



Universidad Abierta Interamericana

Sede Regional Rosario

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Carrera de Medicina

TRABAJO FINAL

“Estudio retrospectivo del impacto inicial de la vacuna antineumocócica sobre la presentación de enfermedades respiratorias durante los meses octubre-abril 2012 y su comparación con su año anterior inmediato”

Tutor: Dr. Guillermo Weisburd

Co-tutor: Dr Jorge Brigiller

Alumno: Pablo Naville

Fecha de defensa : Marzo de 2013

INDICE:

Resumen	2
Introducción	3
Marco teórico	4
Problema	12
Objetivo	12
Materiales y métodos	13
Resultados	14
Discusión	27
Conclusión	32
Bibliografía	33

Resumen:

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo con el objetivo de estudiar el impacto inicial de la campaña de vacunación antineumocócica en enero del 2012 y la prevalencia de enfermedades respiratorias en pacientes pediátricos

Se estudiaron los 4 primeros meses de la campaña de vacunación y se comparó este período con el mismo período del 2011. Con el fin de evaluar de mejor manera a los pacientes se tomaron los tres meses anteriores a cada período como testigo (Octubre a Diciembre 2010 y 2011).

Los pacientes estudiados son aquellos que concurren a la consulta pediátrica en el Centro de Salud Esperanza, de la ciudad de Rosario durante el período de tiempo mencionado

En este estudio fueron individualizadas las consultas relacionadas con patologías respiratorias y otitis media. Se estudió para cada patología la cantidad de consultas realizadas en todos períodos y su grupo etario.

Los resultados indicaron una disminución de hasta un 16% en la cantidad de consultas por patologías respiratorias en el grupo etario objetivo de la vacunación y un 3% para el total de los pacientes pediátricos. Se identificó a la Bronquitis Obstructiva Crónica como la principal patología respiratoria.

Se concluye que la patología respiratoria de base infecciosa es la causa de consulta más frecuente en esta población. La vacunación provocó una disminución en la presentación de estas patologías. Se recomienda estudiar a esta población luego de un año de iniciada la inmunización con el fin de determinar el cambio en la población

Palabras claves: Antineumocócica, Prevnar 13^r, Streptococcus pneumoniae.

INTRODUCCION

El *Streptococcus pneumoniae* es parte de la flora normal de las vías respiratorias, pero es uno de los patógenos más importantes como agente causante de infecciones serias en pediatría, ya sea en oído medio, senos paranasales, pulmones, torrente sanguíneo, meningitis y raramente artritis sépticas.¹

Las patologías respiratorias se presentan a lo largo de todas las estaciones del año, aunque esta prevalencia suele aumentar de forma muy marcada en las épocas invernales.

Las mismas son la tercera causa de mortalidad en menores de un año y en niños menores de 5 años con alrededor de 1000 óbitos anuales en la República Argentina³

Según el Resumen de la situación de enfermedades respiratorias 2011 Semana Epidemiológica 39 (del 25 de septiembre al 1 de octubre) del Ministerio de Salud de la República Argentina, la tasa del evento “Neumonía” presentó una tasa acumulada menor al año 2010 en el total país para el mismo período. A nivel regional, las regiones Cuyo, NOA y Sur presentan mayor tasa que en el 2010. En relación a la tasa nacional, sólo la región centro presenta una tasa menor a la tasa nacional²

Según la Sociedad Argentina de Pediatría la vacuna antineumocócica contra 23 cepas que fue aprobada por la FDA en 1983 debe administrarse a pacientes mayores de dos años que cumplan los criterios de riesgos; entre los cuales se incluyen: niños mayores de 2 años con riesgo de infección invasiva, asplenia funcional o quirúrgica, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica, anemia de células falciformes, fistulas de LCR, situaciones de inmunosupresión, linfomas,

terapia inmunosupresora, trasplante de órgano, infección por HIV, otras inmunodeficiencias¹

El 30 de diciembre de 2011 la FDA (US Food and Drugs Administración) aprobó la vacuna Prevnar 13 de Wyeth Pharmaceuticals Inc para su comercialización.⁴ La ANMAT (Agencia Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología) aprobó esta vacuna el 11 de mayo de 2011 en su disposición 3372⁵. Las cepas que la integran son sólo 13 pero permitiendo una mejor respuesta inmunológica del paciente pediátrico, por lo tanto esta vacuna a diferencia de su antecesora permite la vacunación de niños menores de 2 años brindándoles una correcta inmunización.

Desde el 3 enero de 2012 la provincia de Santa Fe, al igual que el resto de la República Argentina, incorporó a su plan de vacunación la vacuna antineumocócica; la misma se aplica en una sola dosis a todos los niños nacidos en 2011 y 2012 y dos dosis a niños mayores.

En la búsqueda bibliográfica realizada sólo se halló la mención de un estudio de pruebas pre-licencia en los Estados Unidos y Finlandia donde se menciona la disminución de la presentación de Otitis Media aguda hasta en un 8,9% y en su seguimiento se determinó hasta un 50% de reducción en la presentación de otitis media recurrente⁶

MARCO TEÓRICO

Las enfermedades causadas por el *Streptococcus pneumoniae* representan uno de los principales problemas en la salud pública tanto en los países industrializados como aquellos menos desarrollados. Es responsable de elevada morbilidad y letalidad ya que es uno de los principales agentes causales de una gran variedad de cuadros clínicos.

S. pneumoniae es sensible a la optoquina y en presencia de bilis o sales biliares se produce una destrucción o lisis bacteriana; estas características fenotípicas son la base para la identificación de especie. La susceptibilidad a optoquina se debe determinar sembrando un inóculo denso en placa de agar sangre y colocando en la superficie un disco impregnado con 5 mg de optoquina; si después de 18 horas

de incubación de la cepa a 37° C se observa un halo de inhibición del crecimiento (dependiendo del disco comercial) \geq a 14 mm si es BBL o \geq 16 mm si es Oxoid, y además se solubiliza en presencia de sales biliares a una concentración de 10%, esta cepa se define como *S. pneumoniae*.

Cápsula. Entre las estructuras interesantes de esta bacteria hay que mencionar una cápsula externa a la pared celular, de naturaleza polisacárida compleja. Es la piedra angular de la patogénesis de las infecciones neumocócica. La composición antigénica de la cápsula es variable en diferentes cepas y permite agrupar a los *S. pneumoniae* en más de 90 diferentes serotipos capsulares y aproximadamente 45 serogrupos. Se definen como pertenecientes a un mismo serogrupo, los serotipos que presentan inmunogenicidad cruzada, por ej. 6A y 6B. La identificación de cada serotipo se realiza mediante una reacción antígeno-anticuerpo utilizando antisueros específicos, lo que da como resultado una hinchazón de la cápsula, fenómeno conocido como "*quellung*", término que en alemán significa hinchazón. También se utilizan hoy en día otras técnicas para la serotipificación, como aglutinación con látex o amplificación génica mediante RPC. Todas estas técnicas de tipificación están disponibles sólo en laboratorios de referencia.

La complejidad antigénica capsular de *S. pneumoniae* explica en parte la elevada incidencia y severidad de las infecciones por este agente. La inmunidad es serotipo específica, lo que significa que teóricamente un sujeto puede tener cerca de 90 infecciones neumocócica durante su vida. Esto podría ser verdad si la virulencia de cada serotipo fuera similar y la inmunidad fuera de larga duración y homogénea para todos los serotipos, pero en la realidad la calidad y duración de la inmunidad depende del serotipo, de la edad del paciente y de otros parámetros aún no bien definidos.

Si bien se han descrito 90 serotipos diferentes de *S. pneumoniae*, la experiencia clínica mundial acumulada muestra que son pocos los serotipos con mayor impacto clínico y es así como 12 serotipos: 1 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 14 - 18 - 19 y 23, son responsables del 80% o más de las infecciones neumocócica invasoras. La distribución geográfica y por grupo etario de estos serotipos también tiene

variaciones; se ha observado que los serotipos 1 y 5 son más frecuentes en regiones del mundo de menor desarrollo socioeconómico.

La regulación genética de esta cápsula es también compleja y es así que algunas cepas pueden experimentar una transformación o cambio de serotipo. Este fenómeno publicado por Coffey en 1991, no había sido detectado previamente y, si bien su frecuencia es baja, se presenta en cepas con resistencia a los antimicrobianos y asociadas a colonización e infecciones en niños. Estos cambios de serotipo en una cepa ocurren por mecanismo de recombinación genética en que se modifica y se reemplaza el locus (parte del genoma) que codifica para la expresión de la cápsula. Uno de estos ejemplos es el serotipo 19F que surgió como variante de un clon serotipo 23F multiresistente detectado en España y el cual se ha diseminado a diferentes países. El análisis molecular de estas cepas mediante diferentes técnicas de tipificación muestra una total identidad genética entre ellas, diferenciándose sólo en el serotipo capsular. Como estas variantes han surgido en las cepas resistentes a antimicrobianos, ya sea a penicilina o multiresistentes, se podría plantear hipotéticamente que mutaciones o reordenamientos genéticos que llevan a resistencia antimicrobiana se asocian a otras recombinaciones genéticas resultando en cepas mejor adaptadas para persistir en el tiempo. Esto nos lleva a otra reflexión, como estas variantes son cepas resistentes a los antibióticos, la presión y selección de los antimicrobianos puede influir en forma importante en un aumento potencial de su prevalencia y facilitar la diseminación de estas variantes. Esto obliga a la vigilancia de este fenómeno y al uso racional de antimicrobianos.

La capacidad de recombinación genética que posee *S. pneumoniae* se había puesto en evidencia desde hace mucho tiempo. Ya en 1944 los investigadores Avery, MacLeod y McCarty observaron un fenómeno muy peculiar en *S. pneumoniae*: cepas acapsuladas, no virulentas, también denominadas R pueden transformarse en cepas capsuladas o S, virulentas, en contacto con cepas S en un modelo *in vitro* o también *in vivo* inoculándolas en ratón; esto ocurre por incorporación activa de material genético desde el ambiente al genoma bacteriano

y también por mutaciones retrógradas espontáneas. Esta transformación genética está presente en muy pocos microorganismos.

Streptococcus pneumoniae es una bacteria Gram positiva que causa infecciones menores (canaliculares) como otitis media aguda (OMA) y sinusitis, o invasoras: neumonía, meningitis, septicemia, fiebre sin foco, más raramente artritis, peritonitis y celulitis. La mayoría de las publicaciones coinciden en que 30 a 40% de las OMA, 40% de las sinusitis agudas y 50% de las neumonías bacterianas adquiridas en la comunidad, son causadas por *S. pneumoniae*.⁹

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 1,2 millones de niños menores de 5 años mueren anualmente como consecuencia de una enfermedad neumocócica. En Estados Unidos se calcula que, cada año, este germen ocasiona más de 3.000 casos de meningitis, 50.000 casos de bacteriemias y 500.000 casos de neumonías. En el año 2000, el Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) de Estados Unidos encontró una incidencia de enfermedad invasora de 147,8/100.000 habitantes en niños menores de un año, de 161 casos/100.000 habitantes entre los 12 y 23 meses y de 30/100.000 habitantes entre los 2 y 4 años. En edades superiores a 65 años vuelve a incrementarse la incidencia con 58,1 casos/100.000 habitantes.

El microorganismo coloniza en la nasofaringe atraviesa la barrera mucosa e invade el torrente sanguíneo. Produce enfermedades denominadas invasoras como meningitis, sepsis, bacteriemia, neumonía bacterémica, artritis, osteomielitis, celulitis, endocarditis, pericarditis o peritonitis. Si el neumococo desde la nasofaringe no pasa a la sangre y sólo invade las mucosas adyacentes produce enfermedades no invasoras como otitis media, sinusitis, mastoiditis o neumonía no bacterémica.

La transmisión del germen está facilitada por el elevado porcentaje de portadores nasofaríngeos. La prevalencia de portadores de neumococo en la población infantil varía entre el 25 y el 55 %. A los 10 meses de vida se estima que es del 10 %, al final del primer año del 39 % y del segundo año del 60 %. El porcentaje se

estabiliza a lo largo del tercer año para decrecer lentamente hasta los 15 años de vida. Los adultos con niños pequeños en el hogar son con mayor frecuencia portadores de neumococo.¹⁰

Con el paso del tiempo el impacto de las infecciones por *S. pneumoniae* se ha acentuado. En las últimas dos décadas se ha producido un cambio en la epidemiología de las infecciones por este agente, con un aumento real de la incidencia, especialmente de infecciones sistémicas como meningitis, en países menos privilegiados. Otro cambio importante ha sido la emergencia, con fuerza creciente, de cepas resistentes a penicilina, antibiótico que constituía el tratamiento de elección.¹¹

En 2007, OMS recomendó que todos los países incorporaran las vacunas conjugadas antineumocócica en sus programas de inmunización para infantes. El 24 de febrero de 2010, una nueva vacuna conjugada antineumocócica polisacárido-proteica (PCV13 (Pevnar 13) Wyeth Pharmaceuticals, Inc. marketed by Pfizer, Inc) fue aprobada por la FDA para la prevención de IPD (infección por *Streptococcus pneumoniae*) entre infantes y niños jóvenes con 13 serotipos de la vacuna. PCV13 está formulada y manufacturada usando el mismo proceso que la PCV7 y fue licenciada por la FDA en base a los estudios que demostraron seguridad y comparando que la PCV7 provoca anticuerpos protectores contra IPD. PCV13 fue aprobada para el uso entre niños de 6 semanas a 71 meses de edad y reemplazó la PCV7 que era producida por el mismo laboratorio. PCV13 contiene los 7 serotipos que incluye la PCV7 (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18 C, 19 F, y 23 F) y seis serotipos adicionales (1,3, 5, 6A, 7F y 19A). La PCV 13 también fue aprobada para la prevención de otitis media causada por 7 serotipos también cubiertos por PCV 7, no hay datos de eficacia sobre la prevención de otitis media con los seis serotipos adicionales

Composición de la vacuna

PCV 13 Pevnar, contiene polisacáridos de los antígenos capsulares de *S. neumonía* serotipos 1, 3, 4, 5, 6, 6B, 7 F, 9V, 14, 18C 19 A, 19F y 23 F, conjugado

individualmente a un material de reacción cruzada con la proteína de transporte diftérica no tóxica (CRM197). Un dosis de 0,5 ml de PCB13 contiene aproximadamente 2.2 ug de polisacáridos de cada uno de los 12 serotipos y aproximadamente 4,4, ug de polisacáridos del serotipo 6B, la concentración total de CRM197 es aproximadamente de 34 ug. La vacuna contiene 0.02 % de polisorbato 80 (P80), 0,125 mg de aluminio como fosfato de aluminio (AlPO₄) adyuvante, 5 ml de buffer succinato, y preservativo no timerosal. Excepto por el agregado de seis serotipos, P80, y el buffer succinato, la formulación de PCV 13 es la misma que la de PCV7

Evaluación de inmunogenicidad de PVC13

La inmunogenicidad de PCV13 ha sido evaluada aleatoriamente, con ensayo doble ciego (Estudio 004) en el cual 663 infantes sanos de USA recibieron al menos una dosis de PCV13 o PCV 7, de acuerdo al plan de inmunización de rutina (a las edades de 2, 4, 6 y 12 a 15 meses)

Para comparar las respuesta de los anticuerpos de PCV13 con los de PCV7, el criterio para inmunogenicidad no inferior después de 3 y 4 dosis de PCV13 (medición de la concentración de anticuerpos IgG pneumococcal por ensayo de unión enzimática inmunosorbente (ELISA) fueron definidos para los siete serotipos comunes entre PCV7 y PCV 13 y para los siete serotipos adicionales para PCV13. La respuesta de los anticuerpos funcionales fue evaluada por ensayos opsonofagocitosis en un estudio de población. La evaluación de estos parámetros inmunológicos indicó que PCV13 induce niveles de anticuerpos que son comparable con los inducidos por PCV 7 y mostraró que son protectores contra IPD. Los datos de inmunogenicidad de PCV13 no están aún disponibles para niños en grupos específicos con riesgos aumentados de enfermedad neumococcica

En un estudio abierto, no aleatorio y no controlado de la conducta de PCV13 en Polonia los niños de 7 a 11 meses de edad, 12 a 23 meses, y 24 a 71 meses que no habían recibido dosis de vacunas antineumocóccica conjugada previamente (PCV7 y/o PCV23), fueron vacunados con 1, 2 o 3 dosis de PCV13 de acuerdo al plan de inmunización según la edad

El análisis descriptivo sugiere que estos tres esquemas resultaron en una respuesta de anticuerpos para cada uno de los 13 serotipos que eran comparables con las IgG GMCs logradas después de una serie de tres dosis infantiles de PCV13 en un estudio de inmunogenicidad en USA, excepto para los serotipos 1, para los cuales IgG GMC fue más bajo entre niños de 24 a 71 meses (1.78 ug/ml comparado con 2.03 ug/ml) en un estudio de USA. Comparando la respuesta inmune después de 4 dosis de PCV13 y la respuesta inducida por el esquema recomendado de vacunación entre niño menores a 7 meses de edad, puede resultar en una concentración menor de anticuerpos para algunos serotipos. La relevancia clínica de esta baja de respuesta de los anticuerpos no ha sido determinada.

Las vacunaciones con PCV13 están contraindicadas en personas que se conocen alérgicas severas (ej. anafilaxias) a cualquiera de los componentes de PCV13 o PCV7 o a los toxoides diftéricos que contienen las vacunas. Antes de la administración de PCV13 deben tomarse todas las precauciones posibles para evitar reacción alérgicas o cualquier otro efecto adverso, incluyendo una revisión de la historia de vacunaciones del paciente para ver la posible sensibilidad a la vacuna o a vacunas similares y por reacción adversas relacionadas a vacunaciones anteriores, a fin de disminuir los riesgos y asegurar los beneficios de las vacunaciones con PCV13

Las recomendaciones incluyen:

- 1) vacunación de rutina en todos los niños entre los 2 y 59 meses
- 2) vacunación en niños de 60 a 71 meses con condiciones médicas adecuadas
- 3) vacunación de niños que recibieron una o más de una dosis de PCV7 previamente

En la evaluación de la eficacia de las diferentes vacunas conjugadas contra el neumococo es fundamental conocer la circulación de los serotipos circulantes en

Argentina. La siguiente tabla muestra la cobertura de serotipos de neumococo según edad.

Vacuna	Patología	<2 años %	2-5 años %	Total %
7- Valente	Neumonía	66,9	33,8	57,1
	Meningitis	50	47,9	49,5
	Total	59,5	36,8	52,2
10-Valente	Neumonía	83,3	86,3	84,4
	Meningitis	83,1	72,3	76,1
	Total	79,3	80,5	79,9
13-Valente	Neumonía	90,5	92,1	91,1
	Meningitis	81,9	79	81,9
	Total	90	87,3	86,1

Fuente: inei-anlis "Dr Carlos G. Malbran"- 2009

El plan nacional de vacunación incluye la inmunización a pacientes entre el mes de vida y los 5 años (60 meses) dicha campaña se inicio el 3 de enero del 2012.

Se presta inicialmente mayor interés en pacientes entre los 12 y 24 meses, para lograr mejor "efecto rebaño". Luego de la campaña de vacunación realizada en las dos primeras semanas de enero del 2012 se completa la vacunación a los demás pacientes objetivos según indica la siguiente tabla acorde a los lineamientos técnicos del manual del vacunador del Ministerio de la Nación.

1 a 6 meses (inclusive)	2 dosis + refuerzo* a los 12 meses
7 a 12 meses (inclusive)	2 dosis + un refuerzo* a los 12 meses
13 a 24 meses (durante el primer año)	1 dosis a los 12 meses + refuerzo* a los 15 meses
25 a 60 meses (5 años) durante el primer año	1 dosis y 1 refuerzo*

(*)En el refuerzo el paciente recibe la misma dosis que en las aplicaciones anteriores debiendo ser administrado a una distancia no menor de las 8 semanas de aplicada la primer dosis

PROBLEMA

¿La inmunización con vacuna anti neumococcica disminuyó la cantidad de consultas por enfermedades respiratorias en los 4 primeros meses desde su aplicación?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar la prevalencia de enfermedades respiratorias y el impacto inicial de la vacuna antineumocócica en niños de 0 a 17 años en el Centro Esperanza en la ciudad de Rosario entre el 1 de octubre de 2010 hasta el 29 de abril del 2011 inclusive y el período comprendido entre el 3 de octubre de 2011 hasta el 30 de abril del 2012 inclusive.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Estudiar cuál fue la enfermedad respiratoria prevalente
- Cuál fue la enfermedad prevalente en cada edad
- Qué patología concomitante tuvo mayor prevalencia en cada enfermedad
- Determinar si el impacto inicial de la vacunación repercute sólo en los pacientes objetivos o en la totalidad de la población pediátrica

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y comparativo, utilizando la base de datos de pacientes pediátricas de todas las edades con diagnóstico de enfermedad respiratoria causadas o no por *S. pneumoniae* agregando a este grupo otitis media dada su relación con esta bacteria. Se incluyeron todos los pacientes por debajo de los 17 años que fueron diagnosticados clínicamente en el consultorio pediátrico del Centro de Salud Esperanza de la ciudad de Rosario entre el 1 de octubre de 2010 hasta el 29 de abril del 2011 inclusive y el periodo comprendido entre el 3 de octubre de 2011 hasta el 30 de abril del 2012 inclusive.

Los datos fueron brindados por el Médico Pediatra del Centro Asistencial quién los transcribió en una grilla, de modo tal que la filiación del paciente y su derecho a la confidencialidad estén resguardados acorde con lo dispuesto por la ley N° 26.529. En la grilla se brinda la información necesaria y un número de referencia a la historia clínica del paciente que queda en poder del centro asistencial

Se analizaron las siguientes variables:

- Edad
- Sexo
- Diagnóstico
- Enfermedad concomitante
- Cantidad de consulta por paciente

La población se clasificó en dos grupos:

- General: Donde se encuentran todos los pacientes entre 1 mes y 17 años de edad
- Vacunados: Donde se encuentran pacientes entre 1 mes y 5 años de edad, los cuales recibieron la inmunización con la vacuna antineumocócica

Los pacientes que concurren al Centro de Salud son pacientes del mismo nivel socioeconómico, ninguno posee obra social o medicina prepaga, todos son rigurosamente controlados en peso y sus cartillas de vacunación deben estar completas para concurrir a la consulta. El Centro de Salud se encuentra ubicado en la zona noroeste de Rosario, está dispuesto para la atención de los habitantes del plan de viviendas sociales desarrollados por el Sistema Nacional de la Vivienda en el marco de la Ley Nacional N° 24.464 promulgada el 27/03/95 la cual da marco al Fondo Nacional de la Vivienda (FO.NA.VI), con un estimado de 600 consultas mensuales en los servicios de Tocoginecología, Clínica Médica, Pediatría, Psicología y Odontología. Su centro de derivaciones es el Hospital Escuela Eva Perón de la ciudad de Granadero Baigorria siendo éste el efector de salud de tercer nivel más cercano

Los datos obtenidos se volcaron en una base de datos de Microsoft Excel y se tabularon para su presentación. Para su análisis estadístico se confeccionaron Cuadros y Gráficos. Se utilizaron medidas de resumen: de tendencia central (media aritmética, mediana, modo) y de dispersión (desvío estándar) para variables cuantitativas discretas y continuas y porcentaje para variables cualitativas. Los periodos de tiempo fueron comparados utilizando Odd ratios y sus intervalos de confianza del 95% (IC), tanto en la comparación de poblaciones como en la comparación de las patologías prevalentes.

RESULTADOS

Durante los meses seleccionados para realizar el estudio se realizaron un total de 1771 consultas, de estas consultas 1157 fueron realizadas por pacientes menores

de 5 años representando un 65% del total La distribución de consultas acorde a la edad muestra cual fue la dispersión demográfica:

EDAD	N° Consulta	Porcentaje
<1	363	20,50
1	221	12,48
2	169	9,54
3	170	9,60
4	126	7,11
5	108	6,10
6	88	4,97
7	75	4,23
8	72	4,07
9	65	3,67
10	64	3,61
11	58	3,27
12	64	3,61
13	68	3,84
14	39	2,20
15	18	1,02
16	1	0,06
17	2	0,11
Total	1771	100

Tabla 1

Como se puede observar la cantidad de consultas en pacientes menores de un año fue mayor a cualquiera de las consultas realizadas por otras edades. A continuación veremos cómo fue la distribución de las 1157 consultas pediátricas

Meses	Cantidad	Porcentaje
1	58	5,03
2	35	3,04
3	34	2,95
4	36	3,13
5	34	2,95
6	25	2,17
7	32	2,78
8	25	2,17
9	33	2,86
10	12	1,04
11	23	2
12	147	12,15
13a 24	251	21,76
26a 60	414	35,95
Total	1157	100

Tabla 2

A continuación observaremos qué porcentaje de la población general representa la población objetivo:

EDAD (meses)	N° consultas	Porcentaje
1	20	3,97
2	10	1,98
3	20	3,97
4	20	3,97
5	14	2,78
6	8	1,59
7	12	2,38
8	21	4,17
9	14	2,78
10	7	1,39
11	12	2,38
12	66	13,1
13 a 24	111	22,04
30 a 60	169	33,53
Total	504	100

Tabla 3:

Luego de relevar los datos, se localizaron las patologías respiratorias que se presentaron a la consulta clínica, éstas fueron un total de 727 de las cuales 504 fueron en pacientes menores de 5 años:

- Bronquitis obstructiva crónica (BOR)
- Otitis media (OMA)
- Sinusitis
- Bronconeumonía
- Broncoespasmos
- Bronquiolitis
- Faringitis
- Neumonía
- Rinitis
- Rinofaringitis
- Infección vías aéreas superiores (VAS)
- Laringitis

Las patologías se presentaron de la siguiente manera en la población general:

Tabla 4

Patologia	N° consulta	Porcentaje
Bor	346	47,59
Broncoespasmo	11	1,51
Bronconeumonía	13	1,79
Bronquiolitis	10	1,38
Bronquitis	52	7,15
Faringitis	86	11,83
Neumonía	14	1,93
Oma	26	3,58
Rinitis	52	7,15
Rinofaringitis	17	2,34
Vas	84	11,55
Laringitis	14	1,93
Sinusitis	2	0,28
Total	727	100

En la población objetivo la distribución fue la siguiente:

Patología	N° consulta	Porcentaje
Bor	285	56,55
Broncoespasmo	5	0,99
Bronconeumonia	6	1,19
Bronquiolitis	10	1,98
Bronquitis	8	1,59
Faringitis	37	7,34
Neumonia	7	1,39
Oma	18	3,57
Rinitis	44	8,73
Rinofaringitis	14	2,78
Vas	59	11,71
Laringitis	11	2,18
Sinusitis	0	0,00
Total	504	100,00

Tabla 5

A continuación se muestran el promedio, media, moda y desvío estándar para las edades según cada patología. De esta manera se observó cómo se distribuye la población demográficamente y en especial a qué edad es más frecuente cada patología:

Patologías	Fórmula	General (años)	< 1 año (meses)
BOR	Promedio	3,6	6,62
	Media	3	7
	Moda	1	8
	Desvío	2,77	2,92
Broncoespasmo	Promedio	7,88	6,5
	Media	8	6,5
	Moda	<1	5
	Desvío	2,84	4,94
Bronconeumonía	Promedio	6,41	S/D*
	Media	7	S/D*
	Moda	1	S/D*
	Desvío	4,46	S/D*
Bronquiolitis	Promedio	S/D	2,8
	Media	S/D	3,5
	Moda	S/D	1
	Desvío	S/D	1,61
Bronquitis	Promedio	9,01	S/D*
	Media	10	S/D*
	Moda	10	S/D*
	Desvío	3,29	S/D*
Faringitis	Promedio	7	S/D*
	Media	7	S/D*
	Moda	1	S/D*
	Desvío	1,56	S/D*
Neumonía	Promedio	5,5	S/D*
	Media	6,5	S/D*
	Moda	1	S/D*
	Desvío	2,84	S/D*
OMA	Promedio	6,25	S/D*
	Media	4	S/D*
	Moda	3	S/D*
	Desvío	2,84	S/D*
Rinitis	Promedio	6,25	2,44
	Media	4	3,5
	Moda	3	1
	Desvío	2,84	1,474

Rinofaringitis	Promedio	5,33	7,4
	Media	3,5	7
	Moda	0,9	10
	Desvío	5,41	2,5
VAS	Promedio	4,67	5,46
	Media	4	5
	Moda	0,9	10
	Desvío	5,41	2,29
Laringitis	Promedio	5,5	6,5
	Media	4,5	6,5
	Moda	3	6
	Desvío	3,68	6,3
Sinusitis	Promedio	11	S/D*
	Media	S/D*	S/D*
	Moda	S/D*	S/D*
	Desvío	1,414	S/D*

Tabla 6. * Sin datos

La frecuencia de S/D en la tabla 6 se debe a la imposibilidad de cálculo, dado la ausencia de datos para esas patologías; por ejemplo sólo fue diagnosticado un paciente menor de un año con bronquitis

A continuación veremos los valores estadísticos calculados para las edades de cada patología dentro de la población vacunada tal como fue realizado para la población general. Dado la gran cantidad de pacientes menores de un año se realizó esta prueba midiendo la edad poblacional en meses:

Patología	Prueba	Edad (meses)
BOR	Promedio	22,06
	Media	16
	Moda	24
	Desvío	16,34
Broncoespasmo	Promedio	36,2
	Media	48
	Moda	60
	Desvío	27,66

Bronconeumonía	Promedio	20,83
	Media	17,5
	Moda	17
	Desvío	13,34
Bronquiolitis	Promedio	2,8
	Media	3,5
	Moda	1
	Desvío	1,6
Bronquitis	Promedio	40,12
	Media	48
	Moda	48
	Desvío	16,42
Faringitis	Promedio	26,4
	Media	24
	Moda	36
	Desvío	16,32
Neumonía	Promedio	22,85
	Media	12
	Moda	12
	Desvío	20,58
OMA	Promedio	35,66
	Media	36
	Moda	36
	Desvío	15,43
Rinitis	Promedio	13,7
	Media	4
	Moda	1
	Desvío	15,84
Rinofaringitis	Promedio	22
	Media	13,5
	Moda	48
	Desvío	17,08
VAS	Promedio	26,38
	Media	24
	Moda	48
	Desvío	18,02
Laringitis	Promedio	38,27
	Media	36
	Moda	36
	Desvío	19,7

Sinusitis	Promedio	S/D
	Media	S/D
	Moda	S/D
	Desvío	S/D

Tabla 7

El estudio se separó en 4 períodos de tiempo:

- A. Octubre a Diciembre del 2010
- B. Enero a Abril 2011
- C. Octubre a Diciembre 2011
- D. Enero a Abril 2012

Durante ese periodo de tiempo la distribución de consultas se realizó de la siguiente forma para los pacientes de 1 mes a 17 años:

N° consultas	Año	Enfermos	Sanos	Total	Porcentaje
A Oct-Dic	2010	212	344	556	31,40%
B Ene-Abr	2011	174	354	575	32,50%
C Oct-Dic	2011	221	145	319	18%
D Ene-Abr	2012	120	201	321	18,10%
Totales		727	1044	1771	100%

Tabla 8

En pacientes menores de 5 años la distribución fue de esta manera:

N° consultas	Año	Enfermos	Sanos	Total	Porcentajes
A Oct-Dic	2010	144	226	370	32%
B Ene-Abr	2011	149	234	383	33,10%
C Oct-Dic	2011	124	92	216	18,70%
D Ene-Abr	2012	87	101	188	16,20%
Totales		504	653	1157	100,00%

Tabla 9

A continuación se representa la cantidad de consultas por cada patología en los distintos periodos y a qué porcentaje de las 727 consultas correspondía permitiendo evaluar las patologías en los distintos periodos:

Patología	Periodo	N° consulta	Porcentaje
BOR	oct-dic10	111	15,27
	ene-abr11	75	10,32
	oct-dic11	104	14,31
	ene-abr12	56	7,70
Broncoespasmo	oct-dic10	4	0,55
	ene-abr11	5	0,69
	oct-dic11	2	0,28
	ene-abr12	0	0,00
Bronconeumonía	oct-dic10	2	0,28
	ene-abr11	8	1,10
	oct-dic11	3	0,41
	ene-abr12	0	0,00
Bronquiolitis	oct-dic10	3	0,41
	ene-abr11	0	0,00
	oct-dic11	3	0,41
	ene-abr12	4	0,55
Bronquitis	oct-dic10	15	2,06
	ene-abr11	11	1,51
	oct-dic11	19	2,61
	ene-abr12	7	0,96
Faringitis	oct-dic10	20	2,75
	ene-abr11	20	2,75
	oct-dic11	25	3,44
	ene-abr12	21	2,89
Neumonía	oct-dic10	3	0,41
	ene-abr11	5	0,69
	oct-dic11	3	0,41
	ene-abr12	3	0,41
OMA	oct-dic10	6	0,83
	ene-abr11	6	0,83
	oct-dic11	6	0,83
	ene-abr12	8	1,10
Rinitis	oct-dic10	16	2,20
	ene-abr11	13	1,79
	oct-dic11	17	2,34
	ene-abr12	6	0,83

Rinofaringitis	oct-dic10	5	0,69
	ene-abr11	3	0,41
	oct-dic11	8	1,10
	ene-abr12	1	0,14
VAS	oct-dic10	24	3,30
	ene-abr11	24	3,30
	oct-dic11	28	3,85
	ene-abr12	8	1,10
Laringitis	oct-dic10	3	0,41
	ene-abr11	4	0,55
	oct-dic11	3	0,41
	ene-abr12	4	0,55
Sinusitis	oct-dic10		0,00
	ene-abr11		0,00
	oct-dic11		0,00
	ene-abr12	2	0,28

Tabla 10

En cambio en la población objetivo la distribución fue de la siguiente manera:

Patología	Periodo	N° consulta	Porcentaje
BOR	oct-dic10	87	17,26
	ene-abr11	68	13,49
	oct-dic11	83	16,47
	ene-abr12	47	9,33
Broncoespasmo	oct-dic10	2	0,40
	ene-abr11	2	0,40
	oct-dic11	1	0,20
	ene-abr12	S/D	S/D
Bronconeumonia	oct-dic10	1	0,20
	ene-abr11	5	0,99
	oct-dic11	S/D	S/D
	ene-abr12	S/D	S/D
Bronquiolitis	oct-dic10	3	0,60
	ene-abr11	S/D	S/D
	oct-dic11	3	0,60
	ene-abr12	4	0,79
Bronquitis	oct-dic10	1	0,20
	ene-abr11	2	0,40
	oct-dic11	1	0,20
	ene-abr12	4	0,79

Faringitis	oct-dic10	8	1,59
	ene-abr11	9	1,79
	oct-dic11	11	2,18
	ene-abr12	9	1,79
Neumonia	oct-dic10	2	0,40
	ene-abr11	3	0,60
	oct-dic11	2	0,40
	ene-abr12	S/D	S/D
OMA	oct-dic10	4	0,79
	ene-abr11	4	0,79
	oct-dic11	4	0,79
	ene-abr12	6	1,19
Rinitis	oct-dic10	13	2,58
	ene-abr11	11	2,18
	oct-dic11	14	2,78
	ene-abr12	6	1,19
Rinofaringitis	oct-dic10	4	0,79
	ene-abr11	3	0,60
	oct-dic11	7	1,39
	ene-abr12	S/D	S/D
VAS	oct-dic10	17	3,37
	ene-abr11	14	2,78
	oct-dic11	21	4,17
	ene-abr12	7	1,39
Laringitis	oct-dic10	2	0,40
	ene-abr11	3	0,60
	oct-dic11	2	0,40
	ene-abr12	4	0,79
Sinusitis	oct-dic10	S/D	S/D
	ene-abr11	S/D	S/D
	oct-dic11	S/D	S/D
	ene-abr12	S/D	S/D

Tabla 11

Se calculó el odd ratio comparando los períodos enero- abril 2011 y 2012 en la población objetivo dando un resultado de 1,35 (IC95% 0,94-1,95). Con un valor de 1,21 (IC 0,90-1,62).

La siguiente tabla demuestra el odd rattoo para cada patología dentro de la edad objetivo comparando periodos enero- abril:

BOR	1,31
Broncoespasmo	0
Bronconeumonia	S/D*
Bronquiolitis	3,09
Bronquitis	9,27
Faringitis	1,90
Neumonia	0
OMA	3,48
Rinitis	0,99
Rinofaringitis	0
VAS	0,77
Laringitis	4,63
Sinusitis	S/D*

Tabla 12 * Sin Datos

Durante el desarrollo del trabajo se destacaron 8 pacientes los cuales consultaron más de dos veces en los distintos períodos del estudio. La siguiente tabla muestra la distribución de los mismos:

Periodo	Paciente							
	1	2	3	4	5	6	7	8
oct-dic10			X	X	X		X	
ene-abr11	X	X	X	X	X	X	X	X
oct-dic11	X			X	X	X		
ene-abr12	X	X					X	X

Tabla 13

Los datos volcados en esta tabla nos dejan visualizar que de ocho pacientes que realizaron consultas en el período pre vacunal A, B, C, sólo cuatro volvieron a la consulta en el período post vacunal D.

DISCUSIÓN:

En estos períodos se realizaron un total de 1771 consultas pediátrica en el Centro de Salud Esperanza, de esta cantidad 727 fueron consultas de patologías respiratorias representando un 41% de las consultas totales.

Como se pudo observar en la tabla 1 la mayor cantidad de pacientes atendidos en el Centro de Salud son pacientes menores de un año de edad (20,5 %) la edad del resto de los pacientes disminuye gradualmente hasta los 12 años de edad donde la población decae bruscamente. Esto puede relacionarse con la entrada en la pubertad de los pacientes quienes no quieren que los asista el pediatra. Los valores que encontramos tienen relación con los publicados en el estudio español “Estudio de la demanda en Atención Primaria Pediátrica” publicado en 1996¹⁴. Al detallar las edades en pacientes de la población objetivo tal como se presenta en la tabla 2 vemos que la mayor cantidad de pacientes concurre a la consulta a los 36 meses de edad pero la distribución general fue mucho más homogénea.

La tabla 3 demostró al igual que la tabla 2 que la mayor concentración de pacientes se dio en las edades de 36, 24 y 12 meses de mayor a menor.

Al analizar la frecuencia de presentación de las patologías respiratoria entre las 13 diagnosticadas (tabla 5) BOR fue la más diagnosticada con un 47,59 % seguido por faringitis con 11,8% y luego por Vas con un 11,5%. Algo distinto sucedió en la población objetivo, (tabla 5) donde la patología BOR se mantuvo como la más frecuente (56,5 %) pero en lugar de faringitis la segunda patología más frecuente fue VAS, siendo la rinitis la tercera patología más frecuente—en esta población. Esto puede entenderse aún mejor cuando observamos las patologías y cada una de sus medidas estadísticas.

BOR fue la patología más prevalente en ambos grupos, con mayor prevalencia en menores de 24 meses, al analizar su comportamiento durante los períodos observamos la disminución en la cantidad de casos desde el 2011 hacia el 2012 con un descenso mayor del 3%

Es importante destacar que las patologías que se presentaron con mayor frecuencia tanto en población general como en la población objetivo son aquellas a las que se las asocia con el *Streptococcus pneumoniae*.

Algunos autores afirman que hasta el 75 % de las exacerbaciones en la bronquitis obstructiva crónica y la bronquitis son de causa bacteriana poniendo al *Streptococcus pneumoniae* como el principal exponente.¹⁵

Si bien este trabajo incluye a bronquiolitis como enfermedad respiratoria no podemos incluirla como una de las patologías objetivos de la vacuna antineumocócica, lo cierto es que esta patología tiene una alta asociación al virus Sincicial respiratorio¹⁶. Sin embargo la colonización de la vías respiratorias por el *S pneumoniae* permite que sobreinfecte al paciente luego de una afección viral. Si observamos las tablas 6 y 7 podremos observar las edades de presentación de estos cuadros respiratorios siendo 2,8 meses la edad promedio y la moda equivale a 1 mes de vida.

Faringitis y laringitis representaron 11,83% y 1,93% en la población general respectivamente (7,34% y 2,18% en población objetivo); estas patologías se asocian tradicionalmente con el *Streptococcus pneumoniae*. Múltiples trabajos informan una colonización del tracto respiratorio de hasta un 38,7 %, ¹⁷ otros trabajos hablan de porcentajes similares en muestras obtenidas de pacientes que cursan con este tipo de enfermedades respiratorias.

Lo expresado con anterioridad se extiende a las infecciones de vía aérea superior o VAS, esta categoría está compuesta por muchas entidades que al momento de la consulta médica no se encontraron otros criterios para definir las. Por lo tanto las hemos considerado como VAS, que representó un 11,5% y un 11,71% en población general y objetivo respectivamente, los mismos conceptos que los aplicados para laringitis y faringitis.

Rinitis y Rinofaringitis son patologías clínicamente similares, lo cierto es que ambas patologías tienen una alta asociación a procesos virales, aunque ciertos trabajos indican que muchas de las complicaciones de estas patologías son causadas por el *Streptococcus pneumoniae*. Un ejemplo de esto es el trabajo

publicado en la Revista Cubana de Medicina Tropical titulado “Reporte de 1 caso de rinitis purulenta por *Streptococcus pneumoniae* en un paciente VIH/SIDA”¹⁸. Si bien este trabajo representa un caso aislado en un paciente inmunocomprometido, recuerda que la colonización por esta bacteria está presente en hasta en un 37% como se menciona con anterioridad. Por tal motivo no consideramos apropiado apartar estas patologías de aquellas consideradas objetivo por las inmunizaciones.

Sólo dos pacientes fueron diagnosticados con sinusitis en el período estudiado con un promedio de edad de 11 años haciendo que ésta sea una de las patologías menos vista en el consultorio pediátrico. La relación con el *Streptococcus pneumoniae* es sabida y es marcada como una de las tres causas infecciosas más frecuentes¹⁹.

Dos patologías se distinguen del resto y son reconocidas por su alta asociación con esta bacteria: la primera es la otitis media y la segunda es la neumonía, patología a la cual se asoció originalmente el *Streptococcus pneumoniae*.

Ya fue mencionado el trabajo “Brief review of the clinical effectiveness of PREVENAR[®] against otitis media” realizado en EE.UU. y Finlandia donde se evaluó esta vacuna y su efecto en la otitis media determinando la efectividad de esta vacuna contra esta patología antes de su aprobación para la comercialización masiva⁶. Ese trabajo demuestra los beneficios que ejerce esta vacuna, sobre los pacientes que sufren esta patología, de manera recurrente. En nuestro estudio la presencia de esta patología fue 3,5% para ambos grupos. Los costos de tratamientos para esta patología que son muy elevados (estimados entre 3000 y 4000 millones de dólares anuales en los Estados Unidos)²⁰ justifican la búsqueda de formas de prevención.

La neumonía es la principal causa de mortalidad por *Streptococcus pneumoniae* como fue expuesto con anterioridad. Es claro que el objetivo principal de la inmunización con la vacuna es disminuir la cantidad muertes por esta patología. De acuerdo con los lineamientos de la OMS publicados en 1994 el diagnóstico de neumonía se debe realizar de modo netamente clínico. Es poco común que el diagnóstico sea realizado sin radiografía de tórax haciendo que esta patología sea confirmada en un centro de atención de mayor complejidad y no así en el Centro

de asistencia primaria. Estos podrían ser algunos de los motivos por los cuales el diagnóstico de esta patología represente solo el 1,9 % en la población general y el 1,3 % en la población objetivo. Muchas publicaciones informan que las edades más frecuentes para esta enfermedad sean la de los menores de 5 años²¹ edad que no se aleja al promedio de edad diagnóstica de nuestras poblaciones (siendo 6 años para la general y 12 meses para los menores de 5 años)

Tanto el bronco espasmo como la bronquiolitis son patologías que no tienen una relación estrecha con el *Streptococcus pneumoniae*. Como lo tienen la neumonía o la otitis media pero algunos trabajos lo relacionan hasta en un 27 % de los cultivos realizados²²

Con la comparación de los periodos de enero-abril del 2011 y 2012 intentamos demostrar el impacto que ejercía esta campaña de vacunación sobre la población. Consideramos que la forma adecuada era a través del odd ratio, los resultados (1,2 y 1,3) indicarían un factor protector en aquellos pacientes que no fueron vacunados. Observando los intervalos de confianza de los odd rattios calculados, éstos se expresaron cercanos al uno, por lo que pensamos que en muestras con mayor cantidad de pacientes, los odd ratio podrían marcar otra tendencia. El odd ratio calculado por patología también denotó un mayor riesgo para aquellos pacientes vacunados (resultados expuestos en tabla 12)

En la tabla 13 se observan 8 pacientes que concurrieron la consultaron por la misma patología en diferentes períodos del estudio y las consultas fueron realizadas de forma independientes de la anterior (no fueron controles de patología persistente). Cuatro de estos 8 pacientes experimentaron mejorías dejando de concurrir a la consulta luego de la aplicación de la vacuna.

Independientemente de los resultados obtenidos por el odd ratio las tablas 8 y 9 nos muestran la distribución de consultas en los distintos periodos del estudio. Mientras que en el verano del 2011 las consultas representan el 32 % de las consultas totales en el periodo del 2012 estas consultas son sólo el 18%. Es aún mayor esta diferencia en los pacientes vacunados donde la cantidad de consultas representó apenas un 16 %.

Al igual que BOR la mayoría de las patologías disminuyeron su presentación en enero del 2012 tal como puede observarse en la tabla 11 donde evaluamos a pacientes vacunados.

La interpretación de la tabla 10 confirma la presencia de un efecto rebaño temprano en la población pediátrica general marcando disminución de hasta 3%

Durante el estudio se detectaron 8 pacientes con consultas repetidas en más de un período. Tres de estos pacientes presentaron repetidos brotes de patologías respiratoria relacionadas con *Streptococcus pneumoniae*; los mismos se encontraban en el grupo etario objetivo de la vacunación y fueron inmunizados. No se volvieron a constatar consultas por este tipo de patologías. Estos tres pacientes concurren a la consulta en el período anterior por lo cual podemos inferir que realmente fueron beneficiados por las inmunizaciones y no fueron pacientes con consultas aisladas y no relacionadas.

El análisis crítico muestra realmente un menor número de consultas por enfermedades respiratorias y un menor número de consultas generales pese a una mayor incidencia de estas enfermedades.

Comprobamos que en este Centro de Salud las patologías respiratorias mantienen la misma distribución que en otros lugares siendo las causadas por *Streptococcus pneumoniae* las más frecuentes.

Conclusión.

En este trabajo se determinó que BOR fue la patología respiratoria más frecuente en la población estudiada. Las patologías diagnosticadas en el Centro de Salud esperanza tienen igual distribución que las diagnosticadas en otras Instituciones sanitarias siendo las causadas por *Streptococcus pneumoniae* las más frecuentes.

Las edades promedio de presentación de cada una de las patologías no varió ante la introducción de la inmunización, representando igual porcentaje en ambos periodos.

Si bien el odd ratio no refleja valores que permitan evidenciar los beneficios de la vacunación es evidente que se produjo un descenso en el número de consultas por patologías respiratorias. Significando esto una disminución del 16% en la población objetivo y un 3% en la población general.

Por este motivo se afirmó que la vacunación con antineumocócica 13-valente fue efectiva en la disminución inicial de patologías respiratorias.

Debido a lo exiguo del tiempo asignado a este trabajo sugerimos duplicar el tiempo de observación y re evaluar a esta población alejado del momento de la inmunización. Realizando esto se podrá comprobar si ésta fue efectiva a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA :

1. Ruvinsky R, Debbag R. Consenso sobre Actualidad en Vacunas comité nacional de infectología. Modulo 5 gripe y enfermedad neumococica <http://www.sap.org.ar/prof-vac-modulo5.php>

2. Ministerio de salud de la Nación. Resumen de la situación de enfermedades respiratorias 2011 Semana Epidemiológica 39 (del 25 de septiembre al 1 de octubre) <http://msal.gov.ar/archivos/ParteDePrensa%2029-09-2011.pdf>

3. US Food and Drug Administration December 30, 2011 Approval Letter – Prevnar 13
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm285434.htm>

4. Bossio JC. Mortalidad por neumonía en la niñez: ¿qué está pasando? *Arch Argent Pediatr* 2006; 104(2) p.102-5

5. Boletín ANMAT Mayo 2011 disposicion 3372
http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2011/Dispo_3372-11.pdf

6. Fletcher M; Fritzell B. Brief review of the clinical effectiveness of PREVENAR® against otitis media. *Vaccine*, 2007 Mar 22;25(13):2507-12. Epub 2006 Sep 20. PMID:17011085

7. Bernztein R, et al. Neumonía de la comunidad en niños: impacto sanitario y costos del tratamiento en el primer nivel de atención público de la Argentina. Arch. argent. pediatr. v.107 n.2 Buenos Aires mar./abr. 2009
8. Tregnagh M et al. Vigilancia epidemiológica activa de la enfermedad neumocócica en lactantes, en el ámbito ambulatorio y en la internación. Arch. argent. pediatr. v.104 n.1 Buenos Aires ene./feb. 2006
9. Ruvinsky R. *Streptococcus pneumoniae*: Epidemiología y resistencia a antimicrobianos de las enfermedades invasoras en Latinoamérica. Rev. chil. infectol. v.18 s.1 Santiago 2001
10. Juan Martin F. Impacto de la inmunización frente a las enfermedades invasoras por neumococo: vacuna neumocócica conjugada. Published in An Pediatr (Barc). 2002;57(Supl 1):24-30. - vol.57 núm Supl.1
11. Preado V. Conceptos microbiológicos de *Streptococcus pneumoniae*. Rev. chil. infectol. v.18 s.1 Santiago 2001 doi: 10.4067/S0716-10182001000000002
12. Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children — Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Recommendations and Reports December 10, 2010 Vol. 59 Morbidity and Mortality Weekly Report www.cdc.gov/mmwr
13. Pekka Nuorti J, Whitney C. *Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases*. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) December 10, 2010 vol.59 p.1-18

14. García Llop et al. Estudio de la demanda en Atención Primaria pediátrica. *An Esp Pediatr* 1996 vol 44 p469-474.
15. Matsuno Fuchigami A. Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica Enfermedades del Torax. **Enfermedades del Tórax**. Sociedad Peruana de Neumología : 1027-2674 Vol. 43 N° 1 2000
16. González Pena H et al. Consenso sobre Infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Sociedad Argentina de Pediatría http://www.sap.org.ar/consenso_sobre_infecciones_respiratorias_agudas.php
17. Muñoz Alcañiz A et al. *Vigilancia de las neumonías en España del 19 al 25 de enero de 1997 (Impreso el 23 de octubre de 1997) ISSN: 1135-628600 boletín epidemiológico nacional SEMANA 4 1997/Vol. 5/n.º 4/p29-36*
18. Cabrera Cantelar N et al. Reporte de 1 caso de rinitis purulenta por *Streptococcus pneumoniae* en un paciente VIH/SIDA. *Rev Cubana Med Trop* v.51 n.2 Ciudad de la Habana mayo-ago 1999 *versión On-line* ISSN 1561-3054
19. Wald E et al. Acute Maxillary Sinusitis in Children *N Engl J Med* 1981; 304:749-754 March 26, 1981 DOI: 10.1056/NEJM198103263041302
20. Berman S. Otitis Media in Children. *N Engl J Med* 1995; 332 p1560-1565 June 8, 1995 DOI: 10.1056/NEJM199506083322307
21. Pneumonia Fact sheet N°331 August 2012 Media centre WHO <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/index.html>
22. SEQUEIRA et al. Etiología de las infecciones agudas del tracto respiratorio inferior en niños menores de cinco años en Santa Fe. *MEDICINA*. Buenos Aires 1997;vol. 57 p191-199