

Enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 6 años hospitalizados

Invasive pneumococcal disease in hospitalized children aged less than 6 years

Mercedes Fonseca Hernández,¹ Anelis Martínez Utrera,¹ Marta Montes de Oca Rivero,¹ Elida Cardoso Hernández,¹ Alain Reyes Sebasco,¹ Caridad Teresa Llull Tombo,¹ Dunia María Chávez Amaro¹

¹Servicio de Enfermedades Respiratorias. Hospital Pediátrico Docente Provincial "Paquito González Cueto". Cienfuegos, Cuba.

¹Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cienfuegos, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la enfermedad neumocócica invasiva constituye una de las causas mundiales más frecuentes de morbilidad y mortalidad en niños, especialmente en países subdesarrollados.

Objetivo: determinar las características de la morbilidad por enfermedad neumocócica invasiva en niños hospitalizados menores de 6 años.

Métodos: se realizó un estudio observacional descriptivo, de corte transversal y carácter prospectivo. El universo estuvo constituido por 37 niños menores de 6 años con diagnóstico de enfermedad neumocócica invasiva, egresados del Hospital Pediátrico "Paquito González Cueto" de Cienfuegos, desde el 1º de abril de 2014 hasta el 31 de marzo de 2016. El aislamiento del neumococo se realizó mediante hemocultivos, cultivos de líquido cefalorraquídeo y líquido pleural. La tipificación del neumococo se realizó en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí".

Resultados: el 78,3 % correspondió a casos de neumonía como forma de presentación; y el 38 % de los pacientes tenían menos de 1 año de edad. El aislamiento del neumococo se realizó en sangre en el 81 % de los pacientes. Fueron identificados un total de 9 serotipos diferentes; los más frecuentes fueron el 19A y el 14. Las mayores resistencias se presentaron a la azitromicina, sulfaprim y oxacilina. El 46 % de los casos estuvo en la Unidad de Cuidados Intensivos; solo hubo un fallecido, que correspondió a uno de los casos con meningococemia.

Conclusiones: los hallazgos sugieren que la enfermedad neumocócica invasiva constituye una causa frecuente de hospitalización en niños menores de 6 años; pudiera ser significativamente impactada por la introducción de la nueva vacuna contra los neumococos.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*; enfermedad neumocócica invasiva; serotipos; vacunas conjugadas antineumocócicas.

ABSTRACT

Introduction: invasive pneumococcal disease is one of the most frequent causes of mortality and morbidity in children worldwide, mainly in underdeveloped countries.

Objective: to determine the characteristics of morbidity for invasive pneumococcal disease in hospitalized children aged less than 6 years.

Methods: prospective, cross-sectional, descriptive and observational study was carried out. The universe of study was made up of 37 children aged less than 6 years, who had been diagnosed as invasive pneumococcal cases and discharged from "Paquito González Cueto" pediatric hospital in Cienfuegos province from April 1st 2014 to March 31st 2016. The pneumococcal isolation was performed in blood, cerebrospinal fluid and pleural fluid cultures. "Pedro Kouri" Institute of Tropical Medicine typed the pneumococci.

Results: in the study group, 78.3 % were pneumonia cases as form of presentation and 38 % of patients were younger than one year. The pneumococcal isolation in blood occurred in 81 % of patients. Nine different serotypes were identified, being 19A and 14 the most common. They were mainly resistant to azithromycin, sulfaprim and oxacillin. Forty six percent of cases were admitted to the intensive care unit; one child died for meningoenzephalitis.

Conclusions: the findings indicate that the invasive pneumococcal disease is a common cause of hospitalization in children aged less than 6 years and the introduction of a new pneumococcal vaccine may have a significant impact on the disease.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*; invasive pneumococcal disease; serotypes; pneumococcal conjugate vaccines.

INTRODUCCIÓN

A pesar de que fue descubierto hace más de 100 años y de que hace más de 50 que disponemos de un tratamiento antibiótico eficaz, *Streptococcus pneumoniae* continúa siendo el agente causal de un gran número de infecciones, fundamentalmente neumonías, potencialmente graves, que continúan provocando en la actualidad una elevada morbilidad y mortalidad, incluso, en países desarrollados.^{1,2}

Se reconoce que tanto las infecciones respiratorias agudas (IRA) como las infecciones del sistema nervioso central, y en especial, las meningococales bacterianas, constituyen importantes problemas de salud en la mayoría de los países, incluido Cuba.³⁻⁵ En el caso de las IRA esto se debe a las impresionantes cifras de morbilidad y al elevado índice de mortalidad que provocan, así como por las afectaciones que producen, ausentismo laboral y escolar, necesidades de atención médica, consumo de medicamentos y las afectaciones sociales en sufrimiento y vidas humanas.

La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) es conocida como la infección confirmada por el aislamiento del *Streptococcus pneumoniae* a partir de un sitio normalmente estéril, como sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural y otros líquidos estériles.⁶

Estas infecciones constituyen un problema importante de salud pública en todo el mundo, y son la primera causa de muerte por enfermedades inmunoprevenibles. Estimaciones de la OMS indican que son responsables de la muerte de 0,7 a 1 millón de niños menores de 5 años, sobre todo, en países de escasos recursos económicos.⁷⁻⁹

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.⁷

La estimación de la incidencia de la enfermedad por neumococo, si solo se consideran los casos confirmados por laboratorio, subestima la morbilidad de la enfermedad.¹⁰ Esto se debe a que los métodos y técnicas de laboratorio solamente detectan una pequeña fracción de los casos. Por ello, es necesario comprender los alcances e integrar las diversas fuentes de datos para la vigilancia epidemiológica de esta enfermedad, e incorporar la información de laboratorio como un insumo esencial, para estimar su incidencia y monitorear los cambios en el patrón de circulación de serotipos y su resistencia a los antimicrobianos.

En la provincia de Cienfuegos se produjeron 59 aislamientos de neumococos durante el período comprendido entre el 2009-2013, obtenidos por diferentes muestras de líquidos estériles, tales como, líquido cefalorraquídeo, sangre y líquido pleural, según datos recogidos en los registros de laboratorio de Microbiología. 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 de neumonía, a diferencia de la vigilancia actual, en la cual se protocoliza la realización de dos hemocultivos.

Con el auspicio del Minsap, los grupos técnicos de las instituciones del Sistema Nacional de Salud a través de los programas nacionales de prevención y control de las IRA (actualizado en el 2013),³ y los síndromes neurológicos infecciosos (existente desde 1999),¹¹ respectivamente, han desarrollado las estrategias de vigilancia e investigación enfocadas en estas enfermedades, lo que ha derivado en la aplicación de conocimiento nacional para el diseño e implementación de intervenciones preventivas y de control basadas en vacunas.

El objetivo de este trabajo consiste en la determinación de las características de la morbilidad por enfermedad neumocócica invasiva, en niños menores de 6 años hospitalizados en nuestra institución durante un período de dos años.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo, de corte transversal y con carácter prospectivo. El universo de estudio estuvo constituido por 37 niños menores de 6 años con diagnóstico de ENI (según concepto ya expuesto), egresados del Hospital Pediátrico "Paquito González Cueto" de Cienfuegos, desde el 1º de abril de 2014 hasta el 31 de marzo de 2016. Estos pacientes representan el 6,5 % de los casos con neumonía y meningitis egresados en el periodo de estudio.

El aislamiento del neumococo se realizó a través de hemocultivos, cultivos de líquido cefalorraquídeo y líquido pleural. La tipificación del neumococo se realizó en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí".

La información fue obtenida de la historia clínica personal de cada paciente. Las variables investigadas fueron las siguientes: edad, sexo, mes de ingreso, forma de presentación, tiempo con síntomas antes del ingreso, enfermedades asociadas, uso de antibióticos previamente al ingreso, sitio de aislamiento del germen, ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, serotipo del neumococo aislado, sensibilidad antimicrobiana y estado al egreso. La letalidad fue calculada según su fórmula convencional.

Los datos obtenidos fueron procesados en computadora mediante el programa SPSS versión 15,0. Los resultados se presentan en figuras y tablas, y se expresan números absolutos y porcentajes. Dada las características del estudio, no fue necesaria la realización de consideraciones éticas particulares.

RESULTADOS

En la tabla 1 se presentan algunas características de los pacientes del estudio. De los 37 casos, el 78 % (29 niños) correspondió a casos de neumonía; el resto, se distribuyó equitativamente en las formas correspondientes a meningitis bacteriana y bacteriemia. El 38 % de los pacientes tenían menos de 1 año de edad, y no hubo diferencias en cuanto al sexo.

Tabla 1. Características de los pacientes en cuanto a forma de presentación, edad y sexo (n= 37)

Características	No.	%
Forma de presentación:		
- Neumonía	29	78
- Meningitis	4	11
- Bacteriemia	4	11
Edad:		
- Menor de 1 año	14	38
- 1 a 5 años	23	62
Sexo:		
- Masculino	19	51
- Femenino	18	49

En cuanto a la distribución temporal de los casos se observó un predominio de diagnósticos en los meses correspondientes a la segunda mitad del año: 22 vs. 15 (figura 1).

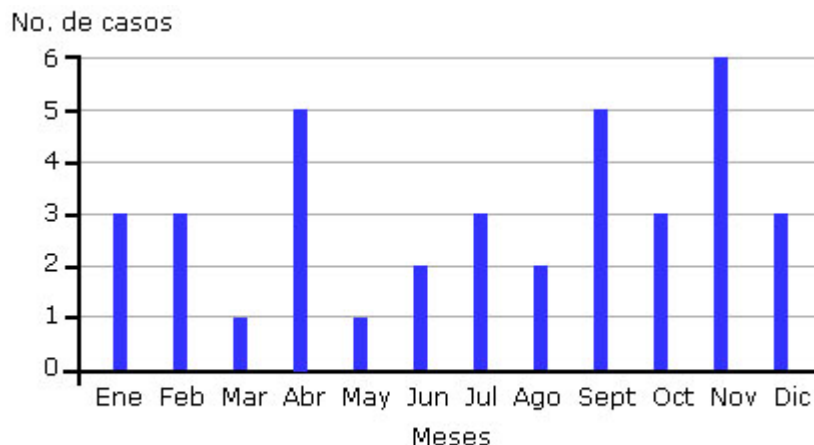


Fig. 1. Frecuencia (número) de casos por meses.

Las enfermedades asociadas más frecuentemente observadas fueron el antecedente de atopia, presente en 5 casos (13 %); 2 pacientes eran asmáticos, 2 diabéticos y 2 padecían de cardiopatía congénita. Por otra parte, 9 pacientes (24 %), habían recibido tratamiento con antimicrobianos antes de ser hospitalizados. En cuanto al tiempo enfermo previo al ingreso (figura 2), 43 % de los casos llevaban entre 2 y 4 días con síntomas.

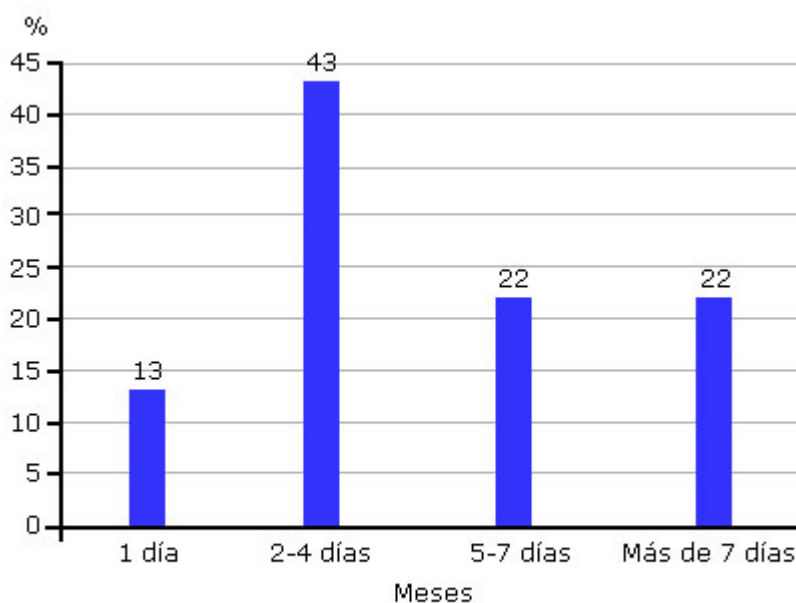


Fig. 2. Distribución porcentual según tiempo (en días) con síntomas previo al ingreso.

El aislamiento del neumococo se realizó en sangre en 30 pacientes (81 %), en el líquido pleural en 3 casos (8 %), en el líquido cefalorraquídeo en otros 3 pacientes, y simultáneamente en este último líquido y en sangre, en un solo caso. Fueron identificados un total de 9 serotipos diferentes (figura 3); los más frecuentes fueron el

19A y el 14, en 7 casos respectivamente. No se logró identificar el serotipo en 10 pacientes.

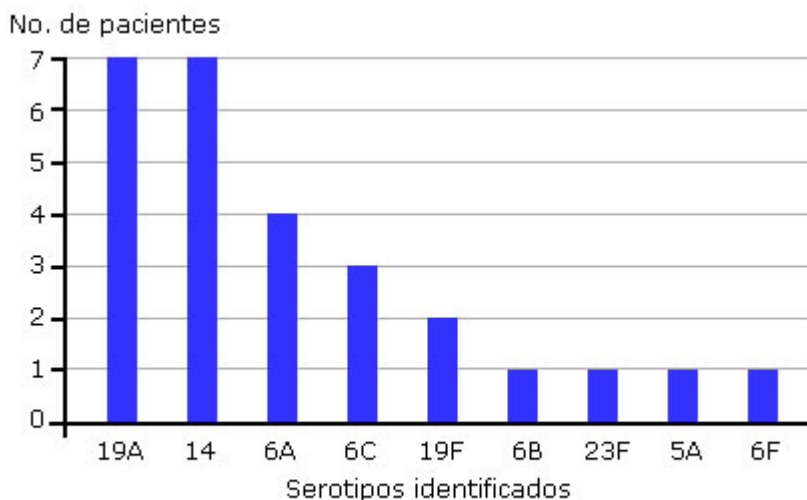


Fig. 3. Frecuencia (en número) de serotipos identificados.

La sensibilidad antimicrobiana de los neumococos aislados se presenta en la [tabla 2](#). No fueron observadas cepas resistentes a la vancomicina y al cloranfenicol; mientras que, las mayores resistencias, se presentaron a la azitromicina, al sulfaprim y a la oxacilina.

Tabla 2. Sensibilidad antimicrobiana de los neumococos aislados

Antibióticos	Sensible	Sensibilidad intermedia	Resistente	No empleado
Vancomicina	35	-	-	2
Cloranfenicol	34	1	-	2
Tetraciclina	16	1	12	8
Azitromicina	13	2	18	4
Sulfaprim	12	3	19	3
Linezolid	11	-	1	25
Oxacilina	6	-	19	12
Clindamicina	4	-	1	32
Eritromicina	3	-	3	31

El 46 % de los casos (17) transitó en algún momento evolutivo por la Unidad de Cuidados Intensivos, mientras que la letalidad de la ENI en nuestra serie fue de 2,7 %, pues solo hubo un fallecido, que correspondió a uno de los casos con meningococemia.

DISCUSIÓN

La enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* continúa siendo la principal causa de enfermedad grave en los niños de todo el mundo. Es la causa más frecuente de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en las poblaciones no vacunadas, y el agente etiológico de sepsis de la comunidad, así como de las meningitis.

Según *Ciancotti Oliver*¹² en su estudio de 2014, la neumonía constituyó la principal forma de presentación de la enfermedad, datos que concuerdan con nuestra investigación. Otros estudios han mostrado un orden diferente de las formas de presentación: bacteriemias, neumonías y meningitis (en ese orden).¹³ A diferencia de nuestra serie, hay reportes de mayor incidencia de ENI en varones y en menores de un año.¹⁴

En cuanto a la distribución por meses, está reconocida la relación de la infección neumocócica, con la circulación de virus respiratorios, relación que puede determinar el comportamiento de la incidencia de las formas invasivas.

Los niños con ciertas enfermedades de base tienen más riesgo de presentar una enfermedad neumocócica, incluida la ENI.¹⁵ Según un estudio realizado en 2013,¹⁴ el 67,7 % tenían una enfermedad subyacente, resultado que contrasta con el nuestro. Las enfermedades asociadas que predominaron en el estudio fueron: enfermedad hematoncológica (44,4 %), síndrome nefrótico (9,9 %), inmunodeficiencias (12,8 %) y cardiopatías congénitas (6,2 %). Solo esta última aparece en nuestra serie de casos.

El análisis del tiempo con síntomas antes del ingreso, en los que predominaron los pacientes con 2, 3 y 4 días, nos permite asumir la rapidez en el tratamiento de los casos en nuestra serie. 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 los remitan después de un tratamiento de varios días por un cuadro catarral u otra sintomatología- que no ha mejorado en el tiempo acostumbrado, o tengan un empeoramiento de su cuadro. *Velázquez* reporta, según estudio realizado por *Gudiel*, un promedio de 6,1 días entre el inicio de los síntomas y la hospitalización.¹⁶

Aunque no fue muy elevado el porcentaje de pacientes que utilizaron antimicrobianos previo a la hospitalización, siempre es conveniente recordar que esa terapéutica, cuando no está plenamente justificada, puede acarrear dificultades en el tratamiento posterior del paciente; dificultades relacionadas con la aparición de resistencia bacteriana, y con una menor probabilidad de aislar el agente etiológico mediante cultivos, entre otras. En nuestros casos, desconocemos si este tratamiento antibacteriano fue indicado por un profesional médico, o si fue por iniciativa familiar.

Hay autores que señalan cifras más elevadas de uso previo de antibióticos que las nuestras, alrededor del 42 % de los casos.¹⁶

Dickinson afirma que, en Cuba, como en muchos países en desarrollo y en transición, la identificación del microorganismo causal puede ser parcial, debido a las prácticas de laboratorio y métodos de diagnóstico en los hospitales, así como al ya señalado tratamiento previo con antibióticos.¹⁷

En nuestra serie la mayoría de los aislamientos se realizó en sangre; no obstante, la literatura reconoce la variabilidad en cuanto a la utilidad del hemocultivo para el diagnóstico etiológico en la neumonía neumocócica. Según algunos autores la positividad oscila entre 5 y 14 %, y según otros, entre el 3 y el 12 %.¹⁸

La distribución de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* varía según la región geográfica. En América Latina y el Caribe, los serotipos más frecuentemente reportados son 14, 6B, 1, 5, 19F y 18C, y en América del Norte el 23F; todos incluidos en las vacunas conjugadas anti-neumocócicas 7-valente y 10-valente. La vacuna conjugada anti-neumocócica 7-valente conjugada, cubre la mayoría de los serotipos aislados causantes de enfermedad invasiva en los Estados Unidos de América, Europa, y en menor proporción, en Asia.¹⁷

Solo se observó coincidencia con nuestro estudio en el serotipo 14, serotipo que, adicionalmente, fue el responsable de la muerte del único fallecido por meningitis de nuestra serie. Igualmente, resultó llamativa la elevada frecuencia del serotipo 19A en esta serie de casos.

De los 37 aislamientos, el 51 % mostró resistencia a la penicilina, aunque la azitromicina y el sulfaprim mostraron valores más elevados.

La progresión de la resistencia a penicilina y a macrólidos en *Streptococcus pneumoniae* es un fenómeno preocupante a nivel mundial, que se atribuye a la diseminación de clones resistentes, cambios en la circulación de serotipos, fluctuaciones naturales y al abuso en el consumo de antimicrobianos. Para prevenir su avance a nivel nacional es preciso la adopción de medidas para regular el uso de macrólidos, fundamentalmente, los de vida media larga, como claritromicina y especialmente azitromicina, los que se consideran inductores de resistencia a penicilina, tanto en *Streptococcus pneumoniae* como *Streptococcus pyogenes*.^{19,20}

La letalidad en nuestra serie de pacientes con ENI puede ser considerada baja, pues solo falleció un caso que presentó una meningoencefalitis, afección que siempre posee una gravedad implícita reconocida. Es probable, además, que la baja letalidad en nuestros casos estuviera relacionada con el elevado número de pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos de la institución (casi la mitad). Es conocido que en nuestro medio no solo van a estas unidades los casos muy graves, sino también los que tienen importantes factores de riesgo, o necesitan una buena atención de enfermería para monitorizarle mejor sus signos vitales, como es el caso de los pacientes con neumonía.

Se concluye que los hallazgos sugieren que la ENI constituye una causa frecuente de ingresos hospitalarios en niños menores de 6 años, que pudiera ser significativamente impactada por la introducción de la nueva vacuna contra los neumococos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Falcó V, Burgos J. Neumonía neumocócica: cambios epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(4):247-9.
2. World Health Organization. Department Immunization, Vaccines and Biologicals. Measuring impact of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccination. World Health Organization, Immunization, Vaccines and Biologicals [homepage en Internet]; Geneva: WHO, 2012 [citado 20 de Marzo de 2014]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75835/1/WHO_IVB_12.08_eng.pdf
3. Cuba. Ministerio de Salud Pública (Minsap). Programa Integral de Prevención y Control de las Infecciones Respiratorias Agudas (IRA). La Habana; 2013.
4. Borroto S, Acosta B. Vigilancia de las Infecciones Respiratorias Agudas. Cuba, 2013. *BOLIPK*. 2014;24(6):40-7.
5. OPS. Guía operativa para la vigilancia nacional intensificada de las infecciones respiratorias agudas (IRAG) [homepage en Internet]; Washington, OPS, 2011 [citado 15 de Abril de 2014]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=17126&Itemid=2470
6. Minsap. Grupo de Trabajo para la Vigilancia y Evaluación de Impacto. Vigilancia y Evaluación del Impacto de la Vacuna Cubana contra los Neumococos. Protocolo de vigilancia centinela integrada de base hospitalaria y poblacional. La Habana; 2014.
7. Rojas JP, Leal AL, Patiño J, Montañés 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* [serie en Internet]. 2015 [citado 15 de Abril de 2014];87(1). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0370410615002594>
8. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Disease. *Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases* [libro en Internet]; Georgia: CDC; 2015 [citado 1º de Agosto de 2014]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>
9. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Introducción de la vacuna conjugada contra neumococo al Calendario Nacional de Inmunizaciones de la República Argentina. Lineamientos técnicos [homepage en Internet]; Buenos Aires, Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación, 2011 [citado 12 de Marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/index.php/ayuda/51-programa-nacional-de-inmunizaciones>
10. Chanto G, Bolaños HM. Informe de vigilancia basada en laboratorio de *Streptococcus pneumoniae* y su aporte al análisis de las estrategias de vacunación en Costa Rica [en homepage en Internet]; Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA), 2012 [citado 23 de Marzo de 2015]. Disponible en: https://www.inciensa.sa.cr/vigilancia_epidemiologica/informes_vigilancia/2012/bacterias/Informe%20Vigilancia%20de%20neumococo%20basada%20en%20laboratorio%2020120904.pdf

11. Dotres Martínez C, Pérez González R, Santín Peña M. Programa Nacional de Prevención y Control de Síndromes Neurológicos Infecciosos [homepage en Internet]; La Habana, 1999 [citado 5 de Marzo de 2015]. Disponible en: <http://files.sld.cu/sida/files/2012/01/programa-sindromes-neurolgicos-infeciososi.pdf>
12. Ciancotti Oliver LR, Huertas Zarco I, Pérez Pérez E, Carmona Martí E, Carbó Malonda R, Gil Bru A, et al. Enfermedad neumocócica invasiva en la Comunidad Valenciana. Seis años de vigilancia (2007-2012). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(3):149-55.
13. Ministerio de Salud. Vigilancia de *Streptococcus pneumoniae* 2007-2011. *Boletín ISP Chile*. 2012;2(5):1-21.
14. Pérez GM, Parra A, Casimir L. 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 [serie en Internet]*. 2013 [citado 12 de Marzo de 2015];111(3). Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Horacio_Lopardo/publication/237016557_Invasive_infections_caused_by_Streptococcus_pneumoniae_in_a_tertiary_care_pediatric_hospital_before_the_introduction_of_the_conjugate_vaccine_Clinical_characteristics_and_serotypes_involved/links/55363ec70cf268fd00163a65.pdf
15. González R, Armadans L, Rodrigo JA. Incidencia de hospitalizaciones por enfermedad neumocócica en niños con condiciones de riesgo en Cataluña (2005-2012). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [serie en Internet]*. 2016 [citado 6 de Junio de 2016];34(5). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X15002815>
16. Velázquez Águila A. Características clínico-epidemiológicas de los niños menores de 5 años ingresados por Neumonía Bacteriana en el Hospital Pediátrico de Cienfuegos [tesis]. Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Raúl Dorticós Torrado". Cienfuegos; 2010.
17. Dickinson Meneses FO, Pérez Rodríguez AE, Rodríguez Ortega M. Epidemiología de la meningitis neumocócica en Cuba: 1998-2011 [tesis]. Instituto "Pedro Kourí"; La Habana, Cuba, 2012.
18. Clinical Laboratory Standard Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement. CLSI document M100-S22 [homepage en Internet]; Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012 [citado 12 de Marzo de 2015]. Disponible en: <http://mazums.ac.ir/dorsapax/userfiles/file/moavenat%20darman/M100-S22.pdf>
19. Toraño Peraza G, Pías Solís L, Abreu Capote M. Serotipos y resistencia antimicrobiana de aislamientos meníngeos de *Streptococcus pneumoniae*. Cuba, 2007-2012. *Vaccimonitor [serie en Internet]*. 2014 [citado 7 de Junio de 2016];23(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-028X2014000300006&script=sci_arttext&lng=en

20. Echániz Avilés G, San Román Álvarez L, Sánchez Alemán M. Prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* serotipo 19A antes y después de la introducción de la vacuna conjugada heptavalente en México. Salud Pública Méx [serie en Internet]. 2014 [citado 7 de Junio de 2016];56(3). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342014000300012

Recibido: 4 de Agosto de 2016.

Aprobado: 3 de Diciembre de 2016.

Mercedes Fonseca Hernández. Hospital Pediátrico Universitario "Paquito González Cueto". Calle 39 no. 3 602, entre 36 y 38, municipio Cienfuegos. Cienfuegos, Cuba. Correo electrónico: corona@jagua.cfg.sld.cu