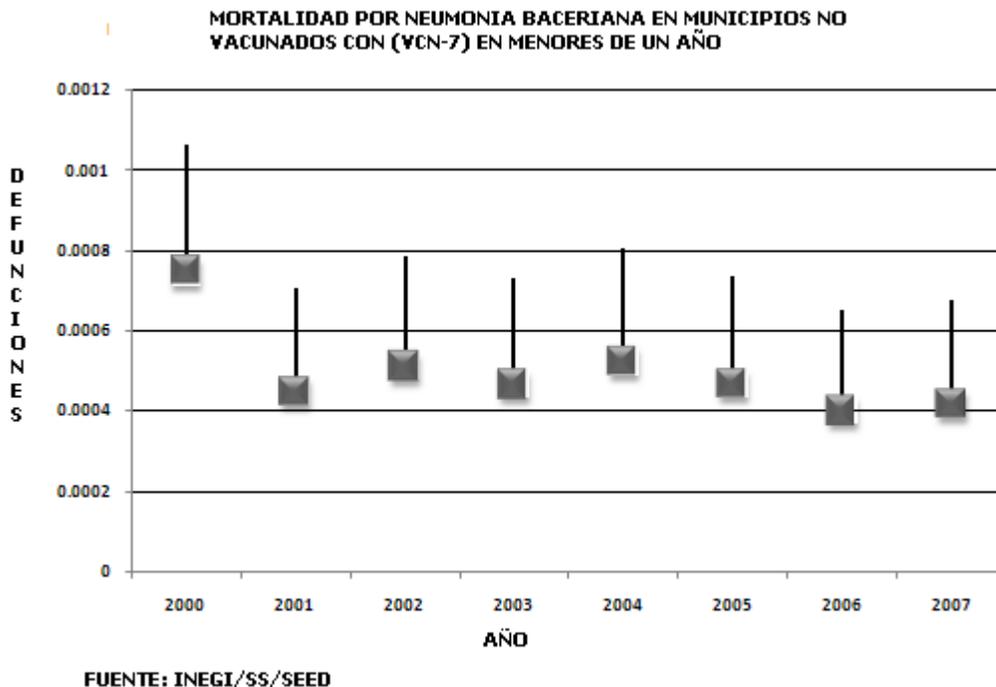
En las gráficas 14 y 15 observamos el comportamiento de la mortalidad por neumonia bacteriana en municipios vacunados de la segunda etapa en menores de un año y niños entre uno y cuatro años comparando el porcentaje de disminucion de casos comparado con respecto al año anterior; en ambas edades hubo disminucion en el año 2007 comparado con el 2006, obsevandose una disminucion mas marcada para la edad de 1-4 años, en quienes en el año 2007 se redujeron 37 casos en comparación con 2006



Gráfica 17

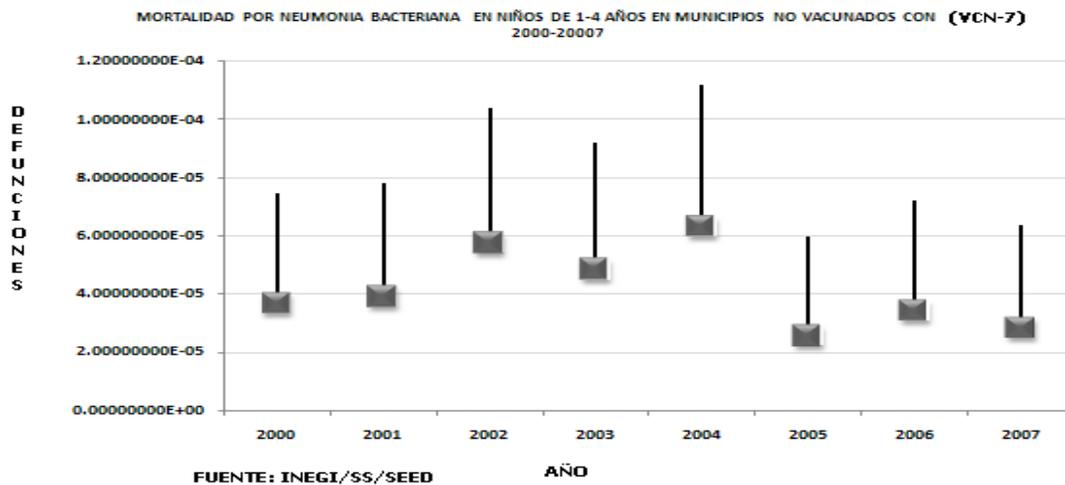
Gráfica 16

En las gráficas 16 y 17, correspondientes a la mortalidad por nemonia bacteriana en ambos grupos de edad en los municipios de la tercera etapa de introducción de VNC-7, no se aprecia disminucion de las defunciones.

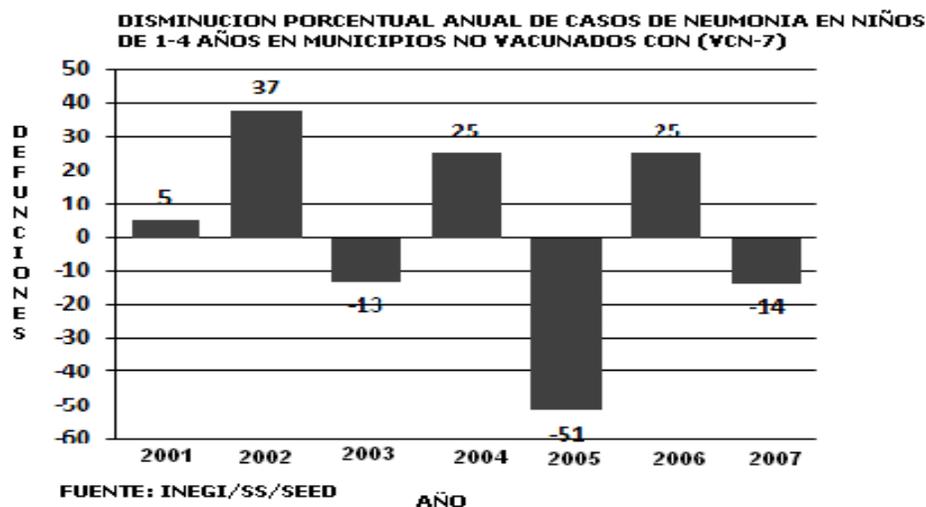


Gráfica 18

En la gráfica 18 se observan los intervalos de confianza de la mortalidad por neumonía bacteriana en municipios no vacunados con VCN-7 la cual se mantuvo estática en los años 2004-2007 en el rubro de edad de menores de un año

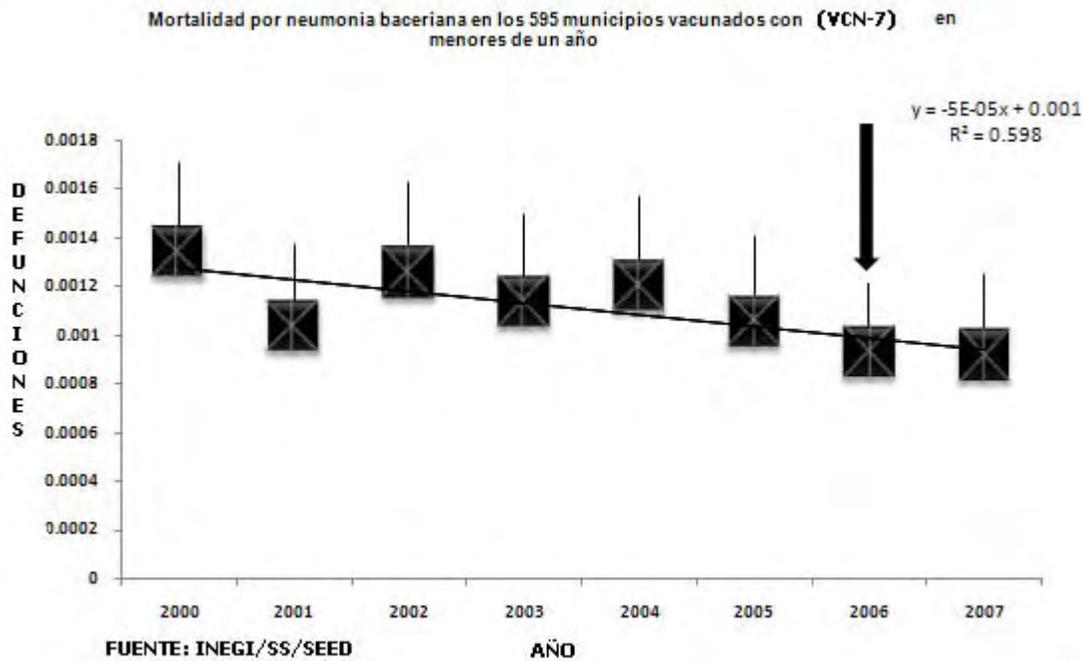


Gráfica 19

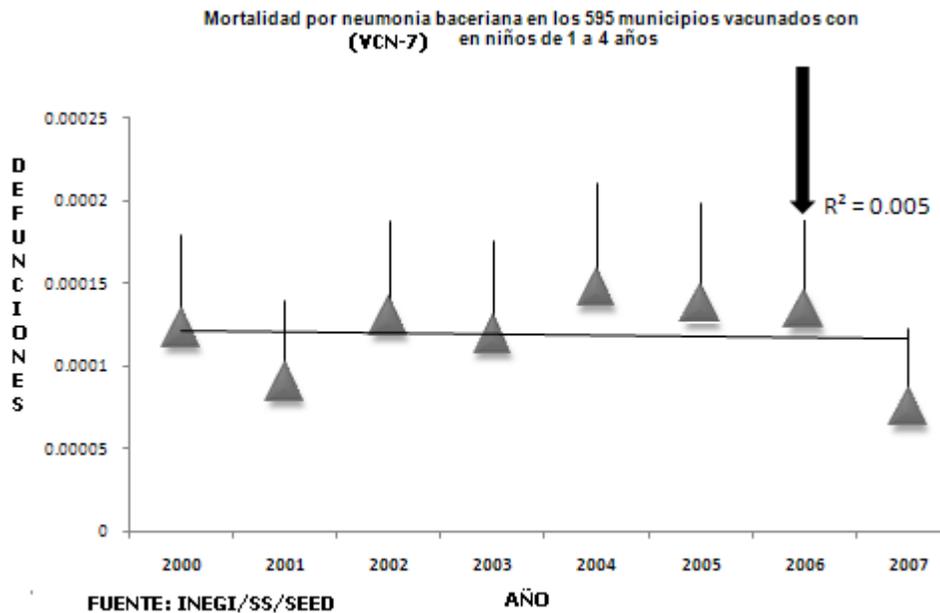


Gráfica 20

En las gráficas 19 y 20 se muestran los intervalos de confianza del 95% para el grupo de edad entre 1 y -4 años de los municipios donde no se aplicó la vacuna VNC-7, en las que se aprecia una disminución en el año 2005 de las neumonías bacterianas posiblemente porque en el año 2004 se introdujo la vacunación antiinfluenza; posteriormente se eleva la mortalidad observándose un descenso porcentual de casos disminuyendo un 14% del año 2007 comparado al del 2006 .

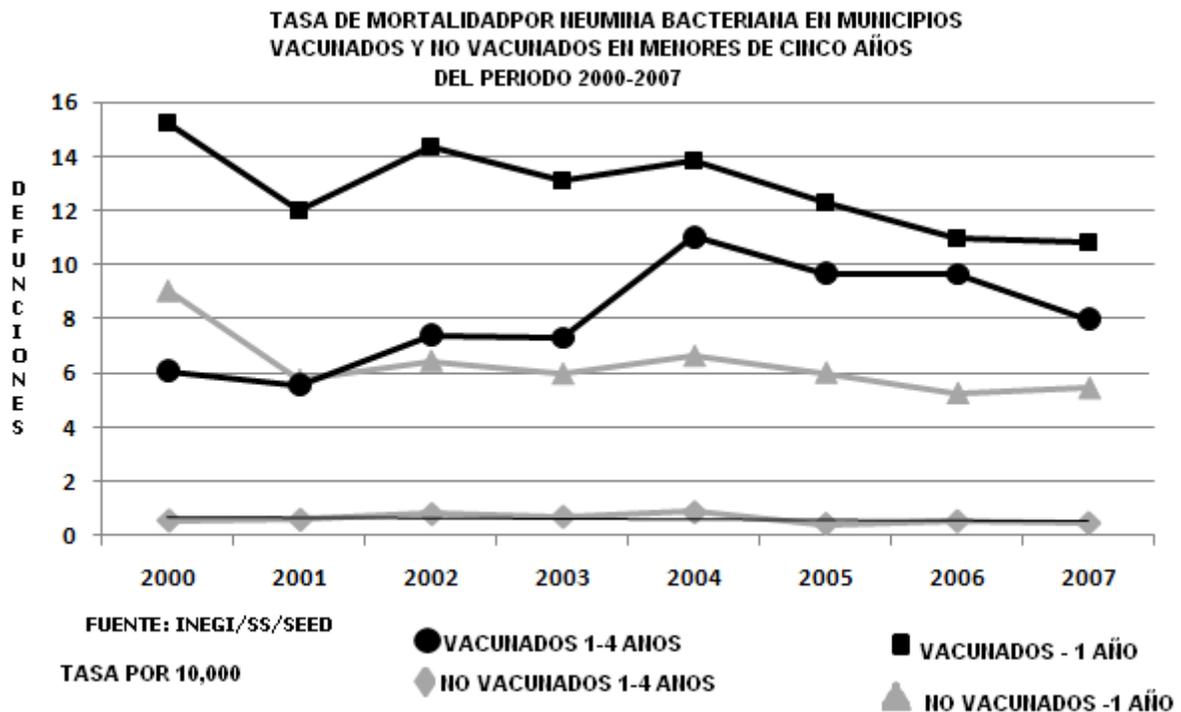


Gráfica 21



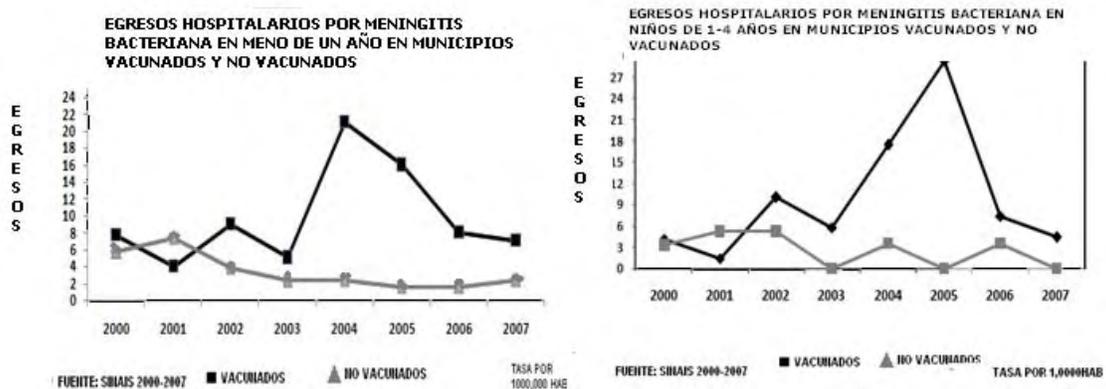
Gráfica 22

En las gráficas 21 y 22 se observan la mortalidad por neumonías en ambos grupos etarios del total de los 595 municipios vacunados con VNC-7 de las tres etapas, mostrándose que la mortalidad tiende a la baja en ambos grupos de edad, aunque es ligero aun el descenso que se aprecia.



Gráfica 23

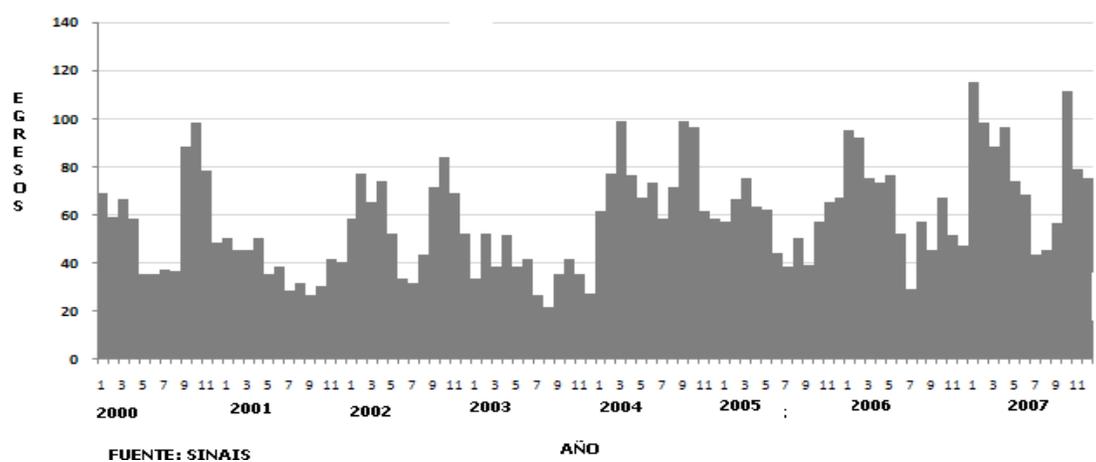
En la gráfica 23 observamos las tasas de mortalidad del total de los municipios vacunados comparado con los municipios no vacunados en menores de un año y de 1-4 años; podemos ver una ligera tendencia a la baja en los municipios vacunados con VNC-7PCV7 mientras que el comportamiento de los no vacunados permaneció sin tendencia entre los años 2000 y 2007.



Gráficas 24 y 25

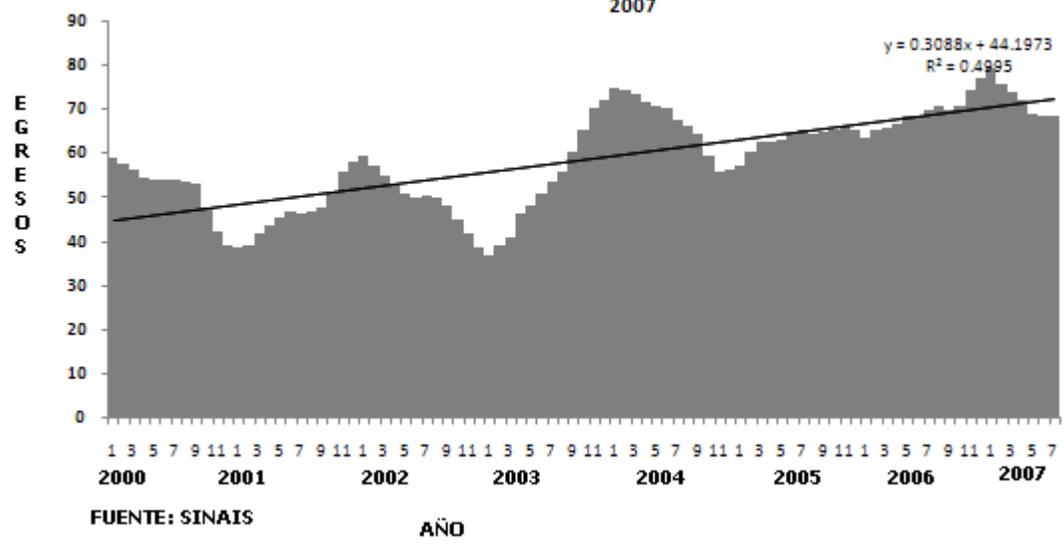
En las gráficas 24 y 25 señalan los egresos hospitalarios por meningitis bacteriana en los 595 municipios vacunados en comparación con los no vacunados en menores de un año y en niños de 1 a -4 años. En los municipios vacunados, después de la introducción de la vacuna VNC-7 hay un declive de los casos de meningitis, mientras que en los municipios no vacunados se observa que la incidencia se mantiene estable en los años estudiados

EGRESOS HOSPITALARIOS POR NEUMONIA BACTERIANA EN MENORES DE UN AÑO DE LOS MUNICIPIOS VACUNADOS CON VCN-7 DISTRIBUCION MENSUAL



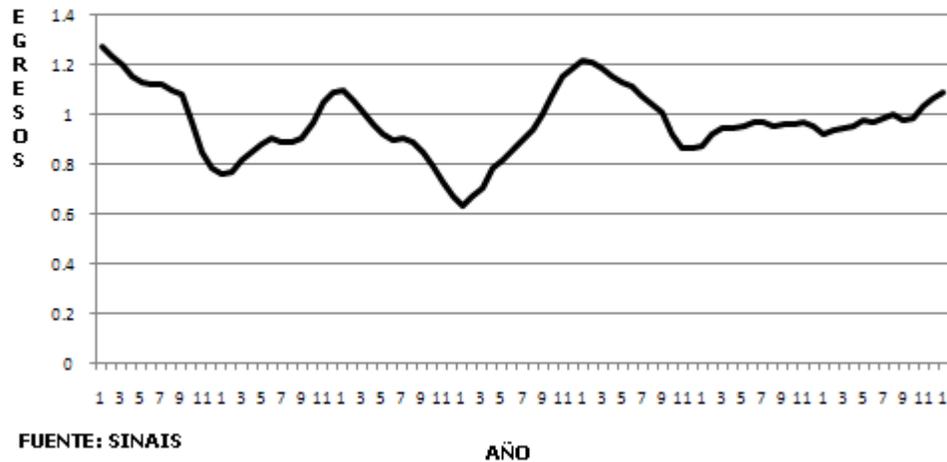
Gráfica 26

SERIE DESESTACIONALIZADA MENSUAL DE EGRESOS HOSPITALARIOS POR NEUMONIA BACTERIANA EN MENORES DE UN AÑO EN LOS MUNICIPIOS VACUNADOS CON VCN-7 2000-2007



Gráfica 27

**COMPONENTE CICLICO IRREGULAR DE EGRESOS HOSPITALARIOS POR NEUMONIA BACTERIANA EN MENORES DE UN AÑO EN LOS 595 MUNICIPIOS VACUNADOS CON VCN-7 2000-2006**



Gráfica 28

En las gráficas 26, 27 y 28 se realizó un análisis de tendencia de series temporales por mes del periodo 2000 a- 2006 de los egresos hospitalarios por neumonía bacteriana en menores de un año de la fuente SINAIS en los 595 municipios vacunados con VNC-7. En la serie desestacionalizada (que corrige las variaciones atribuibles al comportamiento estacional observado, gráfica 27) se observa un aumento de los casos de neumonía reportados en este sistema de información; en el componente cíclico irregular (que muestra las grandes variaciones irregulares, no periódicas a lo largo del periodo eliminando la tendencia misma y el componente estacional, gráfica 28) no se logra apreciar aun una disminución a niveles por debajo de la tendencia (valor de uno) en el periodo posterior a la introducción de VNC-7 .

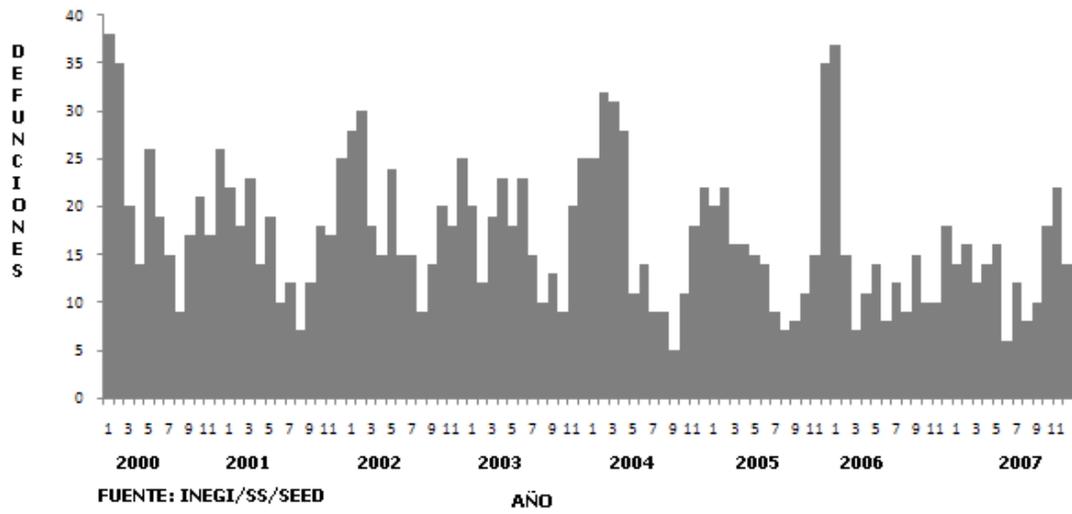
ESTADO	HOSPITALES NOTIFICANTES							
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
CAMPECHE	5	5	5	5	7	8	8	11
CHIAPAS	11	11	11	16	16	16	16	16
CHIHUAHUA	7	8	15	15	15	17	18	18
DURANGO	8	8	8	8	9	9	9	9
GUERRERO	14	14	14	14	14	14	14	17
HIDALGO	16	16	17	17	17	17	19	19
JALISCO	24	25	26	27	29	29	30	33
ESTADO DE MEXICO	48	48	50	51	52	52	53	58
MICHOACAN	15	16	18	18	18	18	18	18
NAYARIT	10	10	10	10	10	10	10	10
OAXACA	13	15	16	17	17	17	22	23
PUEBLA	23	25	28	33	34	43	43	44
QUINTANA ROO	5	5	5	5	5	5	5	5
SAN LUIS POTOSI	5	6	11	11	11	11	12	13
VERACRUZ	29	38	40	43	44	44	49	53
YUCATAN	5	5	5	5	5	5	5	5
<b>TOTAL</b>	<b>238</b>	<b>255</b>	<b>279</b>	<b>295</b>	<b>303</b>	<b>315</b>	<b>331</b>	<b>352</b>

FUENTE: SIMAIS

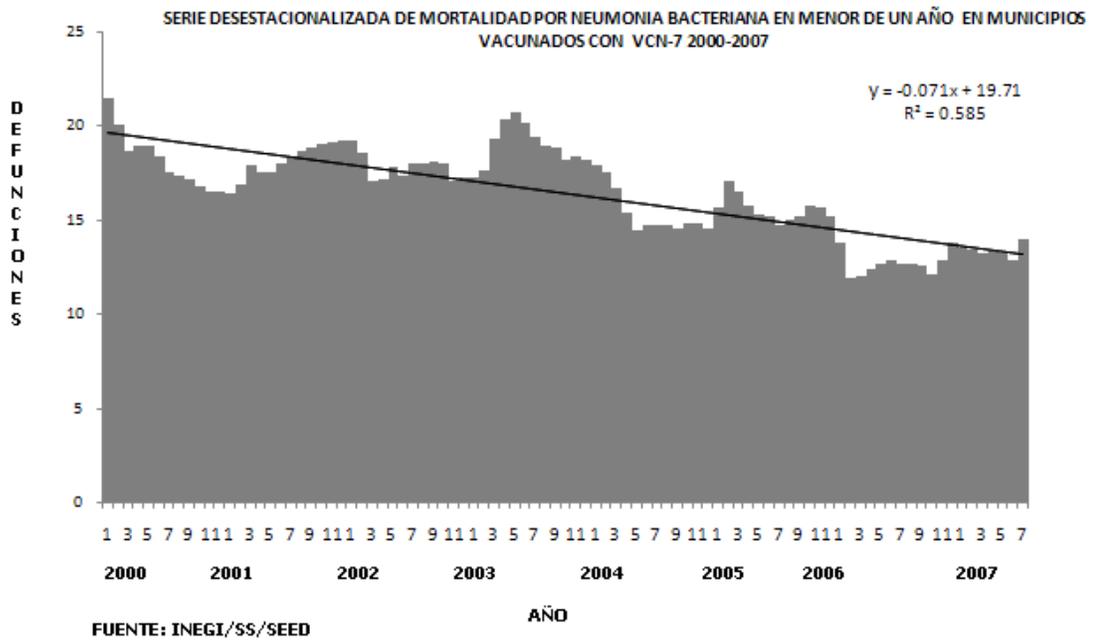
### Cuadro 3

Cabe señalar que durante los años 2000 al 2007 hubo un incremento de la creación de unidades notificantes a la fuente de información SIMAIS aumentando aproximadamente de 2 unidades clínicas por año por estado, por lo que hacia el año 2006 y 2007 aumentaron los reportes de todos los casos de enfermedades de notificación en estos 16 entidades federativas donde se introdujo la vacuna VNC-7. En el año 2000 había 230 unidades médicas y en el año 2007 se cuenta con 352. Lo que puede explicar en alguna medida el mayor número de casos observado a través del periodo estudiado. (cuadro 2)

**DEFUNCIONES POR NEUMONIA BACTERIANA EN MENOR DE UN AÑO SERIE ESTACIONAL EN MUNICIPIOS VACUNADOS CON (VCN-7) 2000-2007**

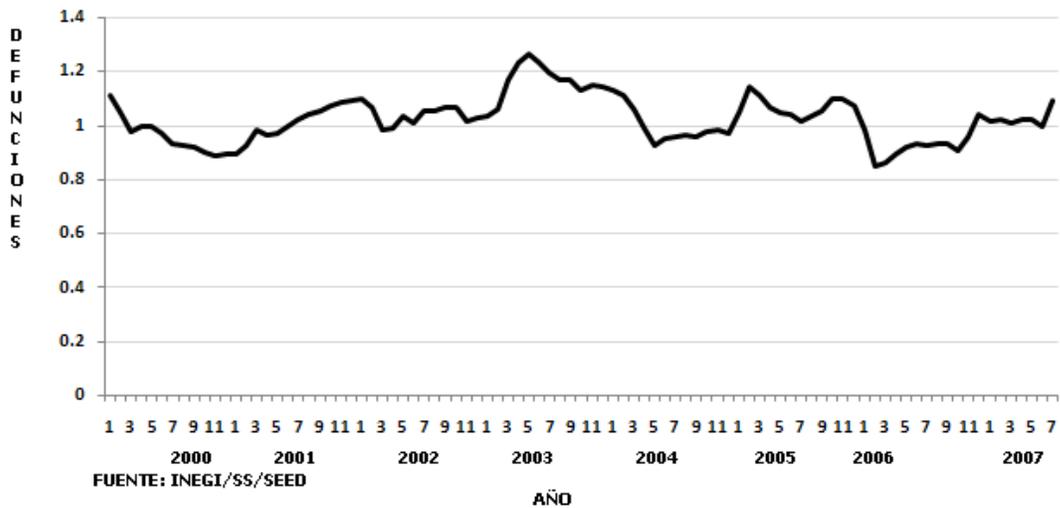


Gráfica 29



Gráfica 30

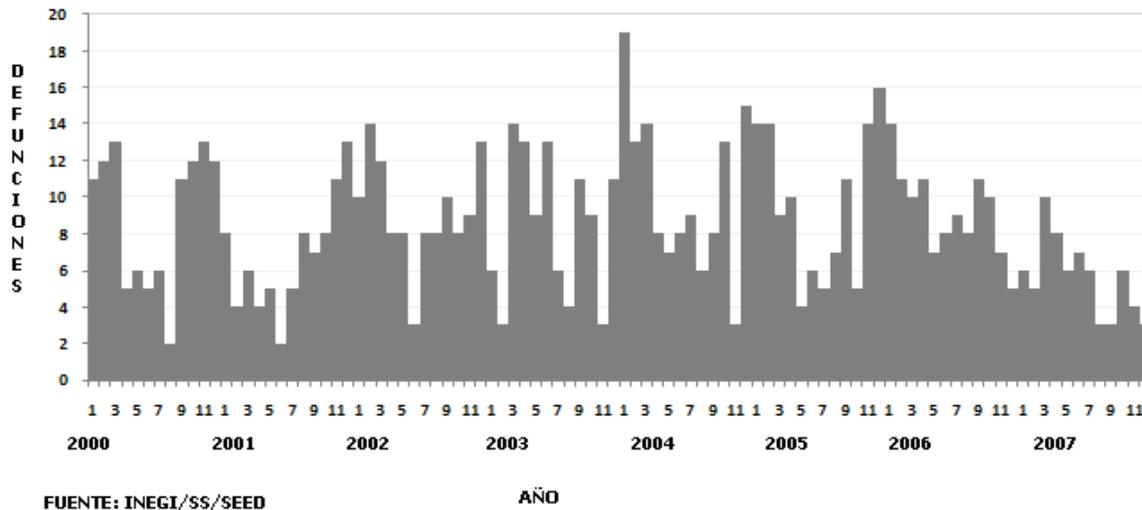
COMPONENTE CICLICO IRREGULAR DE MORTALIDAD NEUMONIA BACTERIANA EN MENOR DE UN AÑO EN MUNICIPIOS VACUNADOS CON (VCN-7)



Gráfica 31

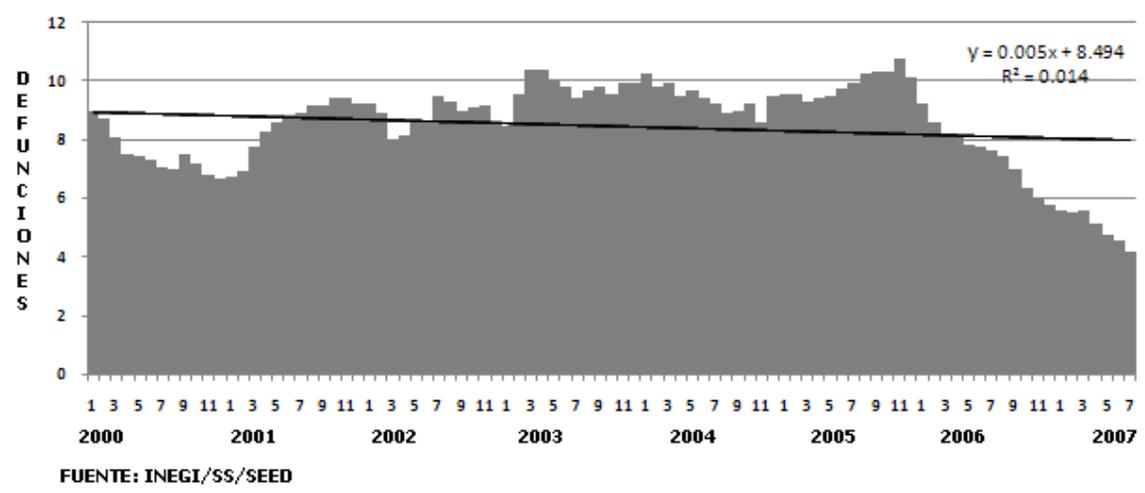
En las gráficas 29,30 y 31 se realizó un análisis de tendencia de series temporales por mes del periodo 2000- 2007 de las defunciones por neumonía bacteriana en menores de un año de los 595 municipios vacunados con VNC-7PCV7; en la serie desestacionalizada (gráfica 30) se observa una tendencia a la disminución de las muertes por neumonía, y en el componente cíclico se aprecia una ligera reducción por debajo de la tendencia a partir de 2006.

MORTALIDAD POR NEUMONIA BACTERIANA EN NIÑOS DE 1-4 AÑOS EN MUNICIPIOS VACUNADOS CON (VCN-7)



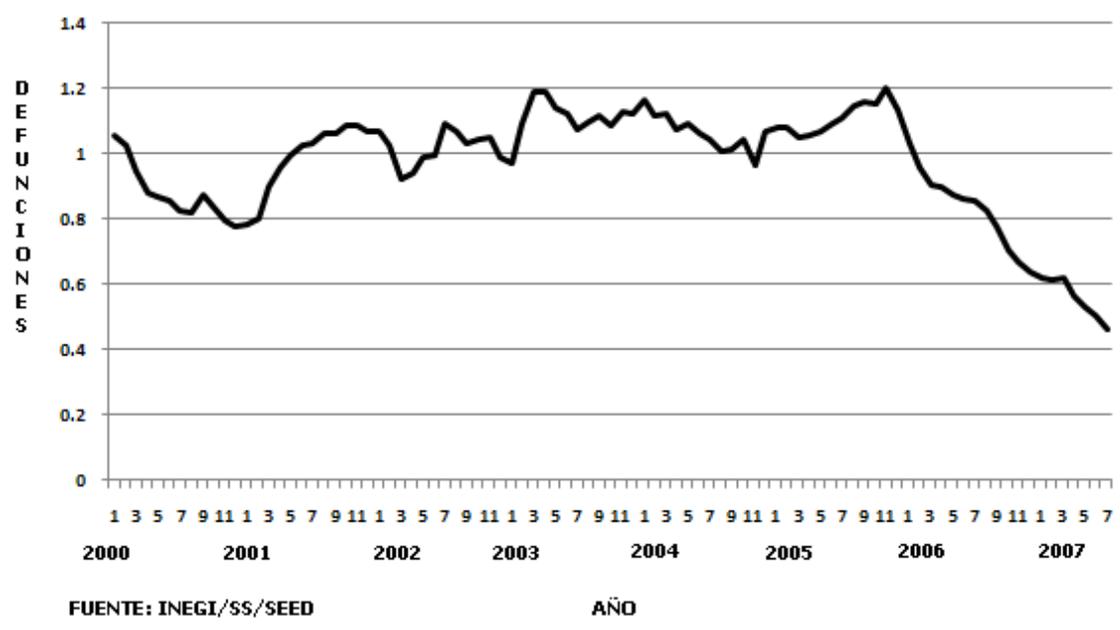
Gráfica 32

SERIE DESESTACIONALIZADA DE MORTALIDAD POR NEUMONIA BACTERIANA EN NIÑOS DE 1-4 AÑOS EN MUNICIPIOS VACUNADOS CON VCN-7 DEL PERIODO 2000-2007



Gráfica 33

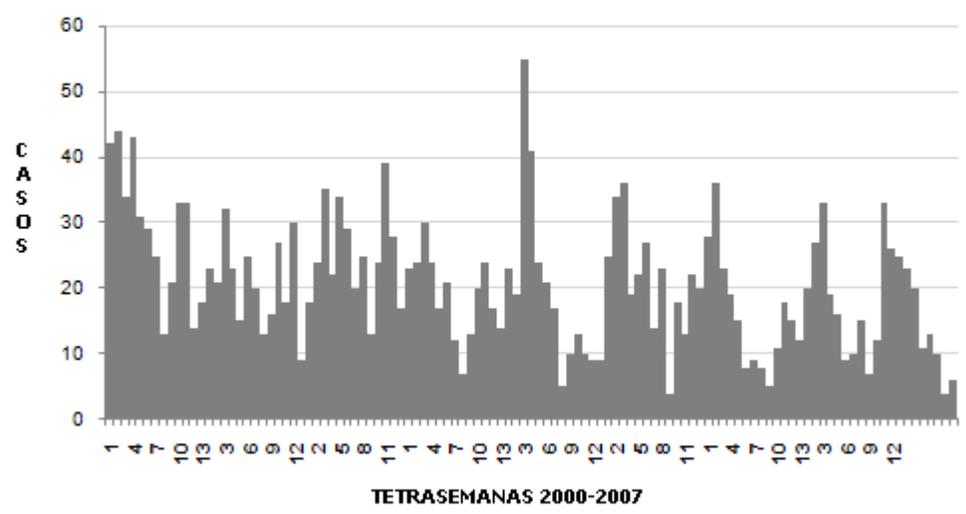
COMPONENTE CICLICO IRREGULAR DE MORTALIDAD POR NEUMONIA BACTERIANA EN NIÑOS DE 1-4 AÑOS EN LOS MUNICIPIOS VACUNADOS CON VCN-7 DEL PERIODO 2000-2007



Gráfica 34

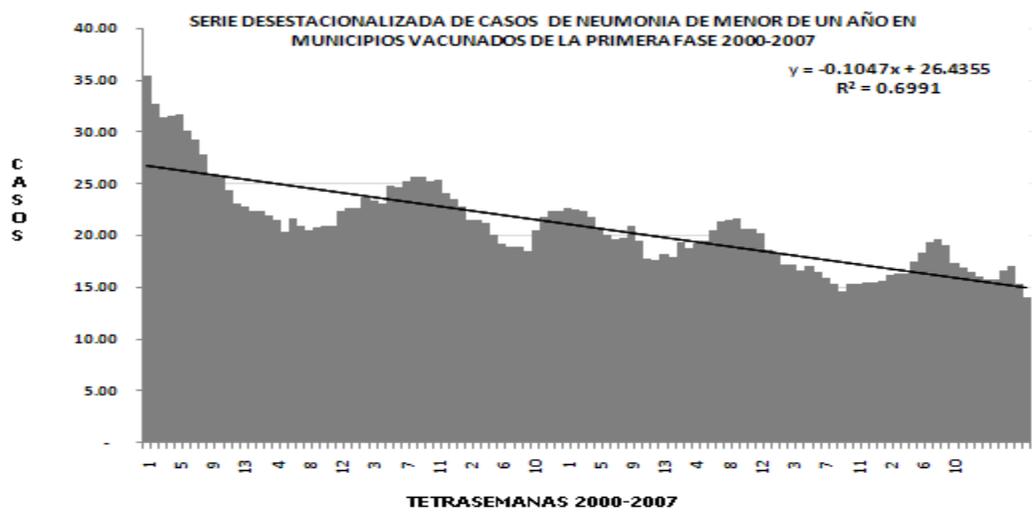
En las gráficas 30, 31 y 32 se realizó un análisis de tendencia de series temporales por mes del periodo 2000-2007 de las defunciones por neumonía bacteriana en niños de 1 a 4 años en los 595 municipios vacunados con VNC-7. En la serie desestacionalizada (gráficas 33 y 34) se observa una tendencia ligeramente a la alta, pero en el componente cíclico se aprecia una reducción importante por debajo de la tendencia a partir de inicios de 2006.

**SERIE ORIGINAL CUATRISEMANAL DE NEUMONIA BACTERIANA EN MENOR DE UN AÑO EN MUNICIPIOS VACUNADOS CON VCN-7 DE LA I FASE. 2000-2007**



FUENTE: SISTEMA UNICO DE INFORMACION PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA EN SALUD, DGE SSA

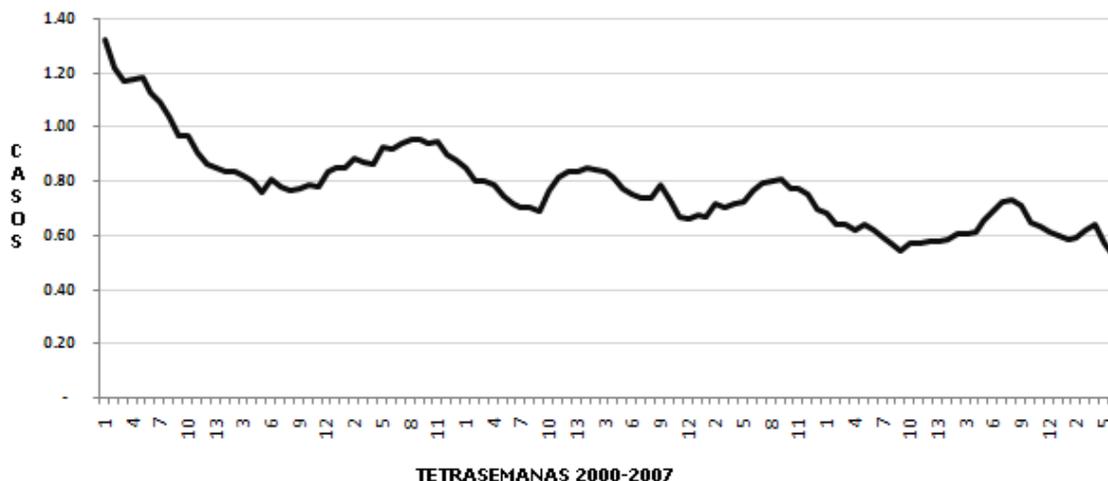
Gráfica 35



FUENTE: SISTEMA UNICO DE INFORMACION PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA EN SALUD DGE SSA.

Gráfica 36

COMPONENTE CICLICO IRREGULAR DE CASOS DE NEUMONIA BACTERIANA EN MENOR DE UN AÑO EN MUNICIPIOS VACUNADOS DE LA I FASE 2000-2007

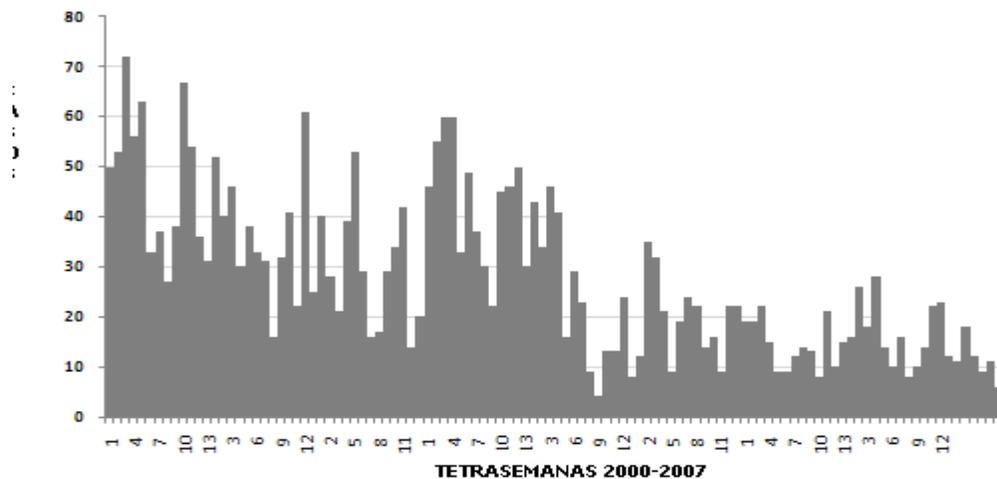


FUENTE: SISTEMA UNICO DE INFORMACION PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA EN SALUD, DGE SSA.

Gráfica 37

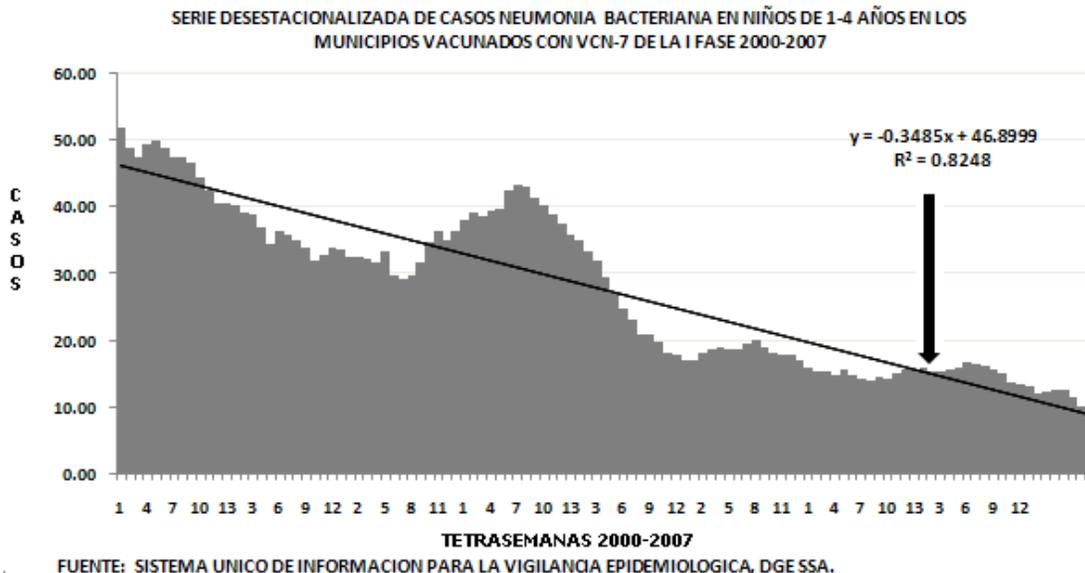
En las gráficas 35,36 y 37 se realizó un análisis de tendencia de la series temporales por semana epidemiológica del periodo 2000- 2007 de los casos de morbilidad por neumonía bacteriana de la fuente SUIVE en menores de un año de los 595 municipios vacunados con VNC-7 en la serie desestacionalizada (gráfica 36) se observa una tendencia a la baja y la gráfica del componente cíclico irregular también marca una disminución a partir de 2006.

SERIE CUATRISEMANAL DE CASOS NEUMONIA BACTERIANA EN NIÑOS DE 1-4 AÑOS EN MUNICIPIOS VACUNADOS DE LA I FASE 2000-2007

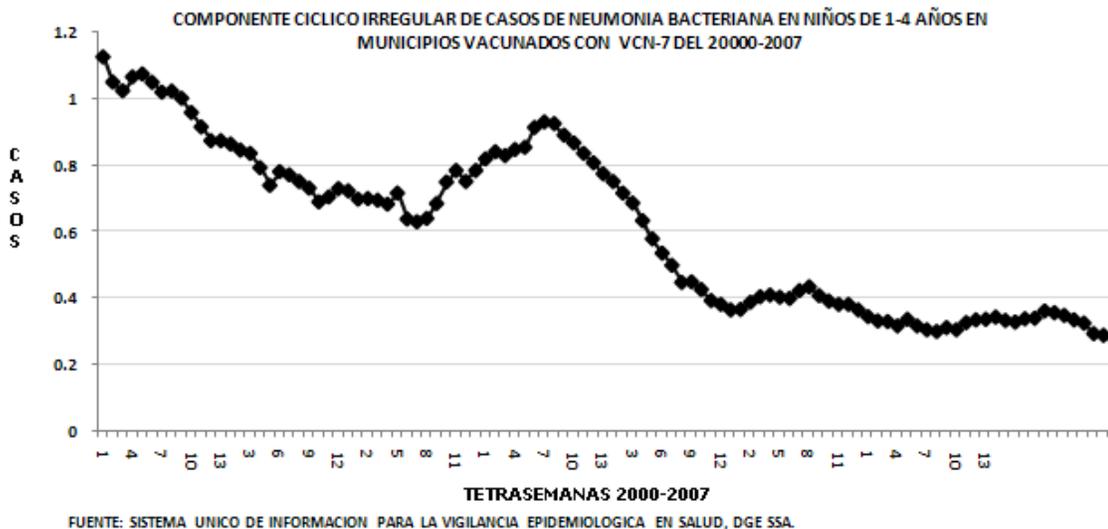


FUENTE: SISTEMA UNICO DE INFORMACION PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA, DGE SSA.

Gráfica 38



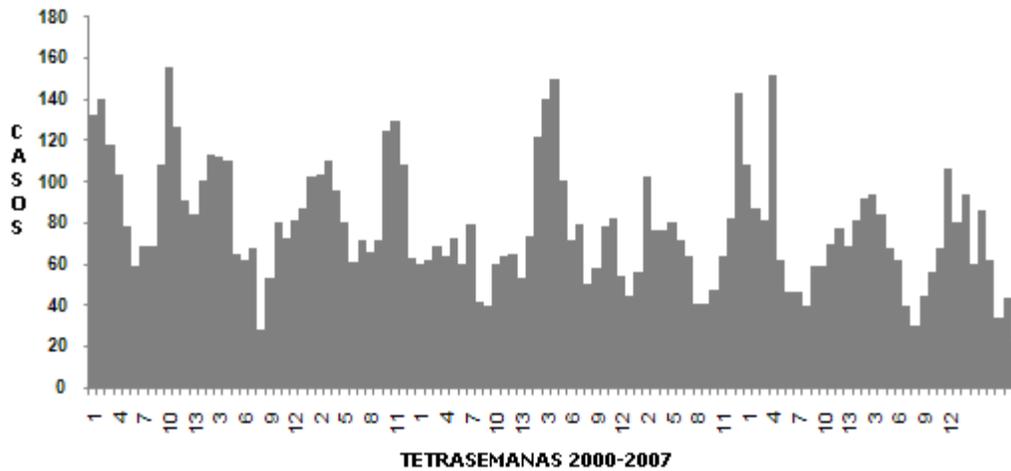
Gráfica 39



Gráfica 40

En las gráficas 38, 39 y 40 se aprecia una tendencia a la baja de los casos de morbilidad por neumonía bacteriana en niños de 1-4 años de los municipios de la primera etapa de introducción de VNC-7, con una disminución de los casos de neumonía para el año 2006 y 2007.

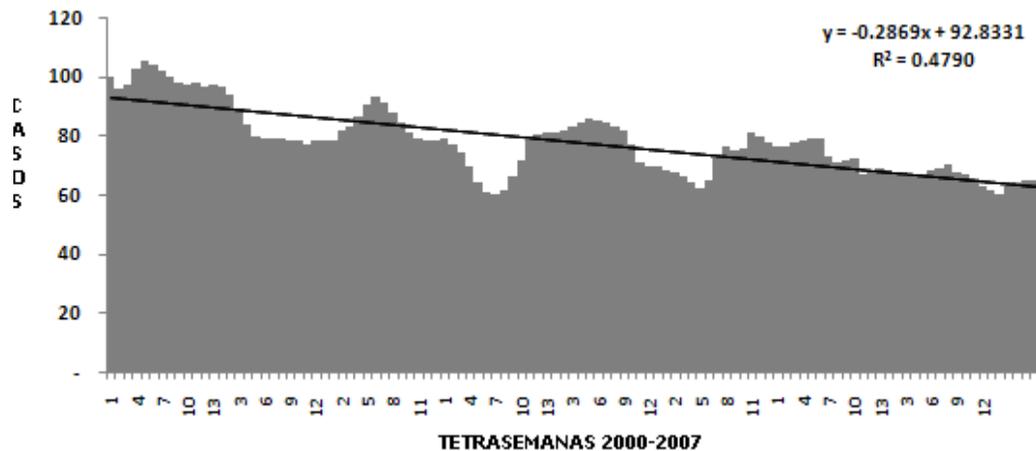
**SERIE ORIGINAL DE CASOS DE NEUMONIA BACTERIANA EN MENORES DE UN AÑO EN LOS MUNICIPIOS VACUNADOS CON (VCN-7) DE LA II FASE**



FUENTE: SISTEMA UNICO DE INFORMACION PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA, DGE SSA.

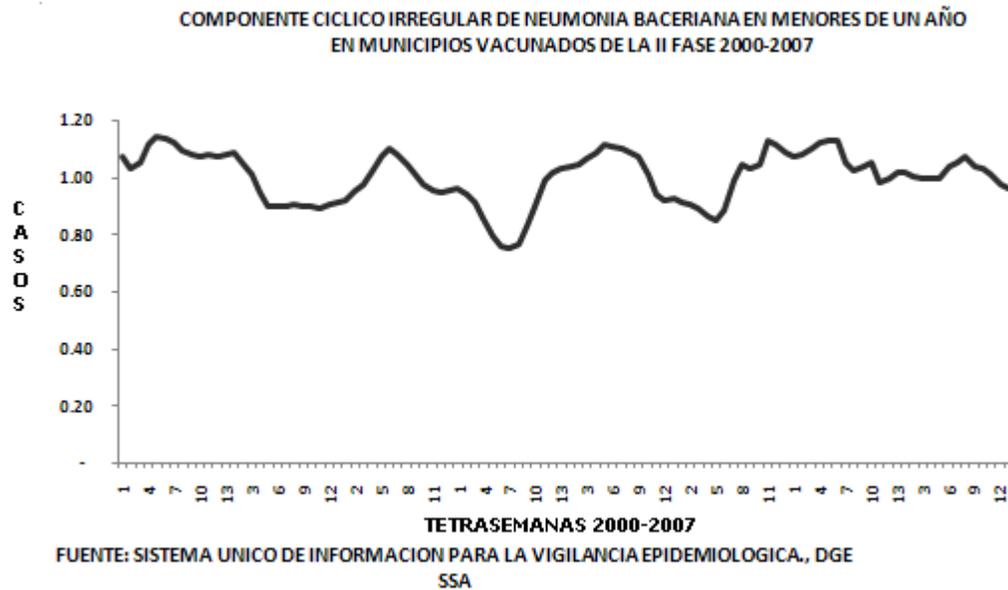
Gráfica 41

**SERIE DESESTACIONALIZADA DE CASOS DE NEUMONIA BACTERIANA EN MENORES DE UN AÑO EN MUNICIPIOS VACUNADOS CON VCN-7 DE LA II FASE**



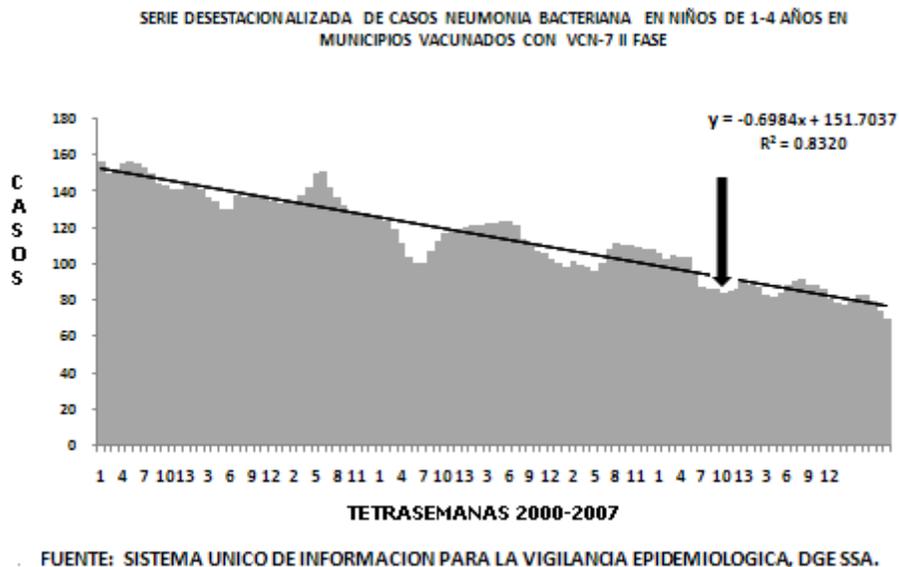
FUENTE: SISTEMA UNICO DE INFORMACION PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA, DGE SSA.

Gráfica 42

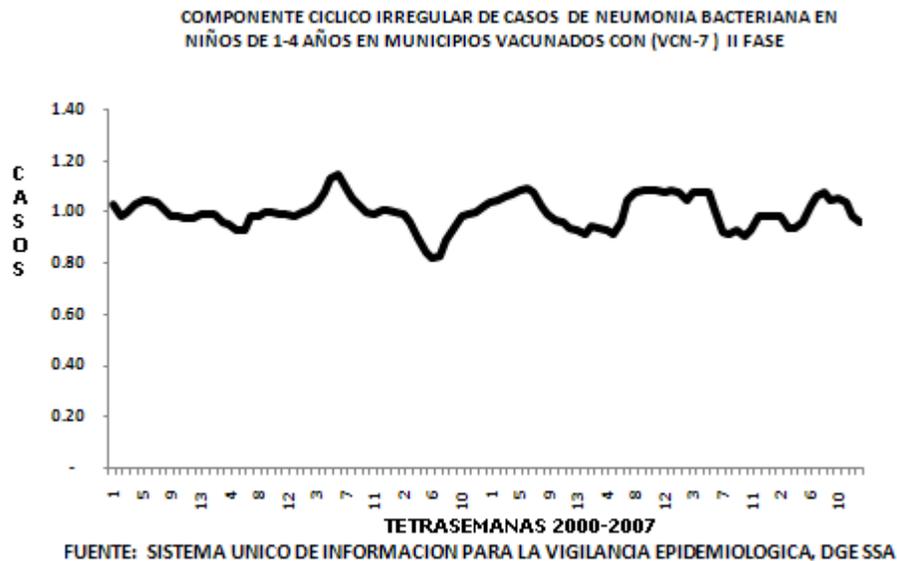


Gráfica 43

Con respecto a los municipios de la segunda etapa de introducción de VNC-7, en las gráficas (41, 42 y 43) de la serie desestacionalizada y el componente cíclico irregular se observa una tendencia a la baja de los casos de neumonía en los menores de un año, pero sin variaciones reducciones más debajo de la tendencia en el periodo posterior a la introducción de la vacuna.

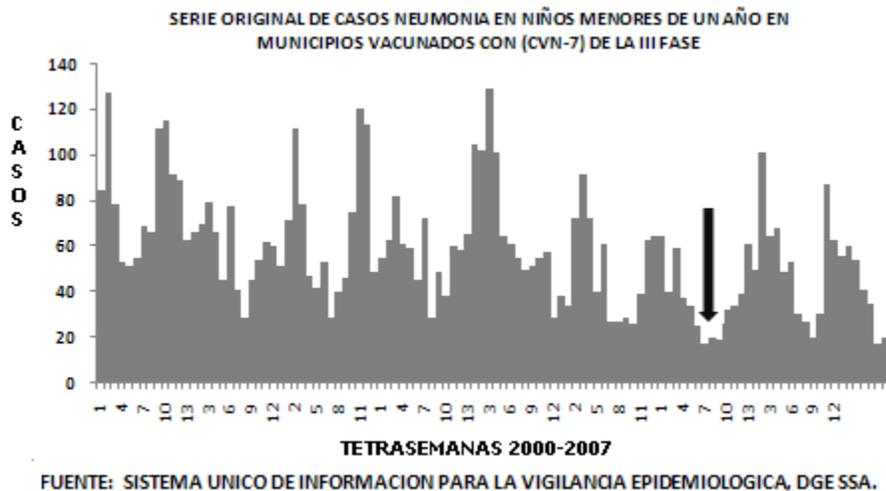


Gráfica 44

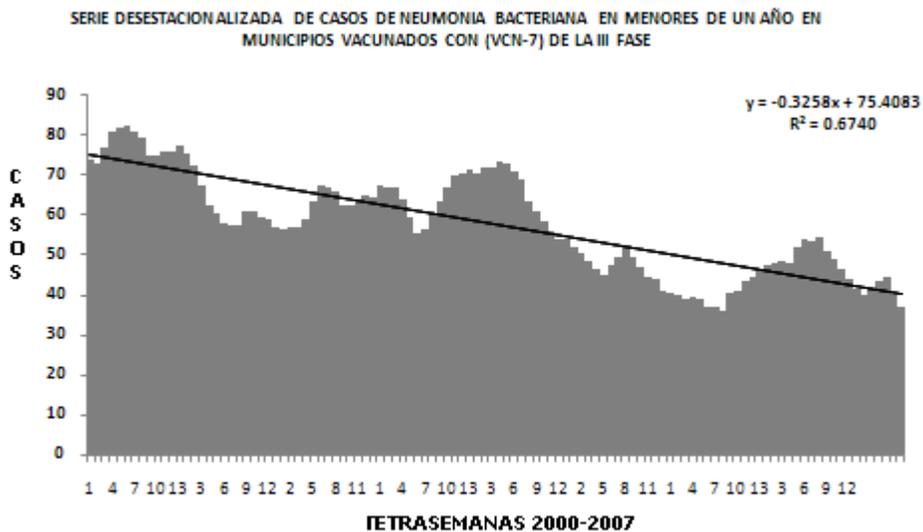


Gráfica 45

En los municipios de la segunda etapa de la introducción de la vacuna VNC-7, la serie desestacionalizada de la morbilidad en niños de 1- 4 años (gráficas 44 y 45) existe una ligera tendencia a la baja de casos de neumonía bacteriana, pero con un componente cíclico irregular sin variaciones grandes por debajo de la tendencia a partir de la introducción de la vacuna.

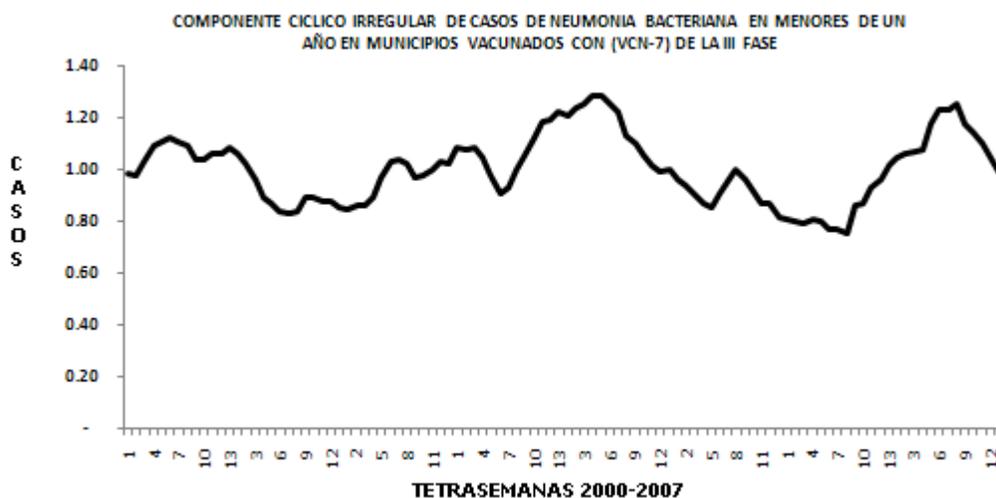


Gráfica 46



FUENTE: SISTEMA UNICO DE INFORMACION PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA, DGE SSA.

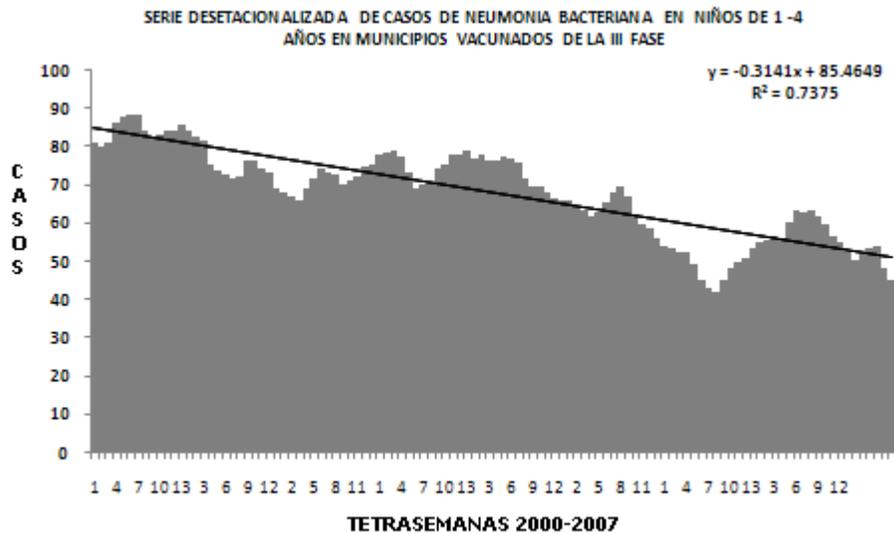
Gráfica 47



FUENTE: SISTEMA UNICO DE INFORMACION PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA, DGE SSA.

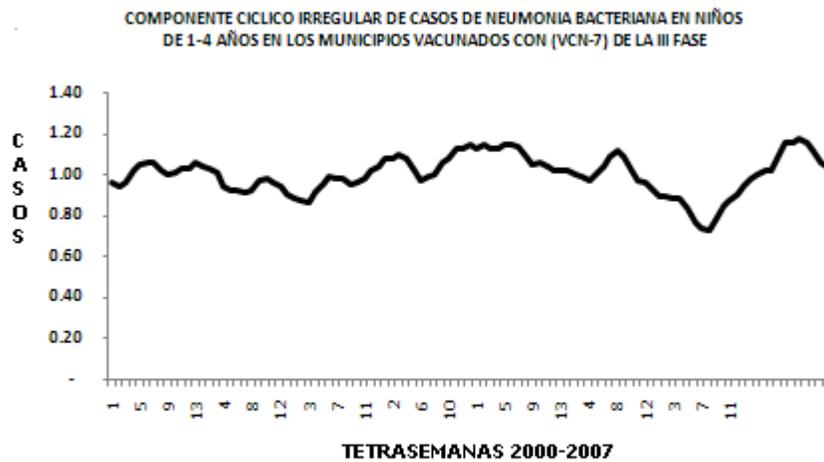
Gráfica 48

Con respecto a los municipios de la tercera etapa de introducción de VNC-7, la morbilidad en menores de un año por neumonía bacteriana en la fuente suave también existe una tendencia a la baja entre los años 20006 a 2007, (gráficas 46,47 y 48) pero sin variaciones por debajo de la tendencia que ya se tenía a partir del momento de introducción de la vacuna.



FUENTE: SISTEMA UNICO DE INFORMACION PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA, DGE SSA.

Gráfica 49



FUENTE: SISTEMA UNICO DE INFORMACION PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA, DGE SSA.

Gráfica 50

En la etapa III de vacunación también existe una tendencia de disminución de los casos de morbilidad por neumonía bacteriana entre los niños de uno a cuatro años de edad, sin variaciones importantes por debajo de la tendencia a partir de la introducción de VNC-7, (gráficas 49 y 50).

**PRUEBA  $\chi^2$  PARA TENDENCIAS DE CASOS DE MORBILIDAD**

ETAPAS MPIO VACUNADOS	MORBILIDAD NEUMONIA	PRUEBA $\chi^2$	p
I FASE	MENOR DE 1 AÑO	1.5177	0.2180
	1- 4 AÑOS	3.6513	0.0560
II FASE	MENOR DE 1 AÑO	2.6655	0.1025
	1- 4 AÑOS*	71.1929	0.0000
III FASE	MENOR DE 1 AÑO	3.1095	0.0778
	1- 4 AÑOS*	56.3285	0.0000

FUENTE: SISTEMA UNICO DE INFORMACION PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA, DGE SSA.

\*SIGNIFICANCIA

Cuadro 4

Se realizó la prueba  $\chi^2$  para tendencias de los casos de morbilidad por neumonía bacteriana reportados en la fuente SUIVE; los resultados obtenidos en esta prueba fueron que el grupo de edad donde existe significancia estadística es el de uno a cuatro años de edad en las etapas II y III con un valor  $p < =0000010$  estadísticamente significativo, rechazando la hipótesis de que la distribución de los casos y que no es debido al azar. No obstante estas diferencias en la distribución de los casos no tiene que ver con alguna disminución en la frecuencia de casos en los municipios con introducción de la vacuna, pues dicha disminución aun no se observó en estos municipios, de hecho se registró en los municipios no vacunados.

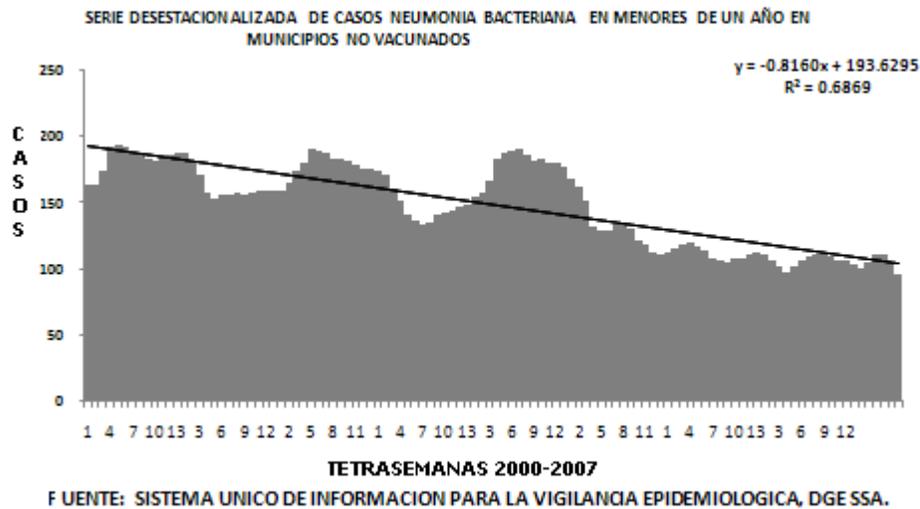
Etapa de introducción de VCN-7	Diagnóstico	Morbilidad/mortalidad	Edad	$\chi^2$	p
Etapa I	Neumonía	Mortalidad	< 1 año	1.14	0.2861
Etapa I	Neumonía	Mortalidad	1 a 4 años	1.81	0.1782
Etapa II	Meningitis	Morbilidad	< 1 año	0.95	0.3295
Etapa II	Neumonía	Mortalidad	< 1 año	2.27	0.1323
Etapa II*	Neumonía	Mortalidad	1 a 4 años	15.58	0.0001
Etapa III*	Meningitis	Morbilidad	< 1 año	13.03	0.0003
Etapa III*	Meningitis	Morbilidad	1 a 4 años	16.99	0.0001
No vacunados	Neumonía	Morbilidad	< 1 año	0.359	0.5490

FUENTE: INEGI/SEED/SS;SINAIS

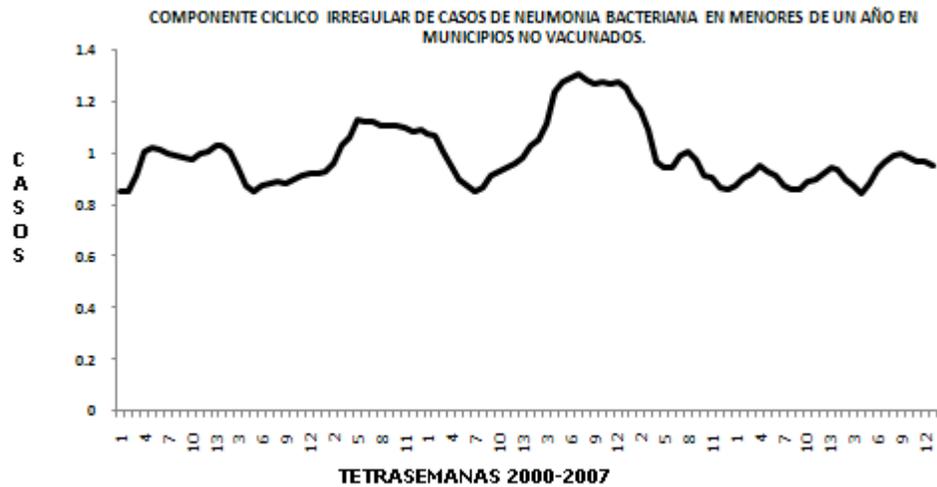
Cuadro 5

Se realizó prueba de  $\chi^2$  para las incidencias acumuladas de morbilidad o mortalidad por población vacunada por etapa, grupo de edad y diagnóstico que resultaran menores entre los años próximos al año de la introducción de la vacunación, esto es entre 2005 y 2007. Se consideró una significancia de 0.05

En la prueba de  $\chi^2$  para detectar diferencias entre las incidencias acumuladas de 2005 y 2007 sólo resultaron significativas las observadas para la mortalidad por neumonía en niños de uno a cuatro años de los municipios de la segunda etapa de introducción de la vacuna, y en la morbilidad y mortalidad por meningitis de los menores de un año y los de uno a cuatro años de edad respectivamente de los municipios de la tercer etapa de introducción de la vacunación.

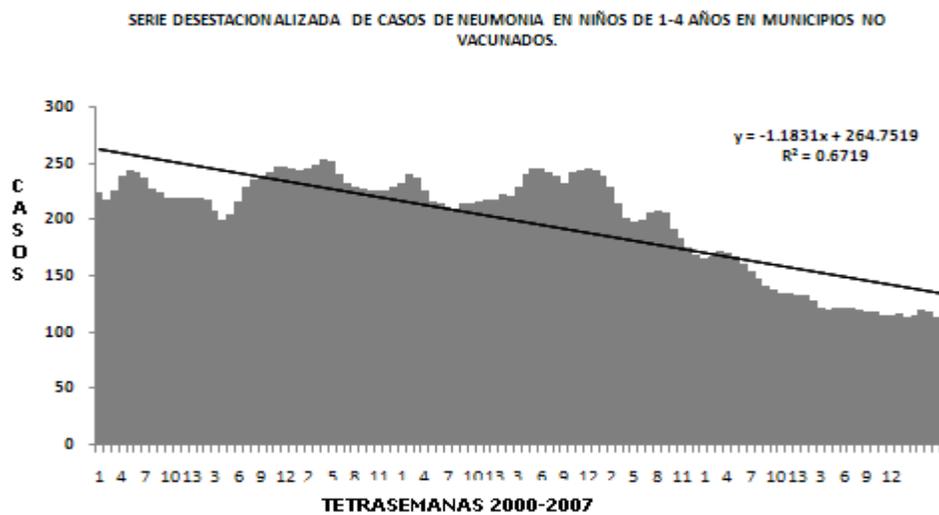


Gráfica 51



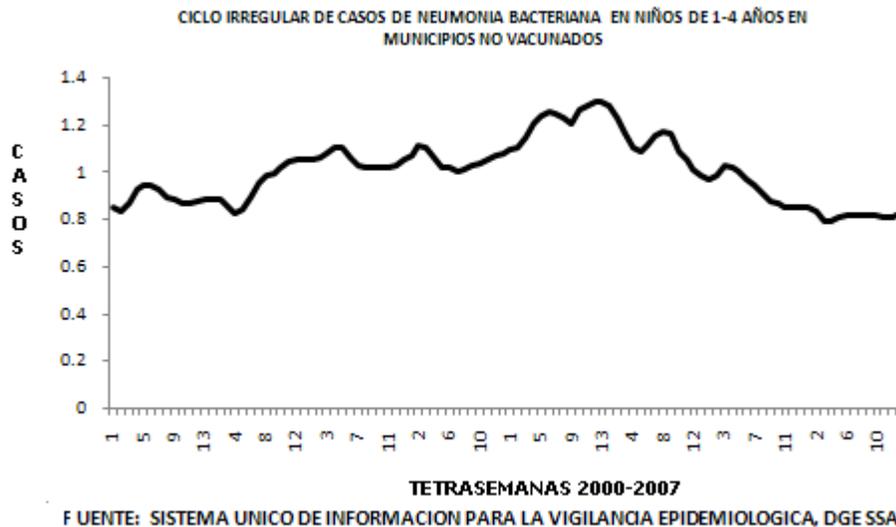
FUENTE: SISTEMA UNICO DE INFORMACION PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA, DGE SSA.

Gráfica 52



FUENTE: SISTEMA UNICO DE INFORMACION PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA, DGE SSA.

Gráfica 53



Gráfica 54

Con respecto a los estados con municipios no vacunados inicialmente con VNC-7 también se observa una tendencia a la baja de los casos de neumonía bacteriana en ambos grupos de edad, entre los años 2006 y 2007 y con un componente cíclico irregular sin variaciones amplias por debajo de la tendencia para el grupo de menores de un año, pero con disminuciones por debajo de la tendencia en el periodo posterior a la introducción de VNC-7 (51,52, 53 y 54)

Resultado final	Diagnóstico	Grupo de edad	Grupo de Municipios.	Conclusión
Casos nuevos semanales	Neumonía	< 1	Etapa I	<b>Disminuyó</b>
			Etapa II	Sin cambio
			Etapa III	Sin cambio
			Sin vacunación	Sin cambio
		1 a 4	Etapa I	<b>Disminuyó</b>
			Etapa II	Sin cambio
			Etapa III	Sin cambio
			Sin vacunación	<b>Disminuyó</b>
	Meningitis	< 1	Etapa I	Sin cambio
			Etapa II	Sin cambio
			Etapa III	Sin cambio
			Sin vacunación	Sin cambio
		1 a 4	Etapa I	Sin cambio
			Etapa II	Sin cambio
Etapa III			Sin cambio	
Sin vacunación			Sin cambio	
Egresos hospitalarios	Neumonía	< 1	Etapa I	Aumentó
			Etapa II	Sin cambio
			Etapa III	Aumentó
			Etapa I, II y III	Aumentó
		1 a 4	Sin vacunación	Aumentó
			Etapa I	Aumentó
			Etapa II	Sin cambio
			Etapa III	Aumentó
	Meningitis	< 1	Sin vacunación	Aumentó
			Etapa I	Aumentó
			Etapa II	Sin cambio
			Etapa III	<b>Disminuyó</b>
			Etapa I, II y III	<b>Disminuyó</b>
		1 a 4	Sin vacunación	<b>Disminuyó</b>
			Etapa I	Sin cambio
			Etapa II	Sin cambio
			Etapa III	<b>Disminuyó</b>
			Etapa I, II y III	<b>Disminuyó</b>
Defunciones	Neumonía	< 1	Sin vacunación	Sin cambio
			Etapa I	<b>Disminuyó</b>
			Etapa II	<b>Disminuyó</b>
			Etapa III	Sin cambio
			Etapa I, II y III	Sin cambio
		1 a 4	Sin vacunación	Sin cambio
			Etapa I	<b>Disminuyó</b>
			Etapa II	<b>Disminuyó</b>
			Etapa III	Sin cambio
			Etapa I, II y III	<b>Disminuyó</b>
	Meningitis	< 1	Sin vacunación	Sin cambio
			Etapa I	<b>Disminuyó</b>
			Etapa II	<b>Disminuyó</b>
			Etapa III	Sin cambio
		1 a 4	Sin vacunación	Sin cambio
			Etapa I	<b>Disminuyó</b>
			Etapa II	<b>Disminuyó</b>
			Etapa III	Sin cambio
Sin vacunación	Sin cambio			

Cuadro 6 resumen de resultados

## XII. DISCUSIÓN

En este estudio se intentó delinear un panorama general del patrón de comportamiento de la morbilidad y mortalidad por neumonía bacteriana y meningitis, sus tendencias y la velocidad de la reducción en la mortalidad y morbilidad través de un periodo de tiempo, así como estimar el efecto de la introducción de la vacuna VNC-7 en los menores de cinco años.

Desde la introducción de la VNC-7 (Wyeth Vaccines) en los EE.UU. en 2000, la tasa de la enfermedad invasiva descendió considerablemente. Aunque la disminución más grande es en los menores de dos años (Whitney 2003), también se mostró una disminución de la tasa de la enfermedad entre los individuos no vacunados.

La única vacuna autorizada es la VNC-7 con CRM (proteína portadora mutante diftérica) como portador proteico de Wyeth Vaccines (Prevnar). Esta contiene siete serotipos que causan frecuentemente la enfermedad en los países desarrollados, lo que cubre cerca de 80% a 85% de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) (Whitney 2003). La cobertura puede disminuir en las áreas donde otros serotipos son causas importantes de la enfermedad.<sup>(29)</sup>

Uno de los primeros y más importantes estudios de eficacia de la vacuna heptavalente fue el realizado en el año 2000 por el Northern California Kaiser Permanent Vaccine Study Center Group. En un estudio doble ciego, multicéntrico se aleatorizaron un poco menos de 40.000 recién nacidos sanos a recibir la VCN-7, el grupo estudio, contra un control que recibía la vacuna meningocócica, con un seguimiento a 3 años. Los desenlaces a estudiar eran la eficacia sobre la prevención de enfermedad invasora y de otitis media aguda.

De los casi 40.000 niños aleatorizados, 11.000 aproximadamente en cada brazo alcanzaron a completar las 4 dosis propuestas, con dosis a los 2, 4 y 6 meses y un refuerzo entre los 12 y 15 meses, midiendo títulos de anticuerpos 1 mes antes de la primera dosis, 1 mes después de la tercera dosis y antes y después del refuerzo, para de esta manera evaluar la inmunogenicidad de la vacuna en cada etapa del esquema.

El seguimiento y el análisis de datos mostraron después de los tres años de seguimiento una efectividad del 97,4% en prevenir enfermedad invasora para quienes completaron el esquema en el grupo estudio, con 40 casos en total de enfermedad invasora, de los cuales 39 pertenecían al grupo control.<sup>(18)</sup>

En el estudio del Active Surveillance of the Emerging Infections Program Network realizado por los Centers for Disease Control de Atlanta, en el cual se evalúan los resultados de la vigilancia epidemiológica de 7 zonas de los Estados Unidos entre 1998 (momento de implementación de la vacuna) y el año 2001, se obtuvieron 11.992 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* causante de enfermedad invasora. Los resultados mostraron una reducción del 59% de casos de enfermedad invasora en niños menores de 5 años y del 69% para el grupo de menores de 2 años<sup>(18)</sup>

En el estudio que realizamos, los resultados reflejan una tendencia a la baja en la mortalidad por neumonía bacteriana entre los diferentes grupos de edad, así como un efecto positivo por la aplicación de la vacuna. Se evaluó el punto de disminución de la tendencia de mortalidad y se identificó que en los periodos del año 2006-2007 tuvo lugar una leve disminución de la tendencia, al parecer por la intervención de la aplicación de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente realizada en febrero del 2006.

Es conveniente aclarar que es prematuro aseverar que la vacunación es la causa de la leve disminución de la tendencia de la mortalidad por neumonía y meningitis bacteriana para el caso de México, y es necesario esperar tiempo para evaluar el impacto de la vacuna VNC-7, ya que aun son pocos los años que se pueden evaluar; aproximadamente se requieren cinco años para tener una buena evaluación del impacto de esta vacuna.

Pese a ello, con este estudio se delinea bien un panorama general del comportamiento de la evolución de la enfermedad que permite continuar la evaluación de esta tendencia en años posteriores y suministrar evidencias más consistentes del efecto de la vacunación y así poderlo aplicar a todo el país ya que en este estudio solo se evaluaron las 16 entidades de la República Mexicana en las que se introdujo inicialmente la inmunización con VNC-7, pero esta se universalizó en enero de 2008.

En este estudio se observaron algunas limitaciones: las fuentes de los datos pueden tener un margen de error que desconocemos debido al subregistro o sobrerregistro, aunque hay que reconocer también que se trata de datos oficiales nacionales confiables que para el análisis de datos de mortalidad y modelos estadísticos representan herramientas epidemiológicas muy útiles para cuantificar el efecto de la mortalidad. Con respecto a la morbilidad por neumonía bacteriana hubo un incremento del reporte de los casos, esto se debe quizás a la creación de nuevas unidades notificantes, ya que para el año 2007 aumentaron un 7% por año.

Aunque es poco factible precisar la morbilidad o mortalidad por *S. pneumoniae*, debido a la escasa especificidad del diagnóstico clínico de estas enfermedades y difícil el diagnóstico de laboratorio, el análisis de la mortalidad, apoyado en análisis estadísticos, representa herramientas epidemiológicas útiles en la medición de la magnitud de la morbilidad o mortalidad para tomar decisiones en políticas de salud.



### XIII. Conclusiones

Se logró conocer la tendencia de la morbimortalidad de las enfermedades por neumonía bacteriana, y meningitis en los municipios con y sin introducción inicial de VNC-7 de las 16 entidades federativas seleccionadas para ello y en el periodo 2000-2007, evaluando el comportamiento de la morbimortalidad antes y el después de la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada; se obtuvieron datos de diferentes fuentes de información concluyendo que en mortalidad en la primera etapa y segunda etapa de municipios vacunados con el diagnóstico de neumonía bacteriana hubo una disminución de los casos en menores de un año y de uno a cuatro años, con respecto a mortalidad por meningitis en la primera etapa y segunda etapa de municipios vacunados también hubo reducción de los casos en menores de un año y de uno a cuatro años.

En los municipios no vacunados con diagnóstico de mortalidad por neumonía y meningitis el resultado fue sin cambios en ambos grupos de edad.

En los casos nuevos semanales de neumonía bacteriana en los municipios vacunados de la primera etapa en los grupos de edad de menor de un año y de uno a cuatro años hubo una disminución de los casos, mientras que en las demás etapas el resultado fue sin cambios, al igual que en los no vacunados.

Con lo que respecta a casos nuevos de meningitis en todas las etapas de vacunación con VNC-7 y en los no vacunados, en los grupos de edad de menor de un año y de uno a cuatro años no hubo ninguna modificación.

Los egresos hospitalarios por neumonía en las tres etapas y en los no vacunados en ambos grupos de edad hubo un aumento de los casos.

De los egresos hospitalarios por meningitis en la etapa III en menores de un año y de uno a cuatro años hubo una disminución de los casos y solo en los no vacunados en el grupo de edad de menor de un año también disminuyeron.

Con la introducción de la vacunación con VNC-7, se tienen efectos positivos, en la carga de morbilidad y mortalidad por neumonías y meningitis inespecíficas, por lo que puede esperarse que su implementación conduzca a una menor incidencia de hospitalizaciones y muertes en los menores de cinco años de edad del país.

## Limitantes y Recomendaciones

Dentro de las limitaciones de este estudio debemos considerar el, subregistro o sobrerregistro de los datos los casos y defunciones por las causas estudiadas, la escasa especificidad del diagnóstico clínico reportado en los sistemas de información y condicionado sobre todo por las dificultades técnicas que en nuestro medio se tienen para el diagnóstico de laboratorio de infección por *S. pneumoniae*, por lo que no podemos precisar con exactitud los cambios en la mortalidad y morbilidad por este patógeno.

Por lo anterior se proponen las siguientes recomendaciones:

1.- La creación de un Sistema Especial de Vigilancia epidemiológica para las infecciones por *S. pneumoniae* que considere, además del aislamiento en cultivo, la Serotipificación y sensibilidad a antibióticos.

La vacuna heptavalente utilizada, se desarrolló según la vigilancia y los estudios para los Estados Unidos, en donde mostró una eficacia de casi 90%, similar a lo visto en Canadá y Europa, a pesar de ello, es claro que esta fórmula sería eficaz contra los serotipos encontrados en los estudios Latinoamericanos con un cubrimiento de aproximadamente 60 a 70% de casos de enfermedad invasora, entendiendo además que la efectividad aumenta en la medida que se adhieren nuevos serotipos a la vacuna conjugada como es el caso de los serotipos 1 y 5, que ampliaría considerablemente el cubrimiento en nuestros países por ser estos serotipos altamente prevalentes en Latinoamérica.<sup>(18)</sup>

Deberá realizarse una vigilancia de las cepas circulantes del microorganismo

## XIV. ANEXOS

### Figura 1

Mapa de la República mexicana, estados vacunados con VCN-7 en las tres etapas.

### Cuadro 1

Municipios vacunados con VCN-7 en las 3 etapas.

### Cuadro 2

Dosis aplicadas de VCN-7 en las 16 entidades federativas en las 3 etapas

### Cuadro 3

Unidades notificantes de la fuente SINAIIS

### Cuadro 4

Prueba  $\chi^2$  de los casos de morbilidad por neumonía bacteriana reportados en la fuente SUAVE

### Cuadro 5

Se realizó prueba de  $\chi^2$  para las incidencias acumuladas de morbilidad o mortalidad por población vacunada por etapa, grupo de edad y diagnóstico.

### Cuadro 6

Resumen general de resultados de morbilidad y mortalidad en los municipios vacunados y no vacunados de las diferentes etapas.

### Gráfica 1

Intervalos de confianza de mortalidad por neumonía en los municipios vacunados de la primera etapa en menores de un año.

### Gráfica 2

Tasa de mortalidad por neumonía en los municipios vacunados de la primera etapa en menores de un año.

### Gráfica 3

Intervalos de confianza de mortalidad por neumonía en los municipios vacunados de la primera etapa en niños de uno a cuatro años.

### Gráfica 4

Tasa de mortalidad por neumonía en los municipios vacunados de la primera etapa en niños de uno a cuatro años.

### Gráfica 5

Intervalos de confianza de mortalidad por neumonía en los municipios vacunados de la segunda etapa en menores de un año.

**Gráfica 6**

Tasa de mortalidad por neumonía en los municipios vacunados de la segunda etapa en menores de un año.

**Gráfica 7**

Intervalos de confianza de mortalidad por neumonía en los municipios vacunados de la segunda etapa en niños de 1 a 4 años.

**Gráfica 8**

Tasa de mortalidad por neumonía en los municipios vacunados de la segunda etapa en niños de 1 a 4 años.

**Gráfica 9**

Intervalos de confianza de mortalidad por neumonía en los municipios vacunados de la III etapa en menores de un año.

**Gráfica 10**

Tasa de mortalidad por neumonía en los municipios vacunados de la III etapa en menores de un año.

**Gráfica 11**

Intervalos de confianza de mortalidad por neumonía en los municipios vacunados de la III etapa en niños de 1-4 años.

**Gráficas 12 y 13**

Comportamiento de la mortalidad por neumonia bacteriana en municipios vacunados de la primera fase en menores de un año y de 1-4 años.

**Gráficas 14 y 15**

Comportamiento de la mortalidad por neumonia bacteriana en municipios vacunados de la segunda fase en menores de un año y de 1-4 años.

**Gráficas 16 y 17**

Comportamiento de la mortalidad por neumonia bacteriana en municipios vacunados de la tercera fase en menores de un año y de 1-4 años.

**Gráfica 18**

Intervalos de confianza de la mortalidad por neumonía bacteriana en municipios no vacunados con VCN-7

### **Gráfica 19 y 20**

Intervalos de confianza para el rubro de edad de 1-4 años en los municipios donde no se aplicó la vacuna VCN-7

### **Gráficas 21 y 22**

Intervalos de confianza de los 595 municipios vacunados con VCN-7 en menores de un año y de 1-4 años.

### **Gráfica 23**

Tasas de mortalidad del total de los municipios vacunados comparado con los municipios no vacunados en los diferentes grupos de edad.

### **Gráfica 24 y 25**

En las gráficas 24 y 25 señalan los egresos hospitalarios por meningitis bacteriana en los 595 municipios vacunados en comparación con los no vacunados en menores de un año y en niños de 1 a -4 años.

### **Gráficas 26,27 y 28**

En las gráficas 26, 27 y 28 se realizó un análisis de tendencia de series temporales por mes del periodo 2000 a- 2006 de los egresos hospitalarios por neumonía bacteriana.

### **Gráficas 30, 31, 32, 33, y 34**

Series temporales por mes del periodo 2000- 2007 de los casos de mortalidad por neumonía bacteriana en menores de un año en los 595 municipios vacunados con VCN-7.

### **Gráficas 35, 36 y 37**

Análisis de tendencia de la series temporales por semana epidemiológica del periodo 2000-2007 de los casos de morbilidad por neumonía bacteriana de la fuente SUIVE

### **Gráficas 38,39 y 40.**

Morbilidad por neumonía bacteriana en niños de 1-4 años de los municipios de la primera fase vacunados.

### **Gráficas 41,42 y 43**

Serie desestacional y el ciclo irregular en menores de un año de los casos de neumonía de los municipios de la segunda etapa.

### **Gráficas 44 y 45.**

Municipios de la segunda etapa de la introducción de la vacuna VNC-7, la serie desestacionalizada de la morbilidad en niños de 1- 4 años.

### **Gráficas 46, 47 y 48.**

Morbilidad en menores de un año por neumonía bacteriana en la fuente suave

**Gráficas 49 y 50**

Series temporales de casos de neumonía bacteriana en municipios vacunados de la tercera etapa en niños de 1-4 años.

**Gráficas 51, 52,53 y 54.**

Series temporales de casos de neumonía bacteriana en municipios no vacunados con VCN-7 en menores de un año y de 1-4 años.

## XV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Raisa Bu-Coifiu, Alberto J. Dorta, Elena Noris, Bárbara Padilla, Marlén González. Aspectos Clínicos y neuroinmunológicos de la meningoencefalitis por *Streptococcus pneumoniae* *VacciMonitor* 2007; 16:7-8
2. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: Implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000;30:100-21
3. Fortino Solórzano-Santos, MC, y et al. Serotipos prevalentes de *Streptococcus pneumoniae* colonizadores de nasofaringe, en niños del Distrito Federal. *Salud Pública de México*, volumen 47, número 4, julio-agosto de 2005, 276-281
4. Demóstenes Gómez-Barreto, Romeo S. Rodríguez, Ernesto Calderon-Jaimes y Luz Elena Espinosa. Bases Fisiológicas para la prevención de las infecciones por *Streptococcus pneumoniae*. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, volumen 58, diciembre 2001, 866-878.
5. Manual de OPS Colombia 2004, Pág. 14-16
6. Harrison, Braunwald, Fauci, Kasper Principios de medicina interna 15 edición volumen I 2002 pág. 1046-1048 editorial McGraw-Hill Interamericana editores S.A de C. V
7. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Pérez A, Casal J. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: *Journal of Clinical Microbiology*. 1998. 36: 3447-3454.
8. Fe Tubau, Josefina Liñares, Rogelio Martín Servicio de Microbiología, C.S.U. de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat Barcelona, Resistencia antibiótica en *Streptococcus pneumoniae*, 2000 pág. 355-360.
9. Ruiz J, Simarro E, Gómez J. Resistencia y tratamiento de *Streptococcus pneumoniae*. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 191-5.
10. Valeria prado J. Conceptos microbiológicos de *Streptococcus pneumoniae* *Rev Chil Infect* (2001); 18 (Supl. 1): 6-9
11. Bueno Cañigral Francisco de Jesús, Llunch Rodrigo, José Antonio. Vacuna contra el neumococo Guía practica para profesionales Pág. 10-12 España 2000.

12. Hendley JO, Sande MA, Stewart PM, Gwaltney JMJ. Spread of Streptococcus pneumoniae in families: I. Carriage rates and distribution of types. J. Infect Dis 2003;132:55-61
13. Austrian R. Penumococcus: The first one hundred years. Rev Infect Dis 2000; 3:183-89
14. Stenfors LE, Raisanen S. Immunoglobulin and complement coated bacteria in middle ear effusions during the early course of acute otitis media. Scand J. Infect Dis 1992; 24:759-763.
15. Informe Regional de SIREVA II, 2006, OPS,  
[http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/EV/labs\\_Sireva\\_II\\_2006](http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/EV/labs_Sireva_II_2006)
16. Whitney C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, Reingold A, Cieslak PR, Pilishvili T, Jackson D, Facklam RR, Jorgensen JH and Shuchat. Decline in Invasive Pneumococcal Disease after the Introduction of protein-polysaccharide Conjugate Vaccine. N Eng J Med 2003; 348:1737-1746.
17. Kamerling JP. Pneumococcal polysaccharides: A chemical view. En: Tomasz A (Ed.). Streptococcus pneumoniae, Molecular biology and mechanisms of disease. New York: Rockefeller University, 2003: 81-98.
18. F. Vesga Juan, Cortés Jorge, Desarrollo, impacto y eficacia de la vacuna conjugada contra Streptococcus pneumoniae en América Latina, Rev Chil Pediatr 77 (4); 341-349, 2006
19. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2000; 49(No. RR-9):1-35.
20. García Nieto y R. Cardona Hernández y col. Últimos estudios acerca de la utilidad de la Vacuna neumocócica conjugada heptavalente en la infancia, Rev. Ped 2003; 27 (3): 331-332
21. Mastaginnus, u.1; phdramírez de arellano, a., análisis coste-efectividad de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada: una revisión de la evidencia, rev esp econ salud 2007; 6(4): 232-240
22. Santos-Preciado José Ignacio. Mesa redonda XXVI. Esquema universal de vacunación en niños en México: los nuevos retos. Salud Pública Méx. 2007; Vol. 49(1):318-321.
23. Boletín epidemiológico semanal 23 de marzo de 2007, año 82 N° 12, 2007, 82, 93-104  
<http://www.who.int/wer>
24. [http://www.who.int/immunization/Pneumococcal conjugate vaccine child SP.pdf](http://www.who.int/immunization/Pneumococcal_conjugate_vaccine_child_SP.pdf)
25. Secretaria d Salud. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. Bases técnicas para la aplicación de la vacuna contra neumococo conjugada 7 valente. Enero, 2005.

26. J. Granizo Martínez. Repercusión de la vacuna contra neumococo en las resistencias. *Revista Española de Quimioterapia*, 2007: 20 (1): 128-130.
27. Catherine A. Poehling y et al. Impacto poblacional de la vacuna antineumocócica conjugada en los niños de corta edad. *Pediatrics (Edición en español)*, 2004:58(3): 171-178.
28. Ferrán Martínez Navarro, y cols. *Vigilancia epidemiológica*, Editorial McGraw-Hill interamericana Madrid España 2004: 103-115.
29. Lucero MG, Dulalia VE, Parreno RN, Lim-Quianzon DM, Nohynek H, Makela H, Williams G. Vacunas conjugadas antineumocócicas para la prevención de la neumonía con consolidación radiográfica y la enfermedad neumocócica invasiva por los serotipos de la vacuna en niños menores de dos años de edad (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4.