

RECYT

Año 19 / N° 27 / 2017 / 4–10

Epidemiología y factores de riesgo de enfermedad invasiva neumocócica en pediatría. Estudio descriptivo, postvacunal

Epidemiology and risk factors for invasive pneumococcal disease in pediatrics. Descriptive, postvaccinal study

Jesica D. Benitez^{1,*}; Mónica E. Martínez^{1,2}; Martha H. Von Specht^{1,2};
Érica Gerlach³; Cristina A. González³; Sandra L. Grenón¹

1- Facultad de Ciencias Exactas Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Misiones.

2- Hospital Pediátrico Provincial "Dr. Fernando Barreyro". 3- Hospital SAMIC, Oberá.

* E-mail: jesbqcaunam@gmail.com

Resumen

En 2011 se incorporó la vacuna 13-valente al Calendario Nacional de Inmunización, con aplicación efectiva desde 2012. El objetivo fue describir la epidemiología de la enfermedad y los factores de riesgo observados en pacientes con diagnóstico de enfermedad invasiva neumocócica en la población pediátrica que se atiende en el Hospital "Dr. F. Barreyro" y en el Hospital SAMIC-Oberá entre mayo de 2013 y abril de 2014. Se obtuvieron datos clínicos y epidemiológicos de los pacientes con diagnóstico confirmado y se realizaron técnicas de biología molecular para descartar y/o confirmar casos sospechosos. Se diagnosticaron 23 casos, con picos en invierno y primavera. Predominaron los pacientes mayores de 2 años (82%), los varones (65%) y las neumonías (69,6%). Los neumococos sensibles a penicilina preponderaron en todo el estudio. Se distinguieron dos serotipos (1 y 12F). No observamos prevalencia de factores de riesgo considerados. Es necesario continuar con la vigilancia activa.

Palabras clave: Vigilancia; Enfermedad invasiva; *Streptococcus pneumoniae*; Vacuna conjugada; Factores de riesgo.

Abstract

The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine was added to the National Immunization Program in 2011, and effectively administered since 2012. The aim of this study was to describe the post-vaccine epidemiology of pneumococcal invasive disease, in the pediatric population who come for consultation at the "Dr. F. Barreyro" and "SAMIC-Oberá" Hospitals, between May-2013 and April-2014. Clinical and epidemiological data were obtained and the suspected cases were confirmed by polymerase chain reaction. Twenty three cases were diagnosed, a seasonal pattern was observed with peaks in winter and spring. Patients older than 2 years old (82%), the masculine gender (65%), and who were diagnosed with pneumonia (69,6%) prevailed. Penicillin-sensitive pneumococci predominated throughout the study. Two serotypes (1 and 12F) were mainly distinguished. We did not observe any prevalence in the factors considered. It is necessary to continue active surveillance.

Keywords: Surveillance; Invasive disease; *Streptococcus pneumoniae*; Conjugate vaccine; Risk factors.

Introducción

Streptococcus pneumoniae (Spn) tiene un rol preponderante la causalidad de las infecciones respiratorias prevalentes de la comunidad. Es el patógeno aislado con mayor frecuencia en infecciones locales, como otitis media aguda y sinusitis y el más relacionado con las infecciones invasivas en la infancia. Se aísla en el 50% de las neumonías bacterianas y es el primer agente de las bacteriemias y de meningitis bacterianas en países con elevada cobertura para *Haemophilus influenzae* serotipo b, incluyendo la Argentina, excepto cuando se presentan brotes epidémicos por *Neisseria meningitidis* [1, 2, 3].

El mayor número de óbitos se concentra en los países en desarrollo, donde las tasas son 4 a 100 veces más elevadas que en países desarrollados, como Canadá o Estados Unidos [4]. Estas diferencias entre países en desarrollo y países industrializados, obedecen a múltiples causas, que fueron señaladas por OPS como factores de riesgo: bajo peso al nacer, desnutrición severa, falta de lactancia materna, polución ambiental, hacinamiento en el hogar o la escuela, falta de vacunaciones específicas y déficit de vitamina A en algunas zonas [5]. Existen comorbilidades asociados al aumento de riesgo de enfermedad invasiva neumocócica (EISpn) como síndrome nefrótico, anemia drepanocítica, esplenectomía, déficit del complemento y

otras inmunodeficiencias, y defectos anatómicos con fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) [6, 7, 8, 9, 10].

Desde 1993, la importancia de las neumonías y meningitis bacterianas impulsó a la Organización Panamericana de la Salud a implementar un programa regional de vigilancia basado en una red de hospitales y laboratorios centinelas, SIREVA y SIREVA II, para proveer información prospectiva sobre los datos de distribución de serotipos y sensibilida los antibióticos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseriameningitidis*, así como también información epidemiológica para la estimación de la carga de estas enfermedades y para la formulación de vacunas cada vez más eficientes [11].

El último informe anual, en el que participaron 104 hospitales distribuidos en toda la Argentina, demostró que durante el año 2012, de un total de 371 aislamientos de *S. pneumoniae*, el 93% fue recuperado de la población pediátrica, y de ese valor, el 72,8% correspondió a aislamientos en menores de 5 años de edad. Fueron neumonías 51,5%; meningitis 22,1% y sepsis 11,9%. En los aislamientos de niños menores a 5 años, se halló sensibilidad disminuida a penicilina, en casos relacionados a meningitis. Los serotipos prevalentes fueron: 14 (15,6%), 1 (14,4%), 5 (14,4%), 7F (7,8%), 19A (5,6%), 18C (4,4%), 3 (4,1%), 6A/6B (3,7%/2,2%), 22F (3,3%), 12F (3,3%) [12].

En la provincia de Misiones, se realizaron dos estudios de vigilancia de EISpn [13, 14] llevados a cabo en el Hospital Provincial de Pediatría. Los mismos han revelado que en el periodo 1998 a 2001, se recuperaron 101 aislamientos de Spn, y durante el período 2004 a 2008, 129 casos. En ambos períodos predominaron las neumonías, el grupo etario más afectado fue el de los menores de 2 años de edad y el serotipo 14 fue el más frecuente, seguido por los serotipos 5, 1, 6B/6A, 9N y 19F, entre otros [13]. Sin embargo, observamos un descenso en la frecuencia de casos anuales y un aumento de los niveles de sensibilidad a penicilina hacia 2008 [14].

El Ministerio de Salud Pública, posterior a un estudio de costo y efectividad [15], bajo la Resolución 502/2011 incorporó al Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, con carácter gratuito y obligatorio, la inmunización con la vacuna conjugada para neumococo aplicable a niños nacidos desde el año 2010 en adelante [16, 17].

A las dificultades que implica el desarrollo de una vacuna [17, 18], se deben añadir los obstáculos que se presentan en la implementación de la misma. La provincia de Misiones presenta un notable desarrollo de fronteras internacionales acusando 34 pasos fronterizos habilitados [18]. Mucha gente concurre a nuestra provincia por razones sanitarias, comerciales y familiares, haciendo que el flujo de personas sea elevado, por lo que la variabilidad de serotipos circulantes debe ser vigilada. Existen además muchas familias que residen en zonas rurales, alejadas de los centros de atención de la salud, y de bajos recursos que

frecuentemente asisten a éstos cuando la situación clínica es crítica o difícil de controlar [19, 20, 21].

El grupo de trabajo, llevó a cabo el presente estudio, con el objetivo de describir la epidemiología y los factores de riesgo asociados a la enfermedad invasiva neumocócica en la población pediátrica atendida en el Hospital Pediátrico Provincial “Dr. F. Barreyro” (HPP) y en el Hospital de Servicio de Atención Médica Integral para la Comunidad (SAMIC) Oberá, durante el período mayo 2013 – abril 2014.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio de tipo descriptivo de corte transversal, prospectivo. El mismo consistió en evaluar la epidemiología de la enfermedad invasiva neumocócica y la frecuencia de factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos en pacientes pediátricos (>1 mes a < 15 años) con diagnóstico de EISpn, durante el período mayo 2013 – abril 2014.

Los hospitales considerados para el presente estudio representan los principales centros de derivación de salud pública pediátrica de la zona centro y sur de la provincia: Hospital SAMIC Oberá y el Hospital de Pediatría “Dr. Fernando Barreyro” (HPP) de Posadas. El HPP es el único hospital monoclínico pediátrico de la Provincia; realiza actividades de atención médica correspondientes a un establecimiento de complejidad nivel II y III (Res. Ministerial N° 171/03). Atiende a la población de este grupo etario (>1 mes a < 15 años) del departamento capital que se acerca por demanda espontánea y a los pacientes derivados de la red de atención provincial de los 17 departamentos de Misiones, de localidades del norte correntino y del este de Paraguay. El Hospital de SAMIC Oberá, corresponde a un establecimiento de complejidad nivel II (Res. Ministerial N° 171/03) y atiende a la población de su Departamento que se acerca por demanda espontánea y los pacientes derivados de la red de atención provincial de los departamentos de la zona centro de Misiones.

Se incluyeron a todos los pacientes pediátricos que concurren a ambos centros pediátricos de Salud con diagnóstico de EISpn, durante el período anteriormente citado, cuyos padres autorizaron el uso de los datos para el presente estudio.

Se definió como enfermedad invasiva por *S. pneumoniae*, a toda infección en la cual éste se haya recuperado como agente etiológico desde un sitio normalmente estéril [líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido de punción pleural (LPP), sangre].

Los aislamientos se caracterizaron y tipificaron en los laboratorios de microbiología de los hospitales intervinientes mediante técnicas convencionales [22, 23, 24, 25]. Se realizaron pruebas de sensibilidad a agentes antimicrobianos por técnicas de difusión [26], se emplearon discos de oxacilina, tetraciclina (TET) trimetoprimasulfametoxazol (TMS), eritromicina (ERI), clindamicina (CLI), van-

comicina (VAN), rifampicina (RIF), levofloxacina (LEV). También se utilizó concentración inhibitoria mínima (CIM) parapenicilina (PEN) y cefotaxima (CTX), según recomendaciones del CLSI 2013[27]. Se definió como multirresistente a todo aquel aislamiento con resistencia a 3 o más familias de antimicrobianos [28].

A todos los casos sospechosos, con y sin aislamiento del microorganismo se los caracterizó genotípicamente, a través de la detección del gen *lytA* [29] en el laboratorio de la Especialidad de Microbiología Clínica de la FCEQyN-UNaM.

Se consideró “caso” a todo episodio en el cual se identificó la presencia de *Streptococcus pneumoniae* en algún líquido de punción obtenido; y el paciente constituyó la unidad analítica. En aquellos casos en que se aisló *S. pneumoniae* desde más de un tipo de muestra, en un mismo paciente, se consideró solo una de éstas para su análisis.

Las variables recogidas a través de las fichas epidemiológicas fueron:

- Estación del año de ocurrencia del caso: otoño (S.E. 2013: 12 a 25), invierno (S.E.- 2013: 26 - 38), primavera (S.E. 39-51) y verano (S.E. 51 - 11).
 - Grupo etario: lactantes (≤ 2 años), preescolares (> 2 años < 5 años) y escolares (≥ 5 años < 15 años).
 - Género: masculino, femenino.
 - Cumplimiento con el esquema de inmunización: para los fines del trabajo sólo se tuvo en cuenta la vacuna antineumocócica y se consideró: a- Correctamente vacunado: número de dosis aplicada en concordancia al esquema de inmunización, según la edad. b- Incorrectamente vacunado: esquema incompleto para la edad; c- No vacunados: pacientes que no recibieron ninguna dosis, sin carnet sin documentación que certifique la vacunación recibida.
 - Lactancia materna (considerada en < 1 año): ausencia, insuficiente (< 6 meses), suficiente (≥ 6 meses).
 - Comorbilidad: pacientes con enfermedad pulmonar, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, hematológica, código 70 y otras inmunodeficiencias.
 - Estado nutricional actual: eutrófico, bajo peso (incluye bajo peso, desnutridos de grado I y II), en función de la clasificación de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) [30].
 - Hacinamiento: convivencia en una misma habitación de 3 o más personas por más de 4 horas, ya sea en el hogar o asistencia a guarderías.
 - Nivel de Instrucción del padre y madre: sin estudios, estudios primarios incompletos, estudios primarios completos, estudios secundarios incompletos, estudios secundarios completos, estudios terciarios/universitarios completos.
 - Tratamiento previo (48 h previas a la toma del material clínico): presencia o ausencia.
- En todos los casos se consideró la categoría “sin datos”. Se confeccionó una base de datos en Microsoft Excel,

con las variables recolectadas de cada paciente, la cual se codificó para permitir su ingreso y posterior análisis de media y frecuencia absoluta, con el programa Epi-info versión 7 (CDC).

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del HPPy cada ficha epidemiológica se completó después de la lectura y firma del consentimiento informado. Además, se cumplió con la Ley 25.326 de protección de los datos personales.

Resultados

Durante el período de estudio se diagnosticaron y documentaron 23 casos de EISpn: 18 en el HPP y 5 en el SAMIC Oberá. Los casos ocurrieron durante todo el año, 4,4% (1) en otoño, 30,4% (7) en invierno, 47,8% (11) en primavera y 17,4% (4) durante el verano.

La media de edad de los pacientes fue de 65,5 meses, distribuidos en los siguientes rangos etarios: lactantes 18,4% (n = 4), preescolares 43,5% (n = 10) y escolares 39,1% (n = 9). Se observó una relación varón: mujer de 1,87: 1.

Tres niños (13%) habían recibido tratamiento antibiótico previo a la internación.

Se diagnosticaron 16 casos de neumonía (69,6%), de las cuales 6 cursaron con derrame, 5 casos de meningitis (21,7%) y 2 casos de sepsis (8,7%). Las neumonías predominaron en los pacientes mayores de 2 años (Tabla N°1).

Tabla N° 1: Distribución de los diagnósticos en función de los grupos etarios.

Grupo etario	Diagnóstico		
	Neumonía	Meningitis	Sepsis
Lactantes	1 (4,3%)	2 (8,6%)	1 (4,3%)
Preescolares	9 (39,2%)	-	1 (4,3%)
Escolares	6 (26,2%)	3 (13,1%)	-

La recuperación del microorganismo se efectuó en 21 casos; en 9 de ellos a partir de hemocultivos (42,8%), 7 (33,3%) de LPP y 2 (9,6%) de LCR. En 3 (14,3%) casos el aislamiento se efectuó simultáneamente en hemocultivos y en líquidos de punción (LPP2, LCR 1). En dos pacientes el diagnóstico se realizó mediante serología (látex) y biología molecular, sin aislamiento del microorganismo.

De los 21 aislamientos que se enviaron a serotipar, cuatro de ellos correspondieron al serotipo 1 y uno al serotipo 12F, 16 aislamientos están pendientes de respuesta.

Cinco aislamientos no estuvieron disponibles, por pérdida de viabilidad, al momento de efectuar los estudios de sensibilidad a los antimicrobianos (Tabla N° 2). Se obtuvieron resultados de concentración inhibitoria mínima para penicilina (CIMpen) $\leq 0,06$ $\mu\text{g/ml}$ en 10 (64,5%) aislamientos, CIMpen de 0,12 a 1 $\mu\text{g/ml}$ en seis (35,5%) cepas. No se registraron Spn con CIMpen ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$. Todos los neumococos presentaron CIM de cefotaximamenuores de 0,5 $\mu\text{g/ml}$.

Tabla N° 2: Perfiles de resistencia de *Streptococcus pneumoniae* aislados de infecciones invasivas, (n=17).

Clasificación	Antimicrobianos						
	TET*	TMS†	ERY‡	CLIN§	VAN	RIF¶	LEVO**
Sensible	10 (58,9%)	8 (47%)	13 (76,5%)	13 (76,5%)	14 (82,4%)	14 (82,4%)	15 (88,25%)
Intermedio	1 (5,9%)	-	-	-	-	-	-
Resistente	3 (17,6%)	6 (35,4%)	2 (11,75%)	1 (5,9%)	-	-	-
Sin datos	3 (17,6%)	3 (17,6%)	2 (11,75%)	3 (17,6%)	3 (17,6%)	3 (17,6%)	2 (11,75%)
N° de casos	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)

*tetraciclina, †trimetoprima-sulfametoxazol, ‡eritromicina, §clindamicina, ||vancomicina, ¶rifampicina, ** levofloxacina.

De los seis aislamientos con CIM pen mayor de 0,06 ug/ml, cuatro se recuperaron de pacientes con diagnóstico de neumonía y los dos restantes se asociaron a meningitis. Los casos se distribuyeron uniformemente en todos los grupos etarios.

Se establecieron cinco perfiles de resistencia en siete aislamientos: TMS (2), ERY (1), TMS + PEN (1), TMS+TET (2), TMS+TET+ERY+CLIN+PEN (1). El aislamiento con multiresistencia correspondió a un lactante con diagnóstico de meningitis.

En lo que respecta a la presencia de factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos no observamos predominio en la frecuencia de ninguno de ellos (Tablas N° 3 y N° 4).

Un porcentaje importante de pacientes ingresó a los centros de salud sin carnet de vacunación (34,8%). Constatamos ausencia de inmunización activa en diez pacientes (43,48%) mayores de 2 años (Tabla N° 3).

Tabla N° 3: Factores de riesgo intrínsecos, en pacientes internados con diagnóstico de EISpn.

Factores de riesgo intrínsecos al paciente, n = 23		
	Categorías	Porcentaje de resencia (n)
Género	Femenino	34,8% (8)
	Masculino	65,2% (15)
Inmunización activa (vacunación)	Correctamente vacunado	13% (3)
	Incorrectamente vacunado	8,7% (2)
	No vacunados	43,5% (10)
	Sin carnet	34,8% (8)
Comorbilidad	Presencia	17,4% (4)
	Ausencia	82,6% (19)
Estado Nutricional	Eutrófico	82,6% (19)
	Bajo peso	17,4% (4)

Tabla N° 4: Factores de riesgo extrínsecos, en pacientes internados con diagnóstico de EISpn.

Factores de riesgos extrínsecos al paciente, n = 23		
	Categorías	Porcentaje de presencia (n)
Hacinamiento	Si	21,8% (5)
	No	39,1% (9)
	Sin datos	39,1% (9)
Nivel de instrucción de la madre	Primaria incompleta	21,7% (5)
	Primaria completa	17,4% (4)
	Secundaria incompleta	13,1% (3)
	Secundaria completa	17,4% (4)
	Terciario/univers. completo	8,7% (2)
	Sin datos	21,7% (5)
Nivel de instrucción del padre	Primaria incompleta	17,4% (4)
	Primaria completa	21,6% (5)
	Secundaria incompleta	4,4% (1)
	Secundaria completa	8,7% (2)
	Terciario/univers. completo	4,4% (1)
	Sin datos	43,5% (10)
Polución (fuma y/o quema)	Presencia	17,4% (4)
	Ausencia	47,8% (11)
	Sin datos	34,8% (8)

El 17,4% (4) de los pacientes presentaron bajo peso al momento de internación. De los tres pacientes menores de un año, dos niños recibieron lactancia materna insuficiente.

Dos de los tres pacientes correctamente vacunados, eran preescolares con diagnóstico de neumonía que vivían en condiciones de hacinamiento; el tercero era un lactante, con diagnóstico de meningitis, quien recibió la primer dosis de la vacuna, pero presentaba bajo peso.

Al analizar las características de los pacientes en los que se aisló Spn serotipo 1 observamos que tres niños no estaban vacunados, todos eran mayores de 2 años de edad, y dos de ellos se caracterizaban por vivir hacinados. El cuarto neumococo serotipo 1 se aisló en el lactante correctamente vacunado mencionado anteriormente.

Del total de pacientes, 15 (65,2%) fueron dados de alta sin secuelas, uno (4,4%) con secuelas neurológicas, tres (13%) pacientes fallecieron, dos (8,7%) se fugaron, y dos (8,7%) fueron derivados a otros centros de salud.

Discusión

La vigilancia en este período detectó 18 casos de EISpn, atendidos en el Hospital Provincial de Pediatría, valor inferior a los 34 casos anuales registrado entre 1998 y 2001[13] y a los 26 casos de EISpn/año, presentes en el período de 2004 – 2008[14], en el mismo nosocomio. Si bien se recuperó el microorganismo a lo largo de todo el año, el mayor porcentaje ocurrió en invierno y primavera, lo que concuerda con lo representado por otros trabajos[3, 13, 14, 18].

El predominio del género masculino observado fuereportado por otros autores[3], [14], [31], [32], [33], [34]

y fue destacado en informes SIREVA Argentina 2011 y 2012, en una relación 1,16:1 y 1,26:1, respectivamente [35, 12].

A pesar de que la documentación bacteriológica por hemocultivos se logra en bajo porcentaje, éstas muestras, en nuestro estudio y otros similares, son las que más aportan a la recuperación de *Spn* en enfermedades invasivas [13, 14].

La edad fue considerada como un factor de riesgo modificable tras la vacunación antineumocócica [31]. Mientras que estudios de vigilancia prevacunales [3, 13, 14, 34] detectaron la mayor frecuencia de EISpn en lactantes menores de 2 años, en el presente trabajo los más afectados fueron los niños mayores de 2 años (83%), cifras similares a las informadas por SIREVA Argentina 2012, que registró el mayor número de aislamientos invasores en niños con edades entre 2 y 5 años [12].

Al igual que los registros del grupo SIREVA Argentina 2011 [35] y 2012 [12] y otros estudios [13, 14, 31, 34], las infecciones invasivas que predominaron en todos los grupos etarios son las neumonías, con y sin derrame.

Los niveles de sensibilidad hallados a los diversos antimicrobianos no β -lactámicos ensayados y los perfiles de resistencia revelados, son similares a los reportados en nuestra región en años anteriores [13].

En concordancia con informes locales [14, 36] y regionales [35, 12] se observa el predominio de la sensibilidad a penicilina, tanto para infecciones meningéas como para las no meningéas.

Si bien, a partir de los años 90 en el HPP, [13, 30, 38], se registró un aumento de cepas con sensibilidad disminuida a cefotaxima, actualmente, al igual que en otros informes de vigilancia [12, 14, 35], éstas no fueron detectadas, lo que indica que el uso de cefalosporinas de tercera generación constituye una alternativa útil para el tratamiento empírico inicial en casos sospechosos de meningitis bacterianas por este agente.

Estudios prevacunales realizados en Misiones [12] y en Argentina [13, 36], señalan a los serotipos 14, 5 y 1 como los más frecuentes en infecciones invasivas, no así el 12F cuya frecuencia, varía entre un 1,1% y un 3,3% [12, 35, 42]. Como se esperaba los neumococos del serotipo 1, se aislaron en pacientes sin inmunización activa y en un lactante con una dosis de vacuna, insuficiente para asegurar una respuesta inmunológica adecuada^{17, 41}, mientras que el serotipo 12F, no incluido en la formulación vacunal, se recuperó de un paciente con esquema de inmunización completo [17].

La mayor susceptibilidad a infecciones se explica parcialmente por la presencia de antecedentes clínicos, genéticos y socioeconómicos entre otros, conocidos como factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos al paciente [9, 10].

En este trabajo se observó la presencia de todos los factores o variables evaluadas, con diferentes frecuencias y sin predominio absoluto de alguno de ellos, como las condiciones de hacinamiento en las que vivían pacientes correctamente vacunados [42, 44].

Conclusión

Los datos obtenidos son la primera medición documentada, en nuestra región, de la epidemiología y los factores de riesgo asociados a la adquisición de EISpn después de la introducción de la vacuna conjugada antineumocócica al calendario nacional de inmunizaciones.

A partir de los resultados obtenidos, consideramos necesario continuar con la vigilancia activa de enfermedades invasivas en pediatría.

Bibliografía

1. **American Academy of Pediatrics.** *Pneumococcal infections.* En: Pickering L, editor. Red Book: 2003. Report of the committee on infectious diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: Am. Ac Pediatr; 2003: 490 – 500.
2. **Organización Panamericana de la Salud.** *Manual para la vigilancia de Streptococcus pneumoniae y Haemophilus influenzae.* Colombia: Instituto Nacional de la Salud. 2001, 78: 111 – 117.
3. **Ruvinsky, R.; Regueira, M.; et al.** *Infecciones invasivas por Streptococcus pneumoniae: estudio epidemiológico e importancia del desarrollo de un sistema de vigilancia.* Arch Pediatr Urug 2004; 75: 91-103.
4. **Boletín epidemiológico de OPS.** Infecciones respiratorias agudas en las Américas 1995; 16: 1 -5.
5. **Jkolhede, CL.; Gadomsky, AM.; et al.** *Clinical trial of vitamin A as adjuvant treatment for lower respiratory tract infections.* J Pediatr 1995: 126:807-12.
6. **Ruvinsky, R.; Balanzat, A.** *Neumonías bacterianas y virales.* En: Benguigui, Y., López Antuñano, FJ.; Schumunits, GM.; Yañez, J. Infecciones respiratorias en niños. OPS/OMS, 1997:215-249.
7. **Nova, E.; Montero, A.; Gómez, S.; Marcos, A.** *La estrecha relación entre la nutrición y el sistema inmunitario.* Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico. Capítulo 1. 2005. Disponible en: www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap_01.pdf
8. **Riverón Corteguera, R.** *Valor inmunológico de la leche materna.* Rev. Cubana Pediatr. 1995;67(2):116-28.
9. **Prieto Herrera, ME.; Russ Durán, G.; Reitor Landrian, L.** *Factores de riesgo de infecciones respiratorias agudas en menores de 5 años.* Rev. Cubana Med. Gen Integr. 2000;16(2):160-4.
10. **Barrios Casas, S.; Peña-Cortés, F.; Osses Bustingorry, S.** *Efectos de la contaminación atmosférica por material particulado en las enfermedades respiratorias agudas en menores de 5 años.* Ciencia y Enfermería x(2): 21-29,2004. Disponible en: www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95532004000200004
11. **SIREVA II (Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonías y Meningitis Bacterianas).**

- OPS – OMS. Disponible en: www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=3609&Itemid=3953
12. **Informe Regional de SIREVA II, 2012.** *Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseriameningitidis, en procesos invasores.* Vigilancia Sanitaria, Prevención y Control de Enfermedades (HSD) Regulaciones Sanitarias Internacionales, Alerta y Respuesta y Enfermedades Epidémicas (HSD/IR). Disponible en: www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=22372&Itemid=270&lang=es
 13. **Grenón, S.; Von Specht, M. et al.** *Distribución de serotipos y perfiles de sensibilidad a los antimicrobianos de cepas de Streptococcus pneumoniae aisladas en niños en Misiones, Argentina.* En *Infecc. Microbiol Clin.* 2005;23(1): 10 – 15.
 14. **Grenón, S.; Von Specht, M.; et al.** *Enfermedad invasiva neumocócica en pediatría: cinco años de vigilancia de la resistencia a β -lactámicos en Misiones, Argentina.* *Rev. Cienc. Tecnol.* 2009; Año 11(12):34–40
 15. **Vizzotti, Pippo T., et al.** *Estudio costo – efectividad. Vacuna neumococo conjugada.* Argentina. Ministerio de Salud Pública. 2009. Disponible en www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000641cnt-20-estudio-costo-efectividad-vac-neumoc-agosto_2010.pdf
 16. **Resolución 502/2011.** *Ministerio de Salud de la República Argentina.* Disponible en: www.msal.gov.ar/pronacei/index.php/institucional/marco-legal/375-resolucion-5022011
 17. **Gaiano, A.; Katz, N., et al.** *Introducción de la vacuna neumocócica conjugada al calendario nacional de inmunizaciones de la república argentina.* Manual del vacunador, Lineamientos técnicos. Ministerio de Salud Pública. Argentina, 2011. Disponible en: www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/inmunizaciones/lineamientos-neumococo-25-11-2011.pdf
 18. **Gentile, A.; Ruvinsky, R., et al.** *Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Infectología.* Prioridades para la incorporación de vacunas al calendario nacional. Vacunas neumocócicas. 2011(5):63–82. Disponible en: [/www.sap.org.ar/docs/publicaciones/ConsensoVacunas2011.pdf](http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/ConsensoVacunas2011.pdf)
 19. **Cantero, A.** *Dinámica fronteriza entre Posadas (Argentina) y Encarnación (Paraguay).* Contribuciones Científicas GAEA, Vol. 25 Pág. 61-70. 2013. Disponible en: http://gaea.org.ar/contribuciones/Contribuciones2013/Cantero_2013.pdf
 20. **Abinzano, RC.** *El frente extractivista: una formación socioeconómica y espacial transfronteriza (Argentina, Brasil y Paraguay 1865-1930).* En Cuadernos de la Frontera. Año I, N° II. Posadas 2004b.
 21. **Abinzano, RC.** *Proyecto HANUIN: Hacer nuestra la integración.* En Cuadernos de la Frontera. Año I, N° I. Posadas 2003.
 22. **Perilla, MJ.; Knapp, J., et al.** *Manual de Laboratorio para la identificación y prueba de susceptibilidad a los antimicrobianos de patógenos bacterianos de importancia para la Salud Pública en el mundo en desarrollo.* Haemophilus influenzae, Neisseriameningitidis, Streptococcus pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Salmonella serotipo Typhi y Vibrio cholerae. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Atlanta, Georgia, EUA. 2004. Disponible en: www.who.int/drugresistance/infosharing/WHO-CDS_CSR_RMD_2003_6_Manual_Laboratorio.pdf
 23. **Murray, P.; Rosenthal, K.; Pfaller, M.** *Microbiología Médica. 5ª Edición.* Ed. Elsevier España. Cap. 23: p. 252-258. 2006.
 24. **Musher, D.** *Streptococcus pneumoniae.* En: *Mandel, GL.; Bennet, JE.; Dolin, RB.* *Enfermedades Infecciosas, principios y práctica.* 7ª Ed, Vol. I. Ed. Elsevier, Cap. 200: 2627–2648. 2012.
 25. **Winn, W.; Kome, A., et al.** *Diagnóstico Microbiológico, Texto y Atlas color.* 6ª Edición. Parte II. Ed. Médica Panamericana. Cap. 13: 656 – 658. 2006.
 26. **CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute:** “Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-third informational supplement”. Disk diffusion. Document M100-S23. 2013. Wayne, PA, EE.UU, 2013.
 27. **CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute:** “Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, Approved standard: 8th edition”. Document M7-A10. 2013. Wayne, PA, EE.UU, 2013.
 28. **Agudelo, Cl.; Regueira, M.; et al.** *Resistencia a antibióticos no betalactámicos de aislamientos invasores de Streptococcus pneumoniae en niños latinoamericanos.* *SIREVA II, 2000–2005.* *Rev. Panam Salud Pública/Pan Am J Public Health* 25(4), 2009.
 29. **Ubukata, K.; Konno, M.; et al.** *Combinational detection of autolysin and penicillin-binding protein 2B genes of Streptococcus pneumoniae by PCR.* *J Clin Microbiol.* 1996, 34(3):592.
 30. **Fano, V.; Hirsch, G.; et al.** *Guías para la evaluación del crecimiento.* Sociedad Argentina de Pediatría. 2da edición (reimpresión). 2004. Disponible en www.sap.org.ar/staticfiles/percentilos/graficos/completo.pdf
 31. **Ruvinsky, R.** *Streptococcus pneumoniae.* Un antiguo patógeno generando la emergencia de nuevos problemas epidemiológicos en el campo pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2001; 99:101 – 4.
 32. **Mollerach, M.; Regueira, M.; et al.** *Streptococcus pneumoniae Working Group.* Invasive Streptococcus pneumoniae isolates from Argentinan children: serotypes, families of pneumococcal surface protein A (PspA) and genetic diversity. *Epidemiol Infect* 2004;132(2):177–184.

33. Di Fabio, J.L.; Agudelo, C.; et al. *Evolution of Streptococcus pneumoniae serotypes and penicillin susceptibility in Latin America*, SIREVA-VIGIA Group, 1993 to 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 959 – 67.
34. Ruvinsky, R. *Epidemiología de las infecciones invasivas por Streptococcus pneumoniae en la Argentina: un sistema de vigilancia, 1993 – 2004*. Rev. Hospital NiñosBs. As. Vol 47 N°214 (SIREVA) 2005.
35. **Informe Regional de SIREVA II, 2011. Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseriameningitidis, en procesos invasores.** OPS. Washington D.C., 2012. Disponible en: www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=19210&Itemid=270&lang=es
36. Grenón, S.; Von Specht, M.; et al. *Meningitis neumocócica en niños menores de 15 años*. Dieciséis años de vigilancia epidemiológica en Misiones, Argentina. *Rev Argent Microbiol.* 2014; 46(1):14-23.
37. Ruvinsky, R. *Las infecciones invasivas por Streptococcus pneumoniae: una problemática del siglo XXI*. Disponible en: www.slipe.org/documentos/rubinsky_SlipeSpn.doc.
38. Espin, M.J.; Ruiz, J.; et al. *Invasive pneumococcal disease in children in the region of Murcia (Spain)*. *GacetSanit.* 2002;16(5): 385–391.
39. Ruvinsky, R.; Gentile, A.; et al. *Infecciones invasivas por Streptococcus pneumoniae en niños menores de 5 años en Argentina: estudio epidemiológico e importancia del desarrollo de un sistema de vigilancia*. *Arch Argent Pediatr.* 2002 100 (1): 31-43.
40. Batuwanthudawe, R.; AbeySinghe, N.; et al. *Surveillance of invasive pneumococcal disease in Colombo, Sri Lanka*. *Clin. Infect. Dis.* 2009. 1; 48 Suppl. 2:136–40.
41. Galicchio, M. *Bases inmunológicas de las vacunas. Módulo I. Curso a distancia “Actualización en inmunizaciones” Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez*. Buenos Aires, Argentina Mayo 2014. Disponible en: www.vacunashnrg.com.ar
42. Reijtman, V.; Lopardo, H.; et al. *Serotypedistribution of pneumococci isolated from pediatric patients with acute otitis media and invasive infections, and potential coverage of pneumococcal conjugated vaccines*. *Rev Argent Microbiol.* 2013; 45: 27-33.
43. Nandí Lozano, E.; Ávila Figueroa, C.; et al. *Infección respiratoria aguda en niños que acuden a un centro de desarrollo infantil*. *Rev. Salud Públ. Méx.* 2002, 44 (3): 201-206.
44. Victora, C.G. *Factores de riesgo en las IRA bajas. Infecciones respiratorias en niños*. Cáp. 3: 45-63. Disponible en: www.pmi.salta.gov.ar/CampanaI2013/contenidos/aiepi1-1-3.pdf

Recibido: 13/04/2016.

Aprobado: 25/07/2016.