

ORIGINAL

Recibido: 30 de agosto de 2017

Aceptado: 4 de junio de 2018

Publicado: 14 de junio de 2018

ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA EN EL HOSPITAL COSTA DEL SOL: EMERGENCIA DE SEROTIPOS NO VACUNABLES

Ana María Correa (1), María Ángeles Onieva-García (2), Inma López (1) y Natalia Montiel (1)

(1) Hospital Costa del Sol. Unidad Microbiología. Marbella. Málaga. España.

(2) Hospital Costa del Sol. Servicio Medicina Preventiva. Marbella. Málaga. España.

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

RESUMEN

Fundamentos: *Streptococcus pneumoniae* puede causar enfermedades invasivas y no invasivas. Bajo la denominación de enfermedad neumocócica invasiva, se incluyen aquellas infecciones que se localizan en tejidos, órganos y fluidos que normalmente son estériles y que se asocian con procesos clínicos generalmente severos. El objetivo de este estudio fue caracterizar los episodios de ENI (Enfermedad Neumocócica Invasiva) así como describir la sensibilidad antimicrobiana y distribución de los serotipos (vacunales y no vacunales) de cepas de *S. pneumoniae* aisladas en hemocultivos de pacientes atendidos en el Hospital Costa del Sol entre septiembre de 2012 y enero de 2017.

Métodos: Estudio descriptivo a partir de cepas de *S. pneumoniae* aisladas en hemocultivos. Las variables de estudio fueron: edad, sexo, fallecimiento, tabaquismo, infección por VIH, diagnóstico clínico, serotipo y perfil de sensibilidad antimicrobiana. La fuente de información utilizada fue el programa de gestión clínica "Doctor". El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el software SPSS (SPSS, version 15.0; SPSS, Chicago Illinois, USA).

Resultados: Se aislaron un total de 76 cepas de *S. pneumoniae*. Los serotipos más prevalentes fueron, en orden descendente 8, 3, 9N, 6C, 22F, 11A y 14. El 77,3% de las cepas fueron causantes de episodios de ENI con diagnóstico clínico de neumonía bacteriémica. Según el criterio del CLSI 2016 (Clinical & Laboratory Standards Institute), encontramos 2 cepas no sensibles a penicilina, 23 cepas no sensibles a eritromicina y 3 cepas no sensibles a levofloxacino.

Conclusiones: Los resultados de este estudio muestran que los serotipos más frecuentes entre los pacientes con ENI atendidos en nuestro hospital no están cubiertos por las vacunas conjugadas, aunque sí por la VNP23. El serotipo 6C, no cubierto por ninguna vacuna, se situó entre los tres más frecuentemente aislados, causando exitus en un tercio de los pacientes.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, Enfermedad neumocócica invasiva, Serotipos, Vacunación, Sensibilidad.

ABSTRACT

Invasive pneumococcal disease in Costa del Sol Hospital: emergency by non-vaccinable serotypes

Background: *Streptococcus pneumoniae* can cause invasive and noninvasive diseases. Invasive pneumococcal disease causes infections in tissues, organs and fluids that are normally sterile and is associated with severe clinical processes generally. The aim of this study was to characterize ENI episodes as well as to describe the antimicrobial susceptibility and distribution of serotypes (vaccinal and non-vaccinal) of *S. pneumoniae* strains isolated in blood cultures of patients treated at the Hospital Costa del Sol between September 2012 and January 2017.

Methods: Descriptive study from *S. pneumoniae* strains isolated in blood cultures. The variables studied were: age, sex, death, smoking, HIV infection, clinical diagnosis, serotype and antibiotic susceptibility profile. The source of information used was the clinic management program called Doctor.

Results: 76 *S. pneumoniae* strains were isolated. The most prevalent serotypes were 8, 3, 9N, 6C, 22F, 11A and 14. 77.3% of the strains were responsible for IPD (Invasive Pneumococcal Disease) episodes with clinical diagnosis of bacterial pneumonia. According to the CLSI 2016 (Clinical & Laboratory Standards Institute) criteria, 2 strains were non-susceptible to penicillin, 23 strains were non-susceptible to erythromycin and 3 were strains non-susceptible to levofloxacin.

Conclusions: The results of this study show that the most frequent serotypes among ENI patients attended in our hospital are not covered by conjugate vaccines, although they do so by VNP23. Serotype 6C, not covered by any vaccine, was among the three most frequently isolated, causing death in one third of patients.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, Invasive pneumococcal disease, Serotype, Sensitivity.

Correspondencia
Ana María Correa Ruiz
Dirección: A-7 Km 187
29603 Marbella (Málaga)
ana-correa@hotmail.es

Cita sugerida: Correa AM, Onieva-García MA, López I, Montiel N. Enfermedad neumocócica invasiva en el Hospital Costa del Sol: emergencia de serotipos no vacunables. Rev Esp Salud Pública. 2018;92:14 de junio e201806034.

INTRODUCCIÓN

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*) puede causar enfermedades invasivas y no invasivas. Bajo la denominación de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) se incluyen aquellas infecciones que se localizan en tejidos, órganos y fluidos que normalmente son estériles (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, etc.) y que se asocian con procesos clínicos generalmente severos (bacteriemia-septicemia, meningitis, empiema, neumonía bacteriémica, etc.). Los polisacáridos de la cápsula son el factor principal de virulencia, identificándose más de 90 serotipos diferentes en función de aquéllos⁽¹⁾.

La incidencia de ENI varía ampliamente de unos países a otros. En 2005, la Organización Mundial de la Salud estimó que 1,6 millones de muertes estaban causadas por este agente⁽²⁾. Las tasas de incidencia más elevadas se presentan en las edades extremas de la vida⁽³⁾.

En España, la ENI es una entidad de reciente incorporación al Sistema de Vigilancia Nacional. Según los datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) aportados por 8 comunidades autónomas (CCAA), se observa una reducción en el número de casos declarados desde 2007 hasta 2013; mientras que a partir de este año y hasta 2015, existe una tendencia ligeramente ascendente, situándose la incidencia de ENI de 2015 en 2,82 casos por

100.000 habitantes. Respecto a los grupos de edad, durante el mismo periodo, proporcionalmente se observa una disminución de los casos entre los de menor edad (< 9 años) a la par que han aumentado entre los de edad > 45 años⁽⁴⁾.

La prevención de ENI se basa exclusivamente en la utilización de vacunas. Se dispone de dos tipos de vacunas en función de la conjugación o no con proteínas transportadoras, diferenciándose entre vacunas conjugadas y polisacáridas simples^(4,5,6) (tabla 1). La efectividad de las vacunas conjugadas se ha mostrado mayor que la de las vacunas polisacáridas, tanto en la prevención de ENI como en la prevención de cuadros clínicos no invasivos (otitis, neumonía sin bacteriemia, etc.), además de la protección comunitaria por generar inmunidad a nivel de las mucosas, propiedad no alcanzable con las vacunas polisacáridas⁽⁶⁾.

La vacuna neumocócica polisacárida 23 valente (VNP23) incluye los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F⁽⁷⁾, y se comercializa en España desde su autorización en 1999.

La primera vacuna neumocócica conjugada comercializada en España fue la heptavalente (VNC7) -autorizada en el año 2000 y no comercializada actualmente- que incluía los serotipos más comunes en los años 90 (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F).

Tabla 1
Características de las vacunas frente a *S. pneumoniae* polisacáridas y conjugadas

VACUNAS POLISACÁRIDAS	VACUNAS CONJUGADAS
Respuesta inmunológica tipo T independiente (no mediadas por células T)	Respuesta inmunológica tipo T dependiente (mediadas por células T)
Respuesta de corta duración, anticuerpos de escasa afinidad	Respuesta de larga duración, anticuerpos de alta afinidad
No proporciona inmunidad en mucosa	Proporciona inmunidad en mucosa
No genera protección comunitaria	Genera protección comunitaria
Poco inmunógena en menores de 2 años	Inmunógena a partir de las 6 semanas de vida
Fenómeno de hiporrespuesta inmunológica tras vacunación repetida	Ausencia de fenómeno de hiporrespuesta inmunológica tras vacunación repetida

Desde 2009, existen dos nuevas vacunas conjugadas comercializadas en nuestro país. La vacuna neumocócica conjugada decavalente (VNC10), que añade a los serotipos cubiertos por la VNC7 los serotipos 1, 5 y 7F, y la vacuna neumocócica conjugada de 13 valencias (VNC13) que, además, contiene los serotipos 3, 6A y 19A⁽⁸⁾.

En España, la Comunidad de Madrid fue la primera que incluyó la vacuna neumocócica conjugada en el calendario de vacunación infantil (VNC7 en noviembre de 2006 y VNC13 entre junio de 2010 y julio de 2012)⁽⁹⁾. En el año 2015, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) aprobó un nuevo calendario de vacunación infantil en el que se incluía la vacuna neumocócica conjugada⁽¹⁰⁾. En Andalucía, la vacuna VNC13 se introdujo en el calendario sistemático en diciembre de 2016⁽¹⁰⁾. Además de la vacunación sistemática, la vacunación frente a neumococo se ha recomendado en grupos de riesgo. El CISNS⁽⁶⁾ recomienda la vacunación con VNP23 en grupos de riesgo desde 2001 y en personas ≥ 65 años desde 2004, aunque algunas CCAA comenzaron a vacunar a partir del 2000, a los mayores de 60 o 65 años y a grupos de riesgo. Desde que la VNC13 amplió sus indicaciones en ficha técnica (inicialmente se autorizó en niños pequeños; en 2011, en población de más de 50 años; en 2012, en la población de entre los 6 y los 18 años; y en 2013, entre 19 y 50 años), varias CCAA han realizado recomendaciones sobre la utilización de esta vacuna, que ha ido adaptándose conforme se ampliaba la información sobre las nuevas indicaciones en ficha técnica.

Respecto a la distribución de los serotipos cubiertos por la vacuna en población adulta con ENI y la inclusión de los mismos en las vacunas comercializadas actualmente (cobertura de vacunación), según el estudio ODIN en el que participaron 9 hospitales españoles, los serotipos incluidos en la vacuna VNC13 representan el 63,2% de los episodios de ENI en población inmunocompetente y el 45% en

población inmunodeprimida⁽¹¹⁾ durante el periodo 2010-2013. Por otro lado, el porcentaje de serotipos aislados en episodios de ENI incluidos en la vacuna VNP23 oscila entre el 62% y el 73,8%⁽⁵⁾.

Según el Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid⁽⁹⁾, los serotipos 8 y 3 han sido los más frecuentemente aislados (a pesar de que el serotipo 3 está incluido en la VCN13), con una letalidad del 3,8 y 17,4%, respectivamente; asimismo, los serotipos que más han aumentado han sido el 8 y el 22F, al igual que en Europa⁽⁹⁾.

La penicilina ha sido el tratamiento de elección de la infección neumocócica durante el último medio siglo pero, en las últimas décadas, se ha observado en todo el mundo una resistencia creciente de *S. pneumoniae* a este antibiótico, según el informe del European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)⁽¹²⁾. En España, el 95-98% de las cepas invasivas son sensibles a la penicilina y el 99% son sensibles a la cefotaxima⁽¹³⁾.

Tanto los indicios de aumento de resistencia antimicrobiana a penicilina como el aumento de serotipos no vacunales justifican la vigilancia microbiológica de las cepas responsables de los episodios de ENI, así como la caracterización epidemiológica de la población afectada. Con todo ello, se aporta información útil para la toma de decisiones en términos de salud pública. Por tanto, el objetivo de este estudio fue caracterizar los episodios de ENI así como describir la sensibilidad antimicrobiana y distribución de los serotipos (vacunales y no vacunales) de cepas de *S. pneumoniae* aisladas en hemocultivos de pacientes atendidos en el Hospital Costa del Sol entre septiembre de 2012 y enero de 2017.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo a partir de una serie de casos, en el que la unidad de análisis fueron las cepas de *S. pneumoniae*

aisladas en hemocultivos de pacientes atendidos en el área asistencial del Hospital Costa del Sol entre septiembre de 2012 y enero de 2017.

El Hospital Costa del Sol es un hospital de nivel II que cuenta con 372 camas⁽¹⁴⁾ y que atiende a una población de referencia de 462.598 habitantes.

Las variables a estudio fueron: edad, sexo, fallecimiento, tabaquismo, infección por VIH, diagnóstico clínico (neumonía bacteriémica, meningitis bacteriémica y bacteriemia sin neumonía/meningitis), serotipo y perfil de sensibilidad antimicrobiana.

La fuente de información utilizada fue el programa de gestión clínica “Doctor”.

La identificación de *S. pneumoniae* se realizó mediante metodología estándar (α -hemólisis en agar sangre y sensibilidad a optoquina). La confirmación de la identificación y el serotipado se realizó mediante la reacción de Quellung en el Laboratorio de Referencia de Neumococos (Centro Nacional de Microbiología; Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda).

La sensibilidad a penicilina, eritromicina y levofloxacino se determinó mediante tiras de gradiente de concentración antibiótica, siguiendo las recomendaciones y criterios del *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*⁽¹⁵⁾.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el software SPSS (SPSS, version 15,0; SPSS, Chicago Illinois, USA). En el análisis descriptivo, las variables cualitativas se presentaron como frecuencias absolutas y porcentaje, y las variables cuantitativas, como media y desviación típica. El análisis bivariable atendió a la comparación de variables cualitativas (Test de *Chi-cuadrado*) fijando el nivel de confianza en un 95%. Se calcularon los oportunos valores p.

Aspectos éticos. La realización de este estudio obtuvo el visto bueno del Comité de

Ética de Investigación de la Agencia Sanitaria Costa del Sol. Se ha mantenido la confidencialidad y el secreto estadístico, según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se aislaron un total de 76 cepas de *S. pneumoniae*, de las cuales, 5 fueron no tipables.

Los serotipos más prevalentes fueron el 8 (11,8%), 3 (9,2%), 9N (7,9%), 6C (7,9%), 22F (6,6%), 11A (5,3%) y 14 (5,3%). La **tabla 2** muestra la distribución de serotipos y su relación con las vacunas neumocócicas. Los porcentajes de cepas cubiertas por VNC10, VNC13 y VNP23 fueron, respectivamente, 19,7%; 33,8% y 66,2%.

Las cepas analizadas correspondían a 47 varones y 29 mujeres con edades comprendidas entre 0 y 92 años (61±22,6). En la **tabla 3** se muestra la distribución de los serotipos según 3 franjas etarias: 6 cepas correspondían a menores de 15 años, 21 a pacientes de entre 16 y 55 años, y 49 a mayores de 56 años.

El 77,3% de las cepas fueron causantes de episodios de ENI con diagnóstico clínico de neumonía bacteriémica. La mayoría de estos episodios afectaron a pacientes mayores de 56 años, seguidos del grupo etario de entre 16 y 55 años y, por último, de los menores de 15 años (n=40, n=16, n=3, respectivamente; p<0,05).

El 17,3% de las cepas se relacionaron con el diagnóstico clínico de meningitis con bacteriemia. Este diagnóstico fue asignado a 9 pacientes mayores de 56 años, a 3 pacientes de entre 16 y 55 años y a un menor de 15 años. En la **tabla 4** se muestra la distribución de los serotipos en función del diagnóstico.

La prevalencia de ser fumador osciló en función del cuadro clínico, siendo del 50% en neumonía bacteriémica y del 22,2% en meningitis/bacteriemia (p<0,05).

Tabla 2
Distribución de la frecuencia de serotipos de *S. pneumoniae* aislados y su inclusión (o no) en las vacunas comercializadas actualmente en España (cobertura vacunal)

Serotipo	Cepas (n)	Cepas (%)	Cobertura vacunal
8	9	11,8	VNP23V
3	7	9,2	VNP23V , VNC13V
9N	6	7,9	VNP23V
6C	6	7,9	No vacunal
22F	5	6,6	VNP23V
11A	4	5,3	VNP23V
14	4	5,3	VNP23V, VNC10V, VNC13V
19A	3	3,9	VNP23V, VNC13V
33F	3	3,9	VNP23V
7F	3	3,9	VNC10V, VNC13V
23A	3	3,9	No vacunal
1	2	2,6	VNP23V, VNC10V, VNC13V
24F	2	2,6	No vacunal
9V	2	2,6	VNC10V, VNC13V
4	1	1,3	VNC10V, VNC13V
10A	1	1,3	VNP23V
12F	1	1,3	VNP23V
15B	1	1,3	VNP23V
16F	1	1,3	No vacunal
21	1	1,3	No vacunal
35B	1	1,3	No vacunal
6B	1	1,3	VNC10V, VNC13V
15A	1	1,3	No vacunal
15B	1	1,3	VNP23V
23B	1	1,3	No vacunal
23F	1	1,3	VNC10V, VNC13V
No tipables	5	6,6	-
Total	76	100	-

Entre los pacientes incluidos en este estudio, 4 estaban infectados por VIH. Todos ellos sufrieron neumonía bacteriémica. Los serotipos detectados en pacientes con infección VIH fueron el 8, 11A, 9V y 15A.

Doce de los 76 pacientes fallecieron (tasa

de letalidad global del 15,8%); ninguno con antecedente de infección por VIH. De aquellos, 8 sufrieron neumonías con bacteriemia (tasa de letalidad por neumonía del 14%) causadas por los serotipos 3, 8, 11A, 15B, 19A, 22F y 33F -una cepa no fue serotipada-; y 4

meningitis con bacteriemia (tasa de letalidad por meningitis del 33,3%) causadas por el serotipo 6C (en dos casos) y 19A –una cepa no fue serotipada–.

Según el criterio del CLSI 2016 (tabla 5), 2 cepas (2,6%) fueron no sensibles a penicilina (tabla 6). Estas cepas pertenecían a los serotipos 11A y 14. Se obtuvieron 23 cepas

Tabla 3
Distribución de la frecuencia de serotipos de *S. pneumoniae* aislados y su inclusión (o no) en las vacunas comercializadas actualmente en España (cobertura vacunal)

Serotipo	Edad		
	<= 15 años	16 y 55 años	>= 56 años
3	1	1	5
7F	1	-	2
21	1	-	-
6C	1	1	4
8	-	4	5
9N	-	3	3
1	-	2	-
22F	-	2	3
4	-	1	-
14	-	1	3
33F	-	1	2
6B	-	1	-
23A	-	1	2
23B	-	1	-
10A	-	-	1
11A	-	-	4
12F	-	-	1
15B	-	-	1
16F	-	-	1
19A	-	-	3
24F	-	-	2
35B	-	-	1
9V	-	-	2
15A	-	-	1
15B	-	-	1
23F	-	-	1
No tipable	2	2	1
TOTAL	6	21	49

no sensibles a eritromicina (30,3%). La distribución de los serotipos entre las cepas no sensibles a eritromicina fue 33F, 6C y 23A con un 13,4%; 11A y 14 con un 8,7%; 7F, 8, 10A, 19A, 6B y 23F con un 4,3%. Tres

cepas no sensibles a eritromicina fueron no tipables. Se detectaron 3 cepas (3,9%) no sensibles a levofloxacin, correspondientes a los serotipos 8, 9N y 14.

Tabla 4
Distribución de la frecuencia de serotipos de *S. pneumoniae* aislados según cuadro clínico

Serotipo	Diagnóstico		
	Neumonía	Meningitis	Bacteriemia
8	8	1	-
3	7	-	-
9N	6	-	-
11A	4	-	-
33F	3	-	-
6C	3	2	1
7F	3	-	-
14	3	-	1
1	2	-	-
19A	2	1	-
22F	2	3	-
9V	2	-	-
15B	2	-	-
23A	2	1	-
4	1	-	-
12F	1	-	-
15A	1	-	-
16F	1	-	-
24F	1	1	-
35B	1	-	-
6B	1	-	-
23F	1	-	-
10A	-	1	-
21	-	1	-
23B	-	1	-
No tipable	2	1	2
TOTAL	59	13	4

Tabla 5
Sensibilidad a antimicrobianos de *S. pneumoniae*: Puntos de corte según *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*, 2016

CLSI 2016	S	I	R
Penicilina parenteral (no meningitis)	≤2	4	≥8
Penicilina parenteral (meningitis)	≤0.06	-	≥0.12
Eritromicina	≤0.25	0.5	≥1
Levofloxacino	≤2	4	≥8

S= sensible; I= intermedio; R= resistente

Tabla 6
Sensibilidad antibiótica de las cepas aisladas de *S. pneumoniae*

Antibiótico	Penicilina		Eritromicina		Levofloxacino		
	Nº cepa (%)	N	%	N	%	N	%
S		74	97,4	53	69,7	73	96,1
I		1	1,3	2	2,6	2	2,6
R		1	1,3	21	27,6	1	1,3

S= sensible; I= intermedio; R= resistente

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, los serotipos cubiertos por VNC13 representaron más de un tercio (33,8%) de las cepas aisladas en los pacientes diagnosticados de ENI. En un estudio realizado en población adulta del área de referencia del Hospital La Princesa de Madrid en 2012, cuando el uso de VNC13 aún era precoz⁽¹⁶⁾, la proporción de cepas con serotipos incluidos en VNC13 de pacientes con ENI fue mayor que en nuestro estudio (49%). No obstante, en 2015 esta cifra se redujo al 15,2% en la Comunidad de Madrid, incluyendo a pacientes de todas las edades (también niños vacunados)⁽⁹⁾. Este drástico descenso probablemente se debió, entre otras causas, a la inclusión, entre 2010 y 2012, de la vacuna VNC13 en el calendario infantil de vacunación sistemática en esta CCAA. Una hipótesis que explicaría el mayor porcentaje hallado en nuestro estudio, sería que la introducción de esta vacuna en el calendario infantil de vacunación sistemática de Andalucía no se produjo hasta finales de 2016. Aunque esta hipótesis no puede

ser contrastada (no se dispone de datos sobre cobertura vacunal antineumocócica conjugada en población infantil hasta su introducción en el calendario), de ser cierta, cabría esperar un descenso de los serotipos incluidos en VNC13 en los próximos años. Por otro lado, el porcentaje de serotipos incluidos en la vacuna VNP23 de nuestro estudio (66,2%) se halla entre los valores publicados por otros autores⁽⁵⁾.

Los casos de ENI se presentan con mayor frecuencia entre los menores de 2 años y en los mayores de 65 años⁽¹²⁾. En nuestro estudio, la mayoría de los casos (64,5%) pertenecían a la franja etaria de mayor edad (>56 años), siendo menor la proporción de casos en menores de 15 años (8%). Es reseñable, además, que en los casos menores de 2 años cuyas cepas fueron tipadas, los serotipos responsables fueron el 6C y el 21, ambos no vacunales.

Los cinco serotipos más frecuentes en nuestro estudio fueron, en orden descendente, el 8, 3, 6C, 9N, y 22F. De ellos, el serotipo

6C no está incluido en ninguna de las vacunas comercializadas, el resto están incluidos en la VNP23 y sólo el 3 está cubierto por la VNC13. Los serotipos 8 y 3 también han sido descritos entre los más frecuentes en otros estudios en España⁽⁹⁾. El serotipo 3 se ha mantenido constante durante las últimas décadas en nuestro país⁽¹⁷⁾. Este serotipo, descrito como de alta capacidad invasiva⁽¹⁸⁾, es muy común en pacientes de edad avanzada, en los que se asocia con elevada letalidad^(8,19). El incremento de los serotipos no vacunales en la ENI (fenómeno de reemplazo), podría llegar a ser preocupante. En nuestro estudio, una quinta parte de las cepas aisladas se correspondían con serotipos no vacunales, y entre los más frecuentes, ya se ha mencionado al serotipo 6C, que se aisló en dos pacientes que sufrieron meningitis con bacteriemia y fallecieron. Otras publicaciones han descrito un ascenso del serotipo 22F entre las cepas aisladas^(20,21), relacionado con fenómenos de reemplazo tras la introducción de las vacunas conjugadas. Los resultados de nuestro estudio concuerdan con el ascenso de este serotipo, englobándose entre los cinco serotipos más frecuente de las cepas tipadas.

A pesar de los logros alcanzados en su prevención, la infección por *S. pneumoniae* sigue representando una importante causa de morbilidad y mortalidad. En España, la incidencia de ENI entre CCAA muestra disparidades, siendo de 8 casos por 100.000 en Cataluña en 2014⁽²²⁾, de 10,4 en Galicia en 2012⁽²³⁾, de 9,8 en Navarra en 2014⁽²⁴⁾, de 7,7 en la Comunidad Valenciana en 2012⁽²⁵⁾, de 4,5 en Castilla y León en 2014⁽²⁶⁾ y de 2,7 en Andalucía en 2012⁽²⁷⁾. En nuestro estudio, la incidencia anual osciló entre 2,2 y 4,7 por 100.000 habitantes en los años 2014 y 2016, respectivamente.

A nivel europeo, en el año 2014 las presentaciones clínicas más frecuentes fueron la bacteriemia (57%), seguida de la neumonía (23%) y la meningitis (14%). En nuestro hospital, la presentación clínica más frecuente fue neumonía bacteriémica.

Están descritos algunos factores de riesgo para la adquisición de ENI como son: abuso de alcohol, exposición al humo de tabaco, insuficiencia cardíaca, infección previa por virus de la gripe, diabetes mellitus, asma, asplenia y estados de inmunodepresión (incluida la infección por VIH)⁽²⁸⁾. En nuestro estudio, la mitad de los pacientes con neumonía bacteriémica eran fumadores, asociándose el ser fumador con el desarrollo de este cuadro clínico.

La tasa de letalidad en Europa en 2012 osciló según países entre 4% y 29%⁽¹²⁾. En nuestro caso, la letalidad fue del 15,8%, aproximándose a la media europea en 2014 (15%)⁽²⁹⁾. En otros estudios encontraron una elevada letalidad en los pacientes con sepsis (28,1%)⁽¹²⁾, hecho que no se ha confirmado en nuestro trabajo. La letalidad fue mayor en el grupo de más de 56 años (11,8%), no registrándose *exitus* en menores de 15 años. Este hallazgo es concordante con la literatura, donde se describe una mayor letalidad asociada a grupos de mayor edad⁽⁸⁾. Aunque estos datos se basan en un número limitado de casos, hay que destacar que una tercera parte de los pacientes con meningitis falleció.

En lo relativo a los datos de sensibilidad antibiótica de *S. pneumoniae* disponibles en la literatura, las diferencias están motivadas por el uso de diferentes guías para medir los puntos de corte para las respectivas CMIs (CLSI o EUCAST). En el ámbito europeo, la frecuencia de la sensibilidad reducida a la penicilina fue del 11% y a la eritromicina del 14% en el año 2014⁽¹²⁾. En nuestro hospital, considerando los criterios CLSI, la sensibilidad reducida a penicilina fue menor (2,7%) y a eritromicina fue mayor (30,3%). Los serotipos más frecuentes entre las cepas no sensibles a eritromicina fueron 33F, 6C, 23A. En cuanto a levofloxacino, se obtuvo un porcentaje de resistencia del 1,3%, similar al resto de España⁽³⁰⁾. Los serotipos pertenecientes a las cepas resistentes a levofloxacino fueron 8, 9N y 14. En la Comunidad de Madrid se ha informado un elevado porcentaje de

resistencia a levofloxacin, asociado con la aparición de un clon perteneciente al serotipo 8 que afectaba con frecuencia a pacientes con infección por VIH⁽³¹⁾.

Pese a las limitaciones derivadas del reducido número de cepas estudiadas, los resultados de este estudio muestran que los serotipos más frecuentes entre los pacientes con ENI atendidos en nuestro estudio no están cubiertos por las vacunas conjugadas, aunque sí por la VNP23 (en su mayor parte).

Estos datos pueden proporcionar una información muy relevante a nivel local. En relación con otras series de nuestro país⁽⁹⁾, hay un elevado porcentaje de cepas pertenecientes al serotipo 6C, no cubierto por ninguna vacuna. Este serotipo también ha resultado frecuente en Galicia⁽²³⁾. En los próximos años, tras la introducción de vacunas conjugadas en el calendario de vacunación infantil y, teniendo presente su capacidad para generar inmunidad de grupo, es posible que se produzcan fenómenos de reemplazo de serotipos y variaciones en la resistencia antibiótica. Estos cambios podrían ser preocupantes, por lo que es necesario mantener la vigilancia de esta enfermedad para valorar su tendencia y las características epidemiológicas y microbiológicas de las cepas aisladas.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Asunción Fenoll del Laboratorio de Referencia de Neumococos de Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España) por el serotipado de las cepas.

BIBLIOGRAFÍA

(1) Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases [Internet]. 2010. p. 2623–42. Available from: http://www.crossref.org/deleted_DOI.html.

(2) Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th edition Churchill, Livingstone, Elsevier; 2010.

(3) Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network. *Streptococcus pneumoniae*. 2010.

(4) Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Revisión del Calendario de Vacunación. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016.

(5) Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu L, Bowman J, et al. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect Dis*, 2012;205(9): 1408-1416.

(6) Grupo de trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015.

(7) Center for Disease Control and Prevention. Updated Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(34):1102–6.

(8) Rodríguez MAG, González AV, Gavín MAO, Martínez FM, Marín NG, Blázquez BR, et al. Invasive pneumococcal disease: Association between serotype, clinical presentation and lethality. *Vaccine*. 2011;29(34):5740–6.

(9) Enfermedad neumocócica invasiva en la Comunidad de Madrid. Año 2015. Sistema de Vigilancia de EDO. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid*. N° 6. Volumen 22. Junio 2016: 6-31.

(10) Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica [Internet]. Noviembre 2016. Instrucciones para la vacunación frente a neumococo en el calendario oficial de vacunación infantil en Andalucía. Plan Estratégico de Vacunaciones de Andalucía [consultado en diciembre de 2017]. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/cs salud/galerias/documentos/c_3_c_1_vida_sana/vacunas/instruccion_noviembre_2016_neumococo.pdf.

(11) Rodríguez-Créixems M, Pallarés R, Torres A, et al. Clinical presentations, outcome and serotypes causing invasive pneumococcal disease in immunocompromised vs. immunocompetent adults in a multicenter clinical surveillance in Spain (2010-2012). The ODIN Study. Presentado en el 23th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Berlin, Germany. 27-30 April 2013.

(12) ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe

2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015. Reproduction. 2015. 118 p.
- (13) Cercenado E, Cantón R, editores. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en grampositivos. [monografía de internet]. 2011. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2011 [consultado 14 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimcprocedimientomicrobiologia39.pdf>.
- (14) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Secretaría General Técnica. Centro de publicaciones [Internet]. Actualizado a 31 de diciembre de 2016. Catálogo Nacional de Hospitales 2017 [consultado en diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.mssi.gob.es/ciudadanos/prestaciones/centrosServiciosSNS/hospitales/docs/CNH2017.pdf>.
- (15) CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement M100 - S25. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015. 240 p.
- (16) Correa AM, Sanz JC, de las Cuevas C, Guiu A, Domingo D, Alarcón T, et al. Bacteriemia neumocócica en pacientes adultos de un hospital de Madrid: Serotipos y sensibilidad antibiótica. *Rev Esp Quimioter*. 2012;25(2):155–60.
- (17) Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragonés-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive streptococcus pneumoniae serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2009;47(4):1012–20.
- (18) Yildirim I, Hanage WP, Lipsitch M, Shea KM, Stevenson A, Finkelstein J, et al. Serotype specific invasive capacity and persistent reduction in invasive pneumococcal disease. *Vaccine*. 2010;29(2):283–8.
- (19) Jansen AGSC, Rodenburg GD, van der Ende A, van Alphen L, Veenhoven RH, Spanjaard L, et al. Invasive pneumococcal disease among adults: associations among serotypes, disease characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis*. 2009;49(2):e23–9.
- (20) Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MPE, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: An observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(10):760–8.
- (21) Rodenburg GD, de Greeff SC, Jansen AGCS, de Melker HE, Schouls LM, Hak E, et al. Effects of pneumococcal conjugate vaccine 2 years after its introduction, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(5):816–23.
- (22) Sangil A, Xercavins M, Rodríguez M, Andres M, Riera M, Espejo E, et al. Impact of Vaccination on Invasive Pneumococcal Disease in Adults with focus on the Immunosuppressed. *J Infect* [Internet]. 2015;71(4):422–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192199>.
- (23) Méndez-Lage S, Losada-Castillo I, Agulla-Budiño A. Streptococcus pneumoniae: distribución de serotipos, sensibilidad antibiótica, factores de riesgo y mortalidad en Galicia en un periodo de 2 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(9):579–84.
- (24) Situación de las enfermedades de declaración obligatoria en Navarra 2014. Instituto de Salud Pública de Navarra. Boletín informativo nº 81. Febrero de 2015.
- (25) Direcció General de Salut Pública. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Àrea de Epidemiologia. Informes epidemiològics. Enfermedad neumocócica invasiva. Informe 2012.
- (26) Informe sobre la enfermedad invasiva por neumococo en Castilla y León. Año 2015. Informes epidemiológicos. Febrero 2016. Servicio de Vigilancia Epidemiológica, Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad, Junta de Castilla y León.
- (27) Enfermedad neumocócica invasiva. Andalucía, año 2012. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía. Informe semanal 2012, vol.18, nº 20.
- (28) Lynch JP, Zhanel GG. Streptococcus pneumoniae: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2010;1. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00063198-900000000-99892>.
- (29) European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Invasive pneumococcal disease. Stockholm: ECDC; 2016.
- (30) Rodríguez-Avial I, Ramos B, Ríos E, Cercenado E, Ordobás M, Sanz JC. Clonal spread of levofloxacin-resistant Streptococcus pneumoniae invasive isolates in Madrid, Spain, 2007 to 2009. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(5):2469–71.
- (31) Sanz JC, Cercenado E, Marín M, Ramos B, Ardanuy C, Rodríguez-Avial I, et al. Multidrug-resistant pneumococci (serotype 8) causing invasive disease in HIV+ patients. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(7):1094–8.