

Artículo original

Vigilancia epidemiológica activa de la enfermedad neumocócica en lactantes, en el ámbito ambulatorio y en la internación

Dres. Miguel Tregnaghi*, Ana Ceballos*, Ricardo Ruttimann**, Pascal Peeters**, Jorge P. Tregnaghi*, José Ussher*, Mónica Rodríguez*, Lidia Carvajal*, Silvia Yudowski*, Adriana Bortolin*, Ilide De Lisa*, Alicia Oller* y Hugo Robledo*

RESUMEN

Introducción. El objetivo del trabajo fue investigar la incidencia de enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en pacientes hospitalizados y ambulatorios atendidos en centros de la ciudad de Córdoba, Argentina.

Población, material y métodos. Este estudio de incidencia se realizó entre diciembre de 1999 y noviembre de 2002.

Se obtuvieron hemocultivos en todos los pacientes de 2 a 23 meses de edad con sospecha de la enfermedad (temperatura axilar $\geq 39^\circ\text{C}$, sospecha clínica de neumonía o sospecha clínica de otra enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*). A los pacientes con sintomatología respiratoria y temperatura $< 39^\circ\text{C}$, se les realizó radiografía de tórax y a los que presentaban neumonías con condensación, se les realizó hemocultivo.

Tanto la información demográfica y patológica como la evolución de la enfermedad se consignaron en una hoja de toma de datos.

Resultados. La incidencia global de enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* fue de 206,8 por 10^5 /año, mayor en los pacientes de 6 a 17 meses. Entre las formas de presentación de la enfermedad se encontraron: 47,5% (IC 95% 40,0-55,0) de bacteriemia sin foco; 45,8% (IC 95% 38,4-53,4) de neumonía; 3,9% (IC 95% 1,7-8,2) de meningitis y 2,8% (IC 95% 1,0-6,7) de abscesos. El serotipo más frecuente fue el 14 en el 45,6% de los aislamientos, seguido del 6B y 1 con ambos en el 10,8% de los casos. Durante la vigilancia se encontró un 68% de cepas sensibles, 26% con resistencia intermedia y 6% resistentes a penicilina.

Conclusiones. La tasa de incidencia de la enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* en niños de Córdoba se sitúa en valores elevados en comparación con Latinoamérica y Europa, probablemente revelada por la pesquisa de la enfermedad, que en este estudio se realizó en pacientes ambulatorios que representaron más de la mitad del total de aislamientos.

Palabras clave: incidencia, enfermedad invasiva, pesquisa.

SUMMARY

Introduction. The aim of this study was to investigate the incidence of the invasive *Streptococcus pneumoniae* disease (ISPD) in Córdoba city, Argentina. This study was performed in hospitalized as well as out-patients.

Population, material and methods. The study was conducted between December 1999 and November 2002. Blood cultures were taken from every patient from 2 to 23 months of age who met the inclusion criteria: axillary fever $\geq 39^\circ\text{C}$, pneumonia suspected clinically or any ISPD suspected. Patients who had fever lower than 39°C with respiratory symptoms had a chest Xray; for those who presented with consolidated pneumonia, a blood culture was performed. Demographic and pathologic information, as well as the clinical outcome, were captured on special forms.

Results. The overall incidence of ISPD was 206.8 10^5 /year, and it was higher in those patients between 6 and 17 months of age. Bacteriemia without focus and pneumonia were the most frequent presentations of ISPD, 47.5% (IC 95% 40.0-55.0) and 45.8% (IC 95% 38.4-53.4) respectively. These were followed by meningitis and abscess, 3.9% (IC 95% 1.7-8.2) and 2.8% (IC 95% 1.0-6.7), respectively. The most common serotype isolated was 14 (45.7%), followed by 6B (10.8%) and 1 (10.8%). Trought out surveillance strains susceptible to penicillin in 68% of isolation, 26% intermediate and 6% non-susceptible were found.

Conclusions. The incidence of ISPD in Córdoba, Argentina, is relatively high compared to Latin America and Europe previous reports. This high incidence is partly due to the inclusion of ambulatory patients, who represent more than half of the *Streptococcus pneumoniae* isolated.

Key words: incidence, invasive disease, screening.

* Centro de Desarrollo de Proyectos Avanzados.

**Glaxo Smith Kline Biological's.

Aclaración de intereses: Estudio desarrollado con el apoyo de Glaxo Smith Kline Biological's.

Investigadores participantes: Grupo de estudio de Enfermedad Neumocócica: Dres. Susana Barale, Susana Moos, Lorena Boetto, Marcelo Tregnaghi, Sandra Testi, Sergio Araya, Armando Lio y Sandra Mountford.

Hospitales participantes: Hospital Pediátrico del Niño Jesús, Hospital de la Santísima Trinidad, Hospital de Nuestra Señora de la Misericordia, Hospital Infantil Municipal, Centros de Atención Primaria de la Salud.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* (SPn) afecta a personas

de todas las edades; su incidencia es especialmente alta en niños menores de dos años y causa más de 1 millón de muertes en menores de 5 años en todo el mundo. Es una de las causas más importantes de morbimortalidad en países desarrollados, como así también en los países en vías de desarrollo.¹

Este diplococo grampositivo es un residente habitual del tracto respiratorio superior y es agente causal de enfermedades como meningitis, sepsis, neumonía, otitis media aguda (OMA), etc.² En 1996, el Centro de Control de Enfermedades de los EE.UU., estimaba que el SPn producía en ese país 500.000 casos de neumonías, 50.000 bacteriemias, 7 millones de OMA y 3.000 casos de meningitis.³

En Estados Unidos, la incidencia anual en menores de 2 años es de 166/10⁵ por año,⁴ su presentación, en la mayoría de los casos, es la bacteriemia oculta. Recientemente se documentó en niños australianos de 3-36 meses de edad que consultaron a la guardia del hospital por fiebre $\geq 39^\circ\text{C}$, que 2,8% de ellos presentaban bacteriemia por SPn.⁵ En contraste con esto, entre la escasa información disponible sobre incidencia poblacional en países latinoamericanos, en la ciudad de Santiago de Chile se documentó una incidencia de 90/10⁵ por año en menores de 12 meses, advirtiéndose un mayor impacto en la neumonía y meningitis.⁶

Aunque existen 90 serotipos diferentes de SPn, sólo unos pocos de ellos son responsables de las infecciones invasivas en niños.^{7,8}

No sólo debe destacarse en este microorganismo su avidez por producir enfermedades, sino que también es de gran preocupación el incremento de la resistencia a múltiples antibióticos, lo que genera un aumento notable de los costos de los tratamientos de estas infecciones. Por tal motivo se ha implementado una política de restricción del uso de antimicrobianos en varios países.^{3,9}

La OMS ha fijado como una de sus prioridades, el estudio y la prevención de las infecciones respiratorias en niños, mediante el incentivo del conocimiento de su epidemiología y el estímulo para el desarrollo de nuevas vacunas conjugadas de 9 u 11 serotipos, las cuales serían inmunogénicas en los menores de 2 años, con una cobertura potencial en países del hemisferio sur mayor al 90%.

Debido a que se presume que tales va-

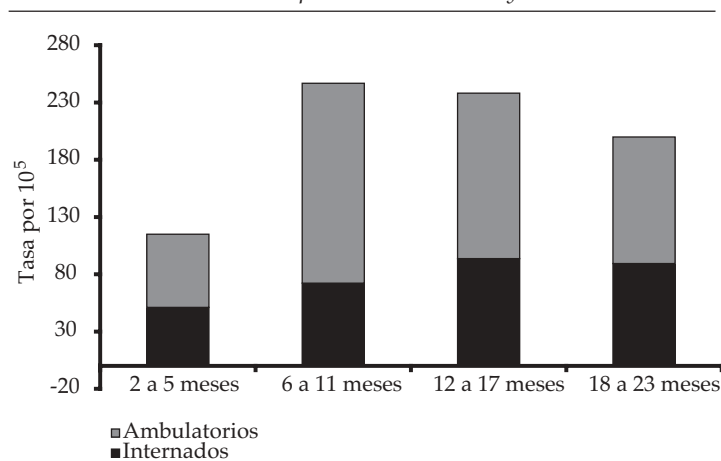
cunas serán caras, es fundamental cuantificar "a priori", la carga de enfermedad por SPn y sus serotipos causantes, ya que está claramente documentado que la distribución de estos serotipos varía según el área geográfica.^{7,10,11}

Con el fin de desarrollar nuevas y mejores vacunas se realiza en la ciudad de Córdoba un estudio de vigilancia epidemiológica. El objetivo del presente estudio es conocer la carga y el impacto que tiene en la salud infantil la EISPn, incluida la incidencia de consolidación pulmonar sin aislamiento etiológico (neumonía obvia), a partir de un sistema de vigilancia epidemiológica activa.

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Área de estudio. El estudio se realizó en la ciudad de Córdoba. Esta ciudad tiene una población de 1.236.000 habitantes, con una tasa de natalidad de 23/10³ por año. Cuenta con servicios de salud pública y gratuita distribuidos en cuatro grandes hospitales de atención pediátrica, ubicados estratégicamente y con una red de centros periféricos que sólo se encargan de la atención primaria (CAP). El resto de la atención pediátrica en la ciudad, aproximadamente un 43% de la población, se realiza en centros privados. Para la realización del presente estudio se dividió a la ciudad en zonas norte y sur como estrategia de colocación de agentes encargados de la monitorización. El nivel de inmunización

FIGURA 1. Tasas de EISPn en pacientes internados y ambulatorios



Las barras muestran el incremento en la incidencia generado por el estudio de los pacientes ambulatorios.

EISPn: enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*.

en la población es alto: 85% para las vacunas incluidas en el calendario nacional de vacunación, no así para las que no se encuentran en este calendario, como por ejemplo, la vacuna conjugada para el SPn, la cual fue licenciada para su utilización en 2001. No hubo cambios epidemiológicos en el área, ya que para el año 2002, la cobertura para ésta era prácticamente nula.

Población. La población a estudiar fueron pacientes de 2 a 23 meses, residentes en la ciudad de Córdoba y pertenecientes al sistema de salud estatal, que reunían los siguientes criterios de inclusión: temperatura axilar ≥ 39 °C en las últimas 24 horas; sospecha clínica de neumonía adquirida en la comunidad (con los siguientes signos: un signo mayor: taquipnea, auscultación anormal, tiraje, hipoxemia, estridor respiratorio, aleteo nasal o con dos signos menores: tos, alteración de la conciencia, rechazo alimentario y distensión abdominal). A estos pacientes se les realizó radiografía de tórax (frente y perfil) y a quienes presentaban imagen de condensación se les tomaban hemocultivos. Ante la sospecha clínica de bacteriemia, meningitis, peritonitis, pericarditis, artritis, osteomielitis o sepsis, nuevamente se tomaron hemocultivo y muestras del material de sospecha (líquido pleural, líquido cefalorraquídeo, líquido articular, etc.). Criterios de exclusión: se excluyeron los pacientes que a pesar de reunir algún criterio de inclusión presentaban signos in-

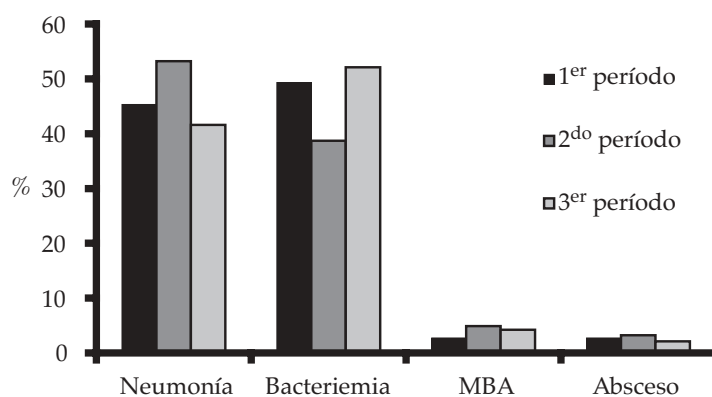
equívocos de patología viral (epidemiología positiva y síntomas clínicos como sibilancias y catarro de vías aéreas superiores). Todos estos datos se consignaron en una ficha donde también se registraron datos filiatorios, demográficos, antecedentes de enfermedades pasadas, así como la administración o no de vacuna antineumocócica. La población estaba compuesta por ocupados y desocupados, mayoritariamente de clase media, media baja y clase baja trabajadora. Los potenciales casos de enfermedad invasiva por SPn fueron captados en los CAP y en las salas de urgencia de los hospitales de atención pediátrica; en estos últimos se completó el diagnóstico de esta enfermedad. Los pacientes se identificaron debidamente para su posterior control clínico y eventual tratamiento.

Identificación de los pacientes. Por un período de 3 años, comprendido entre el 1 de diciembre de 1999 al 30 de noviembre del 2002, los niños de 2 a 23 meses que cumplían con los criterios de inclusión, fueron identificados por personal entrenado (pediatras), ubicado estratégicamente en la ciudad, en comunicación con los CAP y los hospitales pediátricos. Estos niños se captaron en 80 CAP y en la guardia externa de los cuatro hospitales pediátricos; 8 médicos pediatras por zona monitorizaban a los pacientes que consultaban en los centros periféricos y 1 médico responsable en cada uno de los 4 hospitales, distribuidos preferentemente en la guardia externa. El médico responsable hospitalario evaluó nuevamente a los niños identificados por los médicos de atención primaria y los de guardia para decidir su inclusión en el protocolo.

Laboratorio. Los hemocultivos se procesaron con sistemas automatizados de diagnóstico bacteriológico (Bact-Alert®). Si se observaba derrame en la radiografía de tórax, se realizaba punción pleural y si se sospechaba afectación meníngea, punción lumbar. Todas las muestras bacteriológicas se procesaron en los dos hospitales centrales de la ciudad (Hospital Infantil y Hospital de Niños) de acuerdo con la metodología estándar. Las pruebas de susceptibilidad antibiótica se efectuaron por métodos de difusión y dilución, según normas del National Committee for Clinical Laboratory Standard.¹²

La concentración inhibitoria mínima para

FIGURA 2. Aislamiento de SPn según la enfermedad



Las barras muestran el porcentaje de aislamiento del SPn en el estudio, con respecto a las manifestaciones clínicas. En cada grupo de barras están comprendidos los tres períodos
MBA: meningitis bacteriana aguda.
SPn: *Streptococcus pneumoniae*.

la penicilina al SPn se cuantificó en mcg/ml, clasificándola en: sensible (S) $\leq 0,06$, sensibilidad intermedia (SI) 0,1-1 y resistente (R) ≥ 2 .

La serotipificación neumocócica se realizó con la reacción de Quellung (antisueros producidos por Statens Serum Institut of Copenague, Dinamarca).

Radiología. Tres personas –un médico pediatra y dos radiólogos pediatras– fueron responsables del diagnóstico radiológico de neumonías. Todas las radiografías se escanearon y almacenaron en una base de datos.

Definiciones. El cuadro clínico de los niños se clasificó como: Bacteriemia sin foco: aislamiento de SPn en sangre sin localización de la enfermedad. Neumonía neumocócica: consolidación alveolar mayor de 2,5 cm, sin pérdida de volumen, que compromete un segmento, lóbulo o pulmón, con aislamiento del SPn en sangre, líquido pleural o ambos. Neumonía obvia: neumonía de consolidación alveolar mayor de 2,5 cm, sin pérdida de volumen, que compromete un segmento, lóbulo o pulmón, sin diagnóstico etiológico. Enfermedad invasiva localizada: aislamiento de SPn en fluidos normalmente estériles.

Tratamiento. Los casos se trataron de

acuerdo con los protocolos de tratamiento existentes en cada institución.

Análisis estadístico. El resumen estadístico para las variables continuas está constituido por media, desvíos estándar, mediana, cuartiles máximos y mínimos; para las variables nominales se utilizó la enumeración y proporción. Para el cálculo de intervalo de confianza se utilizó la cuadrática de Fleiss.

Consideraciones éticas. Este estudio contó con la aprobación del Comité de Ética y de Docencia e Investigación de los cuatro hospitales centrales involucrados.

RESULTADOS

La población vigilada en el período comprendido entre diciembre de 1999 y noviembre del 2002, fue de 86.211 niños entre 2 y 23 meses de edad. Se estudiaron 21.903 niños (25,4%) por presentar algunos de los criterios de inclusión arriba mencionados. En el primer período (12/1999 a 11/2000), se vigilaron 28.452 pacientes y 7.557 (26,5%) cumplieron criterios de inclusión. En el segundo período (12/2000 a 11/2001), se vigilaron 28.736 pacientes y a 7.774 (27%) se les practicaron estudios. Por último, en el tercer período

TABLA 1. Incidencia de la infección por *Streptococcus pneumoniae* según patología

	Bacteriemia sin foco		Neumonía c/aislamiento		MBA c/aislamiento SPn		Absceso c/aislamiento SPn		EISPn	
	n°	Tasas por 10 ⁵ /año	n°	Tasas por 10 ⁵ /año	n°	Tasas por 10 ⁵ /año	n°	Tasas por 10 ⁵ /año	n°	Tasas por 10 ⁵ /año
2 a 5 meses	13	83 (46,1-145,9)	1	6,4 (3,2- 12,1)	3	19,1 (13,1-27,6)	1	6,4 (3,2-12,1)	18	114,9 (70,2-185,4)
6 a 11 meses	38	161,6 (116-224,2)	18	76,6 (46,8-123,6)	1	4,3 (2,1-8,1)	2	8,5 (5,3-13,4)	59	246,7 (189,1-321,2)
12 a 17 meses	20	85,1 (53,4-134)	32	136,1 (94,7-194,6)	2	8,5 (5,3-13,4)	2	8,5 (5,3-13,4)	56	238,2 (181,7-311,6)
18 a 23 meses	14	59,6 (33,9-102,6)	31	131,9 (91,2-189,6)	1	4,3 (2,1-8,1)	0	0	46	199,9 (148,6-268,2)
Total	85	98,6 (79,2-122,5)	82	95,1 (76,1-118,7)	7	8,1 (6,3-10,3)	5	5,8 (4,3-7,7)	179	206,8 (178,8-240,9)

La incidencia corresponde a los tres años de estudio (densidad de incidencia o fuerza de morbilidad).

MBA: meningitis bacteriana aguda; SPn: *Streptococcus pneumoniae*; EISPn: enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*.

TABLA 2. Características clínicas en los pacientes internados y en los tratados en forma ambulatoria

	Bacteriemia sin foco		Neumonía c/aislamiento SPn		EISPn	
	Internados n° (%)	Ambulatorios n° (%)	Internados n° (%)	Ambulatorios n° (%)	Internados n° (%)	Ambulatorios n° (%)
2 a 5 meses	4 (30,8)	9 (69,2)	1 (100)	0 (0)	8 (44,4)	10 (55,6)
6 a 11 meses	4 (10,5)	34 (89,5)	12 (66,7)	6 (33,3)	18 (30,5)	41 (69,5)
12 a 17 meses	1 (5)	19 (95)	19 (59,4)	13 (40,6)	22 (39,3)	34 (60,7)
18 a 23 meses	1 (7,1)	13 (92,9)	19 (61,3)	12 (38,7)	21 (45,7)	25 (54,3)
Total	10 (11,8)	75 (88,2)	51 (62,2)	31 (37,8)	69 (38,5)	110 (61,5)

SPn: *Streptococcus pneumoniae*; EISPn: enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*.

do (12/2001 a 11/2002), se vigilaron 29.023 pacientes y 6.572 (22,6%) cumplieron los criterios de estudio. A estos pacientes se les tomaron hemocultivos y a quienes tenían signos de afección respiratoria se les realizó una radiografía de tórax; el número total de radiografías de tórax fue de 13.076 (59,7%).

Incidencia de la enfermedad invasiva por SPn: En el mismo período, la incidencia de los niños que presentaron EISPn fue de 206,8/10⁵/año (Tabla 1), con valores de 114,9/10⁵/año (IC 70,2-185,4) en el grupo de niños de 2 a 5 meses (grupo 1), de 246,7/10⁵/año (IC 189,1-321,2) en el grupo de 6 a 11 meses (grupo 2), de 238,2/10⁵/año (IC 181,7-311,6) en los de 12 a 17 meses (grupo 3) y de 199,9/10⁵ por año (148,6 - 268,2) en los de 18 a 23 meses (grupo 4). Como se puede observar en la Figura 1, el aumento de la tasa de incidencia de EISPn se debió a la incorporación de pacientes ambulatorios en el programa de vigilancia.

Presentación clínica: Los pacientes con cultivos positivos por SPn (Figura 2) tuvieron como enfermedad primaria, bacteriemia sin foco en el 47,48% de los casos, seguida de neumonía en 45,81%; el resto de las localizaciones de la enfermedad neumocócica fue-

ron meningitis bacteriana aguda y abscesos. La incidencia total de bacteriemia fue de 98,6/10⁵ por año. En la neumonía con aislamiento de SPn la incidencia total fue de 95,1/10⁵ por año y la proporción de aislamiento del germen fue directamente proporcional a la edad, inferior a 0,5% en < 18 meses y del 7% entre 18 a 23 meses. La incidencia de neumonía obvia fue de 2.769/10⁵ año. De los pacientes con neumonía obvia, sólo 1,9% tuvieron derrame pleural (Tabla 1). En los tres años de seguimiento se diagnosticaron 2.174 neumonías, de las cuales en 62 (2,8%) se aisló SPn en el hemocultivo.

Sistemática de atención de los pacientes: Del total de EISPn, el 61,5% (IC 95% 53,9-68,5) fueron pacientes ambulatorios, definidos según las pautas de tratamiento de cada institución. El 88,2% de las bacteriemias se siguieron en forma ambulatoria (IC 95% 79-93,9) y las neumonías con aislamiento del microorganismo, se trataron en forma ambulatoria en 37,8% (IC 95% 27,5-49,2) (Tabla 2).

Serotipos de SPn. Se pudieron tipificar 153 de 179 neumococos aislados. El más frecuente fue el 14 (45,6%), seguido por los serotipos 6B y 1, ambos en 10,8%; en orden

TABLA 3. Serotipos de Streptococcus pneumoniae según el lugar de afectación

Tipo	Neumonía		Bacteriemia sin foco		Meningitis bacteriana	
	n°	%	n°	%	n°	%
14	39	52	26	38,80	3	42,85
18c	0	0	10	14,92	1	14,28
1	5	6,66	8	11,94	0	0
6B	9	12	7	10,44	1	14,28
5	6	8	5	7,46	2	28,57
9V	2	2,66	2	2,98	0	0
12F	1	1,33	2	2,98	0	0
7F	2	2,66	2	2,98	0	0
NT	2	2,66	2	2,98	0	0
19F	2	2,66	1	1,49	0	0
6A	1	1,33	2	2,98	0	0
23F	1	1,33	0	0	0	0
4	1	1,33	0	0	0	0
9A	1	1,33	0	0	0	0
33F	1	1,33	0	0	0	0
3	1	1,33	0	0	0	0
15C	1	1,33	0	0	0	0
Total	75	100	67	100	7	100

TABLA 4. Sensibilidad a penicilina de los diferentes serotipos de Streptococcus pneumoniae

Tipo	TOTAL n°		EISPn		EISPn		EISPn
	n°	S (n°)	%	SI (n°)	%	R (n°)	
14	70	35	50	25	35,7	10	14,3
18c	11	11	100	0	0	0	0
1	13	8	61,5	4	30,8	1	7,7
6B	17	14	82,3	3	17,6	0	0
5	13	12	92,3	1	7,7	0	0
9V	4	4	100	0	0	0	0
12F	3	3	100	0	0	0	0
7F	4	4	100	0	0	0	0
19F	4	4	100	0	0	0	0
6A	3	3	100	0	0	0	0
23F	1	1	100	0	0	0	0
4	1	1	100	0	0	0	0
9A	1	1	100	0	0	0	0
33F	1	1	100	0	0	0	0
3	1	1	100	0	0	0	0
15C	1	1	100	0	0	0	0
NT	5	5	100	0	0	0	0
Total	153	109	93,5	33	4,9	11	1,5

EISPn: enfermedad invasiva por Streptococcus pneumoniae.

decreciente se aislaron el 18C (9,5%) y el 5 estuvo presente en un 7,6%; documentamos con menos frecuencia a los serotipos 7F, 19F, 9V, 12F, 6A, 23F, 15C, 3, 33F, 9A y 4. A partir de esta distribución, se quiso demostrar si esta prevalencia guardaba alguna relación con las distintas patologías que causa el microorganismo. El serotipo 14 continúa siendo el principal agente de infección en las distintas patologías. (Tabla 3).

Susceptibilidad a penicilina. En el primer período, de 71 pacientes con EISPn el 7%, fue penicilinorresistente (serotipo 14); en el segundo período, de los 60 pacientes con EISPn, el 8% presentó resistencia a la penicilina (específicamente los serotipos 14 y 1) y en el tercer período, de 48 pacientes con EISPn, el 2,1% fue resistente (serotipos 14 y 1). Del serotipo 14, el 35,7% presentó resistencia intermedia y el 14,3% presentó alta resistencia. Los serotipos 6B y 5 sólo mostraron resistencia intermedia y el serotipo 1 presentó un 31% de resistencia intermedia y 7,7% de alta. El resto de los serotipos encontrados en EISPn fueron sensibles. (Tabla 4).

Mortalidad. En el primer período la mortalidad fue del 1,4%, la cual no varió en el segundo período (1,7%) y no hubo ninguna muerte en el tercer período. Las causas de fallecimiento fueron meningitis y neumonía.

DISCUSIÓN

El presente estudio tiene fundamental importancia para la salud pública de nuestro país debido a que la incidencia del SPn difiere según las distintas regiones geográficas. Conocer la verdadera incidencia de esta enfermedad, sin sesgos en el momento del reclutamiento de los pacientes, constituye un invaluable recurso a la hora de tomar decisiones sanitarias. La relevancia del presente trabajo es que fue diseñado para estudiar la carga de enfermedad de una población definida y bajo un riguroso programa de control. Se establecieron estrictos estándares de vigilancia, tanto en pacientes hospitalizados como en ambulatorios, lo que constituyó una diferencia con otros trabajos epidemiológicos que sólo estudiaron pacientes hospitalizados. La incidencia de EISPn en la ciudad de Córdoba es elevada cuando se compara con otros trabajos realizados en el mundo.^{13,6} Sin embargo, se han publicado tasas similares en EE.UU.¹⁴ Creemos que esto se debe a la

inclusión en el estudio de pacientes ambulatorios, captados a través de los centros de atención primaria y guardias hospitalarias, generalmente excluidos del diseño de otros trabajos epidemiológicos.

Las patologías más frecuentemente producidas por SPn fueron bacteriemia y neumonía; la primera se encontró más a menudo en el grupo etario comprendido entre los 6 y 11 meses, mientras que la segunda fue una patología predominante entre los 11 a 23 meses de edad. Estos hallazgos son consistentes con los informados en los EE.UU.,¹⁴ lugar donde es práctica rutinaria la obtención de hemocultivos en pacientes febriles.

Los pacientes más pequeños con neumonía y aislamiento de germen en sangre fueron internados y aquellos que no presentaron bacteriemias se manejaron ambulatoriamente, mientras que los mayores sólo requirieron un tratamiento ambulatorio.

El conocimiento de la distribución de los serotipos que causan EISPn es de vital importancia para determinar el impacto de la introducción de una vacuna contra este agente. Como se demostró en el estudio de SIREVA,¹⁵ el serotipo 14 fue el más comúnmente aislado, seguido por los serotipos 6B, 1, 18C y 5. Reviste primordial importancia el hecho de haber demostrado que, al igual que en otros estudios,¹⁵⁻¹⁷ los serotipos 1 y 5 representan el 18% de los aislamientos, no encontrándose éstos en la vacuna comercialmente disponible, que en nuestro país cubriría el 72,8% de los casos de EISPn. En los últimos años, muchas vacunas comenzaron a desarrollarse con el fin de brindar una cobertura mayor al grupo de pacientes más vulnerables a esta enfermedad; una de ellas, la vacuna con nueve valencias¹⁸ demostró tener una gran inmunogenicidad y redujo significativamente la incidencia de neumonía radiológicamente confirmada en niños.

Durante los dos primeros años del estudio, la proporción de cepas de SPn que produjeron enfermedad invasiva y que tenían alta resistencia a la penicilina fueron de 7% y 8%, respectivamente y en el tercer año descendió a 2,1%. Asumimos que la caída en la resistencia se debe a la detección precoz de las patologías y al uso racional de los antibióticos.

Durante este estudio la mortalidad fue similar a la registrada por Pérez Méndez¹⁹ e

inferior a la observada en otros estudios,^{20,21} donde alcanzó valores entre 11 y 11,8%. También creemos que esto se debe a la presencia de médicos especialistas en pediatría ubicados estratégicamente, quienes realizaron un temprano diagnóstico y rápida derivación a un centro de mayor complejidad, lo que evitó el potencial agravamiento de la patología.

Una crítica que se podría realizar al estudio es, en la definición radiológica de neumonía, el haber estipulado 2,5 cm como límite de medida, ya que éste puede variar de acuerdo con la técnica de toma de la radiografía (fundamentalmente la distancia) y pueden existir neumonías con consolidaciones menores a 2,5 cm a las que no se les tomó hemocultivo.

Creemos que el bajo rendimiento de aislamiento etiológico en neumonías se debió a la falta de toma de muestras en los casos de imágenes radiológicas menores a 2,5 cm y a la captación de neumonías ya condensadas que pueden no ser bacteriémicas. Por esto estimamos que la tasa de incidencia de neumonía neumocócica podría haber sido más elevada.

En el futuro, el desarrollo de una vacuna que incluya 11 serotipos, abre una posibilidad de un alto impacto en la reducción de la EISPn, ya que las cepas antes mencionadas están incluidas mayoritariamente en ella. Nuestros resultados destacan la importancia de la introducción de esta vacuna en los niños menores de 2 años.

Agradecimientos

A los Dres. Flavia Castelli, María Gabriela Graña y Martín Moya. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Fedson DS, Anthony J, Scott G. The burden of pneumococcal disease among adults in developed and developing countries: What is and is not known. *Vaccine* 1999; 17:511-518.
2. Teele DW. *Pneumococcal infection*. Philadelphia: W B Saunders, 5th ed. 2003; Chapter 90.
3. Butler JC, Hofmann MS, Cetron JA, et al. The continued emergency of drug resistance streptococcus. *J Infect Dis* 1996; 174:986-993.
4. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, et al. Epidemiology of invasive SP infections in the US, 1995-1998: opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA* 2001; 285(13):1729-1735.
5. Haddon RA, Barnett PL, Greenwood K, et al. Bacteremia in febrile children presenting to a paediatric emergency department. *Med J Aust* 1999; 170(10):475-478.
6. Levine M, Lagos R, Levine O, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in infants and young children in Metropolitan Santiago, Chile, a newly industrializing country. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:287-293.
7. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, et al. Which pneumococcal serogroup cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000; 30:100-121.
8. Hausdorff WP, Bryant J, Klock C, et al. The contribution of specific pneumococcal serogroup to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use, part II. *Clin Infect Dis* 2000; 30:122-140.
9. Kamme CK, Ekdahl and Molstad. Penicillin-resistance pneumococci in Southern Sweden, 1993-1997. *Microb Drug Resist* 1999; 5:31-36.
10. Hausdorff WP. Invasive pneumococcal disease in children: geographic and temporal variations in incidence and serotype distribution. *Eur J Pediatrics* 2002; 161(2):135-139.
11. Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet* 2001; 357(9269):950-952.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards Guidelines 6th ed. NCCLS document M7-A5. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2001.
13. Domínguez A, Salleras L, Cardeñosa N, et al. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Catalonia (Spain). A hospital-based study. *Vaccine* 2002; 20:2989-2994.
14. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. *MMWR*. 2000; 49(RR09):1-38.
15. Hortal M, Ruvinsky R, Rossi A, et al. Impact of *Streptococcus pneumoniae* in Latin American children. SIREVA-vigia group. *Rev Panam. Salud Pública* 2000; 8(3):185-195.
16. Sniadack DH, Schwartz B, Lipman HB, et al. Potential interventions for the prevention of childhood *S. pneumoniae*: geographic and temporal differences in serotype and serogroup distribution of sterile site pneumococcal isolates from children and implications for vaccine strategies. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:503-10.
17. Kalin M. Pneumococcal serotypes and their clinical relevance. *Thorax* 1998; 53:159-62.
18. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003; 349:1341-1348.
19. Pérez Méndez C, Solís Sánchez G, Martínez MD, et al. Predictive factors for invasive pneumococcal disease, a case control study. *An Esp Pediatr* 2002; 57(4):310-316.
20. Espin MI, Sandoval A, Ruiz J, et al. Invasive pneumococcal disease in children in the region of Murcia (Spain). *Gacet Sanit* 2002; 16(5):385-391.
21. Ríos AM, de la Hoz F, Leal AL et al. The impact of antimicrobial resistance and *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution on the mortality of children under 5 years of age with invasive disease. *Rev Panam Salud Pública* 1999; 5(2):69-76.