

BOLETÍN VIGILANCIA DE LABORATORIO

Vigilancia de Laboratorio de *Streptococcus pneumoniae* procedente de enfermedad invasora. Chile, 2012 – 2021

VOL.12, N°9, 2022



Vigilancia de Laboratorio de *Streptococcus pneumoniae* procedente de enfermedad invasora. Chile, 2012 – 2021

1. ANTECEDENTES

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*) es una cocócea grampositiva encapsulada que mide entre 0.5 a 1.2 μm de diámetro y se replica en forma de cadenas en medio líquido pero se presenta como diplococo lanceolado en muestras clínicas (1,2). Pertenece a la Familia *Streptococcaceae* del género *Streptococcus*, los que se clasifican de acuerdo a sus propiedades hemolíticas en alfa (hemólisis incompleta), beta (hemólisis completa) y gamma (sin hemólisis) hemolíticos (2,3). *S. pneumoniae* pertenece al grupo *viridans* (con más de 30 especies descritas), subgrupo *mitis* (2). *S. pneumoniae* es alfa hemolítico, produce neumolisina que descompone la hemoglobina en un pigmento verde que rodea las colonias durante su crecimiento (1). La identificación de laboratorio de este agente se realiza mediante tres reacciones: i) α -hemólisis en agar sangre, ii) sensibilidad a la optoquina y iii) solubilidad en sales biliares (1). Además, esta bacteria es anaerobia facultativa, capnófila al requerir CO_2 para su desarrollo, puede crecer a una temperatura de $35 \pm 2^\circ\text{C}$, es catalasa-negativa y genera peróxido de hidrógeno (H_2O_2) mejorando su crecimiento con una fuente de catalasa como los eritrocitos (1,4). Este microorganismo fue identificado en Francia en el año 1881 por Pasteur y luego en Estados Unidos por Sternberg, siendo pronto relacionado como el principal agente causal de neumonía lobar y pasando a ser conocido como neumococo (1).

Estructuralmente, *S. pneumoniae* está compuesto por una membrana celular lipídica rodeada por una pared celular de peptidoglicanos y esta pared a su vez está cubierta por una cápsula polisacárida que la protege de la fagocitosis y constituye un importante factor de virulencia (1,5,6). El reservorio de esta bacteria es el ser humano (7). Se han descrito 100 serotipos de *S. pneumoniae* en base a la diferente composición antigénica de su cápsula de polisacárido, sin embargo, sólo algunos de ellos se asocian a enfermedad invasora (5,8).

La enfermedad por *S. pneumoniae* es una importante causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial (8). Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), anualmente se producen 500.000 muertes en niños menores de 5 años a causa de enfermedad neumocócica, así también, este agente se ubica entre las dos primeras causas de meningitis bacteriana en niños y jóvenes (9). En Estados Unidos, se estiman 1 millón de casos anuales de neumonía neumocócica con un 5 a 7% de letalidad, siendo aún mayor frente a enfermedad invasora como sepsis o meningitis (10).

S. pneumoniae es un patógeno oportunista que coloniza la mucosa del tracto respiratorio superior, principalmente la nasofaringe, en personas sanas (2,11). La portación asintomática es más frecuente en niños pequeños que en adultos, quienes constituyen el principal reservorio de este agente (12). Se estima

que la portación en población sana corresponde a un 5 a 10% en adultos y entre 20 a 40% en niños, sin embargo, puede ser mayor en condiciones de hacinamiento como niños que asisten a guarderías, donde se ha descrito hasta un 60% de portación (13). La portación de *S. pneumoniae* no necesariamente lleva a presentar un cuadro clínico, sin embargo, constituye un importante precursor de enfermedad neumocócica y se ha evidenciado que los serotipos que con frecuencia producen infección son los mismos identificados en la mayoría de los portadores sanos (7). Asimismo, la transición de portación a enfermedad se encuentra condicionada por múltiples factores de riesgo como la edad, condiciones inflamatorias, área geográfica, situación socioeconómica, genética y sistema inmunitario (10).

La transmisión de *S. pneumoniae* se produce principalmente por contacto directo persona a persona a través de gotitas respiratorias y en menor medida por autoinoculación en portadores sanos de la bacteria o por contacto con superficies contaminadas (7,13).

S. pneumoniae causa gran variedad de cuadros clínicos por su capacidad de producir enfermedad local por extensión directa a estructuras anatómicas cercanas desde la nasofaringe o por invasión vascular y diseminación hematogena (14).

Este agente puede manifestarse clínicamente desde una infección respiratoria leve hasta una enfermedad severa como neumonía o enfermedad invasora (definido como presencia de bacterias en sitios estériles: bacteriemia, meningitis, empiema, endocarditis, artritis) (1,8). *S. pneumoniae* es la causa más frecuente de neumonía adquirida en la comunidad (NAC), meningitis bacteriana (en menores de 5 años y adultos mayores), bacteriemia, otitis media, así como una importante causa de sinusitis, artritis séptica, osteomielitis, peritonitis y endocarditis (1,14).

Los grupos con mayor riesgo de presentar infecciones por *S. pneumoniae*, son los niños menores de 2 años, adultos mayores de 65 años y los pacientes inmunocomprometidos, siendo estos mismos grupos los más vulnerables para desarrollar enfermedad neumocócica invasora (ENI) (8,10). En niños la manifestación clínica más frecuente de ENI es la bacteriemia, mientras que en adultos es la neumonía neumocócica con bacteriemia (9). Las infecciones neumocócicas son más comunes en el invierno y comienzos de primavera, cuando las enfermedades respiratorias son más prevalentes (15).

El tratamiento principal de la infección por *S. pneumoniae* es la administración de antibióticos, donde la resistencia a la penicilina y otros antimicrobianos se considera un importante problema a nivel mundial (16). Sin embargo, la incidencia de ENI causada por cepas resistentes ha disminuido sustancialmente luego de la introducción de vacunas conjugadas a los programas de inmunización infantil (16). En enero del año 2008, una revisión del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) publicó una modificación del punto de corte para la definición de resistencia a la penicilina, de tal forma que una mayor proporción de *S. pneumoniae* se consideran susceptibles a penicilina (15).

Las vacunas se utilizan en la prevención de la enfermedad neumocócica desde hace más de 40 años. Actualmente, a nivel mundial se cuenta con dos tipos de vacunas disponibles:

- 1) vacuna neumocócica polisacárida (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23)), que incluye 23 serotipos que causan el 60 a 76% de las ENI y se recomienda para adultos mayores, inmunocomprometidos y niños mayores de 2 años (8,15).
- 2) vacuna neumocócica conjugada (10-valente PCV10 y 13-valente PCV13), recomendada en niños menores de 2 años o mayores (8). Los 13 serotipos incluidos en la PCV13, constituyen el 61% de las ENI en menores de 5 años, donde el serotipo 19A acumula el 43% de los casos (15).

Tabla 1. Serotipos incluidos según tipo de vacuna antineumocócica

| Tipo de vacuna | Nº de serotipos incluidos | Descripción de serotipos | Proteína transportadora |
|------------------------------------|---------------------------|--|--|
| Conjugada 7 serotipos ¹ | 7 | 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F | CRM ₁₉₇ ³ |
| Conjugada 10 serotipos | 10 | Los 7 ST* anteriores más 1, 5, 7F | Proteína D ² Toxoide tetánico Toxoide diftérico |
| Conjugada 13 serotipos | 13 | Los 10 ST anteriores más 3, 6A, 19A | CRM ₁₉₇ ³ |
| Polisacáridas 23 serotipos | 23 | Los 13 ST anteriores más 2, 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F, 33F | No contiene |

*ST: serotipos. Todas contienen fosfato de aluminio como adyuvante. Ninguna de ellas contiene Timersal.

¹ La vacuna de 7 ST ya no se encuentra disponible comercialmente. ² Proteína D: proteína de membrana externa de *H. influenzae* no tipificable. ³ Variante no tóxica de toxina diftérica.

Elaboración propia a partir de publicación: Potin, M. Vacunas anti-neumocócicas en población pediátrica: actualización. Rev Chil Infectol. 2014;31(4):452-6.

Las vacunas polisacáridas fueron las primeras disponibles para la prevención de enfermedad invasora por neumococo, sin embargo, estas vacunas no inducen memoria inmunológica, su protección dura entre 3 a 5 años y en menores de 2 años son escasamente inmunogénicas (17).

En Chile, en el año 2007 se incorporó la vacuna PPV23 al Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) dirigida a adultos mayores de 65 años (18). Según estudio publicado por el Comité Asesor de Vacunas y Estrategias de Inmunización (CAVEI) del Ministerio de Salud, la cobertura de vacunación en este grupo de edad ha sido sub-óptima, registrando que el 60,5% de la cohorte nacida en 1947 ha recibido PCV13 o PPV23, siendo la cifra de cobertura más alta alcanzada, mientras que el porcentaje de cobertura disminuye hasta un 30,8% en la cohorte de 1952 (18). El CAVEI considera importante mantener la vacuna PPV23 en el PNI para el adulto mayor de 65 años, siendo urgente tomar medidas que aseguren la adherencia de esta población a la vacunación (18).

A comienzos del año 2011 se introdujo la vacuna PCV10 que, según indicaciones del Programa Nacional de Inmunizaciones, se recomienda en lactantes de 2, 4 y 12 meses de edad con una dosis adicional a los 6 meses en niños prematuros. A comienzos del año 2016 se implementó la vacunación con PCV13 en la población infantil de la Región Metropolitana, a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad, con el fin de llevar a cabo una evaluación comparativa del impacto de ambas vacunas (PCV10 y PCV13) (19,20). Desde noviembre de 2017 se administra PCV13 en todo el país a los niños y niñas de 2, 4 y 12 meses de edad, con una cobertura superior al 95% en las dos primeras dosis y un 90% en la dosis de refuerzo, según informe de cobertura 2021 (20–22).

2. MATERIALES Y MÉTODOS

En el marco de la vigilancia de laboratorio para cepas de *S. pneumoniae* aisladas de ENI, según lo establece el Reglamento sobre Notificación de Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria y su Vigilancia, Decreto N°7/20 (23). El Laboratorio de Referencia realiza la confirmación microbiológica a través de técnicas convencionales como Tinción de Gram, solubilidad en bilis y susceptibilidad a la optoquina entre otras.

La serotipificación capsular (técnica de Quellung modificada) se realiza según estándares y control de calidad de la red SIREVA (Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonías y Meningitis Bacterianas) OPS/OMS.

El estudio de susceptibilidad antimicrobiana se realiza por el método de difusión en agar y la determinación de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) a penicilina y cefotaxima mediante la técnica de micro-dilución en caldo y/o epsilometría, según estándar del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) vigente y control de calidad de la red SIREVA-OPS/OMS.

Además, según lo establecido en la Circular de Vigilancia de Meningitis Bacteriana N°50/2011 de la Subsecretaría de Salud Pública, las muestras de Líquido Cefalorraquídeo (LCR) de casos sospechosos de meningitis bacteriana con cultivos negativos en el nivel local, se analizan mediante Reacción de Polimerasa en Cadena en Tiempo Real (PCR-RT) para los patógenos meníngeos: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

En este boletín se muestran los resultados y análisis descriptivo de la vigilancia de laboratorio de *S. pneumoniae* procedente de enfermedad invasora. Para este análisis, se utilizaron las bases de datos registradas entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2020, correspondientes a todas las cepas confirmadas como *S. pneumoniae* por el Laboratorio de Referencia de Agentes de Meningitis Bacteriana del ISP, derivadas desde laboratorios públicos y privados, junto con la base de muestras con diagnóstico de *S. pneumoniae* por biología molecular (PCR-RT). Para el análisis de susceptibilidad antimicrobiana, los casos fueron categorizados como meníngeos según información del formulario de envío de muestra-cepa y cuando el origen de la cepa correspondía a LCR. El resto de las cepas fueron clasificadas como casos no meníngeos.

Los datos se capturaron y procesaron en el software Excel 2010. Para el análisis de las cepas y muestras de *S. pneumoniae* se depuró la base de modo de asegurar que los análisis correspondan a casos únicos de ENI confirmados por laboratorio. Los resultados presentados fueron procesados de acuerdo a la procedencia de la cepa o muestra y al año epidemiológico según la fecha de obtención registrado en el formulario de envío correspondiente. Los resultados se representaron en tablas y gráficos.

3. LIMITACIONES

Considerando que la información se recopiló mediante un plan de vigilancia, y no mediante un plan de muestreo estadístico, cuyo fin es representar de manera apropiada a la población bajo estudio, es que las herramientas estadísticas aplicables al conjunto de datos son limitadas, incluyendo las metodologías en el plano inferencial.

4. RESULTADOS

En el periodo comprendido entre los años 2012 y 2021, se confirmaron por laboratorio 6.644 casos de ENI, el 97,0% (6.445/6.644) correspondieron a cepas y el 3,0% (199/6.644) a muestras de LCR (n=193) o sangre (n=6), analizadas mediante PCR-RT. Del total de casos confirmados en el período, dos no contaban con dato de sexo. Un 58,1% (3.860/6.642) corresponden a hombres y 41,9% (2.782/6.642) a mujeres.

El mayor número de cepas y muestras confirmadas en el periodo se registraron el año 2019 con un 12,1% (805/6.644), sin embargo, el año 2016 se registró la tasa de incidencia más elevada con 4,4 por 100.000 habitantes (Figura 1). Destaca la disminución en el número y tasa de casos de ENI confirmados por laboratorio, durante el año 2020 y su posterior aumento el año 2021.

Figura 1. Número de cepas y muestras PCR confirmadas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de ENI y tasa de incidencia por año. Chile, 2012-2021



Fuente: Laboratorio de Referencia de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP.

Casos confirmados de *S. pneumoniae* aislados de ENI por región

Del total de casos confirmados de ENI en el período 2012 – 2021, el 52,6% (3.496/6.644) de las muestras y cepas provenían de la Región Metropolitana (RM), el 10,1% (674/6.644) de la Región de Valparaíso y el 9,5% (631/6.644) de la Región de Biobío (Tabla 2).

Tabla 2. Número de cepas y muestras confirmadas de *Streptococo pneumoniae* aisladas de ENI, por región y año. Chile, 2012 - 2021

| Región | 2012 | | 2013 | | 2014 | | 2015 | | 2016 | | 2017 | | 2018 | | 2019 | | 2020 | | 2021 | | Total | | |
|--------------------|------|----|------|----|------|----|------|----|------|----|------|----|------|----|------|----|------|----|------|---|-------|-----|-------|
| | C | M | C | M | C | M | C | M | C | M | C | M | C | M | C | M | C | M | C | M | | | |
| Arica y Parinacota | 2 | 0 | 4 | 0 | 9 | 0 | 4 | 0 | 5 | 0 | 5 | 0 | 5 | 0 | 9 | 1 | 2 | 0 | 4 | 0 | 49 | 1 | 50 |
| Tarapacá | 9 | 1 | 9 | 1 | 19 | 0 | 2 | 0 | 8 | 0 | 9 | 2 | 13 | 1 | 10 | 2 | 1 | 0 | 5 | 0 | 85 | 7 | 92 |
| Antofagasta | 9 | 1 | 19 | 1 | 10 | 0 | 14 | 0 | 21 | 0 | 19 | 1 | 17 | 0 | 24 | 0 | 18 | 0 | 6 | 0 | 157 | 3 | 160 |
| Atacama | 7 | 0 | 10 | 2 | 8 | 0 | 4 | 1 | 7 | 0 | 7 | 0 | 4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 52 | 4 | 56 |
| Coquimbo | 26 | 1 | 20 | 0 | 12 | 0 | 18 | 0 | 15 | 0 | 21 | 4 | 26 | 0 | 23 | 1 | 3 | 1 | 9 | 0 | 173 | 7 | 180 |
| Valparaíso | 65 | 2 | 69 | 5 | 62 | 4 | 63 | 1 | 79 | 3 | 84 | 1 | 83 | 3 | 76 | 3 | 25 | 0 | 44 | 2 | 650 | 24 | 674 |
| Metropolitana | 356 | 11 | 350 | 11 | 362 | 8 | 383 | 3 | 400 | 11 | 395 | 10 | 391 | 11 | 395 | 14 | 144 | 7 | 231 | 3 | 3.407 | 89 | 3.496 |
| O'Higgins | 15 | 0 | 14 | 0 | 21 | 2 | 16 | 0 | 24 | 1 | 28 | 1 | 28 | 1 | 33 | 3 | 15 | 2 | 13 | 0 | 207 | 10 | 217 |
| Maule | 15 | 1 | 15 | 2 | 18 | 1 | 22 | 1 | 21 | 3 | 25 | 0 | 28 | 2 | 35 | 1 | 12 | 0 | 10 | 0 | 201 | 11 | 212 |
| Biobío | 66 | 0 | 79 | 5 | 64 | 0 | 54 | 0 | 72 | 3 | 81 | 2 | 75 | 2 | 73 | 0 | 19 | 0 | 35 | 1 | 618 | 13 | 631 |
| Ñuble ¹ | | | | | | | | | | | | | | | 11 | 0 | 6 | 1 | 5 | 0 | 22 | 1 | 23 |
| Araucanía | 47 | 0 | 29 | 0 | 22 | 0 | 22 | 2 | 26 | 2 | 28 | 0 | 24 | 0 | 33 | 0 | 10 | 0 | 13 | 1 | 254 | 5 | 259 |
| Los Ríos | 19 | 0 | 19 | 2 | 7 | 0 | 20 | 1 | 22 | 0 | 29 | 2 | 18 | 2 | 14 | 0 | 6 | 0 | 5 | 0 | 159 | 7 | 166 |
| Los Lagos | 29 | 0 | 54 | 0 | 42 | 0 | 43 | 1 | 58 | 2 | 39 | 1 | 42 | 2 | 28 | 2 | 14 | 0 | 12 | 0 | 361 | 8 | 369 |
| Aysén | 6 | 0 | 4 | 1 | 5 | 0 | 5 | 0 | 12 | 2 | 5 | 0 | 1 | 0 | 5 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 45 | 3 | 48 |
| Magallanes | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 5 | 6 | 11 |
| | 671 | 19 | 695 | 31 | 661 | 15 | 670 | 11 | 770 | 28 | 775 | 24 | 755 | 24 | 777 | 28 | 276 | 11 | 395 | 8 | 6.445 | 199 | 6.644 |

¹ A partir del año 2019 se incluyen los casos correspondientes a establecimientos de la Región de Ñuble. Entre los años 2012 y 2018 los casos de esta nueva Región se categorizaron en la Región de Biobío.

C: Cepas M: muestras

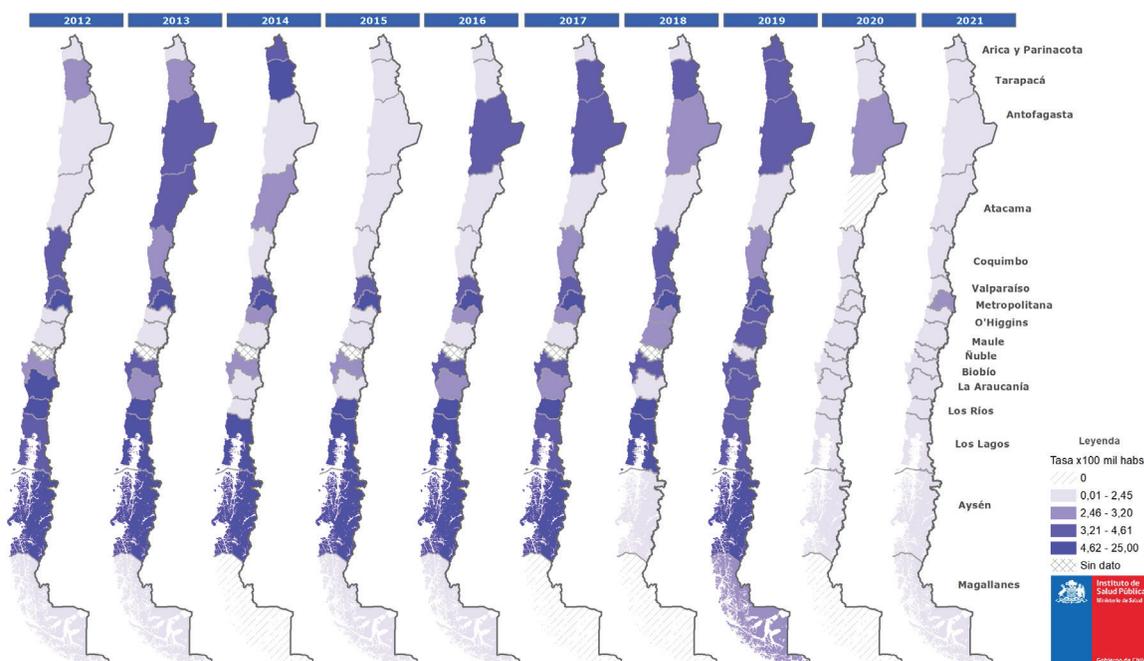
Fuente: Laboratorio de Referencia de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico, ISP.

La Figura 2 muestra la distribución regional de la tasa por 100.000 habitantes (hab.) de casos de ENI confirmados por laboratorio entre los años 2012 y 2021 según la procedencia de la cepa o muestra. La RM, Región de Los Ríos, Región de Los Lagos y Región de Aysén registraron las tasas más elevadas durante la mayoría de los años evaluados en el periodo. Destaca el año 2016 donde las regiones de Aysén, Los Lagos y RM registraron la tasa más elevada del periodo con cifras de 12,8, 7,1 y 5,6 casos por 100.000 hab. respectivamente, mientras que el año 2017 la Región de Los Ríos presentó su tasa más elevada con 7,8 casos confirmados por 100.000 hab.

Por otro lado, el año 2020 la tasa más elevada se observó en la Región de Antofagasta (2,6 por 100.000 hab.), mientras que el año 2021 se registró en la Región Metropolitana y de Valparaíso con una tasa de 2,8 y 2,3 casos por 100.000 hab., respectivamente.

Figura 2.

Tasa de incidencia (por 100 mil habitantes) de cepas y muestras confirmadas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de ENI, según región de procedencia y año. Chile, 2012 - 2021



Fuente: Laboratorio de Referencia de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP.

Casos confirmados de *S. pneumoniae* aislados de ENI según grupo de edad

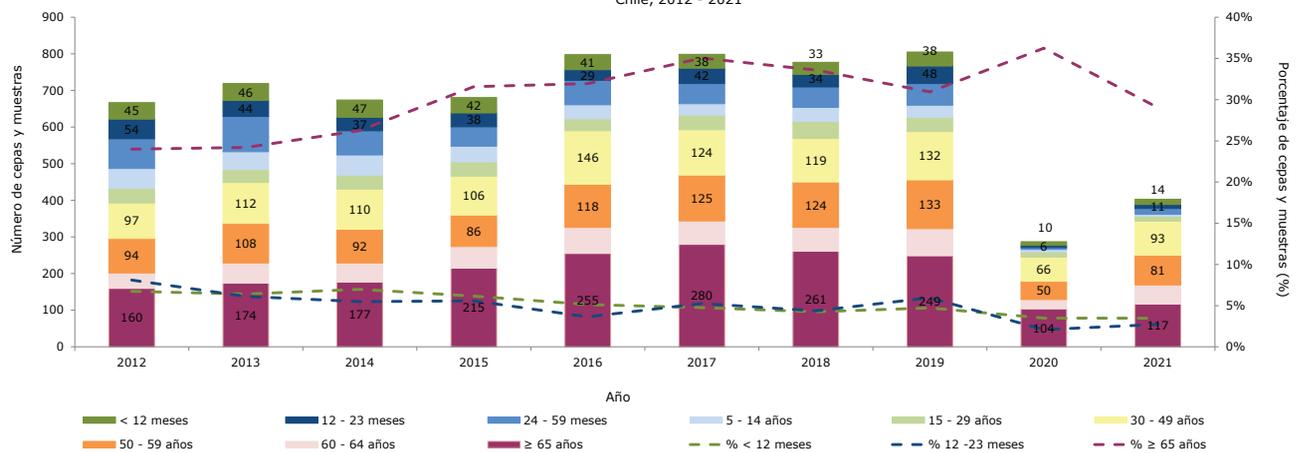
Del total de cepas y muestras confirmadas de *S. pneumoniae* aisladas de ENI durante el período evaluado, 34 no contaban con el dato de edad por lo que se descartaron en este análisis. Estos 34 casos sin dato edad, correspondían a cepas, donde un 67,6% (23/34) se registraron el año 2012, un 20,6% (7/34) el año 2013 y un 5,9% (2/34) tanto en el año 2014 como el 2018.

Considerando los 6.610 casos confirmados por laboratorio con dato de edad, se observó que el mayor número de cepas y muestras provienen del grupo de edad de 65 años o más que corresponde al 30,1% (1.992/6.610) del total. Lo siguen en frecuencia los grupos de 30 a 49 años con 16,7% (1.105/6.610), 50 a 59 años con 15,3% (1.011/6.610), mientras que los grupos de 24 a 59 meses y de 60 a 64 años presentaron ambos un 8,4% del total con 554 y 559 casos confirmados, respectivamente (Figura 3).

En el análisis de la distribución porcentual anual de casos de ENI confirmados según grupo de edad, se observa que el número de casos del grupo de 65 años o más presentó un aumento de la contribución porcentual desde un 24,0% (16/667) el año 2012 a un 36,2% (104/287) el año 2020, sin embargo, el año 2021 disminuyó a un 29,0% (117/403) de los casos.

Por otro lado, los grupos de menores de 12 meses y de 12 a 23 meses presentaron una disminución entre los años 2012 y 2021 desde un 6,7% (45/667) a 3,5% (14/403) y desde un 8,1% (54/667) a 2,7% (11/403), respectivamente.

Figura 3. Número de cepas y muestras confirmadas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de ENI, según edad, año y porcentaje correspondiente a menores de 1 año, de 12 a 23 meses y de 65 años o más. Chile, 2012 - 2021



Fuente: Laboratorio de Referencia de Agentes de Meningitis Bacteriana, Departamento de Laboratorio Biomédico, ISP.

En la Tabla 3 se presentan las tasas de cepas y muestras confirmadas de *S. pneumoniae* aisladas de ENI por 100.000 habitantes, donde se observa una importante disminución del número y tasa de casos confirmados el año 2020 con un posterior aumento el año 2021.

Tabla 3. Número de casos confirmados de *Streptococcus pneumoniae* aislados de ENI y tasa por 100.000 habitantes, según grupo de edad. Chile, 2012 - 2021

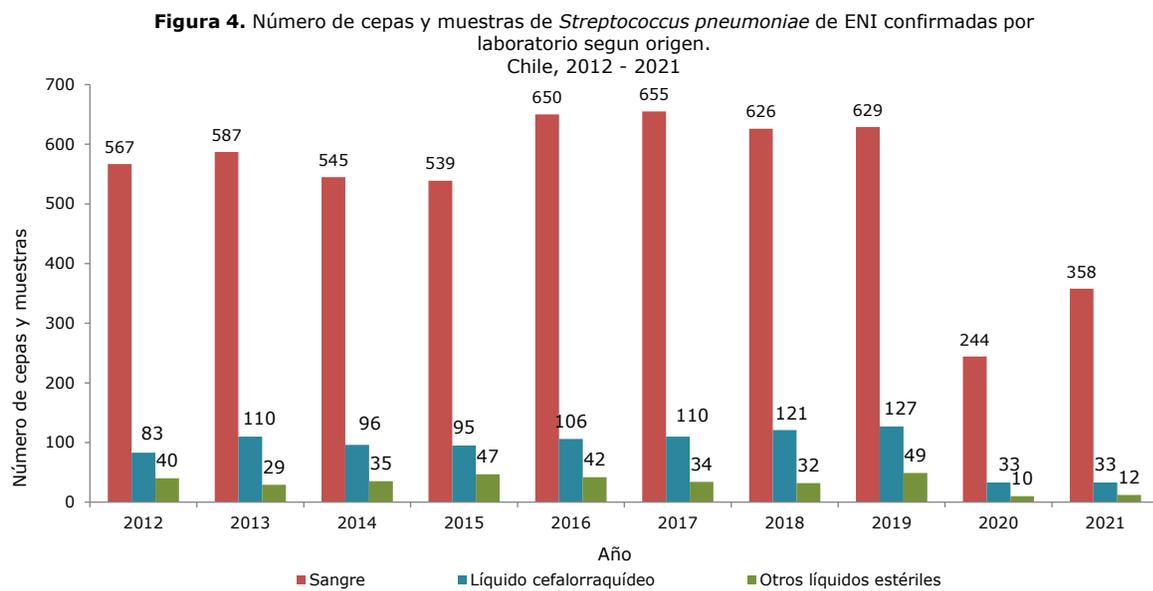
| | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
|---------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| < 12 meses | 45 | 46 | 47 | 42 | 41 | 38 | 33 | 38 | 10 | 14 |
| | 17,9 | 18,2 | 19,1 | 16,9 | 16,4 | 16,3 | 14,5 | 16,5 | 4,3 | 5,9 |
| 12 - 23 meses | 54 | 44 | 37 | 38 | 29 | 42 | 34 | 48 | 6 | 11 |
| | 21,5 | 17,5 | 15,1 | 15,4 | 11,6 | 17,1 | 14,5 | 20,9 | 2,6 | 4,7 |
| 24 - 59 meses | 81 | 96 | 66 | 53 | 67 | 55 | 56 | 59 | 5 | 16 |
| | 10,8 | 12,8 | 8,8 | 7,2 | 9,1 | 7,4 | 7,5 | 7,9 | 0,7 | 2,3 |
| 5 - 14 años | 54 | 49 | 55 | 43 | 38 | 31 | 38 | 33 | 7 | 5 |
| | 2,1 | 1,9 | 2,3 | 1,8 | 1,6 | 1,3 | 1,5 | 1,3 | 0,3 | 0,2 |
| 15 - 29 años | 40 | 35 | 38 | 39 | 33 | 40 | 47 | 39 | 14 | 14 |
| | 0,9 | 0,8 | 0,9 | 0,9 | 0,8 | 0,9 | 1,1 | 0,9 | 0,3 | 0,3 |
| 30 - 49 años | 97 | 112 | 110 | 106 | 146 | 124 | 119 | 132 | 66 | 93 |
| | 2,0 | 2,3 | 2,2 | 2,1 | 2,8 | 2,4 | 2,2 | 2,4 | 1,2 | 1,6 |
| 50 - 59 años | 94 | 108 | 92 | 86 | 118 | 125 | 124 | 133 | 50 | 81 |
| | 4,6 | 5,1 | 4,2 | 3,8 | 5,1 | 5,6 | 5,4 | 5,7 | 2,1 | 3,4 |
| 60 - 64 años | 42 | 55 | 52 | 59 | 71 | 64 | 65 | 74 | 25 | 52 |
| | 5,8 | 7,3 | 6,6 | 7,2 | 8,3 | 7,0 | 6,9 | 7,7 | 2,5 | 5,1 |
| ≥ 65 años | 160 | 174 | 177 | 215 | 255 | 280 | 261 | 249 | 104 | 117 |
| | 9,6 | 10,1 | 9,9 | 11,6 | 13,2 | 13,5 | 12,1 | 11,0 | 4,4 | 4,8 |
| Sin dato | 23 | 7 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 690 | 726 | 676 | 681 | 798 | 799 | 779 | 805 | 287 | 403 |

Fuente: Laboratorio de Referencia de Meningitis Bacteriana, Departamento de Laboratorio Biomédico, ISP.

Casos confirmados de *S. pneumoniae* aislados de ENI según tipo de muestra

Del total de cepas y muestras confirmadas en el periodo 2012 a 2021 (6.644) el 81,3% (5.400/6.644) provenía de muestras de sangre, 13,8% (914/6.644) de muestras de LCR y 5,0% (330/6.644) de otros líquidos estériles (Figura 4).

Los tipos de muestra tales como líquido pleural, articular, peritoneal o ascítico y otros menos frecuentes, fueron clasificados como “otros líquidos estériles”.



Fuente: Laboratorio de Referencia de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP.

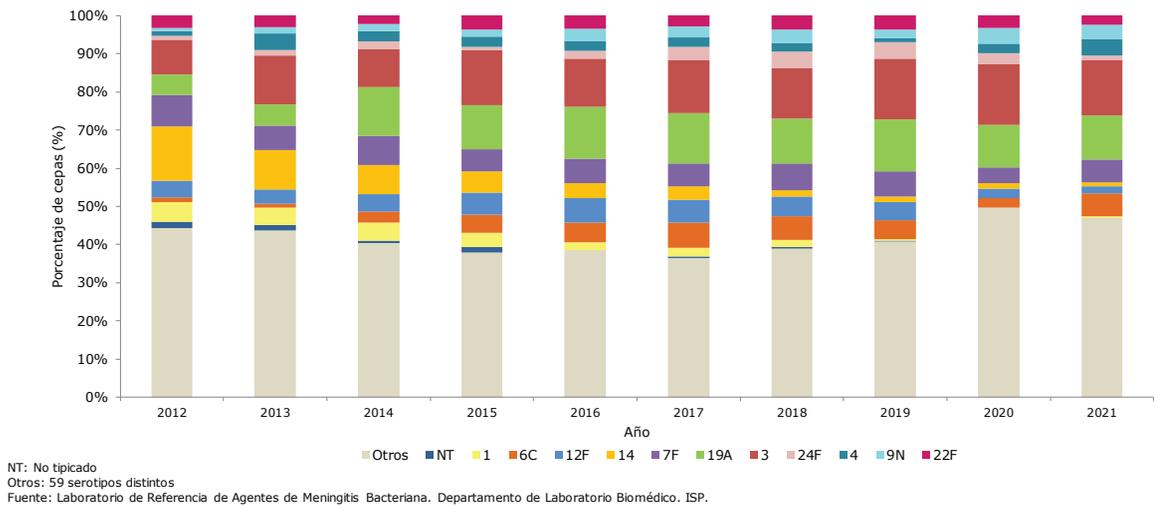
Cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de ENI según serotipo

Del total de 6.445 cepas de *S. pneumoniae* confirmadas por el ISP entre los años 2012 y 2021, los serotipos más frecuentes fueron los serotipos 3, 19A y 7F con porcentajes de 13,0% (841/6.445), 11,2% (719/6.445) y 6,6% (425/6.445), respectivamente. Les siguen los serotipos 14, 12F y 6C con porcentajes menores de 5,3% (340/6.445), 4,8% (312/6.445) y 4,3% (275/6.445), respectivamente.

Dentro de la categoría de “Otros” se agruparon 59 diferentes serotipos, donde los serotipos 11A, 6A, 8, 10 A y 35B fueron los más frecuentes con porcentajes de 2,4% (153/6.445), 2,3% (149/6.445), 2,2% (144/6.445), 2,2% (144/6.445) y 2,1% (136/6.445), respectivamente.

La Figura 5 muestra la distribución de los serotipos más frecuentes del periodo, donde se observa un aumento de la contribución porcentual del serotipo 3 desde un 9,1% (61/671) el año 2012 hasta un 14,4% (57/395) el 2021, al igual que el serotipo 19A que aumentó desde un 5,5% (37/671) el 2012 hasta un 11,6% (46/395) el 2021. Por otro lado, el serotipo 14 disminuyó su contribución porcentual desde un 14,2% (95/671) el año 2012 hasta un 1,0% (4/395) el año 2021 y el serotipo 1 desde un 5,1% (34/671) el año 2012 hasta un 0,3% (1/395) el año 2021.

Figura 5. Distribución porcentual de serotipos de cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de ENI por año.
Chile, 2012- 2021



La Tabla 4 muestra el número de cepas de *S. pneumoniae* según serotipo y el porcentaje de cepas correspondientes a serotipos incluidos en las vacunas 10 y 13-valente en el periodo 2012 a 2021.

Tabla 4. Número y porcentaje de cepas de *S. pneumoniae* aisladas de ENI, según serotipos presentes en vacunas PCV10 y PCV13.
Chile, 2012 - 2021

| Serotipo | 2012 | | 2013 | | 2014 | | 2015 | | 2016 | | 2017 | | 2018 | | 2019 | | 2020 | | 2021 | | Total | | 10V* | 13V* |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | | |
| 1 | 34 | 5,1 | 31 | 4,5 | 32 | 4,8 | 25 | 3,7 | 16 | 2,1 | 17 | 2,2 | 14 | 1,9 | 4 | 0,5 | 0 | 0,0 | 1 | 0,3 | 174 | 2,7 | x | x |
| 3 | 61 | 9,1 | 89 | 12,8 | 66 | 10,0 | 97 | 14,5 | 97 | 12,6 | 107 | 13,8 | 100 | 13,2 | 123 | 15,8 | 44 | 15,9 | 57 | 14,4 | 841 | 13,0 | x | x |
| 4 | 8 | 1,2 | 30 | 4,3 | 18 | 2,7 | 17 | 2,5 | 19 | 2,5 | 19 | 2,5 | 17 | 2,3 | 8 | 1,0 | 7 | 2,5 | 17 | 4,3 | 160 | 2,5 | x | x |
| 5 | 14 | 2,1 | 2 | 0,3 | 2 | 0,3 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 18 | 0,3 | x | x |
| 6A | 27 | 4,0 | 28 | 4,0 | 24 | 3,6 | 13 | 1,9 | 24 | 3,1 | 6 | 0,8 | 12 | 1,6 | 8 | 1,0 | 4 | 1,4 | 3 | 0,8 | 149 | 2,3 | x | x |
| 6B | 23 | 3,4 | 21 | 3,0 | 16 | 2,4 | 11 | 1,6 | 8 | 1,0 | 2 | 0,3 | 4 | 0,5 | 3 | 0,4 | 1 | 0,4 | 3 | 0,8 | 92 | 1,4 | x | x |
| 7F | 55 | 8,2 | 44 | 6,3 | 51 | 7,7 | 39 | 5,8 | 50 | 6,5 | 46 | 5,9 | 53 | 7,0 | 52 | 6,7 | 11 | 4,0 | 24 | 6,1 | 425 | 6,6 | x | x |
| 9V | 13 | 1,9 | 19 | 2,7 | 13 | 2,0 | 4 | 0,6 | 12 | 1,6 | 17 | 2,2 | 9 | 1,2 | 6 | 0,8 | 2 | 0,7 | 2 | 0,5 | 97 | 1,5 | x | x |
| 14 | 95 | 14,2 | 71 | 10,2 | 50 | 7,6 | 37 | 5,5 | 30 | 3,9 | 27 | 3,5 | 12 | 1,6 | 10 | 1,3 | 4 | 1,4 | 4 | 1,0 | 340 | 5,3 | x | x |
| 18C | 25 | 3,7 | 24 | 3,5 | 17 | 2,6 | 14 | 2,1 | 7 | 0,9 | 9 | 1,2 | 3 | 0,4 | 5 | 0,6 | 2 | 0,7 | 2 | 0,5 | 108 | 1,7 | x | x |
| 19A | 37 | 5,5 | 39 | 5,6 | 84 | 12,7 | 78 | 11,6 | 105 | 13,6 | 104 | 13,4 | 89 | 11,8 | 106 | 13,6 | 31 | 11,2 | 46 | 11,6 | 719 | 11,2 | x | x |
| 19F | 21 | 3,1 | 17 | 2,4 | 11 | 1,7 | 16 | 2,4 | 9 | 1,2 | 17 | 2,2 | 11 | 1,5 | 5 | 0,6 | 6 | 2,2 | 8 | 2,0 | 121 | 1,9 | x | x |
| 23F | 24 | 3,6 | 26 | 3,7 | 17 | 2,6 | 15 | 2,2 | 7 | 0,9 | 3 | 0,4 | 5 | 0,7 | 2 | 0,3 | 1 | 0,4 | 3 | 0,8 | 103 | 1,6 | x | x |
| NT | 11 | 1,6 | 10 | 1,4 | 4 | 0,6 | 10 | 1,5 | 0 | 0,0 | 3 | 0,4 | 2 | 0,3 | 1 | 0,1 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 41 | 0,6 | | |
| Otros | 223 | 33,2 | 244 | 35,1 | 256 | 38,7 | 294 | 43,9 | 386 | 50,1 | 398 | 51,4 | 424 | 56,2 | 444 | 57,1 | 163 | 59,1 | 225 | 57,0 | 3.057 | 47,4 | | |
| Total | 671 | | 695 | | 661 | | 670 | | 770 | | 775 | | 755 | | 777 | | 276 | | 395 | | 6.445 | | | |

* Serotipos incluidos en las vacunas neumocócicas conjugadas 10 valente y 13 valente.
NT: no tipificado.
Otros: 57 serotipos distintos.
Fuente: Laboratorio de Referencia de Meningitis Bacterianas. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP.

Cepas de *Streptococcus pneumoniae* según serotipo y edad

La Tabla 5 muestra la evolución durante el período 2012 a 2021 del total de cepas confirmadas por laboratorio correspondientes a menores de 2 años (n=681) según serotipo, correspondientes a los serotipos incluidos en las vacunas 10 y 13-valentes.

En este análisis se observó que el serotipo 19A fue el más frecuente en el total del período con un 16,3% (111/681) del total de cepas, seguido por el serotipo 3 con 9,0% (61/681) y el serotipo 14 con 4,3% (29/681).

En el período evaluado, los serotipos 6A, 6B, 14 y 18C registraron una disminución de su contribución porcentual, entre los años 2012 y 2021, desde un 5,5% (5/91), 6,6% (6/91), 15,4% (14/91) y 5,5% (5/91), respectivamente, hasta no registrar casos en el año 2021.

Tabla 5. Número y porcentaje de cepas de *S. pneumoniae* aisladas de ENI en menores de 2 años, según serotipos presentes en vacunas PCV10 y PCV13.
Chile, 2012 - 2021

| Serotipo | 2012 | | 2013 | | 2014 | | 2015 | | 2016 | | 2017 | | 2018 | | 2019 | | 2020 | | 2021 | | Total | | 10V* | 13V* |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | | |
| 1 | 2 | 2,2 | 1 | 1,1 | 1 | 1,2 | 2 | 2,5 | 0 | 0,0 | 2 | 2,5 | 1 | 1,5 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 9 | 1,3 | x | x |
| 3 | 6 | 6,6 | 12 | 13,8 | 8 | 9,5 | 6 | 7,6 | 7 | 10,1 | 7 | 8,8 | 3 | 4,5 | 9 | 10,6 | 0 | 0,0 | 3 | 12,0 | 61 | 9,0 | x | x |
| 4 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 1,2 | 0 | 0,0 | 1 | 4,0 | 2 | 0,3 | x | x |
| 5 | 2 | 2,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 2 | 0,3 | x | x |
| 6A | 5 | 5,5 | 2 | 2,3 | 5 | 6,0 | 3 | 3,8 | 3 | 4,3 | 2 | 2,5 | 1 | 1,5 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 21 | 3,1 | x | x |
| 6B | 6 | 6,6 | 5 | 5,7 | 0 | 0,0 | 1 | 1,3 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 12 | 1,8 | x | x |
| 7F | 3 | 3,3 | 1 | 1,1 | 4 | 4,8 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 3 | 4,5 | 1 | 1,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 12 | 1,8 | x | x |
| 9V | 2 | 2,2 | 2 | 2,3 | 1 | 1,2 | 0 | 0,0 | 1 | 1,4 | 1 | 1,3 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 7 | 1,0 | x | x |
| 14 | 14 | 15,4 | 4 | 4,6 | 4 | 4,8 | 4 | 5,1 | 1 | 1,4 | 2 | 2,5 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 29 | 4,3 | x | x |
| 18C | 5 | 5,5 | 1 | 1,1 | 1 | 1,2 | 0 | 0,0 | 1 | 1,4 | 1 | 1,3 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 6,7 | 0 | 0,0 | 10 | 1,5 | x | x |
| 19A | 8 | 8,8 | 8 | 9,2 | 21 | 25,0 | 15 | 19,0 | 18 | 26,1 | 17 | 21,3 | 6 | 9,1 | 14 | 16,5 | 2 | 13,3 | 2 | 8,0 | 111 | 16,3 | x | x |
| 19F | 1 | 1,1 | 2 | 2,3 | 2 | 2,4 | 1 | 1,3 | 1 | 1,4 | 0 | 0,0 | 1 | 1,5 | 0 | 0,0 | 1 | 6,7 | 1 | 4,0 | 10 | 1,5 | x | x |
| 23F | 1 | 1,1 | 3 | 3,4 | 4 | 4,8 | 1 | 1,3 | 1 | 1,4 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 1,2 | 0 | 0,0 | 1 | 4,0 | 12 | 1,8 | x | x |
| NT | 1 | 1,1 | 3 | 3,4 | 1 | 1,2 | 2 | 2,5 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 7 | 1,0 | | |
| Otros | 35 | 38,5 | 43 | 49,4 | 32 | 38,1 | 44 | 55,7 | 36 | 52,2 | 48 | 60,0 | 51 | 77,3 | 59 | 69,4 | 11 | 73,3 | 17 | 68,0 | 376 | 55,2 | | |
| Total | 91 | | 87 | | 84 | | 79 | | 69 | | 80 | | 66 | | 85 | | 15 | | 25 | | 681 | | | |

* Serotipos incluidos en las vacunas neumocócicas conjugadas 10 valente y 13 valente.
NT: no tipificado.
Otros: 57 serotipos distintos.
Fuente: Laboratorio de Referencia de Meningitis Bacterianas. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP.

La Figura 6 muestra el análisis de las cepas confirmadas de *S. pneumoniae* aisladas de ENI, según los serotipos más frecuentes en población menor de 15 años, clasificada en los siguientes subgrupos: menores de 12 meses, 12 a 23 meses, 24 a 59 meses y de 5 a 14 años.

- En el grupo de menores de 12 meses, destaca la disminución de la frecuencia del serotipo 14, desde una contribución porcentual de 7,3% (3/41) el año 2012 hasta no presentar casos desde el año 2018 en adelante. Por otro lado, el serotipo 19A se ha mantenido relativamente constante durante el periodo evaluado.
- En el grupo de 12 a 23 meses, también se observa una disminución de la contribución porcentual del serotipo 14 desde un 22,0% (11/50) el año 2012 hasta no registrar casos desde el año 2018 en adelante. El serotipo 19A también disminuyó desde un 6,0% (3/50) el 2012 a no presentar casos en 2020 y 2021. Por otro lado, el serotipo 3 aumentó desde un 6,0% (3/50) el 2012 a un 27,3% (3/11) el 2021, sin embargo, el año 2020 no registró casos. El serotipo 24F presentó un aumento desde un 4,0% (2/50) el año 2012 hasta un 18,2% (2/11) el 2021, sin embargo, el año 2019 alcanzó su mayor contribución porcentual con un 29,2% (14/48).
- Las cepas correspondientes al grupo de 24 a 59 meses presentaron una disminución de la contribución porcentual del serotipo 14 desde un 40,0% (32/80) el año 2012 hasta un 6,3% (1/16) el 2021. Los serotipos 1 y 18C también disminuyeron desde un 3,8% (3/80) y 6,3% (5/80), respectivamente, el año 2012 hasta no presentar casos desde el año 2018 y 2017, respectivamente. Por el contrario, el serotipo 3 aumentó desde un 2,5% (2/80) el 2012 hasta alcanzar un 12,5% (2/16) el año 2021.
- Finalmente, las cepas correspondientes al grupo de 5 a 14 años presentaron un aumento de la contribución porcentual del serotipo 19A desde no presentar casos el año 2012 hasta un 16,7% (1/6) el año 2020, sin embargo, el 2021 no se registraron casos. Así también, el serotipo 24F no registró casos el año 2012 y aumentó hasta un 16,7% (1/6) el año 2020, no obstante, el año 2021 no registró cepas correspondientes a este serotipo. Por otro lado, el serotipo 1 disminuyó desde un 20,8% (11/53) el año 2012 hasta no registrar casos los años 2020 y 2021.

Figura 6. Distribución porcentual de cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de ENI, según serotipo en menores de 15 años. Chile, 2012-2021



NT: No tipificado

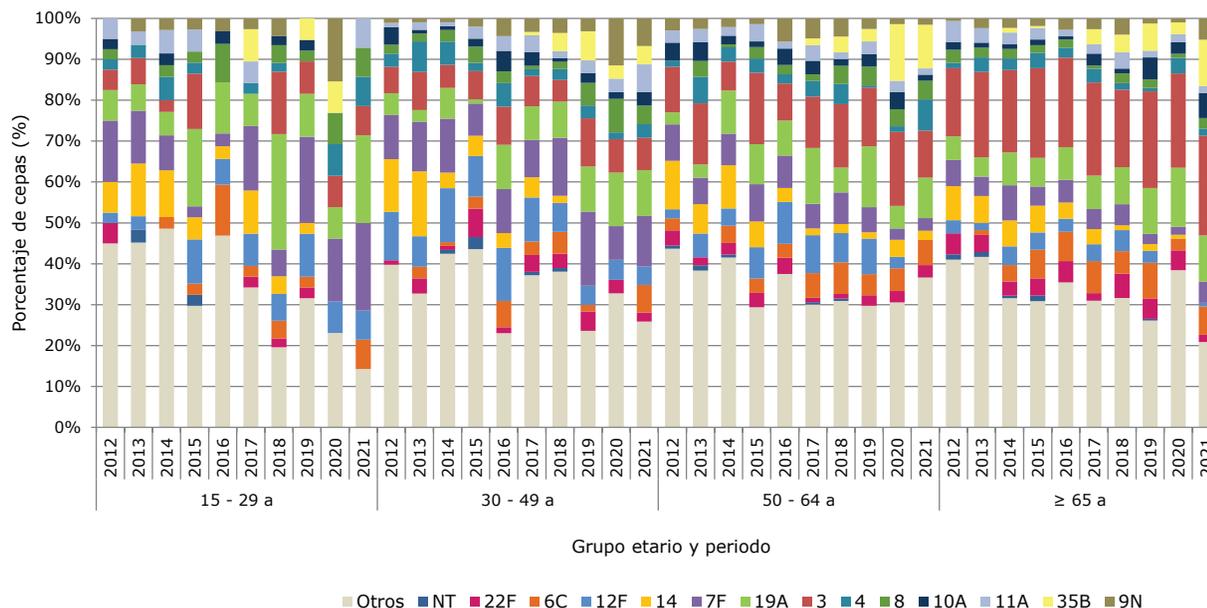
Otros: 46 distintos serotipos

Fuente: Laboratorio de Referencia de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP.

La Figura 7 muestra el análisis de las cepas confirmadas según serotipo y grupo de edad de 15 años o más, comparando entre los años 2012 y 2021.

- En el grupo de 15 a 29 años se observó una disminución de los serotipos 14 y 1 desde un 7,5% (3/40) y 12,5% (5/40) respectivamente, hasta no registrar casos los años 2020 y 2021. Por otro lado, los serotipos 4 y 8 presentaron ambos un aumento desde un 2,5% (1/40) el año 2012 hasta un 7,1% (1/14) el año 2021.
- Así también, en el grupo de 30 a 49 años el serotipo 14 disminuyó su contribución porcentual desde un 12,9% (12/93) en el año 2012 hasta no registrar casos desde el año 2019 en adelante. Mientras, el serotipo 11A presentó un aumento desde un 1,1% (1/93) el año 2012 hasta un 6,7% (6/89) el año 2021.
- Las cepas confirmadas pertenecientes al grupo de 50 a 64 años también presentaron una disminución del serotipo 14 desde un 11,9% (16/135) el año 2012 a un 2,3% (3/131) el 2021, al igual que el serotipo 7F que disminuyó desde un 8,9% (12/135) el año 2012 hasta un 3,1% (4/131) el año 2021. Por otro lado, el serotipo 35B presentó un aumento de su contribución porcentual desde no presentar casos el año 2012 hasta un 10,7% (14/131) el año 2021.
- En el grupo de 65 años y más el serotipo 3 registró un aumento de su contribución porcentual desde un 16,7% (26/156) el año 2012 hasta un 24,3% (28/115) el 2021. El serotipo 19A también aumentó desde un 5,8% (9/156) el 2012 a un 11,3% (13/115) el 2021, así como el serotipo 6C desde no registrar casos el año 2012 hasta presentar un 7,0% (8/115) el año 2021. Por el contrario, el serotipo 14 disminuyó desde un 8,3% (13/156) el año 2012 hasta no registrar casos el 2021.

Figura 7. Distribución porcentual de cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de ENI según serotipo en mayores o iguales a 15 años. Chile, 2012-2021



NT: No tipificado
Otros: 54 distintos serotipos

Fuente: Laboratorio de Referencia de Agentes Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP.

La Tabla 6 muestra el número de cepas confirmadas de *S. pneumoniae* aisladas de ENI en el grupo de menores de 2 años, correspondientes a los serotipos 3, 6A y 19A (contenidos sólo en la vacuna PCV13) según procedencia de la cepa en la RM y el resto del país.

En la RM las cepas confirmadas pertenecientes al serotipo 19A se registraron la frecuencia más elevada durante el periodo evaluado con un 63,9% (76/119), mientras que, al analizar el resto de las regiones en conjunto, tanto el serotipo 3 como 19A presentaron una frecuencia similar con un 40,5% (30/193) y 47,3% (35/193), respectivamente.

Tabla 6. Número de cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de ENI en menores de 2 años, según serotipos 3, 6A y 19A. Chile, 2012-2021

| Región | Serotipo | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | Total |
|----------------------|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| Región Metropolitana | 3 | 3 | 5 | 5 | 3 | 2 | 4 | 0 | 6 | 0 | 3 | 31 |
| | 19A | 5 | 6 | 17 | 13 | 9 | 11 | 2 | 10 | 2 | 1 | 76 |
| | 6A | 2 | 2 | 2 | 1 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 |
| | Total | 10 | 13 | 24 | 17 | 14 | 17 | 2 | 16 | 2 | 4 | 119 |
| Otras Regiones | 3 | 3 | 7 | 3 | 3 | 5 | 3 | 3 | 3 | 0 | 0 | 30 |
| | 19A | 3 | 2 | 4 | 2 | 9 | 6 | 4 | 4 | 0 | 1 | 35 |
| | 6A | 3 | | 3 | 2 | | | 1 | | 0 | 0 | 9 |
| | Total | 9 | 9 | 10 | 7 | 14 | 9 | 8 | 7 | 0 | 1 | 74 |
| Total general | | 19 | 22 | 34 | 24 | 28 | 26 | 10 | 23 | 2 | 5 | 193 |

Fuente: Laboratorio de Referencia de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP.

Análisis de susceptibilidad antimicrobiana

En el análisis de la susceptibilidad antimicrobiana, la Tabla 7 muestra el porcentaje de cepas sensibles, con resistencia intermedia, y resistentes a penicilina y cefotaxima, para cada año del periodo evaluado según diagnóstico (meningitis y no meningitis).

En casos de meningitis se observó un porcentaje de sensibilidad a penicilina que varió entre un 58,3% (año 2020) y un 88,0% (año 2021). En cepas con diagnósticos distintos a meningitis, el porcentaje de sensibilidad a penicilina osciló entre un 94,2% (año 2014) y 99,9% (año 2017) durante el período analizado, registrando un 99,7% de sensibilidad el 2021.

Por otro lado, el porcentaje de cepas sensibles a cefotaxima aisladas de casos de meningitis varió entre un 88,6% (año 2014) y 96,4% (año 2013) en el periodo analizado, registrando un 96,0% de sensibilidad el 2021. En cepas aisladas de diagnósticos distintos a meningitis, el porcentaje de sensibilidad osciló entre 94,4% (año 2014) y 99,9% (año 2017) en este mismo período, presentando un 99,7% de sensibilidad el 2021.

Tabla 7. Susceptibilidad in vitro a penicilina y cefotaxima en cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de ENI.
Chile, 2012 - 2021

| Antimicrobiano | Diagnóstico | Susceptibilidad | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
|----------------|---------------|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Penicilina | Meningitis | % S | 75,3% | 77,4% | 68,2% | 71,8% | 82,3% | 70,5% | 67,3% | 61,4% | 58,3% | 88,0% |
| | | % R | 24,7% | 22,6% | 31,8% | 28,2% | 17,7% | 29,5% | 32,7% | 38,6% | 41,7% | 12,0% |
| | | n | 73 | 84 | 88 | 85 | 79 | 88 | 98 | 101 | 24 | 25 |
| | No meningitis | % S | 98,2% | 99,2% | 94,2% | 97,3% | 99,1% | 99,9% | 99,8% | 99,3% | 98,8% | 99,7% |
| | | % I | 1,7% | 0,8% | 4,5% | 2,2% | 0,9% | 0,1% | 0,2% | 0,7% | 1,2% | 0,3% |
| | | % R | 0,2% | 0,0% | 1,0% | 0,5% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| | n | 598 | 611 | 573 | 585 | 691 | 687 | 657 | 676 | 252 | 370 | |
| Cefotaxima | Meningitis | % S | 94,5% | 96,4% | 88,6% | 89,4% | 89,9% | 89,8% | 95,9% | 95,0% | 91,7% | 96,0% |
| | | % I | 5,5% | 3,6% | 8,0% | 7,1% | 10,1% | 6,8% | 4,1% | 5,0% | 4,2% | 4,0% |
| | | % R | 0,0% | 0,0% | 3,4% | 3,5% | 0,0% | 3,4% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 4,2% |
| | n | 73 | 84 | 88 | 85 | 79 | 88 | 98 | 101 | 24 | 25 | |
| | No meningitis | % S | 98,5% | 99,3% | 94,4% | 97,6% | 99,1% | 99,9% | 99,8% | 99,4% | 98,8% | 99,7% |
| | | % I | 1,3% | 0,7% | 5,6% | 2,1% | 0,9% | 0,1% | 0,2% | 0,4% | 1,2% | 0,3% |
| % R | | 0,2% | 0,0% | 0,0% | 0,3% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | |
| | n | 598 | 611 | 573 | 585 | 691 | 687 | 657 | 676 | 252 | 370 | |

%S, %I, %R: porcentaje de cepas sensibles, con sensibilidad intermedia, y resistentes. n: total cepas analizadas.

Las cepas provenientes de LCR y/o con diagnóstico de meningitis se consideraron casos de meningitis.

Fuente: Laboratorio de Referencia de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP.

La Tabla 8 muestra la susceptibilidad a eritromicina, levofloxacino y vancomicina de las cepas provenientes de casos de ENI para cada año del periodo analizado. Los porcentajes de sensibilidad se mantuvieron relativamente constantes a través del tiempo para cada uno de los antimicrobianos. El menor porcentaje de sensibilidad se registró para eritromicina variando entre un 65,3% (año 2021) y un 74,5% (año 2013). La sensibilidad a levofloxacino osciló entre 99,3% (2012) y un 100% (2016, 2017 y 2021), mientras que la sensibilidad a vancomicina registró un 100% en todos los años evaluados del periodo.

Tabla 8. Susceptibilidad in vitro a eritromicina, levofloxacino y vancomicina en cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de ENI. Chile, 2012 - 2021

| Antimicrobiano | Susceptibilidad | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
|----------------|-----------------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|-------|--------|
| Eritromicina | % S | 70,6% | 74,5% | 70,3% | 71,2% | 71,9% | 69,8% | 67,4% | 68,3% | 71,7% | 65,3% |
| | % I | 0,1% | 1,3% | 0,3% | 0,0% | 0,5% | 0,0% | 0,1% | 0,3% | 0,4% | 0,0% |
| | % R | 29,2% | 24,2% | 29,3% | 28,8% | 27,5% | 30,2% | 32,5% | 31,4% | 27,9% | 34,7% |
| | n | 671 | 695 | 661 | 670 | 770 | 775 | 755 | 777 | 276 | 395 |
| Levofloxacino | % S | 99,3% | 99,4% | 99,5% | 99,9% | 100,0% | 100,0% | 99,9% | 99,9% | 99,3% | 100,0% |
| | % I | 0,6% | 0,4% | 0,2% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| | % R | 0,1% | 0,1% | 0,3% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,1% | 0,1% | 0,7% | 0,0% |
| | n | 671 | 695 | 661 | 670 | 770 | 775 | 755 | 777 | 276 | 395 |
| Vancomicina | % S | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| | n | 671 | 695 | 661 | 670 | 770 | 775 | 755 | 777 | 276 | 395 |

%S, %I, %R: porcentaje de cepas sensibles, con sensibilidad intermedia, y resistentes. n: total cepas analizadas.

Fuente: Laboratorio de Referencia de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP.

Análisis de susceptibilidad antimicrobiana según grupos de edad

La Tabla 9 muestra los resultados del análisis de susceptibilidad a penicilina y cefotaxima según grupos etarios. Se excluyeron las cepas sin dato de edad (n=34), por lo que se analizaron 6.411 cepas.

En casos de meningitis, se observó un mayor porcentaje de resistencia a penicilina en el grupo de menores de 5 años con un 45,3% (39/86). El 41,0% (16/39) de estas cepas resistentes correspondieron al serotipo 24F y un 25,6% (10/39) al serotipo 19A. Así también, la resistencia más elevada a cefotaxima se registró en cepas del grupo de menores de 5 años con un 4,7% (4/86), donde el 75,0% (3/4) fueron del serotipo 19A.

Respecto a casos con otros diagnósticos distintos a meningitis, se observaron resultados similares en cuanto a susceptibilidad a penicilina entre los distintos grupos etarios evaluados, con una variación de sensibilidad entre un 96,3% y 99,3%. Asimismo, la sensibilidad de estas cepas a cefotaxima también fue semejante entre los grupos de edad analizados, con porcentajes que oscilaron entre un 96,2% y 99,6%.

Tabla 9. Susceptibilidad in vitro a penicilina y cefotaxima en cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de ENI, por grupos etarios. Chile, 2012 - 2021

| Antimicrobiano | Diagnostico | Susceptibilidad | < 5 años | 5 - 14 años | ≥ 15 años | Total |
|----------------|---------------|-----------------|----------|-------------|-----------|-------|
| Penicilina | Meningitis | % S | 54,7% | 68,3% | 74,3% | 71,5% |
| | | % R | 45,3% | 31,7% | 25,7% | 28,5% |
| | | n | 86 | 60 | 591 | 737 |
| | No meningitis | % S | 96,3% | 99,3% | 99,1% | 98,6% |
| | | % I | 3,2% | 0,4% | 0,8% | 1,3% |
| | | % R | 0,4% | 0,0% | 0,1% | 0,2% |
| n | 1.147 | 282 | 4.245 | 5.674 | | |
| Cefotaxima | Meningitis | % S | 88,4% | 90,0% | 93,4% | 92,5% |
| | | % I | 7,0% | 10,0% | 5,6% | 6,1% |
| | | % R | 4,7% | 0,0% | 1,0% | 1,4% |
| | n | 86 | 60 | 591 | 737 | |
| | No meningitis | % S | 96,2% | 99,6% | 99,3% | 98,7% |
| | | % I | 3,7% | 0,4% | 0,6% | 1,3% |
| % R | | 0,1% | 0,0% | 0,1% | 0,1% | |
| n | 1.147 | 281 | 4.246 | 5.674 | | |

%S, %I, %R: porcentaje de cepas sensibles, con sensibilidad intermedia, y resistentes. n: total cepas analizadas.

Las cepas provenientes de LCR y/o con diagnóstico de meningitis se consideraron casos de meningitis.

No incluye cepas sin dato edad (n=34).

Fuente: Laboratorio de Referencia de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP.

Finalmente, la Tabla 10 muestra la susceptibilidad a ceftarolina, clindamicina, cloranfenicol, cotrimoxazol, eritromicina, levofloxacino, meropenem, rifampicina y vancomicina de las cepas provenientes de casos de ENI, según grupos de edad.

Es importante mencionar que se cuenta con registro de susceptibilidad a clindamicina y rifampicina desde julio del año 2013, ceftarolina desde fines de diciembre del año 2017 (sólo para casos no meningitis), mientras que la susceptibilidad a meropenem se analizó desde enero del año 2015 (sólo para casos de meningitis).

En este análisis se observó un mayor porcentaje de cepas resistentes a clindamicina, cotrimoxazol y eritromicina en menores de 5 años al comparar con el resto de los grupos etarios, con un 38,5% (378/982), 34,6% (427/1.233) y 46,7% (576/1.233), respectivamente.

Respecto al serotipo de las cepas resistentes a clindamicina en menores de 5 años, el 42,6% (161/378) correspondieron al serotipo 19A, seguido por el 25,9% (98/378) al 24F. En relación con las cepas resistentes a cotrimoxazol en este mismo grupo de edad, el 40,3% (172/427) correspondieron al serotipo 19A, seguidas por el 13,1% (56/427) del serotipo 24F y un 12,4% (53/427) por el 14. En el caso de eritromicina, el 30,6% (176/576) de las cepas resistentes en menores de 5 años correspondieron al serotipo 19A, seguido por el 17,9% (103/576) al serotipo 24F.

Por otro lado, el porcentaje de resistencia a meropenem fue de 2,0% (1/49) en menores de 5 años, 7,9% (3/38) en el grupo de 5 a 14 años y de 3,9% (15/385) en el grupo de 15 años o más, siendo el serotipo 19A en el análisis de todas las edades con un 78,9% (15/19).

En cuanto a la susceptibilidad a cloranfenicol, rifampicina y levofloxacino, se observaron resultados similares entre los distintos grupos de edad analizados, con porcentajes de sensibilidad sobre el 99%. Asimismo, la sensibilidad a ceftarolina y vancomicina se mantuvo en un 100% para todos los grupos de edad durante el periodo evaluado.

Tabla 10. Susceptibilidad in vitro a ceftarolina, clindamicina, cloranfenicol, cotrimoxazol, eritromicina, levofloxacin, meropenem, rifampicina y vancomicina en cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de ENI, por grupos etarios. Chile, 2012 - 2021

| Antimicrobiano | Susceptibilidad | < 5 años | 5 - 14 años | ≥ 15 años | Total |
|----------------|-----------------|----------|-------------|-----------|--------|
| Ceftarolina* | % S | 100% | 100% | 100% | 100% |
| | n | 298 | 63 | 1.598 | 1.959 |
| Clindamicina* | % S | 61,3% | 82,0% | 84,8% | 80,4% |
| | % I | 0,2% | 0,0% | 0,1% | 0,1% |
| | % R | 38,5% | 18,0% | 15,1% | 19,5% |
| | n | 982 | 266 | 4.215 | 5.463 |
| Cloranfenicol | % S | 99,7% | 99,4% | 99,1% | 99,2% |
| | % R | 0,3% | 0,6% | 0,9% | 0,8% |
| | n | 1.233 | 341 | 4.837 | 6.411 |
| Cotrimoxazol | % S | 56,9% | 75,7% | 76,7% | 72,8% |
| | % I | 8,5% | 5,6% | 4,4% | 5,2% |
| | % R | 34,6% | 18,8% | 18,9% | 21,9% |
| | n | 1.233 | 341 | 4.837 | 6.411 |
| Eritromicina | % S | 52,9% | 73,3% | 74,4% | 70,2% |
| | % I | 0,4% | 0,0% | 0,3% | 0,3% |
| | % R | 46,7% | 26,7% | 25,3% | 29,5% |
| | n | 1.233 | 341 | 4.837 | 6.411 |
| Levofloxacin | % S | 99,8% | 99,7% | 99,7% | 99,7% |
| | % I | 0,2% | 0,0% | 0,1% | 0,1% |
| | % R | 0,0% | 0,3% | 0,2% | 0,1% |
| | n | 1.233 | 341 | 4.837 | 6.411 |
| Meropenem* | % S | 91,8% | 84,2% | 91,2% | 90,7% |
| | % I | 6,1% | 7,9% | 4,9% | 5,3% |
| | % R | 2,0% | 7,9% | 3,9% | 4,0% |
| | n | 49 | 38 | 386 | 473 |
| Rifampicina* | % S | 100% | 99,6% | 100% | 99,98% |
| | % R | 0,0% | 0,4% | 0,0% | 0,02% |
| | n | 982 | 266 | 4.215 | 5.463 |
| Vancomicina | % S | 100% | 100% | 100% | 100% |
| | n | 1.233 | 341 | 4.837 | 6.411 |

%S, %I, %R: porcentaje de cepas sensibles, con sensibilidad intermedia, y resistentes. n: total cepas analizadas.

*El análisis de susceptibilidad a clindamicina y rifampicina se realizó desde julio del año 2013, a ceftarolina desde fines de diciembre 2017 y sólo para casos no meningitis, mientras que meropenem se analizó desde enero 2015 sólo para casos de meningitis. No se incluyeron cepas sin dato edad.

Fuente: Laboratorio de Referencia de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP.

5. SÍNTESIS DE RESULTADOS

- Entre 2012 y 2021, se confirmaron por laboratorio 6.644 casos de ENI, el 97,0% correspondieron a cepas y el 3,0% a muestras de LCR o sangre (PCR-RT).
- Un 58,1% de los casos corresponden a hombres y 41,9% a mujeres. El mayor número de casos se registró en el año 2019 (n=805) y la tasa de incidencia más elevada el 2016 (4,4 por 100.000 habitantes), con una disminución de casos registrados el 2020 y posterior aumento el año 2021.
- El 52,6% de los casos provenían de la RM, el 10,1% de la Región de Valparaíso y el 9,5% de la Región de Biobío. La RM, Región de Los Ríos, Región de Los Lagos y Región de Aysén registraron las tasas más elevadas durante la mayoría de los años evaluados en el periodo. El año 2020 la tasa más elevada se observó en la Región de Antofagasta, mientras que el 2021 se registró en la RM y de Valparaíso.
- El mayor número de casos confirmados corresponden al grupo de edad de 65 años o más con un 30,1% del total. Lo siguen los grupos de 30 a 49 años (16,7%) y 50 a 59 años (15,3%). El grupo de 65 años o más presentó un aumento de la contribución porcentual desde un 24,0% el año 2012 a un 36,2% el año 2020, pero el 2021 disminuyó a un 29,0%.

- Los grupos de menores de 12 meses y de 12 a 23 meses presentaron una disminución de su contribución porcentual entre el 2012 y 2021 desde un 6,7% a 3,5% y desde un 8,1% a 2,7%, respectivamente.
- El 81,3% del total de casos confirmados provenía de muestras de sangre, 13,8% de muestras de LCR y 5,0% de otros líquidos estériles.
- Del total de cepas confirmadas, los serotipos más frecuentes fueron los serotipos 3 (13,0%), 19A (11,2%) y 7F (6,6%). Les siguen los serotipos 14 (5,3%), 12F (4,8%) y 6C (4,3%).
- En el grupo de menores de 12 meses, el serotipo 14 disminuyó su contribución porcentual desde un 7,3% (2012) hasta no presentar casos desde el año 2018 en adelante.
- En el grupo de 12 a 23 meses, el serotipo 14 disminuyó desde un 22,0% (2012) hasta no registrar casos desde el año 2018 en adelante. El serotipo 19A también disminuyó desde un 6,0% (2012) a no presentar casos en 2020 y 2021. El serotipo 3 aumentó desde un 6,0% el 2012 a un 27,3% el 2021. El serotipo 24F presentó un aumento desde un 4,0% (2012) hasta un 18,2% (2021).
- En el grupo de 24 a 59 meses disminuyó la contribución porcentual del serotipo 14 desde un 40,0% (2012) hasta un 6,3% (2021). Los serotipos 1 y 18C también disminuyeron desde un 3,8% y 6,3% el año 2012, respectivamente, hasta no presentar casos desde el año 2018 y 2017, respectivamente. El serotipo 3 aumentó desde un 2,5% (2012) hasta un 12,5% (2021).
- En el grupo de 5 a 14 años aumentó la contribución porcentual del serotipo 19A desde no presentar casos el año 2012 hasta un 16,7% el año 2020 (año 2021 sin casos). El serotipo 24F tampoco registró casos el año 2012 y aumentó hasta un 16,7% el año 2020 (año 2021 sin casos). El serotipo 1 disminuyó desde un 20,8% el año 2012 hasta no registrar casos los años 2020 y 2021.
- En el grupo de 15 a 29 años los serotipos 14 y 1 disminuyeron desde un 7,5% y 12,5%, respectivamente, hasta no registrar casos los años 2020 y 2021. Los serotipos 4 y 8 presentaron ambos un aumento desde un 2,5% el año 2012 hasta un 7,1% el año 2021.
- En el grupo de 30 a 49 años el serotipo 14 disminuyó su contribución porcentual desde un 12,9% (2012) hasta no registrar casos desde el año 2019 en adelante. El serotipo 11A presentó un aumento desde un 1,1% (2012) hasta un 6,7% (2021).
- En el grupo de 50 a 64 años el serotipo 14 disminuyó desde un 11,9% (2012) a un 2,3% (2021), al igual que el serotipo 7F desde un 8,9% (2012) hasta un 3,1% (2021). El serotipo 35B presentó un aumento desde no presentar casos el año 2012 hasta un 10,7% el año 2021.
- En el grupo de 65 años y más el serotipo 3 aumentó su contribución porcentual desde un 16,7% (2012) hasta un 24,3% (2021). El serotipo 19A aumentó desde un 5,8% (2012) a un 11,3% (2021), así como el serotipo 6C desde no registrar casos el año 2012 hasta presentar un 7,0% el año 2021. El serotipo 14 disminuyó desde un 8,3% el año 2012 hasta no registrar casos el 2021.
- Respecto a la susceptibilidad antimicrobiana, en los casos de meningitis la sensibilidad a penicilina varió entre un 58,3% y 88,0%. En cepas con diagnósticos distintos a meningitis, la sensibilidad a penicilina osciló entre un 94,2% y 99,9%.
- Las cepas sensibles a cefotaxima en casos de meningitis variaron entre un 88,6% y 96,4%. En cepas aisladas de diagnósticos distintos a meningitis, la sensibilidad osciló entre 94,4% y 99,9%.
- Respecto a la susceptibilidad a eritromicina, levofloxacino y vancomicina, los porcentajes de sensibilidad se mantuvieron relativamente constantes. El menor porcentaje de sensibilidad se registró para eritromicina variando entre un 65,3% y un 74,5%. La sensibilidad a levofloxacino osciló entre 99,3% y un 100%, mientras que la sensibilidad a vancomicina registró un 100% en todos los años evaluados.

- En casos de meningitis, se observó un mayor porcentaje de resistencia a penicilina en el grupo de menores de 5 años con un 45,3%, donde el 41,0% de estas cepas correspondieron al serotipo 24F y un 25,6% al serotipo 19A. La resistencia más elevada a cefotaxima se registró en cepas del grupo de menores de 5 años con un 4,7%, donde el 75,0% correspondieron al serotipo 19A.
- En diagnósticos distintos a meningitis, la susceptibilidad a penicilina fue similar entre los distintos grupos etarios evaluados variando entre un 96,3% y 99,3%. La sensibilidad a cefotaxima también fue semejante entre los grupos, oscilando entre un 96,2% y 99,6%.
- Se registró un mayor porcentaje de cepas resistentes a clindamicina, cotrimoxazol y eritromicina en menores de 5 años al comparar con el resto de los grupos etarios, con un 38,5%, 34,6% y 46,7%, respectivamente.
- Respecto al serotipo de las cepas resistentes a clindamicina en menores de 5 años, el 42,6% correspondieron al serotipo 19A y un 25,9% al 24F. En relación con las cepas resistentes a cotrimoxazol en este grupo, el 40,3% correspondieron al serotipo 19A, 13,1% del serotipo 24F y un 12,4% por el serotipo 14. En el caso de eritromicina, el 30,6% de las cepas resistentes en menores de 5 años correspondieron al serotipo 19A, seguido por el 17,9% al serotipo 24F.
- El porcentaje de resistencia a meropenem fue de 2,0% en menores de 5 años, 7,9% en el grupo de 5 a 14 años y de 3,9% en el grupo de 15 años o más, siendo el serotipo 19A en el análisis de todas las edades con un 78,9%.
- Respecto a la susceptibilidad a cloranfenicol, rifampicina y levofloxacino, se observaron resultados similares entre los distintos grupos de edad analizados, con sensibilidad sobre el 99%. La sensibilidad a ceftarolina y vancomicina se mantuvo en un 100% para todos los grupos de edad.
- Considerando la paulatina introducción de distintas vacunas antineumocócicas al PNI, es importante mantener la vigilancia de laboratorio de *Streptococcus pneumoniae* procedente de enfermedad invasora, para conocer el comportamiento de serotipos vacunales y no vacunales en la población, contribuyendo a la toma de decisiones en salud.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9th ed. 2020 [citado 11 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C2016100010X>
2. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical microbiology. 8th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 836 p.
3. Llop Hernández A, Valdés-Dapena Vivanco M, Zuazo Silva J. Microbiología y parasitología médicas. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001.
4. Preado J. V. Conceptos microbiológicos de *Streptococcus pneumoniae*: BASIC MICROBIOLOGICAL ASPECTS. Rev Chil Infectol. 2001 [citado 19 de agosto de 1922];18:6-9. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-1018200100000002&lng=en
5. Ganaie F, Saad JS, McGee L, Tonder AJ van, Bentley SD, Lo SW, et al. A New Pneumococcal Capsule Type, 10D, is the 100th Serotype and Has a Large cps Fragment from an Oral *Streptococcus*. mBio. 2020 [citado 8 de noviembre de 2022];11(3). Disponible en: <https://mbio.asm.org/content/11/3/e00937-20>
6. Jameson JL. Harrison, principios de medicina interna, 20e. 2019 [citado 11 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2461>
7. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Disease. 2022 [citado 11 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/transmission.html>
8. Nurse-Lucas M, McGee L, Hawkins PA, Swanston WH, Akpaka PE. Serotypes and genotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates from Trinidad and Tobago. Int J Infect Dis. 2016 [citado 11 de agosto de 2022];46:100-6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971216310189>
9. Public Health Agency of Canada. Invasive Pneumococcal Disease, For Health Professionals. 2021. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/vaccine-preventable-diseases/invasive-pneumococcal-disease/health-professionals.html>
10. Sohail I, Ghosh S, Mukundan S, Zelewski S, Khan MN. Role of Inflammatory Risk Factors in the Pathogenesis of *Streptococcus pneumoniae*. Front Immunol. 2018 [citado 11 de agosto de 2022];9:2275. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.02275/full>
11. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. Nat Rev Microbiol. 2018 [citado 11 de agosto de 2022];16(6):355-67. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41579-018-0001-8>
12. WHO_PP_pneumococcal_2012_ES.pdf. [citado 6 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/position_papers/WHO_PP_pneumococcal_2012_ES.pdf
13. Loughran AJ, Orihuela CJ, Tuomanen EI. *Streptococcus pneumoniae*: Invasion and Inflammation. Microbiol Spectr. 2019 [citado 11 de agosto de 2022];7(2). Disponible en: <http://www.asmscience.org/content/journal/microbiolspec/10.1128/microbiolspec.GPP3-0004-2018>
14. Sánchez E, Perloff S. Pneumococcal Infections (*Streptococcus pneumoniae*). 2020. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/225811-overview>

15. Pink book, Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Disease. 2021 [citado 18 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html>
16. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa051642>. 2009 [citado 18 de agosto de 2022]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa051642>
17. Potin M. Vacunas anti-neumocócicas en población pediátrica: actualización. Rev Chil Infectol. 2014 [citado 18 de agosto de 2022];31(4):452-6. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v31n4/art11.pdf>
18. Calvo M, Inostroza J, Bastías M, Dabanch J, Cerda J, González C, et al. Recomendación del CAVEI de vacunación antineumocócica en adultos. Rev Chil Infectol. 2020 [citado 2 de octubre de 2020];37(1):47-50. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182020000100047
19. Ministerio de Salud de Chile, Subsecretaría de Salud Pública y Subsecretaría de Redes Asistenciales. Estudio comparativo de vacuna neumocócica conjugada en población infantil de la Región Metropolitana. ORD. B27 N°496 del 12/02/2016. 2016.
20. Ministerio de Salud de Chile. Modificación de esquema de vacunación con vacuna conjugada para prevenir las enfermedades neumocócicas en la Región Metropolitana. ORD. B27/2160 del 07/06/2016. 2016.
21. Ministerio de Salud de Chile. Departamento de Estadísticas e Información en Salud (DEIS). 2022 [citado 19 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://deis.minsal.cl/>
22. Ministerio de Salud de Chile. Informe Preliminar de Cobertura Nacional de Inmunizaciones año 2021. Período enero a diciembre. Departamento de Inmunizaciones. 2021. Disponible en: https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/04/Informe-de-Coberturas_2021_enero_diciembre.pdf
23. Ministerio de Salud de Chile. Decreto Supremo N°7, Reglamento sobre notificación de enfermedades transmisibles de declaración obligatoria y su vigilancia. Ley Chile - Biblioteca del Congreso Nacional. 2020 [citado 19 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1141549>