

## MORTALIDAD EN NEUMONÍA BACTERIÉMICA POR NEUMOCOCO

DIEGO SOUSA MATIAS, MARIANO FIELLI, ALEJANDRA GONZÁLEZ,  
INGRID ZURITA VILLARROEL, ADRIANA FERNÁNDEZ

Servicio de Neumonología, Sección Bacteriología. Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas,  
El Palomar, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Alejandra González, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Av. Pte. Illia s/n, 1684 El Palomar, Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** alestork@yahoo.com.ar

**Recibido:** 30-VIII-2023

**Aceptado:** 19-XII-2023

### Resumen

**Introducción:** A pesar de las mejoras en los cuidados de la salud, la mortalidad asociada a neumonía continúa siendo alta. El objetivo de este estudio fue analizar los factores asociados a mortalidad en neumonía bacteriémica por neumococo.

**Métodos:** Estudio de cohorte retrospectiva en pacientes adultos con diagnóstico de neumonía y neumococo aislado en hemocultivos, entre enero 2012 y mayo 2021. Se analizaron: variables clínicas y de laboratorio, compromiso radiológico, evolución y mortalidad durante la internación. Se comparó el grupo de pacientes fallecidos con el de sobrevivientes.

**Resultados:** Se incluyeron 152 pacientes. La mediana de edad fue de 58 años y el 58.9% fueron hombres. El 33% presentó un CURB-65 mayor a 2 al momento de internación. La mortalidad global fue 34% (n=52). Los pacientes fallecidos se encontraban más frecuentemente taquipneicos al ingreso (frecuencia respiratoria 26 vs. 22; p=0.003), presentaban más frecuentemente alteración del sensorio (58% vs. 14%; p< 0.001), PaO<sub>2</sub>/fracción inspirada de oxígeno (PAFI) < 250 (58% vs. 22%; p<0.001), compromiso radiológico bilateral (50% vs. 32%; p=0.03), necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM) (50% vs. 12%; p< 0.001), mayor valor de creatinina en sangre (1.6 vs. 1.15; p=0.01), menor recuento de glóbulos blancos (10 900 vs. 17 400; p=0.002), menor valor de glucemia (111 vs. 120; p=0.01) y menos días de estancia hospitalaria (6 vs. 9; p=0.015). En el análisis de

regresión logística multivariable se mantuvieron diferencias significativas en los siguientes factores asociados a mortalidad: ventilación mecánica (OR=3.54), confusión (OR=5.95), radiografía con compromiso bilateral (OR=3.20) y PAFI < 250 (OR=3.62).

**Conclusión:** Los factores relacionados con mortalidad, a pesar de la presencia de bacteriemia, no difieren de los publicados en la literatura y forman parte de los scores pronósticos de práctica habitual.

**Palabras clave:** neumonía, neumococo, mortalidad, pronóstico

### Abstract

#### *Mortality in bacterial pneumonia due to pneumococcus*

**Introduction:** Despite improvements in health care, pneumonia-associated mortality remains high. The objective of this study was to analyze the factors associated with mortality in bacteremic pneumonia caused by pneumococcus.

**Methods:** Retrospective cohort study in adult patients with pneumonia diagnosis and isolation of pneumococcus in blood cultures, between January 2012 and May 2021, was carried out. Clinical and laboratory variables, radiological involvement, evolution and mortality during hospitalization were analyzed. The group of deceased patients was compared with that of survivors.

**Results:** 152 patients were included. Median age: 58 years; men: 58.9%; 33% presented a CURB-65 > than 2 at admission. Overall mortality: 34% (n=52). Deceased patients were more tachypneic on admission (respiratory rate 26 vs. 22; p=0.003), presented sensory alteration more frequently (58% vs. 14%; p< 0.001), PaO<sub>2</sub>/fraction of inspired oxygen ratio < 250 (58% vs. 22%; p<0.001), bilateral radiological compromise (50% vs. 32%; p=0.03), needed mechanical ventilation (50% vs 12%; p< 0.001), higher blood creatinine values (1.6 vs. 1.15; p=0.01), lower white blood cell count (10 900 vs 17 400; p=0.002), a lower glucose dosage (111 vs. 120; p=0.01), and fewer days of hospital stay (6 vs. 9; p=0.015). In logistic regression model, significant differences were maintained in the following factors associated with mortality: mechanical ventilation (OR=3.54), altered mental status (OR=5.95), chest X-ray with bilateral compromise (OR 3.20) and PAFI less than 250 (OR=3.62).

**Conclusion:** In our series, the factors related to mortality, despite the presence of bacteremia, do not differ from those published in the literature and which are part of the different prognostic scores used in routine practice

**Key words:** pneumonia, pneumococcus, mortality, prognosis

## PUNTOS CLAVE

- A pesar de las mejoras en los cuidados de la salud, la mortalidad asociada a neumonía continúa siendo alta.
- En nuestra serie se analizó una cohorte de 152 pacientes con diagnóstico de neumonía bacteriémica cuya mortalidad global fue del 34%.
- El análisis multivariado mostró los siguientes factores asociados a mortalidad: ventilación mecánica (OR=3.54), confusión (OR=5.95), radiografía con compromiso bilateral (OR=3.20) y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor a 250 (OR=3.62).
- Las variables mencionadas en el punto anterior no difieren de aquellas publicadas en la literatura y que forman parte de los diferentes scores de pronóstico que se utilizan en la práctica habitual.

Las infecciones del tracto respiratorio inferior constituyen una de las principales causas de mortalidad en el mundo<sup>1</sup>. En 2019, la neumonía

y otras infecciones de las vías respiratorias inferiores fueron el grupo de enfermedades transmisibles con mayor mortalidad y en conjunto constituyeron la cuarta causa de muerte<sup>2</sup>. Entre ellas, la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la infección respiratoria de mayor gravedad con una incidencia anual de 2-5 casos/1000 habitantes/año en la población adulta<sup>3</sup>. Entre un 20 y un 40% de los pacientes con una neumonía requieren internación y un 5-10% de ellos necesitarán ser admitidos en una unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>4</sup>. Determinados grupos poblacionales, sobre todo ancianos e individuos con enfermedades y/o afecciones debilitantes subyacentes como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad neurológica, tabaquismo, alcoholismo, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, enfermedad neoplásica, diabetes mellitus e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), padecen con mayor frecuencia infecciones graves<sup>5,6</sup>. Pese a las mejoras en los métodos diagnósticos, avances en los cuidados y tratamientos antibióticos, la mortalidad sigue siendo elevada y oscila entre el 2 y 10% de los pacientes hospitalizados y un 34 a 50% de los ingresados en una UCI, especialmente entre aquellos que necesitan ventilación asistida<sup>7,8</sup>.

En casi el 50% de los casos se desconoce el agente etiológico de la neumonía. Sin embargo, el neumococo es el patógeno identificado con más frecuencia en la mayor parte de las series publicadas, alcanzando porcentajes que oscilan entre 29-76%, según la técnica diagnóstica utilizada<sup>9,10</sup>. Por otro lado, el aislamiento de este germen en hemocultivos es del 10 al 20% en pacientes hospitalizados. Esto último se halla vinculado a factores como el serotipo, nivel socioeconómico, la edad, el estado de la inmunidad, la existencia de comorbilidades y tabaquismo. La relación de la bacteriemia con la evolución y pronóstico de la enfermedad no han sido claramente establecidos<sup>11</sup>.

El objetivo de esta investigación fue analizar los factores asociados a mortalidad en un grupo de pacientes con diagnóstico de neumonía bacteriémica por neumococo.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva que incluyó pacientes adultos mayores de 18 años, con un cua-

dro clínico y radiológico compatible con neumonía y aislamiento de neumococo en hemocultivos, en el período comprendido entre enero del 2012 y mayo del 2021 en el Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) fue definida como la presencia de un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax, más uno de los siguientes criterios: fiebre (temperatura mayor o igual de 38°C) o hipotermia (temperatura menor o igual a 35°C), tos con o sin expectoración, dolor pleurítico, disnea o alteración de la semiología respiratoria, en pacientes no hospitalizados durante los 14 días previos.

Se analizaron edad y sexo. Comorbilidades: serología positiva de virus inmunodeficiencia humana (HIV), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes, neoplasias, insuficiencia renal crónica, asma, obesidad, insuficiencia cardíaca, bronquiectasias, accidente cerebrovascular, tabaquismo y etilismo. Variables clínicas: días de evolución del cuadro, días de internación, frecuencia respiratoria, alteración del sensorio (confusión), necesidad de vasopresores y ARM. Variables de laboratorio: dosaje de leucocitos, creatinina, glucosa. Se analizó la presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PAFI), el compromiso radiológico (presencia de compromiso bilateral) y la mortalidad durante la internación. Se evaluó el score CURB-65 que incluye las siguientes variables: presencia de confusión, valor de urea mayor a 43 mg/dl, frecuencia respiratoria mayor a 30/minuto, presión arterial sistólica menor a 90 mmHg o diastólica menor o igual a 60 mmHg, edad mayor o igual a 65 años<sup>12</sup>.

Se realizó un análisis comparativo entre pacientes fallecidos y no fallecidos por neumonía. Se utilizó test de chi cuadrado para la comparación de las proporciones y la Prueba U de Mann-Whitney para el análisis de las variables continuas. Para investigar los factores asociados a la mortalidad, se realizó un modelo de regresión logística múltiple utilizando el método forward (con un valor de  $p$  de 0.05) para la selección de las variables a incluir.

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional Prof. A Posadas (ref: 242 LUPOSO/19).

El programa estadístico utilizado fue R Statistical Software (v4.1.2; R Core Team 2021).

## Resultados

Se analizaron 152 pacientes con diagnóstico de neumonía y bacteriemia por neumococo. La mediana de edad fue de 58 años. La mayoría fueron hombres (58.6%) y 50 (33%) presentaron un CURB-65 mayor a 2 al momento de la internación.

La mortalidad global fue del 34%. El grupo de pacientes fallecidos se encontraba más taquicárdico al ingreso, presentaba con más frecuencia alteración del sensorio, PAFI menor a 250, menos días de internación, mayor compromiso radiológico y necesidad de ventilación mecánica. Desde el punto de vista del laboratorio, se constató valores más elevados de creatinina en sangre, menor valor en el recuento de leucocitos y glucemia (Tabla 1).

En el modelo ajustado de regresión logística se mantuvieron las diferencias significativas en los siguientes factores asociados a mortalidad: ARM (OR=3.54), confusión (OR=5.95), radiografía con compromiso bilateral (OR=3.20) y PAFI menor a 250 (OR=3.62) (Tabla 2).

## Discusión

La neumonía continúa representando una de las mayores causas de morbimortalidad, a pesar de la mejoría en los cuidados médicos y disponibilidad de nuevos tratamientos antibióticos. En nuestro trabajo, la mortalidad global observada durante el periodo de internación fue del 34%, comparable a la mencionada en el estudio de Rioseco y col., realizado en Chile, cuya mortalidad asociada a neumonía neumocócica bacteriémica fue del 34.3%<sup>13-15</sup>. Otros autores han publicado tasas menores, como es el caso de Núñez Fernández y col., que en un estudio retrospectivo de 83 pacientes con neumonía y aislamiento de neumococo en hemocultivos observaron que la mortalidad fue del 10%<sup>16</sup>. Estas diferencias podrían adjudicarse a factores del huésped, del microorganismo, derivados de la atención recibida u otros difíciles de caracterizar. La presencia de bacteriemia como factor de riesgo es controversial. García-Vidal y col., en su trabajo que incluyó 2457 pacientes, identificaron la existencia de bacteriemia como factor de riesgo para mortalidad<sup>17</sup>. Capelastegui y col. compararon 492 pacientes con hemocultivos negativos y 399 con hemocultivos positivos, resultando la bacteriemia en un peor pronóstico, con mayor mortalidad intrahospitalaria<sup>18</sup>. Por otro lado, otros autores no han encontrado una asociación entre la positividad de los hemocultivos y la gravedad del cuadro. Un estudio multicéntrico realizado por Bordón y col., que analizó 125 pacientes con neumonía bacteriémica, concluyó que la presencia de bacteriemia no influye en

**Tabla 1** | Características de 152 pacientes internados por neumonía bacteriémica por neumococo

	Fallecidos (n = 52)	No fallecidos (n = 100)	p-valor
Edad*	58.5 (43.5-69)	58 (40-65)	0.24
Género masculino	34 (65%)	55 (55%)	0.22
Días de evolución*	3 (2-7)	4 (2-7)	0.5
Comorbilidades <sup>§</sup>	42 (81%)	77 (77%)	0.68
HIV	11 (21%)	20 (20%)	0.86
F. respiratoria*	26.5 (24-29)	22 (20-28)	0.003
Confusión	30 (58%)	14 (14%)	< 0.001
Leucocitos (x1000/mm <sup>3</sup> ) *	10.9 (4.7-18.7)	17.4 (10.6-22.3)	0.002
Creatinina (mg/dL) *	1.6 (1.1-2.35)	1.15 (0.8-1.95)	0.01
Glucosa (mg/dL) *	111 (85-150)	120 (103-170)	0.01
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <250	30 (58%)	22 (22%)	< 0.001
Compromiso bilateral en la radiografía	26 (50%)	32 (32%)	0.03
CURB-65 > 2	27 (52%)	23 (23%)	< 0.001
Días de internación*	6 (2-15)	9 (6-15)	0.015
Ventilación mecánica	26 (50%)	12 (12%)	< 0.001
Vasopresores	27 (52%)	14 (14%)	< 0.001

\*Las variables continuas se encuentran expresadas en mediana y percentiles 0.25-0.75.

§Incluye: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, neoplasias, insuficiencia renal crónica, asma, obesidad, insuficiencia cardíaca, bronquiectasias, accidente cerebrovascular, tabaquismo y etilismo

**Tabla 2** | Modelo de regresión logística multivariable

	Odds Ratio (OR)	p-valor	Intervalo de confianza 95%
Ventilación mecánica	3.54	0.020	1.22-10.23
Confusión	5.95	0.001	2.07-17.11
Compromiso bilateral en la radiografía	3.20	0.019	1.20-8.49
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <250	3.62	0.009	1.37-9.57

el pronóstico de la enfermedad<sup>19</sup>. Amaro y col., compararon 362 pacientes con bacteriemia y 555 sin bacteriemia, y si bien se encontró mayor gravedad en el primer grupo, la mortalidad no difirió<sup>13</sup>. En el trabajo de Bellut y col., de los 614 pacientes incluidos, 274 tenían hemocultivos positivos para neumococo al ingreso y la mortalidad hospitalaria no fue diferente<sup>14</sup>.

Los factores asociados con mortalidad observados en nuestra serie de pacientes no difieren con respecto a aquellos identificados y descritos en la literatura. Watanakunakorn y col., en un estudio prospectivo de 108 pacientes con bacteriemia, observaron que las variables asociadas a mortalidad eran la edad mayor de 65 años, un puntaje de APACHE II mayor a 15, requerimiento

de cuidados intensivos al ingreso, recuento de leucocitos normal o disminuido, plaquetopenia, nivel de nitrógeno ureico superior a 25 mg/dL, nivel de creatinina mayor a 2 mg/dL, mayor compromiso radiológico y cultivo de esputo positivo<sup>20</sup>. Lim y col., estudiaron 122 fallecidos por neumonía y encontraron que la presencia de confusión mental, taquipnea, urea elevada, edad mayor a 65 años, presencia de derrame pleural, hiponatremia y temperatura menor a 37°C se asociaron a peor pronóstico<sup>21</sup>. Nuñez Fernández y col., concluyeron que la mortalidad se asociaba a una edad superior a 65 años, la presencia de confusión mental, una mayor hipoxemia e hipercapnia, ingreso en la unidad de cuidados intensivos, una presentación atípica, existencia

de derrame pleural y un índice de gravedad de la neumonía (PSI) mayor de 140<sup>16</sup>.

Existen discrepancias sobre la asociación entre la infección por HIV y el pronóstico de los pacientes internados por neumonía. En nuestro estudio no se hallaron diferencias entre ambos grupos. Sin embargo, Feldman y col., en un estudio prospectivo multicéntrico, observaron una mayor mortalidad en los pacientes con bacteriemia e infección por HIV<sup>22</sup>. Esto, según describe Bordón y col. en su trabajo, no se vincularía al recuento de CD4 o carga viral<sup>23</sup>.

Dos de los aspectos limitantes de nuestro trabajo se refieren a la falta de información sobre el estado de vacunación y los serotipos responsables de la enfermedad invasiva. Ambos podrían tener impacto en el pronóstico de la enfermedad. En 2015, Bonten y col. publicaron un estudio que incluyó 84 496 sujetos mayores de 65 años que recibieron una dosis única de vacuna antineumocócica conjugada o placebo, demostrando una eficacia del 75% en evitar el primer episodio de enfermedad invasiva<sup>24</sup>. Otros autores han escrito que la vacunación antineumocócica en adultos se vincula a menor mortalidad<sup>25,26</sup>.

Por otro lado, la relación entre el serotipo del neumococo y la presencia de bacteriemia y el

curso evolutivo de la enfermedad han sido objeto de estudio de varios autores. Se ha postulado que existen serotipos (1, 5, 7F) con una alta capacidad invasora que afectarían fundamentalmente a individuos sanos y podrían comportarse como patógenos primarios. En cambio, otros serotipos (3, 6A, 6B, 8, 19F, 23F) con una baja capacidad invasora primaria, cuando encuentran un “medio ambiente adecuado”, se comportan como patógenos oportunistas pudiendo causar una enfermedad invasiva grave y, en muchos casos, mortal<sup>27-29</sup>. A pesar de esto, la relación entre serotipo y mortalidad no está claro. Alanee y col., en un estudio prospectivo internacional, analizaron el serotipo y la mortalidad en 796 pacientes adultos hospitalizados con bacteriemia por neumococo, no encontrando asociación entre el serotipo y la mortalidad, sugiriendo que los factores del huésped son más importantes que el serotipo aislado<sup>30</sup>.

En nuestra serie los factores relacionados con mortalidad, a pesar de la presencia de bacteriemia, no difieren de aquellos publicados en la literatura y que forman parte de los diferentes scores de pronóstico que se utilizan en la práctica habitual.

---

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396: 1204-22.
2. World Health Organization (WHO), 2020. The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>; consultado agosto 2023.
3. Torres A, Cillóniz C, Blasi F, et al. Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults across Europe: A literature review. *Respir Med* 2018; 137: 6-13.
4. Almirall J, Bolibar I, Vidal J, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000; 15: 757-63.
5. Lippmann ML, Goldberg SK, Walkenstein MD, Her-ring W, Gordon M. Bacteremic pneumococcal pneumonia. A community hospital experience. *Chest* 1995; 108: 1608-13.
6. Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CCH, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1617-24.
7. Waterer GW, Self WH, Courtney DM, et al. In-hospital deaths among adults with community-acquired pneumonia. *Chest* 2018; 154: 628-35.
8. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275: 134-41.
9. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67: 71-9.
10. Woodhead MA. Management of pneumonia. *Respir Med* 1992; 86: 459-69.
11. Feldman C, Anderson R. Bacteraemic pneumococcal pneumonia: current therapeutic options. *Drugs* 2011; 71: 131-53.
12. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defin-

- ing community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377-82.
13. Amaro R, Liapikou A, Cilloniz C, et al. Predictive and prognostic factors in patients with blood-culture-positive community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J* 2016; 48: 797-807.
  14. Bellut H, Porcher R, Varon E, et al. Comparison of prognostic factors between bacteraemic and non-bacteraemic critically ill immunocompetent patients in community-acquired severe pneumococcal pneumonia: a STREPTOGENE sub-study. *Ann Intensive Care* 2021; 11: 148.
  15. Rioseco Z ML, Riquelme O R, Riquelme O M, Inzunza P C, Riquelme D J, Sanhueza R A. Neumonía neumocócica bacteriémica en adultos en hospital regional de Chile. *Rev Med Chil* 2018; 146: 839-45.
  16. Fernández MJN, Castro ROD, Lores FL, et al. Neumonía neumocócica con bacteriemia en adultos: estudio descriptivo en el noroeste de España. *An Med Interna* 2002; 19: 612-20.
  17. García-Vidal C, Fernández-Sabe N, Carratala J, et al. Early mortality in patients with community-acquired pneumonia: causes and risk factors. *Eur Respir J* 2008; 32: 733-9.
  18. Capelastegui A, Zalacain R, Bilbao A, et al. Pneumococcal pneumonia: differences according to blood culture results. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 128.
  19. Bordón J, Peyrani P, Brock GN, et al. The presence of pneumococcal bacteremia does not influence clinical outcomes in patients with community-acquired pneumonia: *Chest* 2008; 133: 618-24.
  20. Watanakunakorn C, Bailey T. Adult bacteremic pneumococcal pneumonia in a community teaching hospital, 1992-1996. A detailed analysis of 108 cases. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1965-71.
  21. Lim WS, Lewis S, Macfarlane JT. Severity prediction rules in community acquired pneumonia: a validation study. *Thorax* 2000; 55: 219-23.
  22. Feldman C, Klugman KP, Yu VL, et al. Bacteraemic pneumococcal pneumonia: Impact of HIV on clinical presentation and outcome. *J Infect* 2007; 55: 125-35.
  23. Bordon J, Kapoor R, Martinez C, et al. CD4+ cell counts and HIV-RNA levels do not predict outcomes of community-acquired pneumonia in hospitalized HIV-infected patients. *Int J Infect Dis* 2011; 15: 822-7.
  24. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 1114-25.
  25. Naito T, Suzuki M, Kanazawa A, et al. Pneumococcal vaccination reduces in-hospital mortality, length of stay and medical expenditure in hospitalized elderly patients. *J Infect Chemother* 2020; 26: 715-21.
  26. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Llor C, Hospital I, Rodríguez T, Gómez A. Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly subjects. *Eur Respir J* 2005; 26: 1086-91.
  27. Garau J, Calbo E. Capsular types and predicting patient outcomes in pneumococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 52-4.
  28. Burgos J, Lujan M, Larrosa MN, et al. Risk factors for respiratory failure in pneumococcal pneumonia: the importance of pneumococcal serotypes. *Eur Respir J* 2014; 43: 545-53.
  29. Martens P, Worm SW, Lundgren B, Konradsen HB, Benfield T. Serotype-specific mortality from invasive streptococcus pneumoniae disease revisited. *BMC Infect Dis* 2004; 4: 21.
  30. Alane SRJ, McGee L, Jackson D, et al. Association of serotypes of streptococcus pneumoniae with disease severity and outcome in adults: an international study. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 46-51.