



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

## Progresión temporal de la distribución de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* productores de enfermedad neumocócica invasiva en Galicia (España) y su relación con la resistencia a antibióticos (periodo 2011–2021)



Isabel Losada-Castillo<sup>a,\*</sup>, Isolina Santiago-Pérez<sup>b</sup>, Pedro Miguel Juiz-Gonzalez<sup>c</sup>, Susana Méndez-Lage<sup>c</sup>, María Jesús Purriños-Hermida<sup>d</sup>, Alberto Malvar<sup>b</sup>, José Andrés Agulla-Budiño<sup>c</sup> y Grupo de estudio de neumococo de Galicia<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Calidad Asistencial, Dirección Xeral de Asistencia Sanitaria, Consellería de sanidade, Santiago de Compostela, La Coruña, España

<sup>b</sup> Servicio de Epidemiología, Dirección Xeral de Saúde Pública, Consellería de Sanidade, Santiago de Compostela, La Coruña, España

<sup>c</sup> Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, Ferrol, La Coruña, España

<sup>d</sup> Servicio de Admisión, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, La Coruña, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 13 de octubre de 2022

Aceptado el 3 de diciembre de 2022

On-line el 21 de enero de 2023

#### Palabras clave:

*Streptococcus pneumoniae*

Neumococo

Serotipos

Prevalencia

Resistencia antibiótica

### R E S U M E N

**Introducción:** *Streptococcus pneumoniae* causa enfermedades graves en la población susceptible. La vacuna neumocócica conjugada (PCV) 13-valente (PCV13) se incluyó en el calendario infantil en 2011. Este estudio analiza la evolución de los serotipos de neumococo y de sus resistencias tras la PCV13.

**Métodos:** Se incluyeron los neumococos serotipados en Galicia en 2011–2021. Se estudió la sensibilidad antibiótica siguiendo criterios EUCAST. Se analizaron los datos en 3 subperíodos: inicial (2011–2013), medio (2014–2017) y final (2018–2021). Se calcularon las prevalencias de los serotipos y el porcentaje de resistencia a los antibióticos más representativos.

**Resultados:** Se incluyeron 2.869 aislados. Inicialmente el 42,7% presentaba tipos capsulares incluidos en la PCV13, frente al 15,4% al final. Los incluidos en la PCV20 y no en la PCV13 y PCV15 fueron el 12,5% inicialmente y el 41,3% al final. El 26,4% de los serotipos a lo largo del estudio no estaban incluidos en ninguna vacuna. La prevalencia del serotipo 8 se multiplicó casi por 8 y la del 12F se triplicó. El serotipo 19A fue el más resistente inicialmente. La resistencia de los serotipos 11A y 15A aumentó a lo largo del estudio.

**Conclusiones:** La introducción de la PCV13 en la población infantil determinó un cambio en los serotipos de neumococo hacia los incluidos en la PCV20 y los no incluidos en ninguna vacuna. El serotipo 19A inicialmente fue el más resistente, y el 15A, no incluido en ninguna vacuna, merece un especial seguimiento. El serotipo 8, que fue el que más se incrementó, no mostró resistencia destacable.

© 2023 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [isabel.losada.castillo@sergas.es](mailto:isabel.losada.castillo@sergas.es) (I. Losada-Castillo).

◇ En el anexo se listan los miembros del Grupo de estudio de neumococo de Galicia.

## Temporal progression of the distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing invasive pneumococcal disease in Galicia (Spain) and its relationship with resistance to antibiotics (period 2011–2021)

### A B S T R A C T

#### Keywords:

*Streptococcus pneumoniae*

Pneumococci

Serotypes

Prevalence

Antibiotic resistance

**Introduction:** *Streptococcus pneumoniae* causes serious diseases in the susceptible population. The 13-valent pneumococci conjugate vaccine (PCV13) was included in the children's calendar in 2011. The objective of the study was to analyze the evolution of pneumococcal serotypes and their resistance after PCV13.

**Methods:** This study included the pneumococci serotyped in Galicia in 2011–2021. Antibiotic susceptibility was analyzed following EUCAST criteria. The data was analyzed in 3 sub-periods: initial (2011–2013), middle (2014–2017) and final (2018–2021). The prevalence of serotypes and their percentage of resistance to the most representative antibiotics were calculated.

**Results:** A total of 2,869 isolates were included. Initially, 42.7% isolates presented capsular types included in PCV13, compared to 15.4% at the end. Those included in PCV20 and not in PCV13 and PCV15 were 12.5% at baseline and 41.3% at the end; 26.4% of the isolates throughout the study had serotypes not included in any vaccine. The prevalence of serotype 8 multiplied almost by 8 and that of 12F tripled. The 19A serotype was initially the most resistant, while the resistance of serotypes 11A and 15A increased throughout the study.

**Conclusions:** The introduction of PCV13 in the pediatric population determined a change in pneumococcal serotypes towards those included in PCV20 and those not included in any vaccine. Serotype 19A was initially the most resistant and the 15A, not included in any vaccine, deserves special follow-up. Serotype 8, which increased the most, did not show remarkable resistance.

© 2023 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

*Streptococcus pneumoniae* (neumococo) es un microorganismo clasificado en diferentes serotipos según las propiedades antigénicas de los polisacáridos de su cápsula externa<sup>1,2</sup>, que produce infecciones leves (otitis, sinusitis o bronquitis) y enfermedad neumocócica invasiva (ENI) grave, como bacteriemia, meningitis o neumonía. De hecho, la neumonía neumocócica se considera una de las enfermedades graves más prevalentes, tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo<sup>3</sup>. Esta enfermedad afecta principalmente a niños menores de 2 años, adultos mayores de 65 años y personas inmunodeprimidas.

Para prevenir la enfermedad neumocócica (EN) se desarrollaron diferentes vacunas, que tienen tantas valencias como serotipos contra los que van dirigidas: la vacuna antineumocócica conjugada 7-valente (PCV7), la conjugada 13-valente (PCV13), las vacunas antineumocócicas conjugadas 15-valente (PCV15), 20-valente (PCV20) y la polisacárida 23-valente (PPV23).

El acuerdo técnico favorable al inicio de un estudio piloto para evaluar el impacto de la vacuna PCV13 en la ENI, propició la introducción gratuita de esta vacuna en el calendario vacunal infantil gallego en enero de 2011<sup>4</sup>. La vacuna PCV13 se ofreció a todos los niños nacidos a partir del 1 de noviembre de 2010, y a todos los niños nacidos a partir del 1 de enero de 2010 que habían comenzado la vacunación con PCV7. La pauta fue de 3 dosis (a los 2, 4 y 12 meses) y las coberturas alcanzadas para las 3 dosis fueron, entre los nacidos de 2010 a 2015, del 93%. El estudio finalizó en 2015 y, una vez evaluado el impacto de la vacuna en la incidencia de ENI<sup>5</sup>, se decidió consolidar la vacuna PCV13 en el calendario vacunal infantil (febrero 2015) e introducirla también gratuitamente en el del adulto (julio de 2017)<sup>6</sup>.

La vigilancia de la ENI sigue siendo fundamental porque la introducción de la vacuna induce cambios en los serotipos circulantes, basados en el efecto indirecto de la vacunación<sup>7,8</sup>. Recientemente, Houseman et al.<sup>9</sup> publicaron un artículo en el que mostraban un aumento de ENI asociado a serotipos exclusivos de PPV23 y a serotipos no vacunales, y destacaban la necesidad de nuevas investigaciones para comprobar si este fenómeno era un resultado

puntual o generalizado debido a cambios en el programa de vacunación.

Por otra parte, tras la vacunación con la PCV7 aumentó la prevalencia de aislados del serotipo 19A, muchos de ellos multirresistentes, y aunque el serotipo 19A está cubierto por la PCV13, se puede crear un nicho para otros serotipos. Varios autores han señalado un aumento de prevalencia de los serotipos 15A y 35B resistentes a múltiples antibióticos<sup>10</sup>.

El objetivo principal de este trabajo fue analizar la evolución de la ENI por serotipos PCV13 y serotipos no PCV13 en Galicia, así como estudiar la evolución de las resistencias a los antibióticos en las cepas de los serotipos identificados.

## Métodos

Este estudio se realizó en Galicia, una región situada en el noroeste de España que en 2021 tenía 2.695.645 habitantes.

Se incluyeron en el estudio todos los aislamientos de neumococo en muestras invasivas enviados a serotipar, en el período de 2011 a 2021, al laboratorio de referencia de nuestra comunidad autónoma en el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de Ferrol. El serotipado se realizó mediante aglutinación con látex y/o reacción de Quellung<sup>11</sup> (Statens Serum Institut, Copenhague, Dinamarca). Además, se estudió la sensibilidad antibiótica a la penicilina, la cefotaxima, la vancomicina, la eritromicina, el levofloxacino, el cloranfenicol, la tetraciclina, el cotrimoxazol y la clindamicina. Para la interpretación de los resultados se siguieron los criterios de EUCAST de 2022<sup>12</sup> y se analizaron los datos cuando el resultado del antibiograma se interpretaba como resistente.

El serotipado se realizó con el apoyo de los laboratorios Pfizer, y durante los primeros meses, para validar la técnica, se enviaron las muestras al Centro Nacional de Microbiología.

Los diferentes serotipos se estratificaron para el análisis en 6 grupos en función de su inclusión en las diferentes vacunas: serotipos incluidos en la PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), PCV13 que no están en la PCV7 (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A), incluidos en la PCV15 que no están en la PCV13 (22F y 33F), incluidos en la PCV20 que no están en la PCV15 (8, 10A, 11A, 12F y 15B), incluidos en la PPV23

**Tabla 1**

Prevalencias de los serotipos de neumococos tipificados en Galicia desde 2011 a 2021, por períodos y grupos de edad

Todas las edades	Inicial (2011-2013)		Medio (2014-2017)		Final (2018-2021)	
	N	%	N	%	N	%
PCV7	100	12,5	56	5,3	39	3,9
PCV13-No PCV7	342	42,7	270	25,6	156	15,4
PCV15-No PCV13	49	6,1	99	9,4	58	5,7
PCV20-No PCV15	100	12,5	273	25,9	418	41,3
PPV23-No PCV20	25	3,1	74	7,0	54	5,3
Ninguna	185	23,1	284	26,9	287	28,4
Total	801		1056		1012	
0-4 años	N	%	N	%	N	%
PCV7	2	5,7	7	10,9	0	0,0
PCV13-No PCV7	16	45,7	10	15,6	2	5,3
PCV15-No PCV13	4	11,4	6	9,4	3	7,9
PCV20-No PCV15	2	5,7	16	25,0	14	36,8
PPV23-No PCV20	0	0,0	3	4,7	0	0,0
Ninguna	11	31,4	22	34,4	19	50,0
Total	35		64		38	
5-44 años	N	%	N	%	N	%
PCV7	14	12,3	9	5,6	5	3,7
PCV13-No PCV7	55	48,2	44	27,2	15	11,2
PCV15-No PCV13	6	5,3	14	8,6	2	1,5
PCV20-No PCV15	19	16,7	61	37,7	85	63,4
PPV23-No PCV20	8	7,0	11	6,8	3	2,2
Ninguna	12	10,5	23	14,2	24	17,9
Total	114		162		134	
45-64 años	N	%	N	%	N	%
PCV7	29	13,5	15	5,5	18	5,9
PCV13-No PCV7	93	43,3	70	25,5	31	10,2
PCV15-No PCV13	10	4,7	19	6,9	15	5,0
PCV20-No PCV15	31	14,4	84	30,5	150	49,5
PPV23-No PCV20	3	1,4	21	7,6	24	7,9
Ninguna	49	22,8	66	24,0	65	21,5
Total	215		275		303	
≥ 65 años	N	%	N	%	N	%
PCV7	55	12,6	25	4,5	16	3,0
PCV13-No PCV7	177	40,6	146	26,3	108	20,1
PCV15-No PCV13	29	6,7	60	10,8	38	7,1
PCV20-No PCV15	48	11,0	112	20,2	169	31,5
PPV23-No PCV20	14	3,2	39	7,0	27	5,0
Ninguna	113	25,9	173	31,2	178	33,2
Total	436		555		536	

que no están en la PCV-20 (2, 9N, 17F y 20) y serotipos que no están en ninguna vacuna.

Los grupos de edad definidos para los análisis fueron: pacientes menores de 5 años, de 5 a 44, de 45 a 64 y de 65 años y mayores. El período de estudio se dividió, a su vez, en 3 subperíodos: inicial, entre 2011 y 2013; medio, entre 2014 y 2017 y final entre 2018 y 2021.

En cada período se calcularon las prevalencias de los serotipos y el porcentaje de resistencia de los neumococos serotipados a los distintos antibióticos.

Para la gestión y análisis de los datos se empleó el programa Stata v16.1.

## Resultados

En el período 2011-2021 se enviaron a serotipar desde los diferentes hospitales de Galicia 2.869 cepas de neumococos aisladas en muestras invasivas (el 89,5% de estas en muestras de sangre, el 5,4% en el LCR, el 2,3% en el líquido pleural y el 2,8% en otro tipo de muestras).

El número anual de aislamientos varió entre 211 en 2014 y 293 en 2017 en los 2 primeros períodos, pero en los años 2018 y 2019

se superaron los 350 aislamientos y en 2020 y 2021 descendieron a 172 y 107, respectivamente.

En la [tabla 1](#) se muestran las prevalencias de los serotipos en Galicia entre 2011 y 2021, por grupo de edad, para cada uno de los 3 períodos analizados. Los serotipos incluidos en la PCV13 pasaron del 55,2% en la etapa inicial al 19,3% en la etapa final, y la disminución se mostró en todos los grupos de edad. Los serotipos incluidos en la vacuna PCV20 y no incluidos en la PCV13 o en la PCV15, pasaron del 12,5% inicial hasta el 41,3% en el período final, y el aumento también se mostró en todos los grupos de edad. Un total de 756 aislamientos (26,4%) fueron serotipos no incluidos en ninguna vacuna, y ese porcentaje se incrementó desde el 23,1% (n = 185) en el período inicial hasta el 28,4% (n = 287) en el período final.

En la [figura 1](#) se muestra, para cada grupo de edad, la evolución anual del porcentaje de serotipos en los 3 grupos vacunales con mayores prevalencias. La prevalencia de serotipos PCV13 disminuyó a lo largo del período de estudio en todos los grupos de edad, pero en el año 2019 hubo un repunte que se mantuvo en los años 2019 y 2020, sobre todo en el grupo de edad de 5 a 44 años. Los serotipos no incluidos en ninguna vacuna muestran, en los mayores de 5 años, una tendencia estable o levemente creciente, pero en el grupo de 0 a 4 años se observa un aumento brusco en el año 2021.

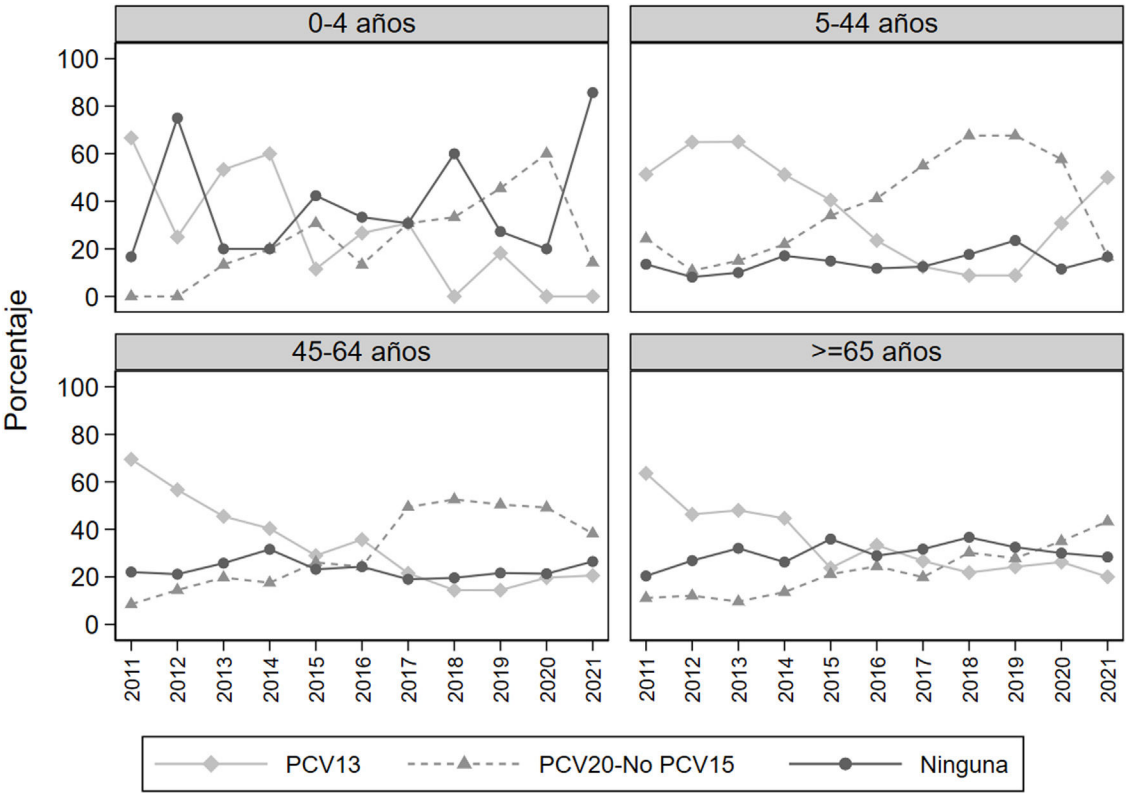


Figura 1. Prevalencias de serotipos por grupo de edad y año.

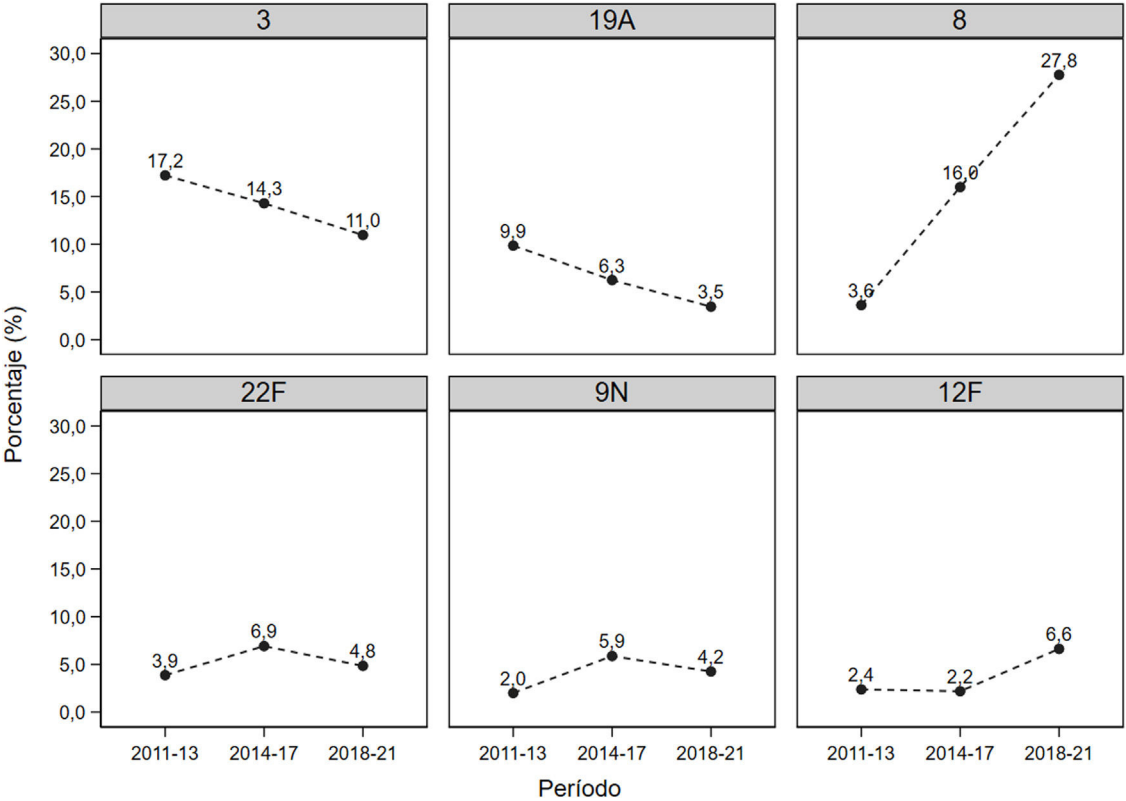


Figura 2. Prevalencias de los serotipos más frecuentes por período.

**Tabla 2**

Porcentaje de cepas de neumococo resistentes durante el período del estudio

Inicial (2011–2013)	Total de cepas	Resistentes (n)	Resistentes (%)
Penicilina	801	1	0,1
Penicilina <sup>a</sup>	801	170	21,2
Cefotaxima	801	61	7,6
Eritromicina	799	197	24,7
Vancomicina	801	0	0,0
Levofloxacino	801	6	0,7
Cloranfenicol	801	9	1,1
Tetraciclina	801	147	18,4
Cotrimoxazol	801	118	14,7
Clindamicina	799	146	18,3
Medio (2014–2017)	Total de cepas	Resistentes (n)	Resistentes (%)
Penicilina	1.054	5	0,5
Penicilina*	1.054	199	18,9
Cefotaxima	1.055	38	3,6
Eritromicina	1.055	249	23,6
Vancomicina	1.056	0	0,0
Levofloxacino	1.056	6	0,6
Cloranfenicol	1.054	25	2,4
Tetraciclina	1.056	221	20,9
Cotrimoxazol	1.056	117	11,1
Clindamicina	1.054	213	20,2
Final (2018–2021)	Total de cepas	Resistentes (n)	Resistentes (%)
Penicilina	1.012	5	0,5
Penicilina <sup>a</sup>	1.012	170	16,8
Cefotaxima	1.011	25	2,5
Eritromicina	1.012	188	18,6
Vancomicina	1.012	0	0,0
Levofloxacino	1.012	10	1,0
Cloranfenicol	1.012	11	1,1
Tetraciclina	1.012	145	14,3
Cotrimoxazol	1.012	96	9,5
Clindamicina	1.012	164	16,2

<sup>a</sup> Criterios meníngeos.

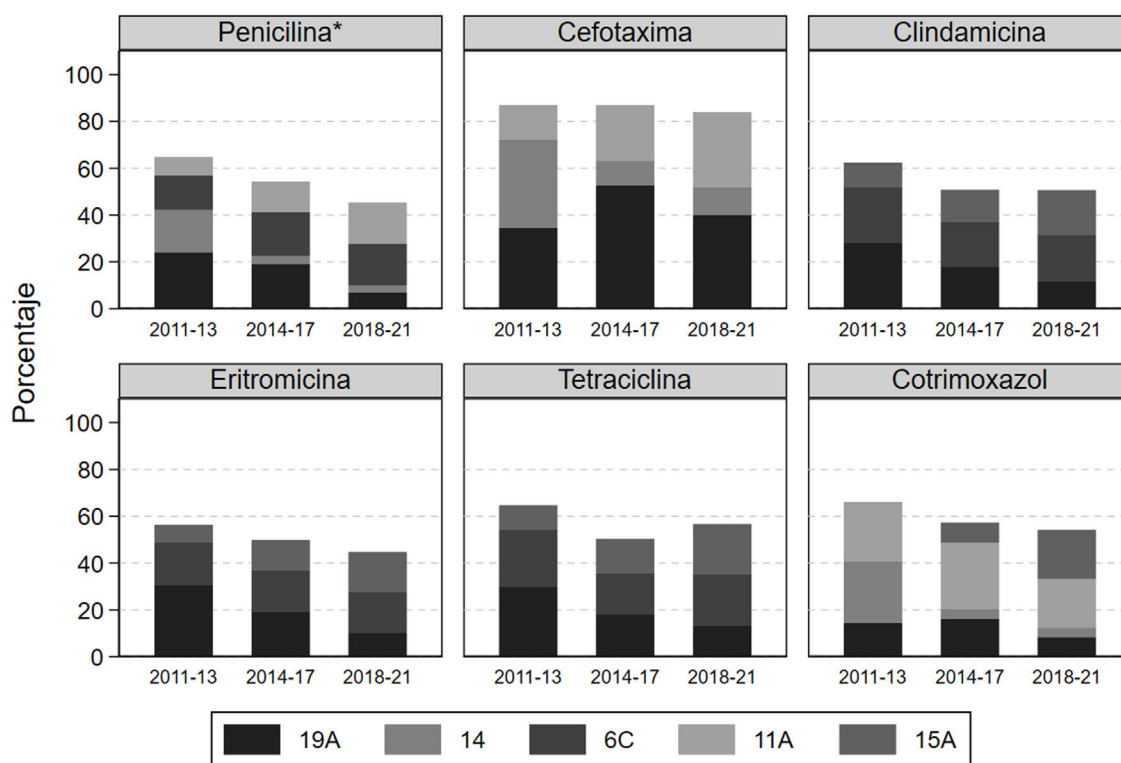
En la [figura 2](#) se muestra la evolución en las prevalencias de los serotipos más frecuentes. Puede observarse que los serotipos 3 y 19A, incluidos en la PCV13, eran predominantes en el período inicial tras la introducción de la vacuna, pero fueron disminuyendo a lo largo del estudio, pasando del 17,2% inicial al 11,0% en el período final, y de 9,9% a 3,5%, respectivamente. En cuanto al serotipo 8 su prevalencia se multiplicó casi por 8 durante el período de estudio, pasando de un 3,6% inicial al 27,8% al final del estudio. El serotipo 12F casi triplicó su prevalencia del primer período al último, pasando de un 2,4% a un 6,6%.

Respecto a la sensibilidad de los neumococos serotipados, los porcentajes de resistencias en cada uno de los periodos definidos se muestran en la [tabla 2](#). Todas las cepas serotipadas fueron sensibles a vancomicina y apenas se detectaron resistencias a levofloxacino (n=22), cloramfenicol (n=45) y penicilina con criterios no meníngeos (n=11). El porcentaje de neumococos resistentes a penicilina con criterios meníngeos, cefotaxima, eritromicina, tetraciclinas y cotrimoxazol se redujo entre 4 y 6 puntos porcentuales en el período de estudio, mientras que la resistencia a clindamicina se redujo 2 puntos porcentuales al comparar el período inicial y el final. Se analizaron los fenotipos de resistencia de eritromicina y clindamicina, de modo que el fenotipo M supuso el 15,4% (n=96), el fenotipo MLSBc el 83,7% (n=522) y el fenotipo MLSBi el 1% (n=6).

En la [figura 3](#) se muestra la distribución de los neumococos resistentes a cada antibiótico en función de los serotipos más frecuentes. En la etapa inicial tras la vacunación el serotipo 19A fue el que presentó mayor resistencia para todos los antibióticos analizados, excepto para la cefotaxima y el cotrimoxazol, para los que presentó mayor resistencia el serotipo 14 con un 37,7% y un

26,3%, respectivamente. Pasado el primer período la frecuencia del serotipo 19A entre las cepas resistentes se redujo en todos los antibióticos, excepto para la cefotaxima, en la que aumentó del 34,4% al 40,0%. En el período final respecto al inicial destaca el ascenso en la frecuencia de resistencias a penicilina y a cefotaxima del serotipo 11A (incluido en la PCV20) que se multiplicaron por más de 2. Respecto al serotipo 15A, que no está incluido en ninguna vacuna, su frecuencia entre las cepas resistentes aumentó a lo largo del período de estudio a cefotaxima, clindamicina, eritromicina, tetraciclina y cotrimoxazol. El serotipo 8, que fue el que más aumentó durante el seguimiento, no presentó una resistencia destacable.

En la [tabla 3](#) se muestra la distribución de neumococos resistentes por serotipos según su inclusión en las diferentes vacunas, excluyendo los antibióticos con nulo o bajo porcentaje de resistencias. Pueden identificarse 2 grupos de antibióticos con un comportamiento similar. Por un lado, los serotipos resistentes a penicilina (criterios meníngeos), cefotaxima y cotrimoxazol son, mayoritariamente, serotipos incluidos en la PCV13, en la PCV20-No PCV15 o no incluidos en ninguna vacuna. Por otro lado, los serotipos resistentes a eritromicina, tetraciclina y clindamicina se reparten entre todos los grupos de serotipos, con presencia residual en la PCV23-No PCV20. Los serotipos incluidos en la PCV13 y los que no están en ninguna vacuna suponen conjuntamente el 80% o más de los resistentes a estos antibióticos en todos los períodos. Para todos los antibióticos disminuyó el porcentaje de serotipos resistentes incluidos en la PCV13 entre un 27% para la cefotaxima y un 73% para la penicilina, y aumentó el porcentaje de serotipos resistentes no incluidos en ninguna vacuna entre un 46% para la cefotaxima y un 290% para el cotrimoxazol.



\* Criterios meningococcos

Figura 3. Distribución de resistencias por serotipos (los más frecuentes) en cada período.

## Discusión

En Galicia la vacunación con la PCV13 está incluida en el calendario de vacunación infantil desde 2011 y en población adulta desde 2017.

En este estudio se pone de manifiesto cómo los serotipos incluidos en la PCV13 disminuyeron como causa de ENI una vez que se instauró la vacunación en la población infantil, lo cual puede demostrar una protección de rebaño en todos los grupos de edad. La disminución de serotipos incluidos en la PCV13 como causa de ENI también fue descrita por otros autores en España, Europa y EE. UU.:<sup>7,8,13-15</sup>. Hay que destacar el incremento de estos serotipos en el grupo de 5 a 44 años en los años 2020 y 2021, pero este aumento podría deberse al escaso número de aislamientos serotipados en esos años, por lo que debería confirmarse si se mantiene el aumento con datos posteriores a 2021. Entre los serotipos incluidos en la PCV13 los más frecuentes fueron el 3 y el 19A, y se redujeron, aunque no fueron los que más disminuyeron. El serotipo 19A, que era el más frecuente entre los resistentes a los antibióticos estudiados, mostró una reducción para todos los antibióticos estudiados, excepto para la cefotaxima. Esa disminución del serotipo 19A tras la PCV13 también la documentaron otros autores en Japón y en España<sup>8,16</sup>. Por otra parte, diferentes estudios en España y Portugal<sup>14</sup> encontraron que el serotipo 3 se mantenía a pesar de la vacunación. Concretamente en Portugal<sup>14</sup> se introdujo la PCV13 en el calendario de vacunación infantil en 2015 e hicieron el análisis con datos entre 2015 y 2018, observando una modesta reducción de los serotipos incluidos en la PCV13 o incluso una estabilización, pero quizás debieran estudiar este efecto a más largo plazo. En nuestro estudio se analizan datos 11 años después de la vacunación infantil con la PCV13, lo cual es más generalizable.

Por otra parte, a lo largo del estudio se observó cómo a la vez que disminuyeron los serotipos incluidos en la PCV13 aumentaron los serotipos no incluidos<sup>15,17,18</sup>, sobre todo el serotipo 8,

cuya prevalencia se multiplicó casi por 8 durante el período del estudio. El aumento del serotipo 8 también lo observaron otros autores<sup>7,13,19-21</sup>. El serotipo 8 está incluido en la PCV20, por lo cual esta vacuna podría ayudar a mitigarlo. En este estudio no se analizaron las causas de gravedad clínica de la ENI que pudiera relacionar ese serotipo con mayor patogenicidad, como hicieron Sá-Leao et al.<sup>22</sup>, que lo describieron como uno de los asociados a enfermedad invasiva. Sin embargo, este serotipo no manifestó resistencia a los antibióticos.

Otro serotipo destacable es el 12F, que triplicó su prevalencia a lo largo del estudio. Ese serotipo también está incluido en la PCV20 y, al igual que el serotipo 8, tampoco presentó resistencia destacable a los antibióticos estudiados.

El serotipo 11A, también incluido en la PCV20 y relacionado según algún estudio<sup>23</sup> con el estado de portador, multiplicó por más de 2 su frecuencia entre los serotipos resistentes a penicilina y cefotaxima entre el período inicial y el final.

En el grupo de 0 a 4 años destaca el abrupto incremento de la prevalencia de ENI por serotipos no incluidos en ninguna vacuna, que por otra parte aumentaron en todos los grupos de edad, salvo en el de 45 a 64 años, en donde se mantuvieron estables. Estos serotipos, analizados en conjunto, aumentaron su porcentaje de resistencias un 46% a cefotaxima y un 290% a cotrimoxazol, y dentro de estos destaca el serotipo 15A. Este serotipo debe ser especialmente vigilado y esto también lo reseñan Nakano et al.<sup>24</sup>, quienes en Japón asocian al clon 15A-ST9084 con urgencia de alta resistencia y Shepard et al. en el Reino Unido<sup>10</sup>, quienes advirtieron del aumento de este serotipo multirresistente y no incluido en ninguna vacuna.

Este estudio pone de manifiesto la influencia de la vacunación con la PCV13 en la población gallega, ya que la muestra es representativa de toda la comunidad, dado que el laboratorio autonómico de referencia para el serotipado de neumococos recibe muestras de todas las áreas sanitarias de la comunidad. Además, el período del estudio (2011-2021) fue suficientemente amplio para sacar con-



**Tabla 3**

Distribución de cepas resistentes por serotipo en cada período

	Inicial (2011-2013)		Medio (2014-2017)		Final (2018-2021)	
	N	%	N	%	N	%
<b>Penicilina*</b>						
PCV7	49	28,8	20	10,1	11	6,5
PCV13-No PCV7	47	27,6	40	20,1	15	8,8
PCV15-No PCV13	0	0,0	0	0,0	0	0,0
PCV20-No PCV15	13	7,6	28	14,1	32	18,8
PPV23-No PCV20	0	0,0	1	0,5	0	0,0
Ninguna	61	35,9	110	55,3	112	65,9
<b>Cefotaxima</b>	N	%	N	%	N	%
PCV7	26	42,6	7	18,4	4	16,0
PCV13-No PCV7	21	34,4	20	52,6	10	40,0
PCV15-No PCV13	0	0,0	0	0,0	0	0,0
PCV20-No PCV15	9	14,8	9	23,7	8	32,0
PPV23-No PCV20	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ninguna	5	8,2	2	5,3	3	12,0
<b>Eritromicina</b>	N	%	N	%	N	%
PCV7	24	12,2	19	7,6	14	7,4
PCV13-No PCV7	68	34,5	54	21,7	23	12,2
PCV15-No PCV13	17	8,6	24	9,6	14	7,4
PCV20-No PCV15	15	7,6	25	10,0	15	8,0
PPV23-No PCV20	1	0,5	2	0,8	4	2,1
Ninguna	72	36,5	125	50,2	118	62,8
<b>Tetraciclina</b>	N	%	N	%	N	%
PCV7	14	9,5	16	7,2	8	5,5
PCV13-No PCV7	46	31,3	51	23,1	22	15,2
PCV15-No PCV13	12	8,2	16	7,2	4	2,8
PCV20-No PCV15	12	8,2	24	10,9	9	6,2
PPV23-No PCV20	1	0,7	3	1,4	1	0,7
Ninguna	62	42,2	111	50,2	101	69,7
<b>Cotrimoxazol</b>	N	%	N	%	N	%
PCV7	48	40,7	14	12,0	11	11,5
PCV13-No PCV7	18	15,3	19	16,2	8	8,3
PCV15-No PCV13	0	0,0	0	0,0	0	0,0
PCV20-No PCV15	35	29,7	38	32,5	22	22,9
PPV23-No PCV20	0	0,0	2	1,7	1	1,0
Ninguna	17	14,4	44	37,6	54	56,3
<b>Clindamicina</b>	N	%	N	%	N	%
PCV7	17	11,6	17	8,0	13	7,9
PCV13-No PCV7	44	30,1	42	19,7	20	12,2
PCV15-No PCV13	17	11,6	24	11,3	8	4,9
PCV20-No PCV15	5	3,4	16	7,5	11	6,7
PPV23-No PCV20	0	0,0	2	0,9	4	2,4
Ninguna	63	43,2	112	52,6	108	65,9

\* Criterios meningéos.

clusiones sobre la evolución de los serotipos y su resistencia a los antibióticos.

Una limitación del estudio fue que no permitió calcular incidencias, que podrían indicar un reemplazamiento de serotipos, ya que en los años 2020 y 2021 se redujo el número de neumococos serotipados, y se desconoce si esto fue debido a una disminución en la incidencia de la ENI, o si fue porque las cepas de neumococo no se enviaron a serotipar debido a la pandemia de la COVID-19.

Como conclusión, a lo largo del período del estudio se evidencia que desde la introducción de la vacuna PCV13 en la población infantil hubo un cambio en los serotipos de neumococo en Galicia hacia los serotipos incluidos en la PVC20, y no en la PVC15 y hacia los no incluidos en ninguna vacuna, tanto en la población infantil vacunada como en los de 65 y más años. Aunque con los datos disponibles no se calcularon tasas de incidencia y no podemos hablar de reemplazamiento de serotipos, sí que se observa cómo los serotipos incluidos en la PCV13 fueron los predominantes en el período inicial analizado, mientras que en el resto del período fueron los serotipos

8 y 12F, ambos incluidos en la PCV20. Todas las cepas de neumococo fueron sensibles a vancomicina y el 99% lo fueron a levofloxacino. El serotipo 19A fue el más resistente durante la etapa inicial tras la vacunación con la PCV13, mientras que el serotipo 15A, no incluido en ninguna vacuna, fue aumentando su resistencia a lo largo del estudio y merece un especial seguimiento. El serotipo 8, que se hizo predominante progresivamente durante el período analizado, no mostraba unos porcentajes de resistencia destacables.

### Consideraciones éticas

Este estudio fue realizado conforme a la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. El derecho a la confidencialidad se mantuvo en todo momento. Para esta publicación no se manejó ningún dato personal de los pacientes salvo el grupo de edad.

## Financiación

Este trabajo presenta los resultados de un proyecto de investigación liderado por el Servizo de Microbioloxía del Complexo Hospitalario Universitario de Ferrol y con participación de la Dirección Xeral de Saúde Pública de Galicia.

Fue patrocinado por la empresa farmacéutica Pfizer. N.º Expediente: AAB-VAC-2015-01. Entidad Financiadora: Pfizer. S.L.U.

## Conflicto de intereses

Pedro Miguel Juiz González y Susana Méndez Lage han sido contratados a cargo del proyecto y Andrés Agulla Budiño fue el investigador principal del mismo. Isabel Losada Castillo y Alberto Malvar Pintos fueron investigadores colaboradores del proyecto. El resto de los autores no tiene ningún conflicto de intereses.

## ANEXO. Grupo de estudio de neumococo de Galicia

María Rodríguez-Mayo. Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Gema Barbeito-Castiñeiras. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago.

Francisco José Vasallo-Vidal. Complexo Hospitalario Universitario de Vigo.

Isabel Paz-Vidal. Complexo Hospitalario Universitario de Ourense.

Pedro Alonso-Alonso. Hospital Comarcal de Monforte.

Marta Serrano-López. Hospital da Mariña de Burela.

Victoria Pulán-Morais. Complexo Hospitalario Universitario de Pontevedra.

María Domínguez González. Hospital Comarcal de Valdeorras.

Patricia Capón González. Hospital Universitario Lucas Augusti.

## Bibliografía

- Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:83–93. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)01280-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(05)01280-6).
- Geno KA, Gilbert GL, Song JY, Skovsted IC, Klugman KP, Jones C, et al. Pneumococcal capsules and their types: past, present, and future. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:871–99. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00024-15>.
- Troeger C, Blacker B, Khalil IA, Rao PC, Cao J, Zimsen SRM, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1191–210. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30310-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30310-4).
- Vacinación fronte ao pneumococo (estudo piloto) Instrucción. 2011. Vacinación pneumococo (estudo piloto). 2011 [consultado 11 Ene 2023]. Disponible en: [https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/2350/Instru%C3%B3n%20pneumococo%20piloto%202011\\_galego.pdf](https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/2350/Instru%C3%B3n%20pneumococo%20piloto%202011_galego.pdf)
- Méndez-Lage S, Losada-Castillo I, Agulla-Budiño A. *Streptococcus pneumoniae*: distribución de serotipos, sensibilidad antibiótica, factores de riesgo y mortalidad en Galicia en un periodo de 2 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33:579–84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.01.010>.
- Vacinación antipneumocócica en adultos. Nota informativa. *vacina-cion.antipneumococica.2017.pdf* [consultado 11 Ene 2023]. Disponible en: [https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/4536/Nota\\_informativa\\_vacinacion.antipneumococica.2017.pdf](https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/4536/Nota_informativa_vacinacion.antipneumococica.2017.pdf)
- Hanquet G, Krizova P, Dalby T, Ladhani SN, Nuorti JP, Danis K, et al. Serotype replacement after introduction of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in 10 countries, Europe. *Emerg Infect Dis*. 2022;28:127–38. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2801.210734>.
- Cámara J, Marimón JM, Cercenado E, Larrosa N, Quesada MD, Fontanals D, et al. Decrease of invasive pneumococcal disease (IPD) in adults after introduction of pneumococcal 13-valent conjugate vaccine in Spain. *PLOS One*. 2017;12:e0175224. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0175224>.
- Houseman C, Hughes GJ, Chapman KE, Wilson D, Gorton R. Increased invasive pneumococcal disease, North East England, UK. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:122–6. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2301.160897>.
- Sheppard C, Fry NK, Mushtaq S, Woodford N, Reynolds R, Janes R, et al. Rise of multidrug-resistant non-vaccine serotype 15A *Streptococcus pneumoniae* in the United Kingdom, 2001 to 2014. *Eurosurveillance*. 2016;21. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.50.30423>.
- Porter BD, Ortika BD, Satzke C. Capsular serotyping of *Streptococcus pneumoniae* by latex agglutination. *J Vis Exp*. 2014;91:51747. <http://dx.doi.org/10.3791/51747>.
- EUCAST: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics [consultado 11 Ene 2023]. Disponible en: [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints).
- Buades J, Losada I, González-Moreno J, Peñaranda M, Vilaplana L, Roda N, et al. Evolution, clinical and microbiological characteristics of invasive pneumococcal disease since the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine 13-valent in adults over 18 years old. *Vaccines*. 2021;9:93. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9020093>.
- Silva-Costa C, Gomes-Silva J, Teodoro I, Ramirez M, Melo-Cristino J. Invasive pneumococcal disease in adults in Portugal: The importance of serotypes 8 and 3 (2015–2018). *Microorganisms*. 2021;9:1016. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms9051016>.
- Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000–17: A prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:441–51. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30052-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30052-5).
- Nakano S, Fujisawa T, Ito Y, Chang B, Matsumura Y, Yamamoto M, et al. Nationwide surveillance of paediatric invasive and non-invasive pneumococcal disease in Japan after the introduction of the 13-valent conjugated vaccine, 2015–2017. *Vaccine*. 2020;38:1818–24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.022>.
- Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: Analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:301–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71081-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71081-3).
- Richter SS, Diekema DJ, Heilmann KP, Dohrn CL, Riahi F, Doern GV. Changes in pneumococcal serotypes and antimicrobial resistance after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:6484–9. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.03344-14>.
- Fernández-Delgado L, Cámara J, González-Díaz A, Grau I, Shoji H, Tubau F, et al. Serotypes in adult pneumococcal pneumonia in Spain in the era of conjugate vaccines. *Microorganisms*. 2021;9:2245. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms9112245>.
- Deloria Knoll M, Bennett J, Garcia Quesada M, Kagucia E, Peterson M, Feikin D, et al. Global landscape review of serotype-specific invasive pneumococcal disease surveillance among countries using PCV10/13: The pneumococcal serotype replacement and distribution estimation (PSERENADE) project. *Microorganisms*. 2021;9:742. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms9040742>.
- De Miguel S, Domenech M, González-Camacho F, Sempere J, Vicioso D, Sanz JC, et al. Nationwide trends of invasive pneumococcal disease in Spain from 2009 through 2019 in children and adults during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e3778–87. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1483>.
- Sá-Leão R, Pinto F, Aguiar S, Nunes S, Carriço JA, Frazão N, et al. Analysis of invasiveness of pneumococcal serotypes and clones circulating in Portugal before widespread use of conjugate vaccines reveals heterogeneous behavior of clones expressing the same serotype. *J Clin Microbiol*. 2011;49:1369–75. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01763-10>.
- Brueggemann AB, Griffiths DT, Meats E, Peto T, Crook DW, Spratt BG. Clonal relationships between Invasive and carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype and clone specific differences in invasive disease potential. *J Infect Dis*. 2003;187:1424–32. <http://dx.doi.org/10.1086/374624>.
- Nakano S, Fujisawa T, Ito Y, Chang B, Matsumura Y, Yamamoto M, et al. Whole-genome sequencing analysis of multidrug-resistant serotype 15A *Streptococcus pneumoniae* in Japan and the emergence of a highly resistant serotype 15A-ST9084 clone. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e02579–2618. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02579-18>.