

ARTÍCULO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

***Streptococcus pneumoniae* causante de enfermedad neumocócica invasivas en adultos. Paraguay (2013-2018)**

***Streptococcus pneumoniae* causative of invasive pneumococcal disease in adults. Paraguay (2013-2018)**

María E. León<sup>1</sup>, Anibal Kawabata<sup>1</sup>, Minako Nagai<sup>1</sup>, Liliana Rojas<sup>1</sup>, Gustavo Chamorro<sup>1</sup>, Gloria Gómez<sup>2</sup>, Miriam Leguizamón<sup>3</sup>, Juan Irala<sup>4</sup>, Helena Ortiz<sup>5</sup>, Rossana Franco<sup>6</sup>, Nancy Segovia<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio Central de Salud Pública. Asunción, Paraguay.

<sup>2</sup> Hospital Nacional de Itauguá. Itauguá, Paraguay.

<sup>3</sup> Instituto de Previsión Social. Asunción, Paraguay.

<sup>4</sup> Instituto de Medicina Tropical. Asunción, Paraguay.

<sup>5</sup> Hospital de Clínicas. Asunción, Paraguay.

<sup>6</sup> INERAM. Asunción, Paraguay.

<sup>7</sup> Hospital Regional Ciudad del Este. Ciudad del Este, Paraguay.

Autor de correspondencia: maruleonayala@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.32480/rscp.2018-23-2.263-274>

Recibido: 29/10/2018. Aceptado: 30/11/2018.

**Resumen**

Se describe la frecuencia de aislamientos de *S. pneumoniae* causante de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en adultos, la distribución de los serotipos y su sensibilidad antimicrobiana en Paraguay durante el periodo 2013-2018.

Se trata de un estudio descriptivo observacional retrospectivo de corte transversal en el que se estudiaron un total de 269 cepas de *S. pneumoniae* aisladas en líquido cefalorraquídeo (LCR) (76/269), líquido pleural (174/269) y hemocultivo 19/269), provenientes de los diferentes centros centinelas y colaboradores de la vigilancia de meningitis y neumonías bacterianas en Paraguay durante el periodo 2013 a setiembre de 2018.

Se halló que el 28.0% de los casos correspondieron a meningitis bacteriana aguda (MBA) (76/269), 65.0% a neumonías (174/269) y 7.0% a sepsis (19/269). Se observó una mayor frecuencia de casos en adultos mayores de 60 años en MBA 29.0%, en neumonías 46.0% y en sepsis 42.0%. Los serotipos más frecuentes fueron el 3 con 13.0% (34/269), el 19A 10.0% (26/269), el 14 con 5.0% (12/269), el 12F con 4.0% (11/269) y los NT con 6.0% (16/269). Se encontraron 43/269 (15.0%) serotipos incluidos en la PCV10, 118/269 (44.0%) incluidos en la PCV13 y 165/269 (61.0%) incluidos en la PCV23. En los casos de meningitis se detectaron 20 aislamientos de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina (38.5%).



Se concluye que es necesaria una vigilancia epidemiológica continua para evaluar la carga de enfermedad y medir la efectividad de la vacuna en esta población para comprender la plena magnitud de la ENI en Paraguay, incluyendo su impacto económico, y definir estrategias eficaces para prevenirla.

**Palabras clave:** *Streptococcus pneumoniae*, enfermedad neumocócica invasiva, adultos, Paraguay.

**Abstract:** Aim. Describe the frequency of *S. pneumoniae* isolates that cause invasive pneumococcal disease (ENI) in adults, the distribution of serotypes and their antimicrobial sensitivity in Paraguay during the period 2013-2018.

The approach conforms a cross-sectional retrospective observational descriptive study in which a total of 269 strains of *S. pneumoniae* isolated in cerebrospinal fluid (CSF) (76/269), pleural fluid (174/269) and blood culture 19/269) were studied. the different sentinel centers and collaborators of the surveillance of bacterial meningitis and pneumonias in Paraguay during the period 2013 to September 2018.

It was found that 28.0% of the cases corresponded to acute bacterial meningitis (MBA) (76/269), 65.0% to pneumonias (174/269) and 7.0% to sepsis (19/269). A higher frequency of cases was observed in adults over 60 years of age in MBA 29.0%, in pneumonia 46.0% and in sepsis 42.0%. The most frequent serotypes were 3 with 13.0% (34/269), 19A 10.0% (26/269), 14 with 5.0% (12/269), 12F with 4.0% (11/269) and NT with 6.0% (16/269). We found 43/269 (15.0%) serotypes included in PCV10, 118/269 (44.0%) included in PCV13 and 165/269 (61.0%) included in PCV23. In the cases of meningitis, they were detected 20 isolates of *S. pneumoniae* resistant to penicillin (38.5%).

It can be conclude that continuous epidemiological surveillance is needed to assess the burden of disease and measure the impact of the vaccine in this population to understand the full magnitude of the ENI in Paraguay, including its economic impact, and define effective strategies to prevent it.

**Key words:** *Streptococcus pneumoniae*, invasive pneumococcal disease, adults, Paraguay.

## 1.-INTRODUCCIÓN

*Streptococcus pneumoniae* es el principal agente patógeno de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en niños y adultos, es responsable de la elevada morbilidad y mortalidad ya que es uno de los principales causales de una gran variedad de cuadros clínicos (1), desde infecciones benignas como otitis media y sinusitis agudas, hasta infecciones severas como septicemia, meningitis y neumonía. Su principal factor de virulencia es la capsula polisacárida que permite la clasificación en diferentes serotipos. Se han

identificado más de 90 serotipos, pero solo unos pocos causan la mayoría de las ENI. Es la primera causa de neumonía adquirida de la comunidad y la segunda de meningitis bacteriana después de la introducción de la vacuna *H influenzae* b en los programas de inmunización. *Streptococcus pneumoniae* es el germen que con mayor frecuencia ocasiona meningitis en los adultos, con una mortalidad aproximada de 25.0 %, la cual supera la mortalidad causada por meningitis por otros agentes (2), las secuelas neurológicas se estiman en 52.0% de los adultos supervivientes. El 95.0% de las muertes por neumonía se produce en adultos mayores de 65 años (3,4) y la mayoría de estas muertes son atribuibles a *S. pneumoniae* como agente único o asociado a virus respiratorios (5, 6).

En los últimos años se ha producido un cambio en la epidemiología de las infecciones por este agente, con un aumento de casos de meningitis, en países en desarrollo (7, 8), además se observó un aumento de cepas resistentes a penicilina, antibiótico que constituía el tratamiento de elección (9, 10).

La ENI es en la actualidad una enfermedad inmunoprevenible con el desarrollo de vacunas antineumocócicas polisacáridas en primera instancia y actualmente las vacunas conjugadas. La vacuna polisacárida neumocócica 23 valente ha sido recomendada para todos los adultos  $\geq 65$  años de edad y en pacientes más jóvenes que tienen una condición que aumenta el riesgo de desarrollar neumonía neumocócica o enfermedad neumocócica invasiva (11).

El objetivo de este estudio es describir la frecuencia de aislamientos de *S. pneumoniae* causante de ENI en adultos, la distribución de los serotipos y su sensibilidad antimicrobiana en Paraguay durante el periodo 2013-2018.

## 2.-MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo observacional retrospectivo de corte transversal en el que se estudiaron un total de 269 cepas de *S. pneumoniae* aisladas en líquido cefalorraquídeo (LCR) (76/269), líquido pleural (174/269) y hemocultivo 19/269), provenientes de los diferentes centros centinelas y colaboradores de la vigilancia de meningitis y neumonías bacterianas en Paraguay durante el periodo 2013 a setiembre de 2018.

La identificación de *S. pneumoniae* se realizó mediante metodología estándar sensibilidad a optoquina y solubilidad en bilis. La identificación a partir de LCR (sin aislamiento) se realizó por PCR en tiempo real detectando el gen *lytA*, descrito previamente (12). La serotipificación se realizó mediante la reacción de Quellung (antisueros del Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark). Para la tipificación de

muestras sin aislamiento se realizó una PCR múltiple ya descrita (13).

### Sensibilidad antimicrobiana

El estudio de susceptibilidad se realizó mediante E-test (determinación de la concentración mínima inhibitoria) en placa de agar Muller Hinton con 5.0% de sangre de cordero. Se evaluó la penicilina, teniendo en cuenta los puntos de corte para meningitis y no meningitis. Las cepas fueron clasificadas como sensibles o resistentes (intermedia o elevada) según las normas CLSI. Se utilizó como cepa control, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. En meningitis, los puntos de corte para considerar cepas sensibles a penicilina son CIM  $\leq 0,06$  ug/ml y CIM para resistencia (CMI  $\geq 0.125$  ug/ml). En no meningitis, los puntos de corte para considerar cepas sensibles a penicilina son CIM  $\leq 2$  ug/ml, para sensibilidad intermedia CIM 4 ug/ml y para resistencia CMI  $\geq 8$  ug/ml)

### Análisis de datos

Base de datos formato Excel adecuado al programa Stata 11.0 (Stata Statistical Software: Release 11. College Station, TX: StataCorp LP). Este estudio se limitó a la descripción de los datos, sin incluir ningún análisis de inferencia estadística. Se realizaron los cálculos de proporciones de frecuencias absolutas y de porcentaje

### Aspectos éticos

La revisión y aprobación del protocolo de investigación fue realizada por parte del comité de ética en investigación del Laboratorio Central de Salud Pública (CEI). Como este es un estudio con procedimientos invasivos mínimos, no se esperan eventos adversos directamente relacionados con la participación en el estudio.

## 3.-RESULTADOS

Se estudiaron 247 aislamientos de *S. pneumoniae* por métodos microbiológicos convencionales y 22 muestras de líquido cefalorraquídeo con presencia de ADN de *S. pneumoniae* identificados por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El 28.0% de los casos correspondieron a meningitis bacteriana aguda (MBA) (76/269), 65.0% a neumonías (174/269) y 7.0% a sepsis (19/269). Se observó una mayor frecuencia de casos en adultos mayores de 60 años en MBA 29.0%, en neumonías 46.0% y en sepsis 42.0%. Cuadro 1.

La frecuencia de ENI mostró una tendencia ascendente, observándose el menor número

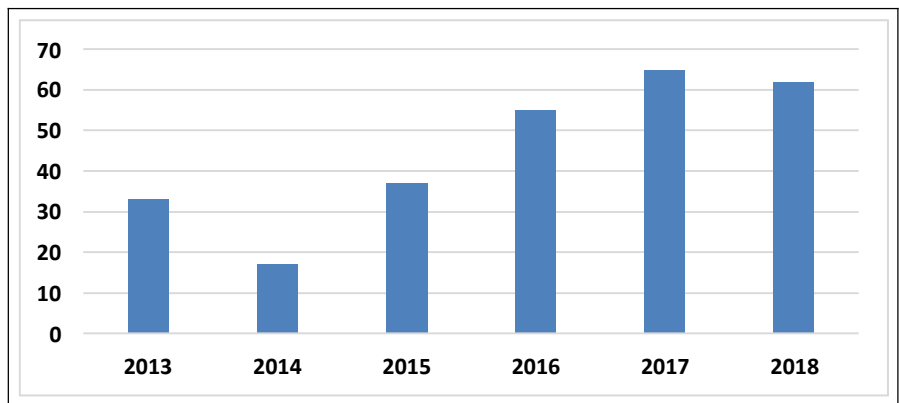
de casos en el año 2014 (17 casos) y el mayor número de casos en el año 2017 (65 casos) Figura 1.

**Cuadro 1:** Frecuencia de *Streptococcus pneumoniae* aislados de enfermedad invasiva en adultos según diagnóstico, Paraguay (2013-2018).

Edad (años)	MBA <sup>1</sup>	Sepsis	NBA/NAC <sup>2</sup>	Total
19-30	20	1	23	44
31-40	11	3	12	26
41-50	12	4	20	36
51-60	11	3	39	53
>60	22	8	80	110
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>19</b>	<b>174</b>	<b>269</b>

MBA<sup>1</sup> Meningitis bacteriana aguda

NBA/NAC<sup>2</sup> Neumonía bacteriana aguda/Neumonía adquirida de la comunidad



**Figura 1:** Frecuencia de enfermedad neumocócica invasiva en adultos por año. Paraguay (2013-2018) (n=269)

León ME, Kawabata A, Nagai M, Rojas L, Chamorro G, Gómez G, Leguizamón M, Irala J, Ortiz H, Franco R, Segovia N. *Streptococcus pneumoniae* causante de enfermedad neumocócica invasivas en adultos. Paraguay (2013-2018)

Fueron identificados 24 serotipos vacunales, 22 serotipos no vacunales, 16 resultaron no tipificables (NT) y 4 cepas no viables de un total de 269 *S. pneumoniae* durante el periodo de estudio (2013-2018).

Los serotipos más frecuentes fueron el 3 con 13.0% (34/269), el 19A 10.0% (26/269), el 14 con 5.0% (12/269), el 12F con 4.0% (11/269) y los NT con 6.0% (16/269). Los otros serotipos (no vacunales) correspondieron al 32.0% (85/269). Cuadro 2.

Se encontraron 43/269 (15.0%) serotipos incluidos en la PCV10, 118/269 (44.0%) incluidos en la PCV13 y 165/269 (61.0%) incluidos en la PCV23.

**Cuadro 2:** Distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* aislados de adultos, según diagnóstico en Paraguay (2013-2018).

Vacuna conjugada (PCV) <sup>5</sup>	Serotipos	MBA <sup>1</sup>	Sepsis	NBA/NAC <sup>2</sup>	Total
PCV10 <sup>6</sup>	1	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	1	1	0	2
	6B	2	0	5	7
	7F	1	1	2	4
	9V	1	0	1	2
	14	3	3	6	12
	18C	0	0	1	1
	19F	4	0	2	6
	23F	1	0	8	9
PCV13 <sup>7</sup>	3	10	2	22	34
	6A	3	1	11	15
	19A	6	4	16	26
PCV23 <sup>8</sup>	2	0	0	1	1
	8	0	0	2	2
	9N	0	1	1	2
	10A	1	0	5	6
	11A	1	0	4	5

<b>12F</b>	5	0	6	11
<b>15B</b>	3	0	4	7
<b>17F</b>	1	0	1	2
<b>22F</b>	2	2	3	7
<b>33F</b>	1	0	0	1
<b>NT<sup>3</sup></b>	4	0	12	16
<b>Serotipos no vacunales</b>	25	4	57	86
<b>NV<sup>4</sup></b>	0	0	2	2
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>19</b>	<b>174</b>	<b>269</b>

MBA<sup>1</sup> Meningitis bacteriana aguda

NBA/NAC<sup>2</sup> Neumonía bacteriana aguda/Neumonía adquirida de la comunidad NT<sup>3</sup> No tipable o no tipificable

NV<sup>4</sup> No viable

PCV<sup>5</sup> Vacuna conjugada antineumocócica

PCV10<sup>6</sup> Incluye los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F.

PCV13<sup>7</sup> Incluye los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 3, 6A, 19A.

PCV23<sup>8</sup> Incluye los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 3, 19A, 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F, 33F.

En los casos de meningitis se detectaron 20 aislamientos de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina (38.5%) y en los casos de no meningitis el 100.0 % resultó sensible a penicilina por lo que no se vio sensibilidad intermedia ni resistencia.

Los serotipos 23B (6/24) y 19A (4/20) fueron prevalentes en las cepas resistentes a penicilina, seguidos del 15A (2/20) y 24F (2/20). Se encontró un 60.0% (12/20) de serotipos no vacunales con esta resistencia (ver Cuadro 3).

**Cuadro 3:** Perfil de sensibilidad antimicrobiana a la penicilina de *S. pneumoniae* en adultos por año. Paraguay (2013-2018).

Año	Meningitis		No meningitis		
	Sensible ≤ 0,06 µg/ml	Resistente ≥ 0,12 µg/ml	Sensible ≤ 2,0 µg/ml	Intermedio 4,0 µg/ml	Resistente ≥ 8,0 µg/ml
2013	6	0	25	0	0
2014	2	1	14	0	0
2015	4	0	31	0	0
2016	6	3	42	0	0
2017	9	8	44	0	0
2018	5	8	39	0	0
<b>Total</b>	32	20	195	0	0

CIM <sup>1</sup>Concentración inhibitoria mínima.

#### 4.-DISCUSIÓN

La incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva en cualquier población se ve afectada por varios factores como la ubicación geográfica, la época del año, la prevalencia del serotipo, la edad, las comorbilidades y el estado de vacunación. La mayor incidencia de enfermedad neumocócica invasiva ocurre en adultos ≥65 años, en niños <2 años y en aquellos con ciertas afecciones subyacentes, como la infección por VIH. En Estados Unidos, en 2010 la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en individuos ≥65 años de edad fue de 36.4 casos por 100,000 habitantes (14). En América latina hay datos limitados de carga de enfermedad.

Uno de los factores relacionados con la patogenia de la enfermedad incluye la cápsula de polisacárido que es el determinante del serotipo. Estudios anteriores han demostrado una asociación entre los serotipos neumocócicos y la mortalidad en adultos (15, 16).

Los datos de este estudio muestran un aumento progresivo de ENI en adultos, a diferencia de lo referido en otro estudio donde se observó una disminución de la enfermedad neumocócica (17). Se conoce que el mayor descenso de los casos es en niños menores de 5 años debido al empleo sistemático de las vacunas conjugadas lo que provoca una disminución de la incidencia de ENI, no solo en niños sino también en adultos no vacunados (18).

En este estudio los serotipos más frecuentes fueron el 3 con 13.0% (34/269), el 19A 10.0% (26/269), el 14 con 5.0% (12/269), el 12F con 4.0% (11/269) y los NT con 6.0%

(16/269). Un grupo de investigación de los países bajos reveló que el grupo de los serotipos 3, 19F, 23A, 16F, 6B, 9N y 18C está asociado con un aumento de las tasas de letalidad (15). Un artículo evaluó resultados clínicos en adultos y los siguientes serotipos se asociaron con riesgo elevado de empiema (serotipos 1, 3, 5, 7F, 8, 19A), neumonía necrotizante (serotipo 3), shock séptico (serotipos 3, 19A), meningitis (repetidamente los serotipos 10A, 15B, 19F, 23F), años de vida reducidos (serotipos 15B, 3, 10A, 9N, 19F, 11A, 31) y mayores tasas de letalidad (repetidamente los serotipos 3, 6B, 9N, 11A, 16F, 19F, 19A) (19).

En este estudio se obtuvo una resistencia global a penicilina del 38.5%, resistencia comparable con otros países de América Latina (20). La prevalencia de cepas resistentes a la penicilina ha ido aumentando en todo el mundo, con una distribución irregular según los países, grupos de edad y localización de la infección. Los neumococos resistentes a la penicilina presentan, en mayor o menor grado, resistencia a múltiples antibióticos (21). Los serotipos 23B y 19A fueron prevalentes en las cepas resistentes a penicilina, seguidos del 15A y 24F. Se encontró un 60.0% (12/20) de serotipos no vacunales con resistencia a la penicilina. La vacuna conjugada antineumocócica protege contra los serotipos más frecuentes en el mundo y que a su vez son los mismos serotipos que presentan una mayor resistencia a los antibióticos de uso frecuente, por lo que se ha visto que la resistencia disminuye tras las campañas de vacunación (22).

La edad, los serotipos, el tiempo de colonización, la rápida recolonización después de un tratamiento, el uso previo de antibióticos y la hospitalización previa han sido los factores asociados con la presencia de cepas resistentes. El aumento de la resistencia se suma a la carga económica de esta enfermedad al hacer que sea necesario modificar la terapia establecida. La resistencia a la penicilina a menudo se asocia con resistencia cruzada a otros antibióticos creando la necesidad de nuevos antibióticos, aumentando el costo de las terapias existentes. Un estudio realizado en Brasil reveló aumentos sustanciales en la resistencia a la penicilina en cepas de *S. pneumoniae*: un aumento del 300.0% en la resistencia alta y un aumento del 61% en la resistencia intermedia de 1998 a 2003 (23).

## 5.-CONCLUSIÓN

Se necesita una vigilancia continua para evaluar la carga de enfermedad, el cambio y reemplazo de serotipos de neumococos por serotipos no vacunales, el aumento de la resistencia a los antibióticos, así como para medir el impacto de la vacuna en esta población a fin de comprender la plena magnitud de la ENI en Paraguay, incluyendo su impacto económico, y definir estrategias eficaces para prevenirla.

### Agradecimientos

La realización de este trabajo fue apoyada por subvenciones del Fondo para la convergencia estructural del Mercosur (FOCEM)-Mercosur, convenio FOCEM N°03/11 Proyecto "Investigación, Educación y Biotecnologías Aplicadas a la Salud (COF 03/11).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morrill HJ, Caffrey AR, Noh E, LaPlante KL. Epidemiology of Pneumococcal Disease in a National Cohort of Older Adults. *Infect Dis Ther.* 2014;3:19-33. doi: 10.1007/s40121-014-0025-y
2. Carmona-Furusho LK, Ariza-Andraca CR, Iniestra-Flores F, Soto-Hernández G. Meningitis fulminante por *Streptococcus pneumoniae*. A propósito de tres casos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2006;44 (1):71-77.
3. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One.* 2013;8(4):e60273.
4. Earle K, Williams S. Burden of pneumococcal disease in adults aged 65 years and older: an Australian perspective. *Pneumonia (Nathan).* 2016;8:9. doi: 10.1186/s41479-016-0008-8
5. Bosch AATM, Biesbroek G, Trzcinski K, Sanders EAM, Bogaert D. Viral and Bacterial Interactions in the Upper Respiratory Tract. *PLoS Pathog.* 2013;9(1):e1003057. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003057>
6. Lee KH, Gordon A, Foxman B. The role of respiratory viruses in the etiology of bacterial pneumonia: an ecological perspective. *Evol Med Public Health.* 2016; 2016(1): 95-109.
7. Mishal J, Embon A, Darawshe A, Kidon M, Magen E. Community acquired acute bacterial meningitis in children and adults: an 11-year survey in a community hospital in Israel. *Eur. J. Intern. Med.* 2008;19:421-426.
8. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. *Clinical Microbiology Reviews.* 2010;23(3):467-92. doi: 10.1128/CMR.00070-09.
9. Mamishi S, Moradkhani S, Mahmoudi S, Hosseinpour-Sadeghi R, Pourakbari B.

León ME, Kawabata A, Nagai M, Rojas L, Chamorro G, Gómez G, Leguizamón M, Irala J, Ortiz H, Franco R, Segovia N. *Streptococcus pneumoniae* causante de enfermedad neumocócica invasivas en adultos. Paraguay (2013-2018)

- Penicillin- Resistant trend of *Streptococcus pneumoniae* in Asia: A systematic review. Iran J Microbiol. 2014;6(4):198-210.
10. Medeiros MIC, Almeida SCG, Bokermann S, Watanabe E, Guerra MLL, Andrade D. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients in the northeastern macroregion of São Paulo state, Brazil, 1998-2013. J. Bras. Patol. Med. Lab. 2017;53(3):177-82. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-24442017000300177&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442017000300177&lng=en)
  11. Tricarico S, McNeil HC, Cleary DW, Head MG, Victor Lim V, Seng Yap IK et al. Pneumococcal conjugate vaccine implementation in middle-income countries. Pneumonia. 2017;9:6. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s41479-017-0030-5>
  12. Carvalho, MG, Tondella ML, McCaustland K, Weidlich L, McGee L, Mayer LW,etal. Evaluation and improvement of real-time PCR assays targeting *lytA*, *ply*, and *psaA* genes for detection of pneumococcal DNA. J Clin Microbiol. 2007;45:2460-6.
  13. Carvalho MG, Pimenta FC, Jackson D, Roundtree A, Ahmad Y, Millar EV et al. Revisiting pneumococcal carriage by use of broth enrichment and PCR techniques for enhanced detection of carriage and serotypes. J Clin Microbiol. 2010;48:1611-18.
  14. CDC. Active Bacterial Core surveillance report, Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae*, 2010. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2011. Disponible en: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu10-orig.html>
  15. Weinberger DM, Harboe ZB, Sanders EA, Ndiritu M, Klugman KP, Ruckinger S, et al. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2010;51(6):692-9. doi: 10.1086/655828
  16. Jansen AG, Rodenburg GD, van der Ende A, van Alphen L, Veenhoven RH, Spanjaard L, et al. Invasive pneumococcal disease among adults: associations among serotypes, disease characteristics, and outcome. Clin Infect Dis. 2009;49(2):e23–9. doi: 10.1086/600045
  17. Ciancotti Oliver LR, Huertas Zarco I, Pérez Pérez E, Carmona Martí E, Carbó Malonda R, Gil Bru A, et al. Enfermedad neumocócica invasiva en la Comunitat Valenciana. Seis años de vigilancia (2007-2012). Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica. 2015;33(3):143-218.
  18. Correa AM, Sanz JC, de las Cuevas C, Guiu A, Domingo D, Alarcón T, et al. Bacteriemia neumocócica en pacientes adultos de un hospital de Madrid: serotipos y sensibilidad antibiótica. Rev Esp Quimioter. 2012; 25(2):155-160.
  19. Grabenstein JD, Musey LK. Differences in serious clinical outcomes of infection caused by specific pneumococcal serotypes among adults. Vaccine. Vaccine. 2014;32(21):2399-05.
  20. Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2015.

Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores. Documentos técnicos. Regulaciones Sanitarias Internacionales, Alerta y Respuesta y Enfermedades Epidémicas (HSD/IR). Washington, D.C.: OPS; 2015.

21. Linares J, Ardanuy A, Pallares R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010;16:402-410.
22. Yahiaoui RY, Bootsma HJ, den Heijer C, Pluister GN, John Paget W, Spreuwenberg P, et al. Distribution of serotypes and patterns of antimicrobial resistance among commensal *Streptococcus pneumoniae* in nine European countries. *BMC infectious diseases.* 2018;18(1):440. doi:10.1186/s12879-018-3341-0
23. Isturiz RE, Luna CM, Ramirez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *International Journal of Infectious Diseases.* 2010;14(10):e852-e856.