

# Epidemiología de la enfermedad invasiva neumocócica en Guipúzcoa (1981-2001)

L. Iglesias Sánchez<sup>a</sup>, E.G. Pérez-Yarza<sup>b</sup>, J.M.<sup>a</sup> García-Arenzana<sup>a</sup>, A. Valiente Méndez<sup>a</sup> y E. Pérez-Trallero<sup>a,c</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Microbiología y <sup>b</sup>Pediatría. Hospital Donostia. <sup>c</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad del País Vasco. San Sebastián. España.

## Objetivos

Evaluar las características epidemiológicas de la enfermedad invasiva neumocócica (EIN) en la población pediátrica de Guipúzcoa, la distribución de los serotipos involucrados y analizar el impacto potencial de las nuevas vacunas conjugadas.

## Métodos

Estudio retrospectivo de los casos de EIN en la población infantil (< 15 años) entre 1981 y 2001. Se incluyeron los pacientes con cultivo positivo y aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* en sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido articular o líquido peritoneal.

## Resultados

Se identificaron 129 episodios (30 meningitis, 39 neumonías bacteriémicas, 7 peritonitis, 1 artritis y 52 bacteriemias sin foco). La incidencia de EIN pediátrica se incrementó a lo largo del tiempo y en el período 1999-2001 fue: 12,6 casos/100.000/año en < 15 años; 34,5 en < 5 años; 48,4 en < 2 años; y 40,8 en < 2 meses. La incidencia de meningitis neumocócica fue similar en todo el período de estudio (1981-2001): 1,3 en < 15 años; 3,5 en < 5 años; 8,1 en < 2 años, y 10,2 en < 2 meses. De 1989 a 2001 la mortalidad fue del 1% (1/98 casos). Los neumococos de serotipos y serogrupos incluidos en la vacuna 7-valente fueron responsables del 60,5 y 70,9% (70,2 y 80,6% para la vacuna 9-valente; 76,6 y 87,1% para la 11-valente). En el período 1999-2001 la resistencia a penicilina fue del 35,4% y a eritromicina del 38,7%.

## Conclusiones

La incidencia de EIN aumentó en los últimos años, y presentó tasas similares a otros países europeos. Es preciso continuar la vigilancia para evaluar el impacto de las vacunas conjugadas sobre esta infección.

## Palabras clave:

*Enfermedad invasiva. Streptococcus pneumoniae. Epidemiología. Incidencia. Mortalidad. Pediatría.*

## EPIDEMIOLOGY OF INVASIVE PNEUMOCOCCAL DISEASE IN CHILDREN IN GIPUZKOA (SPAIN) FROM 1981 TO 2001

### Objectives

To assess the epidemiological characteristics of invasive pneumococcal disease (IPD) in children in Gipuzkoa (Spain) as well as the serotype distribution among these episodes and to analyze the potential impact of new conjugate vaccines.

### Methods

We performed a retrospective study of cases of IPD in the pediatric population (< 15 years) between 1981 and 2001. Patients were included if blood, cerebrospinal, joint or peritoneal fluid isolates were culture-positive for *Streptococcus pneumoniae*.

### Results

One hundred twenty-nine episodes (30 meningitis, 39 bacteremic pneumonia, 7 peritonitis, 1 arthritis and 52 bacteremia without focus) were identified. The incidence of IPD in children increased throughout the study period and from 1999-2001 was 12.6 cases per 100,000/year in children aged < 15 years, 34.5 in those < 5 years, 48.4 in those < 2 years and 40.8 in infants < 2 months. The incidence of pneumococcal meningitis was similar throughout the study period (1981-2001): 1.3 in children aged < 15 years, 3.5 in those < 5 years, 8.1 in those < 2 years and 10.2 in infants < 2 months. From 1989 to 2001 mortality was 1% (1/98 cases). The pneumococcal

**Correspondencia:** Dr. E. Pérez-Trallero.  
Servicio de Microbiología. Hospital Donostia.  
Pº Dr. Beguiristain, s/n. 20014 San Sebastián. España.  
Correo electrónico: mikrobiol@terra.es

Recibido en julio de 2002.  
Aceptado para su publicación en julio de 2002.

**serotypes and serogroups present in the 7-valent vaccine accounted for 60.5% and 70.9% of the cases (9-valent vaccine: 70.2% and 80.6%; 11-valent vaccine: 76.6% and 87.2%). From 1999-2001, penicillin resistance was 35.4% and erythromycin resistance was 38.7%.**

### Conclusions

**The incidence of IPD in children in Gipuzkoa has increased in the last few years, with rates similar to those in other European countries. Continued surveillance is required to assess the impact of the new conjugate vaccines on this infection.**

### Key words:

**Invasive disease. Streptococcus pneumoniae. Epidemiology. Incidence. Mortality. Pediatrics.**

## INTRODUCCIÓN

La infección neumocócica es uno de los principales problemas de salud pública en el mundo y su prevención constituye un reto prioritario. Se calcula que más de un millón de niños mueren cada año en el mundo por alguna de sus manifestaciones, la mayoría niños pequeños de países en vías de desarrollo<sup>1,2</sup>.

La vacuna antineumocócica polisacárida tiene una eficacia en niños mayores y adultos que ha sido muy debatida<sup>3,4</sup>. Lo que no ofrece ninguna duda es su escasa capacidad inmunógena en menores de 2 años<sup>5</sup>, grupo de edad en el que la incidencia de enfermedad invasiva es más alta. Este problema ha sido sorteado por las nuevas vacunas conjugadas polisacárido-proteicas<sup>6</sup>, como la vacuna conjugada frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib).

Hasta el momento se han descrito 90 serotipos de neumococo basándose en las diferencias antigénicas de la cápsula. Debido al diseño de las vacunas conjugadas, éstas tienen limitado el número de serotipos que pueden ser incluidos. Aunque casi todos los serotipos potencialmente pueden producir enfermedad, sólo unos pocos están implicados en episodios de enfermedad invasiva neumocócica (EIN)<sup>7</sup>. Recientemente se ha comercializado una vacuna conjugada que incluye los 7 serotipos capsulares más frecuentemente aislados en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre de niños menores de 6 años en Estados Unidos y que en los primeros estudios clínicos ha parecido ser altamente eficaz en la prevención de EIN a partir de los 2 meses de edad<sup>8,9</sup>.

El objetivo de este trabajo es evaluar las características epidemiológicas de la EIN en la población pediátrica de Guipúzcoa, conocer la distribución de los serotipos que causan estos episodios y analizar el impacto que podría tener en este grupo de enfermos la nueva vacuna conjugada heptavalente u otras vacunas conjugadas antineumocócicas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de los casos de EIN en los pacientes menores a 15 años desde enero de 1981 a diciembre de 2001.

### Datos de población

La población estudiada representa más del 90% de la población pediátrica de Guipúzcoa al incluirse a los habitantes de todas las comarcas de Guipúzcoa a excepción de la del Alto Deba, cuyos habitantes pertenecen a otro distrito sanitario. La población estudiada tiene como único hospital terciario y hospital materno-infantil de referencia el Hospital Donostia, y la práctica totalidad de los casos de enfermedad infantil grave son atendidos en ese centro.

### Pacientes

Se incluyeron todos aquellos pacientes en los que se aisló *Streptococcus pneumoniae* de muestras procedentes de una localización habitualmente estéril (LCR, sangre, líquido articular o líquido peritoneal). Se consideró que el caso fue de meningitis si se aisló el patógeno en el LCR o bien en el hemocultivo cuando la clínica y las características bioquímicas y celulares del LCR fueron compatibles. Se consideró que el caso fue de neumonía si además de manifestarse clínica y radiológicamente se aisló el patógeno en el hemocultivo. Se consideró que el caso fue de peritonitis/artritis si el cultivo de líquido peritoneal/líquido articular o el hemocultivo fueron positivos y la clínica compatibles. Se definió bacteriemia neumocócica sin foco como la detección de *S. pneumoniae* en el hemocultivo sin que hubiera un síndrome clínico acompañante en el que se demostrara su existencia como agente causal. La búsqueda de casos se efectuó revisando los libros de registro de resultados del servicio de microbiología.

### Cálculo de la incidencia

Para el cálculo de las tasas de incidencia se utilizaron los censos y padrones de población emitidos por el Instituto de Estadística del Gobierno Vasco (Eustat) de los años 1981, 1986, 1991 y 1996, y se restaron de la población censal las cifras correspondientes a la comarca no incluida en el estudio (tabla 1), aplicando las cifras censales más cercanas al año estudiado: 1981-1983 (censo 1981), 1984-1988 (padrón 1986), 1989-1993 (censo 1991), 1994-1998 (padrón 1996), 1999-2001 (padrón 1996, al no disponer de los datos del censo 2001). La tasa de incidencia se expresó como el número de niños que sufrieron anualmente algún episodio de EIN/100.000.

TABLA 1. Población pediátrica de Guipúzcoa excluida la comarca del Alto Deba

	< 15 años	< 5 años	< 2 años
1981	160.713	48.397	17.026
1986	134.157	32.437	11.573
1991	103.038	24.997	9.587
1996	81.945	24.136	9.639

Fuente: Eustat.

### Cálculo de la mortalidad

A través del servicio de documentación clínica se accedió al historial de los pacientes de los últimos 13 años del estudio (1989-2001) y se obtuvieron datos de su evolución clínica (alta o fallecimiento); se definió mortalidad atribuible a EIN la muerte ocurrida durante la infección sintomática o como consecuencia de sus complicaciones en los 30 días siguientes al diagnóstico; y se expresó como el porcentaje de casos que tuvieron un desenlace fatal. También se registró si el paciente requirió o no ingreso, así como el número de días de estancia hospitalaria.

### Datos microbiológicos

Todas las muestras se recogieron en el servicio de urgencias de pediatría o en las diferentes unidades de hospitalización pediátricas del Hospital Donostia. Los aislamientos se identificaron inicialmente mediante la sensibilidad a la optoquina y posteriormente mediante la solubilidad en bilis y prueba de Quellung. Las cepas se serotipificaron en el Servicio de Microbiología del Hospital Donostia usando los antisueros del Statens Seruminstitut de Copenhague. Para su análisis se consideraron los serotipos incluidos en la vacuna 7-valente (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), vacuna 9-valente (7-valente más serotipos 1 y 5) y vacuna 11-valente (7-valente más serotipos 1, 3, 5 y 7F). También se realizó un análisis por serogrupos incluyendo los serotipos antigénicamente relacionados con los vacunales (protección cruzada). El estudio de susceptibilidad antimicrobiana se realizó por microdilución en caldo (Sensititre) de acuerdo a las normas del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)<sup>10</sup>.

### RESULTADOS

De 1981 a 2001 se detectaron 129 episodios de EIN en la población infantil de Guipúzcoa en 125 pacientes, ya que 3 niños sufrieron más de un episodio.

### Edad, sexo y presentación clínica

Los niños menores de 2 años constituyeron el grupo de edad donde la incidencia fue mayor. En esta población se contabilizaron 72 episodios de EIN (55,8%) y 19 de meningitis (63,3%). La relación varón/mujer fue de 1,4 (75 varones y 54 mujeres). Este dato no varió ni a lo largo del tiempo ni en función de la edad. Los 3 niños que sufrieron más de un episodio fueron: una niña con tres meningitis, un niño con dos meningitis, ambos debidos a fístulas de LCR, y otra niña con dos bacteriemias asociadas a déficit de inmunidad (déficit de C2). Según la clínica, la distribución de los episodios fue la siguiente: 39 neumonías bacteriémicas (30,2%; edad media, 2,71 años), 30 meningitis (23,2%; edad media, 2,70 años), 7 peritonitis (5,42%; edad media, 7,16 años), 1 artritis (0,7%; edad < 1 año) y 52 episodios de bacteriemia sin

foco acompañante detectado (40,3%; edad media, 2,37). Se encontraron asociados los siguientes factores de riesgo: fístula de LCR, 6 casos; neoplasia, 4 casos; inmunodeficiencia congénita, 2 casos; virus de la inmunodeficiencia humana positivo (VIH+), 2 casos; malformación cardíaca, un caso; síndrome nefrótico, un caso, y corticoterapia crónica, un caso. El 82,3% de los casos con factores de riesgo (14/17) se dieron en niños de edad igual o mayores de 2 años; 58,8 en niños de edad igual o mayores de 5 años (10/17).

### Incidencia

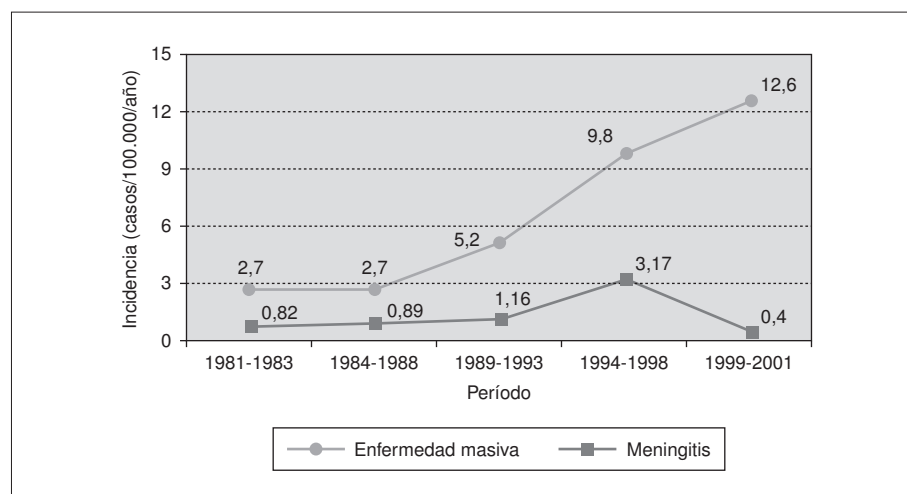
La tasa de incidencia durante el período 1981-2001 de EIN en la edad pediátrica fue de 5,5 casos por 100.000/año. La tasa en niños menores de 5 años fue de 15,5; en menores de 2 años, 30,7, y en menores de 2 meses, 41,05. La incidencia de EIN se incrementó a lo largo del tiempo en todos los grupos de edad excepto en los menores de 2 meses, produciéndose las máximas tasas en los últimos 3 años (1999-2001) (tabla 2) (fig. 1). A diferencia de lo que se observó en la EIN la tasa de incidencia de meningitis neumocócica pediátrica en Guipúzcoa no se modificó a lo largo del período de estudio. Desde 1986 no se volvieron a detectar casos de meningitis neumocócica en niños menores de 2 meses.

### Mortalidad y estancia hospitalaria

La mortalidad sólo se estudió a partir de 1989 al no existir fiabilidad de los datos almacenados con anterioridad. Desde 1989 a 2001 la mortalidad fue del 1%, ya que sólo hubo un fallecimiento entre los 98 pacientes incluidos, debido a una sepsis neonatal. De los 20 casos de meningitis que se produjeron en este período, aunque no hubo mortalidad, el 20% (4/20) tuvieron secuelas graves: hipoacusia, un caso; epilepsia, un caso; hidrocefalia, un

TABLA 2. Incidencia en la edad pediátrica de enfermedad invasiva y de meningitis neumocócica en Guipúzcoa durante los períodos 1981-1988, 1989-2001 y 1999-2001

	Incidencia (n) (1981-1988)	Incidencia (n) (1989-2001)	Incidencia (n) (1999-2001)
Enfermedad invasiva			
< 15 años	2,7 (31)	8,2 (98)	12,6 (31)
< 5 años	7,1 (22)	23,5 (75)	34,5 (25)
< 2 años	17,4 (19)	42,3 (53)	48,4 (14)
< 2 meses	55,1 (5)	29 (3)	40,8 (1)
Meningitis			
< 15 años	0,9 (10)	1,7 (20)	0,4 (1)
< 5 años	2,6 (8)	4,4 (14)	1,4 (1)
< 2 años	7,3 (8)	8,7 (11)	3,4 (1)
< 2 meses	22,0 (2)	0 (0)	0 (0)



**Figura 1.** Incidencia de enfermedad invasiva y meningitis neumocócica en menores de 15 años en Guipúzcoa (× 100.000/año).

caso, y pérdida de extremidades tras fallo multiorgánico, un caso.

Requirieron hospitalización el 92,9% (91/98), y en siete ocasiones no fue preciso (7,1%). La estancia media de los ingresados fue de 9,9 días.

### Serotipos de *S. pneumoniae* aislados

Se pudieron serotipificar 124 de los 129 neumococos aislados (96,12%). En el período 1981-1988 los siete serotipos más frecuentes fueron por este orden: 14, 19F, 18C, 23F, 5, 6B y 4, mientras que entre 1989 y 2001 fueron: 14, 18C, 19F, 6B, 19A, 23F y 1.

Los neumococos cuyos serotipos están incluidos en la vacuna 7-valente, 9-valente (7-valente más serotipos 1 y 5) y 11-valente (9-valente más serotipo 3 y 7F) produjeron durante todo el período estudiado del 60,5% (75/124), 70,2% (87/124) y 76,6% (95/124) de los episodios, respectivamente (tabla 3). Esta distribución fue similar durante todo el estudio, sin que se observaran diferencias al analizar los datos por períodos de tiempo. Al incluir en el estudio los serotipos antigénicamente relacionados (serogrupos), la cobertura de las vacunas 7, 9 y

11-valente aumentó al 70,9% (88/124), 80,6% (100/124) y 87,1% (108/124), respectivamente. El estudio de los serotipos y serogrupos en relación a la edad reveló que en niños menores de 5 y 2 años la proporción de episodios causados por neumococos representados en la vacuna 7, 9 y 11-valente fue mayor que en el conjunto de la población pediátrica (tabla 3).

La cobertura que hubiese dado la vacuna heptavalente varió poco en relación a las diferentes presentaciones clínicas, con la excepción de las neumonías bacteriémicas, cuya cobertura fue mucho más escasa (39,5%; 15/38) (tabla 4).

### Susceptibilidad antibiótica

El 39,5% de los neumococos tuvieron disminución de la sensibilidad a penicilina (51/129): 22,4% (29/129) presentaron una concentración inhibitoria mínima (CIM) de 0,12-1  $\mu\text{g/ml}$  y 17% (22/129) alto nivel de resistencia o CIM mayor o igual a 2  $\mu\text{g/ml}$ . De las 51 cepas no sensibles a penicilina, 3 cepas no pudieron ser serotipificadas. El 91,6% (44/48) presentaron serotipos incluidos en la vacuna heptavalente: serotipo 14 (12 cepas), serotipo 19F

**TABLA 3.** Número y porcentaje de episodios de enfermedad invasiva causados por neumococos cuyos serotipos y serogrupos están incluidos en la vacuna 7, 9 y 11 valente en niños menores de 15, 5 y 2 años

	< 15 años (n = 124)		< 5 años (n = 96)		< 2 años (n = 71)	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
<b>Serotipos</b>						
7-valente	75	60,5	64	66,6	50	70,4
9-valente	87	70,2	71	73,9	52	73,2
11-valente	95	76,6	76	79,1	57	80,2
<b>Serogrupos</b>						
7-valente	88	70,9	76	79,1	58	81,6
9-valente	100	80,6	83	86,4	60	84,5
11-valente	118	87,1	88	91,6	65	91,5

TABLA 4. Distribución de los serotipos de enfermedad invasiva neumocócica pediátrica en Guipúzcoa (1981-2001) según la presentación clínica

Serotipos	Neumonía	Meningitis	Sin foco	Artritis/peritonitis
14 (n = 16)	7	3	6	–
18C (n = 15)	1	7	6	1
19F (n = 15)	2	3	9	1
6B (n = 13)	2	3	6	2
23F (n = 10)	2	2	5	1
19A (n = 10)	4	–	6	–
1 (n = 7)	5	–	2	–
4 (n = 5)	1	2	2	–
5 (n = 5)	4	1	–	–
3 (n = 4)	2	1	–	1
7F (n = 4)	3	1	–	–
9V (n = 1)	–	–	1	–
No tipificados (n = 5)	1	–	3	1
Otros (n = 19)	5	7	6	1
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>30</b>	<b>52</b>	<b>8</b>
7-valente	39,5% (15/38)	66,6% (20/30)	71,4% (35/49)	71,4% (5/7)
9-valente	63,1% (24/38)	70 % (21/30)	75,5% (37/49)	71,4% (5/7)
11-valente	76,3% (29/38)	76,6% (23/30)	75,5% (37/49)	85,7% (6/7)

(12 cepas), serotipo 6B (9 cepas), serotipo 23F (9 cepas), serotipo 9V (1 cepa), serotipo 4 (1 cepa). Cuatro cepas no estuvieron incluidas en la vacuna heptavalente: serotipo 19A (2 cepas), serotipo 15B (1 cepa) y serotipo 6A (una cepa).

La resistencia a penicilina (CIM  $\geq$  0,12  $\mu$ g/ml) y eritromicina (CIM  $\geq$  1  $\mu$ g/ml) a lo largo de los años se incrementó, ya que en el período 1981-1988 fueron: 32,2% (10/31) y 12,9% (4/31), mientras que en el último período 1989-2001 fueron: 41,8% (41/98) y 25,5% (25/98), respectivamente. En los últimos 3 años la resistencia a la penicilina disminuyó ligeramente ya que fue del 35,4% (11/31), mientras que la de eritromicina siguió aumentando y fue del 38,7% (12/31). Sólo 4 serogrupos (6, 14, 19 y 23) se relacionaron con resistencia a la eritromicina.

Ningún episodio estuvo producido por neumococos cuya CIM a cefotaxima fuese superior a 2  $\mu$ g/ml. La resistencia a cefotaxima en los 99 casos de EIN sin meningitis se limitó a 5 episodios (5 cepas), todas ellas con CIM igual a 2  $\mu$ g/ml. Debido a que los antibióticos betalactámicos pasan con dificultad la barrera hematoencefálica, los criterios de resistencia o sensibilidad cambian en las meningitis. En 5 de los 30 episodios de meningitis se aisló un neumococo cuya CIM a cefotaxima fue superior a 0,5  $\mu$ g/ml (3 cepas con CIM igual a 1  $\mu$ g/ml y 2 cepas con CIM igual a 2  $\mu$ g/ml).

## DISCUSIÓN

Aunque las tasas de incidencia de EIN pediátrica varían de unos países a otros, universalmente los menores de

2 años constituyen el grupo de edad donde la incidencia es mayor. Existen pocos datos publicados sobre la incidencia de la EIN pediátrica en España y éstos reflejan unas cifras algo menores que las aquí encontradas. En la Comunidad Valenciana, durante 1996-1997 la incidencia en menores de 1 año fue 26,5; en menores de 5 años, 13,7, y en menores de 15 años, 4,4<sup>11</sup>. Las tasas observadas en Guipúzcoa son similares y comparables a las de otros países europeos: Dinamarca, 34,9/100.000/año en menores de 2 años<sup>12</sup>; Inglaterra y Gales 39,7 en menores de 1 año, y 6,6 en menores de 15 años<sup>13</sup>; Escocia, 44,9 en menores de 2 años<sup>14</sup>; Alemania, 16,0 en menores de 2 años, y 8,9 en menores de 5 años<sup>15</sup>, aunque en algunos de estos estudios no se incluyeran los casos de artritis y peritonitis, ya que las cifras finales apenas se vieron afectadas dada su baja incidencia (6,2% en nuestra serie).

Las tasas europeas son distintas de las informadas en países de otros continentes como Nueva Zelanda (56 en menores de 5 años; 110 en menores de 2 años)<sup>16</sup> o Estados Unidos, donde la incidencia en niños menores de 2 años es de 3 a 10 veces superior a la europea (166,9)<sup>17</sup>. Se ha sugerido que estas variaciones se producen como consecuencia de diferentes criterios de extracción de sangre para hemocultivo, ya que en Europa esta práctica sólo se realiza a los niños graves que acuden al hospital, mientras que en Estados Unidos estarían incluidos un elevado número de bacteriemias banales extrahospitalarias<sup>18</sup>. Esto explica por qué las tasas de meningitis son similares en ambos continentes. En niños menores de 2 años las tasas de meningitis encontradas fueron: 7,5 en

Estados Unidos<sup>17</sup>; 7,2 en Alemania<sup>15</sup>; 12,4 en Dinamarca<sup>12</sup>; 10 en Suecia<sup>19</sup>; 8,7 en Guipúzcoa en la última década (1989-2001) y 8,1 durante todo el período estudiado (1981-2001); 8,2 en un estudio multicéntrico en cinco comunidades españolas (Cataluña, Galicia, Madrid, Navarra y País Vasco) efectuado entre 1998 y 2000<sup>20</sup>.

En Guipúzcoa se detectó un aumento de casos de bacteriemias en la última fase del estudio. Otros estudios han puesto de manifiesto este hallazgo y no ha podido explicarse si se trata de un incremento real o como consecuencia de cambios en las prácticas de hemocultivo o en la sensibilidad de los medios de crecimiento<sup>21,22</sup>. En nuestro caso, esto no parece ser así ya que el incremento fue gradual y no asociado a ningún cambio en la metodología microbiológica. Lo que sí pudo cambiar fue la demanda hospitalaria u otros factores como la mayor o más temprana asistencia a guarderías, etc. (estos factores están siendo actualmente analizados).

La mortalidad de la EIN en este estudio fue del 1% (1/98), un porcentaje similar al observado en Canadá: 2% (39/1.906)<sup>23</sup>; y en Estados Unidos: 2,16% (26/1.200)<sup>17</sup>. Otros estudios españoles han analizado la mortalidad de los episodios de meningitis refiriendo porcentajes más elevados: 3,8% (2/53)<sup>24</sup> o 10,4% (11/106)<sup>25</sup>. Pese a la baja mortalidad de esta serie, en el 20% de las meningitis se produjeron secuelas y el 93% de los episodios requirieron hospitalización (con una estancia media de 9,9 días).

Los serotipos de los neumococos causantes del 60,5% (75/124) de los casos de EIN en Guipúzcoa fueron los mismos que los incluidos en la vacuna heptavalente, pero si se considerara la existencia de protección cruzada entre serotipos de un mismo serogrupo (fundamentalmente 6B-6A y 19F-19A) esta cifra sería mayor: 70,9% (88/124) en menores de 15 años y 81% (60/74) en menores de 5 años.

La cobertura vacunal fue elevada en casi todas las situaciones clínicas analizadas por separado con la excepción de los casos de neumonías bacteriémicas, donde sólo el 39,5% se incluyeron en esta vacuna. Esta baja cobertura en neumonías se debió sobre todo a la falta de inclusión en la vacuna heptavalente de los serotipos 1 y 5 que conjuntamente causaron el 23,6% de los casos de neumonía bacteriémica. Un hecho destacable fue que el serotipo 18C desempeñó un frecuente papel en las meningitis, ya que causó el 26,6% de éstas, y se relacionó con 3 de los 5 episodios que tuvieron secuelas. Por el contrario, algunos serotipos incluidos en la vacuna heptavalente sólo tuvieron una representación anecdótica. En nuestro medio el 9V sólo estuvo implicado en el 0,8% del total de los casos y el serotipo 4 en el 4% de los casos. Esta información con los serotipos más frecuentemente implicados en las diferentes manifestaciones de EIN y su relación con las formas más graves de infección es de extrema importancia a la hora de diseñar las nuevas vacunas conjugadas.

La resistencia a cefotaxima o ceftriaxona fue escasa numéricamente y su intensidad baja, ya que no se detectó ningún caso donde la CIM fuese mayor de 2 mg/l. La resistencia a penicilina es una característica propia de unos pocos serogrupos. Se sabe que los serogrupos 6, 14, 19, y 23 representan más del 80% de las cepas resistentes<sup>26</sup> y, por tanto, estos serotipos están incluidos en todas las vacunas conjugadas. La mayoría de los neumococos de esta serie resistentes a penicilina y la totalidad de los resistentes a eritromicina (al igual que a claritromicina y azitromicina) pertenecieron a esos mismos serogrupos. La resistencia neumocócica a penicilina en Guipúzcoa en estas cepas invasivas sufrió una evolución similar a la experimentada en otras localizaciones de España, en donde tras varios años de incremento se ha producido una estabilización en los últimos años<sup>27,28</sup>. Por el contrario, el progresivo incremento de la resistencia a eritromicina fue alarmante, del 38,7% en los últimos 3 años.

En conclusión, la incidencia de EIN pediátrica se incrementó durante los últimos años y presentó unas tasas similares a las de otros países europeos. Se necesita vigilar su evolución, así como la de la resistencia antibiótica y distribución de serotipos para establecer futuras estrategias preventivas frente a la infección neumocócica.

### Agradecimiento

Este estudio ha sido realizado con la ayuda de la Asociación ETIP (*Euskal Herriko Transmititokor Gaisotazunen Ikaskuntza eta Prebentziorako Bazkuna*/Asociación para el Estudio y Prevención de las Enfermedades Transmisibles) BOPV 7/2002, 22-01-2002.

### BIBLIOGRAFÍA

- Mulholland K. Magnitude of the problem of childhood pneumonia. *Lancet* 1999;354:590-2.
- World Health Organization. Pneumococcal vaccines. WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record* 1999;74:177-84.
- Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991;325:1453-60.
- Ortqvist A, Hedlund J, Burman LA, Elbel E, Hofer M, Leinonen M, et al. Randomized trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. *Lancet* 1998;351:399-403.
- Center for Disease Control. Preventing pneumococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000;49(RR-09):1-38.
- Eskola J. Immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:388-93.
- Butler JC, Breiman RF, Lipman HB, Hofmann J, Facklam RR. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* infections among preschool children in the United States, 1978-1994: Implications for development of a conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1995;171:885-9.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California

- Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
9. Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1105-7.
  10. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 5<sup>th</sup> ed. Publications M7-A5. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa, 1997.
  11. Diez Domingo J, Morant A, Pereiro I, Gimeno C, Brines J, Gonzalez A. Childhood invasive pneumococcal disease in Valencia, Spain. Population-based surveillance system. Presented at 17th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Crete, Greece 1999; [abstr] 140.
  12. 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;Suppl 89(435):3-10.
  13. 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;Suppl 89(435):11-6.
  14. Kyaw MH, Clarke S, Jones IG, Campbell H. Incidence of invasive pneumococcal disease in Scotland, 1988-99. *Epidemiol Infect* 2002;128:139-47.
  15. Von Kries R, Siedler A, Schmitt HJ, Reinert RR. Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 2000;31:482-7.
  16. Voss L, Lennon D, Okesene-Gafa K, Ameratunga S, Martin D. Invasive pneumococcal disease in a pediatric population, Auckland, New Zealand. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:873-8.
  17. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barrett NL, Pass M, Lexau C, et al. Epidemiology of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Infections in the United States, 1995-1998. Opportunities for Prevention in the Conjugate Vaccine Era. *JAMA* 2001;285:1729-35.
  18. Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet* 2001;357:950-2.
  19. Eriksson M, Henriques B, Ekdahl K. Epidemiology of pneumococcal infections in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000;Suppl 89(435):35-9.
  20. Casado Flores J, Aristegui J, Rodrigo De Liria C, Martínón J, Fernández Pérez C. Prevalencia de meningitis neumocócica en niños españoles. *An Esp Pediatr* 2002;56:5-9.
  21. Schönheyder HC, Sørensen HT, Kristensen B, Korsager B. Reasons for increase in pneumococcal bacteraemia. *Lancet* 1997;349:1554.
  22. Baer M, Vuento R, Vesikari T. Increase in bacteraemic pneumococcal infections in children. *Lancet* 1995;345:661.
  23. Scheifele D, Halperin S, Pelletier L, Talbot J. Invasive pneumococcal infections in Canadian children, 1991-1998: Implications for new vaccination strategies. Canadian Paediatric Society/Laboratory Centre for Disease Control Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). *Clin Infect Dis* 2000;31:58-64.
  24. Soult JA, Rangel C, Muñoz M, Parrilla JS, Díaz F, López JD, et al. Meningitis neumocócica: características epidemiológicas, clínicas y bacteriológicas. *An Esp Pediatr* 2001;55:315-20.
  25. Casado Flores J, Aristegui J, Rodrigo De Liria C, Martínón J, Fernández Pérez C. Formas de presentación de la meningitis neumocócica. Estudio de 107 casos. *An Esp Pediatr* 2001;56:595.
  26. Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 1990;3:171-96.
  27. Fenoll A, Jado I, Viciso D, Perez A, Casal J. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: Update (1990 to 1996). *J Clin Microbiol* 1998;36:3447-54.
  28. Liñares J, Tubau F, Dominguez MA. Antibiotic Resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Spain: An Overview of the 1990s. En: Tomasz A, editor. *Streptococcus pneumoniae*: Molecular biology and mechanisms of disease-update for the 1990s. New York: Mary Ann Liebert, 2000; p. 399-407.