

# Enfermedad neumocócica invasiva en la población infantil de la Comunidad Valenciana

M. Goicoechea-Sáez<sup>a</sup> / A.M. Fullana-Montoro<sup>a</sup> / P. Momparler-Carrasco<sup>a</sup> / M.J. Redondo-Gallego<sup>a</sup> / J. Brines-Solanes<sup>b</sup> / F.J. Bueno-Cañigral<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Salud Infantil y de la Mujer. Dirección General para la Salud Pública. Conselleria de Sanitat de la Comunidad Valenciana. Valencia.

<sup>b</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia.

<sup>c</sup>Concejalía de Sanidad y Consumo. Ayuntamiento de Valencia. Valencia. España.

Correspondencia: M. Goicoechea Sáez. Pl. Poeta Eduardo Marquina, 4, pta. 20.<sup>a</sup>. 46014 Valencia. España.  
Correo electrónico: mergoico@terra.es

Recibido: 22 de noviembre de 2002.

Aceptado: 1 de septiembre de 2003.

(Invasive pneumococcal disease in children in the Community of Valencia, Spain)

## Resumen

**Objetivo:** La enfermedad neumocócica es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad entre la población infantil. La reciente autorización de la vacuna conjugada heptavalente ha incrementado el interés científico que suscita esta enfermedad. El objetivo de este estudio es conocer las características epidemiológicas y clínicas, así como la evolución de esta enfermedad invasiva en la población infantil de la Comunidad Valenciana.

**Método:** Los datos se han obtenido de las historias clínicas de los niños menores de 15 años, con aislamiento del neumococo, atendidos en todos los hospitales públicos de la Comunidad Valenciana durante el período 1996-2000. La evolución de la incidencia se valoró mediante la comparación de tasas, los signos clínicos y su evolución (secuelas y letalidad) mediante la evaluación de la frecuencia y su distribución por edades.

**Resultados:** Se registró un total de 127 casos, lo que representa un promedio de tasa anual de 3,89/10<sup>5</sup> habitantes en los menores de 15 años y de 20,14 en los menores de 2 años. Presentaron antecedentes de problemas de salud un 29,1% de los pacientes. Las manifestaciones clínicas predominantes fueron sepsis/bacteriemia (38%), neumonía (31%) y meningitis (24%). Al alta, presentaban secuelas 10 niños, de los que el 75% eran menores de 2 años. Fallecieron 8 niños (letalidad del 6,3%).

**Conclusiones:** En nuestro medio, durante el período estudiado, la infección neumocócica se presenta sobre todo en los niños menores de 2 años, así como en los mayores de esta edad con antecedentes de problemas de salud. En estos últimos se ha encontrado una mayor mortalidad. Sería conveniente introducir la enfermedad neumocócica en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica, lo que nos permitiría disponer de estimaciones más precisas de su evolución epidemiológica y valorar si la vacuna conjugada es la solución a los problemas que plantea esta bacteria en la actualidad.

**Palabras clave:** *Streptococcus pneumoniae*. Enfermedad in-

## Abstract

**Objective:** Pneumococcal disease is an important cause of morbidity and mortality in children. The recent authorization of the heptavalent conjugate vaccine has increased interest in this disease. The objective of this study was to identify the epidemiological and clinical characteristics of this disease, as well as its outcome in the pediatric population of the Autonomous Community of Valencia.

**Method:** Data were obtained from the medical records of children aged less than 15 years who were positive for pneumococcus isolation on admission to hospital between 1996 and 2000. All the public hospitals of the Autonomous Community of Valencia were included. Changes in incidence were evaluated by comparing rates and outcomes (sequelae and lethality) through frequency and age distribution.

**Results:** One hundred twenty-seven cases were registered, giving a mean annual rate of 3.89/10<sup>5</sup> inhabitants aged less than 15 years. The rate was 20.14 in children aged less than 2 years. A total of 29.1% of the children had previous health problems. The main clinical manifestations included sepsis/bacteremia (38%), pneumonia (31%) and meningitis (24%). At discharge sequelae were present in 10 children, 75% of whom were aged less than 2 years. Eight children died (6.3% lethality).

**Conclusions:** In the period and region studied, pneumococcal infection was present mainly in children aged less than 2 years and in those with previous health problems. In the last few years, mortality has increased. Thus, inclusion of pneumococcal disease in the epidemiological surveillance system would be appropriate to achieve more precise estimations of its epidemiological patterns and to determine whether the conjugate vaccine represents a solution to the problems currently associated with this bacteria.

**Key words:** *Streptococcus pneumoniae*. Invasive disease. Infant. Incidence. Mortality.

## Introducción

Las meningitis y otras enfermedades invasivas por *Streptococcus pneumoniae* representan un importante problema de salud entre la población infantil por su elevada frecuencia y gravedad. A pesar del diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado, muchos de estos procesos tienen desenlaces no deseados, que pueden provocar secuelas e incluso la muerte.

*S. pneumoniae* coloniza habitualmente la nasofaringe de los niños y jóvenes de forma asintomática. Se calcula que un 25-60% de los niños y un 6-29% de los jóvenes presentan colonización, que está ligada en el caso de los adultos a la convivencia con lactantes y párvulos<sup>1</sup>. Se transmite de persona a persona por vía aérea. La capacidad de invasión y multiplicación está en estrecha relación con el estado inmunitario del huésped y con el polisacárido capsular del germen que causa su virulencia<sup>2</sup>. La enfermedad invasiva presenta un patrón estacional con una máxima incidencia en invierno y primavera<sup>2,3</sup>.

En Estados Unidos actualmente se producen al año 3.000 casos de meningitis debidas a *S. pneumoniae*, 500.000 casos de neumonía y 7 millones de casos de otitis media. Se estima que se producen 40.000 muertos anuales por dicha enfermedad, cifra superior a la de cualquier otra de las enfermedades bacterianas prevenibles con vacunas<sup>4</sup>.

En España la enfermedad neumocócica no es de declaración obligatoria (EDO), lo que dificulta el conocimiento real de su frecuencia. La neumonía es la primera causa de mortalidad por enfermedades bacterianas en los adultos y *S. pneumoniae* se identifica como el agente implicado en la etiología de la mayoría de las neumonías bacterianas<sup>3</sup>. La meningitis y otras enfermedades invasivas por neumococo tienen mayor frecuencia en la primera infancia, que disminuye durante la adolescencia y la juventud y vuelve a elevarse a partir de los 70 años de edad<sup>5</sup>. Se ha observado una prevalencia de meningitis neumocócica durante los primeros 2 años de vida de 15,52 casos/100.000 niños en el País Vasco y de 8,19, 7,19, 6,75 y 6,73 casos/100.000 niños en Madrid, Galicia, Cataluña y Navarra, respectivamente<sup>6</sup>. En un estudio realizado en Cataluña también *S. pneumoniae* resultó ser el agente etiológico del 30% de neumonías y del 21% de bacteriemias sin foco en los niños menores de 2 años<sup>7</sup>. Los estudios realizados en niños con otitis media aguda reconocen a *S. pneumoniae* como el principal causante de los episodios de origen bacteriano de estas afecciones, es más frecuente en los primeros 3 años de vida (35-45%) y vuelve a recobrar importancia a los 5-6 años, coincidiendo con la escolarización; se considera que a los 7 años de edad más de un 90% de los niños han padecido una otitis, en muchos casos de manera recurrente<sup>8,9</sup>.

El desarrollo de vacunas tiene un especial interés en la prevención de estas infecciones, dada la elevada frecuencia, en los últimos años, de cepas resistentes a los antibióticos en España<sup>10</sup>. En estudios recientes, la penicilina y la eritromicina presentan los porcentajes de resistencias más elevados (del 47-64 y el 35-53%, respectivamente)<sup>11-13</sup>. También para la cefotaxima y otras cefalosporinas de tercera generación se han encontrado resistencias hasta en un 15-25% de las cepas<sup>11-13</sup>.

En España existen en la actualidad tres vacunas antineumocócicas registradas. Dos de ellas son vacunas de 23 polisacáridos capsulares, con una respuesta poco significativa antes de los 2 años de edad, y escasa y poco duradera entre los 2 y los 5 años<sup>14</sup>. En el año 2001 se autorizó una nueva vacuna neumocócica conjugada con la proteína transportadora CRM<sub>197</sub> heptavalente, que contiene 7 serotipos de *S. pneumoniae*, indicada para la inmunización de niños de 2 meses a 2 años de edad, segura y eficaz contra la enfermedad invasiva producida por los serotipos que contiene la vacuna<sup>1,15-17</sup>. La comprobación de la cobertura de esta vacuna para los serotipos que producen enfermedad invasiva en nuestro medio, así como que la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna son similares cuando se administra sola o combinada con otras, permitiría su administración sistemática a los menores de 2 años<sup>15,18</sup>.

La disponibilidad de esta vacuna conjugada plantea la necesidad de conocer la incidencia y las características clínicas de la enfermedad invasiva producida por este microorganismo en nuestra población infantil, para extraer conclusiones respecto a la estrategia más adecuada sobre la prevención de esta enfermedad.

El objetivo de este estudio fue conocer las características clínicas y epidemiológicas más notables de las enfermedades invasivas por *S. pneumoniae* en la población menor de 15 años de edad de la Comunidad Valenciana.

## Método

Se realizó un estudio descriptivo de todos los casos de enfermedad bacteriana invasiva por *S. pneumoniae* en niños/as de un mes a 14 años de edad inclusive, atendidos entre el 1 de enero de 1996 al 31 de diciembre de 2000 en los servicios de pediatría de los 18 hospitales públicos (con asistencia pediátrica) de la Comunidad Valenciana.

La recogida de datos se ha realizado de forma retrospectiva para los casos ocurridos durante 1996 y de forma prospectiva para los restantes años. La información se obtuvo de las historias clínicas (localizadas en los registros internos de los servicios de pediatría) de los niños que cumplían uno o más de los siguientes

tes criterios de definición de caso: cuadro clínico infeccioso compatible con enfermedad bacteriana invasiva (meningitis, bacteriemia, septicemia, neumonía, pleuritis, celulitis, artritis, osteomielitis, epiglotitis y peritonitis) y aislamiento de *S. pneumoniae* en un lugar normalmente estéril (sangre, líquido cefalorraquídeo [LCR], líquido pleural, derrame articular o aspirado de tejido celular subcutáneo) o presencia de diplococo grampositivo en LCR y/o detección de antígeno de *S. pneumoniae* en LCR, sangre, orina en un paciente con signos clínicos y analíticos característicos de enfermedad invasiva y cultivos negativos para cualquier otro germen.

La información se recogió a través de un cuestionario diseñado para este estudio. Los datos se procesaron en una hoja de cálculo informatizada (Excel), para su posterior análisis descriptivo y representación gráfica. También se utilizó el programa Epi-Info 6 para el análisis estadístico comparativo.

Se determinaron los siguientes datos: a) tasas de incidencia por año, calculadas a partir de los datos obtenidos y la población menor de 15 años según el Padrón de 1996 (652.269 personas); b) frecuencia y distribución (número de casos y porcentaje) de la infección por edad, sexo, antecedentes de problemas de salud<sup>19</sup>, presentación clínica y evolución (complicaciones, secuelas y letalidad); c) estancia hospitalaria general y específica en UCI (media  $\pm$  desviación estándar [DE]), y d) para la comparación de problemas de salud previos entre distintas enfermedades invasivas, se aplicó la prueba de la  $\chi^2$ , y se estableció un valor de significación del 5%.

## Resultados

Se documentó un total de 127 casos de enfermedad invasiva por *S. pneumoniae*, lo que representa un promedio de tasa anual de 3,89 casos por 100.000 habitantes menores de 15 años durante el conjunto del período estudiado (tasas de 3,98, 4,59, 3,98, 3,83 y 3,06 para 1996, 1997, 1998, 1999 y 2000, respectivamente), con un patrón estacional con máxima incidencia en invierno y primavera.

El mayor número de casos se presentó antes de los 5 años de edad (82% del total de los casos), y especialmente antes de los 2 años de edad (57% del total de los casos), lo que representa un promedio de tasa anual de 20,14 casos por 100.000 habitantes menores de 2 años (tasas de 27,92, 22,38, 12,59, 23,78 y 13,99, en 1996, 1997, 1998, 1999 y 2000, respectivamente). La distribución de casos disminuyó a medida que aumentó la edad (tabla 1).

La distribución por sexos de la enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* fue de 78 casos (61%) en niños y 49 casos (39%) en niñas, con relación de 1,6.

Los antecedentes de problemas de salud estaban presentes en 36 pacientes; 6 de ellos presentaban más de un condicionante previo (tabla 2), lo que representa que un 28,3% del total de los niños con enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* tenían alguna enfermedad de base que les hacía más vulnerables a la infección. Ninguno de los niños había recibido previamente vacuna antineumocócica. Un 56,8% eran menores de 2 años.

La bacteriemia/sepsis fue la manifestación clínica más frecuente durante el período de estudio, con un 37,8% del total de casos, seguida de la neumonía con el 30,7% (en el 12% de estos casos conjuntamente con derrame pleural) y la meningitis con un 24,4% (en el 14,3% de los casos sólo como meningitis y en un 10,1% con un cuadro conjunto de meningitis y bacteriemia), celulitis (3,1%), infección osteoarticular (2,4%) y peritonitis (1,6%) (tabla 3).

En el 89,8% de los casos (114) se aisló neumococo, en el 8,6% (11 casos) el diagnóstico se realizó exclusivamente por detección de antígeno en LCR y en el 1,6% por identificación de cocos grampositivos en LCR (2 casos con manifestaciones clínicas de meningitis bacteriana y sin identificación de germen en ningún cultivo). Un 34% de los niños habían tomado una o más dosis de antibióticos previamente al ingreso.

Durante la evolución del proceso aparecieron complicaciones agudas en el 30% del total de los ingresados (38 niños): convulsiones (42,1%), insuficiencia respiratoria (31,6%) (3 casos precisaron ventilación asistida), coagulación intravascular diseminada (21,1%),

Tabla 1. Distribución por edad y año de enfermedad invasiva por *S. pneumoniae*, (n, [%]) y tasas de incidencia al año por 10<sup>5</sup> niños menores de 15 años de edad

Grupos de edad	1996		1997		1998		1999		2000	
	Casos (%)	Tasa								
1-23 meses	20 (76,9)	27,92	16 (53,3)	22,38	9 (34,6)	12,59	17 (68,0)	23,78	10 (50,0)	13,99
24 meses-4 años	3 (11,6)	2,53	9 (30,0)	7,61	10 (38,5)	8,45	4 (16,0)	3,38	6 (30,0)	5,07
5-9 años	1 (3,8)	0,46	2 (6,7)	0,93	6 (23,1)	2,81	3 (12,0)	1,4	3 (15,0)	1,4
10-14 años	2 (7,7)	0,80	3 (10,0)	1,20	1 (3,8)	0,4	1 (4,0)	0,4	1 (5,0)	0,4
1 mes-14 años	26 (100)	3,98	30 (100)	4,59	26 (100)	3,98	25 (100)	3,83	20 (100)	3,06

**Tabla 2. Antecedentes de problemas de salud en los niños con enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* (n)**

	1996	1997	1998	1999	2000	Total
Prematuridad			3	3		6
Enfermedad renal crónica	1	1		1	2	5
Tratamiento con corticoides	1	2		1		4
Hipotonía generalizada	1	1		2		4
Síndrome de Down	2	2				4
Tratamiento con inmunosupresores	1	1	1			3
Cardiopatía congénita	1	2				3
Enfermedades pulmonares	1	1		1		3
Inmunodeficiencia primaria			1	1		2
Malnutrición					2	2
Inmunodeficiencia secundaria						1
Neoplasia			1			1
Otras <sup>a</sup>	1	1	1	1	1	4
Total	9 (en 6 niños)	10 (en 9 niños)	7 (en 6 niños)	11 (en 10 niños)	5 (en 5 niños)	42 (en 36 niños)

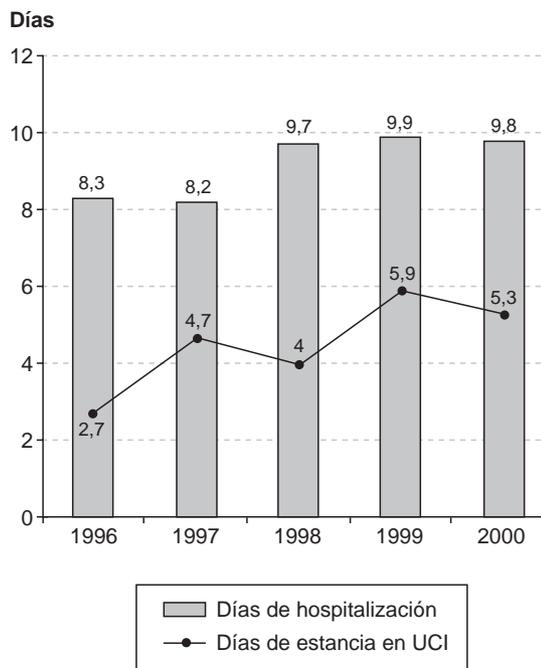
<sup>a</sup>Corresponden a casos de enfermedad de Hunter (1), asplenia (1), fistula de LCR por traumatismo craneoencefálico (1) y lipidosis cerebral (1).

shock séptico (15,8%) (3 casos de forma fulminante), insuficiencia renal (5,3%), derrame pleural (5,3%), hemiparesia (10,5%), derrame subdural (5,3%), hidrocefalia (5,3%) (en este caso los pacientes precisaron una derivación ventriculoperitoneal).

La media de hospitalización de todos los niños con enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* fue de  $9,2 \pm 5,2$  días. Un 31% de todos los niños hospitalizados precisó el ingreso en la UCI, con una estancia media de

**Tabla 3. Manifestaciones clínicas de enfermedad invasiva por *S. pneumoniae*, n (%)**

Manifestación clínica	1996	1997	1998	1999	2000	Total
Bacteriemia/sepsis	12	12	9	6	9	48 (37,8)
Neumonía	5	10	10	10	4	39 (30,7)
Meningitis	8	7	4	6	6	31 (24,4)
Celulitis		1	2		1	4 (3,1)
Infección osteoarticular			1	2		3 (2,4)
Peritonitis	1			1		2 (1,6)
Total	26	30	26	25	20	127 (100)

**Figura 1. Días de hospitalización (media) y estancia en UCI (media) durante los años 1996-2000.**

$4,7 \pm 3,5$  días (fig. 1). No hubo diferencias significativas en el número de días de hospitalización según el sexo. No se incluye en esta valoración a los niños fallecidos. La duración de la hospitalización, la estancia en la UCI y el porcentaje de casos según el cuadro clínico quedan reflejados en la tabla 4.

El número de fallecimientos fue de 8 casos (6 por shock séptico, uno por hemorragia cerebral y uno por bronconeumonía), lo que representa una letalidad glo-

**Tabla 4. Días de hospitalización y estancia en UCI según el cuadro clínico que presentaron los pacientes (media y DE) y porcentaje de casos que precisaron ingreso en UCI**

Cuadro clínico	Días de hospitalización	Días de UCI	Ingresados en UCI (%) <sup>c</sup>
Meningitis	$11,6 \pm 5,2$	$3,0 \pm 1,7$	48,0
Bacteriemia/sepsis	$7,7 \pm 4,5$	$3,3 \pm 2,9$	23,9
Neumonía	$10,2 \pm 6,8$	$6,5 \pm 4,1$	25,7
Otros cuadros	$10,5 \pm 4,6^a$	$4,5 \pm 4,9^b$	25,0

<sup>a</sup>Corresponden a celulitis (4), infección osteoarticular (3) y peritonitis (2).

<sup>b</sup>Corresponden a peritonitis (1) e infección osteoarticular con bacteriemia/sepsis (1).

<sup>c</sup>Denominador: número total de casos de *S. pneumoniae* en los 5 años de estudio según el cuadro clínico que presentaron.

DE: desviación estándar.

**Tabla 5. Fallecidos a causa de una enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* en la infancia según la edad (número de fallecidos) y letalidad (%)**

Edades	1996	1997	1998	1999	N.º total	Letalidad (%) <sup>a</sup>
1-23 meses	1			2	3	4,2
24 meses-4 años		1	1		2	6,3
4-9 años			2		2	13,3
10-14 años			1		1	12,5
N.º. total y letalidad (%) <sup>b</sup>	1 (3,8)	1 (3,3)	4 (15,4)	2 (8,0)	8	6,3

<sup>a</sup>Denominador: número total de casos en los 5 años de enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* para cada grupo de edad.

<sup>b</sup>Denominador: número total de casos de enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* en cada año de estudio.

bal del 6,3% en el total del período estudiado (tabla 5). En 4 casos la enfermedad invasiva se diagnosticó en pacientes con antecedentes médicos de problemas de salud: una niña de 5 meses con asplenia (descubierta en la autopsia); un niño de 3 años y 4 meses en tratamiento crónico con corticoides; una niña de 9 años y 2 meses en tratamiento con inmunosupresores, y un niño de 12 años y 9 meses con enfermedad de Hunter.

Diez niños presentaron secuelas (7,9%), y dos de ellos más de una (tabla 6). Estas secuelas se han producido en un 70% a expensas de un cuadro clínico de meningitis, un 20% tras neumonía y un 10% como consecuencia de una bacteriemia/sepsis. Se observó un aumento de las secuelas en los años 1999 y 2000.

## Discusión

Este estudio ha permitido obtener, simultáneamente, la valoración de la incidencia, las características clínicas más notables y la evolución epidemiológica de la enfermedad bacteriana invasiva por *S. pneumoniae* en la población infantil de la Comunidad Valenciana entre los años 1996 y 2000, aunque se debe

tener en cuenta a este respecto la posible infradetección de casos derivados de que este estudio no incluyera hospitales privados o de casos ambulatorios. Además, se ha podido identificar, dentro de los distintos grupos de edad, a los niños que tenían un mayor riesgo de adquirir la infección.

La epidemiología de la enfermedad invasiva bacteriana en la infancia presenta diferencias geográficas, y se ve influida por la administración de vacunas eficaces en la población. En este estudio, *S. pneumoniae* ha pasado a ocupar en la Comunidad Valenciana el segundo lugar por orden de frecuencia (tras *Neisseria meningitidis* serogrupo B) tras la inmunización de la población infantil con vacunas conjugadas eficaces contra *Haemophilus influenzae* y *N. meningitidis* serogrupo C<sup>20</sup>. Esta situación la han observado también otros autores en España<sup>6,21-23</sup> y en otros países, donde se administran sistemáticamente vacunas eficaces contra estos microorganismos<sup>24,25</sup>.

La enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* puede darse en cualquier edad; sin embargo, las mayores tasas de ataque se dan en menores de 5 años, especialmente en los primeros 2 años de vida, como se observa en otros estudios<sup>26-29</sup>. Se documentó un total de 72 casos en niños menores de 2 años, lo que representa una tasa anual promedio de 20,14 para el conjunto del período estudiado. Esta tasa es más alta que la observada en estudios previos<sup>30,31</sup>. Por otro lado, nuestra incidencia actual es similar a la obtenida por Espin et al<sup>26</sup> en su trabajo sobre la enfermedad neumocócica en la región de Murcia y a la que presentan otros países europeos, como el Reino Unido, Finlandia o Dinamarca (10-20/10<sup>5</sup> habitantes/año)<sup>32</sup> y muy inferior a la registrada en Estados Unidos (72-103/10<sup>5</sup> habitantes/año)<sup>32</sup> y en otros estudios realizados en España<sup>27-29,33</sup>. Que *S. pneumoniae* no esté en la lista de EDO, representa una dificultad de información y podemos suponer que la tasa real de enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* en nuestro medio probablemente sea superior a la informada durante este período.

Sin embargo, la incidencia de meningitis neumocócica sí se presenta de forma similar en los diferen-

**Tabla 6. Distribución por edades del número y el tipo de secuelas tras la enfermedad invasiva por *S. pneumoniae***

Tipo de secuela	1-23 meses	24 meses-4 años	Total
Convulsión/epilepsia	1	1	2
Retraso mental	1		1
Alteración TAC	2		2
Alteración motora	4		4
Otras <sup>a</sup>	1	2	3
Total	9 (75%)	3 (25%)	12 (100%)

<sup>a</sup>Corresponden a cefaleas intensas esporádicas (1), bronquiectasia o neumatocele (1) y paquipleuritis (1).

tes estudios<sup>6,26-27</sup>. Teniendo en cuenta que la meningitis es una enfermedad grave, de tratamiento hospitalario, y que la recogida de muestras y la realización de cultivos es una práctica más homogénea que para el diagnóstico de otros cuadros de menor gravedad (bacteriemias, neumonías, otitis), consideramos que ésta es la causa de las diferencias observadas en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva entre Estados Unidos y Europa<sup>5,6</sup>, así como entre los estudios de las distintas zonas geográficas españolas.

En las infecciones por *S. pneumoniae* existe un predominio del sexo masculino, lo que concuerda con otros estudios<sup>6,22,23,26-29</sup>. Algunos autores han encontrado una fuerte asociación entre la enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* y la protección de la lactancia materna en el primer año de vida, la escolarización precoz en los primeros años y la presencia de una enfermedad subyacente predisponente: cáncer, inmunodeficiencias primarias y secundarias, enfermedades crónicas o asplenia<sup>23,26,27,34,35</sup>, como sucedió en el 28,3% de los pacientes con enfermedad neumocócica invasiva durante los 5 años del estudio, cifra muy superior a la reflejada por algunos autores<sup>28,34</sup> pero que concuerda con la encontrada en otros estudios<sup>23,26,35</sup>. El 57% de estos niños eran menores de 2 años.

El cuadro clínico de presentación más frecuente fue la bacteriemia/sepsis (38%), seguido de la neumonía (31%) y de la meningitis (24%), al igual que en otros estudios<sup>23,27-29,35</sup>.

Llama la atención el número de niños con enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* en los que está presente algún problema de salud relevante (28,3% del total de los niños con enfermedad invasiva por este germen), que es significativamente superior ( $\chi^2 = 35,11$ ;  $p < 0,001$ ) al resto de niños con enfermedad invasiva por otros microorganismos (7,6% en *N. meningitidis* y 11,1% en *H. influenzae*)<sup>20</sup>.

En la actualidad, la infección neumocócica causa una mayor morbimortalidad que otras enfermedades bacterianas y afecta fundamentalmente a niños con enfermedades predisponentes y/o antecedentes de problemas de salud, lo que justifica el ingreso prolongado de estos pacientes. Nuestros datos reflejan una estancia media hospitalaria y en UCI similar a la descrita en otros estudios<sup>26,27,29</sup> y menor que en otros ensayos<sup>22,23</sup> debido a que excluimos del trabajo estadístico (media  $\pm$  DE de hospitalización y UCI) 5 casos en los que las enfermedades de base del niño hacen que éste precise asistencia hospitalaria y/o cuidados intensivos durante meses. Los niños que presentaban algún antecedente de problema de salud requirieron una mayor estancia hospitalaria y en UCI, que queda reflejada por una elevada DE en la media de días.

Entre las complicaciones tempranas asociadas a las enfermedades invasivas por *S. pneumoniae* se encuentra la coagulopatía de consumo, que está asociada

frecuentemente al shock endotóxico y que tiene una elevada letalidad. También se presentaron convulsiones, insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia renal, derrame subdural e hidrocefalia, que en algunos casos precisaron una derivación ventriculoperitoneal<sup>21-23,26,27</sup>.

Al alta, 10 niños (7,9%) presentaban secuelas: trastornos motores y de la coordinación, convulsiones y retraso mental, y lesiones residuales pulmonares. El número de secuelas fue superior al encontrado por otros autores<sup>26-27</sup> y algo inferior al esperado según otras publicaciones<sup>21,23,36</sup>. El 75% de las secuelas documentadas aparece en menores de 2 años, lo que coincide con otros estudios<sup>4,22,23</sup>.

A través del seguimiento, en los últimos 5 años, de la enfermedad invasiva por diversos microorganismos en la población infantil de la Comunidad Valenciana, se ha constatado que actualmente *S. pneumoniae* es el segundo germen con mayor letalidad (6,3%) en nuestro medio, lo que concuerda con otros trabajos<sup>21-23,29</sup>. Aunque esta enfermedad invasiva se presenta con mayor frecuencia en los menores de 2 años, son los pacientes mayores de esta edad los que presentan una mayor mortalidad asociada a la existencia de factores predisponentes de base en estos niños<sup>21-23,26,36</sup>, lo que también se refleja en nuestros datos, ya que de los 8 niños fallecidos, 4 (50%) presentaban antecedentes de problemas de salud. Esto contrasta con el resto de las enfermedades invasivas por *N. meningitidis* y *H. influenzae* en nuestro medio durante el mismo período de estudio<sup>20</sup>, en el que un 20% de los fallecidos tenía algún problema previo de salud.

En la actualidad se plantea la conveniencia de la aplicación sistemática de la vacuna conjugada anti-neumocócica a toda la población infantil. En la decisión de incluirla como tal deberá tenerse en cuenta, entre otros aspectos, la incidencia real de la enfermedad en nuestro medio. Por ello, sería conveniente introducir la enfermedad neumocócica en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica, incluyendo también la serotipificación de todos los casos, lo que nos permitiría disponer de estimaciones más precisas de tasas de incidencia y de la evolución epidemiológica de esta enfermedad. Este tipo de medidas nos daría una información más rápida del efecto de las intervenciones preventivas y permitiría establecer si la vacuna conjugada es la solución al problema que plantea esta bacteria en la actualidad.

#### Agradecimientos

La realización de este estudio ha sido posible gracias a la dedicación y el esfuerzo del personal facultativo de los servicios de pediatría de los hospitales públicos de la Comunidad Valenciana.

## Bibliografía

1. Fedson DS, Musher DM, Eskola J. Pneumococcal vaccine. En: Plotkin SA, Mortimer EA Jr, editors. Vaccines. 3rd. ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 553-607.
2. Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP). Manual de vacunas en pediatría. 2a. ed. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2001.
3. Neumonías en España. Boletín Epidemiológico Microbiológico 1997;4:29-36.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Prevention of pneumococcal disease. MMWR 1997;46:1-24.
5. Casal J. Situación de la enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* en España. Primer Congreso de la Asociación Española de Vacunología. Cádiz, 15-17 de noviembre de 2001. Mesa redonda; p. 67-74.
6. Casado J, Aristegui J, Rodrigo C, Martín 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.
7. Domínguez A, Ciruela P, Martínez G, Carmoine N, Torner N, Cardeñosa N, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in infants in Catalonia (Spain) [abstract]. 19th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Disease (ESPID). Istanbul, 2001.
8. Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang IH, Lewis N, Fireman B, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers. Pediatr Infect Dis J 1999;18:757-63.
9. Eskola J, Anttila M. Pneumococcal conjugate vaccines. Pediatr Infect Dis J 1999;543-51.
10. García de Lomas J, por el Grupo Español para la Vigilancia de patógenos respiratorios. Situación epidemiológica actual y resistencia de los patógenos respiratorios en España. Med Clin (Barc) 1998;110(Supl 1):44-51.
11. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Berrón S, Yuste JE, Casal J. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990-1999. Acta Paediatrica 2000;435(Supl):44-50.
12. Montaner M, Cuellar S, Calvo LA, Moreno R, Belles C, Gil M, et al. Epidemiología de los serotipos y patrones de resistencia del *Streptococcus pneumoniae* en la Comunidad Valenciana. XIX Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Murcia, 17-19 octubre de 2001. Gac Sanit 2001 (Supl 2).
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Variation in penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* selected sites, United States. MMWR 1999;48:656-61.
14. Vacuna contra el neumococo. Guía práctica para profesionales sanitarios. Monografía Sanitaria. Serie E, No. 34. Valencia: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat; 2001.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR 2000;49:1-35.
16. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis F, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis J 2000;19:187-95.
17. Black S, Shinefield H, 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.
18. American Academy of Pediatrics. Committee of Infections Disease. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. Pediatrics 2000;106:362-6.
19. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious disease. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; p. 2134.
20. Evolución de la enfermedad invasora bacteriana por *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* en la población infantil de la Comunidad Valenciana (1996-2000). 1a. ed. Valencia: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat; 2002. ISBN: 84-482-3092-2.
21. Mencía S, Casado J, Marín C, González M, Ruiz MJ. Meningitis neumocócica en la infancia. Revisión de 28 casos. An Esp Pediatr 2000;53:94-9.
22. Asensi F, Otero MC, Pérez D, Gregori P, Ortí A. Meningitis neumocócicas. An Esp Pediatr 2001;54:188.
23. Soult JA, Rangel C, Muñoz M, Parrilla JS, Díaz F, López JD, Tovaruela A. Meningitis neumocócica: características epidemiológicas, clínicas y bacteriológicas. An Esp Pediatr 2001;55:315-20.
24. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev 2000;13:302-17.
25. Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. Lancet 2001;357:195-6.
26. Espín MI, Sandoval A, Ruiz J, Navarro JA, García J, Pérez D. Enfermedad neumocócica invasiva en niños de la Región de Murcia. Gac Sanit 2002;16:385-91.
27. Bernaola E, De Aristegui J, Herranz M, García C, Fernández C, y Grupo de Estudio de Enfermedad Invasora Neumocócica en el País Vasco y Navarra. An Esp Pediatr 2002;57:301-9.
28. Pérez C, Solís G, Miguel D, De la Iglesia P, Viejo de la Guerra G, Martín MA. Factores predictivos de enfermedad neumocócica invasora: estudio de casos y controles. An Esp Pediatr 2002;57:310-6.
29. Pineda V, Domingo M, Larramona H, Pérez A, Segura F, Fontanals D. Incidencia de la enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en Sabadell y posible impacto de las nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas. Vacunas 2002;1:13-7.
30. Morant A, Díez J, Gimeno C, De la Muela N, Pereiró I, Brines J. Epidemiología de la meningitis producida por *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae* en niños de la Comunidad Valenciana, España. Rev Neurol 1998;26:34-7.
31. Díez J, Pereiró I, Morant A, Gimeno C, Lerma M, Oyagüez I, González A, the Group for the Study of Invasive Diseases. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children in Spain, 1996-1998. J Infect 2002;45:139-43.
32. Hausdorff WP, Silber GR, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. Lancet 2001;357:950-52.
33. Domínguez A, Salleras L, Cardeñosa N, Ciruela P, Carmona G, Martínez A, et al. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Catalonia (Spain). A

- hospital-base study. *Vaccine* 2002;20:2989-94.
34. Levine OS, Farley M, Harrison LH, Lefkowitz L, McGeer A, Schwartz B, for the Active Bacterial Core Surveillance Team. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population-based case-control study in North America. *Pediatrics* 1999;103:28.
35. Kaplan SL, Mason EO, Barson WJ. Three-year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infections in children. *Pediatrics* 1998;102:538-45.
36. Ardití M, Mason EO, Bradley JS, Tan TQ, Barson WJ, Schutze GE, et al. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics* 1998;102:1087-97.
-