

Otomastoiditis por *Streptococcus pneumoniae* en trillizos: Reporte de un caso y revisión de la literatura.

Autores: Dra. Elizabeth Caparó ¹
Dra. Jessica Batista ¹
Dra. Ximena Norero ²
Dr. Xavier Sáez-Llorens ³

Recibido para publicación: 27 mayo del 2015

Aceptado para publicación: 8 septiembre del 2015

Resumen

Introducción: La mastoiditis aguda es un proceso infeccioso-inflamatorio que afecta a las celdas mastoideas. En los últimos años se ha descrito un incremento en su incidencia. La razón principal, para algunos autores, parece ser un aumento de la resistencia bacteriana (*Streptococcus pneumoniae*) a la penicilina y otros antibióticos.

Caso Clínico: Trillizos masculinos de 2 años y 3 meses, con antecedentes de prematuridad de 28 semanas. Hijo #1 ingresa con historia de 15 días de evolución caracterizada por otalgia, otorrea asociado a fiebre no cuantificada. En sus primeros días intrahospitalarios presentó parálisis facial izquierda. Evaluado por el servicio de otorrinolaringología, se realiza CAT de mastoides en el cual se reporta: otomastoiditis izquierda sin compromiso intracraneano. Hijo #2 e hijo #3 con cuadro similar de otitis media bilateral y otorrea por lo que se toma cultivo de la secreción y se ingresan a sala para manejo con Ceftriaxona a 80mg/kg/día.

Cultivos de secreción con aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* (Serotipo 19F) resistente a Penicilina y Ceftriaxona, sensible a Vancomicina y quinolonas. Se inicia terapia antibiótica con Vancomicina.

Comentarios: Los trillizos recibieron 3 dosis de la vacuna antineumocócica conjugada 13 Valente (PCV13) la cobertura de esta vacuna antineumocócica incluye el serotipo 19F.

Palabras Clave: Otorrea, otitis media aguda, otomastoiditis, parálisis facial.

Abstract

Introduction: Acute mastoiditis is an infectious-inflammatory process involving the mastoid air cells. In recent years an increase in incidence has been reported. The main reason for some authors, seems to be due to an an increase in bacterial resistance (*Streptococcus pneumoniae*) to penicillin and other antibiotics.

Case report: Male triplets of 2 years and 3 months of age, with a history of 28 weeks of prematurity. Son# 1 is admitted with a history of 15 days of evolution characterized by otalgia and otorrhea associated to unquantifiable fever. During his first days in the hospital he presented left side facial paralysis. Evaluated by the otolaryngology service, a mastoid CAT scan is conducted which further reports a left otomastoiditis without intracranial effects. Son#2 and son# 3 exhibit a similar mid-bilateral otitis and otorrhea by which a discharge sample is taken and both are admitted and are given 80mg / kg of Ceftriaxone per day.

Discharge samples isolated from *Streptococcus pneumoniae* (serotype 19F) are resistant to Penicillin and Ceftriaxone and sensitive to Vancomycin and quinolones. A Vancomycin antibiotic therapy is initiated.

Comments: The triplets received 3 doses of pneumococcal conjugate vaccine 13 Valente (PCV13). This coverage includes pneumococcal vaccine serotype 19F.

Keywords: Otorrhea, acute otitis media, otomastoiditis, facial paralysis.

¹ Médico Residente de Pediatría, Hospital del Niño de Panamá. Correo electrónico elizabethcaparo@hotmail.com

¹ Médico Residente de Pediatría, Hospital del Niño de Panamá.

² Pediatra Infectólogo, Hospital del Niño de Panamá.

³ Pediatra Infectólogo, Jefe de Servicio de Infectología, Hospital del Niño de Panamá.

Introducción

La mastoiditis aguda es un proceso infeccioso-inflamatorio que afecta a las celdas mastoideas. Involucra el recubrimiento mucoso de las cavidades y la estructura ósea de las mismas. La mastoiditis (MA) aguda es la complicación más frecuente de la otitis media aguda. En la época pre antibiótica la otitis media aguda se asociaba con mastoiditis aguda en casi el 50% de los pacientes. La introducción de los antibióticos redujo considerablemente la incidencia de la MA, transformándola más en una enfermedad médica que quirúrgica.

En los últimos años muchos se han descrito un incremento en su incidencia. La razón principal, para algunos autores, es un incremento en la resistencia bacteriana (*Streptococcus pneumoniae*) a la penicilina y otros antibióticos. Otras causas menos descritas son el manejo conservador de la otitis media aguda no complicada, y la exposición de los niños pequeños en las guarderías, con una mayor incidencia de infecciones del tracto respiratorio superior y otitis media aguda.¹

Streptococcus pneumoniae (neumococo) es la principal causa de enfermedad grave a nivel mundial, es la causa más frecuente de bacteriemia, neumonía, meningitis, sinusitis y otitis media aguda. El desarrollo de la vacuna contra el neumococo, la primera vacuna derivada de un polisacárido capsular, ha tenido un impacto en la evolución de esta enfermedad. El desarrollo y la creciente prevalencia de múltiples cepas resistentes a los antibióticos ha hecho una vez más la prevención de la enfermedad neumocócica una prioridad.²

Caso clínico

Trillizos, masculinos de 2 años y 3 meses, hijos de madre de 35 años, G₂ P₀C₃A₁, con embarazo de 28 semanas, nacen vía cesárea. Hijo #1 ingresa con historia de aproximadamente 15 días de evolución caracterizado por otalgia, otorrea asociado a fiebre no cuantificada, manejado inicialmente con ceftriaxona intramuscular. Sin mejoría del cuadro, por lo que es referido al cuarto de urgencias del Hospital del Niño, a su llegada con evidencia de abundante otorrea por conducto auditivo izquierdo, con protrusión del pabellón auricular de dicho lado y aumento de volumen, eritema y dolor a nivel retro auricular por lo que se hospitaliza y se inicia tratamiento antimicrobiana con ceftriaxona intravenoso.

En sus primeros días intrahospitalarios presentó parálisis facial izquierda. Evaluado por el servicio de otorrinolaringología, se realiza Tomografía axial computarizada (TAC) de mastoides el cuál reporta:

otomastoiditis izquierda sin compromiso intracraneano. La madre refiere que en casa los dos hermanos del paciente presentan cuadro similar, por lo que fueron citados a la consulta externa de otorrinolaringología.

Se evaluó al hijo #2 con cuadro de otitis media bilateral sin otorrea, y se decide manejo ambulatorio con amoxicilina / ácido clavulánico.

Hijo #3 presentó a la evaluación, oído derecho con otitis media y oído izquierdo con otorrea que dificultaba la visualización de la membrana timpánica; se tomó cultivo de la secreción y se ingresó a sala para manejo con ceftriaxona intravenosa.

Al hijo #1 se le realizó mastoidectomía sin complicaciones, con evidencia de tejido de granulación y pequeña fístula hacia duramadre.

Se le realizó CAT de mastoides al hijo #3, el cuál informo datos de otomastoiditis aguda bilateral, al hijo #2 se realizó de forma ambulatoria CAT de mastoides, a pesar de no cursar otorrea, el mismo reportó otomastoiditis bilateral, fue hospitalizado en sala para iniciar tratamiento con antibioticoterapia intravenosa. Figuras 1, 2 y 3.

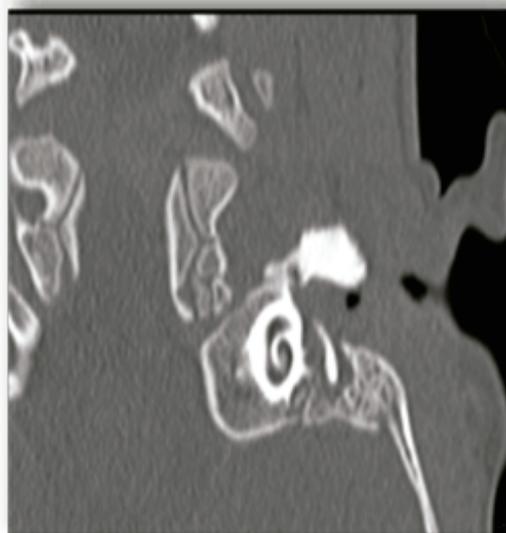


Fig 1. Corte coronal, líquido en caja timpánica y celdillas mastoideas.



Fig.2 Corte axial, mastoides izquierda, destrucción de tabique de celdillas mastoideas.

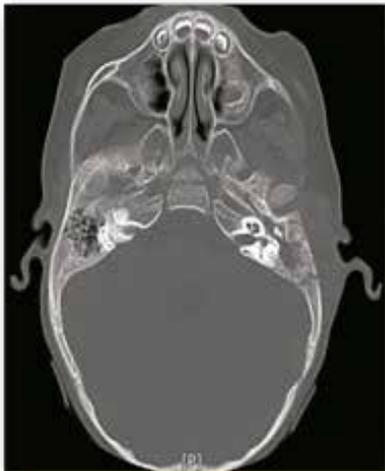


Fig.3 Corte coronal, sin masas ni líquido en caja timpánica.

Se recibe resultado de cultivo de la secreción ótica, con aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* (Serotipo 19F), resistente a penicilina, ceftriaxona, clindamicina, eritromicina, tetraciclina y trimetropim/sulfametoxazol, sensible a vancomicina y quinolonas. Por lo que se omite ceftriaxona y se inicia manejo con vancomicina intravenosa. Los tres pacientes son manejados con vancomicina, durante 10 días con buena evolución clínica y de laboratorio por lo que se da egreso con manejo ambulatorio con levofloxacina VO por 20 días.

Los pacientes fueron evaluados y estudiados por inmunología, descartándose algún tipo de inmunodeficiencia primaria.

Discusión

La complicación más frecuente de la otitis media aguda (OMA) es la mastoiditis (MA), sin embargo, con la introducción de la terapia antibiótica se logra una reducción de importante en la incidencia de MA. La incidencia anual descrita oscila entre 1,2 y 4,2 por 100.000 en los menores de 14 años. En los últimos años muchos estudios han mostrado un incremento en su incidencia.

En el primer estadio de la MA hay una hiperemia de la mucosa del oído medio. En el segundo estadio, se forma un exudado en el oído medio, la mastoides se llena con un exudado inflamatorio y se produce una periostitis sin destrucción ósea. Aparece el eritema, edema y tumefacción retro auricular. En el tercer estadio, el exudado del oído medio se vuelve purulento y la membrana timpánica puede perforarse. Posteriormente, la mucosa inflamada bloquea el aditus ad antrum y se acumula el pus. Cuando el proceso inflamatorio progresa las citoquinas activan los osteoclastos, causando descalcificación y reabsorción ósea creando la mastoiditis coalescente.^{1,3}

Las complicaciones pueden desarrollarse en cualquier estadio, en los primeros estadios por tromboflebitis de las vénulas que drenan el oído medio, en el estadio de coalescencia por erosión de la tabla interna o externa de la mastoides. Recientes publicaciones han documentado un incremento de la incidencia de la MA en niños menores de 2 años, y algunos sugieren que hoy esta enfermedad afecta fundamentalmente a niños de esta edad, posiblemente por el hecho de la asistencia precoz de los niños a las guarderías, donde están expuestos al riesgo de desarrollar OMA recurrente.⁴

No se ha demostrado que la ausencia o inadecuado tratamiento antibiótico de la OMA, o el retardo en el mismo se asocien con incrementos significativos en la incidencia de mastoiditis o sus complicaciones. Estudios previos a la introducción en el año 2002 de la vacuna antineumocócica 7-valente (PCV7) describen una prevalencia del neumococo serotipo 19F en los casos de MA, sin embargo, luego de la introducción de la PCV7 se observó un incremento en la prevalencia de otros serotipos (19A) no incluidos en la PCV7.⁵

La información obtenida de los cultivos realizados es de vital importancia para la decisión del tratamiento antibiótico en situaciones de incremento de la incidencia de gérmenes resistentes. La miringotomía con aspiración y subsiguiente cultivo aporta beneficios diagnósticos y terapéuticos, por lo que diversos autores la aconsejan en todos los pacientes con complicaciones supurativas de la OMA, fundamentalmente en los niños menores de 2 años. El diagnóstico es fundamentalmente clínico, debe sospecharse en base a la anamnesis y la exploración clínica. Las radiografías simples no han demostrado ser de ayuda en el diagnóstico. Existe controversia respecto a la realización rutinaria de TAC y algunos autores defienden su utilización en todos los casos.

En contraste, existen opiniones que consideran que la mayoría de los pacientes pueden manejarse de manera segura sin la realización de TAC, reservándose para los casos de diagnóstico incierto, posibles complicaciones, sospecha de colesteatoma, mala evolución con el tratamiento médico y como preparación para la realización de mastoidectomía. En la era pre antibiótica, la MA era tratada con mastoidectomía cortical. Actualmente, los autores que defienden este tratamiento alegan que el drenaje inmediato del absceso mastoideo reduciría teóricamente el uso de antibióticos y la estancia hospitalaria y podría prevenir la extensión intracraneal de la infección. Debido al incremento de la incidencia de la MA, la miringotomía se considera como una opción en el tratamiento. La miringotomía precoz durante la hospitalización tendrá como beneficio no solo la obtención precoz de un cultivo, sino además el drenaje y ventilación del oído medio y las celdas mastoideas desde el antro. El manejo terapéutico con antibióticos solos o asociados con miringotomía y tubos de ventilación es efectivo en las formas menos severas. La mastoidectomía está indicada en caso de absceso mastoideo exteriorizado, complicaciones intracraneales, colesteatoma y otorrea purulenta y/o tejido de granulación durante más de dos semanas.^{1,5}

Las complicaciones asociadas a la infección neumocócica son más comunes en los niños y principalmente los pacientes con inmunodeficiencias y, anemia falciforme en los que existe un mayor riesgo de adquirir enfermedades neumocócicas invasivas. Antes de la inmunización infantil universal con la vacuna antineumocócica conjugada (PCV) en los Estados Unidos, *S. pneumoniae* causaba aproximadamente 17.000 casos de enfermedad invasora por año, entre los niños menores de cinco años de edad, incluyendo 700 casos de meningitis y 200 muertes.³

Desarrollo de la vacuna contra el neumococo

La primera vacuna fue derivada de un polisacárido capsular. Los antígenos polisacáridos fueron utilizados para inducir anticuerpos específicos del tipo que mejoraron la opsonización y fagocitosis de los neumococos por las células fagocíticas. La vacuna tetravalente se utilizó por primera vez en 1945. Sin embargo, no fue ampliamente distribuido, ya que su implementación coincidió con el descubrimiento de la penicilina. Los programas de vacunación fueron abandonadas en gran parte debido a la enfermedad neumocócica fue fácilmente controlada por los antibióticos. El desarrollo y la creciente prevalencia de cepas multiresistentes a los antibióticos, ha hecho una vez más la prevención de la enfermedad neumocócica una prioridad. No es posible incluir todos los serotipos en una vacuna de polisacárido. Las vacunas representan a los subgrupos de los serotipos más prevalentes que causan enfermedad. Una vacuna polisacárida 14-valente (PPSV14) fue desarrollado en la década de 1970. La vacuna polisacárida 23-valente actual (PPSV23) fue desarrollado en 1983. Las vacunas de polisacáridos en general proporcionan pobre inmunidad en niños menores de dos años, el grupo de edad con mayor incidencia de la enfermedad invasiva. El desarrollo de vacunas conjugadas de polisacárido-proteína era necesario para mejorar la prevención de la enfermedad neumocócica en este grupo etario.⁶

Hace más de 10 años, la única posibilidad para la prevención de las infecciones por *S. pneumoniae* era la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (PPV23), la cual tenía la gran limitante de que, en niños menores 2 años de edad, no es inmunogénica. Las diferencias antigénicas en los polisacáridos de la cápsula hacen posible la identificación de más de 90 serotipos del *S. pneumoniae*, de los cuales aproximadamente 20 se asocian a más de un 70% de los episodios de enfermedades neumocócicas invasoras (ENI) alrededor del mundo, en todos los grupos de edades, y aproximadamente la mitad de ese porcentaje se relaciona con infecciones pediátricas. La variabilidad de la cápsula es el principal factor de virulencia del microorganismo; esta le confiere a algunos subtipos la característica de evadir la respuesta inmune basada en anticuerpos generados por infecciones o inmunizaciones previas. Otro factor de virulencia de importancia es la capacidad del neumococo de adherirse a las estructuras mucosas, permitiéndole la colonización, rápida replicación y posterior causa de infección.

En febrero de 2000, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de Norte América (FDA) aprobó la vacuna neumocócica heptavalente conjugada (PCV7), con el transportador CRM197 para su uso en niños y lactantes, aportando un instrumento clave para los programas de prevención de la enfermedad neumocócica pediátrica. Esta vacuna heptavalente contiene los serotipos que con más frecuencia causaban infección invasora por *S. pneumoniae* en esa época en los Estados Unidos (4, 9V, 14, 19F, 23F, 18C y 6B), y luego de casi una década de su aplicación universal en ese país, la incidencia de infecciones invasoras y mucosas por este germen ha disminuido considerablemente.⁵

Sin embargo, mientras que la vacuna PCV7 redujo la enfermedad neumocócica causada por los 7 tipos más comunes que causan infección en los niños, hay otros tipos de neumococos que pueden causar igualmente infecciones graves en los niños. Los estudios sugirieron un incremento en las enfermedades en niños menores de 5 años, debido a estos serotipos que no estaban incluidos en la vacuna, especialmente los serotipos 3, 7F y 19A, algunos de los cuales son resistentes a los antibióticos. La adición de serotipo 19A es particularmente convincente, ya que parece ser la causa más frecuente de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI). En febrero del 2010, el FDA dio licencia a la vacuna antineumocócica conjugada 13 valente (PCV13). El mismo día, el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización recomendó que esta vacuna reemplazara la PCV7 en el calendario de niños cuando estuviera disponible. PCV13, protege a los niños contra las mismas 7 cepas que estaban en el PCV7 y también tiene el potencial de reducir adicionalmente la cantidad de enfermedades neumocócicas invasivas en los Estados Unidos causadas por 6 cepas adicionales, incluyendo 3, 7F y 19A.⁵

La PCV7 es una solución estéril que contiene siete polisacáridos capsulares purificados del *S. pneumoniae*, cada uno acoplado directamente a la proteína transportadora CRM197 mediante aminación reducida. La proteína CRM197 es una variante no tóxica de la toxina diftérica aislada de cultivos de *Corynebacterium diphtheriae*, obtenidos en medios enriquecidos con aminoácidos y extracto de levadura. A pesar de que haber menos enfermedad, otras cepas o serotipos de la bacteria neumococo se volvieron más comunes, particularmente un serotipo, 19A.

Una nueva vacuna conjugada, la Prevenar 13 (PCV13), incluye los 7 serotipos originales en PCV7 más 6 serotipos adicionales, 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A. Es segura y efectiva y protege contra la mayoría de las cepas de neumococo que actualmente son responsables de las infecciones severas de los niños. En forma paulatina se reemplazó a la PCV7 (Prevenar 7) en los distintos países acorde a las políticas respectivas de inmunización.²

Los niños que recibieron una o más dosis de PCV7 debieron completar su serie de inmunización con PCV13. Además, los niños de 12 a 59 meses de edad que recibieron todas sus dosis de PCV7, deben recibir una dosis de PCV13. Para los niños que tienen una condición médica subyacente (por ejemplo, enfermedades del corazón, enfermedad pulmonar, cáncer) se recomiendan una dosis de PCV13 hasta los 71 meses de edad. La vacuna 13-valente del laboratorio Pfizer es formulación con aprobada por la FDA y la EMEA. Se considera como una variante extendida de la PCV7, pues conjuga a la proteína transportadora CRM197 todos los serotipos contenidos en la PCV7 y 6 serotipos adicionales: 1, 5, 7F, 3, 6A y 19A.⁵

Los polisacáridos presentes en la cápside neumocócica son antígenos de tipo T independientes. Poco después del nacimiento se desarrolla la capacidad de formar anticuerpos ante la exposición de antígenos T dependientes, mientras que la respuesta ante los antígenos T independientes se evidencia luego de los primeros dos años de vida, por lo que las vacunas polisacáridas fallan en brindar una protección satisfactoria en lactantes y niños pequeños. La conjugación de polisacáridos a proteínas transportadoras cambia la respuesta antipolisacárida de T independiente a T dependiente, y mejora la respuesta inmunológica que aumenta la tasa de opsonización, fagocitosis y eliminación del neumococo, desencadenando una respuesta primaria y anamnésica importante.

Además de obtener una respuesta inmune dependiente de células T, las vacunas conjugadas confieren al sujeto inmunidad de la mucosa con niveles de IgA detectables en la saliva de los niños y lactantes, e inmunidad sistémica con niveles cuantificables de IgG en suero. La mayor parte de los estudios de eficacia y efectividad de las vacunas neumocócicas define la enfermedad neumocócica invasiva como el aislamiento de neumococo de un fluido corporal normalmente estéril, por lo general la sangre o líquido cefalorraquídeo.

En el análisis combinado de seis ensayos controlados aleatorios (incluidos más de 113.000 niños) llevados a cabo en África, Finlandia, Filipinas y los Estados Unidos, la eficacia de las vacunas conjugadas anti-neumocócicas para la prevención de la ENI causada por un serotipo contenida en la vacuna fue del 80% (IC 95% 58-90 por ciento). La eficacia combinada para la prevención de IPD causada por todos los serotipos fue del 58% (IC 95% 29-75 por ciento).

La vigilancia después de la introducción de la PCV7 en el calendario de vacunación infantil estándar demostró que la vacuna era eficaz en la prevención de la ENI y proporcionar inmunidad de grupo (es decir, la protección de las personas que no fueron vacunadas por la disminución de la incidencia de la enfermedad).

Un panel de expertos de la Organización Mundial de la Salud basados en los datos obtenidos en varios estudios realizados en Estados Unidos y Sudáfrica, determinó que la concentración mínima de anticuerpos para todos los serotipos analizados debería ser mayor a 0.35 µg/mL para producir una inmunogenicidad efectiva.

PCV7. En varios estudios aleatorizados con la vacuna PCV7 se reporta que alrededor de un 82% a un 100% de los participantes alcanzaron títulos séricos por encima de los límites establecidos como mínimos para alcanzar protección. En niños con edades entre los 2 y los 15 meses la PCV7 no produce interacción con vacunas que contienen componentes de difteria, tétano, pertusis, polio, *H. influenzae*, hepatitis B, varicela, rubéola, paperas y sarampión, ya que estos mostraron niveles adecuados de protección al administrarse concomitantemente.²⁸⁻³³ Además, se ha observado que los serotipos 6B, 23F y 9V son menos inmunogénicos luego de haber completado el esquema de 3 dosis, no obstante, los anticuerpos para los serotipos 6B y 23F parecen elevarse luego de la administración de una dosis de refuerzo. Los datos de inmunogenicidad de la PCV7 sugieren que esa vacuna produce una memoria inmunológica en el largo plazo y protección similar a otras vacunas conjugadas.

PCV13. Diversos estudios donde se compara la PCV13 con la PCV7 en términos de inmunogenicidad, sugieren que la administración de tres dosis de la vacuna 13-valente a los 2, 3 y 4 meses de edad, inducen respuestas inmunológicas

significativas contra todos los serotipos contenidos en la formulación (concentraciones de anticuerpos >0.35 µg/mL), incluyendo contra los 7 serotipos similares en ambas vacunas y contra los 6 serotipos adicionales. A pesar de que ambas formulaciones producen anticuerpos por ELISA contra el serotipo 19A, cuando se analizó la OPA, los anticuerpos producidos por PCV7 eran no funcionales, a diferencia de los producidos por PCV13, los cuales demostraron ser altamente efectivos contra el serotipo 19A. La administración concomitante de las vacunas de inmunización infantil rutinaria con PCV7 o PCV13 no demostraron diferencias importantes en los niveles de antígenos producidos, y la seguridad observada con PCV13 fue similar a lo reportado con PCV7.

Los datos provenientes de estudios de eficacia fase III con las vacunas PCV7, y PCV13, han demostrado cómo las dos formulaciones son seguras, y los datos de efectividad luego de millones de dosis y 9 años de uso de la vacuna PCV7, confirmaron estos datos, al menos con esa formulación heptavalente. La PCV13 Desde el punto de vista de su seguridad se presenta como una vacuna con un perfil similar al de la vacuna PCV7, siendo las reacciones adversas más frecuentes las relacionadas al sitio de inyección.

Una revisión sistemática de la base de datos Cochrane realizada en 2009, analizó el efecto de PCV7 en la prevención de la OMA en niños hasta los 12 años de edad, donde se incluyeron datos de siete estudios aleatorizados. Los autores concluyen que basados en la evidencia anteriormente descrita, la administración de las vacunas neumocócica conjugadas, en especial la PCV7, provee efectos beneficiosos marginales, sin embargo, una discreta reducción del 6% o del 7% puede representar una cifra importante desde la perspectiva de la salud pública.

Una comparación realizada entre el periodo pre-vacunación y post-vacunación en los Estados Unidos, luego de la introducción de la PCV7, evidenció una disminución en las consultas por OMA, de hasta un 20% en niños menores de 2 años. Los autores indican que es un porcentaje considerablemente mayor al obtenido en los estudios clínicos y lo atribuyen a una mayor efectividad del producto.

Referencias

1. Navazo-Eguía AI, Conejo-Moreno D, De-La-Mata-Franco G, Clemente-García A. Mastoiditis aguda en la época de la vacuna antineumocócica. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2011;62(1):45-50.
2. Advisory Committee on Immunization Practices. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2000; 49(RR-9):1-35.
3. Ghaffar F, Barton T, Lozano J et al. Effect of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in the first 2 years of life. *Clin Infect Dis* 2004; 39(7):930-8.
4. Chan-Acón W, Abdelnour A, Soley-Gutiérrez C, Arguedas-Mohs A. Avances en el desarrollo de las vacunas neumocócica conjugadas, (Update on Pneumococcal Conjugate Vaccines). *Acta méd costarr* 2010;52(3):137-147.
5. Nuorti JP, Whitney CG, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010; 59(RR-11):1-18.
6. OMS. Vacunas antineumocócicas. Documento de posición de la OMS-2012. *Boletín epidemiológico semanal.* 2012; 87(14): 129-144.