

Neumonía bacteriana en niños en Ecuador: una mirada al impacto de las vacunas

Bacterial pneumonia in children in Ecuador: a look at the impact of vaccines

Liliana Reyes IpiALES^{1,a}, Joanna Acebo Arcentales^{2,b} y Carlos Erazo Cheza^{3,c}

¹Pediatría, Axis Hospital. Quito, Ecuador.

²Infectología Pediátrica, Hospital SOLCA-Quito, Hospital Metropolitano de Quito. Quito Ecuador.

³Instituto de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

^a<https://orcid.org/0000-0001-8246-309X>

^b<https://orcid.org/0000-0002-3446-9558>

^c<https://orcid.org/0000-0001-7908-4144>

No hubo apoyo financiero de tipo alguno para la realización de la presente investigación.

Los autores declaran no tener conflictos de interés con respecto a la investigación, autoría y publicación del presente artículo de investigación.

Recibido: 17 de mayo de 2022 (segunda versión 22 de marzo de 2023) / Aceptado: 26 de abril de 2023

Resumen

Introducción: La neumonía adquirida en la comunidad es una de las enfermedades con mayor prevalencia en la comunidad pediátrica en nuestro país. De las diferentes etiologías que pueden causarlas, la neumonía ocasionada por *Streptococcus pneumoniae* puede ser prevenida con el uso de inmunización. Actualmente se disponen de tres tipos de vacunas antineumocócicas conjugadas autorizadas de uso pediátrico de forma sistemática. **Objetivo:** Identificar la prevalencia de neumonía bacteriana en niños bajo 5 años de edad, que requirieron hospitalización comparando la vacuna neumocócica recibida: 10 valente (PCV10) versus 13 valente (PCV13). **Pacientes y Métodos:** Estudio de descriptivo, retrospectivo. Se incluyeron pacientes hospitalizados bajo 5 años de edad, con diagnóstico de neumonía bacteriana mediante codificación CIE10 en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Quito-Ecuador, durante el año 2019. **Resultados:** Se estudiaron 175 pacientes de los cuales 74 cumplieron con criterios clínicos de neumonía, de estos 46 recibieron PCV10 y 28 recibieron vacuna PCV13. **Discusión y Conclusiones:** La prevalencia de neumonía bacteriana fue mayor en los pacientes inmunizados con PCV10 lo que sugiere una relación de menor probabilidad de neumonía con el uso de la vacuna PCV13.

Palabras clave: neumonía bacteriana; niños; *Streptococcus pneumoniae*; prevalencia; vacunas antineumocócicas conjugadas; PCV10; PCV13.

Abstract

Background: Community-acquired pneumonia is one of the most prevalent diseases in the pediatric community in our country, of the different etiologies that can cause them, pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* can be prevented with the use of immunization. Currently there are three types of authorized pneumococcal conjugate vaccines for pediatric use in a systematic way. **Aim:** To identify the prevalence of bacterial pneumonia in children under 5 years of age who required hospitalization by comparing the pneumococcal vaccine received: 10 valent (PCV10) versus 13 valent (PCV13). **Methods:** Descriptive, retrospective study. Hospitalized patients under 5 years of age with a diagnosis of bacterial pneumonia by ICD10 coding in a third level hospital in the city of Quito - Ecuador during 2019 were included. **Results:** 175 patients were studied, of which 74 patients met clinical criteria for pneumonia, of these 46 received PCV10 and 28 received PCV13 vaccine. **Discussion and Conclusions:** The prevalence of bacterial pneumonia was higher in patients immunized with PCV10, suggesting a relationship of lower probability of pneumonia with the use of the PCV13 vaccine.

Keywords: bacterial pneumonia; children; *Streptococcus pneumoniae*; prevalence; conjugate pneumococcal vaccines; PCV10; PCV13.

Correspondencia a:

Liliana Reyes IpiALES
mdlilianareyes@gmail.com

Introducción

La neumonía es la principal causa individual de mortalidad infantil en todo el mundo; se calcula que mató a 920.136 niños bajo 5 años de edad en 2015, lo que supone el 15% de todas las defunciones de niños en ese segmento de edad en todo el planeta¹. Según datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del Ecuador, durante el año 2019: *Neumonía de organismo no especificado* y *Neumonía bacteriana no clasificada en otra parte*, representaron al menos 20% del total de egresos hospitalarios en niños bajo 5 años de edad, siendo la principal causa de morbilidad en este grupo etario².

Streptococcus pneumoniae es una de las etiologías más importantes de neumonía adquirida en la comunidad y de la enfermedad neumocócica invasora en niños bajo 5 años, especialmente en países en vías de desarrollo, representando 30 a 50% de los casos^{3,4}. Se han identificado más de 90 serotipos diferentes de *S. pneumoniae* para los cuales actualmente existen vacunas que cubren 85-90% de las mismas⁵. Los serotipos 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F y 23F son los más frecuentes a esta edad en todo el mundo⁶.

Desde el año 2011, el Ministerio de Salud Pública del Ecuador implementó la vacuna conjugada neumocócica 10 valente la cual contiene los serotipos: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, y 23F, dentro del calendario nacional de inmunizaciones bajo el esquema 3 + 0⁷. Por otro lado, desde el 2010 en la salud privada se utiliza la vacuna 13 valente que contiene los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, con esquema 3 + 1⁸.

De acuerdo con el informe anual del SIREVA II de la Organización Panamericana de Salud (OPS) del 2016, los serotipos más frecuentes en la población ecuatoriana menor a 5 años fueron: 19A, 19F, 15A, 3, 6B, 15⁹ lo que representa una concordancia de 33,3% con PCV10 y 66,6% con la PCV 13¹⁰.

Metodología

Diseño del estudio

Retrospectivo, descriptivo en pacientes bajo 5 años de edad, con diagnóstico de neumonía bacteriana, con requerimiento hospitalario durante el año 2019, realizado en el Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador, que es una institución privada de tercer nivel que recibe pacientes de forma abierta.

El estudio evaluó la prevalencia de neumonía bacteriana en estos niños y recopiló la información del tipo de vacuna antineumocócica recibida.

Población de estudio y tamaño de la muestra

No se realizó un cálculo muestral probabilístico ya que se trabajó con todos los pacientes entre 6 y 59 meses,

que requirieron hospitalización durante el año 2019 y que tenían diagnóstico de neumonía bacteriana en su historial clínico según la siguiente codificación CIE. 10:

- a) J13: Neumonía debida a *Streptococcus pneumoniae*.
- b) J15: Neumonía bacteriana, no clasificada en otra parte.
- c) J15.4: Neumonía debida a estreptococos.
- d) J15.8: Otras Neumonías bacterianas.
- e) J15.9: Neumonía bacteriana, no especificada.
- f) J18: Neumonía, organismo no especificado.
- g) J18.0: Bronconeumonía, no especificada.
- h) J18.1: Neumonía lobar, no especificada.
- i) J18.8: Otras neumonías, de microorganismo no especificado.
- j) J18.9: Neumonía, no especificada.
- k) J22: Infección aguda no especificada de las vías respiratorias inferiores.

Procedimientos de recolección de información y selección de caso

Se obtuvo un total de 185 pacientes que cumplían con la codificación CIE. 10 mediante el acceso a la base de datos del área de expedientes clínicos del Hospital Metropolitano, donde además se tuvo acceso a datos como: historia clínica, número y tipo de inmunizaciones, cuadro clínico e ingreso a Terapia Intensiva Pediátrica.

La definición de caso se otorgó a los pacientes que cumplían con todos los criterios clínicos de neumonía señalados a continuación y que fueron tomados de la última actualización UpToDate 2019¹¹: *fiebre mayor 37,5° axilar, taquipnea, alteración a la auscultación, requerimiento de oxígeno*.

En el caso de pacientes que no contaban con datos del carné de vacunas en la historia clínica, se procedió a solicitar la información al médico de cabecera del paciente y, en otros casos, se realizó contacto vía telefónica con los padres quienes previa autorización verbal procedieron a entregar la información para su registro.

Para la medición de complicaciones, se tomó en cuenta el ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por incremento de dificultad respiratoria.

Gestión de datos y análisis estadístico

Los datos del estudio fueron recopilados de forma digital a través de una hoja de cálculo en Microsoft Excel y para análisis estadísticos el software *Stata 16.0*.

En el análisis descriptivo univariado se calcularon para las variables cuantitativas o numéricas medidas de tendencia central y de dispersión y para variables categóricas o cualitativas se obtuvieron las frecuencias absolutas y relativas.

Para el análisis bivariado se utilizaron tablas de contingencia 2x2 y pruebas de hipótesis para variables categóricas como el χ^2 o el test exacto de Fisher, siendo considerado estadísticamente significativo un valor de

p menor a 0,05 y la medida de asociación que se utilizó en este diseño fue la razón de prevalencias (RP) con un intervalo de confianza de 95%, que se representó por medio del OR.

Se seleccionaron los pacientes que completaron todos los datos en el documento de recolección de información, quienes no cumplieron con lo mencionado fueron excluidos.

Aspectos bioéticos

Los procedimientos utilizados en este estudio no son invasivos por lo que no existe riesgo físico asociado. El riesgo de pérdida de confidencialidad se minimizó por la codificación.

El proyecto fue aprobado por el Subcomité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y autorizado por el Departamento de Enseñanza Médica del Hospital Metropolitano.

Resultados

La incidencia de neumonía en relación al número de egresos hospitalarios en pacientes entre 6 y 59 meses fue 13,9%.

Se seleccionaron 185 pacientes de los cuales el análisis se realizó solamente en 175, debido a la pérdida de 10 pacientes ya que 3 padres de pacientes no aceptaron participar en el estudio y en los 7 restantes no se pudo acceder a la información de inmunización.

La distribución por edad fue amplia con una edad media de 26 meses (rango 6 a 59 meses) y una desviación estándar de 13,33.

El género masculino fue más frecuente 56% (n: 96). En relación al tipo de vacuna antineumocócica recibida, 50,2% (n: 88) de la población recibió vacuna de 10 serotipos y 49,7% (87) recibió vacuna de 13 serotipos (Tabla 1).

De los 175 pacientes que requirieron hospitalización, 42,2% (n: 74) cumplía con criterios clínicos de neumonía; de estos, 59,4% (n: 44) fueron hombres y 40,5% (n: 30) fueron mujeres con una edad media de 30,7 meses y una desviación estándar de 14,16.

Al evaluar el tipo de vacuna que recibió este grupo de pacientes encontramos que el 62,1% (n: 46) recibieron vacuna de 10 serotipos en comparación con el 37,8% (n: 28) restante que recibió vacuna de 13 serotipos. Esta relación fue estadísticamente significativa con un valor de $p = 0,008$ con lo cual se demuestra que existe una asociación entre el tipo de vacuna y la probabilidad de presentar de neumonía bacteriana con requerimiento de ingreso hospitalario (Tabla 2).

Al realizar el análisis de la relación entre ingreso a UCIP por complicaciones como dificultad respiratoria y el tipo de vacuna recibida, se observó que 3,4% (n: 6) de 175

Tabla 1. Descripción del número de muestra de pacientes en relación de los pacientes a las variables estudiadas

VARIABLES	n	%
Género		
Masculino	98	56
Femenino	77	44
Total	175	100
Tipo de vacuna		
10 serotipos	88	50,29
13 serotipos	87	49,71
Total	175	100
Cumple criterios clínicos neumonía bacteriana		
Sí	74	42,29
No	101	57,71
Total	175	100
Requiere UCP		
Sí	6	3,43
No	169	96,57
Total	175	100

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2. Análisis bivariado del tipo de inmunización recibida en relación a los pacientes con criterios de neumonía

Tipo de vacuna	Con datos clínicos de neumonía		Sin datos clínicos de neumonía		Subtotal		p
	n	%	n	%	n	%	
10 Serotipos	46	62,16	42	41,58	88	50,29	0,008
13 Serotipos	28	37,84	59	58,42	87	49,71	
Total	74	100	101	100	175	100	

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 3. Análisis bivariado de la relación entre el tipo de inmunización recibida por la muestra y requerimiento de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

Requerimiento UCIP	Vacuna 10 serotipos		Vacuna 13 serotipos		Subtotal		p
	n	%	n	%	n	%	
Requirió	3	3,41	3	3,45	6	3,43	0,989
No requirió	85	96,59	84	96,57	169	96,57	
Total	88	100	87	100	175	100	

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 4. Asociación entre el tipo de inmunización antineumocócica recibida y la clínica de neumonía en la población estudiada

Tipo de vacuna	Con datos clínicos de neumonía		Sin datos clínicos de neumonía		OR	IC** 95%	Valor de p
	n	%	n	%			
10 Serotipos	46	62,16	3	3,45	6	3,43	0,989
13 Serotipos	28	37,84	84	96,57	169	96,57	

Nota: *Odds Ratio, **Índice de confianza. Fuente: Elaboración propia.

niños estudiados requirieron ingreso a UCIP de quienes 3,4% (n: 3) recibieron vacuna de 10 serotipos y 3,4% (n: 3) recibieron vacuna de 13 serotipos. Esta relación presentó un valor de $p = 0,989$ sin una asociación estadísticamente significativa; no obstante, es importante reconocer que únicamente 8,11% (n: 6) de los pacientes con criterios clínicos de neumonía presentaron complicaciones con ingreso a UCIP (Tabla 3).

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que la prevalencia de neumonía bacteriana en los pacientes que han recibido vacuna de 10 serotipos es de 62,1%, mucho mayor a la observada en los pacientes que recibieron vacuna de 13 serotipos (37,8%) (Tabla 4).

Recibir inmunización con vacuna de 13 serotipos es un factor de protección contra neumonía bacteriana en pacientes pediátricos y protege hasta en 57% en el desarrollo de la misma (OR: 0,43 IC al 95% 0,23-0,8, $p = < 0,05$).

Discusión

Es evidente el impacto mundial en la reducción de la enfermedad neumocócica posterior a la introducción sistemática de las vacunas neumocócicas conjugadas, con una disminución indiscutible de la morbi-mortalidad y reducción de costos asociados a cuidados de la salud. Se conoce que los niños bajo 5 años de edad son el principal reservorio de *S. pneumoniae*; por tanto, la neumonía es

más frecuente en este período de edad sin presentar el género como factor de riesgo^{12,13}. Este estudio fue realizado en pacientes bajo 5 años sin encontrar una edad específica prevalente, pero encontró mayor frecuencia de presentación en el género masculino con 59,4% (n: 44).

Clínica de neumonía bacteriana y relación con tipo de vacuna neumocócica conjugada recibida

Hasta el día de hoy, son escasos los datos de comparación directa de eficacia entre PCV10 y PCV13 en reducción de enfermedad neumocócica invasora (ENI), así como en neumonía neumocócica en niños, y según lo referido en el último informe de posición de la OMS, ambas vacunas tienen igual inmunogenicidad y efectividad.

En una revisión sistemática realizada en el 2016 en países de América Latina (Brasil, Chile, Uruguay, Argentina, Perú y Nicaragua) no se encontró evidencia de superioridad de una vacuna sobre la otra (PCV 13 vs PCV10) en la reducción de hospitalizaciones por neumonía bajo 5 años de edad; sin embargo, concluye dicha publicación que ningún estudio ha comparado la efectividad de PCV10 y PCV13 directamente¹⁴.

No existen estudios de prevalencia de neumonía en niños en relación al tipo de PCV recibida, pero se conoce que PCV13 disminuye la incidencia de neumonía entre 25 y 50% y PCV10 la disminuye entre el 20 y 30% en niños vacunados¹⁵.

El presente estudio encontró una asociación estadísticamente significativa entre clínica de neumonía bacteriana y vacuna de 10 serotipos (OR: 0,43, p 0,008 e IC95% 0,23-0,8), con una prevalencia de 62,1% de neumonía bacteriana en los pacientes que han recibido PCV10; es decir, existe una relación de menor probabilidad de neumonía con el uso de la PCV13.

Nuestros datos concuerdan con los reportados por Berglund y cols.¹⁶, sobre el impacto de la introducción de vacunas conjugadas PCV10 y PCV13 en niños bajo 2 años de edad. Ellos reportan que en los condados donde introdujeron PCV13 había una disminución en las hospitalizaciones por neumonía en comparación con los condados que introdujeron PCV10, con una reducción de 21% del riesgo de hospitalización por neumonía.

Gentile A y cols.¹⁷, en Argentina, reportaron una reducción significativa entre los vacunados con PCV13, en las tasas de neumonía consolidada y neumonía neumocócica en niños < 5 años hospitalizados.

En Uruguay¹⁸⁻²⁰ se demostró una disminución significativa en hospitalización por neumonía en niños con posterioridad a la introducción de PCV13.

Finalmente, las investigaciones de costo-efectividad en países como Perú y Colombia demuestran que PCV13 es mayormente rentable ya que previno más muertes, complicaciones y secuelas por lo que un programa con inmunización con PCV13 sería un opción más efectiva y menos costosa¹⁹⁻²¹.

Complicaciones

La revisión sistemática realizada en países de América Latina por de Oliveira y cols.¹⁴, demuestra la eficacia de las vacunas antineumocócicas contra enfermedad neumocócica invasora en niños bajo 5 años; dicho estudio no encontró una asociación estadísticamente significativa con el tipo de vacuna PCV y el requerimiento de UCIP.

Solamente 3 de los 74 niños con signos clínicos de neumonía requirieron ingreso a cuidados intensivos; sin embargo, como mencionamos anteriormente, se necesitan mayores estudios específicos que valoren la inmunogenicidad en Ecuador.

Los hallazgos de nuestro estudio, parecen indicar que hay un beneficio directo en la reducción de las hospitalizaciones por neumonía en pacientes bajo 5 años que fueron inmunizados con PCV13 vs PCV10. No obstante, las mayores limitaciones de nuestro estudio son el tipo de diseño retrospectivo al igual que la debilidad del diagnóstico clínico y no radiológico de neumonía que podría incluir enfermedades pulmonares de diversas etiologías, especialmente las infecciones virales que son prevalentes en los niños bajo 5 años de edad. Otra limitación fue haberse circunscrito a una muestra hospita-

ria y subsecuentemente un menor número de pacientes para el análisis, además, la dificultad de recolección de datos del carné de vacunación ya que no se cuenta con un registro único de inmunización, lo cual indica que se deben realizar más estudios idealmente con vigilancia activa para identificar que serotipos son los causantes de las neumonías admitidas a nuestro centro.

El sistema de salud en Ecuador ha tenido importantes cambios en los últimos años, los mismos que persiguen un mayor apoyo al sector de salud considerándolo como un derecho nacional: el Estado es el principal responsable de hacer cumplir este derecho. El presupuesto en salud ha aumentado de manera significativa, expresado en una mayor inversión, la más grande de la historia del país; ha habido un aumento en la formación y contratación de talento humano; la incorporación de nuevas tecnologías y se estableció la gratuidad para todas las acciones de salud en todo el territorio, entre otras.

Sin embargo, persiste una brecha estimada de EAIS (Equipos de Atención Integral en Salud) de 32%. Por lo que aún se deben invertir esfuerzos tanto en estructurales como humanos para mejorar las coberturas y dar un nivel alto al sistema de salud del país

Conclusiones

Se necesitan estudios más grandes, con mejores datos de cobertura vacunal, para determinar el efecto protector tanto de vacuna PCV 10 como PCV 13. Sin embargo, en nuestro estudio tuvimos menos casos de neumonía luego de la aplicación de vacuna PCV 13.

PCV13 representa una opción eficiente para ser utilizada en la población ecuatoriana, no solamente en niños sino también en adultos. Nuestro estudio evidenció que de 42,2% (n: 74) de pacientes que cumplieron con criterios clínicos de neumonía, 62,1% (n: 46) recibió vacuna de 10 serotipos y el 37,8% (n: 28) restante recibió vacuna de 13 serotipos.

Por último, los casos de neumonía complicada y bacteriemia cada vez son menores; si bien no se encontró una relación con el tipo de vacuna recibida, podemos observar que las complicaciones son bajas, lo que ratifica el efecto protector de la vacunación antineumocócica en general.

Agradecimientos a: María L. Ávila-Agüero, Departamento de Infectología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica; Center for Infectious Disease Modeling and Analysis (CIDMA), Yale University New Haven, New Haven, CT, USA, por su magnífica revisión crítica del artículo antes de ser enviado a publicar.

Referencias bibliográficas

- 1.- Organización Mundial de la Salud. Neumonía, datos y cifras. 2021. Disponible en línea: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
- 2.- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). Boletín estadístico de camas y egresos hospitalarios 2019. 2020. Disponible en línea: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Cam_Egre_Hos_2019/Boletin%20tecnico%20ECEH_2019.pdf.
- 3.- O'Brien K, Wolfson L, Watt J, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009; 374(9693): 893-902. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6.
- 4.- Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Org*. 2008 May; 86(5): 408-16. doi: 10.2471/blt.07.048769.
- 5.- Johnson H L, Deloria-Knoll M, Levine O S, Stoszek S K, Freimanis Hance L, Reithinger R, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: The Pneumococcal Global Serotype Project. *PLoS Med*. 2010; 7(10): e1000348. doi: 10.1371/journal.pmed.1000348.
- 6.- Hicks L, Harrison L, Flannery B, Hadler J, Schaffner W, Craig A S, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis*. 2007; 196(9): 1346-54. doi: 10.1086/521626.
- 7.- Ministerio de Salud Pública. Coordinación General de Desarrollo Estratégico en Salud. Estudio de costo efectividad de la vacuna neumocócica conjugada 10-valente (PCV10) versus la vacuna neumocócica: conjugada 13-valente (PCV13) en el Ecuador. 2016. Disponible en línea: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/biblio-908762>.
- 8.- Pfizer Ecuador. Informe 60 años Pfizer Ecuador. 2017. Disponible en línea: <https://www.pfizer.com.ec/sites/pfizer.com.ec/files/g10031976/f/201605/Informe%2060%20a%C3%B1os%20PE.pdf>.
- 9.- Organización Panamericana de la Salud. Informe regional de SIREVA, 2016. Datos por país y por grupos de edad de las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasivos bacterianos. Washington, D.C.: OPS; 2019. Disponible en línea: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51781>.
- 10.- Tuomanen E I. Pneumococcal vaccination in children. UpToDate. 2020. Disponible en línea: https://www.uptodate.com/contents/pneumococcal-vaccination-in-children?sectionName=IMMUNIZATION%20OF%20HIGHRISK%20CHILDREN%20AND%20ADOLESCENTS&search=pneumonia&topicRef=6060&anchor=H1271588764&source=see_link#H1271588764.
- 11.- Barson W J. Community-acquired pneumonia in children: Clinical features and diagnosis. UpToDate. 2019. Referido en agosto 2021. Disponible en línea: https://www.uptodate.com/contents/community-acquired-pneumonia-in-children-clinical-features-and-diagnosis?search=community%20acquired%20pneumonia&topicRef=5979&source=see_link.
- 12.- Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011; 66 Suppl 2: ii1-23. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200598. PMID: 21903691.
- 13.- World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*. 2019; 94 (08) 85-103. Referido en agosto 2021. Disponible en línea: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/310968/WER9408.pdf>.
- 14.- de Oliveira L H, Camacho L A, Coutinho E S, Martinez-Silveira M S, Carvalho A F, Ruiz-Matus C, et al. Impact and effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization and mortality in children aged less than 5 years in Latin American countries: a systematic review. *PLoS One*. 2016; 11(12): e0166736. doi: 10.1371/journal.pone.0166736. PMID: 27941979; PMCID: PMC5152835.
- 15.- Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Neumococo. Manual de vacunas en línea de la AEP. Cap 31. Disponible en línea: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31>.
- 16.- Berglund A, Ekelund M, Fletcher M A, Nyman L. All-cause pneumonia hospitalizations in children < 2 years old in Sweden, 1998 to 2012: impact of pneumococcal conjugate vaccine introduction. *PLoS One*. 2014; 9(11): e112211. doi: 10.1371/journal.pone.0112211.
- 17.- Gentile A, Bakir J, Firpo V, Casanueva E V, Ensínck G, Lopez Papucci S, et al; Working Group. PCV13 vaccination impact: A multicenter study of pneumonia in 10 pediatric hospitals in Argentina. *PLoS One*. 2018; 13(7): e0199989. doi: 10.1371/journal.pone.0199989.
- 18.- Hortal M, Estevan M, Meny M, Iraola I, Laurani H. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on the incidence of pneumonia in hospitalized children after five years of its introduction in Uruguay. *PLoS One*. 2014; 9(6): e98567. doi: 10.1371/journal.pone.0098567.
- 19.- Castañeda-Orjuela C, De la Hoz-Restrepo F. How cost effective is switching universal vaccination from PCV10 to PCV13? A case study from a developing country. *Vaccine*. 2018; 36(38): 5766-73. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.078.
- 20.- Mezones-Holguin E, Canelo-Aybar C, Clark A D, Janusz C B, Jauregui B, Escobedo-Palza S, et al. Cost-effectiveness analysis of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Peru. *Vaccine*. 2015; 33 Suppl 1: A154-66. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.12.039.
- 21.- Ortiz Prado E, Iturralde A L, Hernández P, Galarza C. Las vacunas conjugadas y la enfermedad neumocócica en Ecuador. 2014. doi: 10.1016/j.vacun.2014.09.002.