Descargado el: 28-03-2024 ISSN 1727-897X

ARTÍCULO ORIGINAL

Enfermedad neumocócica invasiva en menores de cinco años en Cienfuegos (2009-2015)

Invasive pneumococcal disease in children younger than five years in Cienfuegos (2009-2015)

Orlando Morera Álvarez[1] Dáylin Madruga Jiménez[2] Mercedes Fonseca Hernández[2] Anelis Martínez Utrera[2]

[1] Policlínico Área VI, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba
[2] Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba

Cómo citar este artículo:
Morera-Álvarez O, Madruga-Jiménez D, Fonseca-Hernández M, Martínez-Utrera A. Enfermedad neumocócica invasiva en menores de cinco años en Cienfuegos (2009-2015). **Medisur** [revista en Internet]. 2019 [citado 2024 Mar 28]; 17(4):[aprox. 10 p.]. Disponible en: http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4050

Resumen

Fundamento: Desde hace más de una década, la dirección política del país, el sistema de salud y la industria biotecnológica, han otorgado máxima prioridad al proyecto cubano de desarrollo de un candidato vacunal conjugado heptavalente contra los neumococos. El Hospital Pediátrico de Cienfuegos es uno de los centros centinelas para la introducción de dicha vacuna.
Objetivo: describir las características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio en los pacientes diagnosticados con enfermedad neumocócica invasiva.
Métodos: estudio descriptivo, con los pacientes menores de cinco años egresados con diagnóstico de enfermedad neumocócica invasiva. Se analizó edad, sexo, forma de presentación, días previos al ingreso con síntomas, localización del lugar donde se realizó el aislamiento, hospitalización en unidad de cuidados intensivos, mes de ingreso y serotipo aislado.
Resultados: predominaron los menores de sexo masculino (60 %). La forma de presentación predominante fue la neumonía, con el 77,7 % de los casos y 66 aislamientos por hemocultivos. El mayor número de casos se concentró en los meses de invierno, y la mayoría de los aislamientos se reportaron en los serotipos 14, 19A y 19F. Un total de 62 pacientes estuvieron ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos.
Conclusión: la enfermedad neumocócica invasiva presenta elevada incidencia en menores de cinco años, y es la neumonía la forma de presentación más frecuente con predominio del Serotipo 14.

Palabras clave: Infecciones neumocócicas, streptococcus pneumoniae, preescolar

Abstract

Foundation: For more than a decade, the political leadership of the country, the health system and the biotechnology industry have given top priority to the Cuban development project of a heptavalent conjugate vaccine candidate against pneumococci. The Pediatric Hospital of Cienfuegos is one of the sentinel centers for the introduction of this vaccine.
Objective: to describe the clinical, epidemiological and laboratory characteristics in patients diagnosed with invasive pneumococcal disease.
Methods: a descriptive study with patients younger than five years with a diagnosis of invasive pneumococcal disease. The variables analyzed were: Age, sex, form of presentation, days prior admission with symptoms, location of isolation, hospitalization in intensive care unit, month of admission and isolated serotype.
Results: male infants predominated (60%). The predominant presentation was pneumonia, with 77.7% of the cases and 66 isolations by blood cultures. The largest number of cases was concentrated in the winter months, and most of the isolations were reported in serotypes 14, 19A and 19F. A total of 62 patients were admitted to the Intensive Care Unit.
Conclusion: invasive pneumococcal disease has a high incidence in children younger than five years, and pneumonia is the most frequent presentation with predominance of Serotype 14.

Key words: Pneumococcal infections, streptococcus pneumonia, child, preschool

Aprobado: 2019-06-25 08:48:23

Correspondencia: Orlando Morera Álvarez. Policlínico Área VI. Cienfuegos oma110692@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) o neumococo son una importante causa de morbimortalidad. Este es un patógeno casi exclusivamente humano, responsable de un gran número de infecciones y procesos invasivos que resultan más frecuentes en adultos mayores de 65 años, niños menores de 5 años y personas inmunodeprimidas o con determinadas enfermedades crónicas. Sin embargo, la incidencia real de la enfermedad neumocócica es difícil de estimar, ya que existe amplia variabilidad en las tasas reportadas en diferentes países y regiones.[1,2,3]

La enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* (EISP) es la forma más grave de infección producida por este microorganismo, y se define como el aislamiento del neumococo en sangre o en otro líquido orgánico estéril, como líquido cefalorraquídeo (LCR), pleural, articular o ascítico. La gravedad depende del área geográfica y de los serotipos prevalentes, de la estacionalidad, la edad de los sujetos, la comorbilidad y el estado de vacunación previo. Su mortalidad es la más elevada entre las enfermedades infecciosas prevenibles, y varía según las series, entre un 2,9-24,6 % en los países desarrollados y un 50 % en los países en vías de desarrollo.[2,4,5]

En 2005, la OMS estimó que 1,6 millones de muertes estaban causadas por este agente, de ellas, entre 700 000 y 1 000 000 corresponderían a niños menores de 5 años, la gran mayoría en países en vías de desarrollo. La incidencia de ENI en niños pequeños (< 5 años) en EE. UU. y en Europa es de 8 a 75 casos anuales por 100 000 niños de esa edad, mientras que en países en desarrollo se eleva hasta 100-500 casos anuales por 100 000 niños.[3,4,6,7]

Las elevadas cifras de morbimortalidad asociadas a estas enfermedades a nivel global han hecho que se considere a la infección neumocócica como un problema de salud pública de intervención prioritaria. En las políticas de la OMS las metas del desarrollo del milenio han comprometido a los países en la adopción de medidas que conduzcan al control de este tipo de enfermedades.[6]

En el año 2000 se introduce el uso de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente (PCV-7) en los Estados Unidos, lo que provocó una disminución en la incidencia y mortalidad por ENI en este país, así como la introducción de esta en otros países del mundo, principalmente los denominados desarrollados, debido al alto costo del producto. Durante muchos años y hasta hace muy poco, la vacuna solo estaba disponible para los países desarrollados. Hoy la vacuna conjugada antineumocócica Prevnar y Synflorix están disponibles en muchos países, incluso en naciones pobres, gracias a su inclusión en el financiamiento promovido por organizaciones como GAVI (*The Global Alliance for Vaccines and Immunizations*).[2,6,7,8,9,10,11,12]

Desde la comercialización de las vacunas conjugadas, la epidemiología de la ENI ha experimentado grandes cambios, con disminución de la incidencia en la mayoría de las zonas que incorporaron las vacunas en sus calendarios de vacunación, con repercusión en todos los grupos de edad, principalmente en los menores de 2 años. Sin embargo, paralelamente a la reducción de las tasas se ha producido un cambio en la distribución de serotipos causantes de la enfermedad y en el patrón de resistencias.[2]

A la fecha, Cuba no ha introducido la vacunación antineumocócica en su Programa Nacional de Inmunizaciones, debido, principalmente, a los altos costos en el mercado internacional. Sin embargo, a partir de 2006, la dirección política del país, el sistema de salud y la industria biotecnológica cubana, han otorgado máxima prioridad al proyecto cubano de desarrollo de un candidato vacunal conjugado heptavalente contra los neumococos.[12]

Por este motivo, y al ser el Hospital Pediátrico de Cienfuegos uno de los centros centinelas para la introducción de dicha vacuna, el presente trabajo tiene como objetivo describir las características clínicas, epidemiológicas y de laboratorios en pacientes diagnosticados con ENI.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal y con carácter prospectivo. Se trabajó con el total (N=94) de pacientes menores de 5 años egresados con diagnóstico de ENI y atendidos en el Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto, en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2009 hasta el 31 de diciembre del 2015.

La información utilizada en la investigación fue obtenida de la historia clínica personal de los pacientes con diagnóstico de ENI, según

aislamiento en hemocultivo, líquido cefalorraquídeo y líquido pleural con la tipificación del neumococo en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí.

Se utilizaron como variables: Edad (en años cumplidos: menores de 1 año; 1 a 5 años); sexo (masculino y femenino); forma de presentación (neumonía, meningoencefalitis, otras); días previos al ingreso con síntomas (hasta un día, de 2 a 4 días, de 5 a 7 días, más de 7 días); localización del aislamiento (líquido cefalorraquídeo, hemocultivo, líquido pleural, hemocultivo con líquido pleural y hemocultivo con líquido céfalo raquídeo); hospitalización en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (si/no); mes de ingreso (cada uno de los meses del año); serotipo del germen aislado (23F, 19F, 19A, 18C, 14, 7F, 6F, 6C, 6B, 6A, 5A).

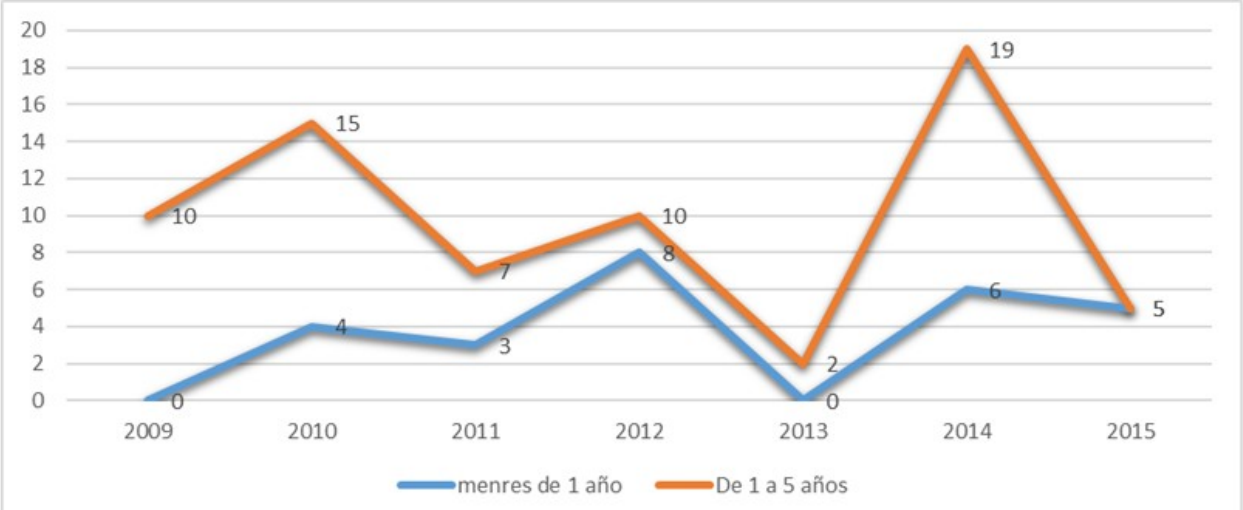
Los datos obtenidos fueron procesados en computadora, mediante el programa Microsoft Office 2016. Los resultados fueron presentados en tablas y gráficos mediante frecuencia absoluta y relativa (número total y porciento para mejor comprensión), así como tasa de incidencia e índice de letalidad.

La investigación se aprobó por el Consejo Científico de la institución; se respetó la información personal de los pacientes.

RESULTADOS

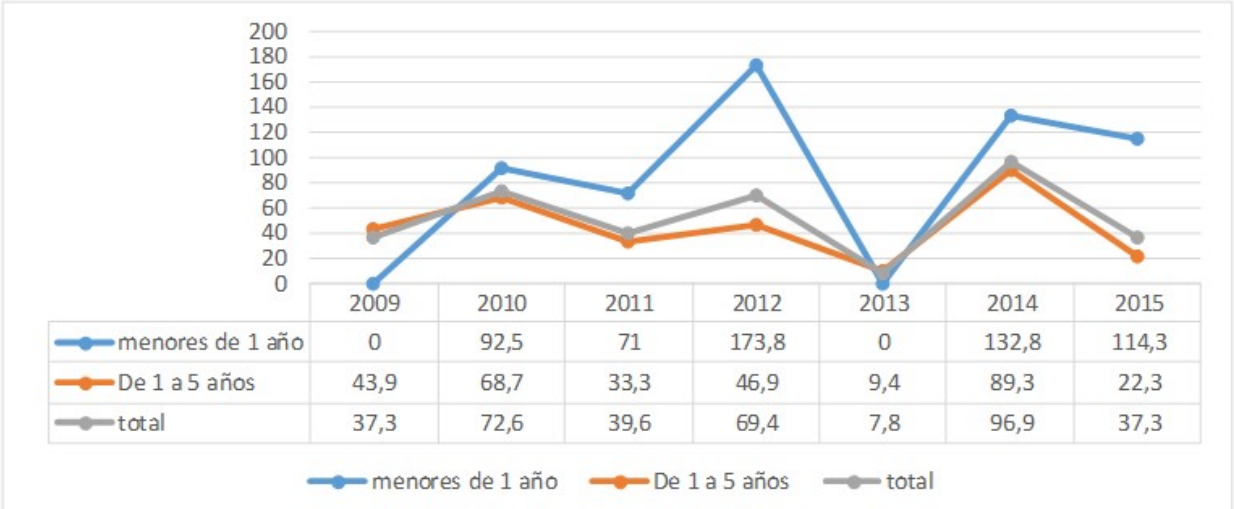
El mayor número de pacientes diagnosticados con ENI se observó en los pacientes entre 1 a 5 años (72,3 %). Solo en el 2015, ambos grupos alcanzaron valor similar de 5 casos. (Gráfico 1).

Gráfico 1. Pacientes ingresados con diagnóstico de enfermedad neumocócica invasiva según grupo de edades y año de estudio



La tasa de incidencia de neumococo mostró los mayores valores en los pacientes menores de 1 año, con picos en los años 2012 (173,8 por 100 000 habitantes) y 2014 (132,8 por 100 000 habitantes). En general, la media de incidencia alcanzó los 51,6 por 100 000 habitantes. (Gráfico 2). En los años en estudio se reportaron 4 pacientes fallecidos, para una letalidad del 4,3 %.

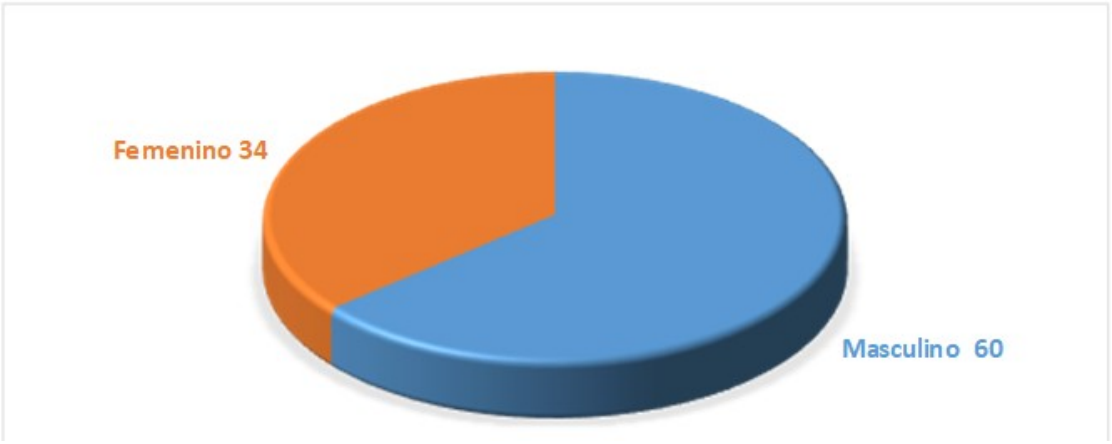
Gráfico 2. Incidencia de enfermedad neumocócica invasiva según grupo de edades y año de estudio



	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
menores de 1 año	0	92,5	71	173,8	0	132,8	114,3
De 1 a 5 años	43,9	68,7	33,3	46,9	9,4	89,3	22,3
total	37,3	72,6	39,6	69,4	7,8	96,9	37,3

Con respecto al sexo, el masculino fue el más afectado, con un total de 60 pacientes, para el 63,8 % del total. (Gráfico 3).

Gráfico 3. Distribución de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neumocócica invasiva según sexo



En la forma de presentación, se alcanzó un predominio de las neumonías, con 73 casos representativos del 77,7 %, seguida de la meningoencefalitis, con el 18,1 %. Los primeros síntomas se presentaron entre los 5 a 7 días antes del ingreso, en 35 pacientes, entre los 2 a 4 días en 30, y un día antes del ingreso en 7 niños. La mayoría de los aislamientos se realizó por hemocultivo, (66 pacientes) seguidos por el líquido céfalo raquídeo (17), líquido pleural (6), aislamiento conjunto de hemocultivo con líquido pleural (4), y líquido céfalo raquídeo (1). El 66 % de los pacientes requirió ingreso en UCI. (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de pacientes según forma de presentación, días con síntomas antes del ingreso, localización del aislamiento, y hospitalización en UCI

Variables		Número	%
Forma de presentación	Neumonía	73	77,7
	Meningoencefalitis	17	18,1
	Otras	4	4,2
Días previos al ingreso con síntomas	1 día	7	7,5
	De 2 a 4 días	30	31,9
	De 5 a 7 días	35	37,2
	Más de 7 días	22	23,4
Localización de la realización del aislamiento	Hemocultivo	66	70,2
	Líquido céfalo raquídeo	17	18,1
	Líquido pleural	6	6,4
	Hemocultivo líquido pleural	4	4,3
	Hemocultivo y líquido cefalorraquídeo	1	1,0
Hospitalización en UCI	Sí	62	66,0
	No	32	34,0

Según la distribución por meses del año, el mayor número de casos estuvo dado en los meses de febrero, con 13 casos; seguido por los meses de enero y noviembre con 11 casos cada uno. (Gráfico 4).

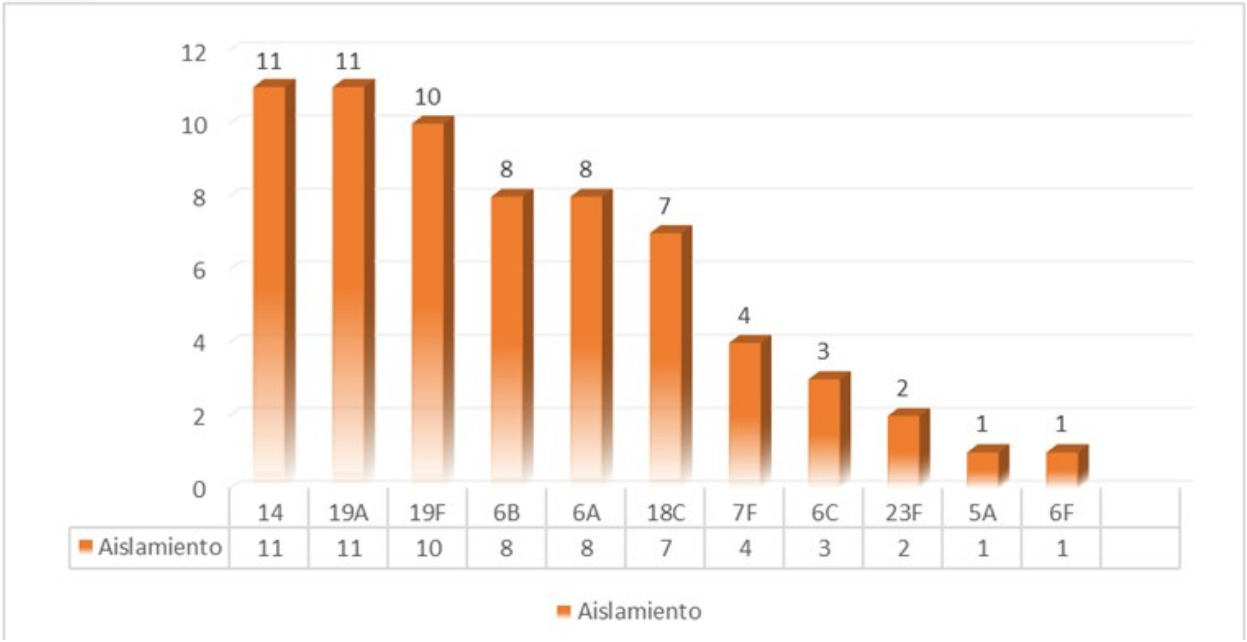
Gráfico 4. Distribución de los pacientes según mes de ingreso



ISSN 1727-897X

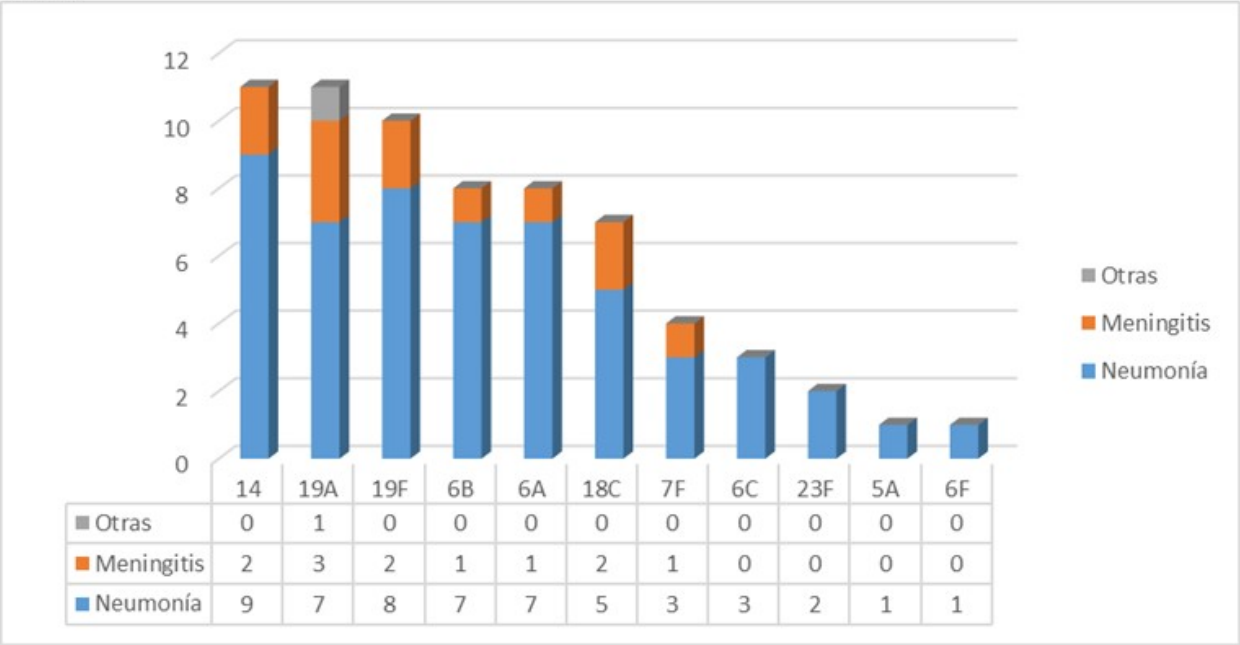
Se logró el aislamiento de los serotipos en 66 pacientes (70,2 %). Los serotipos más observados fueron el 14 y 19ª, en 11 pacientes cada uno; seguidos de los serotipos 19F, 6B y 6ª, con 10, 8 y 8 casos respectivamente. Estos cinco serotipos representaron el 72,7 % de todos los aislamientos realizados. Los que menos se aislaron fueron el 6F y 5ª. (Gráfico 5).

Grafico 5. Distribución de los pacientes según aislamiento en cultivo.



La neumonía fue la forma de presentación que alcanzó el predominio en cada uno de los serotipos aislados. (Gráfico 6).

Gráfico 6. Distribución de los pacientes según forma de presentación en relación al serotipo aislado



	14	19A	19F	6B	6A	18C	7F	6C	23F	5A	6F
Otras	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Meningitis	2	3	2	1	1	2	1	0	0	0	0
Neumonía	9	7	8	7	7	5	3	3	2	1	1

DISCUSIÓN

La enfermedad neumocócica invasiva se refiere a las infecciones severas como neumonía, bacteriemia o meningitis causadas por *S. pneumoniae*. La ENI es la responsable de gran parte de la morbilidad prevenible en menores de 5 años en la mayor parte de los reportes a nivel mundial.[6]

La incidencia en el presente estudio se comportó de manera variable durante los años en estudio, con un valor medio de 51,6 por 100 000 habitantes. Es necesario recordar que esos aislamientos quedan enmarcados en el período en que la vigilancia no era tan rigurosa como en etapas actuales, pues solo se realizaba un hemocultivo a todo paciente afectado por neumonía; a diferencia de la vigilancia actual, en la cual se protocoliza la realización de dos hemocultivos, además de las técnicas diagnósticas microbiológicas empleadas.[13]

Estudios a nivel mundial reconocen que la incidencia en países desarrollados ha disminuido con el paso de los años, luego de la introducción de las vacunas contra el neumococo. En Estados Unidos de América, ha disminuido en los niños menores de 5 años, de 76,4 casos por 100 000 habitantes en 1997, a 21,2 en 2005, y a 10 en 2013.[7]

Países europeos también muestran esta disminución en infantes, y en concreto, de la causada por serotipos incluidos en la vacuna conjugada 7-valente.[7,9] Un estudio llevado a cabo en Tarragona, España, entre el 2006 y el 2009, manifiesta una incidencia global del 21,2 por 100 000 habitantes,[1] mientras que Ciancotti y colaboradores,[2] en Valencia, demostraron una reducción en niños menores de 5 años, de 30,5 en 2007 a 12,3 por 100 000 habitantes en 2012. De igual manera, resultados obtenidos en el Hospital Pediátrico de Ankara,[14] demuestran una disminución en la presentación de la enfermedad, pasando de 7,71 por 100 000 habitantes en el periodo 2009-2010, a 1,58 en el 2014-2015. Hay que considerar que estos estudios fueron realizados en etapa post vacunal.

En Cuba, la insuficiencia de datos con respecto a la carga de la ENI podría hacer suponer erróneamente que su incidencia es baja, pero lo que sí existe son evidencias de la ENI como problema de salud para la población pediátrica cubana.[15]

De los factores asociados con el huésped, uno de los más relevantes es la edad, que puede

condicionar no solo la incidencia, sino también la forma clínica y evolución.[4] Investigaciones consultadas[4,6,16] reflejan cómo el mayor riesgo recae en los niños menores de 2 años. Investigadores del Hospital Infantil Norte "Dr. Juan de la Cruz Martínez Maceira" de Santiago de Cuba[17] encontraron que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de ENI eran menores de 2 años, con un total de 33 pacientes, datos que no coinciden con los de la presente serie.

En el Informe Regional de SIREVA II (2012), en los datos por país y grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, se expone que, en Cuba, en cuanto a número de aislamientos por grupos de edad, el 41,6 % correspondió a los menores de 5 años.[18]

Otros autores[8,13] reflejan datos similares a los de la esta investigación. Memish y colaboradores,[19] en Arabia Saudita, en un estudio de cinco años obtuvieron que el mayor número de pacientes estuvo comprendido entre 1 a 5 años. Por su parte, Özdemir y colaboradores,[14] en Turquía, demostraron una mediana de edad de 32 meses; al igual que Benítez y colaboradores[20] en Argentina calcularon una media de edad de 65,5 meses.

La enfermedad neumocócica se presenta con gran énfasis en los niños del sexo masculino, lo cual se corresponde con los resultados de autores foráneos[4,6,20,21] y cubanos.[13,16,17] En este sentido se fundamenta, como plantean Mengana López y otros,[22] que el varón es más susceptible a las infecciones, porque en las hembras influyen el cromosoma XX (encargado de dar mayor apoyo inmunológico en el primer período de la vida), y algunos factores asociados con la síntesis de inmunoglobulinas, que le confieren una mayor protección, lo cual desaparece cuando alcanzan el año de edad, y entonces, los pacientes de los dos géneros biológicos enferman con igual frecuencia.[17] Solamente se encontró una igualdad para ambos sexos en un estudio realizado en Asunción, Paraguay[23] con 39 casos para cada uno.

En Cuba, como en otros estudios reportados en diferentes partes del mundo, en los niños preescolares se concentra la mayor carga de hospitalización por neumonías con o sin derrame. Reportes de Europa y Estados Unidos de América, previos a la introducción de la vacuna conjugada heptavalente (PCV7), muestran una incidencia de neumonías en niños menores de 5 años de alrededor de 34-40 x 1 000.[24] En España, Ciancotti y colaboradores[2] y Pérez Rodríguez y colaboradores,[4] también encontraron un predominio de las neumonías. Por su parte, investigadores de Argentina,[20] Colombia[6] y Cuba[17] encontraron que los pacientes con neumonía bacteriana por meningococo, alcanzaban más del 60 % de los casos estudiados.

La epidemiología de la meningitis bacteriana en Cuba, apoyada en los datos del sistema de vigilancia (1998-2007), confirman al *Streptococcus pneumoniae* como el principal y más letal agente causal, que afecta sobre todo a las edades extremas de la vida.[16] Varios autores [1,6,7,20,21] reconocen a la meningitis entre las tres principales causas.

Por otra parte, y a pesar de que la documentación bacteriológica por hemocultivos se logra en bajo porcentaje, estas muestras en nuestro estudio y otros similares, son las que más aportan en las enfermedades invasivas.[13,20,21,25]

El análisis del tiempo transcurrido con síntomas antes del ingreso, en los que predominaron los pacientes con 5,6 y 7 días, permite asumir la rapidez en el tratamiento de los casos. Ello no significa que con los primeros síntomas esté presente un cuadro de neumonía, o que se pueda hacer el diagnóstico; de hecho, puede ser que muchos pacientes acudan al hospital, o que los remitan después de un tratamiento de varios días por un cuadro catarral u otra sintomatología, porque no ha mejorado en el tiempo acostumbrado, o tengan un empeoramiento de su cuadro.

Al agrupar los pacientes por mes de presentación, se alcanza un predominio en los meses de invierno. Valores similares se pueden encontrar en el trabajo de Benítez y colaboradores,[20] así como en el de Molina y colaboradores[18] en La Habana, donde la mayoría de los casos ocurrió entre los meses de invierno y primavera.

El estudio de la distribución de serotipos ha sido siempre extremadamente complejo, pues, aunque se ha comprobado que suelen ser los mismos los que con mayor frecuencia causan enfermedad, su distribución es desigual para los diferentes países, tipo de enfermedad y edad.[15] Estudios epidemiológicos regionales estiman que la proporción de ENI en niños menores de 5 años, demuestra que un limitado número de serotipos causan la mayoría de las ENI a nivel mundial, y

los más frecuentes son 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F y 23F.[17]

El presente estudio obtuvo que los cinco primeros serotipos con el 72,7 %, fueron el 14, 19A, 19F, 6A y 6B. Estudios de otras latitudes evidencian datos similares.[2,4,23]

Actualmente se trabaja en nuestro país en el desarrollo de un candidato vacunal cubano contra el neumococo (el candidato Quimi-Vio), una vacuna multivalente, basada en la conjugación de 7 antígenos polisacáridos capsulares (serotipos 1, 5, 6B, 14, 18C, 19F y 23F) a la proteína portadora toxoide tetánico. Con el uso de esta vacuna se combate la presencia de serotipos que reportaron el mayor número de casos en la presente serie, como son el 14, 6B y 19F, sin embargo, en los estudios de inmunogenicidad realizados en ensayos clínicos, se demostró la protección cruzada del 6A (con el 6B incluido en la vacuna), y del 19A (con el 19F también incluido), de forma similar a la vacuna Synflorix-10 (Laboratorio GSK, que contiene 10 serotipos: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), que se utilizó en el grupo control.[12,17,26]

Estudios cubanos demuestran que los cinco primeros serotipos aislados en la actual investigación son los de mayor presentación. Así lo demuestran los resultados obtenidos en el Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez,[18] con una prevalencia del 14 y 19A, con 32,4 y 23,5 % respectivamente; y los obtenidos por Toroña y colaboradores,[15] en los años 2013-2015, donde estos serotipos, 19A y 14, también fueron los de mayor incidencia, con 21 y 17 casos respectivamente, alcanzados mayormente en pacientes con neumonía; forma de presentación de la presente investigación en todos los serotipos aislados.

La letalidad fue baja, con un 4,3 %. Estudios españoles[2,25] mostraron índices de letalidad alrededor del 7 y 15,5 %. En Santiago de Cuba,[17] entre los años 2011 al 2015 se recoge una letalidad del 14,3 %.

Aunque sea de suma importancia la introducción de una vacuna contra siete serotipos de neumococo de fabricación cubana, debe continuarse el trabajo sobre esta enfermedad con estudios comparativos a la posterior aplicación masiva de la vacuna en nuestro país. A pesar de que numerosos estudios[1,2,14,25,27] a nivel mundial han reportado una disminución en su incidencia tras los años de vacunación, denotan también el aumento en el número de aislamientos de serotipos que no se incluyen en las vacunas existentes, por lo que se deberían tener en cuenta las posibles modificaciones en el ámbito epidemiológico que pudiera ocurrir con la ya introducida vacuna cubana contra el neumococo.

Se concluye que la ENI presenta una elevada incidencia en los niños menores de 6 años, con predominio en el sexo masculino, la neumonía como forma de presentación más común y mayor frecuencia de los serotipos 14, 19A, 19F, 6A y 6B.

Conflicto de interés: Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

Contribución de los autores: Idea conceptual: Orlando Morera Álvarez, Dáylin Madruga Jiménez, Mercedes Fonseca Hernández, Anelis Martínez Utrera; análisis estadístico: Orlando Morera Álvarez, Dáylin Madruga Jiménez, Anelis Martínez Utrera; revisión de la literatura: Orlando Morera Álvarez, Dáylin Madruga Jiménez, Mercedes Fonseca Hernández, Anelis Martínez Utrera; escritura del artículo: Orlando Morera Álvarez, Dáylin Madruga Jiménez; revisión crítica: Orlando Morera Álvarez, Dáylin Madruga Jiménez, Mercedes Fonseca Hernández, Anelis Martínez Utrera.

Financiación: Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto, Cienfuegos

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vila Á, Salsench E, Ochoa O, Aguirre C, Utrera J, Guzmán J. Incidencia y letalidad de infecciones neumocócicas invasivas en la región de Tarragona, 2006-2009. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015 ; 33 (3): 186-89.

2. Ciancotti LR, Huertas I, Pérez E, Carmona E, Carbó R, Gil A, et al. Enfermedad neumocócica invasiva en la Comunitat Valenciana. Seis años de vigilancia (2007-2012). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015 ; 33 (3): 149-55.

3. Almazrou Y, Shibl AM, Alkhlaif R, Pircon JY, Anis S, Kandeil W, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in Saudi Arabian children younger than 5 years of age. J Epidemiol Glob Health. 2016 ; 6 (2): 95-104.

4. Pérez MT, Sopeña B, Méndez S, Casares MA, Constenla L, Argibay A, et al. Influencia de la edad en la enfermedad neumocócica invasiva y en la resistencia a antimicrobianos. Med Clin (Barc). 2014 ; 43 (7): 287-92.

5. Castro J, Siccha S, Egoavil M, Chaparro E, Hernández R, Silva Wilda, et al. Resistencia antibiótica y distribución de serotipos en cepas neumocócicas invasivas en adultos hospitalizados en Lima, Perú. Rev Perú Med Exp Salud Publica [revista en Internet]. 2017 [cited 23 Abr 2018] ; 34 (4): [aprox. 9p]. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342017000400008&lng=es&nrm=iso&tlng=es.

6. Rojas JP, Leal AL, Patiño J, Montañez A, Camacho G, Beltrán S, et al. Caracterización de pacientes fallecidos por enfermedad neumocócica invasiva en la población infantil de Bogotá, Colombia. Rev Chil Pediatr. 2016 ; 87 (1): 48-52.

7. González R, Armadans Ll, Rodrigo JA, Campins M. Incidencia de hospitalizaciones por enfermedad neumocócica en niños en condiciones de riesgo en Cataluña (2005-2012). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016 ; 34 (5): 293-97.

8. Regis C, Azevedo J, Santos Galvao V, Moreno-Carvalho O, Neves Reis J, Nascimiento-Carvalho C. Clinical and bacteriological characteristics of invasive pneumoccocal disease after pneumoccocal 10-valent conjugate vaccine implementation in Salvador, Brazil. Braz J Infect Dis. 2016 ; 20 (1): 56-60.

9. Lamb K, Flasche S, Diggle M, Inverarity D, Greenhalgh D, Jefferies J, et al. Trends in serotypes and sequence types among cases of invasive pneumococcal disease in Scotland, 1999-2010. Vaccine. 2014 ; 32 (34): 4356-63.

10. Meichtry J, Born R, Kuffer M, Zwahlen M, Albrich W, Brugger S, et al. Serotype epidemiology of invasive pneumococcal disease in Swiss adults: A nationwide population-based study. Vaccine. 2014 ; 32 (40): 5185-91.

11. Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, Keeling M, et al. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2017 ; 5 (1): e51-59.

12. Linares N, Toledo ME, Casanova MF, Paredes B, Váldes Y, Santana D, et al. La nueva vacuna cubana antineumocócica, de las evidencias científicas disponibles, a la estrategia de evaluación clínica y de impacto. Rev Cubana Pediatr [revista en Internet]. 2017 [cited 23 Abr 2018] ; 89 Suppl 1: [aprox. 22p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312017000500018.

13. Fonseca M, Martínez A, Montes de Oca M, Cardoso E, Reyes A, LLull CT, et al. Enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 6 años hospitalizados. Rev Cubana Pediatr [revista en Internet]. 2017 [cited 23 Abr 2018] ; 89 (Supl): [aprox. 18p]. Available from: http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/198/106.

14. Özdemir H, Yildiz C, Nar S, Erkol H, Karbuz A, Kocabas BA, et al. Efectos de la vacuna neumocócica conjugada (VCN7 y VCN13) en los niños turcos con enfermedad neumocócica invasiva: experiencia en un solo centro. Arch Argent Pediatr. 2017 ; 115 (4): 316-22.

15. Toraño G, Suárez D, Abreu M, Barreto B, Toledo E, Linares N. Serotipos de Streptococcus pneumoniae responsables de enfermedad invasiva en niños cubanos. Rev Cubana Pediatr [revista en Internet]. 2017 [cited 23 Abr 2018] ; 89 (Supl): [aprox. 10p]. Available from: http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/151/110.

16. Tamayo MC, Pajaro M, Díaz D, Maren M, Maceira S, Cunill S. Vigilancia de pacientes ingresados con enfermedad neumocócica en Hospital Docente Infantil Sur “Antonio María Beguez Cesar”. Rev Cubana Pediatr [revista en Internet]. 2017 [cited 23 Abr 2018] ; 89 (Supl): [aprox. 15p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312017000500015.

17. Batista L, González N, Donatién NC, Cobas N, Jústiz S, Herrera J. Enfermedad neumocócica en menores de 5 años en el Hospital Infantil Norte de Santiago de Cuba “Dr. Juan de la Cruz Martínez Maceira”. Rev Cubana Pediatr [revista en Internet]. 2017 [cited 23 Abr 2018] ; 89 Suppl 1: [aprox. 18p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312017000500014.

18. Molina N, Dotres C, Legarreta E, Vega D, Piedra M. Comportamiento de la enfermedad neumocócica en el Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez". Rev Cubana Pediatr [revista en Internet]. 2017 [cited 23 Abr 2018] ; 89 Suppl 1: [aprox. 19p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312017000500004.

19. Memish Z, El-Saed A, Al-Otaibi B, Al Shaalan M, Al Alola S, Thaqafi AO. Epidemiology of invasive pneumococcal infection in children aged five years and under in Saudi Arabia: a five-year retrospective surveillance study. Int J Infect Dis. 2010 ; 14 (8): e708-12.

20. Benítez JD, Martínez ME, Von Specht M, Gerlach E, González CA, Grenón SL. Epidemiología y factores de riesgo de enfermedad invasiva neumocócica en pediatría. Estudio descriptivo, postvacunal. RECyT [revista en Internet]. 2017 [cited 23 Abr 2018] ; 19 (27): [aprox. 14p]. Available from: https://www.fceqyn.unam.edu.ar/recyt/index.php/recyt/article/download/322/227/.

21. Grenon SL, Ayala GZ, Leguizamón LB, Salvi MC, Von Specht MH. Enfermedad Invasiva Neumocócica (EISPn) en Pediatría: cinco años de vigilancia de la resistencia a B lactámicos en Misiones, Argentina. RECyT. 2010 ; 12 (12A): 34-40.

22. Mengana E, Galano E, Menéndez M, Moll G. Principales características clínico epidemiológicas de una población infantil con neumonía bacteriana grave. MEDISAN [revista en Internet]. 2011 [cited 23 Abr 2018] ; 15 (12): [aprox. 10p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192011001200009.

23. Sanabria G, Araya S, Chamorro G, Lovera D, Arbo A. Correlación de serotipos, sensibilidad y resistencia antimicrobiana en niños con infecciones invasivas por Streptococcus pneumoniae en un centro de referencia de Asunción-Paraguay. Revisión de 6 años. Rev Inst Med Trop [revista en Internet]. 2009 [cited 23 Abr 2018] ; 4 (2): [aprox. 32p]. Available from: http://scielo.iics.una.py/pdf/imt/v4n2/v4n2a03.pdf.

24. Borroto SM, Linares N, Toledo ME, Mirabal S, Reyes A, Abreu G, et al. Carga hospitalaria y poblacional de las neumonías adquiridas en la comunidad en niños menores de 5 años. Rev Cubana Pediatr [revista en Internet]. 2017 [cited 23 Abr 2018] ; 89 Suppl 1: [aprox. 14p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312017000500011.

25. Méndez S, Losada I, Agulla A; Grupo de trabajo del neumococo de los hospitales de Galicia. Streptococcus pneumoniae: serotype distribution, antimicrobial susceptibility, risk factors and mortality in Galicia over a two year-period. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015 ; 33 (9): 579-84.

26. Abreu G, Fuentes G, Maylin I, Portuondo R, Pérez M, Toraño G. Enfermedad neumocócica invasiva en niños con neumonía grave adquirida en la comunidad. Rev Cubana Pediatr [revista en Internet]. 2017 [cited 23 Abr 2018] ; 89 (Supl): [aprox. 10p]. Available from: http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/118/95.

27. Abate HJ, Falaschi A, Balbi L, García B. Diecinueve años de vigilancia de enfermedad invasiva neumocócica en un hospital pediátrico de Mendoza, Argentina. Arch Argent Pediatr [revista en Internet]. 2014 [cited 23 Abr 2018] ; 112 (4): [aprox. 12p]. Available from: https://pdfs.semanticscholar.org/d121/8851d26f518a408c44e51fa5e472440910fd.pdf.