



TASAS DE HOSPITALIZACIÓN Y MORTALIDAD POR ENFERMEDAD INVASIVA POR NEUMOCOCO (EIN) EN NIÑOS MENORES 5 AÑOS, EN DOS ESTADOS DE VENEZUELA 2008-2014

Luis Echezuria Marval^(*), José Vicente Franco^(**), Alejandro Rísquez Parra^(*), Robiro Daboin^(***), José Levy^(****).

RESUMEN

La inmunización universal con vacuna conjugada contra el neumococo ha demostrado consistentemente disminución de la morbi-mortalidad por esta causa donde se aplicaron los programas. El objeto del estudio es conocer el impacto sobre las hospitalizaciones y muertes por enfermedad invasiva neumococcica (EIN) al comparar una comunidad que ha implementado el programa de vacunación universal contra otra entidad similar que no la ha recibido. Este es un Estudio epidemiológico cronológico retrospectivo del impacto de la intervención vacunal. Se comparan las tasas de hospitalización y mortalidad con la razón estandarizada de mortalidad (REM) y límites de confianza del 95%. (Poisson)

Las tasas de hospitalización y de mortalidad por EIN disminuyeron en la entidad donde se aplicó la vacunación universal; a partir del año de su implementación. Se encontraron diferencias de tasas mayores de 80x105, para las tasas de hospitalización por neumonías, entre ambos estados, siendo más altas para el estado Trujillo. Las REM para las hospitalizaciones por EIN fueron mucho más bajas en el estado Táchira, 38% (IC95% 27-50). También se aprecia una disminución de las tasas de mortalidad 74% (IC95% 17-197) aunque en este caso no es estadísticamente significativo.

Se concluye que el programa fue exitoso y hay que mejorar las coberturas para alcanzar mejores resultados.

Palabras claves: acción colectiva, emergencia en salud, actores, repertorio y motivos de la protesta.

(*) *Profesores de la Escuela de Medicina Luis Razetti, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.*

(**) *Profesor Facultad de Medicina. San Cristóbal, Estado Tachira. Universidad de los Andes.*

(***) *Profesor Facultad de Medicina. Valera, Estado Trujillo. Universidad de los Andes.*

(****) *Medico Pediatría, Centro Medico Docente La Trinidad.*

Email: luisechezuria@gmail.com

INTRODUCCIÓN

De manera consistente a escala global, se ha observado el impacto positivo de la vacunación masiva contra neumococo en la población infantil, es muy relevante y directo, la vacunación universal logra reducciones significativas de las tasas de morbimortalidad infantil, adicionalmente, las altas coberturas vacúnales de neumococo conjugada en la población menor de 2 años también alcanzan a reducir los casos y muertes en otros grupos de edades en particular de los adultos mayores de 65 años. ^(1, 2)

En algunos lugares se describen distintos niveles de protección de la población directamente relacionado con las coberturas vacúnales alcanzadas. Se han observado cifras bajas y medias de inmunización poblacional, y a pesar de esto se evidencia caída y disminución de la frecuencia y distribución de la enfermedad en los grupos beneficiados con la medida. ⁽³⁾

El estado Táchira, ubicado al sur oeste del país, en el área andina, frontera con Colombia, motivo de nuestro estudio, única entidad del país en incorporar la vacunación contra el neumococo (conjugada contra el neumococo 7 valente (PCV7) en los menores de 1 año en el año 2008, según esquema de dos ⁽²⁾ dosis en el primer año, aplicadas intramuscular a los 2 y 4 meses y una dosis al año de edad entre los 12 y los 15 meses de edad. Fue tratado como un programa de solo competencia de esa entidad regional, alcanzando coberturas de vacunación de intermedias a altas en la población diana, que de acuerdo a los últimos informes llegan a 60% ^(3, 4). En el año 2011, la vacuna PCV 13-valente reemplazó la PCV7. ⁽⁴⁾

La vacuna contra el neumococo (conjugada PCV 13) es de recién incorporación en el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) nacional, desde Julio del año 2014 y es cuando la otra entidad federal (Trujillo), de este estudio, la comienza a utilizar.

El objetivo de este estudio epidemiológico ^(5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13), intenta determinar la incidencia de Enfermedad Invasiva por Neumococo (EIN): específicamente sobre la Sepsis, CIE10: A41, la Meningitis, CIE10: G00, y las Neumonías CIE10: J10-J18, en los menores de cinco (5 años), comparando dos entidades federales con comportamientos

demográficos, socio-epidemiológicos muy similares, vecinas, una, que incluyo la vacuna a sus infantes (Táchira) y otra, que no, (Trujillo), durante el lapso comprendido entre los años 2008 al 2014.

El impacto epidemiológico será medido por las tasas de hospitalizaciones y las muertes por la enfermedad neumococcica invasiva (ENI: sepsis, meningitis y neumonías),

MÉTODOS:

Diseño del estudio:

Estudio epidemiológico observacional, de impacto de programa preventivo de utilización de una vacuna en grupos humanos comparando la población intervenida Vs una población no intervenida con la vacuna conjugada contra el neumococo.

Población y muestra:

Para efectos de este estudio se considera como población todos los niños menores de cinco (5) años de las entidades de estudio, según los datos oficiales del Instituto Nacional de Estadística (INE). La muestra, tanto de los casos y las muertes provienen de los Hospitales de referencias y de las cifras oficiales de mortalidad (Anuarios de Mortalidad Min Salud).

Las tasas específicas se calcularon en base a los casos y muertes registrados de cada año y las poblaciones infantil: Los números crudos (absolutos), de hospitalización se transformaron en datos relativos o de tasas, específicas tanto para los menores de un año, los de 1 a 4 años, y los menores de 5 años, a los fines de igualar el riesgo de hospitalización anual (por 100.000 habitantes)

Se consideró las hospitalizaciones (Casos y Defunciones), por contar con diagnóstico de enfermedad neumococcica invasiva, confirmadas según diagnóstico y/o criterios clínicos, epidemiológicos, radiológico y de laboratorio, en la población comprendida entre los de 2 meses y los 4 años de edad.

La recolección de los datos:

En los Hospitales regionales de referencia implicó la búsqueda de la información en las fuentes primarias (historias médicas) con diagnósticos de neumonías, sepsis y meningitis.

Los datos se codifican según el Clasificador Internacional de Enfermedades en su décima edición, CIE 10 (14) y se obtienen de la fuente primaria “Historias médicas” de las hospitalizaciones y se registran en una ficha epidemiológica especialmente diseñada, (15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25) según: neumonía adquirida en la comunidad (NAC), sepsis y meningitis, en niños de edades entre los 0-4 años, hospitalizados en el Hospital Central de San Cristóbal (Edo. Táchira), y el Hospital Central de Valera, (Edo. Trujillo), ambos clasificados de cuarto nivel, con post grados universitarios en varias especialidades, que fungen de referencia regional, cabecera del estado, adscritos al Ministerio de Salud.

Aspectos éticos:

Esta investigación fue previamente sometida a consideración y su correspondiente aprobación por los Comité de Ética de cada institución involucrada en el estudio, a saber Hospital Central de San Cristóbal y de Valera, Direcciones regionales de Salud de ambas entidades y el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (revisión).

Los Hospitales objeto de estudio son cabeceras estatales y centros de referencia regionales, hospitales generales tipo IV, sedes de diversos estudios universitarios de las ciencias de la salud tanto en pre como en postgrado.

Se respetaron todas las consideraciones éticas vigentes para las investigaciones científicas, para resguardar tanto la identidad de la unidad de investigación, así como la de sus padres o representantes. ⁽²⁶⁾

Análisis estadístico:

El análisis estadístico de los datos (casos y muertes) así como sus tasas promedio anual, se hizo descriptivo a través de series cronológicas, presentadas en cuadros y gráficos de polígonos de frecuencia, caja con bigotes y barras verticales. Para la comparación de las tasas anuales promedio se calculó la diferencia de tasas y sus límites de confianza al 95%.

Para las tasas de hospitalizaciones y las de mortalidad se hizo uso de tasas específicas según edad (menores de 5 años, menores de 1 año y de 1 a 4 años) y se calculó la razón de tasas estandarizadas de mortalidad (REM) tanto para las tasas específicas de sepsis, meningitis y neumonías entre las entidades federales Táchira como numerador y Trujillo como denominador con un nivel de confianza del 95%. (27, 28, 29, 30)

RESULTADOS

Se presentarán por separado los hallazgos de los casos (Morbilidad) y de las defunciones (Mortalidad), por cada grupo humano (menores de un año y de 1 a 4 años) por afección, y por entidad federal.

Casos.

Para el año 2008 ambas entidades federales muestran tasas muy elevadas en los menores de un año, de EIN en general, con marcado predominio del Edo. Táchira (1,55, veces mayor). A partir del 2009 la incidencia cae en forma marcada en el Edo. Táchira, no así en el Edo Trujillo que supera ampliamente la referencial con un rango entre 4 y 9 veces mayor, ver Cuadro 1 y Gráfico 1.

En el grupo de 1 a años también hay predominio del Edo. Táchira (1,74, veces

Cuadro 1.

Tasas de hospitalización por 100.000 en menores de 5 años por Enfermedad Invasiva neumococcica. Táchira y Trujillo, Venezuela 2008-2014.

Año	Menor de 1 año		De 1 a 4 años		Menores 5 años	
	Táchira	Trujillo	Táchira	Trujillo	Táchira	Trujillo
2008	249,0	160,3	94,3	54,0	126,6	76,2
2009	25,1	189,9	13,7	56,4	16,0	83,8
2010	44,0	190,9	11,8	52,8	18,1	80,7
2011	73,7	231,2	9,0	51,0	21,8	87,2
2012	59,4	202,1	1,8	52,1	13,1	82,1
2013	29,9	190,4	3,6	43,1	8,7	72,5
2014	52,6	219,0	6,3	57,1	15,2	89,2

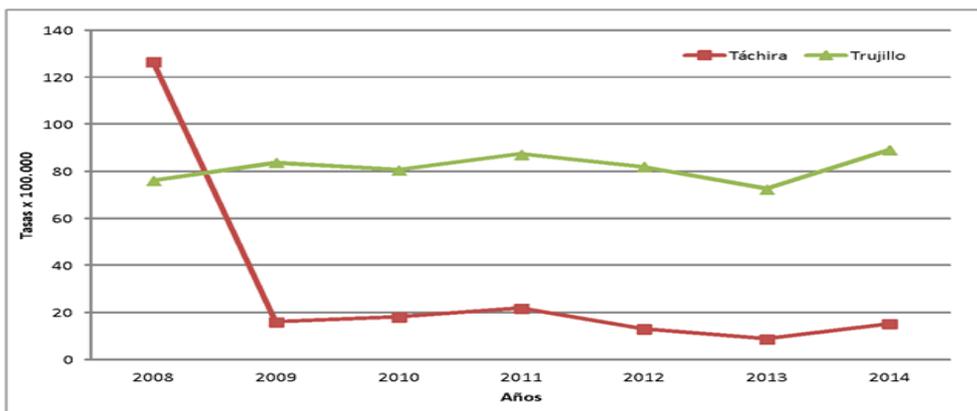
Fuente. Historias Médicas. Hospitales seleccionados.

ENFERMEDAD INVASIVA POR NEUMOCOCO EN MENORES DE 5 AÑOS

mayor). Desde el 2009 la incidencia cae en forma brusca y sostenida en el Edo. Táchira, (14,96), entre los extremos del lapso, no así en el Edo Trujillo que se mantiene prácticamente igual y supera ampliamente la del Táchira con un rango entre 4 y 9 veces mayor, ver Cuadro 1 y Gráfico 21.

Gráfico 1.

Tasas de hospitalización por 100.000 en menores de 5 años por Enfermedad Invasiva neumococcica. Táchira y Trujillo, Venezuela 2008-2014.

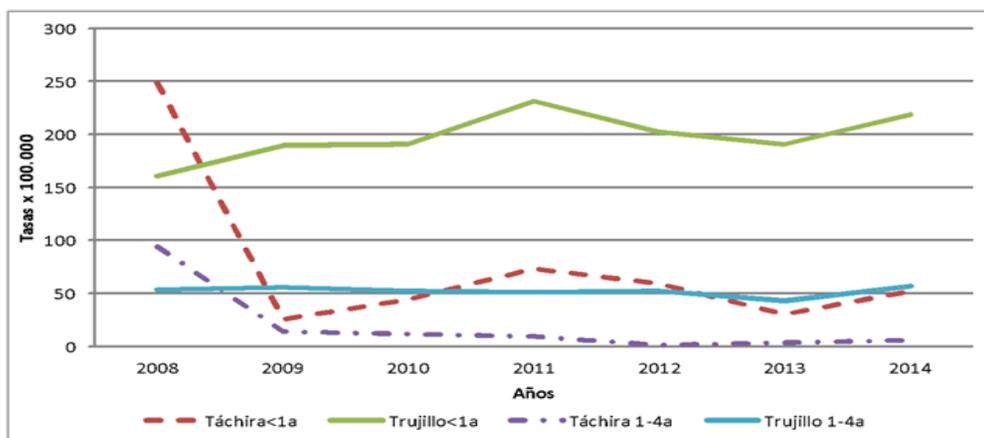


Fuente. Cuadro 1.

En general la EIN en los menores de cinco años, muestran un comportamiento muy diferente en ambas entidades, (entre los extremos del lapso estudiado) así, el Táchira evidencia una disminución o caída de 8,32 puntos; en el estado Trujillo el comportamiento es inverso, con clara elevación de (76,2 aumenta a 89,2).

Gráfico 2.

Tasas de hospitalización por 100.000 en menores de 1 años y de 1 a 4 años por Enfermedad Invasiva neumococcica. Táchira y Trujillo, Venezuela 2008-2014.



El grupo de 1 a 4 años, a excepción del año 2008 el Edo. Táchira muestra tasas más elevadas. En los años subsiguientes el Edo Trujillo supera ampliamente al Táchira, con un rango que oscila entre 4 hasta 29 veces mayores.

A continuación se presenta el análisis en forma separada por tipo de enfermedad invasiva de acuerdo a la clasificación, por año y por entidad federal.

Cuadro 2.

Tasas de hospitalización x 100.000 de casos menores de 5 años según sepsis, meningitis y neumonías. Estados Táchira y Trujillo, Venezuela, 2008-2014.

Años	Sepsis		Meningitis		Neumonías	
	Táchira	Trujillo	Táchira	Trujillo	Táchira	Trujillo
2008	5,85	4,76	3,65	9,52	117,10	61,89
2009	14,57	3,54	1,45	7,08	13,11	73,16
2010	3,62	7,01	3,62	10,52	7,25	63,16
2011	2,90	5,81	5,07	8,14	13,78	73,28
2012	2,17	9,25	3,62	9,25	7,25	63,61
2013	0,72	3,45	5,80	4,60	2,17	64,40
2014	1,45	5,71	5,07	6,86	8,70	76,61

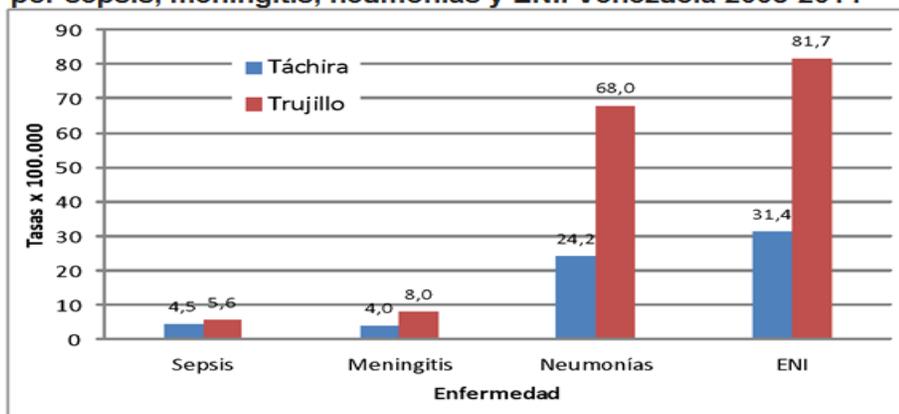
Fuente. Historias Médicas. Hospitales seleccionados

Sepsis

El Edo Táchira en el 2008 presenta una tasa de 5,85 muestra descenso sostenido hasta cerrar en el año 2014 (4 veces menos) con 1,45. (Gráfico 3)

Gráfico 3.

Tasas anuales promedio de hospitalización por 100.000 menores de 5 años por sepsis, meningitis, neumonías y ENI. Venezuela 2008-2014

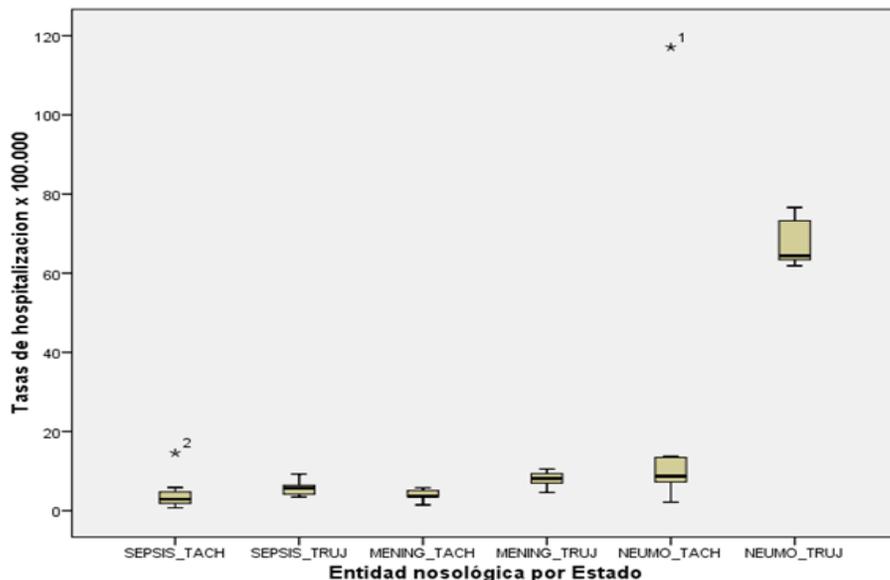


Fuente. Cuadro 2.

En el Edo Trujillo la tasa se mantiene prácticamente sin modificaciones, es más, se incrementa 1,19 puntos.

Gráfico 4.

Tasas de hospitalización por sepsis, meningitis y neumonías según entidad federal. Venezuela 2008-2014.

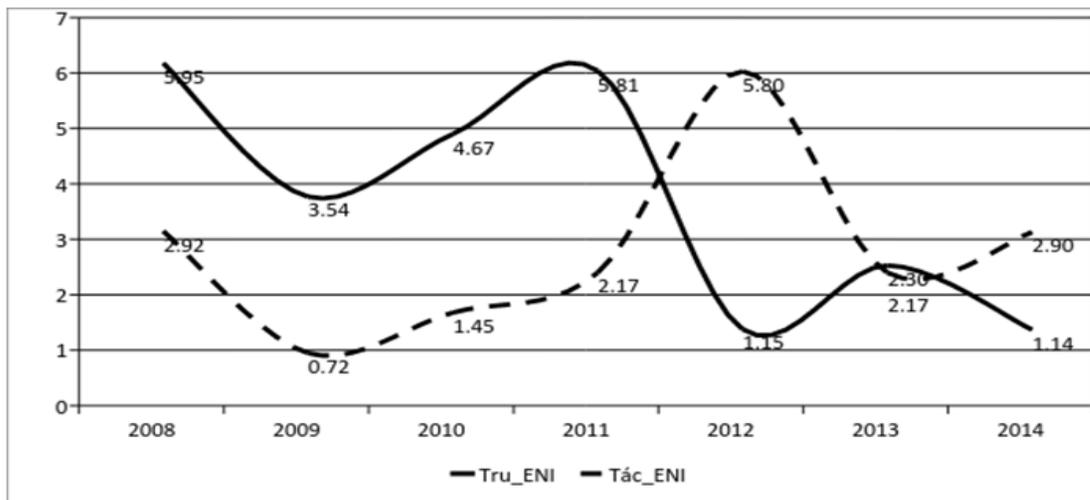


Meningitis:

El Edo Táchira presenta una tasa promedio de cuatro (4), que representa la mitad a la mostrada por el Edo Trujillo, ocho (8). (Gráfico 3)

Gráfico 5

Mortalidad por enfermedades neumocócicas invasiva en los Estados Táchira y Trujillo. Años 2008 – 2014.



Neumonías:

Es en esta enfermedad es donde se aprecian los mayores cambios de frecuencia y distribución, con una caída importante para el Edo Táchira que comienzan el lapso con valor de tres cifras (117,10) para caer a un dígito 8,70 lo que representa una disminución de 13,45 puntos de tasa. Comportamiento muy diferente para el Edo Trujillo, cuando la tasa se incrementa en los extremos del lapso de 61,89 a 76,61. (Gráfico 3)

La tasa promedio entre ambas entidades es de 24,2 para el Táchira y 68 para Trujillo, que es 2,8 veces mayor.

En general la EIN muestra una tasa promedio de 30,7 (IC95% 26-35,4) en Táchira Vs 81,7 (IC95% 73,9-89,3) de Trujillo, que es 2,6 veces más elevada.

Cuadro 3

Tasa anual promedio de mortalidad y hospitalización por 100.000 para Enfermedades Neumocócicas Invasiva en los estados Táchira y Trujillo. Años 2008 – 2014.

Estado	TRUJILLO				TÁCHIRA			
	Promedio 2008-2014	Sepsis	Meningitis	Neumonías	EIN	Sepsis	Meningitis	Neumonías
Tasa mortalidad (10 ⁵)	1,5	0,8	1,0	3,5	1,3	0,3	1,0	2,59
Tasa hospitalización (10 ⁵)	5,6	8,0	68,0	81,7	4,5	4,0	24,2	31,36

Mortalidad

Las tasas de mortalidad y hospitalización por EIN son menores en Táchira que en Trujillo, solo en caso de la mortalidad por neumonías son cifras iguales

La mortalidad es menor para EIN en estado Táchira Vs., Trujillo, pero no es estadísticamente significativa, igual para la mortalidad por sepsis, meningitis y neumonías, en la última no hay casi entre las tasas por ende entre la Razón Estandarizada de Mortalidad. (REM).

Mientras que la morbilidad manifiesta en las hospitalizaciones es mucho menor para el estado Táchira, que para el estado Trujillo, se presentan 38 hospitalizaciones por EIN en el Táchira mientras que en Trujillo son 100, diferencia estadísticamente significativa. Se impactan fundamentalmente debido a la reducción de las hospitalizaciones por las

neumonías. Es decir, por cada 35 hospitalizaciones por neumonía en Táchira se generan algo más de 100 en Trujillo. Las hospitalizaciones por sepsis y meningitis son mucho menores en Táchira sin embargo no son estadísticamente significativas.

Cuadro 4

Razón de Mortalidad Estandarizada (Poisson, IC 95%). Estados Táchira y Trujillo. 2008 - 2014

Estado	RME y sus límites de confianza 95% (Poisson)			
	Táchira/Trujillo			
Prom 2008-2014	Sepsis	Meningitis	Neumonias	EIN
Muertes	83 (5-310)	37 (0-321)	104 (2-404)	74 (17-197)
Hospitalización	46 (11-122)	51 (17-112)	35 (24-49) *	38 (27-50) *

* Diferencias estadísticamente significativas ($\alpha=0,05$)

DISCUSIÓN

La prevención de la enfermedad neumococo invasiva a través de la implementación de un programa de vacunación con vacuna antineumococcica conjugada no difirió en sus resultados a lo observado en otros países; y el edo. Táchira por ser pionero en Venezuela, presenta una realidad más favorable una vez implantado dicho programa a nivel de toda Venezuela a partir del año 2014.

Si bien los criterios de definición de enfermedad invasiva neumococcica son establecidos en base a características clínicas y no microbiológicas, los resultados encontrados en ambos estados evidencia que dichos criterios pueden corresponder al objetivo estudiado; ya que en esta regiones (geografía y socioeconómicamente similares), la única diferencia, muy puntual fue la inclusión en el edo. Táchira de la vacuna neumococo conjugada desde el año 2008.

Sería muy interesante desde el punto de vista de la atención médica, evaluar el ahorro económico que representó para el edo. Táchira con su par, al haber incluido de manera oportuna esta vacuna en su programa de inmunización.

Estos datos evidencian un verdadero problema de salud pública en ambas entidades federales, pero mucho más claro en el grupo poblacional menor de 1 año, con valores de tasas que siempre fueron más altas que las del grupo de 1 a 4 años.

Durante el lapso estudiado, septenio, entre los años (2008-2014), estas entidades nosológicas conocidas como Enfermedad Invasiva Neumococo, EIN (Sepsis, Meningitis y Neumonías), en los menores de cinco años (< 5 años), entre los Edos. Táchira, que implemento una medida preventiva universal (inclusión de la vacuna contra el neumococo PCV 7 valente en el PAI regional hasta el 2010 cuando se sustituye por la (PCV 13 valente) en ese grupo poblacional, y otra que no utilizó la herramienta preventiva (Trujillo), la diferencia encontrada (caída en las tasas), es muy marcada a favor de la primera y sobre todo, a expensas de la Neumonía y más evidente en el grupo de 1 a 4 años, y después en los menores de un año (< 1 año).

Las defunciones, mostradas en tasas por cien mil hab., para el total de la Enfermedad Invasiva por Neumococo, entre ambas entidades federales, es muy evidente la diferencia en la caída de las tasas pero algo mejor a mayor a favor del estado Táchira para el grupo menores de 1 año que comienza el lapso con 14,02 y cierra con 3,76 %000 hab., que representa una caída de 3,72 veces, mientras que el Edo Trujillo también muestra descenso de 17,17 a 5,76, de 2,98.

En las Neumonías la fuerza de la evidencia del beneficio de la actividad preventiva (vacunación) es muy clave, y pudiéramos decir que es mucho mayor, con mortalidad nula durante el lapso, con la única excepción de los años 2012 y 2013, cuando un repunte de la influenza pandémica A H1N1 circula con nueva intensidad en esta entidad (Táchira) y muy probablemente explica las pocas defunciones observadas.

Trujillo muestra cifras de mortalidad altas en los años 2008/2010/2011 y 2013. Sin registros de defunciones los años 2009/2012 y 2014.

Se observan diferencias importantes entre los dos estados, Trujillo ha mantenido el valor de sus tasas en el período estudiado, mientras el Edo Táchira experimenta una disminución de las mismas.

Se evidencia que la Hipótesis de los investigadores puede ser aceptada ya que hubo diferencias entre ambas, que puede ser explicada por la medida implementada por el Edo Táchira.

RECOMENDACIONES

Estos hallazgos confirman otros resultados similares descritos en otras latitudes ^(8, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41) y permiten sugerir relaciones hipotéticas entre los fenómenos estudiados, en forma muy convincente para el beneficio de la recomendación de la inmunización universal de los niños menores de cinco años, en cualquier comunidad o región. Sin embargo y a pesar por las limitaciones propias de los estudios ecológicos, (Conglomerados), estos hallazgos orientan mucho en la toma de decisiones en programas de salud colectiva, nos permitimos recomendar se verifiquen estos resultados a mayor escala, con estudios algo más amplios y de mayor grado de rigurosidad.

REFERENCIAS

- 1) Moraga F. A. "Enfermedad neumocócica en el niño: impacto de la vacuna conjugada heptavalente." *Vacunas* (2001): 51-87.
- 2) Salleras L, et al. "Impacto de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente en una población con valores bajos-intermedios de vacunación. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 27.5 (2009): 275-277.
- 3) Franco-Soto J, Ramírez G, Moncada I, Colmenares R, Labrador M, Nelsa R, Calderón N, Rísquez F A. "Metas de Cobertura Vacunal del Programa ampliado de inmunizaciones del Estado Táchira. Periodo 2007-2014". Premio nacional de Infectología, Dr. Juan Guido Tatá. Congreso Nacional de Pediatría, 2015. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*. Número 1 del Volumen 78 de 2015.
- 4) Guevara, M., et al. "La vacuna neumocócica conjugada heptavalente (Prevenar™): diferencias en su efectividad en distintas poblaciones." *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. Vol. 31. No. 2. Gobierno de Navarra. Departamento de Salud, 2008.

- 5) Carlos D'Suze, Mariano Fernández.- ESTUDIOS ECOLÓGICOS: CAPITULO 21: En Luis Echezuria Marval, Mariano Fernandez Silano, Alejandro Riskey Parra, Alfonso Rodriguez-Morales. Temas de Epidemiología y Salud Pública. Ediciones de la Biblioteca UBUC, Caracas 2013.
- 6) Challenges in global immunization and the Global Immunization Vision and Strategy 2006–2015. *Wkly Epidemiol Rec* 2006; 19:190–5. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2006>.
- 7) Pneumococcal conjugate vaccine. WHO position paper. *Weekly Epidemiol Rec.* 2012, 87, 129–144. N.º 14.
- 8) Pirez MC, Algorta G, Chamorro F, Romero C, Varela A, Cedres A, et al. Changes in Hospitalizations for Pneumonia After Universal Vaccination With Pneumococcal Conjugate Vaccine 7 / 13 valent and Haemophilus influenza Type b conjugate Vaccine in a Pediatric Referral Hospital in Uruguay. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* Volume 33, Number 7, July 2014. Vaccine Report Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Pneumococcal Disease. CDC Pink Book.* 2011; 16:233-248.
- 9) World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization-WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2007; 82:93-104.
- 10) Levine OS, Farley M, Harrison LH, et al, for the active bacterial core surveillance team. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: A population-based case-control study in North America. *Pediatrics.* 1999; 103:1-5.
- 11) Black S, Eskola J, et al. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, et al. *Vaccines.* Philadelphia: Saunders Elsevier. 2008; 5:531-567,569-604.
- 12) Center K and Strauss A. Safety experience with heptavalent pneumococcal CRM197-conjugate vaccine (Prevenar®) since vaccine introduction. *Vaccine.* 2009; 3281-3284.2)
- 13) Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. CIE-10. Organización Panamericana de la Salud. Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. 525 twenty-third Street, NW. Washington, DC. 20037, EAU Cuarta reimpresión 1997

- 14) Rodríguez Malagón, María Nelcy; Ruiz Peláez, Juan Gabriel. Plan de análisis. Sección octava: Análisis y presentación de datos en: Epidemiología Clínica. Investigación Clínica aplicada. Álvaro Ruiz Morales y Morillo 14- Zárate, Luis Enrique. Editorial Médica Panamericana. Editorial Médica Internacional, Cra 7ª A N° 69-19. Bogotá, Colombia. Cap. 26 (455-464)
- 15) Mac Mahon; D. Trichopoulos. LUGAR. Cap. 7. En : Epidemiología. pags. 105-19. Marbàn Libros,SL. Joaquin María López 72. Madrid. España. 2.001
- 16) Gil Laverde, J. Fabián; Vanegas H; Rodríguez Malagón, M; Rondón Sepúlveda, M. Sección octava: Recolección, captura y procesamiento de datos de investigación. En: Epidemiología Clínica. Investigación Clínica aplicada. Álvaro Ruiz Morales y Morillo Zárate, Luis Enrique. Editorial Médica Panamericana. Editorial Médica Internacional, cra 7ª A N° 69-19. Bogotá, Colombia. Cap. 27 (465-486).
- 17) Castañeda, J; Vanegas H; Rodríguez Malagón, M; Sección octava: Presentación de datos estadísticos. En: Epidemiología Clínica. Investigación Clínica aplicada. Álvaro Ruiz Morales y Morillo Zárate, Luis Enrique. Editorial Medica Panamericana. Editorial Médica Internacional, Cra 7ª A N° 69-19. Bogotá, Colombia. Cap.28 (487-508).
- 18) Pineda E; de Alvarado E; Canales F. Metodología de la investigación. Manual para el desarrollo de personal de salud. Serie PALTEX para ejecutores de programas de salud N° 35. Organización Panamericana de la Salud OPS. 525 23 rd. St. NW. Washington, DC 20037. E.U.A. 1.994.
- 19) Balestrini Acuña, M. Como se elabora el proyecto de investigación. Para los estudios formulativos o exploratorios, descriptivo, Diagnósticos, evaluativos, formulación de hipótesis causales, experimentales y los proyectos factibles. Cap.7 El marco metodológico en el proyecto de investigación. (125-191). Editorial BL Consultores Asociados, 5ª edición Enero 2.001. Caracas. Venezuela.
- 20) Day, Robert A. Como escribir y Publicar trabajos científicos. Publicación Científica 526. Organización Panamericana de la Salud. 525 23 rd. St. NW. Washington, DC 20037. E.U.A. 1.990. Cap 22. Como escribir la reseña de un libro. (129-133).
- 21) Canales F, De Alvarado E, Pineda E. Metodología de la Investigación, Manual para el Desarrollo del Personal de Salud. OPS. Editorial Limusa; México 2000.

- 22) Ramírez T. Cómo hacer un Proyecto de Investigación. 3era edición ampliada. Editorial Carthel, C.A. Caracas, 1995.
- 23) García Servén, JR. Guía Práctica de los Indicadores de Gestión para Establecimientos de Atención Médica. DISINLIMED, C.A. Caracas, 1.993.
- 24) Ferenczi E. Muirhead M. Statistics and Epidemiology. Section 2. Observational Studies: Ecological Studies. Editorial Advisor: Lucy Carpenter BA MSc PhD. Editor: Elliott Smock MBBS BSc (Hons). Oxford University Press 2006 Edward Arnold (Publishers) Ltd.
- 25) Urosa de Rodríguez R. ÉTICA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA. CAPITULO 12: En Luis Echezuria Marval, Mariano Fernandez Silano, Alejandro Risquez Parra, Alfonso Rodriguez-Morales. Temas de Epidemiología y Salud Pública. Ediciones de la Biblioteca UBUC, Caracas 2013.
- 26) Camel V F. Estadística Médica y Planificación de la Salud. Universidad de Los Andes. Consejo de Publicaciones. Mérida, Venezuela. 2002.
- 27) Dawson- Saunders B, Trapp R. Bioestadística Médica. Segunda Edición en español. El Manual moderno: México DF. 1.997
- 28) Garner M, Altman, D. Statistics with confidence –Confidence intervals and statistical guidelines- British Medical Journal. The Universities Press (Belfast) Ltd. Great Britain 1989.
- 29) Carvajal R. Estadística para Análisis Epidemiológico. Centro Editorial Catorce SCS, 1ra. Edición, 2004.
- 30) Evans, R; Muñoz, S, Alvarado, C; Levy, J. Epidemiología Cardiovascular. Factores de Riesgo. Disinlimed. Caracas. 1.994 E. Bernaola Iturbe, J. de Aristegui Fernández, M. Herranz Aguirre, C. García Calvo, C. Fernández Pérez
- 31) Estudio de la incidencia de enfermedad neumocócica invasora entre 0–5 años en el País Vasco y Navarra Anales de Pediatría, Volume 57, Issue 4, Pages 301-309
- 32) Pérez C, Solís G, Miguel D, De la Iglesia P, Viejo de la Guerra G y Martín MA. Factores predictivos de enfermedad neumocócica invasora: estudio de casos y controles. An Esp Pediatr 2002;57(4):310-6

- 33) Sinerol, N. Villó, et al. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* serotipo b. Estudio retrospectivo de 12 años. En *Anales de Pediatría*. Elsevier Doyma, 2004. p. 150-155.
- 34) Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Disease. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, McIntyre L, eds. 13th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2015. Recuperado el 5 febrero 2016. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/pneumo.pdf>.
- 35) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). (1997). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 46(RR-08). Recuperado el 5 febrero 2016. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00047135.htm>.
- 36) Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines and Preventable Diseases: Pneumococcal Disease. <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/pneumo/vacc-in-short.htm>. Recuperado el 5 febrero 2016.
- 37) Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged \geq 65 years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2014;63(37):822-825. Recuperado el 5 febrero 2016
- 38) Artiles F, Horcajada I, Cañas AM, Álamo I, Bordes A, González A, Santana M, Lafarga B. Aspectos epidemiológicos de la enfermedad neumocócica invasiva antes y después del uso de la vacuna neumocócica conjugada en Gran Canaria. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Vol. 27. Núm. 01. Enero 2009
- 39) Goicoechea-Sáez M, Fullana-Montoro AM, Momparler-Carrasco P, Redondo-Gallego MJ, Brines-Solanes J, Bueno-Cañigral FJ. Enfermedad neumocócica invasiva en la población infantil de la Comunidad Valenciana. *Gac Sanit* 2003; 17(6):458-65.
- 40) Pérez Guadalupe M, Parra Adriana, Casimir Lidia, Mastroianni Alejandra, Reijtman Vanesa, Lopardo Horacio et al . Infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae* en un hospital pediátrico de tercer nivel antes de la introducción de la vacuna

conjugada: Características clínicas y serotipos involucrados. Arch. argent. pediatr. [Internet]. 2013 Jun [citado 2016 Dic 26] ; 111(3): 202-205. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752013000300005&lng=es. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2013.202>.