



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Streptococcus pneumoniae: distribución de serotipos, sensibilidad antibiótica, factores de riesgo y mortalidad en Galicia en un periodo de 2 años



Susana Méndez-Lage^a, Isabel Losada-Castillo^b,
Andrés Agulla-Budiño^{a,*} y Grupo de trabajo del neumococo de los hospitales de Galicia¹

^a Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario de Ferrol, Ferrol, A Coruña, España

^b Servicio de Epidemiología, Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública, Santiago de Compostela, A Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de junio de 2014

Aceptado el 15 de enero de 2015

On-line el 25 de febrero de 2015

Palabras clave:

Streptococcus pneumoniae

Enfermedad neumocócica invasora

Serotipos

Vacunación

Sensibilidad

R E S U M E N

Introducción: Para conocer la epidemiología de la infección neumocócica en Galicia (España) tras la incorporación de la vacuna conjugada antineumocócica, se determinaron durante los años 2011 y 2012 la distribución de serotipos, sensibilidad antibiótica, factores de riesgo y mortalidad asociada de los casos de enfermedad neumocócica invasiva (ENI).

Métodos: Se estudiaron todas las cepas causantes de ENI en Galicia. El serotipado se realizó por aglutinación y reacción de Quellung. Se determinó la sensibilidad a penicilina, cefotaxima, eritromicina, vancomicina y levofloxacino. Se consideraron factores de riesgo la patología respiratoria crónica, la patología cardíaca, la patología hepática, la patología renal, la diabetes mellitus y la inmunodeficiencia no VIH y VIH.

Resultados: Se recogieron 555 cepas. Se encontraron 43 serotipos diferentes, los más frecuentes: serotipo 3 (17,5%), serotipo 7F (12,6%), serotipo 19A (9,4%), serotipo 14 (4,1%), serotipo 6C (4,1%), serotipo 11A (4%) y serotipo 22F (3,8%). El 57,1% de los serotipos aislados estaban incluidos en VNC-13V. Se encontraron 2 cepas no sensibles a penicilina y otras 2 a cefotaxima. El 24,7% de las cepas fueron no sensibles a eritromicina (26,9% en 2011 y 22,5% en 2012). La tasa de letalidad fue del 16,5%, llegando al 23,3% en mayores de 75 años. Las patologías con riesgo de morir que mostraron significación estadística fueron: hepática, renal e inmunodeficiencia no VIH.

Conclusiones: El serotipo 3 fue el mayoritario en Galicia. Se encontraron muy pocas cepas no susceptibles a penicilina y un descenso de resistencia a eritromicina de 2011 a 2012. Se observó un incremento de letalidad en relación con la edad del paciente. Padecer patología hepática, renal o inmunodeficiencia no VIH aumentó el riesgo de muerte.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Streptococcus pneumoniae: Serotype distribution, antimicrobial susceptibility, risk factors and mortality in Galicia over a two year-period

A B S T R A C T

Keywords:

Streptococcus pneumoniae

Invasive pneumococcal disease

Serotypes

Introduction: To examine the epidemiology of pneumococcal infection in Galicia (Spain) after the incorporation of the pneumococcal conjugate vaccine, and to determine serotype distribution, antibiotic susceptibility, risk factors and associated mortality in cases of invasive pneumococcal disease (IPD) during 2011 and 2012.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose.andres.agulla.budino@sergas.es (A. Agulla-Budiño).

¹ Los integrantes del grupo de trabajo aparecen en el [anexo 1](#)

Methods: All strains causing IPD in Galicia were studied. Serotyping was performed by agglutination and Quellung reaction. Antibiotic sensitivity to penicillin, cefotaxime, erythromycin, vancomycin, and levofloxacin was determined. The risk factors considered were chronic respiratory disease, heart disease, liver disease, kidney disease, diabetes mellitus, and HIV and non-HIV immunodeficiency.

Results: A total of 555 strains were collected, with 43 different serotypes being found. The most frequently isolated ones were: serotype 3 (17.5%), serotype 7F (12.6%), serotype 19A (9.4%), serotype 14 (4.1%), serotype 6C (4.1%), serotype 11A (4%) and serotype 22F (3.8%). 57.1% of isolates were serotypes included in VNC-13V. Two non-penicillin-sensitive strains and two others were not sensitive to cefotaxime, and 24.7% of the strains were not susceptible to erythromycin (26.9% in 2011 and 22.5% in 2012). The case fatality rate was 16.5%, reaching 23.3% in patients over 75 years. Diseases with a statistically significant risk of mortality were: liver, kidney and immunodeficiency without HIV.

Conclusions: Serotype 3 was the most frequent in Galicia. Very few strains were not susceptible to penicillin. Erythromycin resistance decreased from 2011 to 2012. It is highlighted that mortality increases with age. Liver disease, renal disease and non-HIV immunodeficiency increases the mortality risk.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

Streptococcus pneumoniae es una causa importante de neumonía, meningitis, otitis media y septicemia y se asocia a una importante morbimortalidad a nivel mundial¹. La incidencia de enfermedad neumocócica invasiva (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. Las tasas de incidencia más elevada se presentan en los extremos de la vida². Además de la edad, se ha descrito que determinadas condiciones y enfermedades concomitantes subyacentes aumentan el riesgo de ENI y su evolución³.

S. pneumoniae posee una cápsula polisacáridica, principal factor de virulencia¹. Se conocen más de 90 serotipos en base a la composición de la cápsula, pero solo unos pocos van a ser responsables de la mayoría de los casos de ENI. La frecuencia de aislamiento de cada serotipo va a depender de la edad, la presentación clínica, el área geográfica y el tiempo⁴⁻⁷. Diferentes estudios muestran la asociación de los factores de riesgo, comorbilidad y letalidad con los diferentes serotipos⁸⁻¹⁰.

Tras el inicio de la vacunación en la infancia con la vacuna conjugada 7-valente (VNC-7V) se evidenció una gran reducción de los serotipos vacunales en adultos, reflejando que los niños son el reservorio y el vector de la ENI en adultos y que la vacuna proporciona inmunidad de grupo².

Desde junio de 2010 se dispone en España de la vacuna conjugada frente a 13 serotipos (VNC-13V). Esta vacuna está indicada para la prevención de la enfermedad neumocócica, neumonía y otitis media aguda causada por *S. pneumoniae* en niños y adolescentes de 6 semanas a 17 años y de la inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva causada por *S. pneumoniae* en adultos de 18 años de edad en adelante¹¹. En Galicia, en enero de 2011 se puso en marcha un proyecto piloto de vacunación frente al neumococo con la VNC-13, con el objetivo de vacunar con 3 dosis (2, 4 y 12 meses) a todos los nacidos a partir noviembre de 2010¹². De forma simultánea se inició un estudio de vigilancia de la ENI en toda la comunidad.

El objetivo de este estudio fue describir la distribución de serotipos y sensibilidad de *S. pneumoniae* causante de ENI en Galicia durante los años 2011 y 2012, analizar los factores de riesgo y la mortalidad asociada.

Métodos

Se estudiaron todas las cepas obtenidas en casos de ENI procedentes de todos los hospitales del Servicio Gallego de Salud y del hospital POVISA de Vigo, aisladas de fluidos normalmente

estériles. La población de referencia del estudio es la que figura en el padrón de habitantes de Galicia del año correspondiente: 2.795.422 habitantes en 2011 y 2.781.498 habitantes en 2012. Las cepas se enviaron al laboratorio de microbiología del Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol junto con un volante donde constaban los datos de filiación del paciente, de la muestra, así como del cuadro clínico. Los datos de factores de riesgo y mortalidad se recogieron posteriormente de la historia clínica.

El serotipado se realizó mediante aglutinación con partículas de látex sensibilizadas, siguiendo las instrucciones del fabricante (Pneumotest látex; Statens Serum Institut, Copenhagen, Dinamarca) y reacción de Quellung (antisueños del Statens Serum Institut, Copenhagen, Dinamarca)^{13,14}.

Se determinó la concentración mínima inhibitoria (CMI) a penicilina, cefotaxima, eritromicina, vancomicina y levofloxacino mediante la técnica de microdilución en caldo con el panel STRHAE2® (Sensititre, IZASA). En el caso de diagnóstico de meningitis o de aquellos neumococos con CMI a penicilina > 0,03 µg/ml o con CMI a cefotaxima > 0,06 µg/ml se realizó además comprobación de la sensibilidad a penicilina y cefotaxima con el método de difusión E-test® (BioMérieux). Los resultados se interpretaron siguiendo los criterios de CLSI¹⁵. Se consideraron no sensibles a penicilina aquellas cepas con CMI > 2 µg/ml, y en el caso de infecciones meningéas cuando CMI > 0,06 µg/ml. En caso de cefotaxima fueron no sensibles aquellas cepas con CMI > 1 µg/ml, y en infecciones meningéas CMI > 0,5 µg/ml. No sensibles a eritromicina aquellas con CMI > 0,25 µg/ml, a cotrimoxazol CMI ≥ 2/38 µg/ml. Se consideraron resistentes a levofloxacino cuando CMI ≥ 8 µg/ml y sensibles a vancomicina si CMI ≤ 0,5 µg/ml. En aquellas cepas resistentes a eritromicina (CMI ≥ 1 µg/ml) se realizó inducción en Muller-Hinton agar con 5% de sangre de carnero con discos de eritromicina y clindamicina para determinar el fenotipo de resistencia a macrólidos (fenotipos M y MLSb).

Se consideraron factores de riesgo de padecer ENI la patología respiratoria crónica (asma, EPOC, fibrosis pulmonar), la patología cardíaca crónica (isquémica, hipertensiva, arritmias, insuficiencia cardíaca crónica, portadores de marcapasos, valvulopatías), la patología hepática crónica (cirrosis alcohólica, cirrosis criptogénica, VHB, VHC), patología renal crónica (insuficiencia renal crónica), diabetes mellitus (1 y 2), inmunodeficiencia no VIH (tumores, trasplantes, tratamientos quimioterápicos, enfermedades autoinmunes, linfomas, leucemias, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, esclerosis múltiple), asplenia y VIH.

Para la comparación de los serotipos aislados en 2011 y 2012 se empleó el test exacto de Fisher. Para el estudio estadístico univariante se empleó como prueba de comparación el chi-cuadrado de

Tabla 1

Datos demográficos de la población a estudio

Grupos edad	2011		2012	
	Casos	Casos/100.000 ^a	Casos	Casos/100.000 ^a
< 1 año	2	9,69	5	24,42
1-4 años	10	10,98	3	3,29
5-9 años	0	0	4	2,76
10-14 años	1	0,95	2	1,91
15-24 años	4	1,58	3	1,23
25-44 años	32	3,80	28	3,27
45-64 años	59	7,92	90	12,03
≥ 65 años	163	25,89	149	23,43
Total	271	9,62	284	10,14

^a Tasas de aislamientos por 100.000 habitantes

Pearson sin corrección. En el análisis multivariante se empleó regresión logística, se tomó como variable dependiente la mortalidad y se relacionó con aquellas variables que, en el análisis univariante, resultaron significativamente asociadas a la variable dependiente (nivel de significación del 20%) para lo cual se estudió la odds ratio (OR), la p y el IC95%. El análisis estadístico se realizó con los programas SPSS 15.0 y EPIDAT 3.1.

Resultados

Durante los 2 años de estudio se recogieron 555 cepas: 271 en 2011 y 284 en 2012. La población a estudio por grupos de edad se muestra en la [tabla 1](#), representando los de 65 años y mayores el 56,2% de los casos (312 pacientes).

S. pneumoniae se aisló en 486 muestras de sangre (87,6%), 31 en LCR (5,6%), 13 en líquido pleural (2,3%), 6 en líquido articular (1,1%), 4 en absceso de mastoideo (0,7%), 3 en líquido ascítico (0,5%), 2 en humor acuoso (0,4%), una en humor vítreo (0,2%) y una en absceso apendicular (0,2%). Se incluyeron además 8 cepas aisladas en raspado corneal (1,4%).

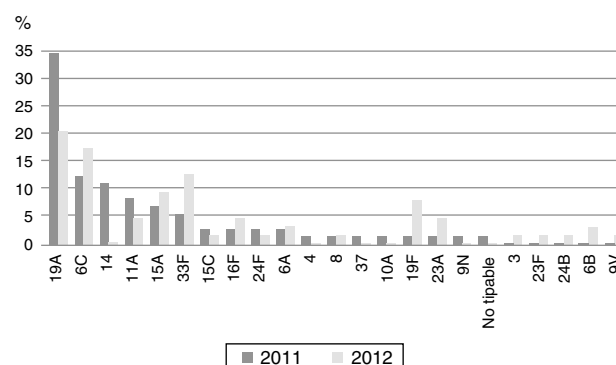
Se encontraron 43 serotipos diferentes ([tabla 2](#)). Los serotipos con un número superior a 20 aislamientos durante los 2 años de estudio fueron: serotipo 3 (17,5%), serotipo 7F (12,6%), serotipo 19A (9,4%), serotipo 14 (4,1%), serotipo 6C (4,1%), serotipo 11A (4%) y serotipo 22F (3,8%). En estos 2 años se encontró un descenso en el límite de la significación de los serotipos 7F ($p=0,055$), 14 ($p=0,054$) y 19A ($p=0,059$) y un aumento de los serotipos 1 y 22F estadísticamente significativo ($p<0,05$).

El 57,1% de los serotipos aislados estaban incluidos en VNC-13V. En 2011 estaban incluidos el 63,1% y en 2012 el 51,4% ($p=0,007$). En menores de 2 años (10 cepas), en 2011 estaban incluidos el 60% y en 2012 el 0%. En el grupo de 65 o más años (312 cepas), en 2011 estaban incluidos el 63,2% y en 2012 el 46,3%. El 77,1% de los serotipos estaban incluidos en la 23-PPV: el 79% en 2011 y el 75,3% en 2012.

Se encontraron 2 cepas (0,4%) no sensibles a penicilina, una con CMI = 3 µg/ml y otra con CMI = 4 µg/ml, serotipos 14 y 11A, respectivamente, ambas aisladas en el año 2012. Considerando como no sensible CMI > 0,06 µg/ml, se encontraron 108 cepas (19,4%) no sensibles a penicilina, 56 (20,6%) en 2011 y 52 (18,4%) en 2012. Estas cepas correspondieron mayoritariamente a los serotipos 14 (21,3%), 19A (20,4%), 6C (13%) y 15A (10,2%).

Dos cepas fueron no sensibles a cefotaxima, ambas aisladas en el año 2012: una con CMI = 2 µg/ml y otra con CMI = 4 µg/ml, serotipos 19A y 14, respectivamente. Considerando como no sensible CMI > 0,5 µg/ml, 38 cepas (6,8%) fueron no sensibles a cefotaxima, 23 (8,5%) en 2011 y 15 (5,3%) en 2012, siendo los serotipos predominantes el serotipo 14 (44,7%), el 19A (23,7%) y el 11A (13,1%).

Se detectaron 137 cepas (24,7%) no sensibles a eritromicina: 73 (26,9%) en 2011 y 64 (22,5%) en 2012 ($p=0,27$). En relación con los serotipos no sensibles a eritromicina que fueron predominantes, el

**Figura 1.** Serotipos no susceptibles a eritromicina en los años 2011 y 2012.

serotipo 19A se detectó en el 34,2% de los casos durante 2011 y en el 20,3% en 2012, mientras que el 6C se detectó en el 12,3% durante 2011 y en el 17,2% en 2012 ([fig. 1](#)). Los fenotipos de resistencia a macrólidos fueron de tipo M en 39 cepas (28,5%), MLSb en 97 cepas (70,8%) y MLSb inducible en una cepa (0,7%). De los 52 aislamientos de serotipo 19A, 38 (83,1%) fueron no sensibles a eritromicina y el 68,4% presentaron fenotipo MLSb constitutivo. De los 23 aislamientos del serotipo 6C, 20 (86,9%) fueron no sensibles a eritromicina, siendo el 100% del fenotipo MLSb constitutivo.

Se encontraron 3 cepas (0,5%) resistentes a levofloxacino: 2 de serotipo 8 y una de serotipo 7F. No se encontraron resistencias a vancomicina.

Se recogieron datos de mortalidad y factores de riesgo en 551 casos. Los datos demográficos de la población a estudio se muestran en la [tabla 1](#), donde también figuran las tasas de aislamientos por 100.000 habitantes en la población global de Galicia según el padrón de habitantes en 2011 y 2012. La tasa de letalidad fue del 16,5% (91/551). Hubo diferencias significativas en relación con los grupos de edad. En el grupo de 0 a 14 años no hubo ninguna muerte (0/24), en el de 15 a 44 años, el 10,6% (7/66); en el de 45 a 64 años, el 12% (18/149); en el de 65 a 74 años, el 15,29% (13/85), y en el de mayores de 75 años, el 23,3% (53/227). Se observa que la mortalidad se incrementa a medida que lo hace la edad. No hubo diferencias significativas al relacionar las muertes con el sexo ni con el tipo de muestra clínica.

Las patologías de base o factores de riesgo que presentaban los pacientes fueron 30,4% cardíaca, 28,1% inmunodeficiencia no VIH, 25,9% respiratoria, 16% diabetes mellitus, 14,9% hepática, 9,4% renal, 3,6% VIH y 1,2% asplenia.

En el análisis univariante que relacionó los factores de riesgo con la mortalidad, mostraron significación estadística la patología hepática ($p=0,004$), la patología renal ($p=0,04$), el padecer inmunodeficiencia no VIH ($p<0,0001$) y la asplenia ($p=0,02$), aunque de estas, en el análisis multivariante solo tuvieron significación estadística la patología hepática ($p=0,001$), la patología renal ($p=0,03$) y la inmunodeficiencia no VIH ($p<0,0001$).

Los tipos más frecuentes de inmunodeficiencia no VIH fueron mieloma múltiple (15%, $p=0,09$), cáncer de pulmón (11,6%, $p=0,96$), linfoma no Hodgkin (11%, $p=0,83$), cáncer de próstata (7,5%, $p=0,24$), cáncer de recto (4,1%, $p=0,05$) y cáncer basocelular (3,4%, $p=0,09$).

Se cruzaron los datos de los fallecidos en el período del estudio con los serotipos de las cepas aisladas y no se encontraron datos estadísticamente significativos entre ambos.

Discusión

La incidencia de ENI ha disminuido con la introducción de las vacunas conjugadas en los programas de inmunización infantil.

Tabla 2
Distribución de serotipos aislados en los 2 años

Serotipo	2011, n (%)		2012, n (%)		Total, n (%)		p ^a
1	3	1,1%	12	4,2%	15	2,7%	0,003
3	50	18,5%	47	16,5%	97	17,5%	0,578
4	10	3,7%	9	3,2%	19	3,4%	0,817
6A	3	1,1%	2	0,7%	5	0,9%	0,679
6B	0	0,0%	2	0,7%	2	0,4%	
6C	10	3,7%	13	4,6%	23	4,1%	0,673
7F	42	15,5%	28	9,9%	70	12,6%	0,055
8	7	2,6%	15	5,3%	22	4,0%	0,128
9N	3	1,1%	8	2,8%	11	2,0%	0,223
9V	3	1,1%	2	0,7%	5	0,9%	0,679
10A	6	2,2%	3	1,1%	9	1,6%	0,330
11A	15	5,5%	7	2,5%	22	4,0%	0,081
12F	3	1,1%	8	2,8%	11	2,0%	0,223
14	16	5,9%	7	2,5%	23	4,1%	0,054
15A	5	1,8%	6	2,1%	11	2,0%	1,000
15B	1	0,4%	2	0,7%	3	0,5%	1,000
15C	3	1,1%	3	1,1%	6	1,1%	1,000
16A	1	0,4%	0	0,0%	1	0,2%	
16F	4	1,5%	6	2,1%	10	1,8%	0,752
17F	1	0,4%	1	0,4%	2	0,4%	1,000
18C	6	2,2%	7	2,5%	13	2,3%	1,000
18F	0	0,0%	1	0,4%	1	0,2%	
19A	32	11,8%	20	7,0%	52	9,4%	0,059
19F	3	1,1%	5	1,8%	8	1,4%	0,725
20	2	0,7%	0	0,0%	2	0,4%	
21	0	0,0%	3	1,1%	3	0,5%	
22F	3	1,1%	18	6,3%	21	3,8%	0,001
23A	3	1,1%	3	1,1%	6	1,1%	1,000
23B	3	1,1%	8	2,8%	11	2,0%	0,223
23F	3	1,1%	5	1,8%	8	1,4%	0,725
24B	0	0,0%	1	0,4%	1	0,2%	
24F	3	1,1%	4	1,4%	7	1,3%	1,000
28A	1	0,4%	0	0,0%	1	0,2%	
29	2	0,7%	2	0,7%	4	0,7%	1,000
31	2	0,7%	7	2,5%	9	1,6%	0,177
33F	5	1,8%	8	2,8%	13	2,3%	0,578
34	1	0,4%	0	0,0%	1	0,2%	
35B	4	1,5%	4	1,4%	8	1,4%	1,000
35C	1	0,4%	0	0,0%	1	0,2%	
35F	2	0,7%	4	1,4%	6	1,1%	0,686
37	1	0,4%	0	0,0%	1	0,2%	
38	5	1,8%	3	1,1%	8	1,4%	0,495
40	2	0,7%	0	0,0%	2	0,4%	
No tipable	1	0,4%	0	0,0%	1	0,2%	

En negrita aparecen los serotipos incluidos en la VNC-13V.

^a Test exacto de Fisher.

Numerosos estudios de portadores de neumococos indican que las vacunas conjugadas reducen los portadores de serotipos vacunales en niños vacunados y en los no vacunados por protección indirecta¹⁶.

Aunque el período de estudio es corto, en estos 2 años de vigilancia se ha observado un descenso de serotipos vacunales. Este descenso va desde el 63,1% en 2011 hasta el 51,4% en 2012, probablemente debido a una disminución de la transmisión del neumococo entre la población vacunada y los convivientes con niños por inmunidad de grupo, como se evidencia en otros estudios¹⁷.

En nuestro estudio el porcentaje de serotipos incluidos en la VNC-13V fue variable en los diferentes grupos de edad. En los grupos donde hubo menor porcentaje de aislamiento de serotipos incluidos en la vacuna fueron los menores de 2 años y el grupo de mayor edad. Así, en menores de 2 años solo el 30% de los aislamientos correspondieron a serotipos incluidos en la VNC-13V, el 60% en 2011 y ninguno en 2012, aunque en este grupo solo se aislaron 10 cepas en los 2 años. En mayores de 65 años, el 55,1% de los aislamientos correspondieron a serotipos incluidos en la 13V, el 63,2% en 2011 y el 46,3% en 2012, con un total de 312 aislamientos. Un menor aislamiento de serotipos vacunales en estos 2 grupos de edad podría ser debido a la acción de la vacuna en el grupo de menores

de 2 años y a la consecuente baja transmisión en los convivientes con esto niños^{17,18}.

Cabe destacar que el mayor número de aislamientos de *S. pneumoniae* se produjo en personas de 65 años y mayores (56,21%), así que los serotipos mayoritarios encontrados son los que se detectan habitualmente en este grupo de población: serotipo 3, 7F y 19A, que coinciden con los encontrados en población mayor de 65 años en otros estudios en España, Estados Unidos y Canadá¹⁹⁻²¹.

Los serotipos 8, 6C, 11A y 22F no incluidos en VNC-13V se encontraron fundamentalmente en personas mayores de 65 años. Considerando que la VNC-13V puede proporcionar protección cruzada frente al serotipo 6C, se podría esperar que en los próximos años disminuyese este serotipo por protección indirecta de la vacuna²². Debido al aumento de serotipos incluidos en la vacuna 23-PPV y no en la VNC-13V (8, 11A, 22F), los adultos de los grupos de riesgo se podrían beneficiar de una vacunación doble, VNC-13V seguida de 23-PPV.

Encontramos un porcentaje muy bajo (0,4%) de cepas no sensibles a penicilina (CMI > 2 µg/ml). Cuando se consideró CMI > 0,06 µg/ml, el 19,4% de las cepas fueron no sensibles, y principalmente representadas por los serotipos 14, 19A y 6C. En relación con la cefotaxima, el porcentaje de cepas resistentes también fue

muy bajo. Para este antibiótico se detectó un 0,4% de no sensibles (CMI > 1 µg/ml) y un 6,8% con CMI > 0,5 µg/ml. Estos resultados son similares a los encontrados en otros estudios, en los que el 75–80% de las cepas de *S. pneumoniae* que causan infección sistémica fueron sensibles a la penicilina (CMI < 0,06 µg/ml), y el 95–98% fueron sensibles a la cefotaxima (CMI < 0,5 µg/ml). En el momento actual en España el 95–98% de las cepas invasivas son sensibles a la penicilina (CMI ≤ 2 mg/l) y el 99% son sensibles a la cefotaxima (CMI ≤ 1 mg/l)^{23–25}.

Se observaron porcentajes de no sensibilidad a eritromicina similares a los encontrados por otros autores en España, donde se detectan tasas altas de resistencia a macrólidos, sobre todo antes de la introducción de la VNC-7V y que posteriormente disminuyen en niños, manteniéndose sin fluctuaciones en población adulta^{23,24}. En nuestro estudio el 24,7% de las cepas fueron no sensibles a eritromicina, siendo los serotipos 19A y 6C los que presentaron mayores tasas de resistencia. El fenotipo mayoritario fue el de tipo MLSb constitutivo (70,8%), siendo también el fenotipo de resistencia más frecuente en Europa, especialmente en Bélgica, Francia, Polonia, Italia y España²³. Al igual que en otros estudios, en el serotipo 6C se encontró un nivel elevado de resistencia a macrólidos. Estas cepas de serotipo 6C también presentaron en nuestra serie unas CMI elevadas para penicilina, que si utilizáramos los criterios de infección meningea serían no sensibles^{26,27}. Se encontró un nivel bajo de resistencia a levofloxacino, al igual que lo encontrado en otros países europeos²³.

En nuestro estudio encontramos que la tasa de letalidad fue del 16,5%. Diferentes estudios encuentran que la letalidad en Europa por ENI oscila entre el 6,5 y el 20%, dependiendo del país^{8,28}. En un trabajo publicado en 2013 con datos de la Comunidad de Madrid se constató que la tasa de letalidad por ENI fue del 8,8%⁹. Los factores relacionados con la letalidad dependen de las características del microorganismo (serotipo, capacidad invasiva) y del hospedador (edad, presencia de enfermedad de base). En trabajos previos se ha mencionado que los pacientes con mayor riesgo de muerte fueron los que presentaron infección por los serotipos más prevalentes en portadores²⁹. Algunos serotipos, como el 3, están asociados con alta letalidad, pero hay serotipos con bajo poder invasivo y gran letalidad y morbimortalidad³⁰. En la muestra que presentamos en este estudio, a pesar de lo que dice la literatura no se evidenció la relación entre los serotipos más frecuentes (3, 7F, 11A, 14, 19A y 22F) y el fallecimiento. Encontramos gran variabilidad en la distribución de serotipos y no se asoció un serotipo concreto con la letalidad, a diferencia de lo detectado en el estudio de Rodríguez et al.⁹.

En relación con la mortalidad las patologías con un aumento del riesgo de morir, OR superior a 1, fueron la patología respiratoria, la patología hepática, la patología renal, la asplenia y la inmunodeficiencia no VIH, aunque de estas solamente la patología hepática, la renal y las inmunodeficiencias no VIH fueron significativas. Aunque globalmente las inmunodeficiencias no VIH tuvieron significación estadística en relación con la letalidad, no se asoció significación al tratar cada una por separado, relacionado con el escaso tamaño muestral de cada grupo.

Como conclusiones destacamos que se obtuvieron pocos aislamientos de *S. pneumoniae* causantes de ENI en menores de 5 años en Galicia. En cuanto a los serotipos, el 3 fue el mayoritario, aislándose sobre todo en población adulta de más de 65 años y fundamentalmente en hombres. Detectamos un descenso de serotipos vacunales de 2011 a 2012, y en la población menor de 2 años, durante el segundo año de vigilancia, no se encontraron serotipos incluidos en la VNC-13V. Debemos continuar con la vigilancia de la ENI para estudiar el impacto que la VNC-13V puede tener en la población de Galicia y comprobar la inmunidad de grupo proporcionada por la vacunación de la población infantil.

Con los nuevos criterios de puntos de corte para la penicilina parenteral se encontraron muy pocas cepas no sensibles a

penicilina. Se detectó un descenso de resistencia a eritromicina de 2011 a 2012.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado en parte por Pfizer a través de la Fundación Novoa Santos.

Conflicto de intereses

Susana Méndez Lage ha recibido honorarios por parte de la Fundación Profesor Novoa Santos por la participación en el Grupo de trabajo del neumococo de los hospitales de Galicia patrocinado por Pfizer.

Agradecimientos

A Natividad Somaza Serantes y a Ramón Delgado Fernández por su inestimable ayuda en la elaboración del trabajo.

Anexo 1. Integrantes del Grupo de trabajo del neumococo de los hospitales de Galicia

Isabel Paz Vidal (Complejo Hospitalario de Ourense), Patricia Romero Jung (Hospital Comarcal Valdeorras), Fernanda Pardo Sánchez (Complejo Hospitalario de Santiago), María Victoria Pulián Morais (Complejo Hospitalario de Pontevedra), Fernando García Garrote (Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo), María Rodríguez Mayo (Complejo Hospitalario de A Coruña), Elisabeth Prieto Rodríguez (Hospital da Costa Burela), Lucía Martínez Lamas, Francisco Vasallo Vidal (Complejo Hospitalario de Vigo), Irene Rodríguez Conde (Clínica POVISA de Vigo), Pedro Alonso Alonso, (Hospital Comarcal de Monforte de Lemos), Alberto Malvar Pintos, Xurxo Hervada Vidal (Servicio de Epidemiología, Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública).

Bibliografía

- 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.
- Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network. *Streptococcus pneumoniae*. 2010.
- Picazo JJ, González-Romo F, García-Rojas A, Pérez-Trallero E, Gil-Gregorio P, de la Cámara R, et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto con patología de base. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26:232–52.
- Pérez-Rodríguez MT, Sopena B, Méndez-Lage S, Casares M, de LA, Constenla L, Argibay A, et al. Influencia de la edad en la enfermedad neumocócica invasiva y en la resistencia a antimicrobianos. *Med Clin (Barc)*. 2014;143:287–92.
- Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:83–93.
- Hausdorff WP, Siber H, Pardiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet*. 2001;357:950–2.
- Harboe ZB, Benfield TL, Valentiner-Branth P, Hjuler T, Lambertsen L, Kaltoft M, et al. Temporal trends in invasive pneumococcal disease and pneumococcal serotypes over 7 decades. *Clin Infect Dis*. 2010;50:329–37.
- Luján M, Burgos J, Gallego M, Falcó V, Bermudo G, Planes A, et al. Effects of immunocompromise and comorbidities on pneumococcal serotypes causing invasive respiratory infection in adults: Implications for vaccine strategies. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1722–30.
- 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;29:5740–6.
- Van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect*. 2012;65:17–24.
- Plosker GL. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: A review of its use in infants, children, and adolescents. *Paediatr Drugs*. 2013;15:403–23.
- Dirección de Innovación e Xestión da Saúde Pública, Dirección de Asistencia Sanitaria. Vacunación frente al neumococo. Estudio piloto. Instrucción [monografía de internet]. Santiago de Compostela: Dirección de Innovación e

- Xestión da Saúde Pública, Dirección de Asistencia Sanitaria. Consellería de Sanidade; 2010 [consultado 14 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.sergas.es/cas/DocumentacionTecnica/docs/SaudePublica/vacunas/instruccion%20neumococo.castellano.pdf>
13. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. 2014.
 14. Slotveb HC, Kalsoft M, Skovsted IC, Kern MB, Espersen F. Simple, rapid latex agglutination test for serotyping of pneumococci (Pneumotest-Latex). *J Clin Microbiol.* 2004;42:2518–22.
 15. Austrian R. The quellung reaction, a neglected microbiologic technique. *Mt Sinai J Med.* 1976;43:699–709.
 16. Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Greenberg D, Abramson O, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis.* 1996;174:1271–8.
 17. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med.* 2003;348:1737–46.
 18. Ardanuy C, Tubau F, Pallares R, Calatayud L, Domínguez MA, Rolo D, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, 1997–2007. *Clin Infect Dis.* 2009;48:57–64.
 19. Ardanuy C, Marimón JM, Calatayud L, Giménez M, Alonso M, Grau I, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in older people in Spain (2007–2009): Implications for future vaccination strategies. *PLoS ONE.* 2012;7:e43619.
 20. Richter SS, Heilmann KP, Dohrn CL, Riahi F, Diekema DJ, Doern GV. Pneumococcal serotypes before and after Introduction of Conjugate Vaccines, United States, 1999–2011. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:1074–83.
 21. Demczuk WHB, Martin I, Griffith A, Lefebvre B, McGeer A, Lovgren M, et al. Serotype distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Canada after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, 2010–2012. *Can J Microbiol.* 2013;59:778–88.
 22. Cooper D, Yu X, Sidhu M, Nahm MH, Fernsten P, Jansen KU. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) elicits cross-functional opsonophagocytic killing responses in humans to *Streptococcus pneumoniae* serotypes 6C and 7A. *Vaccine.* 2011;29:7207–11.
 23. Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:402–10.
 24. Trotter CL, Waite P, Andrews NJ, Slack M, Efstratiou A, George R, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in the pre-conjugate vaccine era: England and Wales, 1996–2006. *J Infect.* 2010;60:200–8.
 25. 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/seimc-procedimientosmicrobiologia39.pdf>
 26. Green MC, Mason EO, Kaplan SL, Lamberth LB, Stovall SH, Givner LB, et al. Increase in prevalence of *Streptococcus pneumoniae* serotype 6C at eight Children's Hospitals in the United States from 1993 to 2009. *J Clin Microbiol.* 2011;49:2097–1011.
 27. Rolo D, Fenoll A, Ardanuy C, Calatayud L, Cubero M, de la Campa AG, et al. Trends of invasive serotype 6C pneumococci in Spain: Emergence of a new lineage. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1712–8.
 28. Rock C, Sadlier C, Fitzgerald J, Kelleher M, Dowling C, Kelly S, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease and vaccine provision in a tertiary referral center. *Europ J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32:1135–41.
 29. Weinberger DM, Harboe ZB, Sanders EAM, Ndiritu M, Klugman KP, Ruckinger S, et al. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: A meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2010;51:692–9.
 30. Pletz MW, Welte T, Klugman KP. The paradox in pneumococcal serotypes: Highly invasive does not mean highly lethal. *Eur Respir J.* 2010;36:712–3.