

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Enfermedad neumocócica invasiva en la edad pediátrica: desafío en la prevención de salud**Pediatric invasive pneumococcal disease: a challenge in health prevention**Fernando de la Mora Martín^{1*}, Katheryn Aguiar Ivargollin², Mercedes Fonseca Hernández³

¹ Interno Vertical en Pediatría. ² Estudiante de quinto año de Medicina. ³ Especialista en II Grado de Pediatría. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas. Cienfuegos.

Correspondencia*: meddcmmf940909@gmail.com

RESUMEN

La enfermedad neumocócica invasiva es conocida como la infección confirmada por el aislamiento del *Streptococcus pneumoniae* a partir de un sitio normalmente estéril, como sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural y otros líquidos estériles. Estas infecciones constituyen la primera causa de muerte por enfermedades inmunoprevenibles en el mundo. Esta revisión bibliográfica tuvo como objetivo describir las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad neumocócica invasiva en la edad pediátrica. Para ello se consultaron diferentes fuentes de información documental para un total de 27 referencias bibliográficas. Se concluyó que la enfermedad neumocócica suele producirse de modo esporádico; sus signos y síntomas están relacionados con el foco anatómico de infección llegándose al diagnóstico a partir de la obtención de *Streptococcus pneumoniae* en el lugar infestado, cuyas formas más frecuentes de presentación permiten establecer el tratamiento a partir del cuadro clínico predominante: neumonía, meningitis, otitis media, sinusitis y la sepsis generalizada.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, enfermedad neumocócica invasiva, neumonía

ABSTRACT

Invasive pneumococcal disease is known as infection confirmed by the isolation of *Streptococcus pneumoniae* from a normally sterile site, such as blood, cerebrospinal fluid, pleural

fluid and other sterile fluids. These infections constitute the first cause of death due to immunoprevenible diseases in the world. This literature review aimed to describe the clinical and epidemiological characteristics of invasive pneumococcal disease in pediatric age. For this, different sources of documentary information were consulted for a total of 27 bibliographic references. It was concluded that pneumococcal disease usually occurs sporadically; its signs and symptoms are related to the anatomical focus of infection, reaching the diagnosis from the obtaining of *Streptococcus pneumoniae* in the infested place, whose most frequent forms of presentation allow to establish the treatment from the predominant clinical picture: pneumonia, meningitis, otitis media, sinusitis and generalized sepsis.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, invasive pneumococcal disease, pneumonia

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.¹

A pesar de que fue descubierto hace más de 100 años y que hace más de 50 disponemos de un tratamiento antibiótico eficaz, *Streptococcus pneumoniae* continúa siendo el agente causal de un gran número de infecciones, fundamentalmente neumonías potencialmente

graves, que continúan provocando en la actualidad una elevada morbilidad y mortalidad, incluso, en países desarrollados.²

Streptococcus pneumoniae es un diplococo encapsulado Gram positivo cuyo único reservorio natural es la nasofaringe humana, desde donde se transmite a otros individuos mediante gotas respiratorias. Es el responsable de enfermedades comunes locales en los niños como otitis y sinusitis, y otras sistémicas menos frecuentes, pero más graves, en la primera infancia y particularmente en la senectud, del tipo de enfermedad neumocócica invasiva (ENI).³

Estas infecciones constituyen un problema importante de salud pública en todo el mundo, y representan 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.⁴

Se calcula que un 25-60% de los niños y un 6-29% de los jóvenes presentan colonización, que está ligado en el caso de los adultos a la convivencia con lactantes y párvulos. Se transmite de persona a persona por vía aérea.⁵

Las vacunas antineumocócicas conjugadas se introdujeron a partir del año 2000, y han disminuido la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva por serotipos vacunales y se reconoce internacionalmente que constituye la estrategia preventiva más costo efectiva.⁵

En Estados Unidos actualmente se diagnostican al año 3.000 casos de meningitis debido 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 meningococosis

por *streptococo pneumoniae* y 8 pacientes con meningitis meningocócica.⁷

En la provincia de La Habana en el Hospital Pediátrico del municipio Centro Habana y en el Hospital Infantil Norte "Dr. Juan de la Cruz Martínez Maceira", de Santiago de Cuba se aisló el germen en 42 pacientes menores de 5 años en la etapa del 2011-2015.^{2,8}

En la provincia de Cienfuegos se realizaron 96 aislamientos de neumococos durante el período comprendido entre el 2009-2016, obtenidos por diferentes muestras de líquidos estériles, tales como, líquido cefalorraquídeo, sangre y líquido pleural, según datos recogidos en los registros de laboratorio de Microbiología.²

Ante tal desafío, y en concordancia con el objetivo 3 del plan de desarrollo sostenible de cara al 2030: "garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades"; y el llamado de la Organización Mundial de la Salud con respecto al ítem 3.3, 3.8 que recogen poner fin para 2030 a las epidemias de enfermedades transmisibles y lograr la cobertura sanitaria universal, el acceso a servicios de salud esenciales de calidad y el acceso a medicamentos y vacunas seguros, eficaces, asequibles y de calidad para todos respectivamente, y contribuir al ítem 3.b de apoyar las actividades de investigación y desarrollo de vacunas y medicamentos para las enfermedades transmisibles que afectan a los países en desarrollo; tiene un gran impacto la incidencia de esta enfermedad.⁹

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión de las características clínicas epidemiológicas de la enfermedad neumocócica invasiva en la edad pediátrica para contribuir a disminuir el índice de morbi-mortalidad por dicha entidad.

DESARROLLO

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, como sangre, líquido cefalorraquídeo y líquido pleural.^{2,7}

El neumococo es un patógeno causante de un gran número de infecciones y procesos invasivos que resultan más frecuentes en niños menores de 5 años y personas inmunodeprimidas o con determinadas enfermedades crónicas. Su patogenicidad depende de la fagocitosis y del potencial de estimular inflamación y lesión de tejidos, todo dado por su cápsula, compuesta por polisacáridos con capacidad antigénica. 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.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.

Entre los factores condicionantes tanto de las infecciones invasoras como de las localizadas, por neumococo debemos considerar:¹¹

- Sexo: es más frecuente en varones
- Raza: los niños de raza negra, los nativos de Alaska, los nativos de Norte-América y los aborígenes australianos tienen unas tasas de ENI muy superiores a las encontradas en otras razas.
- Edad: los niños menores de 2 años tienen un mayor riesgo de sufrir ENI.
- Estación: los meses de invierno y primavera son los que tienen una mayor incidencia de infección neumocócica probablemente por razones climatológicas.
- Lactancia materna: no está suficientemente demostrado que los niños alimentados al pecho

materno tengan una menor incidencia de infección neumocócica.

- Hacinaamiento: la existencia de muchos hermanos en la familia, la renta baja, el tabaquismo activo o pasivo, la asistencia a guarderías o círculos infantiles.

Sin duda alguna hay una serie de situaciones que predisponen a padecer infección neumocócica, entro de éstos se consideran:¹²

- Defectos no inmunológicos: fracturas de cráneo, fístulas de líquido cefalorraquídeo, insuficiente perfusión vascular (drepanocitosis, síndrome nefrótico, edema por insuficiencia cardiaca).
- Defectos de la fagocitosis: neutropenia, hipoesplenía, asplenia funcional o quirúrgica.
- Defectos del sistema inmune, ya sean inmunodeficiencias primarias, secundarias o déficit de factores del complemento.
- Enfermedades crónicas: neoplasias malignas, cirrosis hepática, diabetes mellitus, lupus eritematoso diseminado, alcoholismo, drogadicción, enfermedad renal crónica, síndrome nefrótico, edad avanzada.

Formas clínica

Los signos y síntomas de la enfermedad neumocócica están relacionados con el foco anatómico de infección. Las afecciones más frecuentes son otitis media, sinusitis, neumonía y sepsis.

La bacteriemia puede seguirse de meningitis, 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.¹²

Neumonía

La neumonía neumocócica es la más frecuente adquirida en la comunidad y su índice de mortalidad, en los casos no complicados, es aun relativamente alto; 5-7%, incluso cuando se constituye una terapia adecuada.¹³

Las manifestaciones clínicas de la neumonía en niños pequeños son diversas, variando desde síndromes respiratorios no específicos hasta los que ponen en peligro la vida. Actualmente, algunas complicaciones como neumonía necrotizante, empiema y abscesos pulmonares parecen estar incrementando su incidencia.

En estudios realizados en Estados Unidos, España, Colombia, Argentina y Cuba es concluyente que la forma de presentación más frecuente es la neumonía bacteriana, seguido de la meningitis y las bacteriemias sin foco, y otros estudios solo dan a la meningitis por delante de la neumonía, coincidiendo con el estudio realizado a niños refugiados procedentes de 10 países en 2017 en Alemania comparado con 405 niños nacionales durante 3 temporadas neumocócicas, lo que nos permite enfocarnos en la detección temprana de estas patologías y evitar las complicaciones de estas sobre todo la más descrita el derrame pleural en la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad.^{2,3,5,14,16,17,18,19}

Meningitis

Para que el *Streptococcus pneumoniae* cause meningitis puede penetrar directamente desde la nasofaringe, o por diseminación hematogena, y debe tener la capacidad para cruzar el endotelio cerebral. Según un estudio realizado por Orihuela y colaboradores, para que esto suceda se requiere la interacción específica entre CbpA y su receptor, es decir, entre la colina de la pared celular del neumococo y el receptor del factor activador de plaquetas.¹³

Otitis media

A nivel mundial *Streptococcus pneumoniae* es el principal microorganismo causante de otitis media aguda en niños menores de 5 años de edad, pues solo en los Estado 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 *Streptococcus 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.¹³

Conducta

La conducta ante el diagnóstico de estos pacientes depende del lugar de diagnóstico de la enfermedad, que generalmente es en centro de atención de salud secundario donde se traslada urgentemente a la Unidad de Cuidados Intensivos para su tratamiento y observación a partir del cuadro clínico predominante dígase: neumonía, meningitis, otitis media, sinusitis, sepsis generalizada, y otras descritas por algunos autores como la pericarditis y la peritonitis.

De realizarse el diagnóstico en la atención primaria de salud será remitido urgentemente en transporte sanitario hacia la unidad de salud secundaria correspondiente y se activará el Código Rojo según los protocolos establecidos.

Pronóstico

El pronóstico depende de la edad, de la integridad de las defensas del huésped, de la virulencia y número de microorganismos infectantes, del lugar y extensión de la infección y del inicio oportuno y adecuado del tratamiento. La tasa de mortalidad en la meningitis neumocócica es de aproximadamente un 10% en la mayoría de los estudios. La meningitis neumocócica da lugar a hipoacusia neurosensible en el 20-30% de los pacientes y puede producir otras secuelas neurológicas importantes, como parálisis, epilepsia, ceguera y déficits intelectuales.¹²

Prevención

Las dos estrategias para hacer frente a las infecciones neumocócicas son la utilización racional de los antibióticos y el uso de vacunas. La prevención efectiva de la infección por *Streptococcus pneumoniae* constituye una prioridad relevante en esta era en que la emergencia de cepas resistentes a antibióticos tiene la capacidad de poner en peligro los

esfuerzos para disminuir la mortalidad por enfermedad neumocócica invasiva. Pese a la gravedad que supone la enfermedad neumocócica, no disponemos todavía de una vacuna que haya demostrado su efectividad en todos los grupos diana. Por un lado, la vacuna de polisacáridos, aunque ha demostrado ser eficaz en la prevención de la enfermedad invasiva en inmunocompetentes, según los estudios en diversos grupos de población con algún tipo de inmunodepresión posee una dudosa eficacia en pocos subgrupos.²⁰

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.²¹

La vacunación contra neumococo tiene como propósito reducir la incidencia, complicaciones, secuelas y mortalidad por neumonía y enfermedad neumocócica invasiva.²²

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, Cienfuegos y Santiago de Cuba forman parte de este estudio como sitios centinelas.^{2,6,8}

A la fecha Cuba no ha introducido la vacunación antineumocócica en su Programa Nacional de Inmunizaciones, debido, principalmente, a los altos costos en el mercado internacional de las vacunas disponibles. Sin embargo, a partir de 2006, la dirección política del país, el sistema de salud y la industria biotecnológica cubana, han otorgado máxima prioridad al proyecto cubano de desarrollo de un candidato vacunal conjugado heptavalente contra los neumococos. Todo ello, con la declarada intención de impactar sobre la carga de enfermedad neumocócica y de CNF por neumococos en la población infantil, y su correspondiente efecto sobre las tasas de hospitalización y muerte que este problema representa.²³

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.²³

La vacuna cubana al igual que otras del mundo se tratan de una vacuna conjugada que incluye 7 serotipos, en este caso los más detectados en los laboratorios de microbiología de Cuba que al igual que en otros países coinciden en los serotipos circulantes (6B, 14, 19F y 23F). Aunque no se ha desarrollado una vacuna que cubra los 90 serotipos conocidos, los 7 serotipos incluidos en esta son los que causan el 80 % de las infecciones invasivas y el 60 % de las otitis medias agudas producidas por el neumococo.²⁴

La introducción de las vacunas antineumocócicas patentizadas en la disminución de los casos por ENI diagnosticados en el mundo su principal inconveniente es que protegen frente a un número muy limitado de serotipos, siendo esta la medida de prevención más importante a seguir impulsando en la población pediátrica, unidas a las medidas de prevención de las causas más frecuentes de infección y sin abandonar la vigilancia epidemiológica de los serotipos circulantes.

Es por ello, por lo que la identificación y caracterización de proteínas de neumococo como posibles candidatas a vacuna es una estrategia profiláctica que puede suponer un gran avance en la lucha contra la infección neumocócica. Por otro lado, la aparición de aislados clínicos de neumococo con elevadas tasas de resistencia antibiótica puede poner en peligro el tratamiento con los antibióticos utilizados actualmente, lo que supone un importante riesgo en términos de salud

pública. En este sentido, el estudio de nuevas propuestas terapéuticas para erradicar la colonización del tracto respiratorio, que es un proceso clave en el posterior desarrollo de enfermedad neumocócica invasiva, podría convertirse en una estrategia terapéutica muy novedosa frente a las infecciones producidas por *S. pneumoniae*.²⁵

CONCLUSIONES

Conocer los criterios actuales de diagnóstico, tratamiento y prevención en salud, permitirá evitar un incremento en la morbimortalidad por la enfermedad neumocócica invasiva en la edad pediátrica, al accionar precozmente ante la misma y sus principales formas de presentación, neumonías, meningitis, otitis media, sinusitis y la sepsis generalizada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramos Sevillano E. Enfermedad neumocócica invasiva: mecanismo moleculares de patogenicidad y protección. [Tesis]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2013. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/22886/1/T34738.pdf>
2. Fonseca Hernández M, Martínez Utrera A, Montes de Oca Rivero M, Cardoso Hernández E, Reyes Sebasco A, 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. Secretaría General de Salud Pública y Consumo. Servicio de Vigilancia y Salud Laboral.. ENFERMEDAD NEUMOCOCICA INVASORA. ANDALUCIA, AÑO 2016 . Informe Semanal [Internet]. 2017 [citado 12 dic 2018]; 22(43):[aprox. 3 p.]. Disponible en: https://www.repositoriosalud.es/jspui/bitstream/10668/2773/1/SVEAIS_22_43_2017.pdf
4. Edwin Albino H, Miranda Choque E, Lázaro Ignacio J. Enfermedad neumocócica invasiva en la era posvacunal: Reporte de un caso . *Horiz Med* [Internet]. 2016 [citado 14 dic 2018]; 16(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/hm/v16n1/a11v16n1.pdf>
5. Ciaccotti Olivera LR, Huertas Zarcob I, Pérez Pérez E, Carmona Martí E , Carbó Malondab R, Gil Bruc A, Francisco González Moran. Invasive pneumococcal disease in the Community of Valencia. Six years of surveillance (2007-2012). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. [Internet]. 2015 [citado 27 dic 2018]; 33(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.05.011>
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. Objetivos de desarrollo sostenible: Metas [Internet]. WHO: OMS; [actualizado 2019; citado 9 ene 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/topics/sustainable-development-goals/targets/es/>
10. González R, Armadans L, Rodrigo JA. Incidencia de hospitalizaciones por enfermedad

- neumocócica en niños con condiciones de riesgo en Cataluña (2005-2012). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* [serie en Internet]. 2016 [citado 6 de Nov de 2018];34(5). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X15002815>
11. Asociación Española de Pediatría Infección por neumococo. [Internet]. 2018 [citado 27 dic 2018]; 48(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/neumococo.pdf>
 12. B. Wood J, R. Peters T. *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) .En: Robert M. Kliegman, Bonita Stanton, Joseph W. St Geme, Nina F. Schor. . Nelson. *Tratado de pediatría*. 20. España: Elsevier; 2016 .p. 1381-1385.
 13. 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>
 14. Servicio de Epidemiología . *Enfermedad neumocócica invasora, comunidad de Madrid, CMBD 2011*[Tesis]. Madrid: Servicio Madrileño de Salud; 2012.
 15. Pablo Rojas J, Lealb AL, Pati J, Montañez A, Camachoe G, Beltránf S, Bonillag C, Barreroh R, Mariño C, Ramos N, et al.. Caracterización de pacientes fallecidos por enfermedad neumocócica invasiva en la población infantil de Bogotá, Colombia. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2016 [citado 28 dic 2018]; 87(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revistarevista-chilena-pediatria-219-articulo-caracterizacion-pacientes-fallecidos-por-enfermedadS0370410615002594?referer=buscador>
 16. Pablo Rojas J, Lealb AL, Pati J, Montañez A, Camachoe G, Beltránf S, Bonillag C, Barreroh R, Mariño C, Ramos N, et al.. Caracterización de pacientes fallecidos por enfermedad neumocócica invasiva en la población infantil de Bogotá, Colombia. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2016 [citado 28 dic 2018]; 87(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revistarevista-chilena-pediatria-219-articulo-caracterizacion-pacientes-fallecidos-por-enfermedadS0370410615002594?referer=buscador>
 17. O. Ruvinsky R, Rearte A, Kupervaser J, Gentile F, Haidar A, Cafure ME, Tito ME, Avaro F, Cortiana C, Cozzani H, Véliz O, Fossati S, Regueira M, Vizzotti C. Community acquired pneumonia incidence among children less than 5 years of age in Concordia, Argentina: vaccination impact. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2018 [citado 27 dic 2018]; 48(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en:<http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49588/v42e1672018.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 18. Invasive Pneumococcal Disease in Refugee Children, Germany . [Internet]. 2018 [citado 28 dic 2018]; 24(10):[aprox. 3 p.]. Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/24/10/18-0253_article
 19. Martínez Chamorro, MJ. Grupo de Patología Infecciosa AEPap. Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad neumocócica: utilidad del test rápido de detección del antígeno neumocócico en orina en Pediatría[Internet]. España: Asoc Esp Ped; 2014 [citado 28 dic 2018]. Disponible en: <http://www.aepap.org/grupos/grupo-depatologiainfecciosa/contenido>
 20. Álvarez Pasquín MJ, Gómez Marco JJ. Enfermedad neumocócica: ¿es posible la prevención?. *Aten Primaria* [Internet]. 2002 [citado 28 dic 2018]; 30(5):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo->

comentario-enfermedad-neumococica-es-
posible-13037449

21. Ruiz Contreras J. La importancia de la enfermedad Neumocócica. *Infección y Vacunas* [Internet]. 2015 [citado 25 dic 2018]; 17(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en: http://seq.es/wp-content/uploads/2012/04/seq_riyv_riv17.pdf
22. Nathalia Katz, et al.. Vacunación contra neumococo. Lineamientos técnicos y manual del vacunador.. 1. Argentina: Ministerio de Salud; 2018. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000947cnt-Lineamientos_neumo_adultos_WEB.pdf
23. Perea Coral J, Díaz Álvarez M, Martínez Torre E. Bacterias. En: *Colectivo de Autores cubanos. Pediatría*. 2. La Habana: EDCIMED; 2008 .p. 1433-1438.
24. 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>
25. Corsini Carvalho B. Nuevas estrategias profilácticas y terapéuticas frente a la infección por *Streptococcus pneumoniae* [Tesis]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia. Departamento de Microbiología II; 2017. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/43965/1/T39029.pdf>

Cita del artículo:

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]. Nov 2019- Feb 2020;2(2): 32-39.