



**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE CIENFUEGOS
HOSPITAL PEDIÁTRICO UNIVERSITARIO "PAQUITO GONZÁLEZ CUETO"**

**TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
DE PRIMER GRADO EN PEDIATRÍA**

**Enfermedad Neumocócica Invasiva en
pacientes menores de 5 años egresados en
el Hospital Pediátrico. Cienfuegos.
2009-2020.**

Autor: Dr. Fernando de la Mora Martín*

Tutora: Dra. Mercedes Fonseca Hernández**

Asesoras: Dra. C. Dunia Chávez Amaro. *
Dra. Marta Montes de Oca Rivero******

***Residente de 3 año. Especialidad Pediatría.**

**** Especialista de II grado en Pediatría. Máster en Educación Médica.
Profesora Auxiliar.**

***** Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de I grado en Pediatría. Máster
en atención integral al niño. Profesora Titular.**

******Especialista de I grado en Microbiología. Máster en enfermedades
infecciosas. Profesora asistente.**

**Cienfuegos, 2022
"Año 64 de la Revolución"**



**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE CIENFUEGOS
HOSPITAL PEDIÁTRICO UNIVERSITARIO "PAQUITO GONZÁLEZ CUETO"**

**TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
DE PRIMER GRADO EN PEDIATRÍA**

Enfermedad Neumocócica Invasiva en pacientes menores de 5 años egresados en el Hospital Pediátrico. Cienfuegos. 2009-2020.

Autor: Dr. Fernando de la Mora Martín*

Tutora: Dra. Mercedes Fonseca Hernández**

Asesoras: Dra. C. Dunia Chávez Amaro. ***

Dra. Marta Montes de Oca Rivero****

*Residente de 3 años. Especialidad Pediatría.

** Especialista de II grado en Pediatría. Máster en Educación Médica. Profesora Auxiliar.

*** Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de I grado en Pediatría. Máster en atención integral al niño. Profesora Titular.

****Especialista de I grado en Microbiología. Máster en enfermedades infecciosas. Profesora asistente.

Cienfuegos, 2022

"Año 64 de la Revolución"

RESUMEN

Introducción: La Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) es la presentación clínica más severa de la infección confirmada por el aislamiento del *Streptococcus pneumoniae* a partir de un sitio normalmente estéril. **Objetivo:** Determinar las características de la morbi-mortalidad por Enfermedad Neumocócica Invasiva en pacientes menores de 5 años egresados en el período comprendido de enero de 2009 a diciembre de 2020. **Método:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal y correlacional. La muestra estuvo constituida por 131 niños egresados con diagnóstico de ENI. 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 fundamentales:** Los pacientes más afectados fueron los correspondientes al grupo de edad entre 1 y 5 años. La forma de presentación que predominó fue la neumonía y la sangre constituyó el tipo de muestra biológica donde más aislamientos de *S. pneumoniae* se obtuvieron. La mayor parte de los pacientes se diagnosticaron e ingresaron durante los 2-4 días de aparición de los primeros síntomas. El serotipo de *neumococo* que se predominó fue el 14. **Conclusiones:** La Enfermedad Neumocócica Invasiva se presenta con un incremento de los casos en los años 2014, 2017 y 2018; que luego del ensayo clínico con el candidato vacunal antineumocócico cubano en la provincia se observa un decrecimiento en el aislamiento del germen. A pesar de ser una bacteria con varios serotipos circulantes; su índice de letalidad en el territorio es bajo.

Palabras claves: *neumococo*, enfermedad neumocócica invasiva, vacuna, serotipos de *neumococos*.

*“Lo que caracteriza al hombre de ciencia no es la
posesión del conocimiento o de verdades irrefutables,
sino la investigación desinteresada e incesante de la verdad.”*

Karl Popper

*A Fidel Alejandro por enseñarme de qué lado está el deber y
permitirme lograr el sueño de ser universitario;
A mis abuelos donde quiera que se encuentren
por sus tiempos en vida darme tanto amor y mostrarme el camino;
a nuestros infantes y adolescentes que nos demuestran
que todo sacrificio no es vano y devolvernos en una sonrisa
la satisfacción por nuestros desvelos.*

*A mi mamá; artífice de quien soy y seré,
por sus desvelos, sus lágrimas en el camino,
por cada día y noche de exigencia;
por apoyarme en los caprichos y también por sus regaños oportunos.*

*A mi papá; por su empeño, desvelos, y tanto pedal dado
para que la puntualidad y las comidas no fallaran.*
*A mi abuela Tita; la que desde lejos y la llamada diaria inspira,
relaja, da los consejos sabios de la vida.*
*A mi tía Mayrelis, mi tío Felo y mis primos Rafe y Javi;
quienes a pesar de la distancia hacían las pruebas conmigo
y mantenían la preocupación porque lo necesario lo tuviera.*
A mi tío Tony; el que todo el mundo dice que me parezco y soy su copia.
A mi primo Francisco por enseñarme a ver las segundas intenciones.
A mis sobrinos; que llegaron para ver la vida diferente.
A mi tía Marielena; por su mensaje de aliento diario.
A mí segunda madre, Tania; mis hermanos Susana y Saúl, a Eddy.
A cada vecino del barrio que desde pequeño han aportado algo a quien soy.
*A mi madre universitaria, por su preocupación
y atención desmedida: Jayce.*
A Abelito y familia por su amistad inquebrantable.
A mi flaca Clau: amiga, compañera, por su complicidad.
A Yalili y Noel, por ser seres extraordinarios, a Katheryn.
*A Anier, Xiomara, Camila y Jhonatan, por llegar a completar
las buenas amistades, por su gran apoyo.*

*A la profe María Isabel Mantecón, quien me alertó
y me enseñó el camino hacia la Pediatría.*
*A mi tutora; que nunca ha vacilado en el apoyo constante, diario; por su
preocupación constante en mi superación; por ponerme desafíos con metas,
por brindarme su apoyo desde el cuarto año de mi carrera.*

A mis profesores; de los que tomé sus experiencias; que también enseñan.

*A mi equipo de Guardia; por su alerta segundo a segundo
y la unidad del team a pesar de los malos tiempos.*

A mi otra flaca amiga, Yanela.

*A mis compañeros y amigos de la Unión de Jóvenes Comunistas;
a sus cuadros líderes por entender
el espacio de tiempo de mi superación; por su confianza.*

A los batalladores de la FEU, la FEEM, la OPJM,

A los compañeros de las BTJ, BJM, MJM y la AHS

A las amistades y enemistades del Facebook, Whatsapp, Twitter.

A ustedes todos.

CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.	Fundamentación del problema científico.....	4
1.2.	Problema científico.....	5
1.3.	Marco conceptual.....	6
1.3.1	¿Qué es la enfermedad neumocócica invasiva?.....	6
1.3.2	Neumonía.....	8
1.3.3	Meningoencefalitis.....	13
1.3.4	Otitis Media Aguda.....	15
1.3.5	Bacteriemia.....	17
1.3.6	Sepsis.....	18
2.	OBJETIVOS.....	19
3.	MATERIAL Y MÉTODO.....	20
4.	RESULTADOS.....	26
5.	DISCUSIÓN.....	35
6.	RESULTADOS FUNDAMENTALES.....	50
7.	CONCLUSIONES.....	51
8.	RECOMENDACIONES.....	52
9.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
10.	ANEXOS.....	

1. INTRODUCCIÓN

En 1881, Louis Pasteur y George M, Sternberg describieron, de forma independiente y casi simultánea, el aislamiento de un microorganismo, presente en la saliva humana. Este microorganismo resultó ser una bacteria Gram-positiva, catalasa-negativa que ha recibido, desde entonces, una gran variedad de denominaciones. Debido a la capacidad que tiene este patógeno de formar cadenas y a su asociación con neumonías, pasó a denominarse *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) en 1980, nombre por el cual es conocido en la actualidad. *S. pneumoniae* es un microorganismo patógeno casi exclusivamente humano, capaz de causar diversas infecciones y procesos invasivos severos y que fue calificado, en 1901 por Sir William Osler —médico canadiense considerado como el padre de la medicina moderna— como “el capitán de los hombres de la muerte”.¹

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, *S. 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.²

Entre las formas clínicas de enfermedad que puede provocar la infección por este patógeno, se encuentran la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y enfermedad neumocócica no invasiva o mucosal. La ENI incluye meningitis, septicemia, bacteriemia y neumonía bacteriémica. La enfermedad neumocócica no invasiva incluye la infección del oído medio (otitis media), sinusitis y neumonía no bacteriémica. Entre los niños, la mayor incidencia de ENI se da en los más pequeños, especialmente en los menores de 1 año.³

Estas infecciones constituyen un problema importante de salud pública en todo el mundo, siendo la primera causa de muerte por enfermedades inmunoprevenibles; estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que son responsables de causa de muerte de 0,7 a 1 millón de niños menores de 5 años, sobre todo en países de escasos recursos económicos. Se

estima que 19,7 millones de lactantes (menores de 1 año) no han recibido las vacunas básicas.⁴

Es precisamente en este periodo de vida de los infantes que se ha observado que predomina la colonización nasofaríngea por *S. pneumoniae*. Resulta por ello de gran importancia observar dicha colonización en la medida que puede constituir el estado previo al desarrollo de una enfermedad neumónica de carácter invasivo, con el agravante que en ese estado puede estimular la propagación del *neumococo* en muchos grupos poblacionales. Se estima que en la repoblación del *neumococo* pueden influir distintos factores, así como por ejemplo la capacidad invasiva de cada serotipo, presión antibiótica y la vacunación.⁵

En Estados Unidos actualmente se producen al año 3.000 casos de meningitis debidas a *S. pneumoniae*, 500.000 casos de neumonía y 7 millones de casos de otitis media. Se estima que se producen 40.000 muertos anuales por dicha enfermedad, cifra superior a la de cualquier otra de las enfermedades bacterianas prevenibles con vacunas.⁶

En Cuba en el año 2017 según fue divulgado en el factográfico de salud en el Boletín de la Biblioteca Médica Nacional en enero de 2019, fueron declarados 96 pacientes con meningoencefalitis bacteriana a *S. pneumoniae* y 8 pacientes con meningitis meningocócica.⁷

En la provincia de la Habana en el período desde agosto de 2014 hasta noviembre de 2015, en el Hospital Pediátrico del municipio Centro Habana se aisló el germen en 9 niños menores de 5 años con neumonía grave; y en el Hospital Infantil Norte "Dr. Juan de la Cruz Martínez Maceira", de Santiago de Cuba se aisló en 48 pacientes menores de 5 años en la etapa del 2011-2015.^{2,8}

La enfermedad invasiva por *neumococo* es una causa importante de morbilidad y mortalidad, afectando principalmente a las edades extremas de la vida.⁹

Teniendo en cuenta que la estimación de la incidencia de la enfermedad por *neumococo*, si solo se consideran los casos confirmados por laboratorio, subestima la carga de la enfermedad debido 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.¹⁰

La forma más eficaz de prevención son las nuevas vacunas neumocócicas conjugadas. Por supuesto, una vida sana también previene estas infecciones, que son mucho más frecuentes en los niños cuyos padres fuman; ya que esta exposición pasiva al humo es más grave en los niños por la menor posibilidad de desintoxicación y a la mayor cantidad de aire respirado.¹¹

Con estos antecedentes, se desarrolla actualmente una vacuna cubana antineumocócica conjugada para aplicarla a niños menores de 5 años, y se realiza, además, un estudio de vigilancia centinela de la enfermedad neumocócica, con el objetivo de recopilar información que permita evaluar la efectividad e impacto posintroducción de esa vacuna. Los hospitales pediátricos de la Habana, de Cienfuegos y Santiago de Cuba forman parte de este estudio como sitios centinelas.^{2, 6, 8,12}

El nuevo candidato vacunal conjugado heptavalente cubano contra *neumococo* (PCV7-TT) contiene los 7 serotipos más prevalentes a nivel mundial; en América representan más del 70 % de los serotipos aislados. Su obtención ha enfrentado una elevada complejidad científica, química, analítica y tecnológica, durante sus 8 años de desarrollo, por tratarse de una vacuna multivalente, basada en la conjugación de 7 antígenos polisacáridos capsulares de *neumococo*. La composición del candidato vacunal incluye 2 µg de los serotipos 1, 5, 14, 18C, 19F, 23F y 4 µg de 6B, todos conjugados a la proteína portadora (toxóide tetánico) y adyuvada con fosfato de aluminio, para garantizar las dosis adecuadas de cada componente formulado.^{13,14}

Sin embargo ante la presentación de un paciente con ENI, es importante identificar su evolución y respuesta pasada las primeras 24 horas como valor predictivo para la toma de la conducta a seguir y la preparación psicológica de la familia ante la complicación y no respuesta a los tratamientos. De ahí, que la presente investigación tuvo como objetivo determinar las características de la morbi-mortalidad por Enfermedad Neumocócica Invasiva en pacientes menores de 5 años egresados en el Pediátrico del territorio cienfueguero.

FUNDAMENTACIÓN DEL PROBLEMA CIENTÍFICO

Las infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae* constituyen un serio problema de salud pública en países en desarrollo por las elevadas tasas de mortalidad que presentan. Las enfermedades causadas por el *neumococo* son objetos de estudio en esta investigación puesto que a partir del 1 de abril del año 2014 se inició un Programa de vigilancia de Infecciones Respiratorias Agudas Graves y Enfermedad Neumocócica Invasiva auspiciado por la Organización Panamericana de la Salud y el Ministerio de Salud Pública en tres hospitales del país, donde uno de los sitios centinela es el Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto de Cienfuegos.

La Neumonía, la Otitis Media Aguda y la Meningoencefalitis como las formas más frecuente de presentación de la ENI, han sido objeto de estudio por varios especialistas del Hospital Pediátrico Universitario de Cienfuegos.^{2,15} En estas investigaciones se observa que en la institución las infecciones respiratorias agudas continúan siendo la causa más frecuente de morbilidad en el servicio de urgencias; y la neumonía el motivo de ingreso de muchos de los que precisan asistencia médica.

De ahí, que el presente estudio permitirá a partir de los resultados obtenidos contribuir a trazar estrategias de tratamiento precozmente; medir en lo adelante el impacto de la vacunación en el reemplazo de serotipos circulantes y cambios en los patrones de susceptibilidad antimicrobiana.

Además, posibilitará estimar la carga de enfermedad por municipios en el territorio cienfueguero; y la actualización en tiempo real del mapa microbiológico de la distribución de serotipos y resistencia antibiótica.

Asimismo, permitirá evaluar en otras investigaciones la carga económica de la enfermedad; representando el proceso de atención a los pacientes a través de los costos directos relacionados con los gastos en la atención médica incluyendo, los ocasionados por los medicamentos y los servicios médicos.¹⁶

Todo lo anterior se corresponde con el objetivo tres del plan de desarrollo sostenible de cara al 2030 que plantea “garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades”.¹⁷

Para esto se precisa de la contribución de todas las provincias del país, incluida Cienfuegos.

PROBLEMA CIENTÍFICO. ¿Cuál es la morbi-mortalidad por Enfermedad Neumocócica Invasiva en pacientes menores de 5 años egresados en el Hospital Pediátrico de Cienfuegos en el periodo comprendido entre enero de 2009 a diciembre de 2020?

1.3 MARCO CONCEPTUAL

1.3.1 ¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA?

La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) es la presentación clínica más severa de la infección confirmada por el aislamiento del *S. pneumoniae* a partir de un sitio normalmente estéril, como sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural y otros líquidos estériles en función de las diferencias antigénicas del polisacárido capsular pueden distinguirse más de 90 serotipos diferentes, cuya distribución es heterogénea, experimentando variaciones temporales en una misma área geográfica.^{2, 7, 10}

La infección neumocócica presenta un interés creciente por múltiples razones, ya que:¹⁰

- la morbi-mortalidad de las infecciones neumocócicas tanto localizadas como invasoras, permanece elevada a pesar de la antibioterapia.
- las muertes por infección neumocócica grave ocurren en los primeros 5 días de la enfermedad a pesar del tratamiento.
- la presencia de más de 90 distintos serotipos de *S. pneumoniae*, que presentan distinta distribución geográfica, dificulta el desarrollo de una vacuna de aplicación universal.
- el elevado y creciente porcentaje de *neumococos* resistentes a Penicilina y/o a otros antibióticos está planteando importantes problemas terapéuticos.

Teniendo en cuenta que en la mayoría de los casos los *neumococos* se transportan en la mucosa del aparato respiratorio superior sin síntomas aparentes, los *factores de riesgos* que se describen para desarrollar una enfermedad respiratoria constituyen primordial su identificación para actuar sobre la prevención de estos. Hablamos de factores socioeconómicos y sociodemográficos, factores adquiridos del huésped y la predisposición genética del huésped.¹⁸

Entre los *factores socioeconómicos y sociodemográficos* se destacan los hogares con bajos ingresos, donde diversos estudios señalan que hay una mayor incidencia de infección neumocócica, malnutrición y déficit de micronutrientes,

prácticas inapropiadas de la lactancia materna y la alimentación, contaminación ambiental (humo del cigarro, combustibles domésticos, otros) y la contaminación atmosférica tras la emisión de gases de fábricas e industrias cercanas al hogar.¹⁸

Como *riesgo social* se identifica el hacinamiento, el nivel cultural alcanzado por la familia al cuidado del infante y; los problemas económicos: las condiciones de la vivienda y el acceso a los servicios de salud y a medicamentos. Otros autores destacan la presencia de animales domésticos.¹⁸

De los *factores adquiridos del huésped* podemos mencionar el bajo peso al nacer, la edad; que es importante señalar que entre más temprano en la vida se presente la infección más riesgo de gravedad presenta el paciente. Se destaca además la presencia de afecciones respiratorias neonatales, y el no cumplimiento del esquema de inmunización establecido.

En cuanto a la *predisposición genética del huésped* actualmente son muchas las evidencias que sugieren un elevado componente hereditario del huésped en la susceptibilidad a las infecciones y en la gravedad con la que cursa la infección. Las inmunodeficiencias primarias (IDPs) son un claro ejemplo de predisposición genética al desarrollo de enfermedades con un patrón de herencia monogénico. Hasta el momento las IDPs descritas se han clasificado en diez categorías: inmunodeficiencias que afectan a la inmunidad celular y humoral, inmunodeficiencias combinadas con características asociadas o sindrómicas, deficiencia de anticuerpos, enfermedades de desregulación inmunológica, defectos congénitos del número y/o función fagocítica, defectos en la inmunidad innata e intrínseca, trastornos autoinflamatorios, deficiencias del complemento, insuficiencia de la médula ósea y fenocopias de IDP. En la herencia poligénica son varios los genes implicados en el desarrollo de la enfermedad, que actúan generalmente de forma aditiva (ningún gen es dominante sobre el resto), aunque puede haber genes con un efecto mayor, y están condicionados a los efectos ambientales, pudiendo observarse también fenómenos de epistaxis.¹⁸

Al revisar las diferentes fuentes de consultas basadas en estudios de control y presentaciones de casos y las descritas en el libro de Nelson, et al ¹⁹, podemos apreciar que los signos y síntomas de la enfermedad neumocócica están

relacionados con el foco anatómico de infección. Las afecciones más frecuentes son otitis media, meningitis, neumonía y sepsis.

La bacteriemia puede seguirse de osteomielitis, artritis supurativa, endocarditis y, rara vez, abscesos cerebrales. La peritonitis primaria puede darse en niños con derrames peritoneales debidos a síndrome nefrótico y otras afecciones. En ocasiones se desarrollan complicaciones locales de la infección, que pueden causar empiema, pericarditis, mastoiditis, absceso epidural, celulitis periorbitaria o meningitis. Puede producirse el síndrome hemolítico-urémico y coagulación intravascular diseminada como complicaciones raras de infecciones neumocócicas. También se produce conjuntivitis epidémica causada por *neumococos* encapsulados o no encapsulados.^{19, 20}

1.3.2 NEUMONÍA

La Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la infección aguda del parénquima pulmonar adquirida por la exposición a un microorganismo presente en la comunidad, en un paciente inmunocompetente y que no ha sido hospitalizado en los últimos siete días y se caracteriza por: signos respiratorios (tos, rinorrea, polipnea, dificultad respiratoria) de menos de 15 días de evolución, acompañada de síntomas generales (ataque al estado general, fiebre e hiporexia).^{21, 22, 23}

Los agentes causantes de NAC varían con la edad. Durante los primeros dos o tres años de vida, la mayoría de las neumonías están causadas por virus. De estos, destacan: virus respiratorio sincitial (sobre todo de noviembre a marzo) y virus de la gripe (entre octubre y febrero); metaneumovirus, virus parainfluenza, adenovirus, coronavirus y rinovirus son agentes ocasionales. Entre los 2 y 6 meses de vida se producen, en ocasiones, neumonías, generalmente leves, debidas a *Chlamydia trachomatis*, pero apenas se han descrito casos en España durante los últimos años. Aunque se desconoce con precisión su incidencia, *Streptococcus pneumoniae* es la principal bacteria responsable de NAC grave en niños pequeños. Desde la implantación sistemática de la vacuna frente a *Haemophilus influenza* tipo b (Hib) en nuestro medio, este microorganismo ha

quedado relegado a niños pequeños no vacunados. A partir de los 3 años, la implicación de los virus decae progresivamente, mientras aumenta la de *Mycoplasma pneumoniae*; esta bacteria “atípica” es inusual como causa de NAC por debajo de los 3 años, pero se hace cada vez más prevalente a medida que aumenta la edad del niño. Y surgen nuevos agentes, incluidos habitualmente bajo la denominación genérica de “atípicos”, como son: *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetti* (fiebre Q) y *Legionella pneumophila*. La más frecuente de las cuatro es *C. pneumoniae*, pero no están bien definidos ni su incidencia ni su significado clínico; de hecho, hay datos que sugieren que prácticamente solo da manifestaciones clínicas importantes cuando se asocia a infección por *neumococo*. Los otros tres microorganismos, en general, guardan relación con situaciones epidemiológicas concretas: relación con ganado lanar, la *Coxiella*; asociada a contaminación de depósitos o sistemas de conducción de agua posteriormente aerosolizada, la *Legionella*; y contacto con aves infectadas, la *C. psittaci*. La participación etiológica de los *neumococos* se mantiene a lo largo de todas las edades. *Staphylococcus aureus*, *estreptococo del grupo A* y *meningococo* son causa muy infrecuente de NAC, los dos primeros generalmente como complicación de infecciones víricas por gripe o Virus Respiratorio Sincitial (VRS).²⁴

La estrategia de tratamiento estándar de casos, es decir, reducción de la mortalidad por neumonía, modifica la clasificación anterior y adaptan términos clásicos tradicionales que fomentan una mejor comprensión, de manera que el niño con tos o dificultad para respirar se clasifica, según propuestas de la OMS, como "IRA sin neumonía", con "neumonía leve" o "grave" y también con los siguientes términos:²⁵

- Enfermedad o neumonía muy grave, caracterizada por tos, taquipnea, retracciones intercostales, rechazo a la ingestión de líquidos o alimentos y cianosis.
- Neumonía grave, con tos taquipnea, tiraje o retracción esternal, como síntomas y signos principales.
- Neumonía, solo manifestada por tos y taquipnea sin tiraje.

- No es neumonía, con tos o resfriado, sin taquipnea.

Estas últimas clasificaciones enfatizan en la gravedad de las neumonías, así como en los síntomas y signos que las caracterizan, sobre todo en niños pequeños. El término utilizado por la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de la Salud (CIE-11) es Neumonía, independientemente que sean diferentes tipos de consolidaciones e infiltrados, a su vez de diferente extensión o característica. Según la nueva clasificación clínico-causal de las IRAS, las neumonías pueden ser: ^{25,26}

- Condensantes o típicas
- No condensantes o atípicas

Los niños con Neumonía pueden presentar fiebre, taquipnea, disnea o dificultad respiratoria, tos y/o dolor torácico. Ocasionalmente se acompañan de dolor abdominal, vómitos, y cefalea. La fiebre y la tos son los signos referidos más constantes, si bien cualquiera de ellos puede estar ausente. Entre todos los hallazgos que podemos encontrar en niños con Neumonía, solamente la taquipnea ha demostrado una mayor especificidad (95 %) y a su vez un mayor factor predictor negativo individual. Otros signos con especificidad elevada para la Neumonía son los crepitantes y la fiebre en el momento del examen al paciente. Sobre la base de los signos y síntomas clínicos es difícil diferenciar entre Neumonía bacteriana y viral, o como también se han clasificado en la literatura, entre Neumonía típica y atípica. Esta diferenciación, que puede ser relativamente fácil en niños mayores y adolescentes, es más difícil en lactantes y niños preescolares. Teniendo en cuenta esta clasificación cada una de ellas se presenta con características peculiares con respecto al cuadro clínico y patrón radiológico. La Neumonía típica se deben generalmente a una etiología bacteriana: *neumococo*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* y estafilococo. Suele manifestarse con fiebre alta de presencia súbita, en picos, con escalofríos, compromiso del estado general, tos inicialmente seca, posteriormente productiva, dolor torácico o abdominal, síntomas respiratorios, taquipnea, disnea, cianosis. Las Neumonías atípicas están principalmente asociadas a infección por virus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila* y *Legionella*. Son de instauración

gradual, con antecedentes epidemiológicos recientes de 1 a 3 semanas previas, precedido por un cuadro gripal con tos seca, cefalea, mialgias, odinofagia, fiebre moderada y exantemas eritematosos en el 15 al 20% de los casos.²⁶

La radiografía (Rx) de tórax es el patrón de oro para establecer el diagnóstico de neumonía. Está indicada ante:^{2, 27}

- Dudas en el diagnóstico.
- Ingreso hospitalario.
- Afectación general grave o sospecha de complicaciones (derrame pleura).
- Episodios previos de neumonías.
- Neumonía prolongada y escasa respuesta al tratamiento.
- Interés para estudios epidemiológicos.

Existen fundamentalmente dos patrones radiológicos de neumonías (alveolar e intersticial), y aunque clásicamente cada uno se ha relacionado con un tipo de infección (bacteriana o vírica), ninguno es patognomónico de una etiología concreta.²⁵

El patrón alveolar, atribuido a etiología bacteriana, se caracteriza por consolidación lobar y broncograma aéreo. Sin embargo, la consolidación lobar o segmentaria también se ha observado en lactantes menores de 6 meses infectados por VRS. El derrame pleural sugiere casi siempre neumonía bacteriana.²

El patrón intersticial, más propio de las neumonías víricas, se caracteriza por infiltrados perihiliares difusos bilaterales, atrapamiento aéreo, y en ocasiones atelectasias por tapones de moco, que se confunden con frecuencia con opacidades sugestivas de origen bacteriano y predisponen al uso de antibióticos. El patrón intersticial también se puede observar en neumonías por *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* y *Mycoplasma*, aunque este último microorganismo se puede presentar con cualquiera de los dos patrones o incluso un patrón mixto.^{2, 28,}

²⁹

Debido a la escasa sensibilidad de algunos estudios microbiológicos, la dificultad para obtener una muestra adecuada y la poca relación coste/beneficio, no se recomienda realizar estudios microbiológicos en pacientes previamente

sanos con NAC sin criterios de gravedad y clínica leve-moderada, que van a ser tratados a nivel extrahospitalario. Las pruebas específicas de diagnóstico etiológico se reservan sólo para aquellas situaciones en las que es importante identificar el agente causal.^{2, 27, 28}

El diagnóstico etiológico de seguridad solo lo da el aislamiento de un microorganismo patógeno en un líquido estéril (sangre y líquido pleural) y se consigue en pocos casos.²⁷

Los pruebas para el diagnóstico de laboratorio se clasifican en inespecíficas y específicas. Dentro de las inespecíficas encontramos: el hemograma, la velocidad de eritrosedimentación, Proteína C reactiva (PCR), Procalcitonina, DHL (deshidrogenasa láctica). Dentro de las específicas, también llamadas microbiológicas tenemos: el hemocultivo, cultivo del líquido pleural, antígenos virales (inmunofluorescencia, contrainmunolectroforesis, aglutinación de látex), métodos serológicos (Inmunofluorescencia Indirecta (IFI), Inmunofluorescencia Directa (IFD), ELISA, Reacción en cadena de polimerasa (PCR) y otros).¹³

El tratamiento de la NAC es fundamentalmente empírico, especialmente en los primeros momentos.²⁶ La OMS, en el tratamiento de las neumonías, estableció que el uso inapropiado de antibióticos, incluyendo la prescripción a los niños con simples resfriados o tos, no solo desperdicia recursos sino que incrementa la resistencia a los antibióticos.¹⁶ La terapia con betalactámicos ha sido demostrada como la terapia empírica de primera línea para todos los niños entre 2 meses y 5 años con diagnóstico de Neumonía; y los macrólidos (Azitromicina) como primera línea del tratamiento para todos los niños mayores de 5 años,^{2, 19, 26, 27}. Se emplea con frecuencia la penicilina parenteral para el tratamiento de los niños con NAC^{19, 27, 28}. El inicio oportuno y adecuado del tratamiento antibiótico debe conducir a una evolución favorable en la mayoría de los casos dentro de las primeras 48 h de iniciado el tratamiento, si esto no ocurre se deben descartar complicaciones.^{29, 30}

1.3.3 MENINGOENCEFALITIS

Se define como meningoencefalitis el proceso inflamatorio de las leptomeninges (piamadre y aracnoides) con afectación del líquido cefalorraquídeo (LCR) que ocupa el espacio subaracnoideo, ocasionada por la presencia de patógenos y la respuesta inflamatoria. Continúa siendo un serio reto para la salud pública global a pesar de los avances alcanzados con el tratamiento con antibióticos, el desarrollo de vacunas efectivas y la atención médica intensiva de alta calidad.^{31, 32}

Las meningitis bacterianas se producen cuando los gérmenes sobrepasan los sistemas de defensa del huésped, accediendo al espacio subaracnoideo por diseminación hematógena o por contigüidad a partir de un foco ORL, Malformaciones, traumatismos o neurocirugía. Estos patógenos deben ser capaces de:^{33, 34}

1. Colonizar el epitelio mucoso de la nasofaringe eludiendo sus mecanismos de defensa, y acceder al plexo capilar subepitelial. Puede existir un estado de portador crónico de microorganismos colonizadores sin enfermedad o producirse una invasión rápida de las vías respiratorias.
2. Invadir y ser capaces de sobrevivir en el espacio intravascular dando lugar a una diseminación hematógena. La supervivencia aumenta por la capacidad de las cápsulas bacterianas de eludir la activación del complemento por la vía alternativa. Los niños inmunodeprimidos con deficiencias de los componentes del complemento, en el sistema de la properdina o con disfunción esplénica favorecen la bacteriemia por disminución de la capacidad de opsonofagocitosis.
3. Cruzar la barrera hematoencefálica penetrando en el líquido cefalorraquídeo a través de los plexos coroideos; siendo facilitada esta entrada por la adhesión de los gérmenes al endotelio vascular.
4. Sobrevivir en el líquido cefalorraquídeo. Una vez allí, las bacterias se multiplican en un medio con deficiente respuesta humoral, “protegidos” por la barrera hematoencefálica. La liberación de productos bacterianos activa varias poblaciones celulares (glía, células endoteliales, macrófagos) que

expresan citoquinas y otros mediadores que inician la respuesta inflamatoria y dañan la barrera hematoencefálica. La lesión endotelial permite la entrada de células inflamatorias al LCR con gran liberación de productos tóxicos para las células del SNC y produce edema cerebral vasogénico, pérdida de la autorregulación cerebrovascular y elevación de la presión intracraneal.

El riesgo de la enfermedad es mayor en las edades extremas de la vida y en personas con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, enfermedad crónica del pulmón (principalmente asma bronquial), diabetes mellitus, asplenia, anemia falciforme, cáncer, virus de la inmunodeficiencia humana y otras. A nivel mundial, la meningitis neumocócica (MN) es la causa más grave de meningitis bacteriana adquirida en la comunidad (MBAC) en niños menores de dos años. La OMS estima que anualmente *neumococo* causa alrededor de un millón de muertes infantiles. Por otra parte, los sobrevivientes tienen una alta incidencia de secuelas. También es preocupante la creciente incidencia de una susceptibilidad disminuida a los antibióticos.³⁵

Los signos y síntomas posibles en cualquier persona mayor de 2 años comprenden fiebre alta repentina, rigidez en el cuello, dolor de cabeza intenso que parece diferente a lo normal con náuseas o vómitos, confusión o dificultad para concentrarse y convulsiones. También puede existir somnolencia o dificultad para caminar, sensibilidad a la luz, falta de apetito o sed y erupción cutánea.³⁶

En los recién nacidos pueden mostrar fiebre alta, llanto constante, somnolencia o irritabilidad excesivas, inactividad o pereza, alimentación deficiente. Se puede observar una protuberancia en el punto blando (fontanela) en la parte superior de la cabeza del bebé y rigidez en el cuerpo y cuello del bebé.³⁶

El diagnóstico inicial de la meningitis meningocócica puede establecerse a partir de la exploración física, seguida de una punción lumbar que muestra un líquido cefalorraquídeo (LCR) purulento. A veces se puede observar la bacteria en el examen microscópico del LCR. El diagnóstico es respaldado o confirmado por el cultivo positivo de la sangre o del LCR, las pruebas de aglutinación o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La identificación de los serogrupos y el antibiótico son importantes para definir las medidas de control.³⁷

En la Meningoencefalitis bacteriana el inicio temprano del tratamiento específico constituye una prioridad y la demora en su aplicación incrementa el riesgo de muerte, así como las secuelas neurológicas graves y permanentes.³⁸

El Programa Nacional de Prevención y Control de Síndromes Neurológicos Infecciosos (PNPCSNi) en Cuba establece que los casos de Meningoencefalitis bacteriana deben ingresar en las unidades de cuidado intensivo, para el aseguramiento y monitoreo de las principales funciones vitales, así como la estabilización hemodinámica del paciente.

El tratamiento antimicrobiano casi siempre se inicia de manera empírica por vía intravenosa antes de contar con la identificación del agente etiológico. En los recién nacidos se recomienda con frecuencia utilizar la penicilina o la Ampicilina asociadas con algún aminoglucósido (Gentamicina o Amikacina). La penicilina y las cefalosporinas de 2da y 3ra generación (Ceftriaxona, Cefotaxima), también se utilizan con mucha frecuencia en esta y otras edades. En pacientes que sufren una meningitis por *S. pneumoniae* hay que repetir la punción lumbar 24 a 36 h después de iniciar el tratamiento antibiótico para confirmar la esterilización del LCR, si al transcurrir 24 a 36 h de tratamiento antibiótico y no se ha esterilizado el LCR se debe interpretar como un signo de resistencia al antibiótico. El uso adyuvante de dexametasona se recomienda 20 minutos antes o concomitante la primera dosis del antibiótico para prevenir la respuesta inflamatoria resultante de la bacteriólisis por los antibióticos y se ha asociado a una disminución de complicaciones neurológicas y mortalidad, principalmente en la meningitis por *neumococo*.^{19, 38}

1.3.4 OTITIS MEDIA AGUDA

A nivel mundial *S. pneumoniae* es el microorganismo más común causante de otitis media aguda en niños menores de 5 años de edad, pues sólo en los Estados Unidos, se registra una incidencia de 6 millones de casos por año. Se estima que el 25% de las visitas al pediatra, son por causa de otitis media aguda y sus secuelas. Las cepas de *S. pneumoniae* con resistencia a múltiples antimicrobianos

y aisladas con frecuencia de otitis media, representan un serio problema, pues, entorpecen el tratamiento clínico de estas infecciones.^{39,40}

Se han producido importantes avances en el conocimiento y diagnóstico de la OMA en los últimos años. Estudios recientes han comenzado a poner alguna luz sobre el tema, evidenciando que el diagnóstico de OMA debe pasar por considerar los signos y síntomas más específicos, como son la otalgia, la otorrea aguda o la otoscopia con datos inequívocos de inflamación: hiperemia de los vasos del martillo, congestión, suprimiendo otros más inespecíficos como la fiebre, la rinitis y los vómitos. Lo que ocurre es que el dolor es difícil de evaluar en los niños más pequeños, precisamente aquellos en los que la OMA es más grave y más frecuente. Sin embargo, aunque no existan estudios científicos en este sentido, es muy característica en la otalgia del lactante; despertar brusco y llanto desconsolado varias horas después de un sueño profundo, o la irritabilidad diurna injustificada y prolongada. En la otoscopia se observa una membrana timpánica hipervascularizada u opaca (fase hiperémica), dilatada y con gas en su interior, que limita la otoscopia neumática (fase de transudado), abombamiento de la membrana timpánica (fase exudativa), o incluso se puede visualizar salida de material purulento a través de una perforación timpánica (fase supurativa) que una vez rota la membrana timpánica desaparece por completo el dolor, y la supuración se convierte entonces en el motivo de consulta.⁴¹

Los nuevos criterios diagnósticos que propone la guía americana son:⁴¹

- presentación aguda.
- presencia de exudado en la cavidad media del oído demostrada por abombamiento timpánico, neumatoscopia patológica u otorrea.
- signos y síntomas inflamatorios como otalgia o evidente enrojecimiento del tímpano.

Al examen físico general deben buscarse además signos de bacteriemia-sepsis, como decaimiento, mal estado general, postración y alteración de la perfusión cutánea. También deben explorarse los signos meníngeos y neurológicos por la posibilidad de complicación intracraneal. Suele acompañarse de procesos inflamatorios de las vías respiratorias altas, o puede producir complicaciones

regionales, por lo que hay que explorar las fosas nasales, la orofaringe y las regiones cervical y mastoidea.^{39,41}

Con la otoscopia neumática (poco accesible en nuestro medio, en las consultas de Pediatría, pero muy recomendada en las guías americanas) puede objetivarse una disminución de la movilidad del tímpano, lo cual aporta datos “objetivos” de que hay exudado en la cavidad media y aumenta, por tanto, la precisión del diagnóstico. Sin embargo, existen síntomas y signos clínicos de alarma en el curso de la OMA que para su mejor comprensión se dividen en intratemporales e intracraneales:^{39, 42}

Intratemporales

- Otodinia intensa.
- Fiebre mantenida.
- Postración.
- Otorrea persistente a pesar del tratamiento con antibiótico.
- Dolor y celulitis retroauricular o ambos.
- Dolor periorbitario y diplopía.
- Vértigo y nistagmo.

Intracraneales

- Cefalea persistente.
- Síndrome meníngeo.
- Síndrome neurológico.
- Letargia, irritabilidad, estupor, alteraciones de conducta.
- Fiebre persistente que no cede a los antipiréticos.

1.3.5 BACTERIEMIA

La Bacteriemia, se define como el aislamiento de bacterias en la sangre, demostrada por hemocultivo, que puede presentar síntomas o no. La Bacteriemia oculta se caracteriza por la presencia de fiebre como única manifestación de la infección.^{43, 44}

1.3.6 SEPSIS

Consensos recientes recomiendan definir en la actualidad la sepsis como un trastorno orgánico potencialmente mortal, provocado por una respuesta desregulada del huésped a la infección. Existen estudios que han validado la utilidad de alguno de estos scores en Pediatría para identificar pacientes con mayor morbilidad, como el SOFA adaptado a Pediatría.^{45, 46}

La Campaña Surviving Sepsis en el Consenso de 2016, a pesar de que no existen recomendaciones pediátricas; en adultos se simplifica la clasificación en Sepsis y Shock séptico, desapareciendo el concepto de sepsis grave:

- *Sepsis* sería una disfunción orgánica amenazante para la vida causada por una respuesta disregulada ante la infección. Para definir esta disfunción orgánica que produce la sepsis se propone el uso del SOFA (aumento agudo en el SOFA ≥ 2 puntos). Pero como los criterios SOFA son muy analíticos, se propone en la detección clínica inicial la utilizar un score simplificado, el quick-SOFA que valora deterioro del estado de conciencia, la TAS ≤ 100 mmHg y FR ≥ 22 r.p.min (2/3 criterios definen la sepsis).⁴⁷
- *Shock séptico* sería una sepsis que a pesar de una adecuada expansión de volumen presenta hipotensión arterial mantenida que requiere drogas vasoactivas para mantener TAM ≥ 65 mmHg y tiene un Ac. Láctico > 2 mmol/L.⁴⁷

Más actual, el Consenso pediátrico de la Campaña Surviving Sepsis publicado en 2020 reconoce que la revisión de las definiciones pediátricas se encuentra actualmente pendiente; asumiendo, a efectos de sus recomendaciones, hablar de *Sepsis asociada a disfunción orgánica* y *Shock Séptico* cuando se asocia a disfunción cardiovascular. En cuanto a los criterios de disfunción orgánica no se pronuncia sobre cuales debe ser, pudiendo ser, entre otros, los criterios de Golstein 2005 (Anexo 1), o el SOFA adaptado a pediatría, en la línea de las definiciones Sepsis 3 (Anexo 2). Aunque en la detección clínica inicial pueden utilizar unos parámetros clínicos más inmediatos.⁴⁷

1. OBJETIVOS

General:

- Determinar las características de la morbi-mortalidad por Enfermedad Neumocócica Invasiva en pacientes menores de 5 años egresados en el periodo comprendido de enero de 2009 a diciembre de 2020.

Específicos:

- Caracterizar socio-demográficamente a los pacientes con Enfermedad Neumocócica Invasiva.
- Describir las características clínicas epidemiológicas de los pacientes con Enfermedad Neumocócica Invasiva según forma de presentación, inicio de los síntomas, comorbilidad, uso de antibióticos previos al ingreso, tipo de muestra biológica estudiada y necesidad de ingreso en cuidados intensivos.
- Precisar la frecuencia de los serotipos de *neumococos* aislados.
- Estimar el índice de letalidad de la Enfermedad Neumocócica Invasiva en el período de estudio.

2. MATERIAL Y MÉTODO

3.1 Clasificación de la investigación: Investigación Desarrollo

3.2 Diseño y tipo de estudio: Se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal y correlacional, de carácter retrospectivo –prospectivo.

3.3 Escenario: Hospital Pediátrico Universitario “Paquito González Cueto” de Cienfuegos.

3.4 Período que abarca el estudio: desde el 1 de enero de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2020.

3.5 Universo: Constituido por 1159 pacientes, de ellos 1116 con diagnóstico de neumonía, 34 pacientes con meningococcalitis y 9 pacientes con bacteriemia egresados en el HPU durante el período de tiempo estudiado.

3.6 Muestra: Formada por 131 pacientes que se diagnosticaron con una de las formas de presentación de Enfermedad Neumocócica Invasiva en los que el *S. pneumoniae* fue aislado en sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural o de otro sitio previamente estéril. De ellos; con diagnóstico neumonía un total de 101, meningococcalitis 22 pacientes y 8 con bacteriemia egresados en el HPU durante el periodo de tiempo estudiado. En este tiempo no fueron egresados pacientes con diagnóstico de septicemia.

3.7 Obtención de la información: Se utilizaron los datos obtenidos por la tutora de este trabajo durante el periodo 2009 a agosto de 2019, mediante entrevista y formularios diseñados para ellos (Anexo 3) en la vigilancia epidemiológica como parte del proyecto de centro centinela. En esta investigación el autor completo las encuestas a los pacientes que le fue aislado el *S. pneumoniae* en los casos hospitalizados desde septiembre de 2019 hasta diciembre de 2020, completando

la base de datos de la vigilancia del centro a dicha bacteria. Fueron de utilidad otros registros hospitalarios: libro de Microbiología sobre los informes obtenidos del Instituto Pedro Kourí (IPK) sobre la tipificación de los serotipos de *S. pneumoniae*; y base de datos del departamento de estadísticas.

3.8 Técnica y procedimiento: Se tomaron los datos existentes en las bases de datos creadas por el Servicio de Respiratorio, encargado de la vigilancia del *S. pneumoniae* del período de enero del 2009 a agosto de 2019; luego se actualizó dicha base de datos con las encuestas realizadas por el autor a todos los paciente ingresado con diagnóstico de Neumonía bacteriana, Meningoencefalitis bacteriana u otras formas de presentación; que durante el análisis de la muestras en el Laboratorio de Microbiología de la institución fue identificado el *S. pneumoniae* desde agosto de 2019 a diciembre del 2020 (anexo 3), tal como establece el proyecto de vigilancia epidemiológica del germen.

3.9 Diseño estadístico: Los datos fueron llevados a una base de datos diseñada en el software estadístico SPSS para su posterior procesamiento empleando los procedimientos de la Estadística descriptiva; los resultados se presentan en tablas y gráficos de frecuencias expresados en números absolutos y porcentajes.

3.10 Variables de estudios: Fueron obtenidas por el investigador que recogió los datos demográficos, clínicos y epidemiológicos de cada paciente al egreso. Se tomaron en cuenta las siguientes variables de estudio.

Para dar salida al objetivo número 1: se agruparon a los pacientes según las siguientes variables:

Grupo de edad: Cuantitativa Continua, valor numérico que representa la edad en años (Dentro de la escala, menor de 1 año; y de 1 hasta 5 años)

Sexo: Cualitativa nominal dicotómica, medida en escala de: Femenino y Masculino.

Municipio: Cualitativa Nominal Politómica, medida en la escala de: Cienfuegos, Palmira, Cruces, Lajas, Rodas, Abreu, Aguada y Cumanayagua.

Año de ingreso: Cuantitativa discreta, valor numérico que representa el año: 2009, 2010, 2011, 2012, 2013...2020.

Forma de presentación: Cualitativa nominal politómica, medida en la escala que representa el diagnóstico: Neumonía, Meningoencefalitis, Bacteriemia.

Para dar salida al objetivo número 2: se concentraron a los pacientes según las variables siguientes:

Inicio de los síntomas: Cuantitativa continua, valor numérico que representa la edad en años: Dentro de la escala: 1 día o menos, De 2 a 4 días, de 5 a 7 días y más de 7 días.

Comorbilidad: Cualitativa nominal Politómica, medida en la escala de: Atopia, Asma bronquial, Cardiopatía, Diabetes Mellitus, Desnutrición.

Uso de antibióticos previos al ingreso: Cualitativa nominal dicotómica, medida en escala de: Sí o No.

Tipo de muestra biológica: Cualitativa nominal politómica, medida en escala que representa tipo de muestra estudiada: Sangre, Líquido pleural, LCR; y LCR y sangre.

Ingreso en UCI (Unidad de Cuidados Intensivos): Cualitativa nominal dicotómica, medida en escala de: Sí o No.

Fallecimiento: Cualitativa nominal dicotómica, medida en escala de: Sí o No.

Para dar salida al objetivo número 3: se emplearon las variables siguientes:

Neumococos aislados: Cualitativa nominal politómica, medida en escala que representa tipificación del *S. pneumoniae* en: Serotipo 23F, Serotipo 19 F, Serotipo 19A, Serotipo 14, Serotipo 6A, Serotipo 6B, Serotipo 6C, Serotipo 6, Serotipo 5 A. Serotipo 18C, Serotipo 7F

Sensibilidad antimicrobiana: Cualitativa nominal politómica, medida en escala (según *International Organization for Standardization*) ⁴⁸ en: *Sensible, Intermedio, Resistente y No empleado.*

Para dar salida al objetivo número 4: se estimó el índice correspondiente:

Índice de Letalidad: Cualitativa nominal dicotómica, valor numérico obtenido al realizar operación matemática:

$$\text{Índice de Letalidad} = \frac{\text{Fallecidos a causa de padecer la ENI}}{\text{Total de enfermos por ENI}} * 100$$

3.11 Consideraciones éticas:

Al ser este estudio una investigación observacional descriptivo no consideramos necesario el consentimiento informado. A los resultados finales se le garantizará su confidencialidad.

3.12 Limitaciones del estudio:

- La inconsistencia en la disponibilidad de discos no permitió determinar los patrones de resistencia a un grupo de antibióticos de utilidad en la práctica clínica.
- La no tipificación de los serotipos circulantes en el año 2020 a consecuencia de la pandemia por COVID-19 debido al uso de los laboratorios para el diagnóstico de esta nueva enfermedad en el IPK.

3.13 Definición de términos

Antibiograma sensible: inhibición in vitro de una cepa por la dosis recomendada habitualmente de un antimicrobiano que se relaciona con alta probabilidad de éxito terapéutico. Es decir, que al utilizar las cantidades habituales se espera un avance favorable y satisfactorio de la infección, siempre que se consigan niveles apropiados en el lugar de la infección.⁴⁸

Antibiograma intermedio: inhibición in vitro de una cepa por la dosis recomendada habitualmente de un antimicrobiano que se relaciona con un efecto incierto. Esto implica que la eficacia clínica dependerá del nivel de antibiótico que normalmente se puede lograr en el sitio de la infección.⁴⁸

Antibiograma resistente: inhibición in vitro de una cepa por la dosis recomendada habitualmente de un antimicrobiano que se relaciona con alta probabilidad de fracaso terapéutico, por lo general demuestran la existencia de mecanismos específicos de resistencia microbiana o que la eficacia clínica del antimicrobiano contra el organismo no se ha establecido en estudios clínicos.⁴⁸

Antibiograma no empleado: no se utiliza ningún método de inhibición para determinar la resistencia antimicrobiana.⁴⁸

3.14. Siglas empleadas:

CNF: Colonización nasofaríngea.

CPHE: Centro Provincial de Higiene e Epidemiología.

DHL: Deshidrogenasa láctica.

ENI: Enfermedad Neumocócica Invasiva.

IDP: Inmunodeficiencias primarias.

IPK: Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí

IRA: Infección Respiratoria Aguda.

LCR: Líquido ceforraquídeo.

LNRN: Laboratorio Nacional de Referencia Nacional.

MDR: Resistencia multidrogas.

MEB: Meningoencefalitis bacteriana.

NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad.

OMA: Otitis Media Aguda.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ORL: Otorrinolaringoscopia.

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa.

PNPCSNI: Programa Nacional de Prevención en Cuba de Síndrome Neurológico Infeccioso.

Rx: Radiografía.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

UNICEF: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia.

VRS: *Virus Sincitial Respiratorio*

3.15 Conflicto de intereses:

El autor declara no presentar conflicto de intereses.

4. RESULTADOS

Nuestra serie de estudio quedó expresada en 131 pacientes con diagnóstico de Enfermedad Neumocócica Invasiva, de los cuales 101 niños fueron afectados de neumonía bacteriana, 22 de meningococcalitis bacteriana y 8 de bacteriemia respectivamente. Se observa en la tabla 1 un predominio de los casos en el año 2014 con decrecimiento hacia el año 2019 y 2020.

Puede observarse además que en esta serie de caso, predominan las neumonías sobre otras ENI con 77, 1%, seguida de la meningococcalitis con 16,8%.

Tabla 1. Distribución de los pacientes con ENI según año de ingreso y forma de presentación. Hospital Pediátrico. Cienfuegos. 2009-2020.

Año de ingreso	Formas de presentación			Total	
	Neumonía Bacteriana	Meningococcalitis bacteriana	Bacteriemia	No	%
2009	8	2	1	11	8,4
2010	15	4	0	19	14,5
2011	7	2	1	10	7,63
2012	12	5	1	18	13,7
2013	2	0	0	2	1,53
2014	21	3	1	25	19,1
2015	8	1	1	10	7,63
2016	0	0	2	2	1,53
2017	14	2	1	17	13
2018	12	1	0	13	9,92
2019	1	1	0	2	1,53
2020	1	1	0	2	1,53
Total	101	22	8	131	100

Fuente: formulario y archivos del Departamento de Estadísticas.

****El porciento total en las filas, es en relación con el total de pacientes estudiados.***

Se observa en la tabla 2 la distribución de los pacientes con ENI según grupo de edad y forma de presentación; donde en las neumonía, meningococcalitis y bacteriemia predominó el grupo de edad entre 1 a 5 años con 69, 16 y 4 pacientes respectivamente con un total de 89 pacientes equivalente a un 67,94%.

Tabla 2. Distribución de los pacientes con ENI según grupo de edad y forma de presentación.

Grupo de edad	Formas de presentación			Total	
	Neumonía	Meningoencefalitis	Bacteriemia	No.	%
Menor de 1 año	32	6	4	42	32,06
De 1 año a 5 años	69	16	4	89	67,94
Total	101	22	8	131	100

Fuente: formulario y archivos del Departamento de Estadísticas.

En la tabla 3 se puede apreciar la distribución de los pacientes con ENI según sexo y forma de presentación, donde el sexo masculino es el más afectado por la enfermedad neumocócica invasiva en sus distintas formas de presentación.

Tabla 3. Distribución de los pacientes con ENI según sexo y forma de presentación.

Forma de presentación	Sexo		Total	
	Masculino	Femenino	No.	%
Neumonía	59	42	101	77,1
Meningoencefalitis	16	6	22	16,8
Bacteriemia	4	4	8	6,11
Total	79	52	131	100

Fuente: formulario y archivos del Departamento de Estadísticas.

En referencia a la tabla 4, se aprecia la distribución de los pacientes con ENI según municipio y forma de presentación, donde el municipio de Cienfuegos ocupa el primer lugar con 69 pacientes para un 53% de incidencia. Las neumonías como forma de presentación prevalecen con 51 niños también en el municipio de Cienfuegos; seguido del municipio de Aguada de Pasajeros que evidencia 11 casos con neumonía. De igual forma, en las meningoencefalitis y bacteriemias predominaron en el municipio de Cienfuegos, con 13 y 5 pacientes respectivamente.

Tabla 4. Distribución de los pacientes con ENI según municipio y forma de presentación.

Municipio de residencia	Formas de presentación			Total	
	Neumonía	Meningoencefalitis	Bacteriemia	No.	%
Cienfuegos	51	13	5	69	53
Aguada	11	0	1	12	9,2
Cumanayagua	10	1	0	11	8,4
Cruces	9	1	0	10	7,6
Palmira	6	1	1	8	6,1
Lajas	4	2	1	7	5,3
Rodas	7	2	0	9	6,9
Abreus	3	2	0	5	3,8
Total	101	22	8	131	100

Fuente: formulario y archivos del Departamento de Estadísticas.

En el tabla 5, también se describe socio demográficamente las distintas formas de presentación de la enfermedad neumocócica invasiva estudiadas, teniendo en cuenta el año y mes de ingreso. Apreciamos que las neumonías en el mes de febrero manifiestan un incremento con 16 pacientes, siendo este mes el de mayor incidencia en la presentación de las otras formas estudiadas equivalente a un 15%, seguido del mes de septiembre con 12 niños con neumonía neumocócicas. Los pacientes con diagnóstico de meningoencefalitis se mostraron con mayor incidencia en los meses de agosto y diciembre, con 5 y 4 casos respectivamente durante todo el estudio. El mes de enero se comporta con mayor incidencia con 2 casos de bacteriemia. En general, se observó un predominio de diagnósticos en los meses correspondientes a la segunda mitad del año.

Tabla 5. Distribución de los pacientes con ENI según forma de presentación, y mes de ingreso.

Mes	Formas de presentación			Total	
	Neumonía	Meningoencefalitis	Bacteriemia	No.	%
Enero	10	1	2	13	9,9
Febrero	16	3	1	20	15
Marzo	3	2	0	5	3,8
Abril	10	0	1	11	8,4
Mayo	5	2	0	7	5,3
Junio	6	1	1	8	6,1
Julio	5	0	1	6	4,6
Agosto	6	5	1	12	9,2
Septiembre	12	0	0	12	9,2
Octubre	8	1	0	9	6,9
Noviembre	12	3	0	15	11
Diciembre	8	4	1	13	9,9
TOTAL	101	22	8	131	100

Fuente: Formulario

En la tabla 6 se aprecia el comportamiento de los pacientes con enfermedad neumocócica invasiva según inicio de los síntomas y forma de presentación. Observamos que en todas las formas de presentación estudiadas el predominio del inicio de los síntomas fue de 2 a 4 días previos al ingreso, identificándose en este grupo, 34 pacientes con neumonías, 10 con meningoencefalitis y 5 con bacteriemia, para un total de 49 equivalentes a un 37,4%. Si al anterior resultado además, le sumamos los 11 pacientes y 41 pacientes acudieron en el periodo de 1 día o menos y de 5 a 7 días respectivamente; tendríamos un total de 101 pacientes que comenzaron a manifestar en la primera semana los síntomas de la enfermedad.

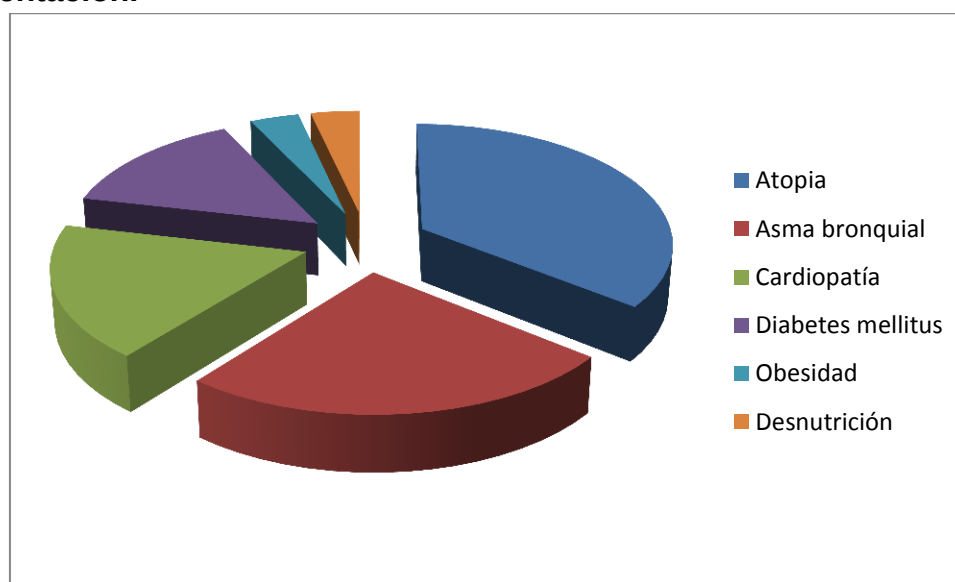
Tabla 6. Distribución de los pacientes con ENI según inicio de los síntomas y forma de presentación.

Síntomas		Formas de presentación			Total	
		Neumonía	Meningoencefalitis	Bacteriemia	No.	%
Inicio de los síntomas	1 día o menos	9	1	1	11	8,4
	De 2 a 4 días	34	10	5	49	37,4
	De 5 a 7 días	32	8	1	41	31,3
	Más de 7 días	26	3	1	30	22,9
	Total	101	22	8	131	100

Fuente: Formulario

En relación según comorbilidad y forma de presentación se precisa en el gráfico 1 que solo 28 pacientes presentaron comorbilidades; donde los pacientes con neumonía fueron los más afectados desde este punto de vista. La atopia se destaca con 10 pacientes para un 35,7%, seguida del asma bronquial, cardiopatía y diabetes mellitus 25%, 17,9% y 14,3% respectivamente del total de pacientes con antecedentes patológicos personales.

Gráfico 1. Distribución de los pacientes con ENI según comorbilidad y forma de presentación.



Fuente: Anexo 4

Según lo citado en la tabla 7 se muestra la distribución de los pacientes con ENI según uso de antibiótico previo y forma de presentación donde el 29,01% de los niños recibió tratamiento antibiótico previo al ingreso. La mayoría de los pacientes con enfermedad neumocócica invasiva no usaron antibióticos previos.

Tabla 7. Distribución de los pacientes con ENI según uso de antibiótico previo y forma de presentación.

Uso previo de antibiótico	Formas de presentación			Total	
	Neumonía	Meningoencefalitis	Bacteriemia	No.	%
Sí	28	7	3	38	29,01
No	73	15	5	93	70,99
Total	101	22	8	131	100

Fuente: Formulario

En relación al tipo de muestra biológica distribuida según forma de presentación, manifestada en la tabla 8, se aprecia en el caso de las neumonías que la sangre constituyó la muestra para cultivo más útil con 86 pacientes seguida del líquido pleural con 11 pacientes en esta patología. Las meningoencefalitis ratificaron al líquido cefalorraquídeo (LCR) como el líquido estéril de diagnóstico en la enfermedad; y la bacteriemia como otra forma de presentación, correspondió con la sangre como muestra biológica estudiada más aportadora al aislamiento.

Tabla 8. Distribución de los pacientes según tipo de muestra biológica para cultivo y forma de presentación de la ENI.

Tipo de muestra	Formas de presentación			Total	
	Neumonía	Meningoencefalitis	Bacteriemia	No.	%
Sangre	86	0	6	92	70,2
Líquido pleural	11	0	0	11	8,4
LCR	0	19	2	21	16
LCR y sangre	4	3	0	7	5,34
Total	101	22	8	131	100

Fuente: Formulario

Hechas las consideraciones anteriores, se observa además en la tabla 9 la distribución de los pacientes con ENI según ingreso en UCI y forma de presentación, en la cual, el 60.31% de los pacientes fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), mostrando 79 afectados.

Tabla 9. Distribución de los pacientes con ENI según ingreso en UCI y forma de presentación.

Ingreso en UCI	Formas de presentación			Total	
	Neumonía	Meningoencefalitis	Bacteriemia	No.	%
Sí	55	22	2	79	60,31
No	46	0	6	52	39,69
Total	101	22	8	131	100

Fuente: Formulario

En la tabla 10 se precisa la distribución de los pacientes con enfermedad neumocócica invasiva según año de ingreso, forma de presentación y serotipos de *neumococos* aislados, donde predominó el serotipo 14 con 25 pacientes en su totalidad para un 19%, siendo 20 de ellos aislados en neumonías y 5 en meningoencefalitis. Seguidamente se destaca el serotipo 19A con 21 enfermos para un 16%, 13 se identificaron en neumonías, 6 en las meningoencefalitis y 2 en bacteriemias. Luego inciden los serotipos 19F y 6A con un 11% del total de las muestras cada uno, que representan 14 pacientes con estas serotipificaciones. Debido a la transportación de estas muestras a La Habana existieron 24 muestras contaminadas que no se pudo precisar el serotipo; además de 2 muestras que corresponden al año 2020 no se pudieron tipificar debido a que el laboratorio del IPK se dedicó exclusivamente al procesamiento de PCR para COVID-19.

Tabla 10. Distribución de los pacientes con ENI según serotipos de neumococos aislados, y forma de presentación.

Serotipo	Neumonía	Meningo-encefalitis	Bacteriemia	Total	%
Serotipo 5A	1	0	0	1	0,8
Serotipo 6	2	0	0	2	1,5
Serotipo 6A	11	1	2	14	11
Serotipo 6B	8	1	0	9	6,9
Serotipo 6C	4	0	0	4	3,1
Serotipo 7F	3	1	0	4	3,1
Serotipo 14	20	5	0	25	19
Serotipo 18C	6	2	0	8	6,1
Serotipo 18F	1	0	0	1	0,8
Serotipo 19A	13	6	2	21	16
Serotipo 19F	9	2	3	14	11
Serotipo 23F	2	0	0	2	1,5
Contaminado	20	3	1	24	18
Sin tipificar	1	1	0	2	1,5
Total	101	22	8	131	100

Fuente: Libro de Microbiología

La distribución de los pacientes con enfermedad neumocócica invasiva según susceptibilidad antimicrobiana queda esclarecida en la tabla 11, donde es evidente que la Vancomicina constituye el antibiótico al que el *neumococo* es más sensible con 73 pacientes, de los 131 pacientes estudiados; seguida del cloranfenicol que muestra 1 caso menos. La mayor resistencia del *neumococo* estuvo enmarcada en la Azitromicina con 37 pacientes así como en el Sulfaprim y Oxacillin, ambos con 35 niños.

Tabla 11. Distribución de los pacientes con ENI según susceptibilidad antimicrobiana.

Sensibilidad antimicrobiana	Sensible	Sensibilidad intermedia	Resistente	No empleado
Vancomicina	73	0	0	11
Cloranfenicol	72	2	0	11
Tetraciclina	39	2	21	19
Azitromicina	33	4	37	12
Sulfaprim	31	5	35	11
Linezolid	25	1	1	46
Oxacillin	19	0	35	26
Clindamycina	11	0	2	60
Eritromicina	20	1	5	67

Fuente: Libro de antibiograma

En la tabla 12 se muestra la distribución de la enfermedad neumocócica invasiva según defunciones y año de ingreso. Los años 2011 y 2014 son los de mayores defunciones por ENI con 2 casos cada uno; los restantes años que aparecen en la tabla (2012, 2017, 2019 y 2020) solo presentan una defunción. En el año 2017 de los 14 niños enfermos solo 1 paciente con neumonía neumocócica falleció. El índice de letalidad en el periodo estudiado corresponde a 6.11 por cada 100 pacientes enfermos de ENI. Los años que no aparecen en la tabla no presentan defunciones.

Tabla 12. Distribución de los pacientes fallecidos por ENI según año de ingreso y forma de presentación.

Año de ingreso	Formas de presentación/ Total de fallecidos			Total	
	Neumonía	Meningoencefalitis	Bacteriemia	No.	Índice de letalidad
2011 (n=10)	0	1	1	2	1,53
2012 (n=18)	0	0	1	1	0,76
2014 (n=25)	0	1	1	2	1,53
2017 (n=14)	1	0	0	1	0,76
2019 (n=2)	0	1	0	1	0,76
2020 (n=2)	0	1	0	1	0,76
Total	1	4	3	8	6,11

Fuente: Formulario n=131

DISCUSIÓN

El *S. pneumoniae* representa un problema de salud pública especialmente en los países en desarrollo debido a la alta carga de enfermedad especialmente en el contexto de los programas de vacunación.

En el caso de la enfermedad neumocócica, las vacunas conjugadas confieren inmunidad contra el *neumococo* en niños pequeños y pueden proteger indirectamente a miembros no inmunizados dentro de la comunidad (que incluyen a niños no vacunados) a través de un "efecto de inmunidad comunitaria", basado en la reducción de la transmisión del agente infeccioso por parte de individuos inmunizados. La consideración anterior, obtenida de un estudio realizado por Gentile y colaboradores en el 2015 (Buenos Aires); agrega que estas vacunas han demostrado ser seguras e inmunogénicas en niños menores de cinco años para prevenir las formas invasivas y no invasivas de la enfermedad neumocócica e impactar sobre la colonización nasofaríngea (CNF).^{49,50}

Las tasas de incidencia más elevadas de la ENI se registran en los grupos de edades extremos de la vida. En 26 países europeos, la incidencia de ENI en el año 2010 en menores de un año de edad, se estimó en 18,5 casos/10⁵ habitantes y en mayores de 65 años en 15,6 casos/10⁵. Particularmente en España, se reporta una tasa de incidencia anual media de ENI en menores de dos años de 49,79 casos/10⁵ habitantes.⁵¹

Es válido aclarar que el decremento de dicha enfermedad a partir del 2017 hasta el 2020, observada en esta investigación, probablemente puede estar asociado al mencionado efecto de inmunidad comunitaria, pues durante la realización de este estudio fue llevado a cabo el ensayo clínico de la vacuna cubana antineumocócica en la provincia de Cienfuegos⁵², donde fueron vacunados algunos niños menores de 5 años. A pesar de no haber sido incluidos estos últimos mencionados en esta investigación, pueden haber ejercido un efecto de inmunidad tanto en los convivientes como en su comunidad, probablemente objetos de este estudio.

En una revisión sistemática publicada en el 2014, se reportó el efecto indirecto de la vacunación antineumocócica en la reducción en la colonización

nasofaríngea en los convivientes de los niños vacunados, así como la disminución de la prevalencia de la CNF por serotipos vacunales en niños^{53, 54} y en Navarra se reporta en el año 2017⁵⁵ que en los niños menores de 5 años la incidencia se estanca tras la mejora registrada tras la introducción de la vacuna conjugada.

Al ser este, un estudio de base hospitalaria, y teniendo en cuenta que aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad neumocócica invasiva requieren ingreso, probablemente se subestimó la verdadera carga de enfermedad al no incluir pacientes febriles ambulatorios. Por dicho motivo, puede haber predominado la neumonía, observándose baja frecuencia de bacteriemias.

Además la presente investigación coincide con el presentado por Díaz Conradiana et al, desarrollado en tres hospitales pediátricos de Barcelona entre enero de 2012 y junio de 2016 al describir que la forma de presentación más frecuente coincide con la neumonía complicada (152; 57,4%); y además con el reporte del servicio de terapia intensiva del Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez durante el período de enero de 2010 hasta diciembre de 2015; y el de la Unidad de Cuidados Intensivos (UTIP) en el Hospital Pediátrico Docente General Luís Ángel Milanés Tamayo de Bayamo, durante los años 2016-2019 con 44 niños (48,3%).^{53,54}

Además nuestro estudio coincide con el publicado por Martínez Osorio et al, en niños menores de 60 meses en que la neumonía, la meningitis y la bacteriemia oculta sumaron más del 90% de los casos de ENI en ambos períodos.⁵⁶

Sin embargo no concuerda con los diagnósticos clínicos observados en el período 2007-2011 en Chile donde las bacteriemias o sepsis fueron las más prevalentes, seguidas de la neumonía, y luego las meningoencefalitis.⁵⁷

A diferencia de esta y varias investigaciones, se plantea que existe un predominio en los menores de 1 año, resultados muy diferentes a los de este estudio, que no se obtuvo una mayor afectación en los menores de 1 año, pero si en el grupo etario de uno a cinco años; coincidiendo con la vigilancia de la provincia de Santiago de Cuba entre los años 2014-2016, que reportaron al

analizar la relación entre la edad y el sexo de la muestra estudiada ligero predominio del grupo de 1-4 años (50,6 %) y del sexo masculino (51,2 %).⁵⁸

Montaño en 2016 y Juy E en 2014 comparten la opinión de diferentes investigadores de que los niños menores de 5 años presentan entre tres y ocho episodios de infecciones respiratorias agudas por año, es esta quizás la forma que encontró la naturaleza de lograr la inmunidad de los cientos de virus que pueden originarlas, hoy no existen dudas de la asociación virus/bacteria sobre todo como una causa de las neumonías adquiridas en la comunidad.⁵⁹

Sin embargo nuestro estudio coincide con el llevado a cabo por Sánchez Ordóñez en Ecuador donde declara que la forma de presentación de las ENI con mayor prevalencia son las neumonía así como del grupo etario de 0 a 3 años con 43.6% y la población proviene en su mayoría de la zona urbana en 58,9%. Al igual que la incidencia de meningitis neumocócica se presenta de forma similar en los diferentes estudios consultados.⁶⁰

Teniendo en cuenta que la meningoencefalitis bacteriana es una enfermedad grave, de tratamiento hospitalario, y que la recogida de muestras y la realización de cultivos es una práctica más homogénea que para el diagnóstico de otros cuadros de menor gravedad (bacteriemias, neumonías, otitis), consideramos que ésta es la causa de las diferencias observadas en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva entre Estados Unidos y Europa, así como entre los estudios de las distintas zonas geográficas españolas.⁶⁰

La disminución de la incidencia de meningoencefalitis neumocócica observada en Cuba y durante este estudio, sin aplicar una vacunación específica a escala nacional es difícil de explicar con los datos disponibles de vigilancia solamente. Parcialmente pudieran influir las mejoras introducidas en la prevención y control de la meningoencefalitis bacteriana después de la implementación del Programa Nacional de Prevención de Cuba de Síndromes Neurológicos Infecciosos (PNPCSNI) desde 1999, así como el desarrollo continuo de la salud pública y otros beneficios sociales accesibles a toda la población. Todas estas consideraciones necesitarán en el futuro una evaluación más profunda.

Se debe recordar que en muchos indicadores de salud Cuba se diferencia totalmente de algunos otros países en vías de desarrollo y que más que deberse al desarrollo socioeconómico del país posiblemente estén relacionados con la enorme voluntad política con que se enfrentan los problemas de salud por la alta dirección política del país y que desde todos los puntos de vista la población infantil recibe una atención más especial e incluso más diferenciada según los grupos de edades, en los que se maneja adecuadamente la edad como un factor de riesgo importante para muchas patologías y se les brinda orientaciones de promoción y prevención de salud; entre ellos toda la población infantil se encuentra inmunizada con las vacunas (cuya ausencia se considera un factor de riesgo) que se utilizan en el programa de inmunización de Cuba. También pudiera decirse que la alimentación de la población infantil a pesar de las carencias que tenemos también se prioriza y ése sería otro factor importante. En general existen muchos aspectos para considerar por qué nuestra población infantil menor de 1 año es menos afectada que la de otros países en desarrollo. También sería un aspecto en el que hay que continuar investigando.

En correspondencia con este estudio, lo descrito en la bibliografía de América Latina y el Caribe, la mayor incidencia de ENI se observó en varones. Ello muy probablemente esté relacionado con algunas diferencias específicas en la interacción física y los comportamientos de riesgo relacionadas con el sexo. Se comenta de igual modo que el varón es más sensible a la acción de los cambios y/o alteraciones del medio ambiente, lo que lo coloca en una posición desventajosa ante las infecciones, este planteamiento tiene detractores.⁶¹ Otros autores consideran que se debe a los genes que determinan la cantidad de IgM se ubican en el cromosoma X lo cual justifica que la presencia de un solo cromosoma X favorezca que este sea más susceptible a las infecciones.²³

Solamente se encontró una igualdad para ambos sexos en un estudio realizado en Asunción, Paraguay con 39 casos para cada uno.⁶²

Batista Caluff et al, afirma en su estudio el Hospital Infantil Norte de Santiago de Cuba que el sexo masculino fue el más afectado, con 60,42 % en su serie de casos; que se relaciona además, por el estudio llevado a cabo sobre la

epidemiología de la enfermedad en la región de Tarragona durante 3 años hasta 2015, que se observa que el 57,9% del total de pacientes eran también varones. Investigaciones que coinciden con las realizadas en Ecuador y Venezuela; coincidiendo con los resultados de nuestro estudio.⁶³⁻⁶⁹

El hecho de que Cienfuegos tenga las mayores cifras de pacientes, puede admitirse debido a que las infecciones respiratorias agudas (IRA), que en este estudio, constituyen las de mayor predominio, como es el caso de las neumonías, son más frecuentes en áreas urbanas y aquí está el concentrado mayor de población de la provincia. Estos datos se corresponden con los ofrecidos por Velázquez en el 2010.⁶⁷

Según León en su tesis de maestría realizada en el 2011, asevera que las enfermedades infecciosas respiratorias agudas son más frecuentes en áreas urbanas, debido a que el medio urbano genera mayor cantidad de contaminantes debido al desarrollo industrial característico de esta zona, lo que contribuye a la agresión de las vías respiratorias. En consecuencia Loza plantea que las zonas de densidad poblacional alta, presentan un mayor desarrollo tecnológico y científico, donde predominan las actividades económicas del sector secundario y son las que presentan alta contaminación por lo que son más vulnerables para estas enfermedades.⁷⁰

El clima de Cuba es estacionalmente cálido y húmedo con una estación cálida (mayo- octubre) y otra fría (noviembre-abril). El análisis de la media mensual de casos de meningoencefalitis en un estudio realizado por Dickinson en el período de 1998-2011, demostró cifras más altas en enero, febrero, marzo y abril ⁶⁸; sin embargo en esta investigación, las cifras se han mostrado de forma indistinta en algunos meses del año. En el caso de las neumonías podemos ver como la mayoría corresponde a los meses de invierno, fundamentalmente noviembre.

Lo anterior se corresponde por lo expresado por Gualaquiza González al evaluar la incidencia y características clínicas de lactantes con neumonía adquirida en la comunidad ingresados en el Hospital Pediátrico “Baca Ortiz”, Ecuador que declara que el periodo del año con mayor cantidad de afectados fue enero-marzo representando un 44,5%. ⁷¹

La literatura describe que existe una predisposición estacional para adquirir una infección neumocócica probablemente. Así Gray y colaboradores encuentran un predominio entre los meses de noviembre a abril con un pico claro de máxima incidencia durante el mes de febrero. En otro estudio realizado en Houston, la infección invasora neumocócica ocurrida principalmente entre los meses de septiembre a mayo, coincidiendo con el curso escolar.⁷²

Si analizamos los anteriores estudios coinciden con el período lectivo en Cuba y el mencionado por Houston donde juegan un papel primordial los factores de riesgos para desarrollar la ENI entre ellos el hacinamiento y la asistencia a guardería o círculos infantiles; por lo que se hace necesario redoblar los esfuerzos en la promoción de salud en estas instituciones para evitar la infección; así como el cumplimiento de medidas higiénicas sanitarias entre ellas el lavado de las manos como principal acción.

Zelada Valdés y Cruz Quevedo afirman en su investigación sobre las bases inmunológicas de la ENI que en dependencia de los factores ambientales, la cepa colonizante, las coinfecciones y el sistema inmune del individuo, se observan tres posibilidades en relación a la colonización: los sujetos que eliminan naturalmente el patógeno después de la colonización nasofaríngea, los portadores asintomáticos y los enfermos. La presentación de una ENI producida por la mayoría de serotipos de *neumococo*, se observa, por lo general, en individuos portadores. Sin embargo, el estado inmunitario es determinante en el desarrollo de una EN, en sus formas invasiva o no invasiva.⁷³

Además pensamos que estos resultados guardan relación con lo planteado de una frecuencia mayor de las infecciones respiratorias agudas en el invierno cuando circulan muchos virus respiratorios y pueden producir como complicación las neumonías bacterianas. De hecho el enfriamiento se cita como uno de los factores de riesgo de las infecciones respiratorias agudas, aunque aún no se conoce verdaderamente qué papel desempeña el frío, si afecta los mecanismos defensivos o si la vida más cerrada y con menos ventilación en el invierno, favorece la transmisión de las IRA y la colonización nasofaríngea.

En Guanajuato México en un estudio de 22 necropsias de niños fallecidos por neumonía, se encontró que 18 de ellos, fallecieron antes de llegar a una unidad de asistencia médica a pesar de presentar signos de alarma.⁷² Esto nos da una idea de la diferencia favorable en relación a este estudio. Velázquez reporta, según estudio realizado por Gudiel un promedio de 6,1 días entre el inicio de los síntomas y la hospitalización.⁷²

Los niños con ciertas patologías de base tienen más riesgo de presentar una enfermedad neumocócica, incluida la enfermedad neumocócica invasiva.⁷³ Según un estudio realizado en Argentina (2013), el 67,7% tenían una enfermedad subyacente. Las comorbilidades que predominaron fueron: enfermedad hemato-oncológica 44,4%, síndrome nefrótico 9,9%, inmunodeficiencias 12,8% y cardiopatías congénitas 6,2%.⁶⁵ Sólo esta última aparece en los pacientes estudiados. Si comparamos con otras investigaciones, el porcentaje de sujetos con enfermedad de base fue bajo, posiblemente relacionado con la menor complejidad de los pacientes ingresados.

Aunque en nuestro estudio solo el 5,51% presentaba como comorbilidad asma bronquial; es preciso destacar que padecer esta y haber presentado algún episodio de sibilancia provoca disminución de los factores defensivos locales y sistémicos, además de remodelación de las vías respiratorias, con cambios estructurales por inflamación persistente, lo que los hace más susceptibles a la infección.²⁹

Además, es importante considerar la presencia de comorbilidades, aunque las mostrados en nuestro estudio difieren de lo mostrado por Forsberg, en una población pediátrica de Tanzania; donde la presencia de malnutrición, malaria e infección por el virus de inmunodeficiencia humana fueron las condiciones más comunes.⁵³ *Esto se debe en mayor medida al esquema de vacunación llevado en nuestro país y los programas de control y pesquisa a las enfermedades transmisibles.*

En los estudios publicados de vigilancia en los centros centinelas de nuestro país no se muestran los resultados en cuanto a la variable comorbilidades, de ahí la necesidad de seguir identificando durante el interrogatorio las mismas como

parte de la aplicación del método clínico correctamente; y luego en las publicaciones del tema compartir los resultados que permitan la comparación entre las diferentes regiones del país.

Se ha señalado que el manejo adecuado de esta enfermedad requiere de un tratamiento oportuno y que el retraso del mismo aumenta el riesgo de morir. Cuando analizamos el promedio de días en que aparecieron los primeros síntomas, tenemos que el mayor número de niños tenían síntomas entre 2 y 4 días de evolución previos a su ingreso; por lo que podemos decir que el diagnóstico y tratamiento de los pacientes estudiados fue precoz. Por otra parte, no quiere decir que con los primeros síntomas estén presente un cuadro de neumonía o que se pueda hacer el diagnóstico; de hecho puede ser que muchos pacientes concurran al Hospital o los remitan después de un tratamiento de varios días por un cuadro catarral u otra sintomatología según las indicaciones establecidas por el sistema provincial de salud, pues no ha mejorado en el tiempo acostumbrado o tengan un empeoramiento de su cuadro. De esta forma se evidencia, que los pacientes estudiados fueron diagnosticados e ingresados con sintomatología de pocos días de evolución.

Aunque no fue muy elevado el porcentaje de pacientes que utilizaron antimicrobianos previo a la hospitalización (29,01%), siempre es conveniente recordar que dicha 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.

Cuba se encuentra entre los países de Latinoamérica con los indicadores más bajos de susceptibilidad disminuida y resistencia a la penicilina. Sin embargo, se ha observado un aumento de las cepas de *neumococos* MDR en estudios más reciente, lo que pudiese estar dado por la importación de algunos clones de serotipos con alta resistencia como 14, 19F, 6B, 19A, 23F y 6A, y la reemergencia del 8, 11B, 15B, 15C, 18C, 20 y 23^a.^{74,75}

Una limitación del estudio es que no pudimos precisar si este tratamiento antibacteriano era indicado por un profesional médico o si era por iniciativa

familiar. Lo cierto es que hay que considerar el número de pacientes con tratamiento antibiótico previo aunque no sea elevado; pues los efectos adversos que producen los antibióticos no solo afectan al paciente, sino a la comunidad y es, por tanto, un problema global.

Por otro lado, se plantea que la prescripción de profilaxis antibiótica, consistente en la administración de antibiótico ante el temor de una infección, es un hecho que ha ido creciendo en la práctica médica en muchos países y, por lo tanto, ha generado la necesidad de restringir estos medicamentos y/o crear guías que permitan orientar al médico sobre tratamientos más idóneos.⁷⁶

Hay autores que señalan cifras más elevadas de uso previo de antibióticos que las investigadas, alrededor del 42 %⁶⁸ sin embargo el autor de la presente investigación considera que si hubiésemos tomado un tiempo mayor de los 7 días, también tendríamos un por ciento mayor.

Es importante destacar que Díaz Conradia plantea que el tratamiento ambulatorio con antibióticos previo al ingreso hospitalario no protege frente a un ingreso en la UCIP, por todo ello, es necesario seguir monitorizando los serotipos neumocócicos causantes de ENI, así como sus genotipos, para poder conocer la etiología de la ENI en nuestra población en cada momento.⁵³

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 y el tratamiento previo con antibióticos.⁶⁸ Por esta razón, el número real de pacientes podría ser un poco más alto.

Sin embargo, el presente estudio tiene varias fortalezas importantes. En primer lugar, el reporte de ENI está basado en una vigilancia nacional, que se mantuvo sin cambios durante todo el período, asegurando la confiabilidad de los datos. En segundo lugar, esta investigación se realizó en una población geográficamente bien definida donde la atención médica está basada en el acceso total y gratuito a todos los ciudadanos a todos los servicios de salud. Por último, este estudio se realizó basado en la fecha de inicio de los síntomas de la enfermedad.

El Centro Provincial de Higiene y Epidemiología (CPHE) de Cienfuegos, cumpliendo con lo regulado por el Programa Nacional de Prevención y Control de Síndromes Neurológicos Infecciosos, envía sistemáticamente al Laboratorio Nacional de Referencia Nacional del IPK (LNRN-IPK) los aislamientos meníngeos de Streptococcus pneumoniae pero aún resulta insuficiente su tributo a la vigilancia de la ENI. La diferencia entre el número de neumococos informados y de aislamientos enviados para su caracterización se debió a la pérdida de la viabilidad de éstos o a su contaminación durante la conservación y transporte desde los hospitales al CPHE y desde este al IPK.

Según Gutiérrez, en menos del 10% de los pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad (NAC), se aísla el microorganismo en sangre y, aumenta el rendimiento del cultivo cuando el paciente presenta empiema y se cuenta con una muestra de líquido pleural. Debido a estas dificultades, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró un protocolo basado en la interpretación estandarizada de radiografías de tórax. Propuso medir la efectividad de las vacunas sobre la base de la disminución de las "neumonías consolidantes confirmadas radiológicamente" como un acercamiento razonable a la "neumonía bacteriana". El propósito era estrictamente epidemiológico, de modo de tener una herramienta eficaz que permitiera medir el impacto de la introducción de las vacunas neumocócicas conjugadas a los calendarios nacionales.⁵²

Si bien en todos los pacientes estudiados se efectuó la búsqueda del agente etiológico mediante hemocultivos, cultivo de líquido pleural y líquido cefalorraquídeo, es importante destacar la baja recuperación obtenida. Esto permite reflexionar nuevamente sobre la importancia de un indicador alternativo, dado por la propuesta de la OMS para medir la efectividad de estas vacunas neumocócicas conjugadas en la prevención de las neumonías.

En cuanto a la sensibilidad del hemocultivo otras bibliografías revisadas reportan una sensibilidad muy baja, menos de un 20 – 30 %, otros autores plantean que de sólo 5 a 14%⁷⁷, y hasta entre el 3 y el 12 %.⁶⁵

Existen pruebas más novedosas que el cultivo de la sangre y el líquido pleural. Obando y otros han publicado un estudio retrospectivo bicéntrico andaluz sobre

EP pediátrico neumocócico, en el que realizan serotipificación mediante tipificación de secuencia multilocus. Estos autores refieren un incremento en la incidencia de 15 a 43 casos/100 000 niños menores de 14 años, desde el año 1998 hasta 2005, y el *neumococo* fue el agente causal más frecuente. El aislamiento mediante cultivo solo supuso el 16 % de los casos, pero con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de neumolisina y la identificación mediante tipado secuencial multilocus, incrementan la identificación hasta del 80 %. ³⁰

Globalmente, el uso la PCR para la detección de ADN neumocócico aumentó la frecuencia de casos de ENI con confirmación microbiológica. Esto podría deberse a la disminución de casos que se presentaron con empiema, ya que la PCR para la detección de ADN neumocócico es significativamente más sensible en muestras de líquido pleural (en las que cabe esperar una carga bacteriana alta) en comparación con las de sangre, en las que la carga bacteriana es menor. ^{78, 79}

El aislamiento del *neumococo* en este trabajo se considera bajo, a pesar de que a todos los pacientes en los que se realizó toracocentesis y/o pleurotomía, se cultivó el líquido pleural y se realizó un hemocultivo antes del inicio del tratamiento con antibiótico, y en la mayoría de los pacientes se realizaron dos hemocultivos. El aislamiento del *neumococo* en sangre fue mucho menor que en el cultivo del líquido pleural, aunque existe consenso en que la positividad del hemocultivo es generalmente baja aun en países desarrollados (entre 10-20 %). ³⁰

Algunos autores plantean que la aplicación de terapia antibiótica, previa a la toma de la muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR), es señalada como un factor que disminuye la proporción de aislamiento del agente etiológico de MEB. ⁶³

Podemos observar que al igual que en nuestra investigación sigue siendo un reto la tipificación total de los aislamientos; así lo refleja Benítez et al, en su estudio sobre ENI en el Hospital “Dr. F. Barreyro” y en el Hospital SAMIC-Oberá entre mayo de 2013 y abril de 2014 donde cinco aislamientos no estuvieron disponibles, por pérdida de viabilidad, al momento de efectuar los estudios de sensibilidad a los antimicrobianos. ⁸⁰

Cuando analizamos la necesidad de los pacientes de ser ingresados en UCI, tanto al inicio como evolutivamente, vemos que casi más de la mitad de todos los

niños tuvo que ser admitido en este servicio en algún momento de su evolución. Es señalado que los niños con cuadros muy graves deben ir a estos servicios, pero en este medio no solo van los 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 las neumonías.

Nuestro estudio evidencia el conocimiento y apego a los protocolos de la institución establecidos; pues los 22 pacientes diagnosticados con Meningoencefalitis bacteriana fueron ingresados en la UCIP para su tratamiento y seguimiento estricto.

Este resultado coincide con el expresado por Díaz Conradiana al estudiar las características de los pacientes con enfermedad neumocócica invasora que requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos donde el 100% de los pacientes con shock séptico, 84,2% con meningitis y 15,2% con neumonía complicada ingresaron en la UCIP.⁵³

El consenso de expertos venezolanos recomienda el ingreso en cuidados intensivos basado en indicadores de gravedad del paciente.⁶⁸

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 América del Norte el 23F, todos incluidos en las vacunas conjugadas antineumocócicas 7-valente y 10-valente. La vacuna conjugada antineumocócica 7-valente cubre la mayoría de los serotipos aislados causantes de enfermedad invasiva en los Estados Unidos de América, Europa y en menor proporción en Asia.⁶¹

En el estudio llevado a cabo en Paraguay en los diferentes centros centinelas y colaboradores en el marco de la vigilancia de meningitis y neumonías, durante el periodo 2010-2018; la distribución de serotipos según grupo de edad mostró que en niños menores de 5 años fueron aislados con mayor frecuencia el serotipo 14 (35,0%), seguido del 19A. Estos resultados coinciden con los hallados en nuestro estudio; lo que habla de son los serotipos más circulantes en la región continental.⁷⁹

En Cuba se reportaron entre el 2007 y 2012 los serotipos 6A, 6B, 14, 19F y 23F, como los más frecuentes en aislamientos meníngeos, con tendencia al incremento de la resistencia a la penicilina⁵⁴, coincidiendo con nuestro estudio como los más aislados en las neumonías, seguidos de las meningoencefalitis y las bacteriemia.

Cabe señalar que nuestro estudio coincide con el realizado en el Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" que identificó a los grupos de edades menores de un año y de 1 a 4 como los de mayor incidencia, los serogrupos prevalentes 14, 19A y 6B, los meses de febrero a abril fueron los de mayor reporte; y el hemocultivo y el líquido pleural aportaron más del 50 % de los aislamientos.⁸¹

Algunos de los serotipos circulantes hallados en el medio estudiado, fueron el 14, 6B y 19 F, entre otros, los cuales se incluyen en la vacuna cubana antineumocócica. Si bien no figuran en nuestra casuística los serotipos 1, 5 y 18C, incluidos en la vacuna, la mayoría de los serotipos circulantes están incluidos. Por consiguiente, es de esperar que la vacuna cubana contra el *neumococo*, recientemente en ensayo clínico, logre una reducción importante de las ENI, como fue documentado en otros países que incorporaron vacuna conjugada neumocócica heptavalente (VCN-7)⁸², además que Miguel et al, plantea en su estudio que el uso de PCV13 en niños ha afectado la epidemiología, reduciendo la carga de ENI en niños pero también en adultos mediante la protección del rebaño⁸³. *De ahí, la importancia de continuar aportando datos sobre ENI, no solo nacionales sino también regionales, teniendo en cuenta las variaciones que se presentan.*

Por lo que se hace necesario fortalecer los programas de vigilancia epidemiológica con la implementación de técnicas moleculares que contribuirán a mejorar la sensibilidad del diagnóstico de meningitis y neumonías bacterianas, lo que ayudará a reconocer con más aproximación la carga real de la enfermedad en nuestro país, lo que redundará en mejorar las estrategias de los programas de promoción y prevención.

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.⁸³

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*.

En un estudio realizado por la Dra. Echaniz en el 2014, la resistencia antimicrobiana post-vacunal aumentó para todos los fármacos, excepto a Vancomicina.⁸⁴

Este estudio coincide con las limitaciones planteadas en similares; que corresponden a la baja sensibilidad del cultivo microbiológico, si bien es el estándar de oro, tiene una recuperación de alrededor del 60% de los aislamientos. El tratamiento antibiótico previo a la toma de muestra clave para evitar las secuelas y la demora entre la toma de muestra y el procesamiento afectan directamente la viabilidad de la bacteria, por lo que podría haber subregistros de casos.^{51, 85}

Por lo tanto, para hablar del tratamiento de la infección neumocócica es obligado individualizar el tratamiento antimicrobiano según la forma clínica (formas no invasoras e invasoras y entre estas, meningéas y no meningéas) según la CMI (cepas sensibles, con resistencia intermedia y con alta resistencia) y según la existencia de ciertos factores de riesgo relacionados con el fracaso terapéutico (edad, asistencia a guardería, tratamiento antimicrobiano previo).

La letalidad de los pacientes estudiados con enfermedad neumocócica invasiva puede ser considerada baja. Es probable además, que esta baja letalidad estuviera relacionada con el elevado número de pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos de la institución. La mortalidad depende de varios factores: del comportamiento en la búsqueda de atención, de las prácticas de remisión de la población a los hospitales, del diagnóstico oportuno, de la calidad oportunidad de la atención médica, de las condiciones subyacentes del huésped y la virulencia de

las cepas. La relación entre la mortalidad y la demora en recibir atención médica ha sido previamente reconocida.

Según Juan Pablo Rojas en una investigación llevada a cabo en el 2015 en Colombia, la mortalidad representó un 7,5%. La edad promedio de los pacientes que fallecieron fue de 43,7 meses, con un rango de edad entre 2 y 176 meses (14 años); el 66% de los casos era del sexo masculino. La presentación clínica más frecuente de los fallecidos fue meningoencefalitis con el 33% (6 casos).⁸⁶ Este último aspecto coincide con el presente estudio aunque el índice de letalidad mostró valores más bajos representando el 4,0%.

Comparando con estudios españoles que mostraron índices de letalidad alrededor del 7 y 15,5 %; *la reflejada en el estudio es baja*. En Santiago de Cuba, entre los años 2011 al 2015 se recoge una letalidad del 14,3 %.⁶²

Las elevadas cifras de morbilidad asociadas a ENI a nivel global han hecho que se considere la infección neumocócica como un problema de salud pública de intervención prioritaria. En las políticas de la Organización Mundial de la Salud 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.

5. RESULTADOS FUNDAMENTALES

1. Los aislamientos invasivos por *neumococo* representaron el 77,1% del total de pacientes con neumonías bacterianas, 16,8% de las meningoencefalitis bacteriana y el 6,11% de las bacteriemias.
2. Los pacientes más afectados fueron los correspondientes al grupo de edad entre 1 y 5 años; predominando la incidencia en el sexo masculino.
3. El municipio de Cienfuegos presenta mayor incidencia de la enfermedad correspondiendo con ser el municipio cabecera.
4. La mayor parte de los pacientes se diagnosticaron e ingresaron durante los 2-4 días de aparición de los primeros síntomas.
5. El 29,01% de los niños recibió tratamiento antibiótico previo al ingreso.
6. La sangre constituyó el tipo de muestra donde más aislamientos de *S. pneumoniae* se obtuvieron.
7. El 60,31% de los pacientes requirieron ingreso en cuidados intensivos.
8. Fueron identificados un total de doce serotipos diferentes; los más frecuentes fueron el 14 y el 19F.
9. No fueron observadas cepas resistentes a la Vancomicina y al cloranfenicol; las mayores resistencias se presentaron a la Azitromicina, al Sulfaprín y al oxacillin.
10. El índice de letalidad resultó ser de 6,11%, ocho fallecidos del total de 131 pacientes estudiados.

6. CONCLUSIONES

La Enfermedad Neumocócica Invasiva se presenta con mayor incidencia en el grupo etario de transicionales y preescolar; con un incremento de los casos en los años 2014, 2017 y 2018. Luego del ensayo clínico con el candidato vacunal antineumocócico cubano en la provincia se observa el decrecimiento del aislamiento del germen.

A pesar de ser una bacteria con varios serotipos circulantes en la población infantil cienfueguera; su índice de letalidad en el territorio es bajo en correspondencia al cumplimiento de los protocolos de actuación existentes en la entidad.

7. RECOMENDACIONES

- Realizar estudios de características y comportamiento de la enfermedad neumocócica invasiva luego de la introducción en el esquema nacional de vacunación de la vacuna antineumocócica, utilizando, incluso, un número mayor de variables o indicadores los cuales sean prospectivos, permitiendo una mayor profundización en los diferentes aspectos.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García Esteban MT. Efecto postantibiótico de inhibidores de las ADN topoisomerasas tipo I y II en streptococcus pneumoniae [Tesis]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; **2020**. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/64052/1/T42079.pdf>
2. Fonseca Hernández M, Martínez Utrera A, Montes de Oca Rivero M, Cardoso Hernández E, Reyes Sebasco A, Llull Tombo CT, Chávez Amaro DM, et al. Enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 6 años hospitalizados. Revista Cubana de Pediatría [revista en Internet]. **2017** [citado 2019 ene 22]; 89(0):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/198>
3. Enfermedad neumocócica [Internet]. Madrid. España: Pfizer, S.L.U;[actualizado 21 ago **2020**; citado 2021 oct 24]. Disponible en: <https://www.pfizer.es/nuestra-ciencia/areas-de-interes/vacunas/Enfermedad-Neumococica>
4. OMS [Internet]. Cobertura vacunal. [Actualizado 15 jul **2021**; citado 20 jul 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
5. Constantini Gallo MN. Frecuencia de neumonía complicada por neumococo serotipo19 A en pacientes menores de 05 años anteriormente vacunados con la vacuna trecevalente en el 2017 al 2020 en la DIRIS Lima Este [Tesis]. Lima – Perú: Universidad Científica del Sur; **2021**. Disponible en: <https://repositorio.cientifica.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12805/1773/TE-Constantini%20M.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
6. Abreu Suárez G, Fuentes Fernández G, Domínguez Choy IM, Portuondo Leyva R, Pérez Orta M, Toraño Peraza G.. Enfermedad neumocócica invasiva en niños con neumonía grave adquirida en la comunidad .Rev Cubana Pediatr [Internet]. **2017** [citado 28 dic 2018]; 89(supl):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/118/95>

7. Cuba. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. Cuba. Indicadores de Salud. Factográfico salud [Internet]. **2019** Ene [citado 28 dic 2018]; 5(1):[aprox. 17 p.]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bmn/files/2019/01/factografico-de-salud-enero-2019.pdf>
8. Batista Caluff L, González Fernández N, Donatién Rojas NC, Cobas Limonta N, Jústiz Hernández S, Herrera López J. Enfermedad neumocócica en menores de 5 años en el Hospital Infantil Norte de Santiago de Cuba "Dr. Juan de la Cruz Martínez Maceira". Revista Cubana de Pediatría [revista en Internet]. **2017** [citado 2019 Ene 22]; 89(0):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/296>
9. Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia de las neumonías y meningitis bacterianas en menores de 5 años. Guía práctica. Segunda edición. Washington, D.C.: OPS; **2020**.
10. Coronel Carvajal C, Huerta Montaña Y, Ramos Téllez O. Factores de riesgo de la infección respiratoria aguda en menores de cinco años. AMC [Internet]. **2018** Abr [citado 2021 Jun 25] ; 22(2): 194-203. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552018000200009&lng=es
11. Fuentes Fernández G; Cedeño Osorio O; Abreu Suárez G. Neumonía adquirida en la comunidad por pacientes entre 1 mes y 18 años de edad. Revista Cubana de Pediatría [Internet] **2021** Abr [citado 2021 jun 25]; 93. (2): e1268 Disponible en: <http://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1268/774>
12. Perea Coral J, Díaz Álvarez M, Martínez Torre E. Bacterias. En: Colectivo de Autores cubanos. Pediatría. 2. La Habana: EDCIMED; **2018** .p. 1433-1438.
13. Uberos Fernández J. Impacto de la vacuna conjugada de neumococo en el estado de portador nasofaríngeo [Internet]. Instituto Balmis de Vacunas.: Hospital Clínico San Cecilio; **2018** [citado 28 dic 2018]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/43965/1/T39029.pdf>

14. Han X, Yu H, Toledo Romaní ME. Vacunas antineumocócicas conjugadas: una revisión de las consideraciones éticas e impacto socio-económico. Rev haban cienc méd [Internet]. **2021** [citado 16 Nov 2021]; 20(4):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article>
15. Ramírez Narváez Y. Caracterización de la enfermedad neumocócica invasiva en el niño menor de 5 años. Cienfuegos, 2009-2013. [Tesis]. Cienfuegos: Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos; **2016**.
16. Marrero Araújo Md, Fariñas AG, Gónzales AG. Carga económica de la enfermedad neumocócica en niños de edad preescolar en el Policlínico Docente Playa. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. **2020** [citado 6 Feb 2021];, 46(3):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/1582>
17. Objetivos de Desarrollo Sostenible en Cuba. I Informe Nacional Voluntario Cuba Julio 2021 [Internet]. La Habana: Presidencia y Gobierno de Cuba;[actualizado Julio **2021**; citado 2021 oct 24]. Disponible en: <https://www.presidencia.gob.cu/es/gobierno/objetivos-de-desarrollo-sostenible-en-cuba/>
18. de la Mora Martín F, Surí García C. Predisposición a la enfermedad neumocócica en la edad pediátrica. Revista Cubana de Medicina General Integral [Internet]. **2021** [citado 31 Oct 2021]; 38 Disponible en: <http://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/1955>
19. B. Wood J, R. Peters T. Streptococcus pneumoniae (neumococo) .En: Kacy A. Ramirez, Timothy R. Peters. Nelson. Tratado de pediatría. 21. España: Elsevier; **2020** .p. 1436-1440.
20. Pérez de Madrid S, María Rodrigo A, Tena D. Infección de piel y partes blandas por Streptococcus pneumoniae: presentación de 15 casos. Revista Española de Quimioterapia [Internet]. **2021** [citado 2021 oct 24]; ():[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2021/09/perez27sep2021.pdf>

- 21.OMS [Internet]. Neumonía. [Actualizado 2 ago **2019**; citado 20 jun 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
- 22.Madruga-Jiménez D, Fonseca-Hernández M, Morera-Álvarez O, Ríos-Alverdi E. Guía de buenas prácticas clínicas para la atención al niño con neumonía adquirida en la comunidad. Medisur [revista en Internet]. **2019** [citado 2021 Ene 24]; 17(6):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4049>
- 23.Cáceres Roque O, Hernández García S, Cutiño Mirabal L, González Lobo E, Díaz Acosta JC. Comportamiento de las neumonías complicadas en niños en hospital pediátrico provincial pinareño. Rev Ciencias Médicas [Internet]. **2018** Dic [citado 2021 Ene 31] ; 22(6): 46-54. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156131942018000600046&lng=es
- 24.Gonzalo de Liria R. Neumonía y neumonía recurrente. Pediatr Integral [Internet]. **2021** [citado 2021 oct 24]; 25(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: https://cdn.pediatrintegral.es/wp-content/uploads/2021/xxv01/05t/n1-037e1-6_CarlosRodrigo.pdf
25. Neumonía/Clasificación [Internet]. La Habana: Infomed;[actualizado 31/10/**2021**; citado 12 nov 2021]. Disponible en: <https://blogs.sld.cu/neumonia/neumoniaclassificacion/>
- 26.Rodríguez Ochoa Y, Hodelin Taquechel A. Caracterización de pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad. Revista Cubana de Pediatría, [Internet]. **2018**. [citado 8 Ago 2020]; 90(3): 1561-3119. Disponible en: <http://www.revpediatrica.sld.cu/index.php/ped/article/view/455/209>
- 27.Álvarez Bueno AA. Enfermedad neumocócica invasiva en niños hospitalizados en el hospital pediátrico. Cienfuegos. 2017-2019. [Tesis]. Cienfuegos: Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos; **2019**.

28. Abreu Suárez D, González Yara D, Fuentes Fernández D. Efectividad terapéutica de la amoxicilina en la neumonía adquirida en la comunidad en edades pediátricas. *Revista Cubana de Pediatría* [Internet] **2017** Feb [citado 2021 jun 25]; 89 Disponible en: <http://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/116/98>
29. Úbeda Sansano MI, Murcia García J, Asensi Monzó MT y Grupo de Vías Respiratorias. Neumonía adquirida en la comunidad. El pediatra de Atención Primaria y la Neumonía. Protocolo del GVR (publicación P-GVR-8) [citado 8 Ago 2019]. **2017**. Disponible en: <http://www.respirar.org/index.php/grupo-vias-respiratorias/protocolos>
30. Rodríguez Cutting, JM et al. Características clínicas e imagenológicas de niños con neumonía complicada causada por *Streptococcus pneumoniae*. *Revista Cubana de Pediatría* [Internet] **2017** Feb [citado 2021 jun 25]; 89 Disponible en: <http://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/167/100>
31. Chang Fonseca DA, Carranza Zamora AJ, Gutiérrez López Y. Diagnóstico y tratamiento de la meningitis bacteriana aguda. *Revista Médica Sinergia* [Internet]. **2020** [citado 12 nov 2021]; 5(6):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/348/865>
32. Dickinson FO. Morbilidad por meningitis bacteriana adquirida en la comunidad, Cuba, 1998-2014. *Rev Cubana Hig Epidemiol* [Internet]. **2019** 55(3):[aprox. 10 p.]. <http://www.revepidemiologia.sld.cu/index.php/hie/article/view/208>
33. Téllez González C, Reyes Domínguez S. Meningitis Bacteriana Aguda [Internet]. 1. España: SECIP; **2010** [citado 8 Ago 2019]. Disponible en: <http://secip.com/wp-content/uploads/2018/06/Protocolo-Meningitis-Bacteriana.pdf>
34. Hinojosa Robles RM. Resistencia-susceptibilidad de *Streptococcus pneumoniae*. Serotipificación y análisis molecular. [Tesis]. Monterrey: Universidad Autónoma de Nuevo León. Facultad de Medicina; **2005**. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application>

[%2Fpdf&blobheadername1=Contentdisposition&blobheadername2=cadena
&blobheadervalue1=filename%3DInfNeumococoCMBD2011.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352810019279&ssbinary=true](#)

35. Dickinson Meneses F, Rodríguez Ortega M. Epidemiología de la meningitis neumocócica en niños cubanos menores de 6 años. Rev Cubana Pediatr [Internet]. **2017** [citado 2019 Ago 08] ; 89(Suppl 1): 52-64. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312017000500006&lng=es
36. Repetto S. Meningitis bacterianas [Diapositivas]. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires. Facultad de Medicina. Departamento de Microbiología, Parasitología e inmunología; **2019**. Disponible en: <https://www.fmed.uba.ar/sites/default/files/202003/Teorico%20Meningitis%20bacterianas.pdf>
37. Meningitis [Internet]. : MFMER;[actualizado **2020**; citado 8 oct 2021]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/meningitis/symptoms-causes/syc-20350508>
38. OMS [Internet]. Meningitis meningocócica. [Actualizado 28 sep **2021**; citado 29 sep 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/meningococcal-meningitis>
39. Medlineplus [Internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine. Infección aguda del oído [Actualizado 1 ene **2020**; citado 8 ago 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000638.htm>
40. De la Mora Martín F, Aguiar Ivargollin K, Fonseca Hernández M. Enfermedad neumocócica invasiva en la edad pediátrica: desafío en la prevención de salud. INMEDSUR [Internet]. **2020**[citado 28 ene 2021];;2(2): 32-39. Disponible en: <http://www.inmedsur.cfg.sld.cu/index.php/inmedsur/article/view/25>>.
41. Burgos Alemán I, Truffín Hernández RC, Expósito Pérez A. Tratamiento de la otitis media aguda en niños. Rev Cubana Otorrinolaringol Cirug Cabeza

- Cuello [Internet]. **2021** [citado 22 Oct 2021]; 5(1):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/view/197>
42. Alfonso Verdecia E. Otitis media aguda conocimiento médico y manejo comunitario. [Internet]. [Actualizado 21 abr **2018**; citado 9 nov 2018]. Disponible en: [www.sld.cu/galerias/ppt/sitios/otorrino/otitis media aguda.ppt](http://www.sld.cu/galerias/ppt/sitios/otorrino/otitis_media_aguda.ppt)
43. 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**.
44. Hernández Brito E. Susceptibilidad a la afección neumocócica en niños y en adultos: de los efectos mendelianos de la inmunidad a los estudios genéticos poblacionales. [Tesis]. Gran Canaria: Tesis Universidad de Las Palmas de Gran Canaria; **2020**. Disponible en: <https://accedacris.ulpgc.es/handle/10553/76693>
45. Gómez Cortés B. Sepsis. Protoc diagn ter pediater. [Internet]. **2020** [citado 2021 nov 9]; (1):[aprox. 153-166 p.]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12_sepsis.pdf
46. Cardoso Armas R, Uriarte Mendez AE. Sepsis en edad pediátrica. Rev Cuba Med Int Emerg [revista en Internet]. **2021** [citado 22 Oct 2021];, 20(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/806>
47. Sanchez Díaz JI, de Carlos Vicente JC, Gil Antón J. Protocolo de diagnóstico y tratamiento del shock séptico y de la sepsis asociada a disfunción orgánica. Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. **2020** [citado 28 ene 2021]; Disponible en: <https://secip.com/wp-content/uploads/2020/07/Sepsis.pdf>
48. Dueñas C, Quintana Pájaro L, Marzola I, Campo I, Ramos Villegas Y, Carvajal A. Lectura interpretada de antibiograma: un enfoque basado en preguntas. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo. [revista en Internet]. **2020** [citado 22 Oct 2021]; 21:[aprox. 0 p.]. Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/348074212_Lectura_interpretada_de_antibiograma_un_enfoque_basado_en_preguntas/citation/download

49. Gentile A, Bakir J, Bialorus L. Impacto de la vacuna neumocócica conjugada 13-valente en la incidencia de Neumonía consolidante en menores de 5 años en el partido de Pilar, Buenos Aires: estudio de base poblacional. Arch Argent Pediatr [Internet]. **2017** [citado 14 dic 2019]; 113(6): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.502>
50. Domínguez Á, Ciruela P, Hernández S, García-García J, Soldevila N, Izquierdo C, et al. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preventing invasive pneumococcal disease in children aged 7-59 months. A matched case-control study. PLoS One. **2017** ; [citado 28 ene 2021]; 12(8):e0183191 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0183191>.
51. Bonner K, Welch E, Elder K, Cohn J. Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine Administration in Pediatric Older Age Groups in Low and Middle Income Countries: A Systematic Review. PLoS One. **2017** [citado 28 ene 2021]; Sep 2;10(8):e0135270. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0135270>
52. Chávez Amaro DM. Seguridad, respuesta inmune y cambios en la colonización nasofaríngea asociados a la vacunación antineumocócica en niños preescolares. Cienfuegos, 2013-2016. [Tesis Doctoral]. Cienfuegos: Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos; **2019**. Disponible en: <http://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=726>
53. Díaz Conrardia A, García García JJ, González Peris S, Fernández de Sevilla M, Moraga Llop F, Sol Ventura P, Domínguez A. Características de los pacientes con enfermedad neumocócica invasora que requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Anales de Pediatría [Internet]. **2021**. [citado 27 ene 2021]; 94(1): 1-64. Disponible en: <https://www.analesdepediatría.org/es-pdf-S1695403320301429>
54. Benítez JD, Martínez ME, Von Specht MH, Gerlach E, González CA; Sandra Grenón L. Epidemiología y factores de riesgo de enfermedad invasiva neumocócica en pediatría. Estudio descriptivo, postvacunal.

- [Internet]. **2019**. [citado 27 ene 2021]; 29(1): 4–10. Disponible en: <https://docplayer.es/84316068-Epidemiologia-y-factores-de-riesgo-de-enfermedad-invasiva-neumococica-en-pediatria-estudio-descriptivo-postvacunal.html>
55. Instituto de Salud Pública y laboral de Navarra. Vigilancia de enfermedades transmisibles en Navarra en 2017. Boletín de Salud Pública de Navarra [Internet]. **2018** [citado 25 sept 2020]; 1(96):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/AECCD760-AB2A-4841-818AFA53478FD6DC/408320/BOL96INTedos2019.pdf>
56. Martínez-Osorio J, García-García JJ, Moraga-Llop F, et al. . Enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 60 meses, antes y después de la introducción de la vacuna conjugada 13-valente. . Anales de Pediatría [Internet]. **2021** [citado 14 Sept 2021]; ARTICLE IN PRESS(3167):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-enfermedad-neumococica-invasiva-ninos-menores-avance-S169540332100206X>
57. Comportamiento de Streptococcus pneumoniae serotipos 3 y 19 A en Chile, años 2007- 2015. Boletín ISP Chile [Internet]. **2016** [citado 15 Abr 2019]; 6(2): [aprox. 21 p.]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Boletin%20S.pneumoniae%2019A%20y%203.pdf>
58. Tamayo Reus CM, Calderón Mendivelso S, Cunill Romero S, Díaz Teran D, Maren Gonzalez M. Enfermedad neumocócica en pacientes menores de 5 años. MEDISAN [Internet]. **2018** Oct [citado 27 ene 2021] ; 22(8): 695-706. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192018000800695&lng=es
59. Hernández Dinza PA, Arias Garlobo M, Rodríguez Aguirre Y, Góngora Wilson T, Díaz Terán D. Neumonías graves de la comunidad en menores de 5 años. Algunos aspectos clínicos y humorales. Rev Panorama. Cuba y Salud [Internet]. **2019** [citado 27 ene 2021] ; 14(1):11-16. Disponible en: <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/rpan/article/view/>

60. Sánchez Ordóñez VK. Prevalencia de neumonía complicada en pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital José Carrasco Arteaga. Enero del 2014 a diciembre del 2017. [Tesis] Ecuador: Universidad de Cuenca. **2020** Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/34122/1/TESIS.pdf>
61. 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 [Internet]. Argentina; **2017** [citado 28 ene 2021]: 111(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S03250075201300300005
62. Pérez A, Dickinson F, Rodríguez M. Efectividad de la vacuna antimeningocócica VAMENGOC-BC® en el primer año de vida, Cuba, 1997-2008. Rev Cub Med Trop [Internet]. **2011** [citado 28 ene 2021]; 63(2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602011000200008
63. Batista Caluff, L., González Fernández, N., Donatién Rojas, N., Cobas Limonta, N., Jústiz Hernández, S., & Herrera López, J. Enfermedad neumocócica en menores de 5 años en el Hospital Infantil Norte de Santiago de Cuba "Dr. Juan de la Cruz Martínez Maceira". Revista Cubana de Pediatría [Internet]. **2017**. [citado 28 ene 2021]; 89. (Esp) Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/296/107>
64. Morales Carrasco AP, Espinoza Diaz CI, Shiguango Shiguango NN, Pesantez Calle MF, Ávila Vinuesa JP, Córdova Córdova HS, et al. Características epidemiológicas de los neonatos nacidos en el Hospital General José María Velasco Ibarra, Ecuador. AVFT–Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. **2019**; [citado 28 ene 2021]; 38(3):263-5. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_aavft/article/view/16827

65. Paredes Lascano P, Mejía Ortiz RA, Rodríguez GC, Fernández Soto GF, Ruiz Chávez PJ, Bravo Paredes LA. Efectos adversos de la inmunización de neumococo tridecavalente. AVFT –Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. **2019**; [citado 28 ene 2021]; 38(6):690-4. Disponible en: https://www.revistaavft.com/images/revistas/2020/avft_4_2020/4_incidencia.pdf
66. Vila Córcoles A, Dacosta Moreira C, Diego Cabanes C, Ochoa Gondar O, Raga Gutiérrez M, Gómez Bertomeu F et al. Epidemiología de la enfermedad neumocócica invasiva en la región de Tarragona, 2012-2015: incidencia, letalidad y cobertura de serotipos para las distintas formulaciones vacunales antineumocócicas. Rev. Esp. Salud Pública [Internet]. **2018** [citado 2020 Sep 17]; 92: e201810073. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113557272018000100217&lng=es
67. Velázquez Águila A. Características clínico- epidemiológicas de los niños menores de 5 años ingresados por Neumonía Bacteriana en el Hospital Pediátrico de Cienfuegos [Tesis]. Cienfuegos: Universidad de Ciencias Médicas; **2010**.
68. Dickinson Meneses FO, Pérez Rodríguez AE, Rodríguez Ortega M. Epidemiología de la meningitis neumocócica en Cuba: 1998-2011. [Tesis]. La Habana: Instituto Pedro Kourí; **2012** [citado 27 ene 2021]. Disponible en: http://www.microbio_parasito_sida_med_tropical.sld.cu/index.php/microbiologia/2014/paper/view/952
69. Bernaola Iturbe E. Infección neumocócica en el niño. Características y medidas de prevención mediante vacunas conjugadas. [Tesis]. Leioa: Universidad del País Vasco; **2018**.
70. Maya Carballosa Y. Morbilidad por neumonía adquirida en la comunidad en niños menores de 5 años egresados. Hospital Pediátrico de Cienfuegos 2019 [Tesis]. Cienfuegos: Universidad de Ciencias Médicas; **2021**.

71. Gualaquiza González R, Pérez Granja A, Tapia Caisaguano A, Legña Tibanta D, Bastidas Jiménez E, Gaibor Ortiz A, et al. Incidencia y características clínicas de lactantes menores con neumonía adquirida en la comunidad ingresados en el Hospital Pediátrico “Baca Ortiz”, Ecuador. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica [Internet]. **2020** [citado 27 ene 2021]; 39(4) Disponible en: https://www.revistaavft.com/images/revistas/2020/avft_4_2020/4_incidencia.pdf
72. 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 2020 Abr 20]; 17(4):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4050>
73. Zelada Valdés A, Cruz Quevedo M. Bases inmunológicas de la enfermedad neumocócica y el candidato vacunal PVC7-TT. Rev Cubana Inv Bioméd [Internet]. **2021** [citado 13 Sep 2021]; 40(1):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/930>
74. Clinical Laboratory Standard Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement. CLSI document M100-S22. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; **2012**. [citado 12 Mar 2015]. Disponible en: <http://mazums.ac.ir/dorsapax/userfiles/file/moavenat%20darman/M100-S22.pdf>
75. 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 [Internet]. **2016** [citado 27 ene 2021]; 34(5): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X15002815>
76. Wang C-Y, Chen Y-H, Fang C, Zhou M-M, Xu H-M, Jing C-M, et al. Antibiotic resistance profiles and multidrug resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in pediatrics: A multicenter retrospective study

- in mainland China. Medicine. [Internet]. **2019**; 98(24): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6587637/>
77. Constantini Gallo, MN. Frecuencia de neumonía complicada por neumococo serotipo 19A en pacientes menores de 05 años anteriormente vacunados con la vacuna trecevalente en el 2017 al 2020 en la DIRIS Lima Este. [Tesis]. Perú: Universidad Científica del Sur; **2021**. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12805/1773>
78. Díaz Terán D, Tamayo Reus CM, Bastart Ortiz EA, Robert Díaz Z, Squires Murray S. Patrones imagenológicos en pacientes menores de 5 años con diagnóstico de neumonía bacteriana. MEDISAN [Internet]. **2020** Oct [citado 2021 Sep 16]; 24(5): 794-809. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192020000500794&lng=es.
79. León María E, Kawabata A, Nagai M, Rojas L, Zárate N, Irala J, et al . Frecuencia de Streptococcus pneumoniae aislados de enfermedad invasiva en Paraguay, serotipos y perfil de sensibilidad (2010-2018). Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud [Internet]. **2020** Abr [citado 2021 Abr 25] ; 18(1): 38-46. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282020000100038&lng=es
80. Martínez-Osorio J, García-García JJ, Moraga-Llop F, et al. . Enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 60 meses, antes y después de la introducción de la vacuna conjugada 13-valente. Anales de Pediatría [Internet]. **2021** [citado 14 Sept 2021]; Article in press(3167):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-enfermedad-neumococica-invasiva-ninos-menores-avance-S169540332100206X>
81. Molina Águila N, Dotres Martínez C, Legarreta Peña E, Vega Mendoza D, Piedra Bello M. Comportamiento de la enfermedad neumocócica en el Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez". Revista Cubana de Pediatría. [Internet]. **2017** [citado 27 ene 2021]; 89(sup): Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubped/cup-2017/cups171d.pdf>

82. Abatea HJ, Falaschi A, Balbi L. Diecinueve años de vigilancia de enfermedad invasiva. Arch Argent Pediatr [Internet]. **2016** [citado 27 ene 2021]:112(4): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v112n4/v112n4a11.pdf>
83. Miguel S, Domenech M, González-Camacho F, Sempere J, Vicioso D, Sanz JC, et al. Nationwide Trends of Invasive Pneumococcal Disease in Spain From 2009 Through 2019 in Children and Adults During the Pneumococcal Conjugate Vaccine Era. Clinical Infectious Diseases [Internet]. **2020** [citado 14 Sept 2021]; (ciaa1483):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa1483/5912816?redirectedFrom=fulltext>
84. 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 [Internet]. **2018** [citado 27 ene 2021]; 56(3): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003636342014000300012
85. Couto E, Mosquera S, De María M, Silvera F. Sepsis neonatal precoz Streptococcus pneumoniae: a propósito de un caso clínico. Arch Pediatr Urug [Internet]. **2021** [citado 2021 Abr 25] 92(1):54-58. Disponible en: <https://www.sup.org.uy/archivos-de-pediatria/adp92-n1/web/pdf/adp.2021.92.1.a08.pdf>
86. 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. [Internet]. **2015** [citado 27 ene 2021]; 87(6): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.10.005>

9. Anexos

Anexo 1: Criterios de Golstein 2005

Tabla I. Parámetros para definir taquicardia, bradicardia, taquipnea, leucocitosis o Hipotensión arterial el consenso pediátrico de 2005 (Golstein et al.)⁴

Edad	Taquicardia FC > p95 l.p.min.	Bradicardia FC < p5 r.p.min	Taquipnea FR > p95 r.p.min.	Leucocitos/mm3 > p95 o < p5	TAS mmHg
< 7 días	> 180	< 100	> 50	34.000	< 59
7d-1 mes	> 180	< 100	> 40	>19.500 o < 5.000	< 69 (79)
1m-1 año	> 180	< 90	> 34	>17.500 o < 5.000	< 75
2-5 años	> 140		> 22	> 15.500 o <6.000	< 74
6-12 años	> 130		> 18	> 13.500 o < 4.500	< 83
13-17 años	< 110		> 14	> 11.000 o < 4.500	< 90

Tabla II: DEFINICIONES PEDIÁTRICAS (Goldstein et al., Pediatr Crit Care Med 2005; 6:2-8)⁴:

SEPSIS: Infección sospechada o confirmada y 2 de 4 criterios de los cuales al menos 1 debe ser el de la temperatura o el recuento leucocitario: - Tª central > 38,5°C ó < 36°C. - Taquicardia > 2 d.s. para edad (Tabla II). No debido otras causas (estímulos externos, drogas o dolor) o inexplicada y persistente > 30 min. o Bradicardia < P10 en niños < 1 año (tabla II) no debida a otras causas (estímulo vagal, B-bloqueantes, cardiopatía congénita) o inexplicada y persistente > 30 min. - Taquipnea > 2 d.s. (tabla II) o necesidad de ventilación mecánica por un proceso agudo no debida otra causas como enfermedad neuromuscular subyacente o anestesia. - Leucocitosis o leucopenia para edad (tabla II) (no debida a otras causas como quimioterapia) ó > 10% formas inmaduras. SEPSIS SEVERA: Sepsis con disfunción orgánica: Disfunción cardiovascular o Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo o dos o más disfunciones del resto de órganos. Disfunción cardiovascular: A pesar de expansión adecuada con administración de fluidos isotónicos ≥ 40 ml/kg en 1h: Presión arterial < P5 para su edad o PAS < 2 DE por debajo de normal para su edad (tabla II) ó Necesidad de drogas vasoactivas para mantener PA en rango normal (Dopamina > 5mcg/kg/min o cualquier dosis de Adrenalina, Noradrenalina o Dobutamina). ó Dos de los siguientes síntomas o signos de hipoperfusión tisular : – Acidosis metabólica inexplicable: déficit de bases > -5 mEq/L. – Incremento de lactato arterial > 2 veces por encima del normal. – Oliguria < 0,5 ml/kg/h. – Relleno capilar alargado > 5 segundos. – Gradiente de TA central-periférica > 3°C. Disfunción respiratoria: PaO₂/FiO₂ < 300, sin cardiopatía cianótica o enfermedad pulmonar previas. Si PaO₂/FiO₂ ≤ 200, con infiltrado bilateral, inicio agudo y no evidencia de fallo cardíaco izquierdo sería un SDRA. o PaCO₂ > 65 (o > 20 mmHg sobre la PaCO₂ basal) o Probada necesidad de O₂ ó requerimiento > 50% de FiO₂ para SatO₂ ≥ 92% o Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva no electiva (si está en el periodo postoperatorio requiere sospecha infección que impide la extubación). Disfunción neurológica: Score de coma de Glasgow ≤ 11 o Cambio brusco con descenso de ≥ 3 puntos desde un score basal anormal. Disfunción Hematológica: Recuento plaquetario < 80.000/mm3 o descenso del 50% del valor previo anterior a 3 últimos días (en pacientes crónicos hemato-oncológicos) ó Relación internacional normalizada (INR) > 2. Disfunción renal: Creatinina sérica ≥ 2 veces por encima del límite para su edad o el doble de la basal. Disfunción hepática: Bilirrubina total ≥ 4 mg/dl (no en neonatos) ó ALT 2 veces por encima del límite normal para su edad. SHOCK SEPTICO: Sepsis con disfunción cardiovascular.
--

Anexo 2: Escala SOFA (Pediatric Sequential Organ Failure Assessement score)

Criterio	0	1	2	3	4
Respiración¹: PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg) SaO ₂ /FiO ₂	>400 >292	300-399 264-291	200-299 221-264	100-199 220-148 con soporte respiratorio	< 100 < 148 con soporte respiratorio
Cardiovascular² TAM (mmHg) Drogas(mcg/kg/min)	< 1 m: >=46 1-11m: >=55 12-23 m: >=60 24-59 m: >=62 60-143 m: >=65 144-216 m: >=67 >216 m: >=70	< 1 m: < 46 1-11m: < 55 12-23 m: < 60 24-59 m: < 62 60-143 m: < 65 144-216 m: < 67 >216 m: < 70	Dopamina =<5 Dobutamina	Dopamina 5,1-15 Adrenalina =<0,1 Noradrenalina =<0,1	Dopamina > 15 Adrenalina > 0,1 Noradrenalina > 0,1
SNC Glasgow	15	13-14	12-10	9-6	< 6
Renal Creatinina (mg/dl) < 1 mes: 1-11 meses: 12-23 meses: 24-59 meses: 60-143 meses: 144-216 meses: > 216 meses: Diuresis (ml/d)	< 0,8 < 0,3 < 0,4 < 0,6 < 0,7 < 1 < 1,2	0,8-0,9 0,3-0,4 0,4-0,5 0,6-0,8 0,7-1 1,0-1,6 1,2-1,9	1,0-1,1 0,5-0,7 0,6-1,0 0,9-1,5 1,1-1,7 1,7-2,8 2,0-3,4	1,2-1,5 0,8-1,1 1,1-1,4 1,6-2,2 1,8-2,5 2,9-4,1 3,5-4,9 < 500 < 0,6 ml/kg/hora	>=1,6 >=1,2 >=1,5 >=2,3 >=2,6 >=4,2 >=5 < 200 < 0,3 ml/kg/hora
Coagulación Plaquetas/mm ³	>=150.000	100.000-149.000	50.000-99.000	20.000-49.000	< 20.000
Hígado Bilirrubina (mg/dl)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12,0

¹Si no disponible PaO₂/FiO₂ usar SaO₂/FiO₂.

²Al menos durante 1 hora para mantener PAM > rango para la edad.

Anexo 3: Encuesta

No. Correlativo (#): _____ No. Historia Clínica (#): _____

Fecha de Ingreso: ____/____/20____

Nombre de Hospital: Hospital Pediátrico Universitario "Paquito González Cueto"

Identificación

Nombre y Apellidos: _____

Sexo: Hombre____ Mujer____ **Fecha de nacimiento:** ____/____/____

Edad (#): Años ____ Meses ____ Días: ____

Procedencia:

Provincia: _____ **Municipio:** _____

Dirección particular: _____

Área de Salud: _____

Fecha Inicio de síntomas: ____/____/____

Impresión clínica o diagnóstico al ingreso: _____

Uso de vacuna antineumocócica: Sí____ No____

Cantidad de dosis: 1era dosis____ 2da dosis____

Enfermedad neumocócica invasiva

a. *Neumonía neumocócica* ____

Síndrome de Condensación Inflamatoria

Comienzo repentino ____ Fiebre ____°C Escalofríos____ Malestar General ____ Mialgias ____

Dolor pleurítico____ Taquipnea ____ Tos c/esputos ____ Vómitos____ Convulsiones____

Saturación de oxígeno <94% ____ Otros ¿Cuál? _____

b. *Meningoencefalitis neumocócica* ____

Signos y síntomas

Fiebre _____°C	Si ☐ No ☐ N/S ☐
Rigidez de nuca	Si ☐ No ☐ N/S ☐
Abombamiento de la fontanela (lactante)	Si ☐ No ☐ N/S ☐
Dificultades de succión (lactante)	Si ☐ No ☐ N/S ☐
Exantemas petequiales	Si ☐ No ☐ N/S ☐

c. Otitis Media Aguda___

IRA precedente ___ Fiebre ___°C Otolgia___ Malestar General ___ Céfelea ___
 Disminución de la audición___ Adenopatías pre auriculares___ Adenopatías retro auriculares ___
 Vómitos___ Convulsiones___ Diarreas___ Otros ¿Cuál?_____
 Otoscopia: _____

d. Bacteriemia___

Hemocultivo positivo___ Fiebre como única manifestación___

e. Sepsis (presencia de dos o más de los siguientes signos) ___

Distermia (temperatura >38°C o <36°C) ___ Temperatura: _____°C
 Taquicardia para la edad ___ Frecuencia respiratoria: ____/min
 Taquipnea para la edad ___ Frecuencia cardíaca: ____/min
 Alteraciones de la fórmula leucocitaria___
 • por exceso (leucocitosis) ____// por defecto (leucopenia) ___
 • más del 10% de formas inmaduras ___

f. Sepsis severa___

g. Shock séptico___

Vacuna antineumocócica:1 dosis___ 2 dosis___

Antibióticos previos:

En los últimos 7-10 días: (1) Sí___ (2) No___

Comorbilidad: (1) Si (2) No (3) No sabe

Asma ☐	Cardiopatía ☐ crónica	Enfermedad ☐ Hepática crónica	Enfermedad renal ☐ crónica
Otra enfermedad ☐ pulmonar crónica	Diabetes ☐	Enfermedad ☐ neurológica crónica	Obesidad ☐
Inmunodeficiencia ☐ por enfermedad o tratamiento	Atopia ☐ _____	Otra ☐ _____	Otra: ☐ _____

Tipo de muestra:

Sangre____

Líquido cefalorraquídeo____

Líquido pleural____ Otras____

Serotipo / Subtipo: _____

Fecha de resultado: ____/____/____

Susceptibilidad antimicrobiana

Sensible Intermedia Resistente

Antibiótico 1: _____

Antibiótico 2: _____

Antibiótico 3: _____

Antibiótico 4: _____

Antibiótico 5: _____

Fecha de resultado: ____/____/____

Método utilizado: _____

Ingreso en UCI: Sí____ No____

Fallecido: Sí____ No____

Nombre y apellidos del responsable: _____

Anexo 4: Distribución de los pacientes con ENI según comorbilidad y forma de presentación.

Comorbilidad	Formas de presentación			Total	
	Neumonía	Meningoencefalitis	Bacteriemia	No.	%
Atopia	10	0	0	10	35,7
Asma bronquial	6	1	0	7	25
Cardiopatía	5	0	0	5	17,9
Diabetes mellitus	4	0	0	4	14,3
Obesidad	1	0	0	1	3,57
Desnutrición	0	1	0	1	3,57
Total	26	2	0	28	100

Fuente: Formulario

**El por ciento total en las filas, es en relación con el total de pacientes con antecedentes patológicos personales declarados en la encuesta. En relación al total de pacientes estudiados los pacientes con comorbilidades representan el 21.3%.*