

## Serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en menores de 5 años posterior a las vacunas antineumocócicas conjugadas

### *Streptococcus pneumoniae* serotypes in children under 5 years old after pneumococcal conjugate vaccines

Oliva, José Eduardo; Hernández Ávila, Carlos Enrique

 José Eduardo Oliva  
joseduardoliva67@gmail.com  
Instituto Nacional de Salud, El Salvador

 Carlos Enrique Hernández Ávila  
Instituto Nacional de Salud, El Salvador

**Alerta**  
Ministerio de Salud, El Salvador  
ISSN-e: 2617-5274  
Periodicidad: Semestral  
vol. 1, núm. 1, 2018  
[ralerta@salud.gob.sv](mailto:ralerta@salud.gob.sv)

Recepción: 05 Marzo 2018  
Aprobación: 03 Abril 2018  
Publicación: 25 Junio 2018

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/419/4191908002/>

DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v1i1.6585>

Citación recomendada: Oliva J, Hernández C. Serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en menores de 5 años posterior a las vacunas antineumocócicas conjugadas. *Alerta*. 2018;1(1):11-17.  
DOI: 10.5377/alerta.v1i1.6585

**Resumen: Introducción.** La inmunización con vacunas antineumocócicas conjugadas ha reducido los casos de enfermedad neumocócica invasiva por serotipos vacunales. Sin embargo, se ha observado paralelamente la enfermedad de reemplazo al reportarse casos causados por serotipos no vacunales. **Objetivo.** Describir la distribución de serotipos aislados de casos de enfermedad neumocócica invasiva en menores de 5 años en El Salvador, posterior a la introducción de vacunas antineumocócicas conjugadas. **Metodología.** Estudio descriptivo de la base de aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* del Laboratorio Nacional de Referencia, provenientes de menores de 5 años con enfermedad neumocócica invasiva de 2011 a 2017. Los 61 serotipos aislados 29 se clasificaron como vacunales y como no vacunales 32, dependiendo si estaban contenidos o no en las vacunas antineumocócicas conjugadas 7 o 13 valente. Los datos fueron exportados a una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2013, donde se analizó la información utilizando estadística descriptiva. **Resultados.** De 2011 a 2017 se reportaron 61 casos de enfermedad neumocócica invasiva en menores de 5 años, 29 de ellos por serotipos vacunales y 32 por serotipos no vacunales. Los vacunales presentaron una tendencia a la baja, registrándose cero casos durante 2016 y 2017. Los serotipos no vacunales presentaron una tendencia al alza. Los serotipos vacunales aislados con mayor frecuencia fueron 9V, 14 y 19A; mientras que los no vacunales fueron: 8, 10A, 15A y 18A. **Conclusión.** Se observó una disminución en el número de casos de enfermedad neumocócica invasiva por serotipos vacunales de 2011 a 2017; paralelamente, se identificó la enfermedad de reemplazo.

**Abstract: Introduction.** Immunization with pneumococcal conjugate vaccines has reduced invasive pneumococcal disease caused by vaccine serotypes. However, serotype replacement has been observed, when cases caused by non-vaccine serotypes are reported. **Objective.** To describe the distribution of serotypes isolated from invasive pneumococcal disease cases in children under 5 years of age in El Salvador, after the introduction of pneumococcal conjugate vaccines. **Methodology.** Descriptive study of the National Reference Laboratory *Streptococcus pneumoniae* data base, isolated from children under 5 years of age with invasive pneumococcal disease, from 2011 to 2017. The 61 isolated serotypes were classified into vaccine 29 and non-vaccine 32 serotypes, depending on whether or not they

were contained in 7 or 13 valent conjugated pneumococcal vaccines. The data was exported to a Microsoft Excel 2013 spreadsheet, where it was analyzed using descriptive statistics. **Results.** From 2011 to 2017, 61 cases of invasive pneumococcal disease were reported in children under 5 years of age, 29 of them caused by vaccine serotypes and 32 by non-vaccine serotypes. The vaccine serotypes showed a downward trend, registering zero cases during 2016 and 2017. Non-vaccine serotypes showed an upward trend. The vaccine serotypes isolated most frequently were 9V, 14 and 19A, while the non-vaccine serotypes were: 8, 10A, 15A and 18A. **Conclusions.** There was a decrease in the number of cases of invasive pneumococcal disease due to vaccine serotypes from 2011 to 2017; in parallel, serotype replacement was identified.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades causadas por *Streptococcus pneumoniae* abarcan un grupo de cuadros clínicos que en poblaciones vulnerables pueden ser mortales, estimándose medio millón de muertes anuales en menores de cinco años<sup>1</sup>. Esto ha impulsado la caracterización de cepas de *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) en la vigilancia epidemiológica<sup>2</sup>.

Desde el año 2000, a través de la Unidad de Bacteriología del Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) del Ministerio de Salud (Minsal), El Salvador participa en la vigilancia epidemiológica regional de enfermedades invasivas por *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, llevada a cabo por la Organización Panamericana de la Salud (OPS)<sup>3</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que las muertes por *S. pneumoniae* se dan principalmente en países en vías de desarrollo<sup>4</sup>. En la actualidad, se han identificado 93 serotipos de *S. pneumoniae*, de los cuales diez son los responsables del 62% de las enfermedades neumocócicas invasivas (ENI) globalmente<sup>5,6</sup>.

Las ENI se definen como procesos infecciosos asociados al aislamiento de *S. pneumoniae* de un sitio corporal normalmente estéril, como: sangre (bacteriemia), líquido pleural (neumonía con o sin empiema), líquido cefalorraquídeo (meningitis), líquido articular (artritis séptica), médula ósea (osteomielitis), líquido peritoneal (peritonitis) o líquido pericárdico (pericarditis)<sup>7,8</sup>.

La inmunización con vacunas antineumocócicas conjugadas (PCV, por sus siglas en inglés) ha reducido globalmente los casos de enfermedad neumocócica invasiva por serotipos incluidos en las mismas. Sin embargo, se ha observado paralelamente el fenómeno de enfermedad de reemplazo, al reportarse casos causados por serotipos no vacunales<sup>9</sup>.

La primera vacuna antineumocócica conjugada (PCV7) se aprobó en el año 2000, ofreciendo protección contra 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F). Para 2015, PCV7 había sido reemplazada por PCV10 (PCV7 + los serotipos 1, 5, y 7F) o PCV13 (PCV10 + los serotipos 3, 6A, y 19A) en más de 130 países alrededor del mundo<sup>10</sup>. En 2009 PCV7 fue utilizada en El Salvador solo en grupos de riesgo. En 2010 se introdujo al esquema nacional de vacunación, siendo reemplazada en 2011 por PCV13.

El objetivo de este estudio es describir la distribución de serotipos aislados de casos de enfermedad neumocócica invasiva en menores de cinco años en El Salvador, posterior a la introducción de las vacunas antineumocócicas conjugadas PCV7 y PCV13.

## METODOLOGÍA

Estudio descriptivo de una base de datos de aislamientos de *S. pneumoniae*, en pacientes menores de 5 años que presentaron enfermedad neumocócica invasiva en El Salvador, en el periodo enero 2011 a diciembre 2017.

Se seleccionaron 61 aislamientos de *S. pneumoniae* provenientes de la base de datos del Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) del Ministerio de Salud de El Salvador (Minsal), identificados y tipificados utilizando procedimientos estandarizados: Procedimiento de diagnóstico y caracterización de *S. pneumoniae*<sup>11</sup> y procedimiento de serotipificación de *S. pneumoniae* por el Método Quellung<sup>12</sup>. Las muestras incluyeron sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural y líquido peritoneal. Los aislamientos corresponden a 29 serotipos vacunales (contenidos en PCV7 o PCV13) y 32 serotipos no vacunales (no contenidos en PCV7 o PCV13), procedentes de centros hospitalarios del Minsal. Las variables tomadas en cuenta fueron: 1) la edad de los pacientes y 2) el serotipo aislado.

Los datos fueron exportados de la base de datos del LNR a una hoja de cálculo de *Microsoft Excel* 2013, donde se organizó y analizó la información, utilizando estadística descriptiva. Los datos fueron corroborados cotejando el archivo físico de resultados para no tener datos repetidos en casos de coincidir serotipo y edad. Se creó una variable para contener la recodificación de los resultados de la tipificación en serotipos vacunales (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F) y serotipos no vacunales (no incluidos en vacuna PCV13). Las edades consignadas en la base de datos fueron recodificadas a dos grupos, menores de 5 años (menor o igual a 5 años) y mayores de 5 años (mayor de 5 años).

Tabla 1: Distribución de aislamientos de serotipos vacunales y no vacunales 2011 – 2017.

## Consideraciones éticas

Este estudio no implicó investigación en humanos. Se realizó un análisis secundario de la base de datos de aislamientos de *S. pneumoniae* del LNR del Minsal. El manejo de la base de datos fue hecho por los investigadores, cada registro fue identificado con el número de muestra asignado el LNR.

## RESULTADOS

Los aislamientos de *S. pneumoniae* por serotipo vacunal y no vacunal, identificados en menores de 5 años en El Salvador de enero 2011 a diciembre 2017, se muestran en la Tabla 1. Durante el 2011, los principales serotipos vacunales fueron 6B y 19A, con cuatro y tres aislamientos, respectivamente. En cuanto a los serotipos no vacunales en el mismo periodo de tiempo, únicamente se reportó un aislamiento del serotipo 8. En 2012, los serotipos vacunales que predominaron fueron 9V y 14, cada uno con tres aislamientos registrados. Los serotipos no vacunales reportados en ese mismo año fueron 10B, 12, 13, 18A y 23A, con un aislamiento registrado por cada uno. Durante el año 2013, se aislaron los serotipos vacunales 6A, 9V y 19F, con un caso reportado de cada uno de ellos. A la vez, se registró un aislamiento de los siguientes serotipos no vacunales: 8, 12C, 13 y 15A. Durante los siguientes dos años, 2014 y 2015, de los serotipos vacunales se reportó un caso por año del serotipo 4. Sin embargo, de los no vacunales, en 2014 se aisló un caso del serotipo 15A y un caso del serotipo 22 y en 2015, un caso por año de los siguientes serotipos: 8, 10B, 11, 12F, 15A, 15C y 18A. Durante los años 2016 y 2017 en El Salvador no se reportaron aislamientos de serotipos vacunales. Durante 2016, se reportó un aislamiento de cada uno de los siguientes serotipos no vacunales: 8, 11A, 12A, 15A, 15B, 18A y 22A; y dos aislamientos de 10A. En 2017, se reportaron dos aislamientos de cada uno de los siguientes serotipos no vacunales: 10A y 15A. No se han reportado casos de ENI por serotipo 5 en menores de 5 años desde 2008 y por serotipo 3, desde 2011.

En total, en el período comprendido de 2011 a 2017, se reportaron 29 casos (48,3%) de ENI por serotipos vacunales y 32 casos (52,5%) por serotipos no vacunales en menores de 5 años en El Salvador.

El gráfico 1 muestra la variación de serotipos de neumococo clasificados como vacunales y no vacunales en el periodo de 2011 a 2017. El número de aislamientos de serotipos vacunales se redujo significativamente durante los años 2011, 2012 y 2013, reportándose durante 2013 tres casos. En los años subsiguientes la tendencia continuó a la baja, registrándose durante 2014 y 2015 un caso por año y durante 2016 y 2017 ninguno.

Gráfico 1: Vigilancia de serotipos de neumococo vacunales y no vacunales en menores de 5 años de 2011 a 2017.

En cuanto a los serotipos no vacunales, en el año 2011 se reportó un aislamiento, cifra que aumentó a cinco en 2012. Durante 2013 y 2014 los aislamientos de serotipos no vacunales disminuyeron, con cuatro y dos casos por año, respectivamente. En el año 2015 la cifra aumentó a siete y en 2016 a nueve, la mayor cifra alcanzada durante el periodo en estudio. Finalmente, en el año 2017, se reportaron cuatro aislamientos.

## DISCUSIÓN

Este es el primer estudio que informa sobre la distribución de serotipos de *S. pneumoniae* aislados de menores de 5 años con enfermedad neumocócica invasiva en El Salvador, después de la introducción de PCV7 y PCV13 al esquema nacional de vacunación en 2010 y 2011, respectivamente.

Desde el año 2000 a la fecha, el uso de vacunas antineumocócicas conjugadas (PCV7, PCV10, PCV13) se ha acompañado de dos fenómenos a nivel mundial: descenso en el número de casos de ENI por serotipos incluidos en las vacunas<sup>13,14,15</sup> y la enfermedad de reemplazo, al reportarse casos de ENI causados por serotipos no incluidos en las mismas<sup>16,17,18</sup>.

En El Salvador, ambos fenómenos se han observado posterior a la introducción de PCV7 (2010) y PCV13 (2011) al esquema nacional de vacunación. El número de casos de ENI por serotipos vacunales ha presentado una disminución progresiva, reportándose 13 casos en 2011, 11 casos en 2012 (siendo el último año en que se reportó el serotipo 19A), tres casos en 2013 (siendo el último año en que se reportó el serotipo 6A), un caso por año del serotipo 4, tanto en 2014 como en 2015, y finalmente, cero casos durante 2016 y 2017. Durante el mismo periodo, se han incrementado los casos de ENI por serotipos no vacunales, representando estos más de la mitad de los casos desde la introducción de PCV7 y PCV13. Similares resultados se han obtenido en estudios desarrollados en América, Europa y Asia<sup>19,20,21</sup>. Ambos fenómenos podrían estar relacionados con la introducción de las vacunas antineumocócicas conjugadas al país, siendo necesarios otros diseños de estudios para confirmarlo.

La distribución de serotipos no vacunales, posterior a la introducción de vacunas antineumocócicas conjugadas, varía entre países. En el caso de El Salvador, posterior a la introducción de PCV 7 y PCV13, se reportaron con mayor frecuencia los serotipos 8, 10A, 15A y 18A. En España, entre 2006 y 2010, posterior a la introducción de PCV7 se aislaron con mayor frecuencia los serotipos 1, 3 y 7F<sup>13</sup>. En Dinamarca, entre 2012-2013, posterior a la introducción de PCV13 se aislaron con mayor frecuencia los serotipos 8, 10A/B, 12F, 15B/C, 20, 22F, 33F, 38, 23B y 24F<sup>14</sup>. Lo anterior puede explicarse por las diferencias en los calendarios de vacunación y campañas de actualización “catch up” entre estos países, así como por el tiempo requerido para observar una disminución en los casos de ENI por serotipos vacunales, una vez la vacuna ha sido instaurada<sup>10</sup>. La distribución de serotipos antes y después de la introducción de ambas vacunas antineumocócicas conjugadas al país no fue analizada, ya que la subtipificación de *S. pneumoniae* se inició en 2011, año en que se introdujo PCV13 al esquema nacional de vacunación.

## CONCLUSIÓN

De 2011 a 2017 se observó una disminución en el número de casos de ENI por serotipos incluidos en las vacunas antineumocócicas conjugadas PCV7 y PCV13. Paralelamente, se identificó el fenómeno de enfermedad de reemplazo, al reportarse casos de ENI causados por serotipos no incluidos en las mismas.

Ambos fenómenos podrían estar relacionados a la introducción de PCV7 y PCV13 al país, siendo necesarios otros estudios para confirmarlo.

## AGRADECIMIENTOS

Se agradece a Lic. Guadalupe de Guzmán y Lic. Esmeralda Villatoro por brindar la base de datos que se utilizó en el estudio. Se agradecen las observaciones realizadas al Dr. Ernesto Pleités y Dr. Julio Armero al manuscrito.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores expresan no contar con conflictos de intereses, los fondos de la investigación fueron del Ministerio de Salud de El Salvador.

TABLA 1  
Distribución de aislamientos de serotipos vacunales y no vacunales 2011-2017

Año	Serotipo Vacunal		Serotipo No Vacunal	
	Serotipo	Aislamientos	Serotipo	Aislamientos
2011	1	1	8	1
	6B	4		
	9V	2		
	14	2		
	19A	3		
	19F	1		
2012	7F	1	10B	1
	9V	3	12	1
	14	3	13	1
	18C	1	18A	2
	19A	2	23A	1
	23F	1		
2013	6A	1	8	1
	9V	1	12C	1
	19F	1	13	1
2014	4	1	15A	1
			22	1
2015	4	1	8	1
			10B	1
			11	1
			12F	1
			15A	1
			15C	1
			18A	1
2016	NR	NR	8	1
			10A	2
			11A	1
			12A	1
			15A	1
			15B	1
			18A	1
22A	1			
2017	NR	NR	10A	2
			15A	2
Total		29		32

Fuente: Elaboración propia según base de datos de aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* del Laboratorio Nacional de Referencia 2011-2017

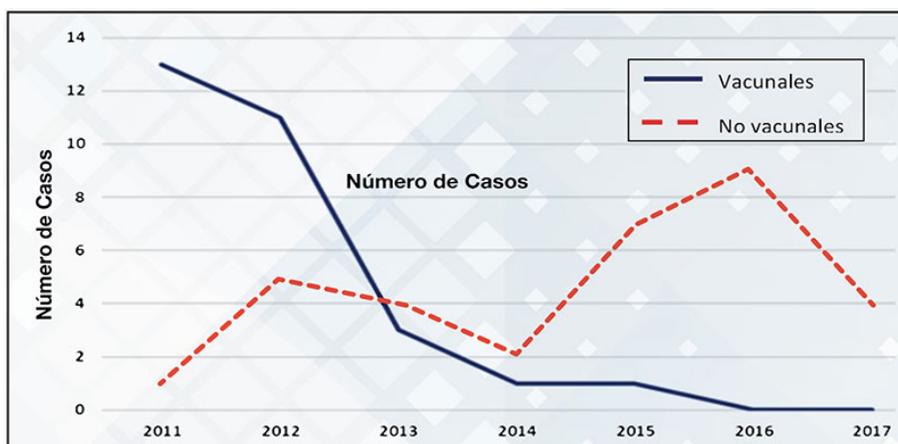


GRÁFICO 1

Vigilancia de serotipos de neumococo vacunales y no vacunales en menores de 5 años de 2011 a 2017

Fuente: Elaboración propia según base de datos de aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* del Laboratorio Nacional de Referencia 2011-2017

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Weekly epidemiological record/Pneumococcal vaccines WHO position paper 2012; 14 (87): 129–144. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2012/wer8714.pdf?ua=1>
2. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonías y Meningitis Bacterianas (SIREVAII). [Internet]. Washington D.C. Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud [27 de marzo de 2017; 22 de marzo de 2018]. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5536&Itemid=3966](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5536&Itemid=3966)
3. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Informe Regional de SIREVA II: 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, 2000-2005. Washington, D.C.: OPS, 2007. Disponible en: <http://www1.paho.org/spanish/AD/THS/EV/LABSSireva.pdf?ua=1>
4. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Global Pneumococcal Disease and Vaccine [Internet]. Atlanta, Georgia. Centers for Disease Control and Prevention [6 de septiembre de 2017; 22 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/global.html>
5. Leung MH, Bryson K, Freystatter K, et al. Sequotyping: Serotyping *Streptococcus pneumoniae* by a Single PCR Sequencing Strategy. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012; 50(7):p.2419-2427. DOI: 10.1128/JCM.06384-11.
6. Yildirim I. Pneumococcal Disease in the Era of Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Infect Dis Clin North Am* 2015; 29(4): 679–697. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4662776/pdf/nihms730898.pdf>
7. Centers of Disease Control and Prevention/Pneumococcal Disease [Internet]. Atlanta: U.S. Department of Health & Human Services; [Actualización: 6 de septiembre 2017; Consulta: 14 de marzo de 2018]. Aproximadamente 3 pantallas. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/about/symptoms-complications.html>
8. Henriques B. The Pneumococcus: Epidemiology, Microbiology, and Pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect* 2013; 3(7): 1-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3685878/pdf/cshperspectmed-BACa010215.pdf>
9. World Health Organization (WHO). Review of serotype replacement in the setting of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-7) use and implications for the PCV10/PCV13 era. Geneva, Switzerland: World

Health Organization; 2012. Disponible en: [http://www.who.int/immunization/sage/SAGERReplacementReport2011FINAL\\_nov11.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/SAGERReplacementReport2011FINAL_nov11.pdf)

10. Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH (2017) Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and metaanalysis. PLoS ONE 12(5): e0177113. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5423631/pdf/pone.0177113.pdf>
11. Laboratorio Nacional de Referencia. Procedimiento de diagnóstico y caracterización de *Streptococcus pneumoniae*. Instituto Nacional de Salud/Ministerio de Salud de El Salvador. Código: LNR-LVSBAC-XX. Edición No. 1. Páginas: 1-12.
12. Laboratorio Nacional de Referencia. Serotipificación de *Streptococcus pneumoniae* por Método Quellung. Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud de El Salvador. Código: IT-BAC-XX. Páginas: 1-7.
13. Payeras A. Neumonía neumocócica en la era de la vacuna conjugada heptavalente. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011; 29(4): 250–256. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-neumonia-neumococica-era-vacuna-conjugada-S0213005X10004799>
14. Harboe Z, Dalby T, Weinberger D, et al. Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination in Invasive Pneumococcal Disease Incidence and Mortality. Clinical Infectious Diseases 2014; 59(8): p 1066–73. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/59/8/1066/444898>
15. Lepoutre A. Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001–2012. Vaccine 2015; 33(2): Pages: 359-366.
16. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, et al. Emergence of Invasive Pneumococcal Disease Caused by Nonvaccine Serotypes in the Era of 7-Valent Conjugate Vaccine. Clinical Infectious Diseases 2008; 46 (2): p.174–182. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/46/2/174/454026>
17. Tin Tin Htar M. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. BMC Infect Dis 2015; 15: 419. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4606906/pdf/12879\\_2015\\_Article\\_1147.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4606906/pdf/12879_2015_Article_1147.pdf)
18. Weinberger D. Serotype replacement in disease following pneumococcal vaccination: A discussion of the evidence. Lancet 2011; 378(9807): 1962–1973. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3256741/pdf/nihms339502.pdf>
19. De Wals P, Lefevre B, Deceuninck G. and Londtin J. Incidence of invasive pneumococcal disease before and during an era of use of three different pneumococcal conjugate vaccines in Quebec. Vaccine 2018; 36: pp 421–426. Disponible en: [https://ac.els-cdn.com/S0264410X17316183/1-s2.0S0264410X17316183-main.pdf?\\_tid=646481e2-75fc-4562-a51f57568a762bc1&acdnat=1525443516\\_04d109720bb81e3ac529ffd8f3ff2230](https://ac.els-cdn.com/S0264410X17316183/1-s2.0S0264410X17316183-main.pdf?_tid=646481e2-75fc-4562-a51f57568a762bc1&acdnat=1525443516_04d109720bb81e3ac529ffd8f3ff2230)
20. Ladhani S. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000–17: a prospective national observational cohort study. Lancet Infect Dis 2018; 18(4): pp 441–451. Disponible en: [http://login.research4life.org/tacsgr1www\\_theLancet\\_com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(18\)30052-5.pdf](http://login.research4life.org/tacsgr1www_theLancet_com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(18)30052-5.pdf)
21. Chen K. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* and potential impact of pneumococcal conjugate vaccines in China: A systematic review and meta-analysis. Hum Vaccin Immunother [Internet]. 2018 [citado 15 de abril de 2018]; 16:1-11 [Epub ahead of print]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29451838>