



**Universidad Zaragoza**

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

**Departamento de Microbiología**

Sensibilidad antibiótica de cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas en muestras de LCR en pacientes con meningitis durante el periodo 1999 - 2014 en el Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

**Autora:** Ana Téllez Manso

**Titulación:** Grado Medicina

**Tutores:** Antonio Rezusta López y Javier Castillo García

## Índice

<b>Resumen</b>	3
<b>1. Introducción</b>	5
<b>2. Objetivos</b>	16
<b>3. Material y métodos</b>	16
<b>4. Resultados</b>	17
4.1 Casos de meningitis. Periodos de estudio. Serotipos aislados. Casos por sexo	17
4.2 Serotipos y grupos de edad	20
4.3 Patología de base al ingreso	21
4.4 Reflejo de la vacunación sobre los serotipos causantes de meningitis en nuestra muestra	21
4.5 Variaciones en la incidencia de serotipos por periodo de estudio	23
4.6 Resistencia antibiótica	24
4.7 Serotipos y su relación con letalidad y bacteriemia	28
4.8 Secuelas	29
4.9 Comparación de los datos obtenidos en la historia clínica electrónica y en papel	30
4.10 Realización de la prueba de detección de antígeno de neumococo en orina	31
<b>5. Discusión</b>	31
5.1 Incidencia de meningitis.	31
5.2 Serotipos responsables de enfermedad neumocócica invasiva y sus oscilaciones de incidencia en relación con las vacunas	32
5.3 Sensibilidad antibiótica	33
5.4 Serotipos y edad	36
5.5 Factores de riesgo	36
5.6 Presencia de bacteriemia y mortalidad	37
5.7 Secuelas	37
<b>6. Conclusiones</b>	38
<b>7. Bibliografía</b>	38

## Resumen

**Introducción y objetivos.** La meningitis por *Streptococcus pneumoniae* ocasiona elevada mortalidad y secuelas. El objetivo del presente estudio fue evaluar la sensibilidad antibiótica, analizar las variaciones de incidencia de los serotipos implicados y su relación con las vacunas antineumocócicas actualmente distribuidas en España e identificar las características epidemiológicas, factores predisponentes de enfermedad, mortalidad y bacteriemia causadas. También se comparó la disponibilidad de datos en la historia clínica electrónica en relación con la historia en papel.

**Material y métodos.** Se incluyeron pacientes de todos los grupos de edad con meningitis por *S. pneumoniae* ingresados en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza durante el periodo comprendido entre 1999 y 2014. Se revisaron las historias clínicas electrónicas y en papel de los pacientes.

**Resultados.** Se identificaron 56 pacientes con meningitis por *S. pneumoniae*. La edad media de los casos fue 41,25 años con un rango entre 0 y 97 años. El número de aislados por sexo fue: 33 hombres y 23 mujeres, con una razón hombre-mujer de 1,4. El serotipo más frecuentemente aislado fue el 3 (20,3%). La sensibilidad antibiótica fue del 62,5% a penicilina, 87,5% a cefotaxima, 67,9% a eritromicina y del 100% a vancomicina y levofloxacino. Un aislado fue multirresistente (1,8%). Se pudo investigar la presencia de factores predisponentes de meningitis, enfermedades de base y secuelas en aquellos pacientes de los cuales se dispuso de su historia clínica en papel (21 pacientes). La HTA (33,3%) fue la enfermedad de base más frecuente, la otitis (33,3%) fue el factor predisponente más frecuente y el porcentaje de secuelas fue de un 19%. Un 33,9% presentó hemocultivo positivo. Un 12,5% de los pacientes falleció. La mortalidad fue superior en aquellos pacientes de mayor edad siendo esta asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). No se registró mortalidad infantil. La prueba de detección de antígeno de neumococo en orina se realizó en un 1,42% de los pacientes.

**Conclusiones.** Es necesaria una historia clínica electrónica completa para disponer de datos útiles para la investigación. La resistencia antibiótica observada en España en los últimos años es superior a la de los países nórdicos. Se ha observado una sensibilidad disminuida a cefotaxima. El serotipo 7F fue el principal productor de bacteriemia y mortalidad. Se observó multirresistencia a antibióticos en el serotipo 6B. No se observa uso habitual de la prueba de detección de antígeno en orina en los casos de meningitis en el HUMS. Es importante mantener una vigilancia continuada de nuevos serotipos emergentes productores de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en Aragón con el fin de diseñar nuevas vacunas.

**Palabras clave:** Meningitis; *S. pneumoniae*; sensibilidad antibiótica; enfermedad neumocócica invasiva (ENI); vacunas antineumocócicas

## Summary

**Introduction and objectives.** *Streptococcus pneumoniae* meningitis often causes high mortality and physical consequences. The aim of this study was to evaluate the antibiotic sensitivity, analyze the variations in the incidence of serotypes involved and their relationship with pneumococcal vaccines currently distributed in Spain and characterize the epidemiology, predisposing factors of the disease, the mortality and the bacteremia caused. The availability of data, in the electronic medical record, was also compared in relation to the story on paper.

**Material and methods.** Patients of all age groups with pneumococcal meningitis admitted at the University Hospital Miguel Servet (HUMS) of Zaragoza between 1999 and 2014 were included. On paper and electronic patient medical records were reviewed.

**Results.** 56 patients with *S. pneumoniae* meningitis were identified. The average age of cases was 41.25 years with an age range between 0 and 97 years. The number of isolates by sex were: 33 men and 23 women, with a male to female ratio of 1.4. The most frequently isolated serotype was 3 (20.3%). The antibiotic sensitivity was 62.5% to penicillin, 87.5% to cefotaxime, 67.9% to erythromycin, 100% to vancomycin and 100% to levofloxacin. One isolate was multidrug-resistant (1.8%). It was possible to investigate the presence of predisposing factors of meningitis, underlying diseases and physical consequences in patients whose medical histories on paper were available (21 patients). Hypertension (33.3%) was the most common underlying disease, otitis (33.3%) was the most common predisposing factor and the percentage of physical consequences was 19%. A 33.9% presented a positive blood culture. 12.5% of the patients died. Mortality was higher in older patients, and this was a statistically significant association ( $p < 0.001$ ). No infant mortality was recorded. The pneumococcal urinary antigen test was performed in 1.42% of patients .

**Conclusion.** A complete electronic medical record to provide useful data for research is necessary. The antibiotic resistance observed in Spain in recent years is higher than that of the Nordic countries. Reduced sensitivity to cefotaxime was observed. The 7F serotype was the main producer of bacteremia and mortality. A multiresistance to antibiotics was observed in the serotype 6B. The antigen detection test in urine in cases of meningitis in the HUMS is not frequently observed. It is important to maintain continuous surveillance of new emerging serotypes producers of invasive pneumococcal disease (IPD) in Aragon in order to design new vaccines.

**Keywords:** Meningitis; *S. pneumoniae*; antibiotic sensitivity; invasive pneumococcal disease (IPD); pneumococcal vaccines.

## Introducción

La meningitis o inflamación de las meninges, es identificada como un número anormal de leucocitos presente en el líquido cefalorraquídeo (LCR) [1]. La meningitis aguda es definida clínicamente como un síndrome caracterizado por la aparición de síntomas meníngeos en el curso de horas a varios días [1]. En la meningitis aguda bacteriana (MAB) existe una inflamación de las leptomeninges, aracnoides y piamadre (que repercute en el LCR) ocasionada por bacterias. Se presenta a todas las edades y con una incidencia anual de 2,6-6 casos/100.000 habitantes, en países desarrollados siendo 10 veces mayor en los menos desarrollados. Aunque cualquier bacteria puede ocasionar una MAB, la mayoría de los episodios están producidos por un grupo reducido de microorganismos. Los más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), *Neisseria meningitidis* y *Listeria monocytogenes*. Su frecuencia varía según la edad, vía de infección y enfermedad subyacente o concomitante del paciente lo cual es muy importante a la hora de plantear un tratamiento antimicrobiano empírico (ver tablas 1 y 2) [2].

**Tabla 1. Agentes etiológicos según edad, contexto clínico y tratamiento empírico [2]**

Edad	Microorganismos	Tratamiento empírico
Neonatos	<i>Streptococcus agalactiae</i> Bacilos gramnegativos ( <i>Escherichia coli</i> ) <i>L. monocytogenes</i> <i>N. meningitidis</i> * <i>S. pneumoniae</i> *	Ampicilina o amoxicilina + cefotaxima
Menores de 6 años	<i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>H. influenzae</i> tipo b**	Cefotaxima + vancomicina
Mayores de 6 años y adultos jóvenes	<i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> tipo b**	Cefalosporina 3 <sup>a</sup> + vancomicina o linezolid
Mayores de 50 años	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> Bacilos gramnegativos <i>L. monocytogenes</i>	Cefalosporina 3 <sup>a</sup> + vancomicina o linezolid + ampicilina
* Menos frecuentes dentro del grupo		
** Menos frecuentes desde el empleo de la vacuna conjugada frente a <i>H. influenzae</i> tipo b.		

**Tabla 2. Agentes etiológicos según edad, contexto clínico y tratamiento empírico [2]**

<b>Enfermedades debilitantes y/o concomitantes</b>		
Neurocirugía y derivaciones de LCR	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> Bacilos gramnegativos nosocomiales <i>Propionibacterium acnes</i>	Ceftazidima o cefepima o meropenem + vancomicina o linezolid
Fístulas de LCR y TCE y fracturas craneales	<i>S. pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> B-hemolítico grupo A ( <i>Streptococcus pyogenes</i> ) H. influenzae tipo b Enterobacterias <i>Staphylococcus</i> spp.	Cefalosporina 3ª + vancomicina o linezolid
Neumonía, esplenectomía, alcoholismo, cirrosis	<i>S. pneumoniae</i> H. influenzae N. meningitidis	Cefalosporina 3ª + vancomicina o linezolid
Diabetes mellitus y otras enfermedades debilitantes	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> Enterobacterias <i>L. monocytogenes</i>	Cefepima o ceftazidima o meropenem + vancomicina o linezolid + ampicilina
Inmunodeprimidos y pacientes oncológicos	<i>S. pneumoniae</i> N. meningitidis <i>L. monocytogenes</i> Bacilos gramnegativos ( <i>Salmonella</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	Cefepima o ceftazidima o meropenem + vancomicina o linezolid + ampicilina
Sinusitis, otomastoiditis	<i>S. pneumoniae</i> H. influenzae tipo b N. meningitidis Bacilos gramnegativos	Cefalosporina 3ª + vancomicina o linezolid

### Patogenia

Las principales vías de infección son: 1) por contigüidad desde un foco parameningeo: sinusitis, otomastoiditis, absceso epidural o empiema subdural; 2) por vía hematogena desde un foco distante (p.ej., pulmón, endocardio) o desde nasofaringe (la más frecuente) y 3) por inoculación directa: tras neurocirugía, fístulas de LCR, traumatismos craneoencefálicos (TCE) o sistemas de derivación de LCR [2]. Las bacterias en el espacio subaracnoideo proliferan rápidamente debido a la baja concentración de complemento, inmunoglobulinas y opsoninas, y a la escasez de neutrófilos. La invasión bacteriana, junto a la ineficaz opsonización de éstas y la fagocitosis, ocasiona una reacción inflamatoria [2].

El reconocimiento de una MAB es esencial. La clínica se relaciona con los mecanismos fisiopatológicos que concurren en la MAB: 1) la bacteriemia y la sepsis, son causantes de la fiebre, mialgias, artralgiás, alteraciones gastrointestinales, petequias y shock; 2) la inflamación del espacio subaracnoideo lo es de la rigidez de nuca y signos meníngeos, cefaleas, pérdida de audición y parálisis de pares craneales; 3) la hipertensión endocraneal de la alteración del estado mental, cefaleas, parálisis de pares craneales, convulsiones, náuseas/vómitos, focalidad neurológica, bradicardia e hipertensión, alteración del ritmo respiratorio; y 4) la alteración del flujo

cerebral lo es de los déficits focales, convulsiones, disminución del nivel de consciencia y encefalopatía [2].

### Clínica

El síndrome meníngeo clásico completo (fiebre, cefalea, náuseas/vómitos, fotofobia, rigidez de nuca y signos meníngeos, y disfunción cerebral) solo aparece en el 40% de los pacientes adultos, y en menor porcentaje en edades extremas de la vida y en pacientes inmunodeprimidos. La sensibilidad de los signos meníngeos es mayor en los niños que en los adultos. La disfunción cerebral es muy frecuente y va desde la agitación al estupor y coma (50% en el momento de la consulta) [2].

### Epidemiología

Los grupos de pacientes con riesgo elevado de padecer infecciones neumocócicas graves serían aquellos en edades extremas (principalmente < 2 y > 65 años), los que padecen patologías orgánicas subyacentes (asplenia y disfunción esplénica y enfermedad crónica cardíaca, pulmonar y renal) y aquellos pacientes inmunocomprometidos (principalmente defectos en la producción de anticuerpos, deficiencias del complemento, neutropenia y neoplasias) [1]. En cuanto a los factores de riesgo de desarrollar meningitis, hay autores que afirman que el 40% de los casos de meningitis neumocócica han tenido previamente sinusitis, otitis o infecciones pulmonares, TCE y otorragia, y/o endocarditis en alcohólicos [2]. Además, los pacientes portadores de implante de cóclea tienen 30 veces más riesgo de desarrollar meningitis producida por *S. pneumoniae* [3]. En un estudio realizado en pacientes estadounidenses mayores de 50 años con enfermedad neumocócica invasiva (ENI), los principales factores de riesgo fueron las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes mellitus. También se observó que la incidencia de enfermedad aumentaba en aquellos pacientes de 65 años o más, disminuyendo en aquellos más jóvenes [4]. Existen estudios que afirman que los niños más pequeños (< 2 años) están predispuestos a padecer formas más graves de meningitis neumocócica, favoreciéndose la aparición de crisis epilépticas en la fase aguda de la MAB. Se debe tener en cuenta el hecho de que en niños, los síntomas de las MAB son, a menudo, inespecíficos, lo cual favorece su malinterpretación y su confusión con otros cuadros infecciosos de menor gravedad; todo ello conlleva retrasos en el diagnóstico, situaciones clínicas de mayor gravedad y un aumento de reacciones inflamatorias locales y sistémicas [5].

### Diagnóstico

El cultivo de LCR es la técnica “gold standard” en el diagnóstico de la meningitis bacteriana y es positivo en torno al 80-90% de los casos de enfermedad adquirida en la comunidad siempre y cuando el LCR haya sido obtenido antes de la administración de antibioterapia empírica. La PCR múltiple también puede ser empleada para la detección de los organismos más comúnmente implicados en la producción de meningitis bacteriana y tiene una adecuada sensibilidad y excelente especificidad [1].

## Tratamiento

El manejo inicial de un paciente en el cual se sospecha una MAB incluye la realización de una punción lumbar para determinar si la fórmula del LCR es concordante con dicho diagnóstico. Si el LCR es purulento, la instauración de terapia antibiótica deberá basarse en los resultados de la tinción de Gram. Sin embargo, si el agente etiológico no puede ser identificado o si la realización de la punción lumbar va a retrasarse, deberá administrarse antibioterapia empírica basada en la edad del paciente y el estado de salud subyacente (ver tablas 1 y 2). Debido a las altas tasas de resistencia, la penicilina nunca deberá administrarse a pacientes con sospecha de meningitis por neumococo. En cuanto a la asociación de corticoides, en una revisión Cochrane de 24 estudios que implicó a 4041 pacientes, se observó una disminución de la mortalidad en adultos a los cuales se les administró dexametasona, así como una disminución de secuelas neurológicas y pérdida de audición [1].

## Complicaciones

El 30% de los pacientes tienen complicaciones sistémicas (shock séptico 12-25%, CID 8%, insuficiencia cardiorrespiratoria 29%, distress respiratorio 7%). Estas complicaciones pueden enmascarar y retrasar el diagnóstico, al atribuirse las alteraciones del estado mental a ellas, y no a la MAB y son más frecuentes en aquellas producidas por meningococo y neumococo [2]. Asimismo, en un estudio de 696 episodios de MAB adquirida en la comunidad, la tasa de mortalidad total fue de un 25%, siendo mayor en pacientes con meningitis neumocócica [1]. Según la OMS, en países en vías de desarrollo, las tasas de letalidad por meningitis neumocócica pueden llegar a un 50%, siendo la mortalidad más elevada en los niños más pequeños [6]. Aunque la meningitis por neumococo es relativamente infrecuente en neonatos, *S. pneumoniae* constituye actualmente una causa destacada de la enfermedad tanto en niños como en adultos. La mortalidad y las secuelas neurológicas graves son entre 4 y 20 veces más frecuentes en los pacientes con meningitis por *S. pneumoniae* que en aquellos afectados de meningitis producida por otros microorganismos, de ahí la importancia de sospechar este proceso y establecer un tratamiento antibiótico empírico adecuado lo antes posible [7]. Dichas secuelas, que pueden observarse con una frecuencia de hasta un 58% [6], son pérdidas de audición, afectación de pares craneales, afasia y déficits motores y sensitivos. Además, en un 27% de los casos que sobreviven sin secuelas neurológicas focales, quedan alteraciones neuropsicológicas (lentitud cognitiva, alteración de la memoria, mareos) significativas [2].

## ***Streptococcus pneumoniae***

### Epidemiología:

*S. pneumoniae* es la principal causa de neumonía y meningitis bacteriana en niños menores de 5 años así como de MAB en el adulto en todo el mundo. La incidencia es mayor en niños menores de 2 años y adultos mayores de 65, siendo la mortalidad mayor en ancianos. La colonización asintomática por este microorganismo es común y precede a casi todas las infecciones causantes de clínica [1]. Los grandes brotes son infrecuentes, sin embargo, pueden ocurrir pequeños brotes bajo condiciones de hacinamiento (prisiones, cuarteles militares, residencias de ancianos) [1].



En España, desde la introducción de la vacuna heptavalente conjugada (VNC7) en octubre de 2001, hay datos que indican una disminución de más de un 50% de la incidencia de meningitis [8] Según datos ofrecidos por el servicio de vigilancia epidemiológica de Aragón, la incidencia de meningitis por *S. pneumoniae* en dicha comunidad se ha mantenido estable en el periodo 2007-2012, sin embargo, en 2013 se ha producido un descenso del 45% respecto al 2012 (6 casos frente a 11) [9].

En Aragón la información epidemiológica de *S. pneumoniae* se obtiene a través de tres fuentes [9]:

1. La patología invasiva manifestada como meningitis recogida en el sistema de enfermedades de declaración obligatoria (EDO) de manera individualizada y automatizada desde el año 2007.
2. Los resultados de serotipado realizados en el laboratorio de referencia del Centro Nacional de Microbiología (CNM), a partir de cepas enviadas por los laboratorios de microbiología de los hospitales de Aragón.
3. El Sistema de Información Microbiológica (SIM) notifica los *S. pneumoniae* identificados según los criterios diagnósticos establecidos de aislamiento, detección de genoma y detección de antígeno en unas muestras determinadas que son: sangre, LCR, líquido articular, líquido pleural, biopsia pulmonar y líquido pericárdico.

#### Microbiología:

Los neumococos son diplococos grampositivos, a menudo en forma de lanceta o dispuestos en cadenas, y que poseen una cápsula de polisacárido que permite la tipificación con anticuerpos específicos [10]. La lisis de neumococos ocurre en el término de algunos minutos cuando se añade bilis oxidada (10%) o desoxicolato de sodio (2%) a un caldo de cultivo o suspensión de microorganismo a un pH neutral. También podemos observar como, en medio sólido, su crecimiento se inhibe alrededor de un disco de optoquina. Todo ello nos permite diferenciar al neumococo de otras clases de estreptococos [10].

Actualmente, está siendo empleada en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza la técnica de MALDI-TOF MS (matrix-assisted laser desorption-time of flight mass spectrometry). Dicha técnica permite la identificación definitiva del patógeno responsable pocos minutos después de verificado su crecimiento en el cultivo sin necesidad de crecimiento adicional *in vitro*. De esta forma se reduce el tiempo de espera de los resultados (inicialmente de 24-72 horas) permitiendo optimizar el tratamiento antibiótico administrado. Apoyando el buen rendimiento de esta técnica encontramos un estudio realizado en la Universidad de Washington, según el cual la identificación de *S. pneumoniae* por MALDI-TOF MS fue correctamente realizada en el 100% de los casos [11].

Por otro lado, un test inmunocromatográfico basado en la detección del antígeno polisacárido C común a todos los serotipos de *S. pneumoniae* (Binax NOW; Binax Inc., Portland, ME) ha demostrado ser útil para la identificación de infecciones producidas por este agente en pacientes adultos. Dicho test permite la detección del antígeno en la orina de pacientes con neumonía y en el LCR de pacientes con meningitis. Es especialmente destacable la rapidez de diagnóstico que ofrece, pudiendo leerse los resultados a los 15 minutos [12]. Comparado con

otros métodos diagnósticos convencionales, las sensibilidades de la detección de antígeno en muestras de orina oscilan entre un 50 y un 80% y las especificidades lo hacen en torno a un 90% [13]. Este test es positivo en portadores sanos de *S. pneumoniae*, lo cual es frecuentemente observado en niños, por este motivo, esta técnica no debería ser empleada en pacientes menores de 6 años. [13]. Sin embargo su negatividad podría ser útil para una rápida exclusión de la infección [12]. Actualmente su uso debería restringirse a adultos, siendo probablemente más útil en aquellos pacientes que recibieron tratamiento antibiótico empírico posteriormente a la obtención de las muestras a analizar [13].

### Patogenia:

Los neumococos son residentes habituales de las vías respiratorias altas del 5 al 40% de los seres humanos y pueden causar neumonía, sinusitis, otitis, bronquitis, bacteriemia, meningitis y otros procesos infecciosos [10]. La colonización nasofaríngea es la piedra angular de la epidemiología de las infecciones neumocócicas, ya que es el paso previo a la infección, representa el reservorio de la enfermedad y condiciona la selección de resistencias. Se ha estimado que entre un 25 % y un 60 % de los niños menores de 4 años están colonizados. En los adultos, la colonización es menos frecuente, pero aumenta en aquellos que conviven con niños. [14]. Dicha colonización está mediada por la unión de las bacterias a las células epiteliales por medio de adhesinas de superficie. La migración posterior del microorganismo a las vías respiratorias inferiores se puede evitar cuando las bacterias están rodeadas de mucosidad y son eliminadas del aparato respiratorio mediante la acción de las células del epitelio ciliado. Las bacterias neutralizan este envoltorio a través de la producción de una proteasa de IgA secretora (IgAs) y una neumolisina. La IgA secretora atrapa a las bacterias en la mucina al unirse a ellas en el sitio de unión de antígenos y a la mucina en la región Fc. La proteasa bacteriana evita esta interacción. La neumolisina, se une al colesterol de las membranas celulares del organismo anfitrión y crea poros. Esta actividad puede destruir tanto a las células del epitelio ciliado como a las células fagocíticas [7].

Dado que el 40-70% de los seres humanos es en algún momento portador de neumococos virulentos, la mucosa respiratoria normal debe poseer una gran resistencia natural contra los mismos. Entre los factores que probablemente disminuyen esta resistencia y, por tanto, predisponen a la infección neumocócica están los siguientes [10]:

1. Infecciones virales y de otro tipo del sistema respiratorio que lesionan las células de la superficie; acumulaciones anormales de moco (p.ej alergia), que protegen a los neumococos de la fagocitosis; obstrucción bronquial (p.ej atelectasia) y lesión del sistema respiratorio por irritantes que alteran su función mucociliar.
2. Intoxicación por alcohol o fármacos que, deprimen la actividad fagocítica, deprimen el reflejo tusígeno y facilitan la broncoaspiración de sustancias extrañas.
3. Dinámica circulatoria anormal (p.ej, congestión pulmonar, insuficiencia cardíaca).
4. Otros mecanismos. Por ejemplo, desnutrición, debilidad general, anemia drepanocítica, hipoesplenismo, nefrosis o deficiencia de complemento.

Hay más de 92 serotipos con arreglo a las diferencias de los antígenos de su cápsula, la cual le confiere resistencia a la fagocitosis. Las cepas encapsuladas (lisas) pueden producir

enfermedad en el ser humano y en animales de experimentación, mientras que las cepas carentes de cápsula (rugosas) no son virulentas [7]. El serotipo es determinado por la reacción de Quellung. En esta prueba se mezclan anticuerpos anticapsulares polivalentes con las bacterias para después examinar la mezcla al microscopio. La presencia de mayor refringencia alrededor de las bacterias se interpreta como una reacción positiva para *S. pneumoniae* [7].

En el sistema de numeración americano, los serotipos están numerados del 1 al 93 en el orden en que fueron identificados. El sistema Danés, como sistema de numeración más ampliamente aceptado distingue 46 serogrupos que contienen serotipos antigénicamente relacionados [1]. De los más de 90 serotipos conocidos de neumococo, 18 son responsables del 82% de los casos de neumonía bacteriémica, con una correlación estrecha entre los serotipos bacteriémicos y aquellos implicados en meningitis [1].

La capacidad de causar enfermedad de los diferentes serotipos de *S. pneumoniae* ha sido relacionada con características especiales de cada serotipo así como con el tamaño y composición química del polisacárido presente en su cápsula, entre otros factores. Por lo tanto, parece plausible el hecho de que los diferentes serotipos muestren diferente virulencia y propensión a distintas presentaciones clínicas [15]. Algunos autores concluyeron que existen serotipos "altamente invasivos" (incluyendo el 1, 2, 7, 9, 14 y 16), y otros "poco invasivos" (incluyendo el 3, 6, 15, 19 y 23) los cuales son más frecuentemente hallados como colonizadores [16]. Sin embargo, se ha de tener en cuenta que el orden de prevalencia de los serotipos más frecuentemente hallados en ENI no refleja necesariamente el potencial real de cada serotipo de producir enfermedad, debido a que no se tienen en cuenta las diferencias de exposición de la población pediátrica a cada uno de ellos. Es decir, serotipos con un potencial de enfermedad bajo, pero a los cuales los niños están frecuentemente expuestos, pueden causar una gran proporción de enfermedades invasoras, y serotipos que son más altamente invasivos pero a los cuales los niños están raramente expuestos, originan menos enfermedad invasiva [16].

#### Prevención:

Conceptualmente, existen dos tipos de vacunas frente al neumococo: las que contienen polisacáridos puros y las que contienen los polisacáridos capsulares conjugados con proteínas [14].

Los polisacáridos son antígenos independientes de los linfocitos T y estimulan a los linfocitos B maduros, pero no a los linfocitos T. Los niños de corta edad muestran escasa respuesta a los antígenos independientes de los linfocitos T, por lo que las vacunas polisacáridas carecen de eficacia en esta población. Por el contrario, la conjugación de los polisacáridos con proteínas estimula la respuesta mediada por linfocitos T cooperadores, la cual provoca una potente respuesta primaria en estos niños y una eficaz respuesta de memoria al ser vacunados de nuevo. [7]. Además, son inmunógenas desde los primeros meses de vida y generan inmunidad en las mucosas, disminuyendo el estado de portador nasofaríngeo [14].

En el año 2000 fue aprobada la vacuna antineumocócica conjugada hepatavalente (VNC7), la cual contiene polisacáridos capsulares conjugados con la proteína CRM 197 de difteria. Esta vacuna protege contra los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F [10,14].

En un estudio realizado en residentes de ocho áreas de vigilancia diferentes en Estados Unidos, abarcando una población de 17,4 millones de personas desde 1998 a 2007, se apreció el impacto de la VNC7, disminuyendo el índice de meningitis bacterianas producidas por serotipos incluidos en la misma, de 0,61 casos/100 000 habitantes entre 1998 y 1999, a 0,05 casos/100 000 habitantes entre 2006 y 2007, aunque el número de casos producidos por serotipos no incluidos aumentó en un 61% [1]. La vacunación universal con VNC7, además de reducir, de forma drástica la ENI causada por los serotipos incluidos en la misma, ha dado lugar a un incremento de formas invasoras producidas por otros serotipos como el 1, el 19A, el 7F, el 3, el 6A y el 19F. En Madrid, los serotipos 1 y 19A han llegado a producir el 65 % de los casos de enfermedad neumocócica invasiva, una vez que los serotipos contenidos en la VNC7 han desaparecido [14]. En Aragón, a partir de la introducción de esta vacuna en 2001, también pudo observarse este fenómeno, al cual se le denomina reemplazo de serotipos, descendiendo el número de casos causados por los siete serotipos incluidos en la VNC7, así como un aumento progresivo de los serotipos no incluidos [9]. En un estudio realizado en niños con meningitis neumocócica en Salamanca, también se puso de manifiesto este mencionado fenómeno tras la comercialización de la VNC7, siendo todos los aislados serotipos no incluidos en la vacuna, en especial el 7F y el 19A [17]. Los resultados de otro estudio realizado con pacientes ingresados en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid durante el periodo 2006-2009, mostraron un aumento de los serotipos 19A, 1, 5, 3, 7F y 15C. El principal serotipo emergente fue el 19A, el cual se caracterizó por ser el mayor causante de meningitis, así como de bacteriemia [18].

En 2010 fue introducida en España la vacuna 13 valente (VNC13) la cual, además de incluir los serotipos presentes en la VNC7, extendía su cobertura a aquellos serotipos que habían experimentado un ascenso desde el lanzamiento de ésta, es decir, el 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A [9]. La vacunación con la VNC13 se recomienda actualmente en niños menores de dos años, recomendándose una serie de cuatro dosis (a los 2, 4, 6 y 12 o 15 meses) [10, 7]. Se recomienda que todos los niños de riesgo (asplenia anatómica o funcional, inmunodepresión o inmunocompetencia en asociación a alguna de las siguientes patologías o situaciones especiales: enfermedad crónica pulmonar, cardíaca o hepática, síndrome de Down, diabetes mellitus, fístula del espacio subaracnoideo o portador de implante coclear) que hayan recibido previamente la VNP23, reciban una dosis de VNC13 separada, al menos por 8 semanas de la VNP23 recibida [14]. La eficacia de estas vacunas viene determinada por los serotipos más prevalentes de *S. pneumoniae* responsables de enfermedad invasiva en cada población. Aunque las vacunas suelen ser eficaces en las poblaciones de EE.UU y Europa, lo son menos en países en vías de desarrollo, dado que los serotipos más prevalentes en estos países no están representados en las vacunas. Además, aunque la VNP23 es inmunogénica en adultos normales y la inmunidad persiste toda la vida, es probable que esta vacuna sea menos eficaz en algunos pacientes con alto riesgo de enfermedad neumocócica, entre otros: 1) pacientes con asplenia, anemia drepanocítica, neoplasias hematológicas e infección por VIH; 2) pacientes sometidos a trasplante renal, y 3) ancianos [7].

En la actualidad, existe en España una sola vacuna de polisacáridos puros, la mencionada VNP23 y dos vacunas conjugadas: la decavalente (VNC10) y la tridecavalente (VNC13) (ver tabla 3). La VNC7 (Prevenar 7®), comercializada en España desde principios del año 2001, no se emplea actualmente en nuestro país [9].

**1.VNP23 (Pneumo 23®):** Esta vacuna está recomendada por la OMS para mayores de 2 años de edad con alto riesgo de enfermedad neumocócica y mayores de 65 años sanos, especialmente los que viven en instituciones, pacientes con enfermedades crónicas como diabetes, síndrome nefrótico y ciertas inmunodeficiencias, sobre todo aquellos con asplenia anatómica o funcional [9].

**2.VNC10V (Synflorix®).** La EMA (Agencia Europea del Medicamento) la autorizó en 2009. Está indicada en la inmunización activa frente a ENI y otitis media en niños de edades comprendidas entre las 6 semanas y los 2 años [9].

**3.VNC13 (Prevenar 13®).** Autorizada por la EMA en 2010. Está indicada en la inmunización activa frente a ENI y neumonía causada por *S. pneumoniae* en niños a partir de las 6 semanas y hasta los 5 años de edad. En 2011 se aprobó su autorización para  $\geq 50$  años. En 2013 se autoriza su empleo entre los 6 y 17 años [9].

Tabla 3. Vacunas antineumocócicas disponibles en España [14]

Vacuna	Composición antigénica
<p><b>Polisacárida de 23 serotipos:</b></p> <p>Pneumo 23® Pneumovax 23® (Sanofi Pasteur MSD)</p>	<p>Polisacáridos capsulares simples:</p> <p>1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F</p>
<p><b>Conjugada de 10 serotipos:</b></p> <p>Synflorix® (GSK)</p>	<p>Polisacáridos capsulares conjugados a proteínas transportadoras:</p> <p>1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F, 4, 18C y 19F.</p> <p>Todos los serotipos, excepto los serotipos 18C y el 19F, están conjugados con la proteína D recombinante de <i>H. influenzae</i> no tipable.</p> <p>El serotipo 18C está combinado con toxoide tetánico y el 19F con el toxoide diftérico.</p>
<p><b>Conjugada de 13 serotipos:</b></p> <p>Prevenar 13® (Pfizer)</p>	<p>Polisacáridos capsulares conjugados con la proteína CRM197 (mutante atóxico de toxina diftérica)</p> <p>1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23 F, 6B.</p>

Como se ha comentado anteriormente, a raíz de la comercialización de la VNC7 en nuestro país, la desaparición de los serotipos contenidos en la misma fue paralela a la aparición de otros serotipos emergentes o serotipos no vacunales (SNV). No obstante, la implementación de las nuevas vacunas antineumocócicas (VNC10 y VNC13) en determinadas comunidades, como la

Comunidad de Madrid, ya se está acompañando de cambios sustanciales en la epidemiología de la enfermedad, con una disminución de la incidencia de la misma [18].

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) aplaudió las decisiones tomadas el 14 de enero de 2015 en el Consejo Interterritorial de incorporar la vacuna frente al neumococo en los calendarios de vacunaciones infantiles. Así, insta a todas las comunidades autónomas a priorizar en sus presupuestos sanitarios la incorporación de la vacuna frente al neumococo para que esté disponible lo antes posible y de manera simultánea en todas las regiones, de forma que se eviten desigualdades. La vacunación universal frente al neumococo es la estrategia más efectiva para reducir los casos de ENI, de hecho, los datos demuestran que en los países donde la vacuna se ha introducido de forma sistemática, la incidencia ha disminuido un 80-90% en menores de 5 años [19].

Como hemos visto, las vacunas antineumocócicas conjugadas están disponibles en nuestro país desde hace más de una década, aunque su implantación es irregular tanto geográfica como temporalmente. En España, la carga de enfermedad ha disminuido en zonas donde se ha implantado la vacunación sistemática (Madrid 2006-2012; en la actualidad sólo en Galicia), debido a la producción de inmunidad de grupo, como confirman algunos estudios, si bien son necesarias unas coberturas vacunales de al menos un 65% para lograr este efecto. Por lo tanto, en las circunstancias actuales, la enfermedad neumocócica sigue siendo una amenaza, sobre todo en sus formas graves [20].

#### Tratamiento:

Históricamente, la penicilina ha sido el tratamiento de elección para la enfermedad neumocócica; sin embargo, la incidencia de neumococos resistentes a antibióticos ha ido incrementándose desde 1990, lo cual se ha convertido en un problema en todo el mundo [21,22]. En España la resistencia a penicilina de *S. pneumoniae* es de un 29,7% en el año 2013, siendo uno de los países europeos con mayor porcentaje [23,7] En relación al tratamiento con macrólidos, estudios sugieren que es posible su administración en pacientes con resistencia intermedia a penicilina, sin embargo, se debe valorar detenidamente su utilización debido al incremento de resistencias en este grupo [24]. Dicha resistencia a macrólidos también ha podido observarse en otros estudios [21] siendo en España en el año 2013 de un 25,4% [23].

Debido al riesgo de resistencia a  $\beta$ -lactámicos, la limitada respuesta inmune local y las graves complicaciones de un inadecuado tratamiento administrado en las primeras fases de la enfermedad, es recomendable administrar vancomicina asociada a ceftriaxona o cefotaxima como terapia empírica inicial, a la espera de los resultados de sensibilidad antibiótica del microorganismo [1]. El retraso en la administración de tratamiento antibiótico se correlaciona con el desarrollo de resultados adversos, y el riesgo de dichos resultados se incrementa un 30% por cada hora de retraso [25]. El meropenem es una alternativa a los  $\beta$ -lactámicos, no estando recomendado el uso de imipenem por el riesgo incrementado de convulsiones. Algunos autores consideran la asociación de rifampicina junto a un antibiótico  $\beta$ -lactámico y /o vancomicina en el tratamiento de la meningitis neumocócica [1]. En niños se utilizan  $\beta$ -lactámicos (penicilina o mejor, ceftriaxona o cefotaxima) asociados o no a vancomicina. En alérgicos a  $\beta$ -lactámicos, se emplea vancomicina asociada a rifampicina; también se han usado meropenem y cloranfenicol [26].

Un estudio europeo bien realizado en adultos con meningitis neumocócica mostró que la adición de dexametasona en dosis de 10 mg, cuatro veces al día durante 4 días, disminuía la morbimortalidad. Sin embargo, los esteroides disminuyen la penetración de los antibióticos en el LCR, motivo por el cual los pacientes que reciben este tratamiento deben ser estrechamente observados. En el caso de emplearlos, los esteroides deben ser administrados antes o junto a la primera dosis de antibiótico y no deben usarse durante más de 4 días [1].

En cuanto a los serotipos con mayor resistencia a antibióticos, Xiang Ma et al observaron que los serotipos que más frecuentemente presentaron multiresistencia a antibióticos en su estudio fueron el 19F, 23F, 19A, 14 y 18C [21]. F. González Martínez et al, en un estudio realizado en el Hospital Infantil Gregorio Marañón de Madrid, observaron que, el 19A fue el serotipo emergente que más frecuentemente asoció resistencia a penicilina y cefalosporinas de tercera generación [27]. Xianding Deng et al, en una revisión reciente, destacan este mismo hecho, resaltando la multitud de antibióticos a los cuales presenta resistencia este serotipo tales como penicilinas, cefalosporinas, macrólidos y tetraciclinas [28].

Las cepas causantes de meningitis pueden ser resistentes a penicilina y algunas de ellas pueden tener resistencia intermedia a cefotaxima. Sin embargo, la resistencia de alto nivel a cefotaxima es rara si se utiliza la vacunación universal con la VNC13 [14]. Según un estudio realizado en niños en Murcia, fueron factores favorecedores de resistencia a antibióticos ser portador de serotipos vacunales, tanto para la penicilina como para la cefotaxima, haber tomado antibióticos el mes anterior y la asistencia a guardería [29]. Un estudio realizado en Brasil mostró peores resultados en aquellos pacientes afectados de meningitis cuyo tratamiento empírico con penicilina fue cambiado por otro diferente al inicialmente pautado tras obtener los resultados del antibiograma. Esta estrategia ocasiona en la práctica un retraso en la administración del tratamiento apropiado con la consecuente demora en la esterilización del LCR [30].

En cuanto a la mortalidad, aumenta sustancialmente con la edad y es de dos a cinco veces mayor en adultos con enfermedades subyacentes (enfermedad pulmonar, cardíaca, renal y hepática, diabetes, asplenia, neoplasias sólidas y hematológicas e inmunosupresión) que en adultos sanos [1]. Un estudio en el cual fueron analizados datos de supervivencia en ENI en Europa (año 2010), puso de manifiesto una asociación significativa entre la mortalidad y tener una edad avanzada, estar infectado por serotipos contenidos en la VNC7, padecer meningitis, y la presencia de neumococos resistentes a penicilina [31]. Asimismo, en otro estudio se observó un aumento de la mortalidad en pacientes infectados por cepas causantes de meningitis resistentes a penicilina tratados con este antibiótico [30].

## Objetivos

- Objetivo principal: Conocer la sensibilidad antibiótica y tipo serológico de *S. pneumoniae* productor de meningitis.
- Objetivos secundarios:
  - Analizar en qué proporción los serotipos hallados se encuentran o no incluidos en las vacunas antineumocócicas actualmente empleadas en España o, si por el contrario, comienza a observarse la emergencia de nuevos serotipos.
  - Establecer la importancia de determinados factores de riesgo en el desarrollo de la enfermedad.
  - Analizar las resistencias de acuerdo con el serotipo, en aquellos más frecuentemente aislados.
  - Determinar cuáles son los serotipos con mayor mortalidad o bacteriemia.
  - Comparar los resultados obtenidos en la historia en papel y la digital.

## Material y métodos

Estudio retrospectivo en el cual se incluyeron 56 pacientes con cuadro clínico compatible con meningitis e identificación de *S. pneumoniae* en LCR. Dichos pacientes fueron pertenecientes a todos los grupos de edad e ingresados en el HUMS de Zaragoza durante el periodo comprendido entre 1999 y 2014. El año 2003 se excluyó del estudio ya que en dicho año no se serotiparon las muestras de neumococo recibidas desconociéndose el motivo. Como fuente de información se emplearon las historias clínicas en papel y electrónicas de los pacientes facilitadas por el hospital. Todos los aislados fueron serotipados en el Centro Nacional de Microbiología (Majadahonda). Los datos de sensibilidad y tipado se obtuvieron del sistema informático del laboratorio de microbiología del HUMS.

Variables de medición: se analizaron los serotipos de *S. pneumoniae* implicados en los casos de meningitis estudiados y su distribución por sexo, edad, patologías de base al ingreso (diabetes, enfermedad cardíaca crónica, hipertensión arterial (HTA), enfermedad pulmonar crónica, alcoholismo, cáncer de órgano sólido, cáncer hematológico y VIH), presencia de factores predisponentes específicos de meningitis (otitis, TCE y fístula de LCR), secuelas neurológicas ocasionadas, producción de bacteriemia y letalidad.

Se pudieron consultar las historias clínicas de todos los pacientes disponibles en la intranet del HUMS, sin embargo, no se dispuso de las historias clínicas en papel de todos ellos, obteniéndose, del total de 56 pacientes, la historia en papel de 21. En cuanto a los 35 pacientes restantes, se emplearon únicamente los datos contenidos en su historia electrónica.

La presencia de patologías de base al ingreso, factores predisponentes específicos de meningitis y secuelas neurológicas ocasionadas tras la meningitis son variables que se investigaron únicamente en aquellos pacientes cuya historia en papel se pudo obtener.



Los antecedentes patológicos que pudieron consultarse en la historia electrónica fueron aquellos contenidos en el informe de alta del paciente así como informes anteriores sin relación con la patología actual.

Se analizaron los patrones de sensibilidad y resistencia a los siguientes antibióticos estudiados: penicilina, cefotaxima, eritromicina, levofloxacino y vancomicina. Para dicho análisis, se tomaron como referencia los puntos de corte de CMI (concentración mínima inhibitoria) establecidos por el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) [32]. Se debe mencionar la imposibilidad de comparar los datos del presente estudio con datos de la literatura referidos exclusivamente a meningitis, empleándose también para la comparación, artículos en los cuales no se analizaba la meningitis por separado sino incluyéndola dentro de la ENI, definida como el aislamiento por cultivo de *S. pneumoniae* en sangre, LCR o cualquier otro fluido estéril (neumonía bacteriémica, septicemia y meningitis).

La presencia de antígeno de neumococo en orina se consultó en el sistema informático del laboratorio de microbiología del HUMS.

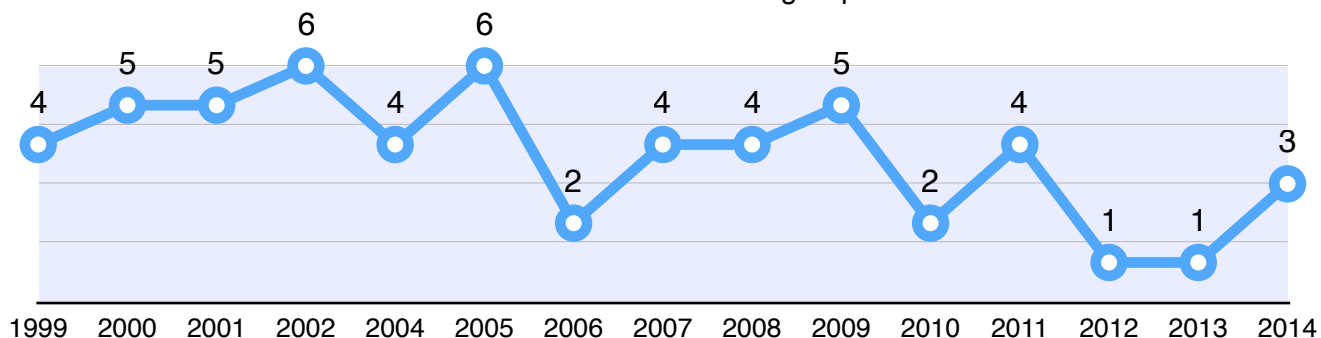
Para la realización del análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS.

## Resultados

### 1. Casos de meningitis. Periodos de estudio. Serotipos aislados. Distribución por sexo

En el periodo estudiado (1999-2014, excluyendo el año 2003) fueron ingresados con diagnóstico de meningitis neumocócica 56 pacientes (ver gráfico 1).

Gráfico 1. Evolución de los casos de meningitis por año en el HUMS

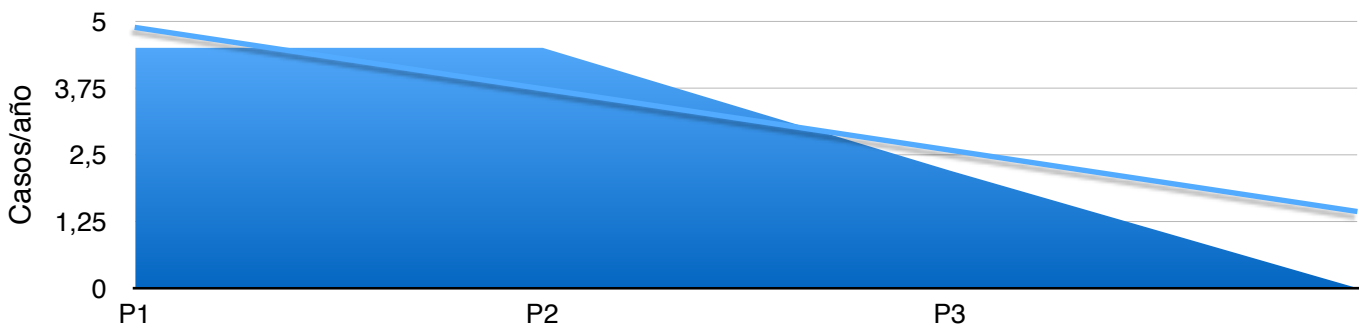


Con el fin de analizar el impacto de la vacunación antineumocócica tanto en la incidencia de meningitis como en los serotipos circulantes causantes de la misma, se subdividió el periodo de estudio (1999-2014) en tres subperiodos definidos según la aparición de las vacunas conjugadas en España. Así, el primer periodo comprende los años estudiados previos a la distribución de la VNC7 (P1: 1999-2000), el segundo periodo comienza a partir del año en el que se comienza a emplear la VNC7 (P2: 2001-2009) y el último periodo se inicia a partir del año en el que se empezó a distribuir la VNC13 (P3: 2010-2014). Se prescindió de realizar un subperiodo adicional cuyo inicio fuese el comienzo de la distribución de la VNC10 (año 2009) debido a su proximidad con la fecha de lanzamiento de la VNC13 (año 2010) (ver tabla 4).

Tabla 4. Casos de meningitis por periodo	
Periodo	Total
P1: 1999- 2000	9
P2: 2001- 2009 (excluído 2003) (VNC7)	36
P3: 2010- 2014 (VNC13)	11
<b>Total</b>	<b>56</b>

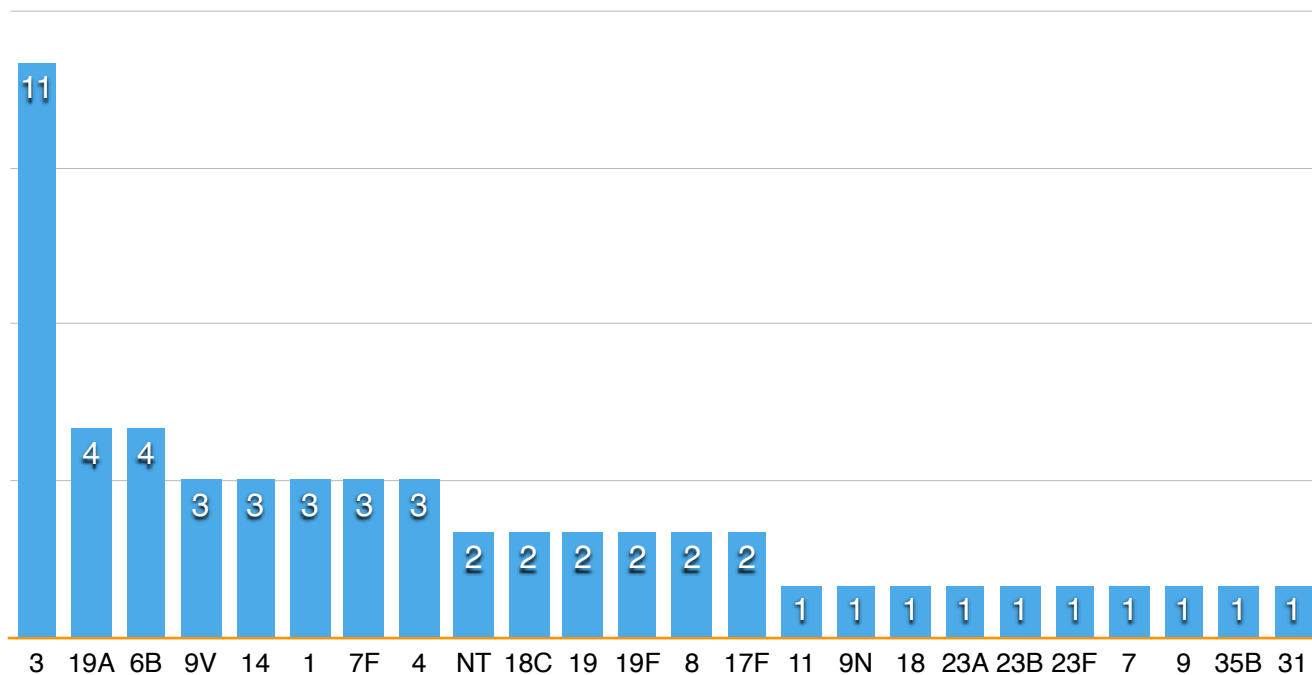
En P1, hubo 4,5 casos por año, en P2, hubo 4,5 casos por año y en P3 hubo 2,2 casos por año (ver gráfico 2).

Gráfico 2. Evolución de los casos de meningitis por periodo de estudio



Se analizaron 56 muestras de LCR, de las cuales 2 fueron no tipables. De los 54 aislados tipados, los serotipos 3 (n= 11; 20,3%), 19A (n=4; 7,4%) y 6B (n=4; 7,4%) fueron los más frecuentes. En el gráfico 3 se pueden observar todos los serotipos hallados por orden de frecuencia, incluyéndose las tres muestras que no pudieron ser tipadas (NT).

Gráfico 3. Serotipos aislados por orden de frecuencia (n=56)



El número de aislados por grupos de edad fue: 10 en < 2 años, 31 en pacientes de 2-65 años y 15 en > 65. El número de aislados por sexo fue: 33 hombres y 23 mujeres, con una razón hombre-mujer de 1,4. Los valores porcentuales se muestran en los gráficos 4 y 5. La edad media de los casos fue 41,25 años con un rango entre 0 y 97 años

Gráfico 4. Aislados por grupo de edad

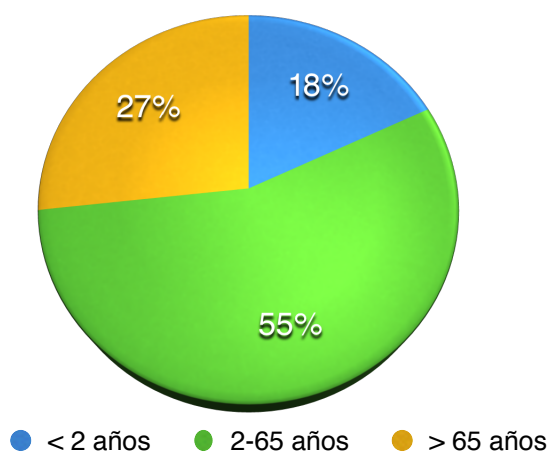
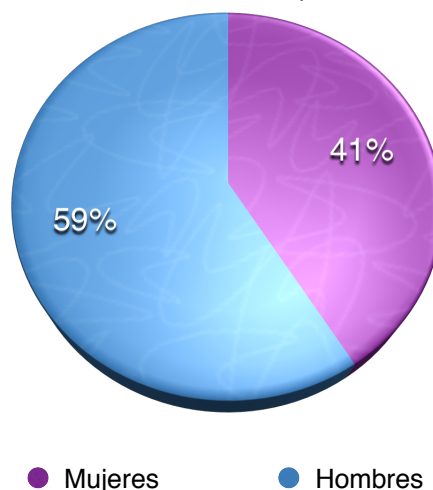


Gráfico 5. Aislados por sexo



## 2. Serotipos y grupos de edad

El principal serotipo causante de meningitis en < 2 años fue el 4, responsable de 2 casos (20%), seguido de los serotipos 6B, 14, 18C, 3, 19A, 9N y 9, causantes de un caso de meningitis cada uno. El más frecuentemente aislado en el grupo de 2-65 años fue el 3, responsable de 4 casos (12,9%), seguido del 6B, 9V y 1, causantes de 3 casos cada uno. Por último el serotipo más frecuentemente hallado en > 65 años también fue el 3, responsable de 6 casos de meningitis (37,5%), seguido del 7F, responsable de 2 casos (ver tabla 5).

Tabla 5. Serotipos de neumococo por grupos de edad. Años 1999-2014. HUMS							
Serotipo	< 2 años	%	2-65 años	%	> 65 años	%	Total
6B	1	10%	3	9,7%	0	0%	4
9V	0	0%	3	9,7%	0	0%	3
4	2	20%	1	3,2%	0	0%	3
14	1	10%	2	6,5%	0	0%	3
18C	1	10%	1	3,2%	0	0%	2
19F	0	0%	1	3,2%	1	6,25%	2
23F	0	0%	1	3,2%	0	0%	1
1	0	0%	3	9,7%	0	0%	3
7F	0	0%	1	3,2%	2	12,5%	3
3	1	10%	4	12,9%	6	37,5%	11
19A	1	10%	2	6,5%	1	6,25%	4
19	0	0%	1	3,2%	1	6,25%	2
8	0	0%	2	6,5%	0	0%	2
17F	0	0%	1	3,2%	1	6,25%	2
9N	1	10%	0	0%	0	0%	1
18	0	0%	1	3,2%	0	0%	1
23A	0	0%	1	3,2%	0	0%	1
23B	0	0%	0	0%	1	6,25%	1
7	0	0%	1	3,2%	0	0%	1
9	1	10%	0	0%	0	0%	1
35B	0	0%	0	0%	1	6,25%	1
31	0	0%	0	0%	1	6,25%	1
11	0	0%	1	3,2%	0	0%	1
NT	1	10%	1	3,2%	0	0%	2
<b>Total</b>	10	100%	31	100%	16	100%	56
<b>%</b>	17,5%		54,4%		28,1%		100%

### 3. Patología de base al ingreso

Los factores predisponentes se analizaron de la siguiente forma: por un lado, patologías de base que favorecen la aparición de ENI: diabetes mellitus, cardiopatía crónica, HTA y enfermedad pulmonar crónica y por otro, factores predisponentes relacionados con el desarrollo de meningitis neumocócica: otitis, TCE y presencia de una fístula de LCR. Se decidió analizar dichos factores exclusivamente en aquellos pacientes de los cuales se dispuso de su historia clínica en papel (n=21) (ver tablas 6 y 7).

Tabla 6. Patologías de base al ingreso predisponentes de ENI (n=21)		
Patología	Número	% (n=21)
HTA	7	33,33%
Diabetes mellitus	5	23,8%
Enfermedad cardíaca crónica	4	19,04%
Enfermedad pulmonar crónica	4	19,04%
Alcoholismo	3	14,28%
Cáncer órgano sólido	1	4,76%
Cáncer hematológico	0	0%
VIH	0	0%

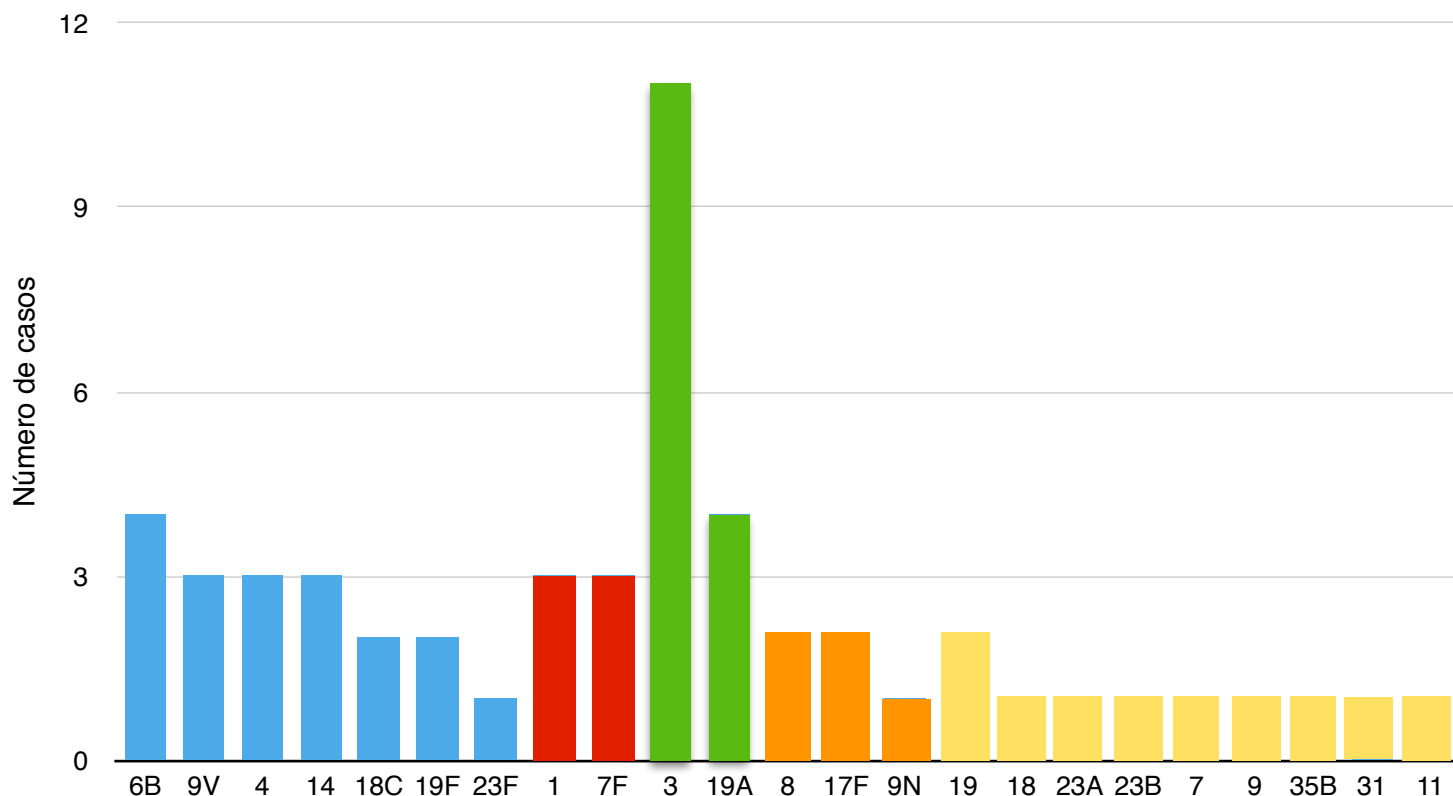
Tabla 7. Factores predisponentes específicos de meningitis neumocócica (n=21)		
Factor	Número	% (n=21)
Otitis	7	33,33%
TCE	1	4,76%
Fístula LCR	0	0%

**HTA:** hipertensión arterial; **TCE:** traumatismo craneoencefálico; **LCR:** líquido cefalorraquídeo

### 4. Reflejo de la vacunación sobre los serotipos causantes de meningitis en nuestra muestra

De los 54 serotipos aislados, el 81,5% (n=44) estaban incluidos en las vacunas actualmente comercializadas en España, siendo los siguientes: 6B, 9V, 4, 14, 18C, 19F y 23F incluidos en la VNC7, serotipos 1 y 7F añadidos en la VNC10 (VNC7+3), serotipos 3 y 19A añadidos en la VNC13 (VNC10+3) y por último, serotipos 8, 17F y 9N, incluidos exclusivamente en la VNP23. El 18,5% restante (n=10), correspondió a SNV: 7, 9, 11, 18, 19, 23A, 23B, 31 y 35B (ver gráfico 6 y tabla 8). No se identificó ningún caso por serotipo 5 (añadido en la VNC10) ni 6A (añadido en la VNC13)

Gráfico 6. Serotipos aislados en nuestra muestra y su representación en las vacunas conjugadas y polisacárida (n=54)



**Azul:** Serotipos aislados incluidos en la VNC7. **Rojo:** Serotipos aislados incluidos en la VNC10 (serotipos VNC7+3). **Verde:** serotipos aislados incluidos en la VNC13 (serotipos VNC10+3). **Naranja:** serotipos aislados incluidos en la VNP23. **Amarillo:** SNV aislados.

Serotipos incluidos en las vacunas conjugadas (Recordatorio)

<b>VNC7</b>	4	6B	9V	14	18C	19F	23F							
<b>VNC10</b>	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F				
<b>VNC13</b>	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	

Tabla 8. SV y SNV aislados en nuestra muestra

Serotipos aislados (n=54)	Número	Porcentaje		
Incluidos en las vacunas conjugadas	39	Total SV: 44	72,2%	Total SV (%) 81,4%
Incluidos en la VNP23	5		9,25%	
Serotipos no incluidos en ninguna vacuna		Total SNV 10		Total SNV (%) 18,5%

## 5. Variaciones en la incidencia de serotipos por periodo de estudio

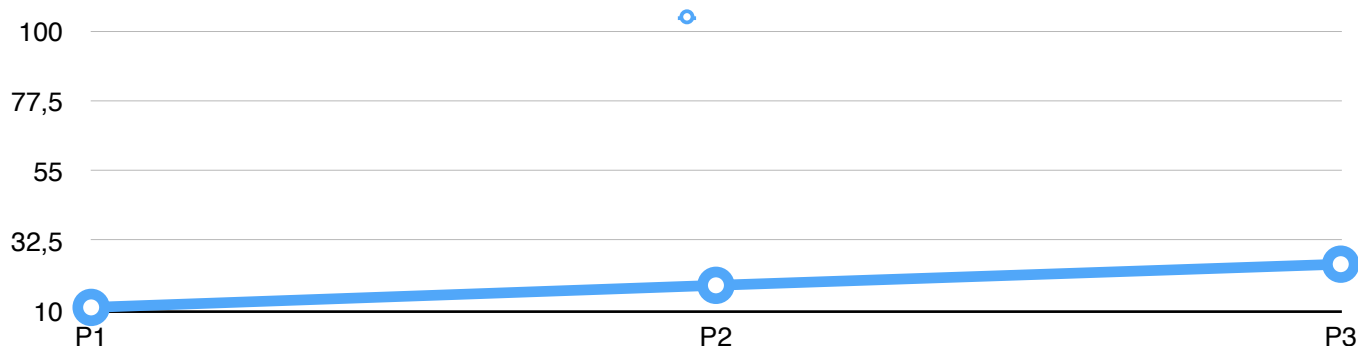
El número de casos producidos por aislados serotipados por periodo fue: 9 en P1 (16,7%), 33 en P2 (61,1%) y 12 en P3 (22,2%). En P1, hubo un 88,9% de SV (n=8), en P2, un 81,8% (n=27) y en P3 un 75% (n=9) (Ver tabla 9). En cuanto a los SNV, en P1 hubo un 11,1% (n=1), en P2 un 18,2% (n=6) y en P3 un 25% (n=3) (ver gráfico 7).

Tabla 9. Distribución de serotipos por periodos.

	6B	9V	4	14	18C	19F	23F	1	7F	3	19A	8	17F	9N	19	18	23A	23B	7	9	35B	31	11	Total	
1999-2000 (P1)	2	1	1	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	9
2001-2009 (P2)	2	1	2	2	2	2	1	3	2	4	4	2	0	0	2	1	0	0	1	1	1	1	0	0	33
2010-2014 (P3)	0	1	0	0	0	0	0	0	1	5	0	0	2	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	12
Total	4	3	3	3	2	2	1	3	3	11	4	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	54

**Azul:** Serotipos aislados incluidos en la VNC7. **Rojo:** Serotipos aislados incluidos en la VNC10 (serotipos VNC7+3). **Verde:** serotipos aislados incluidos en la VNC13 (serotipos VNC10+3). **Naranja:** serotipos aislados incluidos en la VNP23. **Amarillo:** SNV

Gráfico 7. Evolución de los SNV en los tres periodos de estudio (%)



Como podemos ver en la tabla 9, los serotipos más frecuentemente hallados en el P1, fueron el 6B (n=2; 22,2%) y el 3 (n=2; 22,2%). En el P2, lo fueron el 19A (n=4; 12,1%), el 3 (n=4; 12,1%) y el 1 (n=3; 9,1%). Y por último, en el P3, los más frecuentes fueron el 3 (n=5; 41,7%) y el 17F (n=2; 16,7%).

Se analizaron las variaciones de incidencia de los serotipos principalmente implicados en la producción de meningitis en nuestra muestra para, de este modo, poder investigar si hubo reemplazo de serotipos a lo largo de los tres periodos de estudio y cuáles fueron los serotipos principalmente productores de enfermedad desde la aprobación de la VNC13, es decir, durante P3 (2010-2014). Debido a que los periodos de estudio analizados no contienen el mismo número de años existiendo una importante desigualdad entre ellos, se dividió el total de casos producidos por cada serotipo de interés entre el número de años de cada periodo, obteniéndose así el número de casos/año de cada serotipo en cada periodo y poder así analizar su incidencia (ver tabla 10).

**Tabla 10. Casos/año de los serotipos más frecuentemente causantes de meningitis en nuestra muestra por periodo de estudio**

		Casos/año				
		6B	3	19A	1	17F
P E R I O D O S	P1 (2 años)	2/2=1	2/2=1	0	0	0
	P2 (8 años)	2/8=0,25	4/8=0,5	4/8=0,5	3/8=0,38	0
	P3 (5 años)	0	5/5=1	0	0	2/5=0,40
Cociente: número de casos producidos/ número de años del periodo.						

Como se puede observar en la tabla 10, el serotipo 6B (incluido en la VNC7), experimentó un descenso progresivo de su incidencia iniciado en P2, no constando casos nuevos de meningitis por este serotipo en P3.

En cuanto al serotipo 19A (incluido en la VNC13), podemos observar un ligero aumento de su incidencia en P2 para posteriormente desaparecer en P3.

Podríamos describir una emergencia de los serotipos 1 y 19A (incluidos en la VNC10 y VNC13 respectivamente) en P2, para posteriormente desaparecer en P3.

El serotipo 3 (incluido en la VNC13) experimentó un leve descenso en P2 respecto a P1 para, posteriormente, mostrar en P3 la misma incidencia que en P1.

En cuanto al serotipo 17F (incluido en la VNP23), los únicos casos observados fueron producidos en P3.

## 6. Resistencia antibiótica

Para definir la sensibilidad antibiótica de cada muestra se emplearon los puntos de corte definidos por el CLSI [32] (2014) (ver tabla 11). Se analizaron los patrones de sensibilidad y resistencia de cada serotipo a los siguientes antibióticos: penicilina, cefotaxima, eritromicina, levofloxacino y vancomicina (ver tablas 12, 13, 14, 15).



Tabla 11. CLSI. Puntos de corte 2014 [32]

	MIC interpretive criteria ( $\mu\text{g/mL}$ )		
	<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>
<b>Penicilina</b>	$\leq 0,06$	-	$\geq 0,12$
<b>Cefotaxima</b>	$\leq 0,5$	1	$\geq 2$
<b>Eritromicina</b>	$\leq 0,25$	0,5	$\geq 1$
<b>Levofloxacino</b>	$\leq 2$	4	$\geq 8$
<b>Vancomicina</b>	$\leq 1$	-	-

Tabla 12. Aislados sensibles y resistentes a penicilina en nuestra muestra (N=56)

Puntos de corte de CMI establecidos por CLSI []									
Penicilina*	Sensible ( $\leq 0,06$ )			Resistente ( $\geq 0,12$ )					56
CMI	0,015	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	
N° aislados	29	3	3	2	4	4	5	6	
Total (N/%)	<b>35 (62,5%)</b>			<b>21 (37,5%)</b>					

Tabla 13. Aislados sensibles y resistentes a cefotaxima en nuestra muestra (N=56)

Puntos de corte de CMI establecidos por CLSI []									
Cefotaxima	Sensible ( $\leq 0,5$ )						Resistencia intermedia (1)	Resistente ( $\geq 2$ )	56
CMI	0,015	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	
N° aislados	24	7	5	4	3	6	4	3	
Total (N/%)	<b>49 (87,5%)</b>						<b>4 (7,1%)</b>	<b>3 (5,4%)</b>	

Tabla 14. Aislados sensibles y resistentes a eritromicina en nuestra muestra (N=56)

Puntos de corte de CMI establecidos por CLSI []									
Eritromicina	Sensible ( $\leq 0,25$ )			Intermedio (0,5)	Resistente ( $\geq 1$ )			56	
CMI	0,03	0,12	0,25	0,5	1	8	128		
N°	6	29	3	0	2	2	14		
Total (N/%)	<b>38 (67,9%)</b>			<b>0</b>	<b>18 (32,1%)</b>				

El 100% de las muestras analizadas fueron sensibles a levofloxacino y vancomicina.

Tabla 15. Serotipos y resistencia a antibióticos											
Serotipo	Resistente a penicilina		Resistente a cefotaxima		Resistente a eritromicina		Resistente a levofloxacino		Resistente a vancomicina		Total
	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	
6B	3	75%	1	25%	1	25%		0%		0%	4
9V		0%		0%		0%		0%		0%	3
4	1	33,3%		0%	2	66,6%		0%		0%	3
14	1	33,3%	1	33,3%		0%		0%		0%	3
18C	2	100%		0%	2	100%		0%		0%	2
19F	2	100%		50%		0%		0%		0%	2
23F		0%		0%	1	100%		0%		0%	1
1		0%		0%	1	33,3%		0%		0%	3
7F	2	66,6%		0%	1	33,3%		0%		0%	3
3	2	18,2%		0%	2	18,2%		0%		0%	11
19A	3	75%		0%	1	25%		0%		0%	4
8		0%		0%	1	50%		0%		0%	2
17F	1	50%		0%		0%		0%		0%	2
9N	1	100%	1	100%		0%		0%		0%	1
19		0%		0%	1	50%		0%		0%	2
18		0%		0%		0%		0%		0%	1
23A	1	100%		0%	1	100%		0%		0%	1
23B		0%		0%		0%		0%		0%	1
7		0%		0%	1	100%		0%		0%	1
9		0%		0%		0%		0%		0%	1
35B	1	100%		0%	1	100%		0%		0%	1
31		0%		0%		0%		0%		0%	1
11		0%		0%	1	100%		0%		0%	1
NT	1	50%		0%	1	50%		0%		0%	2
Total	21		3		18			0%		0%	56
%	<b>37,5%</b>		<b>5,4%</b>		<b>32,1%</b>			0%		0%	
Colores	Azul: Serotipos aislados incluidos en la VNC7. Rojo: Serotipos aislados incluidos en la VNC10 (serotipos VNC7+3). Verde: serotipos aislados incluidos en la VNC13 (serotipos VNC10+3). Naranja: serotipos aislados incluidos en la VNP23.										

Los serotipos en los cuales no se observó resistencia a ninguno de los antibióticos analizados fueron el 9V, 18, 23B, 9 y 31.

Doce aislados presentaron resistencia a más de un antibiótico (21,4%) y correspondieron a los siguientes serotipos: 18C, 6B, 4, 14, 19F, 7F, 19A, 9N, 23A, 35B y un serotipo no tipado. De todos ellos, solo uno (1,8%) presentó multirresistencia; el aislado correspondiente al serotipo 6B (ver tabla 16)

**Tabla 16. Serotipos con resistencia a más de un antibiótico**

Serotipo	Número	Antibióticos
6B	1	Penicilina, cefotaxima y eritromicina
4	1	Penicilina y eritromicina
14	1	Penicilina y cefotaxima
19F	1	Penicilina y cefotaxima
7F	1	Penicilina y eritromicina
18C	2	Penicilina y eritromicina
19A	1	Penicilina y eritromicina
9N	1	Penicilina y cefotaxima
23A	1	Penicilina y eritromicina
35B	1	Penicilina y eritromicina
NT	1	Penicilina y eritromicina.
Total	12	

**Aislados multirresistentes:** aquellos con resistencia a  $\geq 3$  antibióticos [33,34].

El porcentaje de resistencia a cada uno de los antibióticos analizados en serotipos vacunales (SV) (n=44) fue: 40,9% (n=18) resistentes a penicilina, 6,8% (n=3) resistentes a cefotaxima y 27,3% (n=12) resistentes a eritromicina. El porcentaje de resistencia en SNV y no tipados (N= 12) fue: 25% (n=3) resistentes a penicilina, 0% resistentes a cefotaxima, 50% (n=6) resistentes a eritromicina (ver tabla 17).

**Tabla 17. Resistencia a antibióticos en SV y SNV**

	Penicilina (n/%)	Cefotaxima (n/%)	Eritromicina (n/%)	Levofloxacino (n/%)	Vancomicina (n/%)
SV (n=44)	18/40,9%	3/6,8%	12/27,3%	0/0%	0/0%
SNV y NT (n=12)	3/25%	0/0%	6/50%	0/0%	0/0

## 7. Serotipos y su relación con letalidad y bacteriemia

En cuanto a la letalidad, en el periodo 1999-2014 de los 56 casos estudiados, se produjeron 7 fallecimientos (12,5%), todos en edades comprendidas entre 50 y 97 años. Los serotipos causantes de dicha letalidad y las edades de los pacientes fallecidos fueron: 7F (dos fallecimientos: 72 y 97 años), 4 (un fallecimiento: 64 años), el 3 (un fallecimiento: 82 años), el 14 (un fallecimiento: 50 años), el 31 (un fallecimiento: 76 años) y 17F (un fallecimiento: 75 años). (Tabla 7). La edad media de los pacientes fallecidos fue 73,7 años. La mortalidad se distribuyó de la siguiente manera: 0% en < 2 años, 25% en el grupo de 2-65 años y 75% en > 65 años. La mortalidad fue superior en aquellos pacientes de mayor edad siendo esta asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ )

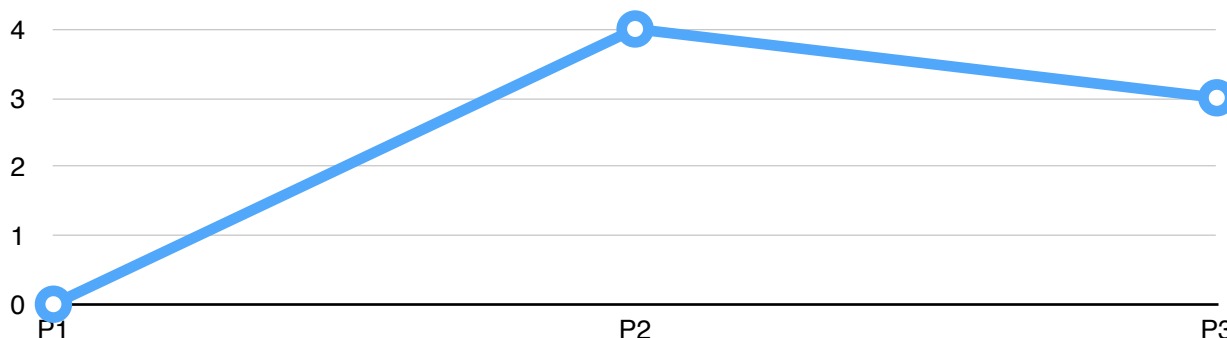
Tabla 18. Serotipos causantes de letalidad por grupos de edad (n=7) y su distribución por periodo.

Serotipos	< 2 años	2-65 años	> 65 años	Total	Porcentaje	Periodo
4	0	1	0	1	14,3%	P2
14	0	1	0	1	14,3%	P2
7F	0	0	2	2	28,6%	P2 y P3
3	0	0	1	1	14,3%	P2
17F	0	0	1	1	14,3%	P3
31	0	0	1	1	14,3%	P3
<b>Total</b>	0	2	5	7	100%	
<b>Porcentaje</b>	0%	28,6%	71,4%			

**Azul:** Serotipos aislados incluidos en la VNC7. **Rojo:** Serotipos aislados incluidos en la VNC10 (serotipos VNC7+3). **Verde:** serotipos aislados incluidos en la VNC13 (serotipos VNC10+3). **Naranja:** serotipos aislados incluidos en la VNP23. **Amarillo:** SNV

De las 7 muertes registradas, 0 ocurrieron en P1, 4 en P2 y 3 en P3 (ver gráfico 8).

Gráfico 8. Mortalidad por periodos (n=7)



Se investigó la existencia de bacteriemia durante su estancia en el hospital en todos los pacientes, verificada por la presencia de hemocultivos positivos. De los 56 pacientes, 19 presentaron hemocultivo positivo, 14 fueron negativos y a 23 no se les realizó hemocultivo (ver tabla 19).

<b>Tabla 19. Presencia de bacteriemia.</b>	
<b>Hemocultivo</b>	<b>N/% (n=56)</b>
Hemocultivo +	19/33,9%
Hemocultivo -	14/25%
No realizado	23/41%

De los 19 hemocultivos positivos que se obtuvieron, los principales serotipos productores de bacteriemia fueron el 7F (3 casos/ 15,8%), el 19A (2 casos/10,5%), el 6B (2 casos/10,5%) y el 4 (2 casos/10,5%).

La mortalidad producida por serotipos bacteriémicos en nuestra muestra se refleja en la tabla 20.

<b>Tabla 20. Mortalidad producida por serotipos bacteriémicos en nuestra muestra.</b>	
<b>Serotipo</b>	<b>Mortalidad (n° casos)</b>
7F	2
4	1
17F	1
<b>Total</b>	<b>4</b>

De los 7 fallecimientos registrados en nuestro estudio, 4 (57,1%) de ellos se produjeron en pacientes con hemocultivo positivo. Cabe destacar el comportamiento del serotipo 7F en el presente trabajo, ya que de los 3 aislados, el 100% fueron productores de bacteriemia, causando dos de ellos mortalidad.

Al exponer estos datos se tiene en cuenta el alto porcentaje de hemocultivos no realizados (41%) (tabla 19), y que de disponerse, probablemente alterarían los resultados del estudio.

## **8. Secuelas**

El número de pacientes de los cuales se pudo investigar la existencia de secuelas tras la meningitis fue 21. De estos, 4 (19%) presentaron secuelas tras la enfermedad que fueron: en un paciente, deterioro cognitivo, en otro, encefalopatía, en otro, leve paresia de extremidad superior izquierda y por último, se observó un paciente con varias secuelas: retraso psicomotor, epilepsia y encefalopatía (ver tabla 21).

Tabla 21. Presencia de secuelas.	
Secuela	Número/% (n=21)
Deterioro cognitivo	1/4,7%
Encefalopatía	2/9,5%
Paresia de ESI	1/4,7%
Epilepsia	1/4,7%
Retraso psicomotor	1/4,7%

## 9. Comparación de los datos obtenidos en la historia clínica electrónica y en papel

Para evaluar la existencia de diferencias entre la historia clínica electrónica y en papel, se compararon las historias en papel conseguidas (21) con las historias electrónicas de esos mismos pacientes. Para ello, se analizó la coincidencia o no de los datos hallados en las mismas. Los datos empleados como comparación fueron las patologías de base al ingreso predisponentes de ENI (diabetes mellitus, enfermedad cardíaca crónica, HTA, enfermedad pulmonar crónica, alcoholismo, cáncer de órgano sólido, cáncer hematológico y VIH) y los factores de riesgo específicos de meningitis por neumococo (otitis, TCE y fístula de LCR) (ver tabla 22).

Tabla 22. Diferencias entre la Hª clínica en papel y la Hª clínica electrónica		
Paciente	Hª clínica en papel	Hª clínica electrónica
1	TCE	
2	DM, otitis	DM, otitis
3	ECC, otitis	ECC
4	DM, HTA, cardiopatía, EPC	DM
5	HTA, otitis	HTA
6	DM, HTA, COS, otitis	DM, COS
7	ECC, HTA, EPC	ECC, EPC
8	DM, HTA, EPC, alcoholismo	
9	Otitis	
10	DM, ECC, HTA, alcoholismo	
11	EPC, otitis, alcoholismo	
12	HTA, otitis	Otitis

**DM:** diabetes mellitus, **ECC:** enfermedad cardíaca crónica, **EPC:** enfermedad pulmonar crónica, **HTA:** hipertensión arterial, **COS:** cáncer de órgano sólido, **TCE:** traumatismo craneoencefálico.

**Naranja:** Aquellos datos que, al comparar, no figuran en la Hª digital. **Casillas en blanco:** no se encuentran datos de las variables estudiadas.

Podemos observar que, en el Hospital Miguel Servet, en lo que a los datos consultados se refiere, la información que pudo obtenerse consultando la historia clínica en papel fue más completa que la información de la historia clínica digital.

## 10. Realización de la prueba de detección de antígeno de neumococo en orina

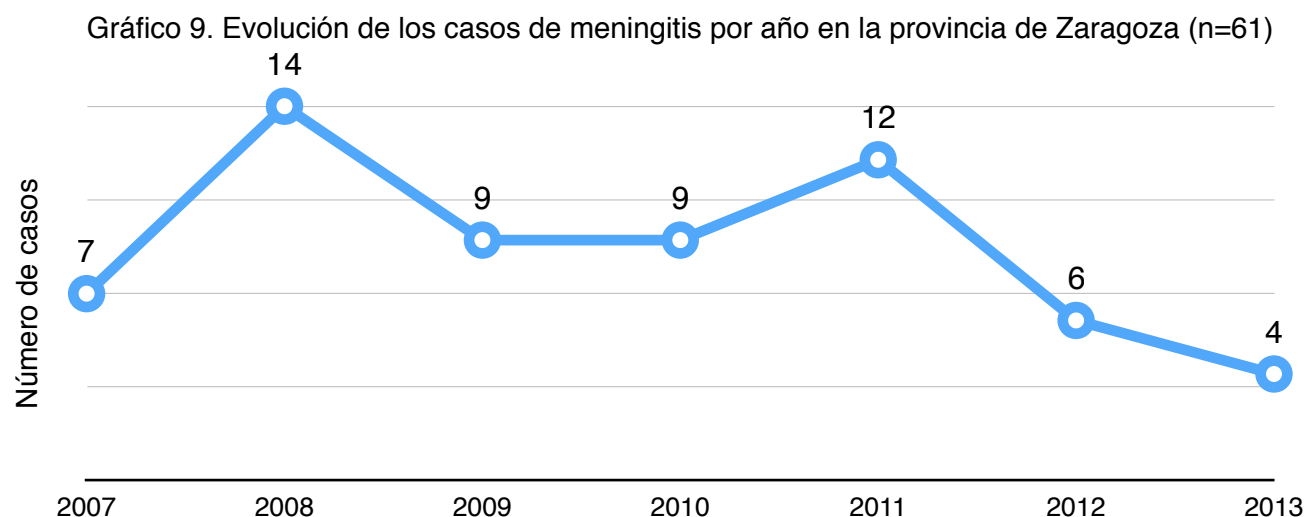
La prueba de detección de antígeno de neumococo en orina se le realizó a 8 pacientes (1,42%)

## Discusión

### 1. Incidencia de meningitis

Se evaluaron 56 casos de meningitis neumocócica de todas las edades ingresados en el HUMS de Zaragoza durante los años 1999-2014. Según datos referentes a Aragón de los años 2007-2013 obtenidos del registro de enfermedades de declaración obligatoria (EDO), se notificaron en Aragón 94 casos de meningitis por *S. pneumoniae*. La edad media de dichos casos fue 53,2 años con una razón hombre-mujer: 1,1 [9]. En nuestra muestra la edad media de los casos fue 42,3 años, algo inferior a la anteriormente mencionada referida a la Comunidad de Aragón. También se observó predominancia del sexo masculino con una razón hombre-mujer: 1,4 [9]. Otros autores también describen una mayor predominancia masculina [4, 35].

Si nos centramos en la provincia de Zaragoza, en el periodo 2007-2013 se notificaron 61 casos de meningitis, distribuidos por año como se muestra en el gráfico 9 [9]:



Si comparamos estos datos con los obtenidos en nuestro estudio (gráfico 2) podemos observar como en los años 2011 y 2012 también se registró un descenso de los casos de meningitis (1 caso por año respectivamente). Para confirmar si realmente está comenzado a producirse un descenso de los casos de meningitis por neumococo en Zaragoza a partir del año 2012, debería seguir analizándose la incidencia de esta enfermedad en los próximos años.

En cuanto al hallazgo de serotipos, en Aragón, según datos del CNM en los últimos años, los principales serotipos causantes de meningitis fueron el 3 y el 19A, no hallándose ningún caso por 6B [9]. Dichos datos coinciden con lo observado en nuestro estudio, con la diferencia de que en nuestra muestra uno de los tres serotipos más frecuentes fue el 6B. Por otro lado y coincidiendo también con lo observado en nuestro trabajo, datos del ecdc (European Centre for Disease Prevention and Control) referidos al año 2013 mostraron una mayor prevalencia de los serogrupos 19 y 3 en Europa [36].

En la mayor parte del mundo, así como en España, el incremento de serotipos emergentes productores de ENI desde la implementación de la VNC7 ha sido significativo. Así, en varias regiones de España se ha observado un aumento de varios serotipos emergentes con especial incremento del 19A [18, 37, 33, 38, 39]. Observamos el mismo fenómeno en otros países europeos en los cuales también hubo un aumento en la incidencia de ENI provocada por serotipos no incluidos en la VNC7. Así, en Bélgica, Francia, Alemania, Grecia, Noruega, Portugal, Reino Unido y España, los serotipos más frecuentemente aislados en ENI en el periodo post-vacunal (post-VNC7) han sido el 1, 19A, 3, 6A y 7F [40]. Como podemos observar, muchos trabajos realizados en la última década demuestran un incremento progresivo del serotipo 19A, lo cual lo convierte en un verdadero problema de salud.

## **2. Serotipos responsables de enfermedad neumocócica invasiva y sus oscilaciones de incidencia en relación con las vacunas**

Como ya se ha mencionado, tras la introducción de la VNC7, la prevalencia de los serotipos contenidos en la misma se redujo siendo reemplazados por otros serotipos no contenidos en dicha vacuna [34]. En nuestro estudio, en relación a los serotipos aislados contenidos en la VNC7, pudo observarse un descenso de su incidencia hasta su casi completa desaparición en el último periodo de estudio (P3: 2010-2014) en el cual solo se halló un caso de meningitis provocada por uno de estos serotipos, el 9V, pudiendo justificar este suceso como una demostración de la eficacia de dicha vacuna en la provincia de Zaragoza. En cuanto a los serotipos 19A y 1, podemos decir que su conducta a lo largo de los tres periodos de estudio fue similar, no registrándose casos de meningitis por estos serotipos en P1 (previo a la implantación de la VNC7), pasando a producir enfermedad en P2 para posteriormente desaparecer en P3. Este comportamiento, podría atribuirse a un fenómeno de reemplazo de serotipos coincidiendo con el descenso de casos producidos por serotipos incluidos en la VNC7, de tal manera que podríamos justificar su desaparición en P3 con la aparición y distribución de las vacunas VNC10 y VNC13, aún a pesar de ser vacunas que en ningún momento han sido financiadas en Aragón [41]. El principal serotipo causante de enfermedad en P3 fue el 3, seguido del 17F, el cual se incluye exclusivamente en la VPN23. Como hemos visto anteriormente, el serotipo 3, junto con el 19A, son los principales productores de meningitis en Aragón en la última década [9]. En nuestra muestra, aunque no se observan casos por 19A en los últimos años de estudio, sí se encuentran casos de meningitis por serotipo 3, lo cual lleva a pensar que Aragón se beneficiaría de la inclusión de la VNC13 en su calendario sistemático de vacunación.

En la comunidad de Madrid, la implementación de las nuevas vacunas antineumocócicas ampliadas VNC10 y VNC13 (hasta el año 2012, en el cual Prevenar 13® fue retirada de la financiación) comenzó a acompañarse de cambios sustanciales en la epidemiología de la



enfermedad, con una disminución de la incidencia de la misma [42]. Esto apoya los beneficios derivados de la incorporación de la vacuna de manera uniforme en el calendario vacunal de todas las comunidades autónomas. Recientemente, el Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, acordó incluir en el calendario de vacunación infantil la vacuna frente al neumococo con la pauta de administración a los 2, 4 y 12 meses de edad, dando un plazo a las Comunidades Autónomas para hacer efectiva su implantación hasta diciembre de 2016. El Departamento de Sanidad del Gobierno de Aragón favorecerá la disponibilidad de las dosis de la vacuna a partir del 1 de agosto de 2015 [43]. Hasta el momento, la vacuna antineumocócica no estaba incluida en el calendario vacunal pese a las reivindicaciones de los pediatras [41].

Como ya se ha señalado en otros estudios [18], se debe vigilar la aparición de nuevos serotipos, fundamentalmente en los últimos años, que podríamos denominar como los “nuevos serotipos emergentes”, ya que su incidencia está aumentando y no están incluidos en ninguna de las vacunas existentes. En nuestro estudio, 10 casos de meningitis fueron producidos por serotipos no incluidos en ninguna de las vacunas disponibles en España, siendo los más frecuentes en el último periodo de estudio el 23A, 23B y 31. Destacar el aumento progresivo de la proporción de SNV en nuestra muestra a lo largo de los 3 periodos de estudio llegando a alcanzar un 25% en P3 (ver gráfico 7). La vigilancia continuada de dichos serotipos es obligatoria con el fin de diseñar nuevas vacunas antineumocócicas.

### 3. Sensibilidad antibiótica

La sensibilidad antibiótica de *S. pneumoniae* muestra grandes variaciones entre los diferentes países europeos. Datos obtenidos del Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report, muestran una sensibilidad antibiótica de neumococo causante de ENI en el año 2013 del 95,3% a penicilina, del 97,4% a cefotaxima, del 71,5% a eritromicina, del 99,8% a levofloxacino y del 100% a vancomicina [44]. Según datos recogidos en el ECDC referidos al año 2013, los porcentajes de sensibilidad a penicilina en Europa oscilan entre un 98,9% (Holanda) y un 60% (Chipre). En cuanto a los macrólidos, los porcentajes de sensibilidad oscilan entre un 98,5% (Letonia) y un 61,9% (Rumanía). En España, el porcentaje de sensibilidad a penicilina registrado en el año 2013 fue de un 69,9% y el porcentaje de sensibilidad a macrólidos en el mismo año fue de un 74,3% [45]. En nuestro trabajo, los porcentajes obtenidos de sensibilidad a penicilina y a eritromicina fueron semejantes a los referidos a España consultados en el ECDC, con un 62,5% de sensibilidad a penicilina y un 67,9% de sensibilidad a eritromicina.

Diversos autores han analizado la sensibilidad antibiótica de neumococo productor de ENI. Así en un estudio realizado en Galicia, la sensibilidad global a antibióticos observada en neumococo causante de ENI fue del 82,56% a penicilina, 99,54% a cefotaxima, 75,68% a eritromicina, 99,08% a levofloxacino y 100% a vancomicina [46]. En otro trabajo realizado en Argentina en pacientes con meningitis neumocócica, de los aislados identificados, el 85% fueron sensibles a penicilina y el 95% fueron sensibles a cefalosporinas de tercera generación. Tampoco hubo identificación de *S. pneumoniae* resistentes a la vancomicina [47]. Si comparamos la sensibilidad antibiótica a cefotaxima observada en las fuentes bibliográficas citadas con la obtenida en nuestro estudio (87,5%), percibimos que en nuestra muestra se ha obtenido un porcentaje de sensibilidad inferior.

Si analizamos datos de resistencia antibiótica, una revisión canadiense muestra un incremento progresivo de la resistencia antibiótica de *S. pneumoniae* productor de ENI. Así, en Canadá, la resistencia a penicilina se incrementó de un 2,5% en 1993 a un 13% en 1998; la resistencia a macrólidos subió de un 2,5% a un 24% en 2009; la resistencia a fluoroquinolonas también experimentó un incremento en las últimas décadas, manteniéndose en cifras bajas (en torno a un 2-3%). No se observó resistencia a vancomicina en las últimas décadas [28]. En nuestro trabajo, la resistencia global a antibióticos fue del 37,5% a penicilina, 32,1% a eritromicina, 5,4% a cefotaxima y del 0% a levofloxacino y vancomicina.

En cuanto a la presencia de multiresistencia, en un estudio realizado en un área sanitaria de Galicia, un 8,72% de las cepas presentó un patrón de multiresistencia, siendo el fenotipo predominante el de no sensibilidad a la penicilina, eritromicina y la tetraciclinas [46]. En nuestro estudio, tan solo un aislado fue multiresistente (1,8%), el cual presentó el fenotipo de no sensibilidad a penicilina, cefotaxima y eritromicina, si bien debe tenerse en cuenta el hecho de que, en nuestro trabajo, el número de antibióticos analizados fue inferior, no investigándose la sensibilidad a tetraciclinas ni cloranfenicol.

El serotipo 19A, es el más destacado mundialmente por su importancia clínica así como por su multiresistencia a antibióticos [48, 37, 28]. y ha sido asociado a una mayor producción de meningitis [49, 27] y altos niveles de resistencia a penicilina, encontrando F. González Martínez et al un 61,5% de resistencia a penicilina y un 20% de resistencia a cefotaxima en este serotipo [27]. Por este motivo se ha decidido analizar de forma separada. En este estudio, se identificaron 4 aislados de este serotipo, de los cuales tres fueron resistentes a penicilina (75%) y uno fue resistente a eritromicina (25%). No se observaron resistencias a levofloxacino ni a vancomicina.

También se decidió analizar de forma independiente el serotipo 3, ya que es el más frecuentemente aislado en este estudio. El serotipo 3 ha sido asociado a baja resistencia a antibióticos [22], siendo en nuestro estudio, dos de los 11 aislados resistentes a penicilina (18,2%), y dos a eritromicina (18,2%). No se observaron resistencias a cefotaxima, levofloxacino ni vancomicina.

Las tablas 24 y 25 reflejan los patrones de sensibilidad y resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina y macrólidos en España registrados en el ECDC a lo largo del periodo 1999-2013 [23]:

Tabla 24. Susceptibilidad de *S. pneumoniae* a penicilina en España, 2000-2013

País	Año	Antibiótico	S	I	R	Total N	%S	%I	%R
España	2000	Penicilina	417	138	66	621	67.1%	22.2%	10.6%
España	2001	Penicilina	405	171	73	649	62.4%	26.3%	11.2%
España	2002	Penicilina	438	157	63	658	66.6%	23.9%	9.6%
España	2003	Penicilina	444	163	48	655	67.8%	24.9%	7.3%
España	2004	Penicilina	482	140	60	682	70.7%	20.5%	8.8%
España	2005	Penicilina	558	114	68	740	75.4%	15.4%	9.2%
España	2006	Penicilina	453	121	50	624	72.6%	19.4%	8.0%
España	2007	Penicilina	668	127	65	860	77.7%	14.8%	7.6%
España	2008	Penicilina	536	109	49	694	77.2%	15.7%	7.1%
España	2009	Penicilina	552	97	59	708	78.0%	13.7%	8.3%
España	2010	Penicilina	605	0	257	862	70.2%	0.0%	29.8%
España	2011	Penicilina	514	150	72	736	69.8%	20.4%	9.8%
España	2012	Penicilina	441	2	161	604	73.0%	0.3%	26.7%
España	2013	Penicilina	398	2	169	569	69.9%	0.4%	29.7%

Tabla 25. Susceptibilidad de *S. pneumoniae* a macrólidos en España, 2000-2013

País	Año	Antibiótico	S	I	R	Total N	%S	%I	%R
España	2000	Macrólidos	425	6	115	546	77.8%	1.1%	21.1%
España	2001	Macrólidos	387	9	165	561	69.0%	1.6%	29.4%
España	2002	Macrólidos	456	3	156	615	74.1%	0.5%	25.4%
España	2003	Macrólidos	460	8	162	630	73.0%	1.3%	25.7%
España	2004	Macrólidos	480	7	167	654	73.4%	1.1%	25.5%
España	2005	Macrólidos	564	4	165	733	76.9%	0.5%	22.5%
España	2006	Macrólidos	480	4	129	613	78.3%	0.7%	21.0%
España	2007	Macrólidos	693	13	142	848	81.7%	1.5%	16.7%
España	2008	Macrólidos	531	9	140	680	78.1%	1.3%	20.6%
España	2009	Macrólidos	562	7	128	697	80.6%	1.0%	18.4%
España	2010	Macrólidos	632	11	219	862	73.3%	1.3%	25.4%
España	2011	Macrólidos	561	7	179	747	75.1%	0.9%	24.0%
España	2012	Macrólidos	426	5	148	579	73.6%	0.9%	25.6%
España	2013	Macrólidos	416	2	142	560	74.3%	0.4%	25.4%

#### 4. Serotipos y edad

En cuanto a la distribución de serotipos por edad, en nuestro estudio, se observó una mayor frecuencia de serotipo 4 en < 2 años, siendo el serotipo 3 el más frecuentemente aislado en > 65 años. En un estudio realizado en Galicia destacó, en pacientes menores de 2 años, un elevado porcentaje de aislamientos de los serotipos 14, 19A, 19F mientras que en los mayores de 65 años los serotipos más frecuentemente aislados fueron el 3, el 9V y el 19A [50], lo cual coincide con nuestros datos en relación a la mayor frecuencia del serotipo 3 en los pacientes de mayor edad. El serotipo 14 también ha sido referido como más frecuente en población pediátrica en otros estudios [40].

#### 5. Factores de riesgo

En cuanto a los factores de riesgo, la edad constituye uno de los principales. Haley J. Morrill et al, en un estudio de cohortes realizado en pacientes adultos, observaron un aumento de incidencia de enfermedad neumocócica en aquellos mayores de 65 años [4]. Otros autores refieren un aumento de incidencia de enfermedad en pacientes > 65 y < 2 años [1, 51]. En nuestro estudio, el grupo de edad con mayor incidencia de meningitis fue el de 2-65 años (55%), seguido del grupo de > 65 años (27%).

En pacientes adultos, en un estudio descriptivo en EEUU se observó que las patologías subyacentes que con más intensidad predisponían al desarrollo de infecciones graves por *S. pneumoniae* fueron padecer una enfermedad respiratoria crónica (50,9%) y diabetes (22,6%), mientras que padecer trastornos inmunológicos (0,2%) y VIH (1,8%) fueron los factores de riesgo más infrecuentes [4]. Angela Bechini et al, en un estudio retrospectivo realizado en pacientes ancianos con enfermedad neumocócica, observaron que las principales enfermedades de base presentadas por los pacientes fueron las cardiovasculares (29,5%), siendo en particular, las siguientes: hipertensión esencial, fallo cardíaco, enfermedad isquémica crónica y cardiopatía hipertensiva [52]. En nuestro estudio, de los 21 pacientes en los cuales pudo analizarse la existencia de enfermedades de base predisponentes, la hipertensión arterial (33,33%) fue la principal, seguida en frecuencia de la diabetes (23,8%). No se encontraron pacientes infectados por el VIH (ver tabla 6).

En una revisión en la cual se analizó la ENI en Europa, los factores predisponentes específicos de desarrollar meningitis neumocócica fueron: déficit neurológicos previos a la meningitis (9,3%), neurocirugía reciente (5,8%), episodio previo de meningitis (4,7%), lesión craneal (4,7-33%), presencia de fístulas de LCR (1,1%), sinusitis (2,6%), otitis media recurrente (7,7%), otitis media perforada (7,7%), prematuridad extrema (33%) y malformaciones congénitas (4,7-33%) [40]. En otro estudio realizado en niños en Argentina, la meningitis se asoció a otro foco clínico de infección en 24 pacientes (22%): neumonía en 12 pacientes (50%), otitis media en 7 pacientes (29%), celulitis periorbitaria en 2 pacientes (8%), sinusitis en 2 pacientes (8%), diarrea en 2 pacientes (8%) [47]. En nuestro estudio, de los 21 pacientes de los cuales se obtuvieron las historias en papel, el factor predisponente específico de meningitis por neumococo más frecuentemente observado fue la presencia de otitis al ingreso, que se encontró en 7 pacientes (33,33%).

## 6. Presencia de bacteriemia y mortalidad

Se ha observado que la meningitis y bacteriemia producidas por neumococo pueden alcanzar de un 10 a un 40% de mortalidad [4], siendo la mortalidad infantil, incluso con un tratamiento óptimo, de aproximadamente un 4% [53]. En el presente estudio, la mortalidad fue de un 12,5% y, al igual que en otros trabajos [50], predominó en aquellos pacientes mayores de 65 años, observándose solo un fallecimiento a una edad inferior a esta (50 años) y ningún caso de mortalidad infantil. Podemos observar hallazgos similares en un estudio realizado en Galicia, en el cual la mortalidad se asoció con la edad > 65 años y a la bacteriemia primaria [50]. En Aragón, en el periodo 2007-2013 se registró un 13,8% de mortalidad en los pacientes afectados de meningitis neumocócica, siendo todas las muertes en pacientes entre 52 y 91 años, no registrándose ningún caso de mortalidad infantil, lo cual es muy similar a lo observado en nuestro estudio.

La mortalidad en el contexto de una bacteriemia neumocócica suele ocurrir de forma rápida, a menudo en el primer día o primera semana. Se ha observado que, a pesar de los avances conseguidos en terapia antibiótica, del 5 al 10% de la mortalidad temprana por bacteriemia neumocócica ha permanecido constante a lo largo del último siglo [1]. En relación a la producción de bacteriemia, en nuestro trabajo, de los 56 pacientes estudiados, el 33,9% presentó hemocultivo positivo, el 25% fue negativo y en el 41% de los casos no fue realizada dicha prueba. En nuestra muestra, destacó el serotipo 7F en cuanto a la producción de bacteriemia y mortalidad, ya que de los 3 aislados de este serotipo, el 100% fueron productores de bacteriemia, ocasionando 2 de las 7 muertes registradas. Esto difiere de lo generalmente hallado en la literatura, en la cual se observa una mayor producción de bacteriemia y demás eventos adversos en el serotipo 19A [33, 18].

## 7. Secuelas

Como se ha descrito en varios trabajos [54, 55, 53], los pacientes afectados de meningitis producida por *S. pneumoniae* presentan un riesgo mayor de desarrollar secuelas tras la enfermedad que aquellos con meningitis producida por otros organismos, siendo una de las formas clínicas de ENI con menores tasas de curación sin secuelas [42]. Estudios poblacionales realizados en los últimos años en Argentina han evaluado el impacto de la meningitis neumocócica en este país y han encontrado el antecedente de meningitis por *S. pneumoniae* en el 27% de los pacientes con hipoacusia, 15% de los que presentaban sordera profunda y 17% de los que tenían retraso mental [56]. En nuestro trabajo, la información referida a las secuelas neurológicas tras la meningitis solo se podía encontrar en las historias clínicas en papel y como no se dispuso de todas, solo se pudo investigar en 21 de los 56 pacientes estudiados. Se encontraron secuelas en 4 (19%) pacientes, siendo la encefalopatía la más frecuentemente observada (9,5%). Un historia clínica electrónica de calidad, que permitiera el seguimiento de los pacientes, probablemente recogería un mayor número de secuelas.

El presente trabajo cuenta con varias limitaciones. En primer lugar, se encuentran las inherentes al diseño retrospectivo, sin embargo, el análisis retrospectivo de los datos ha permitido analizar un periodo prolongado de tiempo, pudiendo observar diferencias en la incidencia de serotipos tras la implantación de la VNC7 en España. Otra limitación fue la imposibilidad de obtener todas las historias clínicas en papel deseadas en un primer momento y la dificultad de

hallar la información necesaria en aquellas que sí se obtuvieron debido al desorden de las mismas y la ilegibilidad de gran parte de los datos escritos a mano.

## Conclusiones

1. Para disponer de datos útiles para la investigación sería necesario tener las historias clínicas de cada paciente de manera electrónica.
2. La resistencia antibiótica de *S. pneumoniae* productor de ENI en España es superior a la observada en los países nórdicos.
3. Se ha observado una sensibilidad disminuida a cefotaxima.
4. El serotipo 7F fue el principal productor de bacteriemia y mortalidad en nuestra muestra.
5. El serotipo 6B fue el único en el cual se observó multiresistencia a antibióticos.
6. Todos los aislados fueron sensibles a vancomicina y levofloxacino.
7. La mortalidad fue superior en los pacientes de mayor edad siendo esta asociación significativa.
8. No se registra mortalidad infantil por meningitis neumocócica en el área dependiente del HUMS de Zaragoza en los últimos años.
9. Existe una predominancia del sexo masculino en cuanto al número de casos de enfermedad.
10. No se observa uso habitual de la prueba de detección de antígeno en orina en los casos de meningitis en el HUMS.
11. La vigilancia continuada de nuevos serotipos emergentes productores de ENI es obligatoria con el fin de diseñar nuevas vacunas antineumocócicas.

## Bibliografía

1. Mandell G.L, Bennett J.E., Dolin R. Eds. Principles and practice of Infectious Diseases. 7ª ed. Philadelphia. Elsevier; 2012.
2. Gómez J., Gobernado M. Enfoque clínico de los grandes síndromes infecciosos. 5ª ed. Ergon; 2013.
3. Tacon CL, Flower O. Diagnosis and management of bacterial meningitis in the pediatric population: a review. Emerg Med Int. 2012; 2012:320309.
4. Morrill HJ, Caffrey AR, Noh E, LaPlante KL. Epidemiology of pneumococcal disease in a national cohort of older adults. Infect Dis Ther. 2014; 3:61-2.
5. Corrêa-Lima AR, Miranda-Filho DD, Valença MM, Andrade-Valença L. Risk Factors for acute symptomatic seizure in bacterial meningitis in children. J Child Neurol. 2014. pii: 0883073814555907.
6. Boletín epidemiológico semanal. Documento de posición de la OMS - 2012. [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/WHO\\_PP\\_pneumococcal\\_2012\\_ES.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/WHO_PP_pneumococcal_2012_ES.pdf) Visto 19/02/2015.
7. Murray, Rosenthal. Microbiología médica. 7ª ed. Barcelona, España. Elsevier; 2013.

8. Casado-Flores J, Rodrigo C, Arístegui J, Martínón JM, Fenoll A, Mendez C. Decline in pneumococcal meningitis in Spain after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis. J.* 2008; 27:1020-2.
9. Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Familia. Informe de situación de *S. pneumoniae*. Aragón 2000-2013. [http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/13\\_SaludPublica/18\\_Vigilancia\\_Epidemiologica/INFORME%20NEUMOCOCO%20ARAGON%202000-2013.pdf](http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/13_SaludPublica/18_Vigilancia_Epidemiologica/INFORME%20NEUMOCOCO%20ARAGON%202000-2013.pdf) Visto el 17/02/2015.
10. Geo. F. Brooks, Karen C. Carroll, Janet S. Butel, Stephen A. Morse, Timothy A. Mietzner. Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica. 26ª ed. México, D. F. Mc Graw Hill; 2014.
11. Martinez RM, Bauerle ER, Fang FC, Butler-Wu SM. Evaluation of Three Rapid Diagnostic Methods for Direct Identification of Microorganisms in Positive Blood Cultures. *J Clin Microbiol.* 2014; 52:2521-9.
12. López García MJ, Cárdena Povedano M, Urbano Felices A. Manual de laboratorio de microbiología para el diagnóstico de infecciones respiratorias. DL: B-18941-2012. p 100-103.
13. Spellerberg B and Brandt C En Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. Manual of Clinical Microbiology. 10ª ed. ASM press; 2011.
14. Comité Asesor de Vacunas. <http://www.aeped.es/comite-asesor-vacunas>. Visto 19/02/2015.
15. Navarro-Torné A, Gomes Dias J, Hrubá F, Lopalco PL, Pastore-Celentano L, Amato Gauci AJ, et al. Risk factors for death from invasive pneumococcal disease, Europe, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21:417-25.
16. Brueggeman 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.
17. Sánchez Granados JM, Serrano Ayestarán O, Murga Herrera V. Prevalencia de meningitis neumocócica en la provincia de Salamanca. *Bol Pediatr* 2010; 50:277-280.
18. González Martínez F, Navarro Gómez M.L, Saavedra Lozano J. Serotipos no vacunales emergentes causantes de enfermedad neumocócica invasora en la era de la vacuna 7-valente. *An Pediatr (Barc).* 2014; 80:173-180.
19. [http://www.aeped.es/sites/default/files/np\\_calendariocav2015.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/np_calendariocav2015.pdf). Visto 30/03/2015.
20. <https://www.aepap.org/sites/default/files/diag.nmc3.pdf>. Visto 30/03/2015.

21. Ma X, Zhao R, Yao K, Yu S, et al. Serotype Distribution and Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* Isolates Causing Invasive Diseases from Shenzhen Children's Hospital. 2013. PLoS ONE 8: e67507.
22. Reinert RR. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*. Clin Microbiol Infect. 2009; 3:7-11.
23. <http://www.ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>. Visto 31/03/2015.
24. Najafi Mosleh M, Gharibi M, Alikhani MY, Saidijam M, Kalantarian G. Antimicrobial susceptibilities and distribution of resistance genes for  $\beta$ -lactams in *Streptococcus pneumoniae* isolated in Hamadan. Judinshapur J Microbiol. 2014; 7:e12714.
25. Nau R, Djukic M, Spreer A, Eiffert H. Bacterial meningitis: new therapeutic approaches. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013; 11:1079-95.
26. Muench et al 2014 emedicine. <http://emedicine.medscape.com/article/225811-overview>. Visto 18/02/2015.
27. González Martínez F, Navarro Gómez M.L, Saavedra Lozano J. Aumento de la incidencia de enfermedad neumocócica invasora producida por el serotipo 19A previo a la introducción de las vacunas neumocócicas ampliadas. An Pediatr (Barc). 2013; 79: 288-292.
28. Deng X, Church D, Vanderkooi OG, Low DE, Pillai DR. *Streptococcus pneumoniae* infection: a Canadian perspective. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013; 11:781-91.
29. Alfayate-Miguélez S, Ruiz Gómez J, Sánchez Solís de Querol M, Guerrero Gómez C. Sensibilidad de *Streptococcus pneumoniae* en niños portadores sanos en Murcia (España). An Pediatr (Barc). 2014; pii: S1695-4033(14)00460-3.
30. Gouveia EL, Reis JN, Flannery B, Cordeiro SM, Lima JB, Pinheiro RM, Salgado K, Mascarenhas AV, Carvalho MG, Beall BW, Reis MG, Ko AI. Clinical outcome of pneumococcal meningitis during the emergency of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: an observational study. BMC Infect Dis. 2011; 11:323.
31. Navarro-Torné A, Gomes Dias J, Hrubá F, Lopalco PL, Pastore-Celentano L, Amato Gauci AJ, et al. Risk factors for death from invasive pneumococcal disease, Europe, 2010. Emerg Infect Dis. 2015; 21:417-25.
32. Clinical and Laboratory Standards institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. 2014.
33. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, García-García JJ, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. Clin Infect Dis. 2008; 46:174-82.



34. Song JY, Nahm MH, Moseley MA. Clinical implications of pneumococcal serotypes: invasive disease potential, clinical presentations, and antibiotic resistance. *J Korean Med Sci.* 2013; 28:4-15.
35. Klugman KP. Risk factors for antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *S Afr Med J.* 2007; 97:1129-32.
36. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance report. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2013. Disponible vía internet: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf>.
37. Muñoz-Almagro C, Esteva C, de Sevilla MF, Selva L, Gene A, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by multidrug-resistant serotype 19A among children in Barcelona. *J infect.* 2009; 59:75-82.
38. Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, García-Irure JJ, Beristain X, Torroba L. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15:1013-9.
39. Barricarte A, Gil Setas A, Torroba L, Castilla J, Petit A, Polo I, et al. Invasive pneumococcal disease in children younger than 5 years in Navarra, Spain (2000-2005). Impact of the conjugate vaccine. *Med Clin (Barc).* 2007; 129:41-5.
40. Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for the future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis.* 2010; 14:e197-209.
41. <http://www.elmundo.es/salud/2014/11/28/547878a522601d6d378b4585.html>. Visto 31/03/2015.
42. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Giangaspro E, Del Castillo F, Hernández-Sampelayo T, et al. Relationship between serotypes, age, and clinical presentation of invasive pneumococcal disease in Madrid, Spain, after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine into the vaccination calendar. *Colin Vaccine Immunol.* 2011; 18:89-94.
43. [http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/13\\_SaludPublica/20\\_Programas\\_Salud/IncorporaVacunaNeumococo.pdf](http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/13_SaludPublica/20_Programas_Salud/IncorporaVacunaNeumococo.pdf). Visto 6/03/2015.
44. Centers for Disease Control and Prevention. 2013. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae*, 2013. Disponible vía internet: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu13.pdf>.
45. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance report. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2013. Disponible vía internet: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf>.

46. Pardo Sánchez F, Pérez del Molino Bernal ML, Romero Jung PA, Martínez Lamas L, Regueiro García B. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*: serotipos y sensibilidad a los antimicrobianos en un Área Sanitaria de Galicia. Rev Esp quimioterap 2007; 20:421-428.
47. Berberian G, Pérez MG, Epelbaum C, Ceinos Mdel C, Lopardo H, Rosanova MT. Meningitis neumocócica: experiencia de 12 años en un hospital pediátrico, previa a la inmunización universal con vacuna conjugada. Arch Argent Pediatr 2014; 112:332-336.
48. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. J Infect Dis. 2007; 196:1346-54.
49. Ricketson LJ, Vanderkooi OG, Wood ML, Leal J, Kellner JD. Clinical features and outcomes of serotype 19A invasive pneumococcal disease in Calgary, Alberta. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2014; 25:e71-5.
50. Pérez-Rodríguez MT, Sopeña B, Méndez-Lage S, Casares Mde L, Constenla L, Argibay A, Nodar A, Villaverde I, Martínez-Vázquez C, Álvarez-fernández M. Influencia de la edad en la enfermedad neumocócica invasiva y en la resistencia a antimicrobianos. Med Clin (Barc). 2014; 143:287-292.
51. Chidiac C. Pneumococcal infections and adult with risk factors. Med Mal Infect. 2012; 42:517-24.
52. Bechini A, Taddei C, Barchielli A, Levi M, Tiscione E, Santini MG, Niccolini. A retrospective analysis of hospital discharge records for *S. pneumoniae* diseases in the elderly population of Florence, Italy, 2010-2012. Hum Vaccin Immunother. 2015; 11:156-65.
53. Kowalsky RH, Jaffe DM. Bacterial meningitis post-PCV7: declining incidence and treatment. Pediatr Emerg Care. 2013; 29:758-66.
54. Ciofi degli Atti M, Esposito S, Parola L, Ravà L, Gargantini G, Longhi R. In-hospital management of children with bacterial meningitis in Italy. Ital J Pediatr. 2014; 40:87.
55. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. Lancet Infect Dis. 2010; 10:32-42.
56. Giglio N, Micone P, Gentile A. The pharmacoeconomics of pneumococcal conjugate vaccines in Latin America. Vaccine. 2011; 29 Suppl 3:C35-42.