

Influencia de los virus respiratorios en la evaluación de la efectividad de la vacuna neumocócica de 13 serotipos en menores de 5 años: estudio de series temporales 2001-2013

Influence of respiratory viruses on the evaluation of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine effectiveness in children under 5 years old: A time-series study for the 2001-2013 period

Dra. Ángela Gentile^a, Dra. María del Valle Juárez^a, Dra. María Florencia Lución^a, Dra. Viviana Sandra Romanin^a, Dr. Norberto Giglio^a y Dra. Julia Bakir^a

RESUMEN

Introducción. *Streptococcus pneumoniae* es el principal agente de las neumonías consolidantes de causa bacteriana. En 2012, se introdujo la vacuna contra neumococo de 13 serotipos al Calendario Nacional en Argentina para niños inmunocompetentes a partir de los dos meses de edad (2 + 1).

Objetivo. Analizar la influencia de los virus respiratorios en la evaluación de la efectividad de la vacuna conjugada contra el neumococo de 13 serotipos en relación con el número de hospitalizaciones por neumonías consolidantes confirmadas por radiología (NCCR).

Métodos. Estudio observacional analítico de series temporales. Se incluyeron todos los niños internados con diagnóstico de NCCR según criterios de la Organización Mundial de la Salud, marzo-noviembre de 2001-2013. El diagnóstico viral (virus sincicial respiratorio, adenovirus, influenza y parainfluenza) se realizó por inmunofluorescencia indirecta de aspirados nasofaríngeos o por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa. Se desarrollaron series temporales que compararon los períodos prevacunación 2001-2011 y posvacunación 2012-2013.

Resultados. De un total de 11 306 niños menores de 5 años con infecciones respiratorias agudas bajas, se incluyeron 4974 con NCCR. Promedio anual de internación por NCCR: 394,8 prevacunación; 315,5 posvacunación (reducción del 20,1%; IC 95% 13,13-26,49%; p < 0,001). Promedio anual de internación por NCCR no viral: 255,5 prevacunación; 183 posvacunación (reducción del 28,4%; IC 95% 20,5-35,78%; p < 0,001). Promedio anual de internación por NCCR viral: 139,2 prevacunación; 132 posvacunación (reducción del 4,8%; IC 95% 8,38-16,49%; p = 0,4758). La proporción de NCCR con diagnóstico viral positivo fue 35,3% prevacunación y 42% posvacunación (p = 0,001). **Conclusiones.** Se observó un descenso significativo de las internaciones por NCCR en forma global luego de la introducción de la vacuna contra neumococo de 13 serotipos, particularmente en aquellas de etiología no viral. Es fundamental continuar la vigilancia epidemiológica para evaluar el impacto de esta

medida y el comportamiento viral en relación con las NCCR.

Palabras clave: *neumonía, Streptococcus pneumoniae, vacunas neumocócicas, estudios de series temporales, efectividad.*

INTRODUCCIÓN

Las infecciones neumocócicas son una causa importante de morbilidad, hospitalización y mortalidad en todo el mundo, con dos grupos de edad de mayor incidencia y gravedad: los niños menores de 2 años y los adultos mayores de 65 años de edad.¹ La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó, en el año 2000, que el 20% de las muertes de menores de 5 años estaban relacionadas con infecciones respiratorias agudas; el 90% de estas eran neumonías agudas de la comunidad, de las cuales, en más del 50%, el agente causal era el *Streptococcus pneumoniae*.^{2,3} En Argentina, las enfermedades respiratorias son la tercera causa de muerte en niños menores de 5 años, con un porcentaje de internación de alrededor del 65% y una tasa de letalidad de 1,1%.^{4,6}

Argentina introdujo al Calendario Nacional de Vacunación, en el año 2012, la vacuna conjugada contra el neumococo de 13 serotipos (VCN-13) con el propósito de controlar la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y disminuir la mortalidad por neumonía, ENI y sus respectivas secuelas.

a. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, División Promoción y Protección de la Salud. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Ángela Gentile:
angelagentile@fibertel.com.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 19-12-2014
Aceptado: 9-3-2015

Los datos de cobertura de vacunación según la OMS fueron, para el año 2012, 69% para la primera dosis y 22% para la tercera dosis y, en el año 2013, la cobertura fue 96% para la primera dosis y 81% para el refuerzo.⁷

En términos de serotipos circulantes en el país, la VCN-13 presenta una cobertura del 85% para todas las enfermedades neumocócicas, de 88,4% para los serotipos involucrados en neumonías y de 83,3% para meningitis de acuerdo con los datos del Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonías y Meningitis Bacterianas (SIREVA II) del año 2011.⁸

Al igual que en distintos países del mundo,⁹⁻¹¹ una vez incorporada la VCN-13 al Calendario Nacional de Vacunación, se implementaron los lineamientos para valorar su efectividad en el "mundo real".^{12,13}

Dada la dificultad de confirmar el diagnóstico bacteriológico de la enfermedad causada por *Streptococcus pneumoniae*, la utilización de los patrones clínicos y radiológicos de neumonía ha brindado la información adecuada para realizar diferentes estudios de efectividad.³

Para la medición de la eficacia y efectividad de la vacuna neumocócica en términos de reducción de las neumonías consolidantes confirmadas por radiología (NCCR), existe la controversia sobre cuál es el valor predictivo positivo para inferir infección bacteriana teniendo en cuenta la capacidad de los virus de producir imágenes semejantes de consolidación radiológicas a los agentes bacterianos.

Por todo lo expresado anteriormente, consideramos que resulta de interés para los estudios de efectividad valorar la influencia de los virus sobre las NCCR.

El objetivo de este estudio es analizar la influencia de los virus respiratorios en la evaluación de la efectividad de la vacuna conjugada contra el neumococo de 13 serotipos en relación con el número de hospitalizaciones por NCCR.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional analítico de series temporales. Se incluyeron los niños menores de 5 años internados entre marzo y noviembre de los años 2001-2013, con diagnóstico de NCCR por todas las causas de acuerdo con las definiciones de la OMS de 2000.³

Todos los registros de NCCR se tomaron del programa de Vigilancia Epidemiológica Activa del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

Este programa se lleva a cabo en el Hospital desde el año 2000 y consiste en una vigilancia epidemiológica activa y prospectiva de infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) en los niños internados por esta causa. Al momento del ingreso hospitalario, se realiza radiografía de tórax y exámenes virológicos.

Criterio de inclusión: pacientes menores de 5 años internados en nuestro Hospital con diagnóstico de NCCR al ingresar.

Criterio de exclusión: pacientes internados por otra causa que desarrollaron NCCR después de las 48 horas de haber ingresado.

NCCR: opacidad densa habitualmente homogénea o de aspecto algodinoso, que compromete un segmento o un lóbulo pulmonar completo, por lo general, con broncograma aéreo y, a veces, asociada a derrame pleural.

NCCR con detección viral: son las neumonías consolidantes confirmadas radiológicamente que hayan tenido prueba de laboratorio (inmunofluorescencia indirecta), realizada dentro de las 48 horas de la internación positiva.

El diagnóstico virológico –virus sincicial respiratorio (VSR), adenovirus, influenza y parainfluenza– se realizó por inmunofluorescencia indirecta (IFI) o reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (*reverse transcription polymerase chain reaction*; RT-PCR, por sus siglas en inglés) para influenza (a partir de 2009) en el aspirado nasofaríngeo dentro de las 48 horas de haber ingresado.

Se consideró, para este estudio, el período 2001-2011 como prevacunación y el período 2012-2013 como posvacunación.

Se realizó, en primer lugar, un análisis descriptivo, calculando mediana y rango intercuartílico para las variables continuas y, para datos categóricos, proporciones con sus intervalos de confianza del 95%. Se utilizó la metodología de las series temporales con el cálculo de las medias móviles para comparar los períodos prevacunación y posvacunación y la detección viral como punto de comparación.

Se realizó, además, un análisis estratificado de la serie temporal propuesta en términos de niños menores de 1 año de vida, así como de NCCR con diagnóstico viral positivo detectado por inmunofluorescencia indirecta.

Datos meteorológicos: los valores medios mensuales de temperatura y humedad relativa del Observatorio de Buenos Aires del período 2001-2013 fueron provistos por el Servicio Meteorológico Nacional, Ministerio de Defensa

de la Nación. La temperatura fue expresada en grados Celsius (°C) y la humedad relativa, en porcentaje.

Este estudio contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

RESULTADOS

Entre los años 2001 y 2013, se internaron un total de 11 306 niños menores de 5 años con IRAB, de los cuales 4974 ingresaron con diagnóstico de NCCR. Las características de los pacientes internados por NCCR en nuestro centro mostraron una población, en su mayoría, menor de 2 años de relación semejante entre ambos sexos, gran parte provenientes del Conurbano de la provincia de Buenos Aires, sin diferencias significativas entre ambos períodos (Tabla 1).

De la muestra de pacientes con NCCR de acuerdo con el diagnóstico viral, un 63,8% (n= 3177) tuvieron diagnóstico viral negativo y 36,2% (n= 1797), diagnóstico viral positivo.

La serie temporal de los casos de NCCR y de virus respiratorios mostró un patrón estacional similar con predominio invernal. Los períodos de máxima detección viral coincidieron, en todos los años, con los períodos de mayor humedad y menor temperatura. Del mismo modo, la máxima detección viral coincidió con los picos de internación de casos de NCCR. Las NCCR sin detección viral predominaron en la época de primavera, a excepción del año 2013. En este año, se dejó de observar este predominio fuera del período de mayor detección (Figura 1).

El promedio anual de internaciones por NCCR en el período prevacunación fue de 394,8 (DE 54,6). En el período posvacunación, el promedio fue de 315,5 (DE 36,1), lo cual representó una reducción del 20,1% (IC 95%: 13,13-26,49%; $p < 0,001$) respecto al período prevacunación. Esta reducción fue de 22% (IC 95%: 12,4-31,5%; $p < 0,001$) al analizar la población de menores de 1 año.

El promedio anual de internación por NCCR no viral en el período prevacunación fue 255,5 (DE 31,5) y, en el período posvacunación, 183 (DE 32,5), lo cual representó una reducción del 28,4% (IC 95%: 20,5-35,78%), que fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). El promedio anual de internación por NCCR viral en el período prevacunación fue 139,2 (DE 36,5) y, en el período posvacunación, 132 (DE 3,5). Esto mostró una reducción del 4,8%, sin significancia estadística (Tabla 2).

La proporción de neumonías consolidantes con diagnóstico viral en el período prevacunación fue de 35,3% (1532/4343), mientras que, en el período posvacunación, fue de 42% (265/631). La diferencia entre ambas proporciones resultó significativa ($p = 0,0010$) (Figura 2).

DISCUSIÓN

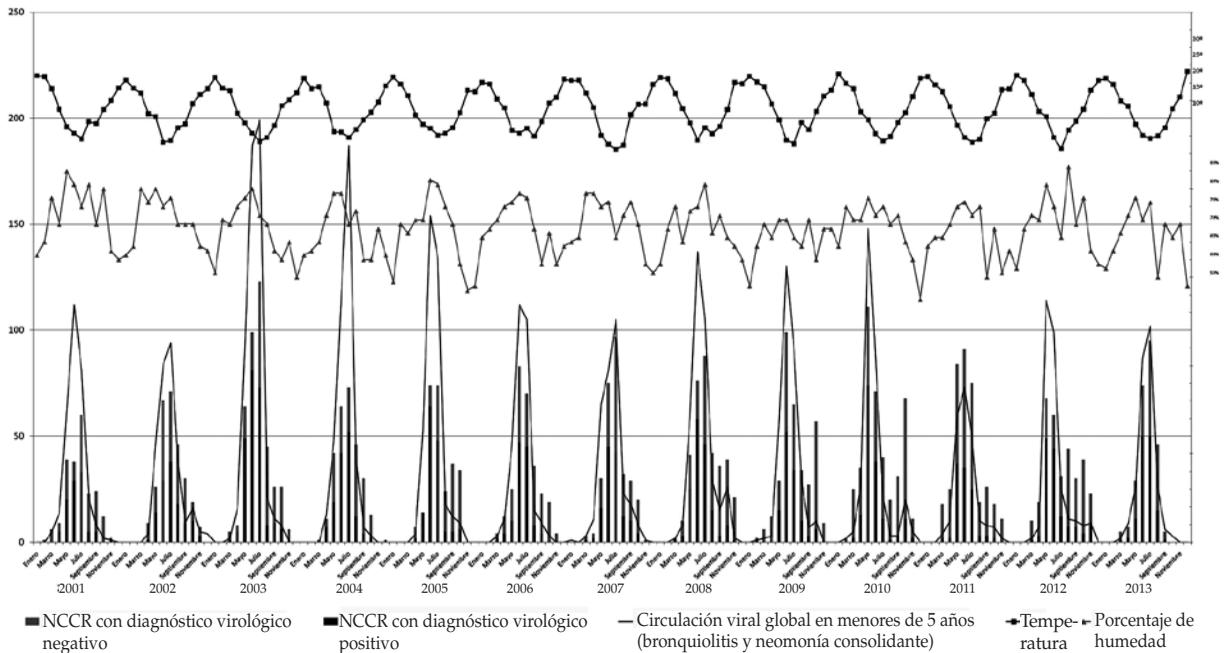
Nuestros resultados permiten evidenciar una reducción de los casos de NCCR hospitalizadas además de demostrar que la inclusión de los casos de NCCR con diagnóstico viral positivo modifica los resultados de efectividad de la VCN-13 para el período 2012-2013 en Argentina.

TABLA 1. Características de los pacientes ingresados por neumonía consolidante confirmada por radiología. Períodos pre (2001-2011) y posvacunación (2012-2013). Hospital de Niños R. Gutiérrez

Características de la población ¹	Pre (n= 4343) % (n)	Pos (n= 631) % (n)
Edad (mediana de edad en meses)	12 (1-59)	12 (1-58)
Menores de 1 año	47,6% (2066)	46,3% (292)
Menores de 2 años	74,8% (3251)	75,2% (458)
Sexo (masculino)	55,5% (2407)	50,4% (318)
Procedencia (provincia de Buenos Aires)	74,4% (3220)	76,8% (485)
Prematurez (< 37 semanas)	14,8% (642)	15,2% (96)
Antecedentes perinatales relacionados con enfermedades respiratorias	13,1% (567)	13,9% (88)
Desnutrición (2 ^{do} - 3 ^{er} grado)	7,8% (340)	6,2% (39)
Inmunosupresión	4,6% (200)	3,3% (21)
Internaciones previas de causa respiratoria	43,3% (1881)	43,2% (271)

¹No hubo diferencias significativas en las características de la población entre ambos períodos.

FIGURA 1. Hospitalizaciones por neumonía consolidante confirmada por radiología y detección viral en relación con las variaciones estacionales en niños menores de 5 años. Hospital de Niños R. Gutiérrez. Años 2001-2013



NCCR: neumonías consolidantes confirmadas por radiología.

TABLA 2. Casos y promedio anual de neumonía consolidante confirmada por radiología y según rescate virológico en menores de 5 años. Hospital de Niños R. Gutiérrez. Años 2001-2013

Menores de 5 años							
Período	Pre-VCN-13 (2001-2011)		Pos-VCN-13 (2012-2013)		% de reducción	IC 95%	p
	Casos	Promedio anual	Casos	Promedio anual			
NCCR	4343	394,8	631	315,5	20,1	13,13-26,49	0,0000
NCCR con diagnóstico virológico negativo	2811	255,5	366	183,0	28,4	20,5-35,78	0,0000
NCCR con diagnóstico virológico positivo	1532	139,2	265	132,0	5,2	-8,38-16,49	0,547
Menores de 1 año							
Período	Pre-VCN-13 (2001-2011)		Pos-VCN-13 (2012-2013)		% de reducción	IC 95%	p
	Casos	Promedio anual	Casos	Promedio anual			
NCCR	2066	187,8	291	145,5	22,6	12,4-31,5	0,0000
NCCR con diagnóstico virológico negativo	1165	105,9	151	75,5	28,7	15,5-39,8	0,0000
NCCR con diagnóstico virológico positivo	901	81,9	140	70,0	14,5	-30,5-18	0,08

VCN-13: vacuna conjugada contra el neumococo de 13 serotipos; NCCR: neumonías consolidantes confirmadas por radiología.

Los valores de efectividad se encuentran en coincidencia con otros estudios, como el de eficacia de la vacuna de 7 serotipos realizada por Black y col.,^{14,15} que mostraba una reducción de 25,5% de las NCCR. En el mismo sentido, Grijalva describe una reducción de 39%, a través de series temporales interrumpidas con exclusión del año de transición y utilizando datos de fuente secundaria.¹¹

Con relación a las diferencias encontradas en términos de efectividad para NCCR y NCCR con diagnóstico virológico positivo y negativo, Dagan y col.¹⁶ demuestran que la introducción de VCN en sus programas nacionales de vacunación ha generado un descenso significativo de las NCCR, que resulta mayor aun cuando se ajusta este resultado por la variación estacional del virus sincicial respiratorio.

Resulta plausible considerar, desde una perspectiva unicista, que dadas las características de las vacunas conjugadas antineumocócicas, estas no tendrían impacto sobre las neumonías virales. Debido a esta condición, la inclusión de esta entidad clínica en los estudios de efectividad podría sobrestimar o subestimar el efecto.

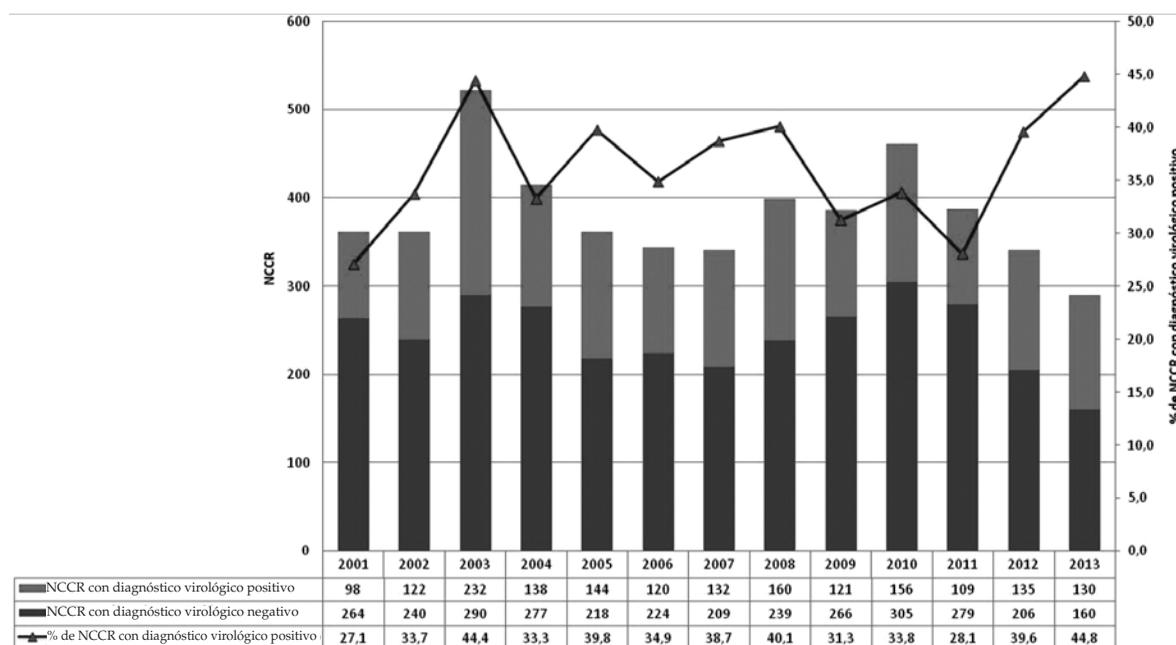
Contrariamente a lo expresado en el párrafo anterior, Klugman y col.,¹⁷ en el estudio

aleatorizado controlado realizado en Soweto, describen, en el análisis por protocolo, una eficacia de 17% (IC 95% 2-30) para las neumonías lobares por toda causa, 14% (IC 95% 2-24) para las neumonías sin identificación viral y 31% (IC 95% 15-43) para las neumonías virales. El autor justifica la eficacia de la VCN-9 obtenida para la neumonía con confirmación radiológica y diagnóstico virológico positivo sobre la base de las hipótesis de coinfección de virus y bacterias en este tipo de infección respiratoria.

El tema de las NCCR con virológico positivo, así como coinfección entre virus y bacterias en infecciones respiratorias bajas, ha sido abordado por diferentes autores.¹⁸⁻²⁰ Un estudio con base poblacional, realizado en Uruguay por Hortal y col.²¹ antes de la introducción de la vacuna contra neumococo, demostró que el 17,1% de las neumonías no consolidantes presentaban alguna detección viral y que el 18% de las neumonías consolidantes (o probablemente bacterianas) presentaban diagnóstico viral. Destacamos que la búsqueda de etiología viral se realizaba al azar, no en todos los casos.

En un estudio publicado por Gentile y col.²² en el marco del Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría que describe

FIGURA 2. Número anual de neumonías consolidantes según diagnóstico virológico y proporción de neumonías consolidantes confirmadas por radiología con diagnóstico viral positivo y negativo 2001-2013



NCCR: neumonías consolidantes confirmadas por radiología.

la experiencia y las acciones en el período de la gripe pandémica, se observó que el 47,6% de los pacientes ingresados con diagnóstico de influenza pandémica presentaban un cuadro clínico de neumonía consolidante.

Estudios realizados en comunidades aborígenes de Australia central han encontrado un 39,8% de coinfección entre virus y bacterias, y el autor no ha podido demostrar un patrón de infección característico a través de la detección nasal de virus respiratorios y bacterias entre las neumonías confirmadas por radiología y el resto de las infecciones respiratorias bajas.²³

En el mismo sentido, un estudio desarrollado en Francia demostró que el 28% de los niños con neumonía hospitalizada de la comunidad presentaron coinfección entre virus y bacterias.²⁴

Resultados similares han sido descritos por Luchsinger y col.²⁵ en un estudio desarrollado en Chile en población adulta, en el que los autores describen coinfección de neumonía de la comunidad entre *Streptococcus pneumoniae* y virus respiratorios en 25 casos de una muestra total de 356 casos de neumonías.

Finalmente, en relación con la efectividad valorada, nuestro estudio presenta algunas debilidades. En cuanto al período preintroducción, se incluye el año pandémico que podría sobreestimar el diagnóstico de neumonía consolidante. Además, el período posintroducción de la vacuna resulta corto; con la inclusión de más años en este período, las estimaciones de efectividad seguramente serán de mayor solidez.

Dadas las características de nuestro trabajo, no hemos podido estudiar las coinfecciones debido a que la detección de agentes bacterianos en esta forma clínica es baja, lo que no permite descartar las coinfecciones.

Condiciones como el tipo de diseño del estudio o el número de casos de neumonías virales valoradas podrían explicar la ausencia de impacto en este último grupo si la hipótesis de coinfección carece de relevancia.

La controversia está planteada ya que, a la fecha, la detección de virus en una neumonía lobar no es condición suficiente para descartar que, en estos cuadros clínicos, pudiera existir coinfección con *Streptococcus pneumoniae*.²⁶

Estudios de mayor validez interna serán necesarios para confirmar estas últimas hipótesis.

CONCLUSIONES

Se observó un descenso significativo de las internaciones por NCCR luego de la

introducción de la VCN-13 al Calendario Nacional, particularmente en aquellas NCCR con diagnóstico virológico negativo, y no se hallaron valores de efectividad significativos para las NCCR con diagnóstico viral positivo. ■

REFERENCIAS

1. Gorrotxategi Gorrotxategi PJ, Iturrioz Mata A. Vacuna conjugada contra neumococo ¿es una prevención universal adecuada de la enfermedad neumocócica? *Rev Pediatr Aten Primaria* 2010;12(47):443-55.
2. World Health Organization. Global Health Observatory data. Care seeking for pneumonia. Situation and trends. Geneva, 2015. [Acceso: 9 de marzo de 2015]. Disponible en: http://www.who.int/gho/child_health/prevention/pneumonia_text/en/index.html.
3. World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. Geneva, 2001. [Acceso: 9 de marzo de 2015]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66956/1/WHO_V_and_B_01.35.pdf.
4. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Información básica - Año 2012. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación Argentina; 2013. Serie 5 - Número 56.
5. Gentile A, Ruvinsky R, Bakir J, Gentile F, et al. Probable bacterial pneumonia in children less than five years old in two geographical areas of Argentina: two years of surveillance. En: 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC, USA: 2004 Oct 30 - Nov 2.
6. Gaiano A, Biscayart C, Vizzotti C. Introducción de la vacuna conjugada antineumocócica en el Calendario Nacional de Vacunación en Argentina. *Rev Argent Salud Pública* 2012;3(10):41-3.
7. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2014 global summary. Coverage time series for Argentina. Geneva, 2014. [Consulta: 9 de marzo de 2015]. Disponible en: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/coverages?c=ARG.
8. Organización Panamericana de la Salud. 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 *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores. Washington DC, 2012.
9. Grijalva CG, Griffin MR. Population-based impact of routine infant immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA. *Expert Rev Vaccines* 2008;7(1):83-95.
10. Pirez MC, Algorta G, Cedres A, Sobrero H, et al. Impact of universal pneumococcal vaccination on hospitalizations for pneumonia and meningitis in children in Montevideo, Uruguay. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(8):669-74.
11. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007;369(9568):1179-86.
12. Patel MM, Steele D, Gentsch JR, Wecker J, et al. Real-world impact of rotavirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(1 Suppl):S1-5.
13. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, et al. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med* 2013;369(2):155-63.
14. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, et al. Efficacy,

- safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(3):187-95.
15. Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(9):779-81.
 16. Weinberger DM, Givon-Lavi N, Shemer-Avni Y, Bar-Ziv J, et al. Influence of pneumococcal vaccines and respiratory syncytial virus on alveolar pneumonia, Israel. *Emerg Infect Dis* 2013;19(7):1084-91.
 17. Madhi SA, Klugman KP, Vaccine Trialist Group. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med* 2004;10(8):811-3.
 18. Wolf DG, Greenberg D, Shemer-Avni Y, Givon-Lavi N, et al. Association of human metapneumovirus with radiologically diagnosed community-acquired alveolar pneumonia in young children. *J Pediatr* 2010;156(1):115-20.
 19. Madhi SA, Ludewick H, Kuwanda L, Van Niekerk N, et al. Pneumococcal coinfection with human metapneumovirus. *J Infect Dis* 2006;193(9):1236-43.
 20. Madhi SA, Kuwanda L, Cutland C, Klugman KP. The impact of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine on the public health burden of pneumonia in HIV infected and uninfected children. *Clin Infect Dis* 2005;40(10):1511-8.
 21. Hortal M, Estevan M, Iraola I, De Mucio B. A population-based assessment of the disease burden of consolidated pneumonia in hospitalized children under five years of age. *Int J Infect Dis* 2007;11(3):273-7.
 22. Gentile A, Bakir J, Russ C, Ruvinsky S, et al. Estudio de las enfermedades respiratorias por virus Influenza A H1N1 (pH1N1) en niños internados durante el año de la pandemia. Experiencia de 34 centros en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(3):198-203.
 23. O'Grady K, Torzillo PJ, Valery P, Smith-Vaughan H, et al. Viruses and bacteria associated with hospitalized, radiologically confirmed pneumonia in aboriginal children aged less than five years in Central Australia [abstract]. En: 9th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Hyderabad, India: 2014 March 9-13; p. 46.
 24. Cantais A, Mory O, Pillet S, Verhoeven PO, et al. Epidemiology and microbiological investigations of community-acquired pneumonia in children admitted at the emergency department of a university hospital. *J Clin Virol* 2014;60(4):402-7.
 25. Luchsinger V, Ruiz M, Zunino E, Martínez MA, et al. Community-acquired pneumonia in Chile: the clinical relevance in the detection of viruses and atypical bacteria. *Thorax* 2013;68(11):1000-6.
 26. McCullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Microbiol* 2014;12(4):252-62.