Prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* serotipo 19A antes y después de la introducción de la vacuna conjugada heptavalente en México

Gabriela Echániz-Avilés, D en C,[1] Lizbeth San Román-Álvarez, MC, MSP,[1] Miguel Sánchez-Alemán, D en C,[1]
María Noemí Carnalla-Barajas, M en C,[1] Araceli Soto-Noguerón, M en C.[1]

Echániz-Avilés G, San Román-Álvarez L, Sánchez-Alemán M, Carnalla-Barajas MN, Soto-Noguerón A. Prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* serotipo 19A antes y después de la introducción de la vacuna conjugada heptavalente en México. Salud Publica Mex 2014;56:266-271.

Resumen

Objetivo. Conocer la prevalencia de *S. pneumoniae* serotipo 19A (*Spn*19A) antes y después de la introducción de la vacuna conjugada heptavalente (PCV7) en México. **Material y métodos.** Estudio descriptivo realizado con la información sobre vigilancia de enfermedades causadas por neumococos, generada por la red Sireva. Se realizó un análisis de regresión lineal con la proporción de cepas de *Spn*19A por año, en dos periodos. Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS v.18. **Resultados.** Durante el periodo 2000-2012 se recuperaron 1 825 cepas de *S. pneumoniae* causantes de infección en población pediátrica, de las cuales 225/12.3% fueron *Spn*19A, y de éstos, 75/6.3% se aislaron en el periodo 2000-2008 y 150/23.6% en el periodo 2009-2012. La resistencia antimicrobiana post-vacunal aumentó para todos los fármacos, excepto a vancomicina. **Conclusión.** Se observó que la frecuencia de este serotipo y la resistencia a antimicrobianos aumentó posterior a la introducción de la PCV7.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae;* vacunas; México

Echániz-Avilés G, San Román-Álvarez L, Sánchez-Alemán M, Carnalla-Barajas MN, Soto-Noguerón A. Prevalence of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A before and after the introduction of the heptavalent conjugate vaccine in Mexico. Salud Publica Mex 2014;56:266-271.

Abstract

Objective. To determine the prevalence of *S. pneumoniae* serotype 19A (*Spn*19A), before and after the introduction of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in Mexico. **Materials and methods.** Descriptive study carried out in Mexico with surveillance information of pneumococcal disease, generated from the Sireva network. We performed lineal regression analysis with the proportion of *Spn*19A by year in two study periods. Data were analyzed using SPSS v.18 software. **Results**. A total of 1825 *S. pneumoniae* strains causing infection in pediatric population were recovered in the period 2000-2012, 225/12.3% were *Spn*19A, and of these, 75/6.3% were isolated in 2000-2008 and 150/23.6% in 2009-2012. There was an increase in antimicrobial resistance post-vaccination for all drugs except vancomycin. **Conclusion**. It was observed that the frequency of this serotype and antimicrobial resistance increased after the introduction of PCV7.

Key words: *Streptococcus pneumoniae;* vaccines; Mexico

(1) Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, México.

Fecha de recibido: 23 de agosto de 2013 • **Fecha de aceptado:** 27 de enero de 2014
Autor de correspondencia: Dra. Gabriela Echániz-Avilés. Instituto Nacional de Salud Pública.
Av. Universidad 655, Col. Santa María Ahuacatitlán. 62100 Cuernavaca, Morelos, México
Correo electrónico: igechaniz@insp.mx

Streptococcus pneumoniae, bacteria Gram positiva, capsulada con al menos 93 serotipos, es la causa más común de enfermedad bacteriana invasiva en niños y el patógeno más comúnmente aislado en la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad.[1-4] La prevalencia de los serotipos causantes de infecciones neumocócicas varía según el grupo de edad y de la región geográfica,[5-6] además de diferir con respecto a la virulencia, invasividad y a la capacidad de adquirir resistencia a los antibióticos.[1,7,8] Existen diferentes tipos de vacunas para proteger contra las enfermedades causadas por los neumococos: la vacuna de polisacáridos que incluye 23 serotipos de *S. pneumoniae*, la cual se recomienda para niños mayores de dos años y adultos mayores de 65 años,[9] pero no para niños menores de dos años debido a su baja inmunogenicidad;[10] la primera vacuna heptavalente conjugada proteína-polisacárido contra neumococo (PCV7), introducida en Estados Unidos (EU) en 2000, la cual ya no se comercializa, protege contra los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F;[4,11,12] posteriormente se desarrolló la vacuna 10-valente (PCV10) que incluye los serotipos 1, 5 y 7F,[13] además de los serotipos de la PCV7. Finalmente se encuentra disponible una vacuna con 13 serotipos (PCV13) que contiene los serotipos de la PCV7 más 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A[6] que es la que se utiliza en el Programa de Vacunación Universal actualmente en México.

La presencia del serotipo 19A de *S. pneumoniae* (*Spn*19A), particularmente en casos de neumonía complicada y con elevada resistencia a betalactámicos, se incrementó en los países desarrollados que incluyeron la PCV7 con un esquema universal y por lo menos tres dosis.[7,9] En México, la introducción de la vacuna heptavalente fue gradual; en el año 2006 se inició en 58 municipios de nueve estados de la República mexicana por criterio de alto riesgo de mortalidad infantil y con aplicación masiva en población de 2 a 23 meses de edad; a principios de 2008 la PCV7 fue incluida en el Programa de Vacunación Universal, con un esquema de dos dosis primarias a los 2 y 4 meses y el refuerzo al año de edad; para abril de 2011 se sustituye de manera gradual la PCV7 por PCV13.[14,15] De acuerdo con datos reportados recientemente por Díaz-Ortega JL y col.[15] se reportan resultados de coberturas de vacunación para neumococo en niños de 15 a 23 meses de edad de 88%, basados en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut) 2012, que se llevó a cabo en los meses de junio de 2011 y mayo 2012.

La red Sireva, Sireva II, coordinada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) tiene entre sus objetivos determinar la prevalencia de los tipos capsulares de *S. pneumoniae* mediante una vigilancia pasiva laboratorial, además de determinar los patrones de resistencia de los neumococos en México y en Latinoamérica,[12] contando para ello con un banco de cepas e información clínica y demográfica de los aislamientos. El objetivo del presente trabajo es describir la prevalencia de *Spn*19A antes y después de la introducción de la vacuna conjugada heptavalente en México, durante el periodo 2000-2012, además de analizar la resistencia antimicrobiana posterior a la introducción de la PCV7.

Material y métodos

Estudio descriptivo realizado en México con la información sobre la vigilancia de las enfermedades causadas por neumococos generada en el Departamento de Evaluación de Vacunas del Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas (CISEI), del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), proporcionada por 22 hospitales participantes en la red Sireva/Sireva II durante el periodo 2000-2012. Se definió etapa prevacunal del año 2000-2008 y postvacunal de 2009-2012. Se incluyeron cepas obtenidas de sitios normalmente estériles (hemocultivo, líquido cefalorraquídeo (LCR) y líquido pleural) y las provenientes de lavados bronquioalveolares por endoscopia con diagnóstico de neumonía. Las cepas obtenidas de sitios anatómicos no estériles fueron cultivos puros.

La determinación del serotipo capsular de las cepas de *S. pneumoniae* se realizó mediante la reacción de hinchazón capsular o Quellung, empleando sueros específicos de grupo, tipo y subtipo. La determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) a los antimicrobianos penicilina, cefotaxima, eritromicina, trimetoprim sulfametoxasol (TMP/SMX) y vancomicina se realizó por microdilución en placa siguiendo los lineamientos del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) con los criterios de 2012.[16]

Las variables analizadas fueron edad (0-6 meses, 7-24 meses, 25-60 meses y ≥61 meses), sexo, sitio de aislamiento, diagnóstico y localización geográfica clasificada de acuerdo con el Consejo Nacional de Población (Conapo): región norte (Sonora y Nuevo León), región centro occidente (Durango, San Luis Potosí, Jalisco, Guanajuato, Michoacán y Aguascalientes), región centro (Morelos, Puebla e Hidalgo) y región sureste (Chiapas, Tabasco y Veracruz);[17] el Distrito Federal se analizó aparte. El análisis exploratorio de datos permitió conocer la distribución y obtener frecuencias para el total de las variables seleccionadas; se evaluaron los periodos pre y postvacunal con la prueba estadística χ^2 de diferencia de proporciones, con un valor α=0.05. Se realizó un análisis de regresión lineal con la proporción de cepas de *Spn*19A por año, en los dos periodos estudiados. Los datos fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS v.18.

Resultados

Durante el periodo de estudio de 2000-2012 se colectó un total de 1 825 cepas de *S. pneumoniae* causantes de infección en población pediátrica de 22 hospitales de segundo y tercer nivel de atención participantes de la Red Sireva/Sireva II en México, de las cuales 225/12.3% fueron *Spn*19A, aislándose 6.3% (75/1189) en el periodo 2000-2008 y 23.6% (150/636) en el periodo 2009-2012.

En el cuadro I se describen las características demográficas y clínicas de los aislamientos de *Spn*19A en los periodos pre y postvacunal. En cuanto a edad, se encontró 53.3% de aislamientos en población de 7-24 meses durante los años 2009-2012 en comparación con 36.0% en el periodo previo. Se observó una disminución de aislamientos de *Spn*19A en LCR y un aumento en líquido pleural.

El cuadro II describe la susceptibilidad antimicrobiana de *S. pneumoniae* 19A empleando los criterios de cepas provenientes de sitios diferentes a LCR antes y después de la vacuna. Todas las cepas analizadas fueron sensibles a vancomicina. En los cuatro antibióticos restantes (penicilina, eritromicina, cefotaxima y TMP/SMX) se observa un incremento de la CMI necesaria para inhibir el crecimiento de las cepas en el periodo postvacunal, resalta el aumento en penicilina y la elevada resistencia a TMP/SMX. Si se considera únicamente las 33 cepas provenientes de LCR con sus respectivos puntos de corte para aislamientos meníngeos, se observa un incremento de cepas resistente a penicilina de 83.3% (15/18) a 100% entre los periodos pre y postvacunal

Cuadro I

Características demográficas y clínicas de aislamientos de *S. pneumoniae* serotipo 19A en el periodo previo a la introducción de las vacunas conjugadas contra neumococos (2000-2008) y el postvacunal (2009-2012). México

Variable	*2000-2008*		*2009-2012*		*p*
	n	%	*n*	%	
Edad (meses)					
0 a 6	11	14.7	16	10.7	0.384
7-24	27	36.0	80	53.3	0.014*
25-60	19	25.3	33	22.0	0.582
≥61	18	24.0	21	14.0	0.061
Total	75		150		
Aislamiento					
Hemocultivo	17	22.7	29	19.3	0.549
LCR‡	18	24.0	15	10.0	0.005*
Líquido pleural	13	17.3	47	31.3	0.025*
Broncoaspirado	15	20.0	39	26.0	0.322
Líq. de oído medio	11	14.7	10	6.7	0.052
Otros	1	1.3	10	6.7	0.077
Diagnóstico					
Meningitis	18	24.0	15	10.0	0.005*
Neumonía	31	41.3	89	59.3	0.011*
Sepsis	14	18.7	18	12.0	0.174
Otitis	11	14.7	11	7.3	0.078
Otros	1	1.3	17	11.3	0.009*
Región					
DF§	31	41.3	47	31.3	0.136
Centro occidente	23	30.7	41	27.3	0.596
Norte	13	17.3	28	18.7	0.794
Centro	7	9.3	10	6.7	0.483
Sureste	1	1.3	24	16.0	<0.001*

* Estadísticamente significativo
‡ Líquido cefalorraquídeo
§ Distrito Federal

Cuadro II

Susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *S. pneumoniae* serotipo 19A antes y después de la introducción de PCV7 en México

CMI(µg/ml)	*2000-2008*		*2009-2012*		*p*
	n	%	*n*	%	
Vancomicina					
≤1 (S)	75	100	150	100	1.0
Penicilina					
≤2 (S)	64	85.3	56	37.3	<0.001‡
4 (I)	7	9.3	34	22.7	0.014‡
≥8 (R)	4	5.3	60	40.0	<0.001‡
Eritromicina					
≤0.25 (S)	54	72.0	42	28.0	<0.001‡
0.5 (I)	1	1.3	3	2.0	0.707
≥1 (R)	20	26.7	105	70.0	<0.001‡
Cefotaxima					
≤1 (S)	62	82.7	51	34.0	<0.001‡
2 (I)	7	9.3	57	38.0	<0.001‡
≥4 (R)	6	8.0	42	28.0	<0.001‡
TMP/SMX*					
≤0.5/9.5 (S)	4	5.3	1	0.7	0.027‡
1/19-2/38 (I)	4	5.3	1	0.7	0.027‡
≥4/76(R)	67	89.3	148	98.7	<0.001‡

* Trimetroprim-sulfametoxazol
‡ Estadísticamente significativos

CMI: concentración mínima inhibitoria, criterios del CLSI 2012 de cepas no meníngeas
S: sensible;
I: intermedia
R: resistente

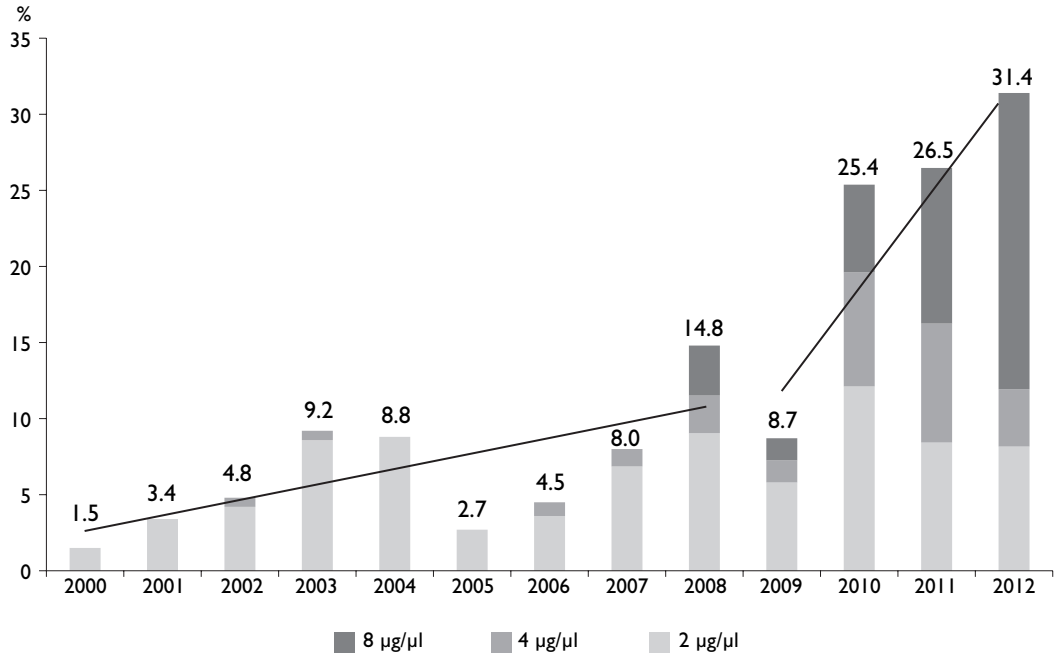
(p=0.096), tendencia similar con cefotaxima en donde 11.1% (2/18) fueron resistentes en el periodo prevacunal en comparación con 80% (12/15) en el periodo postvacunal (p<0.001)

La figura 1 muestra la prevalencia del serotipo *S. pneumoniae* 19A analizada por año. En el periodo prevacunal podemos observar un aumento promedio por año de este serotipo de 1% (y=0.9926 x+1.4371), mientras que en el periodo postvacunal el incremento promedio fue de 7% (y=6.9325x + 5.6891), finalizando el año 2012 con una prevalencia de 31.4%. Se presenta la susceptibilidad antimicrobiana a penicilina en el mismo periodo, para cada año del estudio.

Discusión

El presente estudio muestra cambios en la prevalencia de *S. pneumoniae* 19A en la población pediátrica en los años previos y posteriores a la introducción de la PCV7 en México. Los resultados indican que la frecuencia del serotipo 19A aumentó en los años posteriores a la introducción de la vacuna por edad predominando entre los 7 y 24 meses, con una mayor frecuencia de aislamiento en cultivos de líquido pleural y en aquellas cepas provenientes de un diagnóstico de neumonía; estas observaciones son similares a lo que se reportó en EU en el año 2005, en donde el *Spn*19A fue el serotipo más común y con mayor número de infecciones invasivas resistentes.[4] No se observaron cambios significativos con respecto a la distribución de cepas del serotipo 19A por región, excepto en la del sureste, en donde el incremento se observó en los tres estados participantes. Es importante señalar que las vigilancias pasivas basadas en laboratorio, como lo es Sireva, muestran los datos de los pacientes en quienes se tomaron las muestras clínicas y se logró el aislamiento bacteriano, y no representan a la totalidad de la población que pudiera haberse identificado, sin embargo, por su continuidad, oportunidad y calidad, apoyan para evaluar las medidas de control y prevención como la introducción de nuevas vacunas.

En Latinoamérica una revisión sistemática de Castañeda y cols[18] en el periodo 1990-2010 mostró que el *Spn*19A ocupó el noveno lugar entre los 20 serotipos más prevalentes; México tuvo el sexto lugar en la frecuencia de este serotipo. En Argentina y Colombia se reportó un incremento significativo en la prevalencia de *Spn*19A en el periodo de tiempo 1994-1999 y 2006-2009 antes de que la vacuna universal pudiera tener un impacto, mientras que en Brasil, Chile, República Dominicana y México se mantuvo estable. Considerando que la introducción de la PCV7 se realizó en 2008, los cambios en la distribución de serotipos se observan aproximadamente un



* Se consideraron los criterios de aislamientos no meníngeos de acuerdo con el Clinical Laboratory Standards Institute, 201216

Regresión lineal en dos periodos

Figura 1. Porcentaje de cepas de *S. pneumoniae* serotipo 19A, en el periodo 2000-2012 en México y la susceptibilidad a penicilina*

año después de su introducción. Así, los efectos de la introducción de la PCV13 que se realizó en forma gradual, con fechas diferentes en los sistemas de seguridad social y con coberturas que no superan 90%, se deben observar a partir de 2013.

Adicionalmente, en este estudio observamos un aumento en la resistencia antimicrobiana postvacunal para todos los fármacos, excepto a vancomicina, observándose una diferencia estadísticamente significativa de resistencia a eritromicina (prevacunal 26.7% contra postvacunal 70.0%), seguida de penicilina y cefotaxima, con una menor diferencia entre estos dos últimos. Hicks LA, *et al*., en el periodo 1998-2004, en un análisis realizado en ocho estados de EU a través del Centro de Prevención y Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), mostraron un incremento de resistencia a penicilina del *Spn*19A en menores de cinco años entre los años prevacunales (63%) y postvacunales (74%), al igual que el incremento de resistencia a eritromicina (prevacunal 23% contra postvacunal 46%).[8] En contraste, Kuo CY, *et al*[19] mostraron que la prevalencia de resistencia a cefotaxima (21.6%) fue mayor que la de penicilina (6.9%; criterios no meningitis) en forma similar a lo encontrado en los presentes resultados para las cepas provenientes de LCR. El aumento en la resistencia a antibióticos beta-lactámicos, particularmente en el serotipo 19A en EU, es el resultado de la selección y diseminación de un complejo clonal (ST 320) que surgió después de la introducción de la PCV7. El uso elevado de estos antimicrobianos favorece la selección de estas clonas así como su diseminación.[20-21]

En nuestro país los antimicrobianos se encuentran entre los medicamentos de mayor venta, con una prescripción excesiva, selección inadecuada y apego incorrecto por parte del paciente.[22] La vacunación antineumocócica en México se espera que sea una estrategia útil para reducir la morbimortalidad debida a *S. pneumoniae*. En salud pública se debe promover el uso de la vacuna al igual que el uso adecuado de los antibióticos, para evitar el aumento de la resistencia bacteriana, tener mejores resultados en los tratamientos y, por ende, reducir los costos de la atención médica y la mortalidad por enfermedades infecciosas.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los profesionales responsables de cada entidad participante: *Distrito Federal*: José Luis Arredondo García, Patricia Arzate Barbosa y Mercedes Macías Parra, del Instituto Nacional de Pediatría; Rosario Vázquez Larios y Eduardo Rivera Martínez del Instituto Nacional de Cardiología, "Doctor Ignacio Chávez"; José Sifuentes Osornio y Ana Lilia Rolón Montes de Oca, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, "Doctor Salvador Zubirán"; Fortino Solórzano Santos y Martha Camacho Velázquez, del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS; Sarbelio Moreno Espinoza, Margarita Nava Frías, Yolanda Jiménez Tapia y Ernesto Calderón Jaimes, del Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez". *Morelos:* Domingo Sánchez Francia, del Hospital del Niño Morelense. *Puebla:* Ma. del Socorro Gutiérrez Rodríguez y Reyna Edith Corte Rojas, del Hospital para el Niño Poblano. *Michoacán:* Sandra María Suárez M y Juan Luis Jaime Sánchez, del Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos". *Veracruz:* Paul Mora Domínguez, del Hospital Regional de Veracruz. *Tabasco:* Edgardo S. Acevedo Casarrubias y María del Carmen Álvarez Molina, del Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón". *Sonora:* Ivette Anchondo Martínez y Ana Dolores Quintero G, del Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Durango:* Juan Carlos Tinoco Favila y Lorena Salcido Gutiérrez, del Hospital General de Durango. *Aguascalientes:* Francisco Márquez Díaz y Lucila Martínez Medina, del Centenario Hospital Miguel Hidalgo de Aguascalientes. *Nuevo León:* Jacobo Ayala Aguilar y Claudia E. Guajardo Lara, del Hospital San José. *Jalisco:* Rayo Morfín Otero y Eduardo Rodríguez-Noriega, del Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde" de Guadalajara. *Hidalgo:* Rosalía Jarillo Mendia, del Hospital DIF Hidalgo. *Guanajuato:* Socorro Azarell Anzures Gutiérrez, del Hospital Regional de León; Mariana Gil Veloz, del Hospital Regional de Alta Especialidad Del Bajío; Rafael Hernández Magaña, del Hospital Materno-Infantil. *Chiapas:* José Manuel Feliciano Guzmán, del Hospital de Especialidades Pediátrica Tuxtla Gutiérrez; Ismelda López Ovilla, del Hospital General de Tuxtla Gutiérrez.

Declaración de conflicto de intereses. Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Fenoll A, Aguilar L, Vicioso M, Gimenez M, Robledo O, Granizo J. Increase in serotype 19A prevalence and amoxicilin non-susceptibility among paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluid in a passive laboratory-based surveillance in Spain, 1997-2009. BMC Infectious Diseases 2011;11:39.
2. Chibuk T, Robinson J, Hartfield D. Pediatric complicated pneumonia and pneumococcal serotype replacement: trends in hospitalized children pre and post introduction of routine vaccination with pneumococcal conjugate vaccine (PCV7). Rev Eur J Pediatr 2010;169:1123-1128.
3. Pavia M, Bianco A, Nobile CG, Marinelli P, Angelillo IF. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: A meta-analysis. Pediatrics 2009;123;e1103-e1110.
4. Messina AF, Katz-Gaynor K, Barton T, Ahmad N, Ghaffar F, Rasko D, *et al*. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribu-

tion and antimicrobial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Dallas, TX, children from 1999 through 2005. Pediatric Infect Dis J 2007;26:461-467.
5. Parra EL, De la Hoz F, Díaz PL, Sanabria O, Realpe ME, Moreno JE. Changes in *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution in invasive disease and nasopharyngeal carriage after the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Bogotá, Colombia. Vaccine [consultado: 22 de mayo de 2013]. Disponible: htpp://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.04.074
6. Measuring impact of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccination. World Health Organization, Immunization, Vaccines and Biologicals. Geneva: WHO, 2012 [consultado: 20 de marzo de 2013]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75835/1/WHO_IVB_12.08_eng.pdf
7. Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA, Bishop CJ, HSU KK, Kellenberg J, *et al*. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant pneumococcus in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. Pediatric Infect Dis J 2007;26:468-472.
8. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, *et al*. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. J Infect Dis 2007;196:1346-1354.
9. Reinert R, Jacobs M, Kaplan. Pneumococcal disease caused by serotype 19A: Review of the literature and implications for future vaccine development. Vaccine 2010;28:4249-4259.
10. Jackson LA, Gurtman A, Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, *et al*. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults. Vaccine [consultado: 26 de mayo de 2013]. Disponible: http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.04.085
11. Poolman J, Frasch C, Nurkka A, Käyhty H, Biemans R, Schuerman L. Impact of the conjugation method on the immunogenicity of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19F polysaccharide in conjugate vaccines. Clin Vaccine Immunol 2011;18:327-336.
12. Informe Regional de Sireva II, 2010. Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis,* en procesos invasores [monografía en internet] Washington, D.C., 2011 [consultado: 25 de septiembre de 2011], Disponible en: http://www.insp.mx/lineas-de-investigacion/medicamentos-en-salud-publica/enlaces.html
13. Chan-Acón W, Abdelnour A, Soley-Gutierrez C, Arguedas-Mohs A. Avances en el desarrollo de las vacunas neumocócicas conjugadas. Acta Med Costarric 2010;52:137-147.
14. Secretaría de Salud México. Vacunación Universal y Semanas Nacionales de Salud, Lineamientos generales 2008, Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud [consultado: 19 de noviembre de 2012]. Disponible en: http://salud.chiapas.gob.mx/doc/biblioteca_virtual/manuales_modelos//Manual_Vacunacion_2008_2009.pdf
15. Díaz-Ortega JL, Ferreira-Guerrero E, Trejo-Valdivia B, Téllez-Rojo MM, Ferreyra-Reyes L, Hernández-Serrato M, *et al*. Cobertura de vacunación en niños y adolescentes en México: esquema completo, incompleto y no vacunación. Salud Pub Mex 2013;55 (supl 2):S289-S299.
16. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement. CLSI document M100-S22. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012.
17. Regiones de origen y destino de la migración México-Estados Unidos [sitio de internet]. México: Conapo [consultado: 17 de marzo de 2013]. Disponible en: www.conapo.gob.mx/work/models/CONAPO/intensidad_migratoria/pdf/regiones.pdf
18. Castañeda E, Agudelo C, De Antonio R, Rosselli D, Calderon C, Ortega E. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis, 1990-2010. BMC Infect Dis 2012;12:124.
19. Kuo CY, Hwang KP, Hsieh TA, Cheng CH, Huang FL, Shen YH, *et al*. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan before and after the introduction of a conjugate vaccine. Vaccine 2011;29:5171-5177.
20. Weber TJ. Appropriate use of antimicrobial drugs a better prescription is needed. JAMA 2005;294:2354-2356.
21. Pillai DR, Shahinas D, Buzina A, Pollock RA, Lau R, Khairnar K, *et al*. Genome-wide dissection of globally emergent multi-drug resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae*. BMC Genomics 2009;10:642 doi: 10.1186/1471-2164-10-642.
22. Dreser A, Wirtz VJ, Corbett KK, Echániz G. Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. Salud Publica Mex 2008;50 (supl 4):S480-S487.