



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

FRECUENCIA DE LOS SEROTIPOS DE NEUMOCOCO EN MÉXICO: SITUACIÓN ACTUAL Y
PERSPECTIVAS CON LA INTRODUCCIÓN DE NUEVAS VACUNAS CONJUGADAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

LORENA RODRÍGUEZ MUÑOZ

TUTOR

DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA



MÉXICO, D.F.

MMXI

INP
CENTRO DE INFORMACIÓN
Y DOCUMENTACIÓN


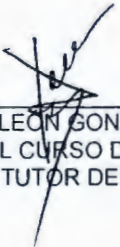
FRECUENCIA DE LOS SEROTIPOS DE NEUMOCOCO EN MÉXICO: SITUACIÓN
ACTUAL Y PERSPECTIVAS CON LA INTRODUCCIÓN DE NUEVAS VACUNAS
CONJUGADAS.



DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGIA PEDIATRICA
TUTOR DE TESIS



FRECUENCIA DE LOS SEROTIPOS DE NEUMOCOCO EN MEXICO: SITUACION ACTUAL Y PERSPECTIVAS CON LA INTRODUCCION DE NUEVAS VACUNAS CONJUGADAS

Dra. Lorena Rodríguez Muñoz*
Dr. Napoleón González Saldaña**

*Residente de V año de Infectología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría
**Jefe del Departamento de Infectología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría

Resumen

La infección por *Streptococcus pneumoniae* es una de las principales causas de enfermedades invasivas y no invasivas en los niños alrededor del mundo, siendo razón principal de muertes en menores de 5 años por enfermedades prevenibles por vacunación. Para el año 2000 la vacuna conjugada neumocócica heptavalente se autorizó en los Estados Unidos y en 2008 se introdujo a la Cartilla Nacional de Vacunación, sin embargo, si bien es cierto que la introducción de la vacuna heptavalente resultó en un dramático descenso de las infecciones invasivas por neumococo, estudios subsiguientes demostraron un aumento en el porcentaje de infecciones ocasionadas por serotipos no contenidos en la vacuna. A la luz de la introducción de nuevas vacunas conjugadas, el conocimiento de la dinámica de los serotipos de neumococo es importante.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, neumococo, vacuna conjugada neumocócica heptavalente, vacuna conjugada neumocócica decavalente, vacuna conjugada neumocócica trecevalente.

INTRODUCCION

El *Streptococcus pneumoniae* es una de las causas principales de enfermedad invasiva y no invasiva en los niños alrededor del mundo (1), uno de los patógenos humanos más importantes, y responsable de enfermedades tales como meningitis, sepsis, neumonía y otitis media. Las infecciones que ocasiona son la principal causa de muerte en el mundo en menores de 5 años por enfermedades prevenibles por vacunación. (2)

El hábitat del neumococo es la mucosa nasofaríngea del humano, la colonización de la nasofaringe ocurre de manera temprana en la vida, con una prevalencia de cerca del 40% en niños y 15% en adultos. (3). Se sabe que los niños se colonizan en la infancia temprana, con una media de 6 meses, pero en países no industrializados, la colonización puede iniciarse a los dos meses. (2) En niños mexicanos de guardería la tasa de colonización en menores de 71 meses fue de 38% en un estudio realizado por González Saldaña y Otero Mendoza en 2001. (4)

Aunque los portadores de neumococo en general son transitorios y asintomáticos, la colonización es un prerrequisito para que se ocasione enfermedad por éste patógeno. (5). La enfermedad invasiva ocurre principalmente de manera temprana luego de la colonización faríngea con una nueva especie, más que con una especie que se ha portado por un período mayor de tiempo. (6)

Esto se deja ver en un estudio de revisión sistemática de la literatura publicado por Cardozo y cols, en el cual se revisaron 225 artículos, encontrando que la mayoría de los niños eran portadores de neumococo en alguna ocasión pero sólo el 15% de los colonizados desarrollaban una infección y ésta era más común que se presentara dentro del primer mes de adquisición del serotipo. (6)

Datos epidemiológicos sugieren que diferentes serotipos compiten por la colonización de huéspedes humanos. (5)

Un sólo serotipo de neumococo, puede persistir en la nasofaringe por semanas o meses o puede ser reemplazado por otros serotipos. La colonización es el punto inicial que llevará posteriormente a todos los aspectos relevantes que puede ocasionar éste patógeno, como lo son la enfermedad invasiva y la transmisión de material genético. Para los dos años de edad, más del 95% de los niños han sido colonizados con 6 o más serotipos diferentes de neumococo y en algunas ocasiones más de un serotipo coloniza la nasofaringe al mismo tiempo, a lo que se le conoce como co-colonización. (3). Algunos estudios reportan un porcentaje de 2 a 30% de co-colonización en los pacientes. (7)

Los factores de riesgo conocidos para la colonización por neumococo incluyen: edad menor de 2 años, niños que son llevados a guarderías, y quienes tienen una infección de vías respiratorias bajas. Así mismo son conocidos los factores de riesgo para ser portador de un neumococo resistente a la penicilina, que son: edad menor de 2 años y uso de antibióticos en el mes previo. (6)

Existen reportes de diversas partes del mundo, en los que coinciden en los serotipos de neumococo resistentes a penicilina, los cuales predominantemente son: 6B, 14, 9V, 19F y 23F. (8)

Es importante disminuir el uso de antibióticos innecesarios, ya que de ésta manera se disminuyen los serotipos de neumococo resistente que colonizan nasofaringe. Se sabe que la vacunación con la vacuna conjugada neumocócica heptavalente reduce el consumo de antibióticos de un 51.6 a 38.5%, así como el riesgo de ser portador de un neumococo resistente a penicilina del 15 al 3%. (8)

Para el año 2000 la vacuna conjugada neumocócica heptavalente se autorizó en los Estados Unidos, ésta vacuna contiene los serotipos que hasta ese momento ocasionaban aproximadamente el 80% de las infecciones invasivas por neumococo (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), si embargo, si bien es cierto que la introducción de la vacuna heptavalente resultó en un dramático descenso de las infecciones invasivas por neumococo, recientes estudios han demostrado un aumento en el porcentaje de infecciones invasivas por neumococo ocasionadas por serotipos no contenidos en la vacuna tales como el 19A. (9)

La vacuna conjugada neumocócica heptavalente (Prevenar ®) se encuentra conjugada con una proteína diftérica transportadora, la CRM 197; en un estudio de Black, Shinefield y col se demostró su eficacia para disminuir la enfermedad invasiva por neumococo, siendo del 97.4% en los pacientes en quienes se aplica el esquema de vacunación completo y del 85.7% en los vacunados parcialmente. Su uso se encuentra autorizado para la inmunización universal en los niños menores de 2 años y los de 2 a 5 años pertenecientes a grupos de riesgo; el esquema recomendado es la aplicación de 3 dosis en los primeros 6 meses de vida: 2°, 4° y 6° mes y una dosis de refuerzo entre los 12 – 15 meses. (16, 18)

En Latinoamérica esta vacuna cubre menos del 70% de los serotipos invasores ya que no contiene los serotipos 1 y 5, causantes de >20% de las enfermedades invasivas por neumococo en los países latinoamericanos. (18)

En México se introdujo al esquema nacional de vacunación tres dosis (2° y 4° mes y una dosis adicional) de la vacuna conjugada neumocócica heptavalente en el 2008.

La evolución del neumococo bajo la presión de selección debido a la vacuna, demuestra la plasticidad de éste patógeno; ésta evolución ocurre por transferencia horizontal de genes en la nasofaringe. La transferencia de genes entre especies de neumococo, requiere que existan por lo menos dos especies en nasofaringe, (co-colonización). Se cree que la disminución de los serotipos incluidos en la vacuna y la emergencia de nuevos serotipos puede afectar el índice de co-colonización así como los serotipos involucrados en la misma. Sin embargo en un estudio realizado por Brugger et al, se encontró, en pacientes con diagnóstico de otitis media o neumonía,

que no hay afección en la co-colonización luego de 3 años de introducción de la vacuna heptavalente. Por lo que las oportunidades para la transferencia horizontal de genes entre especies de neumococo continúa ocurriendo en la misma frecuencia tanto en la era prevacunal como en la era vacunal. (10)

Se cree que la vacuna conjugada de neumococo, reduce los portadores de serotipos vacunales, previniendo nuevas adquisiciones de éstos, más que eliminando los serotipos ya portados aunque el mecanismo no se comprende por completo. La reducción en los portadores de serotipos vacunales previene también la enfermedad de los individuos no vacunados al disminuir la transmisión de éstos serotipos en la comunidad. Es importante señalar que este efecto "rebaño" solo se ha observado en países que han introducido la vacuna en forma universal con 3 o 4 dosis y con coberturas por arriba del 80%. (1, 11)

Con el uso rutinario y efectivo de la vacuna heptavalente, se ha observado una declinación general de las infecciones invasivas por neumococo por los serotipos vacunales. Los serotipos más frecuentemente aislados como causa de enfermedad invasiva por neumococo luego del uso de la vacuna han sido el 1, 19A, 3, 6A y 7F. (12,13)

En México en 2005 (previo a la introducción de la vacuna en la cartilla nacional de vacunación) se realizó un estudio que incluía 573 niños de 2 meses a 5 años de edad, encontrando como portadores de algún serotipo de neumococo al 24.1% de los niños (122 de 573 pacientes), los serotipos más frecuentemente aislados fueron 23F, 35, 19F, 11A y 15A; 46% de los aislamientos corresponden a serotipos no incluidos en la vacuna heptavalente. (14)

En 2008, en un estudio realizado en la ciudad de Guadalajara, en México, se tipificaron los serotipos y sensibilidad de cepas aisladas de 48 pacientes pediátricos con infecciones invasivas y de 50 portadores, encontrando 31 cepas meningéas, en las cuales predominaron los serotipos 19F, 3, 6B, 14, 23F, con resistencia a penicilina de 16%; en 17 cepas invasivas no meningéas predominaron los serotipos 19F y 3 y no se encontró resistencia a penicilina en éstos casos, en los portadores asintomáticos se encontró que predominaron los serotipos 6A, 6B, 19F Y 23F. (15)

El último estudio realizado en la ciudad de México por los autores Espinosa, Aguilar, y cols, publicado en Febrero 2010 para demostrar el reemplazo de serotipos de *S. pneumoniae* en niños con vacuna conjugada neumocócica heptavalente en el país; se incluyeron dos grupos con diferente esquema de vacunación: 3+1 y 2+1, se realizaron cultivos nasofaríngeos antes de cada inmunización y posterior al refuerzo. El porcentaje de colonización nasofaríngea en el grupo I fue del 32.2 a 43.2% y los serotipos vacunales más frecuentemente encontrados fueron 19F, 23F y 6B, de los serotipos que consideraron como relacionados a la vacuna, encontraron el 6A y 23A y de los serotipos no vacunales los encontrados fueron el 15 y 34. En el grupo II, el porcentaje de colonización fluctuó entre 30 y 41.1%, el porcentaje de colonización más alto se observó en la muestra previa al refuerzo y el más bajo al inicio del estudio, los serotipos vacunales que se encontraron con mayor frecuencia fueron 23F, 19F y 6B, el serotipo 6A fue el más habitual de los serotipos relacionados a la vacuna mientras que de los no vacunales el serotipo predominante fue el 15; los serotipos no vacunales tuvieron un incremento significativo en la muestra previa al refuerzo comparado con la muestra anterior (3.53% vs 21.92% $p=0.002$). Los resultados revelaron que la vacuna heptavalente no disminuye el porcentaje de colonización para todos los serotipos de *S. pneumoniae*, pero ocasiona un reemplazo de serotipos antes del refuerzo, a diferencia de otros estudios similares en donde éste fenómeno se observa con posterioridad a la dosis de refuerzo. Los resultados de éste estudio deben tomarse con cautela debido a

que no se reclutó un grupo control y en el diseño no se incluyó una muestra de cultivo nasofaríngeo uno a dos meses después de la dosis de refuerzo para observar la colonización. (2)

FRECUENCIA DE LOS SEROTIPOS DE NEUMOCOCO EN MEXICO, AÑO 2000-2009

Desde 1993, la importancia de las neumonías y meningitis bacterianas impulsó a la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) a implementar un programa regional de vigilancia basado en una red de hospitales y laboratorios centinelas, para proveer una información prospectiva sobre los datos de distribución de serotipos y susceptibilidad del *S. pneumoniae* a los antibióticos, así como información epidemiológica para la estimación de la carga de estas enfermedades. La Canadian International Development Agency se unió a la OPS/OMS para financiar el proyecto denominado Sistema Regional de Vacunas, SIREVA, y, el National Centre for Streptococcus de Edmonton, Canadá, (Marguerite Lovgren) fue seleccionado para apoyar las iniciativas epidemiológicas y de laboratorio correspondientes.

Si bien el proyecto empezó en 1993 con la vigilancia de *S. pneumoniae* en procesos invasores, en 1997, la vigilancia se extendió a *H. influenzae* y en el año 2000 a *N. meningitidis*, llegando a un total de 20 el número de países participantes.

Gracias a éste programa (SIREVA) se conocen la frecuencia de los serotipos de neumococo que ocasionan enfermedad invasiva por grupo de edad en nuestro país, de los cuales se encuentran a continuación por períodos de tiempo:

- Distribución de serotipos de neumococo en enfermedades invasivas en menores de 6 años, de 571 muestras. Año 2000-2005.

19F	23F	6B	14	19A	6A	9V	18C	1	3	7F	4	5	Otros
18.7%	14.2%	11.7%	11.4%	6.4%	4.1%	3.6%	3.4%	1.8%	1.6%	1.2%	0.7%	0.7%	20.5%

- Distribución de serotipos de neumococo de 67 muestras en menores de 5 años. 2006.

14	6B	23F	19F	3	6A	4	5	9V	18C	Otros
7.9%	7.9%	7.1%	6.3%	3.2%	1.6%	0.8%	0.8%	0.8%	0.8%	15.9%

- Distribución de serotipos de neumococo de 47 muestras en menores de 2 años. 2007.

14	19F	6B	6A	23F	19A	7F	Otros
23.4%	14.9%	12.1%	10.6%	8.5%	4.35	2.1%	17.1%

- Distribución de serotipos de neumococo de 19 muestras de niños de 2 a 5 años. 2007.

14	6B	19F	1	6A	19A	23F	Otros
15.8%	15.8%	10.5%	5.3%	5.3%	5.3%	5.3%	36.7%

- Distribución de serotipos de neumococo de 48 muestras en menores de 2 años de edad. 2008.

23F	19F	6B	14	6A/6C	19A	1	3	9V	Otros
16.6%	12.55	10.4%	8.3%	8.3%	4.1%	2%	2%	2%	33.3%

- Distribución de serotipos de neumococo de 23 muestras en niños entre 2 y 5 años de edad. 2008.

6B	19A	19F	14	7F	23F	18C	9V	4	Otros
13%	13%	8.6%	8.6%	8.6%	4.3%	4.3%	4.3%	4.3%	30.4%

- Distribución de serotipos de neumococo de 43 muestras de niños menores de 12 meses. 2009.

19F	19A	14	6B	6A	23F	3	5	6C	9V	18C	Otros
18.6%	9.3%	9.3%	9.35	9.3%	6.9%	4.6%	4.6%	2.3%	2.3%	2.35	20.9%

- Distribución de serotipos de neumococo de 27 muestras de niños entre 12 a 23 meses. 2009.

19F	19A	14	23F	6A	6B	9V	Otros
22.2%	22.2%	14.8%	11.1%	3.7%	3.7%	3.7%	18.5%

- Distribución de serotipos de neumococo de 37 muestras de niños de 24 a 59 meses. 2009.

6A	6B	14	9V	19A	19F	1	3	6C	7F	23F	Otros
10.8	10.8	8.1	5.4	5.4	5.4	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	40.5
%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%

* Fuente: Sistema Regional de Vacunas (SIREVA)

Como puede observarse, los serotipos predominantes en nuestro país cambian anualmente pero predominan los serotipos 19F, 23F, 14, 6B, 6A y 19A, de éstos, los serotipos 6A y 19A no están contenidos en la vacuna heptavalente.

NUEVAS VACUNAS CONJUGADAS NEUMOCOCCICAS

Debido al éxito de la vacuna heptavalente la Organización Mundial de la Salud hace la recomendación de que la principal base para aprobar una nueva vacuna contra neumococo es que cumpla los criterios de no inferioridad en la respuesta inmunológica contra los serotipos que comparta con la vacuna heptavalente, manifestados por niveles adecuados de IgG por ELISA y/o funcionalidad de los anticuerpos expresado por la opsonofagocitosis (OPA), logrando títulos >1:8 para todos los serotipos luego de cumplido el plan primario y el refuerzo a los 12-15 meses. (16, 18).

Existen en la actualidad dos nuevas vacunas conjugadas neumocócicas en el mercado:

La vacuna conjugada neumocócica decavalente (Synflorix®) contiene 10 serotipos de polisacáridos capsulares, de los cuales 8 están conjugados con la proteína D de la superficie celular de *Haemophilus influenzae* tipificable y los dos restantes se conjugan con toxoide tetánico (19F) y diftérico (18C). Al igual que *Streptococcus pneumoniae* es sabido que *Haemophilus influenzae* no tipificable juega un papel muy importante en la etiología de otitis media aguda, por lo que esta vacuna posee el

potencial beneficio de ampliar su cobertura contra la otitis media aguda ocasionada por este agente, con una reducción del primer episodio de otitis media aguda en menores de 27 meses de edad del 52.6%. La vacuna incorpora los serotipos 1, 5 y 7F a los ya contenidos en la vacuna heptavalente. Las dosis recomendadas son 3 dosis con intervalo de ≥ 4 semanas y un refuerzo 6 meses después de la última dosis. (16, 18)

La vacuna conjugada neumocócica trecevalente (Prevenar 13 ®) contiene 13 serotipos de polisacáridos capsulares de *S. Pneumoniae* que son conjugados individualmente con una proteína diftérica transportadora no tóxica, la CRM 197. Esta conformada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F y 6B, los serotipos adicionales a las vacunas heptavalente y decavalente son el 3, 6A y 19A. Fue autorizada en 2010 para todos los niños de 6 semanas a 59 meses de vida y para los niños de riesgo hasta los 71 meses de edad; en caso de especial riesgo como anemia de células falciformes, VIH, otros inmunocompromisos, fistula de LCR e implante coclear, se extiende la recomendación a los 18 años, incluso si estos niños hubieran recibido o no la vacuna conjugada heptavalente o la vacuna polisacárida de 23 serotipos. (17, 18)

Ambas vacunas han incorporado entre otros serotipos el 1 y el 5 con lo que su cobertura contra enfermedad invasiva por neumococo en Latinoamérica ha aumentado a $>80\%$.

Se acepta que ambas vacunas pueden intercambiarse con la vacuna conjugada heptavalente para la dosis de refuerzo, y entre la vacuna heptavalente y trecevalente pueden intercambiarse en cualquier dosis del esquema primario por utilizar el mismo acarreador. (18)

CONCLUSION

Las enfermedades invasivas y no invasivas por neumococo ocasionan una alta morbimortalidad en niños menores de 5 años, la introducción de la vacuna conjugada neumocócica heptavalente redujo dramáticamente la incidencia de éstas enfermedades así como la colonización nasofaríngea por los serotipos contenidos en la misma, sin embargo, debido al incremento en las enfermedades ocasionadas por serotipos no vacunales se volvió prioritario la creación de nuevas vacunas que pudieran incrementar la cobertura de los serotipos de neumococo. Es de suma importancia que los sistemas de salud pública de todos los países introduzcan alguna de éstas vacunas en el calendario vacunal nacional.

BIBLIOGRAFIA

1. Rodríguez F, Nunes S, et al. Streptococcus pneumoniae nasopharyngeal carriage in children attending day-care centers in the central region of Portugal in the era of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Microbial Drug Resistance* 2009; 15: 269-277.
2. Espinosa- de los Monteros L, Aguilar F, et al. Reemplazo de serotipos de Streptococcus pneumoniae en niños con vacuna conjugada antineumocócica 7V en México. *Salud Pública Mex* 2010; 52: 4-13.
3. Brugger S, Hathaway L, Mühlemann K. Detection of Streptococcus pneumoniae strain cocolonization in the nasopharynx. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1750-56.
4. González Saldaña N, Otero Mendoza FJ, De Colsa Ranero A, Echániz Aviles G, Arzate P. Frequency and pattern of resistance of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b in two groups of healthy children from the south of Mexico City. 43rd Annual ICAAC Chicago. Sep. 2003.
5. Auranen K, Tanskanen A, et al. Between-strain competition in acquisition and clearance of pneumococcal carriage- Epidemiologic evidence from a longitudinal study of day-care children. *Am J Epidemiol* 2009; 171: 169-176.
6. Cardozo D, et al. Nasopharyngeal colonization and penicillin resistance among Pneumococcal strains: A worldwide 2004 Update. *Braz J Infect Dis* 2006;10: 293-303.
7. Rivera- Olivero I, Blommaert M, et al. Multiplex PCR reveals a high rate of nasopharyngeal pneumococcal 7-valent conjugate vaccine serotypes co-colonizing indigenous Warao children in Venezuela. *J Med Microbiol* 2009; 58: 584-587.
8. Katsarolis I, et al. Risk factors for nasopharyngeal carriage of drug-resistant Streptococcus pneumoniae: data from a nation- wide surveillance study in Greece. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 120.
9. Techasaensiri C, Messina A, et al. Epidemiology and evolution of invasive pneumococcal disease caused by multidrug resistant serotypes of 19A in the 8 years after implementation of pneumococcal conjugate vaccine immunization in Dallas Texas. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 294-300.
10. Brugger SD, Frey P, et al. Multiple colonization with S. pneumoniae before and after introduction of the seven- valent conjugated pneumococcal polysaccharide vaccine. *PLoS ONE* 2010; 5: 1-8.
11. Dagan R. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on infections caused by antibiotic- resistant Streptococcus pneumoniae. *Clin Microbiol Infect* 2009;15: 16-20.
12. Issaacman DJ, Mc Intosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among Streptococcus pneumoniae isolates in young children in Europe: impact of the 7- valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Inf J Infect Dis* 2010; 14:197-209.
13. Didrik F, et al. Impact of a pneumococcal conjugate vaccination program on carriage among children in Norway. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17: 325-334.
14. Solorzano- Santos F, Ortíz- Ocampo LA, Miranda- Novales MG, Echániz- Aviles G, Soto- Noguera A, Guiscafré- Gallardo H. Prevalence of Streptococcus pneumoniae serotypes on nasopharyngeal colonization in children of Mexico City. *Salud Pública Mex*. 2005; 47: 276-281.
15. Villaseñor- Sierra A, Lomas- Bautista M, Aguilar- Benavides S, Martínez- Aguilar G. Serotypes and susceptibility of Streptococcus pneumoniae strains isolated from children in Mexico. *Salud Pública Mex* 2008;50: 330-333.
16. Croxtall J, Keating G. Pneumococcal Polysaccharide Protein D-Conjugate Vaccine (Synflorix™; PhiD-CV). *Pediatr Drugs* 2009; 11: 349-357.
17. Duggan S. Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (13-Valent, Adsorbed) [Prevenar 13®]. *Drugs* 2010; 70: 1973-1986.
18. Comité de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica sobre Neumonía Adquirida en la Comunidad. *Enf Inf Ped* 2010; 24: 3-23.

I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACION