

Estudio de la incidencia de enfermedad neumocócica invasora entre 0-5 años en el País Vasco y Navarra

E. Bernaola Iturbe^a, J. de Aristegui Fernández^b, M. Herranz Aguirre^a, C. García Calvo^c, C. Fernández Pérez^d, y Grupo de Estudio de Enfermedad Invasora Neumocócica en el País Vasco y Navarra

Servicios de Pediatría, ^aHospital Virgen del Camino (Pamplona) y ^bHospital de Basurto (Bilbao). ^cDepartamento Científico. Wyeth-Farma. Madrid. ^dUnidad de Investigación. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

Antecedentes

Streptococcus pneumoniae es la causa más frecuente de bacteriemia y neumonía y la segunda causa de meningitis bacteriana en la edad pediátrica.

Objetivo

Establecer la incidencia, las características y los serotipos predominantes de enfermedad neumocócica invasora (ENI) en niños menores de 5 años en 2 comunidades autónomas: País Vasco y Navarra. El período de estudio comprendió del 31 de mayo de 1998 al 1 de junio de 2001.

Pacientes y métodos

Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo. La población de estudio incluyó a los niños diagnosticados de ENI en los hospitales públicos y privados con servicio de pediatría. Se definió la ENI por el aislamiento de *S. pneumoniae* en hemocultivo, líquido cefalorraquídeo (LCR) u otros sitios estériles. Se revisaron las historias clínicas y se analizaron las características demográficas y diagnósticas. Se establecieron las frecuencias ajustadas por edades de ambas áreas, mediante estandarización directa. Los intervalos de confianza (IC) de las frecuencias se obtuvieron por la distribución de Poisson. Se utilizaron los paquetes informáticos SPSS para Windows 10.0 y Epidat 2.1. Se empleó la revisión poblacional del padrón municipal de 1999.

Resultados

Se incluyeron 171 niños con edades entre 0 y 5 años. El 40,9% (70 niños) eran menores de 12 meses y el 68,4% (117 niños) entre 0 y 2 años y predominaban los varones. El 16,4% habían recibido antibioticoterapia previa al diagnóstico. Las formas de presentación más frecuentes fueron bacteriemia oculta (45,6%), neumonía bacteriémica (27,5%) y meningitis (14,6%). Las complicaciones más frecuentes fueron las respiratorias, con derrame pleural en el 23% de las neumonías. La incidencia anual estandarizada

de ENI (casos por cada 100.000) en los niños entre 0 y 59 meses fue de 58,82 (IC 95%, 27,99-89,65) en Navarra y de 55,35 casos (IC 95%, 38,81-71,88) en el País Vasco. En el caso de niños entre 0 y 23 meses se observaron globalmente 93,49 casos/año/100.000 niños (IC 95%, 77,32-112,04) y en los niños entre 0 y 11 meses se alcanzaron los 110,21 casos/año/100.000 niños (IC 95%, 85,91-139,24). La incidencia de meningitis y bacteriemia en los niños entre 0 y 23 meses fue de 15,98 (IC 95%, 9,76-24,68) y 51,14 (IC 95%, 39,38-65,30) casos/año/100.000 niños, respectivamente. Se serotipificaron 59 cepas, y los serotipos/serogrupos más frecuentes fueron el 1, 4, 6B, 14, 18C, 19 y 23F. El 52,15% de las cepas fueron sensibles a penicilina y el 93% a cefotaxima. Los serotipos/serogrupos más resistentes fueron el 6B, 14, 19, 23F y 35.

Conclusión

La incidencia observada en este estudio es similar a la reportada en otros países, como Estados Unidos, y superior a la comunicada en el resto de Europa. La cobertura de la vacuna es similar a la descrita en otros artículos.

Palabras clave:

Enfermedad neumocócica invasora. Meningitis. Bacteriemia. Neumonía bacteriémica.

STUDY OF THE INCIDENCE OF INVASIVE PNEUMOCOCCAL DISEASE IN NEONATES AND CHILDREN AGED LESS THAN 5 YEARS IN THE BASQUE COUNTRY AND NAVARRE (SPAIN)

Background

Streptococcus pneumoniae is the most commonly reported bacterial cause of bacteremia and bacteremic pneumonia and the second most frequent cause of meningitis.

Trabajo promovido y financiado por Laboratorios Wyeth-Farma.

Correspondencia: Dr. E. Bernaola Iturbe.
Servicio de Pediatría. Hospital Virgen del Camino.
Irunlarrea, 4. 31008 Pamplona. España.
Correo electrónico: bernaola@teleline.es

Recibido en junio de 2002.

Aceptado para su publicación en julio de 2002.

Objective

To establish the incidence, characteristics and serotypes causing invasive pneumococcal disease in children aged less than 5 years in two Autonomous Communities in Spain, the Basque country and Navarre, between 31 May 1998 and 1 June 2001.

Patients and methods

We performed a descriptive, observational and retrospective study. The study population was composed of children diagnosed with invasive pneumococcal disease in the public and private hospitals with a pediatrics departments. Invasive pneumococcal disease was defined as isolation of *S. pneumoniae* in blood, cerebrospinal fluid or any other sterile biological fluid. Medical records were reviewed and demographic and diagnostic variables were analyzed. Age-adjusted frequency rates were established for both regions using direct standardization. Confidence intervals were obtained by Poisson distribution. SPSS for Windows 10.0 and Epidat 2.1 were used for the analysis. Data were obtained from the 1999 municipal population census.

Results

One hundred seventy-one children aged 0-5 years were included. A total of 40.9% (70 patients) were aged less than 12 months and 68.4% were aged 0-2 years; 16.4% had received drug therapy before diagnosis. The most common forms of presentation were occult bacteremia (45.6%), bacteremic pneumonia (27.5%) and meningitis (14.6%). The most frequent complications involved the respiratory tract, with pleural effusion in 23% of cases of pneumonia. The standardized annual incidence rate of invasive pneumococcal disease (cases per 100,000) in children aged 0-59 months was 58.82 (95% CI: 27.99-89.65) in Navarre and 55.35 (95% CI: 38.81-71.88) in the Basque Country. In children aged 0-23 months, the overall incidence was 93.49 cases per 100,000 children (95% CI: 77.32-112.04) and in infants aged 0-11 months, it was 110.21 cases per 100,000 children (95% CI: 85.91-139.24). The incidence rates for meningitis and bacteremia in children aged 0-23 months was 15.98 (95% CI: 9.76-24.68) and 51.14 (95% IC: 39.38-65.30) cases per 100,000 children. Fifty-nine strains were serotyped. The most frequent serotypes/groups were 1, 4, 6B, 14, 18C, 19 and 23F. A total of 52.15% of the serotypes were penicillin-susceptible and 93% were cefotaxime-susceptible. The serotypes/groups with the highest rates of resistance were 6B, 14, 19, 23F and 35.

Conclusion

Our incidence rates are similar to those observed in other countries such as the United States and are higher than those reported for the rest of Europe. Vaccine coverage is similar to that described in other articles.

Key words:

Invasive pneumococcal disease. Meningitis. Bacteremia. Bacteremic pneumonia.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* constituyen la causa infecciosa más frecuente de muerte en los

países desarrollados^{1,2}. Las formas clínicas de la enfermedad más comunes son las llamadas locales, cuya patogenia se deriva de la afectación directa de la mucosa respiratoria. En este sentido, la otitis media aguda es el cuadro que predomina en la infancia junto a la sinusitis y neumonía no invasora. *S. pneumoniae* también produce formas clínicas invasoras, en las que el patógeno se localiza en lugares estériles, como sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR); estas formas, bacteriemia, neumonía bacteriémica y meningitis, son menos frecuentes, pero generan enfermedad más grave y presentan mayor morbimortalidad.

La incidencia de enfermedad neumónica invasora (ENI) varía desde cifras entre 10 y 20 casos/año/100.000 niños menores de 5-6 años en algunos países europeos¹⁻³, hasta cifras entre 70-80/100.000 casos/año en la misma franja de edad en Estados Unidos^{4,5}. Estas variaciones parecen estar basadas primordialmente en las diferencias comunicadas en la incidencia de bacteriemia sin foco y podrían explicarse por la distinta metodología diagnóstica que se emplea en Estados Unidos y Europa en el tratamiento del lactante con fiebre sin foco^{3,6}. El objetivo del presente estudio ha sido conocer la incidencia de esta enfermedad, de las formas clínicas de la infección, de la edad de presentación de las formas más graves en nuestro medio y de los distintos serotipos/serogrupos implicados.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo, por revisión de historias clínicas, realizado en todos los centros hospitalarios públicos y privados pertenecientes a 2 comunidades autónomas, País Vasco y Navarra. Durante los 3 años de duración del estudio, de mayo de 1998 a junio de 2001, se incluyeron en el mismo a todos los niños con edades comprendidas entre 0 y 5 años diagnosticados de ENI mediante aislamiento de *S. pneumoniae* en una localización estéril, como sangre o LCR. La detección de los casos se realizó mediante la revisión o búsqueda sistemática de los niños diagnosticados de ENI según el protocolo preestablecido en los servicios de urgencias pediátricas, las plantas de pediatría y los servicios de cuidados intensivos pediátricos y microbiología de los centros hospitalarios incluidos en el estudio. En todos los casos detectados se realizó una revisión de la historia clínica, a partir de un cuaderno de recogida de datos preestablecido, incluyendo en aquellos casos disponibles los datos microbiológicos relacionados con la serotipificación y resistencia antimicrobiana de las cepas de *S. pneumoniae* aisladas.

Se analizaron las variables cualitativas (sexo) y cuantitativas (edad) y demográficas. Las variables cualitativas se representaron con su distribución de frecuencias y su intervalo de confianza (IC) exacto binomial al 95%, mientras que en las variables cuantitativas se determinaron la media y error estándar (EE) y/o mediana, rango intercuartílico (P₂₅-P₇₅) e IC al 95%. En todos los casos se

comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos. La asociación entre variables cualitativas se determinó mediante el test de la chi cuadrado (χ^2) o prueba exacta de Fisher, en el caso de que el 25% o más de los esperados fueran menores de 5. Asimismo, se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas por cada una de las variables independientes categorizadas mediante el test de la t de Student (en comparaciones de una variable con 2 categorías) y/o el análisis de la varianza (ANOVA). La frecuencia de los casos detectados referidos a su población se estimó como la incidencia, aunque infraestima la hipotética incidencia real por ser un estudio de serie de casos retrospectivo. Se utilizó la revisión poblacional del padrón municipal de 1999, que permitió determinar en cada comunidad autónoma, el número de niños y su distribución por segmentos de edad para conocer los denominadores. Las frecuencias ajustadas por edades, de ambas áreas, se determinaron mediante una estandarización directa (población estándar la suma de ambas). Los IC de las frecuencias se obtuvieron por la distribución de Poisson, al 95%. Los paquetes informáticos utilizados para el análisis fueron SPSS para Windows versión 10.0 y Epidat versión 2.1.

RESULTADOS

Características demográficas

Se incluyeron en el estudio 171 niños con edades comprendidas entre 0 y 5 años, con una mediana de edad de 14 meses (P_{25} , 8; P_{75} , 30). El 55% eran varones y el 45%, mujeres. Del total de niños analizados el 40,9% (70 niños) tenían entre 0 y 11 meses de edad; de éstos, 3 niños (1,8% del total) eran menores de 2 meses. En la tabla 1 se describen las características demográficas de la población estudiada.

TABLA 1. Características demográficas de los niños con diagnóstico de enfermedad neumocócica invasora incluidos en el estudio

Factores demográficos	Frecuencia	Porcentaje	IC 95%
Sexo			
Varón	94	55,0	47,19-62,58
Mujer	77	45,0	37,42-52,81
Edad (meses)			
0-11	70	40,9	33,49-48,70
(< 2)	(3)	(1,8)	(0,36-5,04)
12-23	47	27,5	20,79-34,18
24-59	54	31,6	24,61-38,55

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Antecedentes

Entre los antecedentes personales de interés destacaron la prematuridad (< 36 semanas de gestación) en el 4,5%, bajo peso para la edad gestacional en el 4,7%, historial de enfermedades respiratorias previas, como neumonía o asma, en el 7,3%, lactancia artificial en el 25,8% y asistencia a guarderías en el 19%. Todos los niños habían recibido las vacunas pediátricas según el calendario vacunal correspondiente para su edad y un niño había sido vacunado previamente con la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (VNP 23-v). El 16,4% de los niños habían recibido tratamiento antibiótico durante las 2 semanas previas al diagnóstico del proceso neumocócico.

Formas de presentación y complicaciones

Las formas de presentación más frecuentes fueron la bacteriemia oculta (45,6%), la neumonía bacteriémica (27,5%), la meningitis (14,6%) y la otitis bacteriémica (9,4%). Otras formas bacteriémicas de presentación, celulitis, artritis y mastoiditis, representaron el 5,9% de los casos (fig. 1). El 23% de las neumonías cursaron con de-

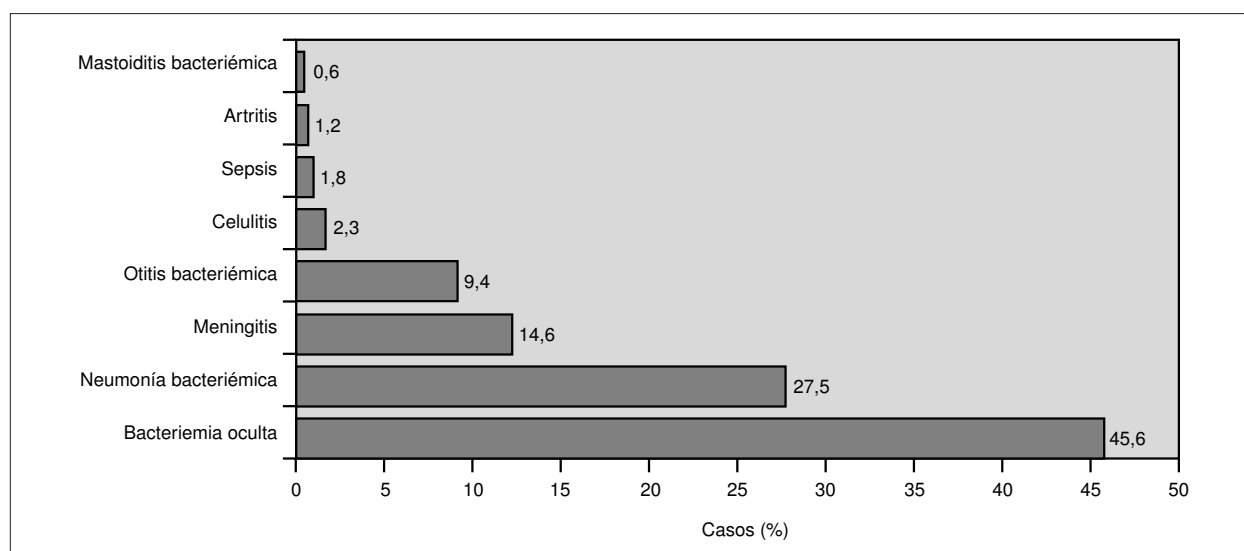


Figura 1. Formas de presentación de la enfermedad neumocócica invasora en la población pediátrica.

TABLA 2. Incidencia anual de enfermedad neumocócica invasora (casos \times 100.000) en la población pediátrica de las comunidades autónomas del País Vasco y Navarra

Grupos de edad (meses)	Navarra				País Vasco				Global			
	Población censo 1999	Número de casos (3 años)	Incidencia bruta anual	IC 95%	Población censo 1999	Número de casos (3 años)	Incidencia bruta anual	IC 95%	Población censo 1999	Número de casos (3 años)	Incidencia bruta anual	IC 95%
0-11	5.121	13	84,62	45,06 144,70	16.051	57	118,370	89,65 153,37	21.172	70	110,210	85,91 139,24
12-23	4.647	10	71,73	34,40 131,92	15.897	37	77,58	54,62 106,94	20.544	47	76,26	56,03 101,41
24-35	4.683	6	42,71	15,67 92,96	15.598	18	38,47	22,80 60,79	20.281	24	39,45	25,27 58,69
36-47	4.538	4	29,38	8,00 75,23	15.198	12	26,32	13,60 45,97	19.736	16	27,02	15,45 43,88
48-59	4.711	9	63,68	29,12 120,89	15.070	5	11,06	3,59 25,81	19.781	14	23,59	12,90 39,58
0-23	9.768	23	78,49	49,75 177,77	31.948	94	98,08	79,26 120,02	41.716	1170	93,49	77,32 112,04
24-59	13.9320	19	45,46	27,37 70,99	45.866	35	25,44	17,72 35,38	59.798	54	30,10	22,61 39,28
0-59	23.7000	42	59,07	42,57 79,85	77.814	1290	55,26	46,14 65,66	101.514	1710	56,15	48,05 65,22
Incidencia estandarizada por edad 0-59 meses			58,82	27,99 89,65				55,35	38,81 71,88			

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

rrame pleural. El tiempo medio de hospitalización fue de $7,5 \pm 8$ días (mediana, 6 días) (P_{25} , 3; P_{75} , 9). El 93,4% de los niños presentaron fiebre igual o superior a $37,5$ °C en el momento del ingreso, siendo su duración media de $3,25 \pm 3,71$ días (mediana, 2 días) (P_{25} , 1; P_{75} , 3). Requrieron tratamiento antibiótico 141 pacientes; la cefotaxima fue el antibiótico utilizado con más frecuencia, seguido de ceftriaxona y amoxicilina (57,4, 31,2 y 26,2% de los casos, respectivamente). Mientras que el 58,48% de los niños fueron tratados con un solo antibiótico, el 20,47% y el 3,51%, respectivamente, recibieron tratamiento combinado con 2 o 3 antibióticos.

Las complicaciones más frecuentes durante la hospitalización fueron las derivadas de la afectación del tracto respiratorio (20,8%): derrame pleural (7,5%), atelectasias (2,0%) y paquipleuritis (2,0%). En 2 pacientes se realizó toracoscopía. Evolucionaron favorablemente 167 niños (97,7%) con resolución total del cuadro clínico, mientras que 4 niños (2,3%) presentaron secuelas en el momento del alta hospitalaria.

Incidencia global y por grupos de edad

La incidencia anual estandarizada de ENI en la población analizada (casos por cada 100.000 niños entre 0 y 59 meses) fue similar en ambas comunidades autónomas: 55,35 (IC 95%, 38,81-71,88) en el País Vasco y 58,82 (IC 95%, 27,99-89,65) en Navarra. Las mayores incidencias se observaron en niños entre 0 y 23 meses, con 93,49 casos/año/100.000 niños (IC 95%, 77,32-112,04) y fueron especialmente elevadas en niños entre 0 y 11 meses, con 110,21 casos/año/100.000 habitantes (IC 95%, 85,91-139,24). En la tabla 2 puede observarse la incidencia anual de ENI global y por comunidad autónoma en cada uno de los grupos poblacionales analizados, y en la figura 2 se reflejan las incidencias globales por grupos poblacionales. La incidencia global anual para las formas

más frecuentes de presentación de ENI en los grupos de edad estudiados se resume en la tabla 3 y figura 3.

Serotipos y sensibilidad antibiótica

El 52,15% de las cepas de neumococos aisladas fueron sensibles a penicilina, mientras que el 24,54% presentaron una resistencia intermedia y el 23,31% una alta resistencia al fármaco. En el caso de cefotaxima, sólo el 7,0% de las cepas aisladas presentaron una resistencia intermedia o elevada al fármaco, y fueron sensibles el 93%. Del total de 171 casos estudiados se serotipificaron 59 cepas (34%). Los serotipos/serogrupos 4, 6B, 14, 18C, 19 y 23F representaron el 71,16% de los casos. Este porcentaje se incrementó hasta el 74,55% al incluir el serotipo 6A (fig. 4).

En la figura 5 se observan los porcentajes de resistencia a penicilina para los distintos serotipos neumocócicos analizados. Los serotipos/serogrupos que se asociaron con más frecuencia a resistencia intermedia a penicilina fueron, en orden decreciente de frecuencia, el 35 (1 caso, 100%), 6B (8 casos de 9, 88,89%), 14 (7 casos de 10, 70%), 19 (3 casos de 11, 27,27%) y 23F (1 caso de 5, 20%). Los serotipos 23F, 6B y 14 fueron los únicos asociados a niveles altos de resistencia a la penicilina (60, 11,11 y 10%, respectivamente). Se observó una tendencia lineal hacia una menor sensibilidad a penicilina de las cepas neumocócicas en aquellos niños que recibieron tratamiento antibiótico durante las 2 semanas previas a su ingreso ($p = 0,14$).

DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo es contribuir al conocimiento de la incidencia de la infección invasora por *S. pneumoniae* en España. Los datos de los que se dispone hasta el momento son parciales y no representativos de su incidencia real⁷. Hay datos que confirman la sospecha de que la incidencia de ENI en nuestro entorno es más

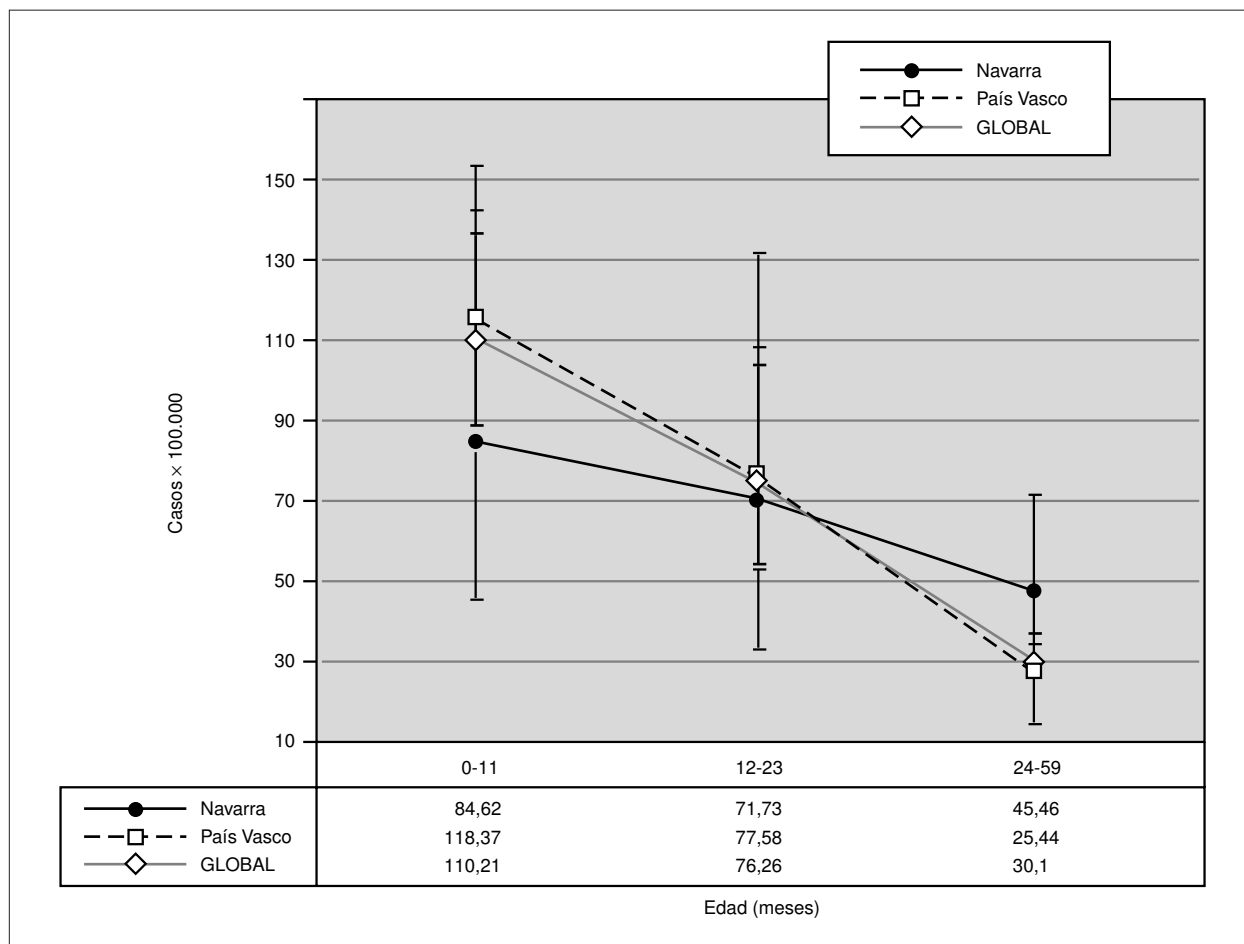


Figura 2. Incidencia anual de enfermedad neumocócica invasora (casos x 100.000) en la población pediátrica global de las comunidades autónomas del País Vasco y Navarra.

TABLA 3. Incidencia anual (casos x 100.000) de las formas de presentación más frecuentes de enfermedad neumocócica invasora en la población pediátrica global de las comunidades autónomas del País Vasco y Navarra

Grupos de edad (meses)	Bacteriemia oculta				Neumonía				Meningitis				Otras formas de presentación*			
	Número de casos (3 años)	Incidencia bruta anual	IC 95%		Número de casos (3 años)	Incidencia bruta anual	IC 95%		Número de casos (3 años)	Incidencia bruta anual	IC 95%		Número de casos (3 años)	Incidencia bruta anual	IC 95%	
0-11	37	58,25	41,01 80,29		8	12,60	5,44 24,82		14	22,04	12,05 36,98		13	20,47	10,90 35,00	
12-23	27	43,81	28,87 63,74		10	16,23	7,78 29,84		3	4,87	1,00 14,22		7	11,36	4,57 23,40	
24-35	6	9,86	3,62 21,46		13	21,37	11,38 36,54		2	3,29	0,40 11,87		4	6,57	1,79 16,83	
36-47	4	6,76	1,84 17,30		9	15,20	6,95 28,86		3	5,07	1,04 14,81		0	0,00	- -	
48-59	4	6,74	1,84 17,26		7	11,80	4,74 24,30		3	5,06	1,04 14,77		2	3,37	0,41 12,17	
0-23	64	51,14	39,38 65,30		18	14,38	8,25 22,73		17	13,58**	7,91 21,75		20	15,98	9,76 24,68	
24-59	14	7,80	4,27 13,09		29	16,17	10,17 23,22		8	4,46	1,92 8,79		6	3,34	1,23 7,28	
0-59	78	25,61	20,24 31,96		47	15,43	11,34 20,52		25	8,21	5,31 12,12		26	8,54	5,58 12,51	

*Celulitis, artritis, otitis y mastoiditis bacteriémicas y sepsis.

**País Vasco: 15,65 casos; Navarra: 6,83 casos (x 100.000 habitantes).

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

alta que la indicada en estudios previos^{8,9}, y no se han encontrado diferencias significativas cuando se compara con la incidencia registrada en otros países como Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda^{4,5}.

La infección neumocócica invasora tiene afinidad por determinadas zonas geográficas y ciertas etnias^{10,11} y afecta más a los varones que a las mujeres¹, como se pone de manifiesto en este estudio (v. tabla 1). La distribución

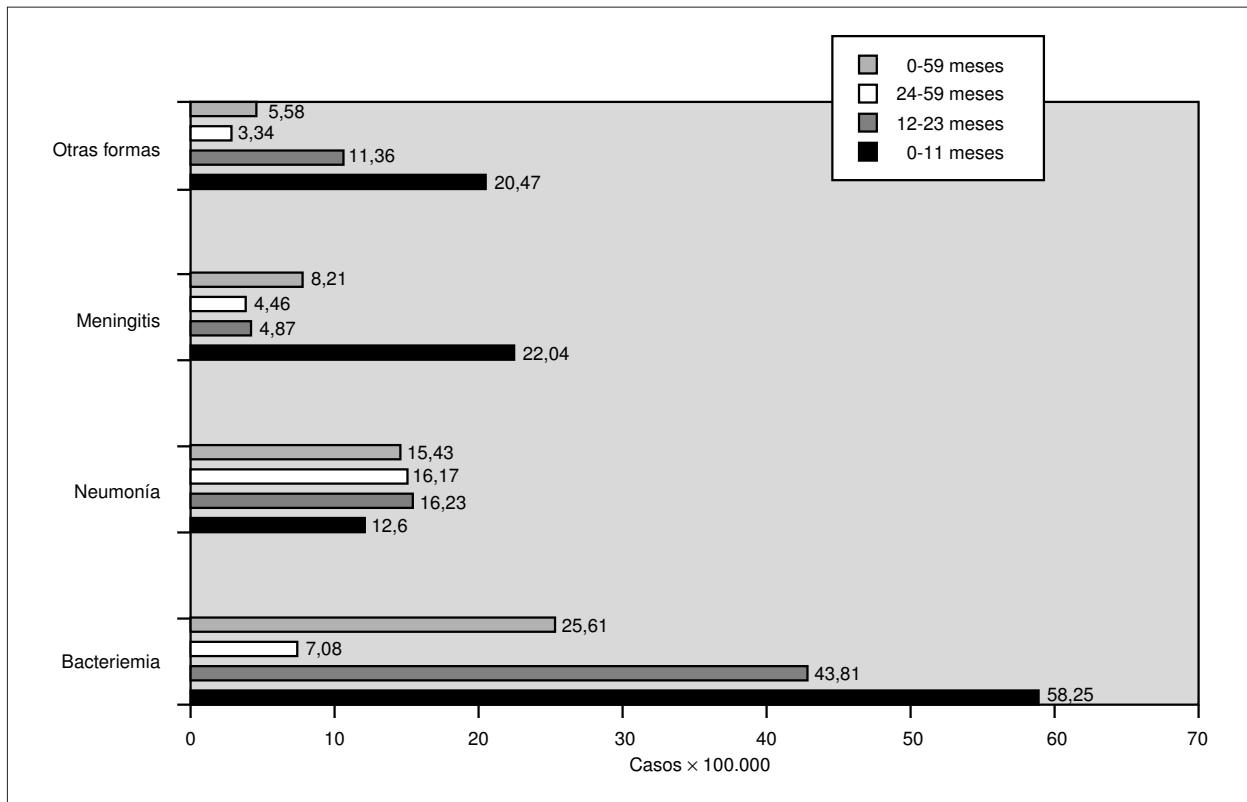


Figura 3. Incidencia anual (casos x 100.000) de las formas más frecuentes de presentación de enfermedad neumocócica invasora en la población pediátrica global de las comunidades autónomas del País Vasco y Navarra.

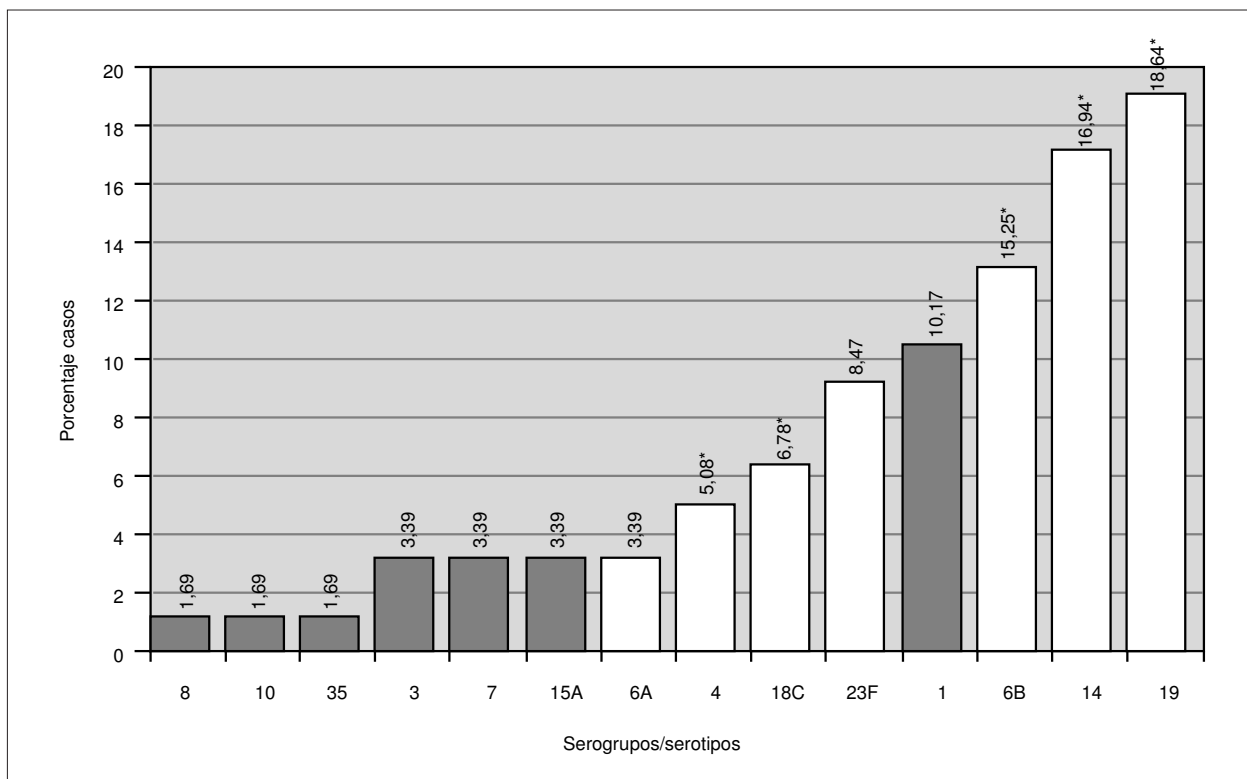


Figura 4. Serogrupos/serotipos neumocócicos responsables de enfermedad neumocócica invasora en la población pediátrica analizada. *Representan el 74,55% de los aislamientos.

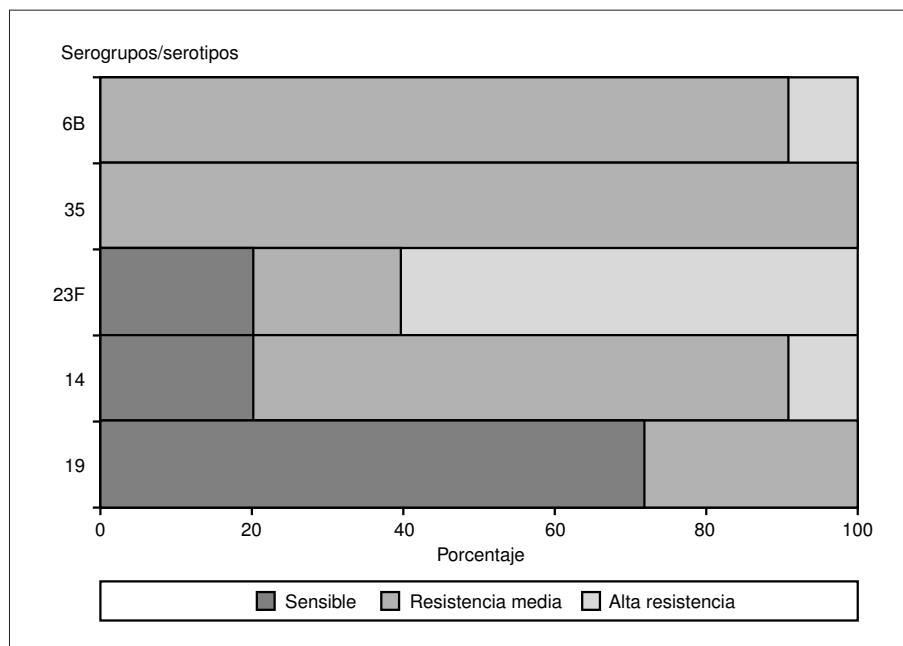


Figura 5. Serotipos/serogrupos neumocócicos asociados a niveles intermedios o altos de resistencia a penicilina.

por edad de la muestra analizada demuestra que más de las dos terceras partes de los casos de ENI se producen en niños menores de 2 años, el 40,9% en niños menores de 12 meses y el 31,6% en niños entre 2 y 5 años. Esta mayor incidencia en los niños más pequeños coincide con los datos aportados por otros autores^{9,12,13}. Se pensaba que la ENI aparece con baja frecuencia en niños menores de 2 meses por la protección que les confieren los anticuerpos recibidos de su madre. En nuestra serie hay 3 niños menores de 2 meses, mientras que otros autores recogen cifras de hasta el 10% en niños de esta edad^{1,14}.

La incidencia global y por tramos de edad de ENI observada en estas comunidades autónomas es similar entre sí, algo más elevada en el País Vasco (v. tabla 2) (v. fig. 2). Cuando se efectúa la distribución por grupos de edad, se pone de manifiesto que el País Vasco tiene mayor incidencia en niños menores de 2 años y que esta diferencia desaparece cuando se analiza el grupo de niños entre 3 y 5 años. Sea de forma global o de forma separada, las tasas de incidencia son superiores a las publicadas previamente en España⁸ y en Europa^{2,3,14}. No obstante, en un trabajo reciente de Pineda et al¹⁰ se comunican tasas similares. Estas variaciones podrían explicarse por la metodología retrospectiva que han seguido la mayoría de los estudios, en muchos de los cuales no se ha realizado una búsqueda exhaustiva de casos en la que participasen la totalidad de servicios pertinentes.

Hay estudios realizados en Dinamarca² e Inglaterra¹⁴ que muestran una incidencia de ENI en niños menores de 2 años en torno a 30-40 casos/año/100.000 niños, mientras que en Alemania³ la incidencia recogida se sitúa entre 18,9 y 16 casos/año/100.000 niños menores de 1 y 2 años, respectivamente. Estos trabajos refieren cifras de

bacteriemias sin foco menores a las observadas en este estudio y en otras publicaciones, especialmente en Estados Unidos⁴. Grecia reporta una incidencia de ENI de 100 casos/año/100.000 niños menores de 5 años, con un número inferior de bacteriemias y meningitis que en este estudio, al incluir como casos de ENI neumonías en las que no se aísla el patógeno en hemocultivo y/o líquido pleural, y en las que el diagnóstico se basa en la sintomatología, la radiología y métodos serológicos. Cuando se descartan estos casos, la incidencia es de 40 casos/año/100.000 niños menores de 5 años, más de 10 puntos por debajo de la incidencia observada en nuestra casuística¹⁵.

La distribución de las formas clínicas en este estudio en niños menores de 5 años demuestra un mayor número de bacteriemias sin foco (45,6% de los casos) lo que representa una incidencia de 25,61 casos/año/100.000 niños, seguida de neumonía bacteriémica (27,5% de los casos), con una incidencia de 15,43 casos/año/100.000 niños y de meningitis (14,6% de los casos), con una incidencia de 8,21 casos/año/100.000 niños. Otras formas clínicas de ENI constituyen el 12,3% restante, y entre ellas destaca un porcentaje no despreciable de otitis bacteriémicas (9,4%) (v. tabla 3) (v. fig. 3). El 23% de los casos de neumonía bacteriémica de esta serie cursaron con derrame pleural, lo cual complicó la evolución e hizo necesarias técnicas de tratamiento más agresivas, que prolongaron el ingreso hospitalario.

La meningitis, como forma clínica de ENI, alcanza una incidencia en menores de 2 años de 15,65 y 6,83 casos por año/100.000 niños en el País Vasco y Navarra, respectivamente (v. tabla 2). Esta incidencia es similar a la citada por Casado et al¹⁶, en un estudio retrospectivo

realizado en 5 comunidades autónomas de España, entre las que se incluían estas dos. Fenoll et al¹⁷, recientemente, han comunicado una incidencia de 13,4 casos/año por 100.000 niños menores de 2 años en un estudio prospectivo realizado en las mismas comunidades autónomas. Queda claro a la luz de estas cifras que *S. pneumoniae* se ha convertido en el segundo patógeno en frecuencia responsable de meningitis bacteriana en el niño en España. En este estudio se observa una incidencia de 22,04 casos/año/100.000 niños menores de 1 año (v. tabla 3). Esta incidencia es superior a la comunicada en Estados Unidos, con 10 casos/año/100.000 niños menores de 12 meses⁴.

El 52,15% de las cepas de *S. pneumoniae* presentaron algún grado de resistencia a penicilina, tasa que concuerda con la recogida en otras series¹³. El 7% de las cepas fueron resistentes a cefotaxima, pero hay que tener en cuenta que recientemente se han aumentado los puntos de corte de resistencias para este antibiótico, y se han establecido diferentes criterios si se trata de cepas responsables de meningitis o cepas causantes de otras formas de ENI¹⁸. En vista de este cambio, numerosas cepas que fueron en su día resistentes hoy serían sensibles.

El 70,2% de los pacientes eran menores de 2 años, el 19,4% asistían a guarderías y el 16,4% habrían recibido tratamiento antibiótico durante las 2 semanas previas al diagnóstico de ENI. Analizando la asociación entre estos factores de riesgo con el patrón de resistencia de *S. pneumoniae*, sólo se observó una tendencia lineal hacia una menor sensibilidad a penicilina en los pacientes que habían sido tratados previamente con antibióticos, pero sin alcanzarse significación estadística ($p = 0,14$). La ausencia de asociación podría estar relacionada con las limitaciones inherentes a este tipo de estudios retrospectivos.

De los 171 casos de ENI analizados en la muestra se obtuvieron datos de 59 cepas serotipificadas. Como se observa en la figura 4, los serotipos/serogrupos 4, 6B, 14, 18C, 19 y 23 F constituyeron el 71,16% del total, todos ellos incluidos en la vacuna neumocócica conjugada 7-valente (VNC 7-v) en línea con otros estudios^{9,19}. La cobertura de la vacuna alcanzó el 74,5% al incluir las cepas pertenecientes al serotipo 6A, al tener en cuenta la hipotética inmunidad cruzada entre serotipos pertenecientes a un mismo serogrupo. El serotipo 1, no incluido en la vacuna, también tuvo una presencia significativa (10,17% del total de cepas serotipificadas). Los serotipos/serogrupos 23F, 6B y 14 se asociaron a alta resistencia a penicilina (v. fig. 5) tal como se ha recogido en la bibliografía¹³. La existencia de estudios que demuestran la eficacia de la vacunación conjugada²⁰⁻²³ abre una posibilidad para el control de las infecciones neumocócicas.

Como primera conclusión se señala que la incidencia de ENI en los niños del País Vasco y Navarra observada en este estudio es una de las más elevadas publicadas hasta el momento en España, superiores a la referida en

otros países de Europa y próxima a la comunicada en Estados Unidos. Las formas clínicas se distribuyeron de forma similar a lo recogido en trabajos realizados en Estados Unidos¹² y específicamente en España¹⁰. Destaca la elevada incidencia de meningitis observada en niños menores de 2 años y en especial en los menores de 12 meses.

Por último, hay que insistir en la conveniencia de realizar nuevos estudios sobre la incidencia de ENI para comprobar las tasas de cada región y país, así como la distribución de serotipos. Es posible que a partir de ahora los resultados se encuentren modificados por la cada vez más frecuente vacunación antineumocócica individual de estos grupos poblacionales. Será necesario igualmente comprobar en los próximos años si la incidencia de ENI disminuye a medida que vaya aumentando la cifra de vacunados en estas 2 comunidades autónomas.

Grupo de Estudio de Enfermedad Invasora Neumocócica País Vasco y Navarra

I. Pocheville (Hospital de Cruces, Bilbao); T. Menéndez Bada (Hospital Donostia, San Sebastián); L. Arranz (Hospital de Zumárraga); G. Durán (Hospital García Orcoyen, Estella); L. Pérez Díaz (Hospital de Txagorritxu, Vitoria); M. Bastida (Hospital Santiago Apóstol, Vitoria); N. Clerigué (Hospital Virgen del Camino, Pamplona); C. Canduela (Hospital de Alto Deba, Mendaro). España.

BIBLIOGRAFÍA

- Sleeman K, Knox K, George R, Miller E, Waight P, Griffiths D, et al. Invasive pneumococcal disease in England and Wales: Vaccination implications. *J Infect Dis* 2001;183:239-46.
- Kaltoft MS, Zeuthen N, Konradsen HB. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children aged 0-6 years in Denmark: A 19-year nationwide surveillance study. *Acta Paediatr* 2000;435:3-10.
- Miller E, Waight P, Efstratiou A, Brisson M, Johnson A, George R. Epidemiology of invasive and other pneumococcal disease in children in England and Wales 1996-1998. *Acta Paediatr* 2000; 435:11-6.
- Ziebold C, Von Kries R, Siedler A, Schmitt HJ. Epidemiology of pneumococcal disease in children in Germany. *Acta Paediatr* 2000;435:17-21.
- Robinson KA, Baughman W, Rothrocks G, Barrett NL, Pass M, Lexau C, et al. Epidemiology of invasive *S. pneumoniae* infections in EEUU 1995-1998. *JAMA* 2001;285:1729-35.
- Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet* 2001;357:950-2.
- Barruff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein O, McCracken JR, Powell K, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 month age with fever without source. *Pediatrics* 1993;92:1-12.
- Espin MJ, García J, Ruiz J, Ródenas Jegea A, Navarro JA. Incidencia de enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en la región de Murcia. *Gaceta Sanitaria de la Sociedad Española de Salud pública y Administración Sanitaria*, 2001;15.

9. Dominguez A, Ciruela P, Martinez A, Carmona G, Torner N, Cardenosa N, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in infants in catalonia (Spain) Abstrac 127. ESPID, 2001.
10. Pineda V, Domingo M, Larramona H, Pérez A, Segura F, Fontanals D. Incidencia de la infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en Sabadell y posible impacto de las nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas. Vacunas 2002;01:13-7.
11. Singleton R, Butler J, Waldrep K, Bulkow L, Parcks D, Harker-Jones M, et al. Pneumococcal disease in Alaska children less than 5 years of age 1 year after statewide routine vaccination with 7 valent pneumococcal conjugate vaccine. (Abstract P-68.) 3rd International Symposium on pneumococci and pneumococcal diseases. ISPPD 2002. Anchorage. Alaska.
12. O'Brien KL, David A, Benson J, Moenne K, Reid R, Moulton L, et al. The effect of conjugate pneumococcal vaccine on pneumonia and otitis media among Navajo and White Mountain Apache children [Abstract p-110]. 3rd International Symposium on pneumococci and pneumococcal diseases. ISSPD 2002; Anchorage. Alaska.
13. Kaplan S, Mason E, Wald ER, Tan T, Schutze G, Bradley J, et al. Six year multicenter surveillance of invasive pneumococcal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:141-7.
14. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Berrón S, Yuste JE, Casal J. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990-1999. *Acta Pediatr* 2000;435:44-50.
15. Syriopoulou V, Daikos GL, Soulis K, Michos A, Alexandrou H, Pavlopoulou I, et al. Epidemiology of invasive childhood pneumococcal infections in Greece. *Acta Pediatr* 2000;435:30-4.
16. Casado J, Aristegui J, Rodrigo C, Martínón JM, Fernández C, y Grupo para el Estudio de la Meningitis Neumocócica. Prevalencia de meningitis neumocócica en niños españoles. *An Esp Pediatr* 2002;56:5-9.
17. Fenoll A, Berrón S, Casado J, Aristegui J, Rodrigo C, Martínón JM, et al Abstract (P-266). Congreso de la Asociación Española de Pediatría Bilbao. *An Ped* 2002;56(S-5):79.
18. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). MIC interpretative Standards ($\mu\text{g/ml}$) for *Streptococcus pneumoniae*. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twelfth Informational Supplement. NCCLS document M100-S12, January 2002; Vol 22 N^o 1: 110-1.
19. Scheifele D, Halperin S, Pelletier L, Talbot J. Invasive pneumococcal infections in canadian children, 1991-1998: implications for new vaccination strategies. *Cin Infect Dis* 2000;31:58-64.
20. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen J, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
21. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
22. Black SB, Shinefield H, Fireman B, Hansen J, Ling S, K. P. Vaccine Study Group, et al. Efficacy against pneumonia of heptavalent conjugate vaccine (Wyeth Lederle) in 37868 infants and children; Expanded data analysis including duration of protection. (Abstract P-95) 3rd. International Symposium on pneumococci and pneumococcal diseases; ISPPD 2002, Anchorage, Alaska.
23. Black SB, Shinefeld H, Hansen J, Elbin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:1105-7.