

## Artículo de reflexión

# Serotipos vacunales y no vacunales de *Streptococcus pneumoniae* en niños de Latinoamérica: revisión del último reporte SIREVA II

*Vaccine and non-vaccine serotypes of Streptococcus pneumoniae in children from Latin America: a review of the last SIREVA II report*

Nallely Sosa Delgado<sup>1</sup>, Dianny Martínez<sup>2</sup>✉, Judith Lugo<sup>3</sup>

## Fecha correspondencia:

Recibido: mayo 4 de 2020.

Revisado: agosto 19 de 2020.

Aceptado: octubre 20 de 2020.

## Forma de citar:

Sosa Delgado N, Martínez D, Lugo J. Serotipos vacunales y no vacunales de *Streptococcus pneumoniae* en niños de Latinoamérica: revisión del último reporte SIREVA II. Rev CES Med. 2020; 34(3): 179-187.

## Open access

[© Derecho de autor](#)

[Licencia creative commons](#)

[Ética de publicaciones](#)

[Revisión por pares](#)

[Gestión por Open Journal System](#)

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.34.3.1)

[cesmedicina.34.3.1](#)

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

Comparte



## Resumen

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* se encuentran dentro de las principales causas de muerte por enfermedades inmunoprevenibles en los niños menores de cinco años. Actualmente, existen vacunas conjugadas contra diversos serotipos de *S. pneumoniae*, por lo que su introducción ha sido una buena estrategia para la inmunización de la población en riesgo, además de contribuir indirectamente con la disminución de la resistencia antimicrobiana. Se realizó una revisión del último reporte disponible de los serotipos de *S. pneumoniae* circulantes en niños menores de cinco años residentes en Latinoamérica. Los serotipos vacunales 19A, 3, 14, 1 y no vacunal 12F, fueron los más frecuentes. En Latinoamérica la implementación de la vacuna PCV13 sigue siendo una excelente opción; sin embargo, con la introducción de las vacunas conjugadas se ha visto el fenómeno de enfermedad de reemplazo evidenciado con la circulación de diversidad de serotipos no vacunales. Es necesario realizar regularmente estudios epidemiológicos en los países latinoamericanos a fin de monitorear las estrategias de vacunación y el efecto de las vacunas conjugadas en la región.

**Palabras clave:** *Streptococcus pneumoniae*; Serotipificación; Vacunas conjugadas.

## Abstract

*Streptococcus pneumoniae* infections are among the leading causes of death from vaccine-preventable diseases in children under the age of 5. There are currently conjugated vaccines against several *S. pneumoniae* serotypes, thus the introduction of this type of vaccine has been a good strategy for immunizing the population at risk, in addition to indirectly contributing to the decrease in antimicrobial resistance. A review of the last available report of circulating *S. pneumoniae* serotypes in children under five years of age residing in Latin America was performed. Vaccine serotypes 19A, 3, 14, 1 and non-vaccine serotype 12F were the most frequent. In Latin America,

**Sobre los autores:**

1. Químico Farmacobiólogo.  
Centro Estatal de la  
Transfusión Sanguínea de  
Yucatán, México.

2. Magister Scientiarum  
mención Microbiología.  
Laboratorio de bacteriología,  
Servicio Autónomo Hospital  
Universitario "Antonio  
Patricio de Alcalá", Cumaná,  
Venezuela.

3. Magister Scientiarum  
en Microbiología. Directora  
Academia "Novedades  
Microbiológicas". Bogotá,  
Colombia.

Existen diferentes tipos de vacunas contra las enfermedades causadas por los neumococos, entre ellas se encuentra la vacuna de polisacáridos que incluye 23 serotipos de *S. pneumoniae*, la cual se recomienda para niños mayores de dos años y adultos mayores de 65 años.

the implementation of the PCV13 vaccine continues to be an excellent option; however, with the introduction of conjugate vaccines, the phenomenon of replacement disease has been evidenced by the circulation of diverse non-vaccine serotypes. Epidemiological studies in Latin American countries are necessary to monitor vaccination strategies and the effect of conjugate vaccines in the region.

**Keywords:** *Streptococcus pneumoniae*; Serotyping; Vaccines conjugate.

**Introducción**

*Streptococcus pneumoniae* es una bacteria gram positiva, capsulada, con al menos 93 serotipos, de los cuales aproximadamente diez son los responsables del 62 % de las enfermedades neumocócicas invasivas globalmente (1-3). Antes de la introducción de las vacunas neumocócicas conjugadas era una causa común de enfermedad invasiva en niños, que incluye sepsis y meningitis, y el patógeno más aislado en la neumonía bacteriémica adquirida en la comunidad (1). También causa otras infecciones importantes de gravedad variable como osteoartritis, peritonitis y síndrome urémico hemolítico atípico. Más frecuentemente y en menor gravedad, es responsable de otitis media aguda, neumonía no bacteriémica adquirida en la comunidad, sinusitis, celulitis y bacteriemias aisladas. Inicialmente, suele colonizar la nasofaringe y puede persistir durante meses sin causar enfermedad, formando estructuras especializadas llamadas biopelículas (1,2).

Existen diferentes tipos de vacunas contra las enfermedades causadas por los neumococos, entre ellas se encuentra la vacuna de polisacáridos que incluye 23 serotipos de *S. pneumoniae*, la cual se recomienda para niños mayores de dos años y adultos mayores de 65 años. Las vacunas conjugadas, por su parte, están basadas en la unión de los antígenos polisacáridos con proteínas que son inmunogénicas e inducen una respuesta T dependiente con estimulación de los linfocitos B de memoria. Son las recomendadas para niños menores de dos años, además tienen la ventaja adicional de eliminar el estado de portador nasofaríngeo (3,4).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que las muertes por *S. pneumoniae* ocurren principalmente en países en vías de desarrollo, lo que ha impulsado a la vigilancia epidemiológica, enfatizando la caracterización de cepas de este microorganismo (5).

Esta revisión tiene como objetivo actualizar la información sobre los serotipos de *S. pneumoniae* causantes de enfermedad invasiva, en niños menores de cinco años residentes en Latinoamérica. Para este fin se hizo una revisión descriptiva de la información disponible en el último informe de la red SIREVA II (Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonía y Meningitis), correspondiente a los de enero a diciembre de 2016, y que fue publicado por la Organización Panamericana de la Salud en diciembre de 2019.

**Epidemiología**

La neumonía neumocócica es responsable del 10 a 25 % de todas las neumonías, ocasionando alrededor de un millón de muertes anuales en todo el mundo (5,6). En cuanto a Latinoamérica y el Caribe se han reportado 1 600 000 casos de enfermedad invasiva por neumococo en niños menores de cinco años, con un estimado anual de 12 a 28 mil muertes (6).

Por todo ello, la neumonía neumocócica es considerada como una de las enfermedades más prevalentes y serias, tanto en los países desarrollados como en vías de desarrollo y afecta en primera instancia a los individuos con factores de riesgo como edad extrema o enfermedades cardiovasculares, pulmonares y hepáticas crónicas (7).

La vía de transmisión del neumococo es aérea, a través de gotas de saliva de portadores o de enfermos. Es un organismo sensible al calor, al frío y a la desecación, por lo tanto, la transmisión requiere de un contacto estrecho de persona a persona. Todas las edades, razas y sexos son susceptibles a esta enfermedad (8).

## Serotipos

En 1957 se identificaron los primeros 80 serotipos de *S. pneumoniae*. En 1985 se descubrió el 16A y en 1995 los serotipos 10B, 10C, 12B, 25A y 33D. Actualmente, hay 93 serotipos reconocidos. La identificación se realiza utilizando la prueba de Quellung o hinchazón capsular, la cual es una reacción entre el antisuero específico y el antígeno del polisacárido capsular (8).

## Vacunas antineumocócicas conjugadas

La primera vacuna antineumocócica conjugada (PCV, por sus siglas en inglés) fue PCV7 la cual se aprobó en el año 2000, ofreciendo protección contra siete 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 (9).

La inmunización con vacunas antineumocócicas conjugadas ha reducido significativamente los casos de enfermedades neumocócicas invasivas a nivel mundial por los serotipos incluidos en las mismas. La vacuna PCV13 contiene a los serotipos hallados con mayor frecuencia en Latinoamérica: 19F, 3, 14 y 1. Esta vacuna conjugada produce repuesta contra los serotipos vacunales; sin embargo, paralelamente se ha observado el fenómeno de enfermedad de reemplazo, al reportarse casos ocasionados por serotipos no vacunales (4,9,10). El fenómeno de enfermedad de reemplazo consiste en cambios capsulares de los neumococos que se encuentran colonizando la nasofaringe, de tal manera que pasan a predominar serotipos no vacunales (10).

Actualmente, en Latinoamérica la vacuna PCV13 es la implementada por los programas públicos de vacunación de todos los países a excepción de Brasil, Chile y Ecuador en donde está implementada la PCV10 (3,4,14). En Cuba no se ha iniciado la vacunación anti-neumococo, pero está actualmente en fase de evaluación clínica un candidato vacunal heptavalente que contiene los serotipos 1, 5, 6B, 14, 18C y 23F (PCV-TT) (12) (cuadro 1).

En Latinoamérica la vacuna PCV13 es la implementada por los programas públicos de vacunación de todos los países a excepción de Brasil, Chile y Ecuador en donde está implementada la PCV10.

**Cuadro 1.** Vacunas conjugadas anti *Streptococcus pneumoniae* implementadas por los programas públicos de vacunación en países de Latinoamérica

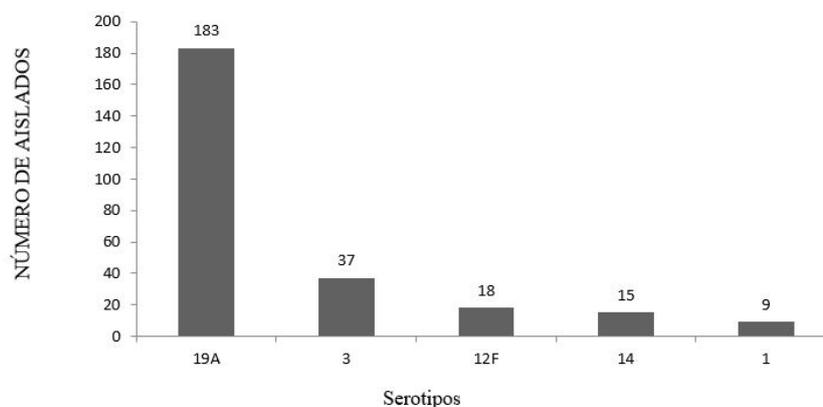
<b>País</b>	<b>Vacuna (año de implementación)</b>
Argentina	PVC13 (2012)
Bolivia	PVC13 (2014)
Brasil	PVC10 (2010)
Chile	PVC10 (2011)
Colombia	PVC13 (2010)
Costa Rica	PVC13 (2009)
Cuba	No ha iniciado vacunación
Ecuador	PVC10 (2011)
El Salvador	PVC13 (2010)
Guatemala	PVC13 (2012)
Honduras	PVC13 (2011)
México	PVC13 (2011)
Nicaragua	PVC13 (2011)
Panamá	PVC13 (2010)
Paraguay	PVC13 (2017)
Perú	PVC13 (2015)
República Dominicana	PVC13 (2013)
Uruguay	PVC13 (2010)
Venezuela	PVC13 (2014)

Fuente: referencias 3, 4, 11-16

Existen diversidad de serotipos circulando en Latinoamérica. El país con mayor heterogeneidad fue Argentina. Sin embargo, el serotipo 19A fue el predominante en toda la región, aislándose con mayor frecuencia en Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Guatemala y Perú).

### Serotipos más frecuentes circulantes en Latinoamérica

Para el año 2016, según los últimos datos disponibles en SIREVA II (17), existen diversidad de serotipos circulando en Latinoamérica. El país con mayor heterogeneidad fue Argentina. Sin embargo, el serotipo 19A fue el predominante en toda la región, aislándose con mayor frecuencia en Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Guatemala y Perú (figura 1 y cuadro 2).



**Figura 1.** Serotipos de *Streptococcus pneumoniae* más frecuentes aislados en niños de Latinoamérica, año 2016.

Fuente: referencia 17

**Cuadro 2.** Serotipos vacunales y no vacunales de *Streptococcus pneumoniae* aislados en niños de Latinoamérica, año 2016

País	Serotipos vacunales (SV) circulantes	Total SV	Serotipos no vacunales (SNV) circulantes	Total SNV	Serotipo más frecuente
Argentina	1, 3, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	12	6C, 6D, 7C, 8, 9N, 10A, 10F, 11A, 11B, 12A, 12F, 13, 15A, 15B, 15C, 15F, 16F, 18A, 18F, 19B, 20, 21, 22F, 23A, 23B, 24A, 24F, 27, 29, 33A, 34, 35F, 38, 40	34	12F
Bolivia	5, 6B, 14, 19A	4	8, 11, 18A, 18B, 18F, 20, 23A	7	19A
Brasil	1, 3, 6A, 6B, 7F, 9V, 18C, 19A, 19F, 23F	10	6C, 7C, 8, 9N, 10A, 11A, 11B, 12F, 13, 15A, 15B, 15C, 16F, 19B, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 25A, 8A, 35B, 36	23	19A
Chile	1, 3, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	11	6C, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 15C, 16F, 19B, 20, 21, 22F, 23A, 23B, 24A, 24B, 24F, 28A, 33F, 34, 35B, 38, 45	25	19A
Colombia	1, 3, 6A, 9V, 14, 19A, 19F	7	6C, 7C, 8, 9N, 10A, 13, 15B, 16F, 23A, 23B, 24B, 24F, 25A, 34, 35B	15	19A
Costa Rica	3, 4, 19A	3	10A, 11A, 15A, 33B, 35B	5	3, 10A
Cuba	3, 4, 6A, 6B, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	10	11A, 23B	2	14, 19A
Ecuador	6A, 6B, 14, 19A	4	16, 24F	2	19A
El Salvador	-	0	8, 10A, 11A, 12A, 15A, 15B, 18A, 22A	8	10A
Guatemala	14, 19A	2	-	0	19A
Honduras	6B	1	10	1	6B
México	3, 19A	2	10A, 15C, 33	3	3, 10A, 15C, 19A, 33
Nicaragua	-	0	-	0	19*
Panamá	14	1	6C, 10F, 11A, 15A, 16F, 23A, 24F, 34	8	11A y 16F
Paraguay	3, 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F, 6A/6B	9	6C, 8, 11A, 12F, 13, 15A, 15B, 18F, 22F, 23B, 24F	11	3
Perú	19A	1	6C, 15A, 24F	3	19A
República Dominicana	1, 3, 5, 6A, 6B, 14, 18C, 19A, 23F, 6A/6B	10	8, 9N, 13, 21, 24F, 35F	6	1
Uruguay	3, 14, 19A, 19F, 23F	5	7C, 8, 12F, 13, 15A, 15B, 22F, 23A, 23B, 33F	10	3
Venezuela	6B, 19A, 19F, 23F	4	-	0	19A y 19F

\*: Tipificación parcial  
Fuente: referencia 17

El serotipo 19A está asociado con enfermedad neumocócica invasiva y multirresistencia, y es aislado con frecuencia en líquido pleural. En países que incluyeron la vacunación con PCV y que no proporcionaba cobertura contra este serotipo, se observó un incremento progresivo de aislamientos del serotipo 19A.

## Serotipo 19A

Es un serotipo asociado con enfermedad neumocócica invasiva y multirresistencia, aislado con frecuencia en líquido pleural (18). En países que incluyeron la vacunación con PCV y que no proporcionaba cobertura contra este serotipo, se observó un incremento progresivo de aislamientos del serotipo 19A (3). El serotipo 19A pasó a ser un serotipo vacunal con su incorporación en la vacuna PCV13. En el período 2010- 2015 el SIREVA II reportó que el 11,8 % (742 aislados) pertenecían al serotipo 19A. Haciendo contraste con el año 2016, el reporte de SIREVA II fue de 183 aislados de este serotipo, siendo el más prevalente en Latinoamérica para ese año, a pesar de que para el año 2015, ya 16 países de la región habían introducido la vacuna PVC13. Este dato lleva a inferir que la implementación de dicha vacuna ha sido baja o tiene algunas fallas (17, 19).

## Serotipo 3

El segundo serotipo más frecuente para 2016 en Latinoamérica fue el serotipo 3 con 37 casos. Al igual que el serotipo 19A se considera un serotipo vacunal causante de enfermedad neumocócica invasiva; sin embargo, existen casos documentados de neumonía necrosante pese a la vacunación con PVC13 (20, 21). Se ha inferido que el mecanismo de la neumonía necrosante por serotipo 3, es la acumulación rápida de los antígenos polisacáridos capsulares con reducción de la respuesta inmune humoral (22).

## Serotipo 12F

Actualmente es un serotipo no vacunal que se ha reportado en diversos países como consecuencia del fenómeno de reemplazo. Tiene alto potencial para causar enfermedad invasiva y en diversos estudios se ha encontrado ocasionando brotes (23, 24). Fue el tercer serotipo más frecuente en Latinoamérica con 18 casos en 2016.

## Serotipos 1 y 14

Ambos son serotipos vacunales presentes en PCV10 y PCV13. Para la región se reportaron quince casos del serotipo 14 y nueve casos del serotipo 1. Se ha descrito diseminación de clones internacionales del serotipo 14 resistentes a betalactámicos (25).

De manera interesante hay que destacar que en 2016 Argentina, Brasil y Chile presentaban más de veinte tipos de serotipos no vacunales en circulación; además, en Argentina es preocupante que el serotipo más frecuente sea un no vacunal (12F). Por su parte, en El Salvador todos los aislamientos correspondieron a serotipos no vacunales. Es muy probable que la elevada circulación de serotipos no vacunales en algunos países se deba al fenómeno de reemplazo mencionado anteriormente. En este sentido, no se puede descartar la presencia de enfermedad invasiva por neumococo en niños vacunados, aunque tengan el esquema completo, porque un serotipo no vacunal pudiera ser el responsable de la infección.

Es pertinente aclarar que un serotipo de reemplazo no necesariamente es invasivo o resistente a los antimicrobianos, muchos tienen un potencial invasivo menor. Las características de las cepas y serotipos circulantes varían en función de las áreas geográficas y de otras circunstancias epidemiológicas.

No puede descartarse la presencia de enfermedad invasiva por neumococo en niños vacunados, aunque tengan el esquema completo, porque un serotipo no vacunal pudiera ser el responsable de la infección.

## Conclusiones

La infección por *S. pneumoniae* se mantiene como la causa principal de la neumonía adquirida en la comunidad y de otras infecciones como meningitis, teniendo una alta incidencia en la mortalidad en Latinoamérica. La introducción de las vacunas conjugadas ha sido una buena estrategia para la inmunización en la población en riesgo y la eliminación de la portación nasofaríngea, además de contribuir indirectamente con la disminución de la resistencia antimicrobiana.

En Latinoamérica, la incorporación e implementación de la vacuna PCV13 sigue siendo una excelente opción debido a que proporciona cobertura frente a los serotipos más frecuentes 19A, 3, 14 y 1. Sin embargo, hay que resaltar que pese a la introducción de la vacuna conjugada PCV13, el serotipo 19A es el más frecuente en la región, por lo que se requiere evaluar si hay acceso adecuado a la vacuna. Por su parte, se ha evidenciado el fenómeno de enfermedad de reemplazo, comprobado en Latinoamérica con la circulación de diversidad de serotipos no vacunales, principalmente el 12F.

Es necesario realizar frecuentemente estudios epidemiológicos en los países latinoamericanos, a fin de monitorear las estrategias de vacunación y el efecto de las vacunas conjugadas en la región. Se requieren, además, investigaciones destinadas al diseño de nuevas vacunas dirigidas a otros antígenos del neumococo, por ejemplo, ciertas proteínas conservadas de superficie como la adhesina A, proteína A y proteína C, a fin de evitar el fenómeno de reemplazo capsular o vacunas que incorporen más serotipos como la 20vPnC (26) actualmente en fase 3, que incorpora los 13 serotipos de la PVC13 más los serotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F y 33F, ampliando así la cobertura hacia algunos serotipos que se están reportando en Latinoamérica como se describe en esta revisión, sobre todo el 12F de alto potencial invasivo.

Es necesario realizar frecuentemente estudios epidemiológicos en los países latinoamericanos, a fin de monitorear las estrategias de vacunación y el efecto de las vacunas conjugadas en la región.

Los autores de este manuscrito declaran no tener conflictos de interés

## Bibliografía

1. Harboe Z, Thomsen R, Riis A, Valentiner-Branth P, Christensen J, Lambertsen L, et al. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study. *PLoS Med.* 2009; 6(5): e1000081.
2. Van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet.* 2009; 374(9700): 1543-1556.
3. Echániz G, San Román L, Sánchez M, Carnalla M, Soto A. Prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* serotipo 19A antes y después de la introducción de la vacuna conjugada heptavalente en México. *Salud Pública Mex.* 2014; 56 (3): 266:271.
4. Potín M. Vacunas anti-neumocócicas en población pediátrica: actualización. *Rev Chil Infectol.* 2014; 31 (4): 452-456.
5. Pneumococcal vaccines WHO position paper--2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012; 87(14):129-144.
6. Camacho-Badilla K, Falleiros-Arlant LH, Castillo JB, Ávila-Agüero ML. Pneumococcal disease: new challenges and new proposals for Latin America. *Rev Chilena Infectol.* 2015; 32(2): 211-215.

7. Ramos, V, Duarte C, Díaz A, Moreno, J. Elementos genéticos móviles asociados con resistencia a eritromicina en aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* en Colombia Biomédica. 2014; 34(1): 209-218.
8. Grupo Microbiología Instituto Nacional de Salud, SIREVA II, Organización Panamericana de la Salud. Procedimientos para el diagnóstico de neumonías y meningitis bacterianas y la caracterización de cepas de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, Bogotá; 2012.
9. 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.
10. Moraga F. Enfermedad neumocócica en la era vacunal y emergencia de serotipos ¿Tendencias temporales y reemplazo de serotipos? Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009; 27 (1):1-4.
11. García G, López M, Pérez G, Hernández S, Cardinal P, Félix V, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccination in Uruguay, a middle-income country. PLoS one. 2014; 9(11): e112337.
12. Chávez-Amaro D, Casanova-González M, Capote-Padrón J. La vacunación antineumocócica en Cuba. Retos y desafíos. Medisur [Revista en Internet]. 2019 [citado 2019 Abril 22]; 17(1). Hallado en URL: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4109>
13. Ministerio de Salud y Deportes del Estado Plurinacional de Bolivia. Lineamientos técnicos y operativos para la implementación de la vacuna antineumocócica. Bolivia; 2014.
14. Gady F, Ramadán M, Yar J. Evaluación de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* reportados en América Latina y el caribe y su relación con la cobertura de los programas de inmunización. Rev Ecuat Pediatr. 2017; 18(1): 11-16.
15. Gentile A, Bakira J, Bialorus L, Caruso L, Mirrab D, Santander C, et al. 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. 2015; 113(6):502-509.
16. de Oliveira L, Camacho L, Coutinho E, Martinez M, Carvalho A, Ruiz C, et al. Impact and effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization and mortality in children aged less than 5 years in Latin American countries: a systematic review. PLoS one. 2016; 11 (12): e0166736.
17. Organización Panamericana de la Salud. Informe regional de SIREVA II, 2016. [Documento en internet] 2019. [Citada 2020 Ene 25]. Hallado en: URL <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51781>
18. Calzada Y, Jordan I, Vila D, Cambra F, Muñoz C. Pleuroneumonía y shock séptico por *Streptococcus pneumoniae* serotipo 19A multirresistente tratado mediante linezolid. An Pediatr (Barc). 2014; 81(6):e22-23.

19. Agudelo C, de Antonio R, Castañeda E. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in Latin America and the Caribbean 2010-2015: A systematic review and a time series analysis. *Vaccine*. 2018; 6(36): 4861-4874.
20. Alkan G, Emiroğlu M, Dağı HT, Gürbüz V, Ceyhan M. Necrotizing pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 despite PCV13. *Arch Argent Pediatr* 2019; 117(2): e155-e157.
21. Bender J, Ampofo K, Korgenski K, Daly J, Pavia AT, Mason EO, et al. Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: does serotype matter?- *Clin Infect Dis*. 2008; 46(9):1346-1352. Errata en: *Clin Infect Dis*. 2008; 47(3):437.
22. Rokney A, Ben-Shimol S, Korenman Z, Porat N, Gorodnitzky Z, Givon-Lavi N, et al. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* Serotype 12F after sequential introduction of 7- and 13-valent vaccines, Israel. *Emerg Infect Dis*. 2018; 24 (3): 453-461.
23. Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(5): e0177113.
24. Nakanishi N, Yonezawa T, Tanaka S, Shirouzu Y, Naito Y, Ozaki A, Hama N, Ijichi A, Iwamoto T, Nomoto R. Assessment of the local clonal spread of *Streptococcus pneumoniae* serotype 12F caused invasive pneumococcal diseases among children and adults. *J Infect Public Health*. 2019; 12(6):867-872.
25. He M, Yao K, Shi W, Gao W, Yuan L, Yu S, et al. Dynamics of serotype 14 *Streptococcus pneumoniae* population causing acute respiratory infections among children in China (1997–2012). *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 266.
26. Pfizer Inc. New York (NY). 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Safety and Immunogenicity Study of a 3-Dose Series in Healthy Infants; 2020 Mayo. N°: EUCTR2019-003306-27-EE.