

Enfermedad neumocócica invasiva en niños de la Región de Murcia

M.I. Espín^a / A. Sandoval^{b,†} / J. Ruiz^c / J.A. Navarro^a / J. García^d / D. Pérez Flores^e

^aServicio de Protección y Promoción de la Salud. Consejería de Sanidad y Consumo de Murcia. ^bServicios Municipales de Salud. Ayuntamiento de Murcia. ^cServicio de Microbiología. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia. ^dServicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad y Consumo de Murcia. ^eDepartamento de Bioestadística. Facultad de Medicina. Murcia. [†]In memoriam.

Correspondencia: María Isabel Espín Ríos. Consejería de Sanidad de Murcia. Ronda de Levante, 11. 30008 Murcia. Correo electrónico: isabel.espin@carm.es

Recibido: 22 de febrero de 2002.
Aceptado: 25 de junio de 2002.

(Invasive pneumococcal disease in children in the region of Murcia, Spain)

Resumen

Objetivo: La disponibilidad de una vacuna neumocócica conjugada plantea la necesidad de conocer la incidencia y características de la enfermedad neumocócica invasiva en niños de la Región de Murcia, con la finalidad de obtener información que pueda ser de utilidad para establecer adecuadamente las indicaciones de vacunación.

Métodos: Se ha realizado una búsqueda retrospectiva de casos de enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en menores de 15 años de edad atendidos en hospitales de la Región de Murcia durante el período 1991-2000. Las fuentes de datos utilizadas han sido las bases de datos de los Servicios de Microbiología, el Conjunto Mínimo de Datos Básicos, registro de altas pediátricas y Registro EDO.

Resultados: La tasa de incidencia para el período 1996-2000 fue, para los menores de 1 año, de 18,25 por 10⁵ personas-año en el caso de enfermedad invasiva (10,6 para meningitis); para los menores de 2 años, de 13,6 para enfermedad invasiva (6 para meningitis); para menores de 5 años, de 8,9 (1,35 para meningitis), y para los menores de 15 años, de 3,7 (1,3 para meningitis). El 28% de los casos presentaba factores de riesgo. Las complicaciones alcanzaron el 35,2% y las secuelas el 5%. La letalidad fue del 11,8%. Los serogrupos prevalentes fueron el 19, el 6, el 18, el 5, el 14 y el 23.

Conclusiones: El alto porcentaje de casos con factores de riesgo de enfermedad neumocócica invasiva aconseja la implantación de programas de vacunación dirigidos a todos los niños con factores de riesgo. La incidencia de enfermedad neumocócica invasiva encontrada en la Región de Murcia difiere de la de otras zonas geográficas; sin embargo, la incidencia de meningitis es similar a la de otros estudios. La gravedad de la enfermedad justifica la realización de estudios coste-efectividad para valorar la posible incorporación de la vacuna en el calendario vacunal.

Palabras clave: Enfermedad neumocócica invasiva. Vacuna neumocócica conjugada.

Summary

Objective: Because of the availability of a conjugate pneumococcal vaccine, the incidence and characteristics of invasive pneumococcal disease in children in the region of Murcia should be determined. This would provide information that could be useful for properly establishing the indications for vaccination.

Methods: A retrospective search was conducted for cases of invasive *Streptococcus pneumoniae* in children aged less than 15 years old treated in hospitals in Murcia from 1991-2000. The data sources were the databases of the microbiology services, the Minimum Data Set, the Pediatric Admissions Register and the EDO Register.

Results: The incidence rate for the period 1996-2000 was 18.25 per 10⁵ children per year for children aged under 1 year in the case of invasive disease (10.6 for meningitis), 13.6 for those under 2 years for invasive disease (6 for meningitis), 8.9 for those under 5 years (1.35 for meningitis) and 3.7 for those under 15 years (1.3 for meningitis). Twenty-eight percent of the patients presented risk factors. Complications occurred in 35.2% and sequelae occurred in 5%. The mortality rate was 11.8%. The prevalent serogroups were 19, 6, 18, 5, 14 and 23.

Conclusions: The high percentage of patients with risk factors for invasive pneumococcal disease suggests the need to implement vaccination programs aimed at risk groups. Although the incidence of invasive pneumococcal disease in the region of Murcia differs from that in other areas, the incidence of meningitis is similar to that reported by other studies. Because of the severity of the disease, cost-effectiveness studies to evaluate the possible incorporation of the vaccine in the vaccination calendar are justified.

Key words: Invasive pneumococcal disease epidemiology. Conjugate pneumococcal vaccine.

Introducción

S *treptococcus pneumoniae* (neumococo) puede ser responsable de enfermedad invasiva y no invasiva. Las neumonías, bacteriemias febriles y meningitis son las manifestaciones de la enfermedad invasiva. Las enfermedades no invasivas suelen ser más frecuentes y menos graves, generalmente limitadas a vías respiratorias, y se pueden manifestar como una infección ótica, sinusal y bronquial.

Se han identificado 90 serotipos de neumococo basándose en la composición de sus polisacáridos capsulares específicos. Sólo las cepas encapsuladas son patógenas para los seres humanos. La virulencia parece estar relacionada con el tamaño de su cápsula, ya que el material capsular impide la fagocitosis. En los seres humanos, los anticuerpos contra el polisacárido capsular son protectores, promoviendo la opsonización y la fagocitosis. El mecanismo principal de virulencia se debe a la capacidad antifagocitaria del polisacárido correspondiente¹.

El riesgo de contraer estas infecciones es mayor en lactantes menores de 24 meses de edad, en personas mayores de 60-65 años y en individuos con factores de riesgo. En las personas con anemia de células falciformes, el riesgo de enfermar es superior (el 4% enferman de una meningitis neumocócica antes de los 5 años de edad). Otros factores de riesgo de meningitis neumocócica son la fístula de líquido cefalorraquídeo, la esplenectomía y la forma crónica de la enfermedad del injerto contra huésped después del trasplante de médula ósea. El padecimiento de insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) asintomática o sintomática, las inmunodeficiencias y otras enfermedades crónicas del corazón, pulmones e hígado suponen un mayor riesgo de padecimiento de enfermedad neumocócica invasiva².

Clásicamente, la penicilina ha sido el antimicrobiano de elección en el tratamiento de las infecciones neumocócicas; sin embargo, actualmente existe gran preocupación sobre la aparición de resistencias bacterianas, sobre todo en niños, en los que puede ser hasta el doble de frecuente que en adultos.

En cuanto a la profilaxis mediante vacunación, hasta ahora la única vacuna antineumocócica disponible era la constituida por 25 mg de polisacárido capsular purificado proveniente de 23 serotipos de *S. pneumoniae*. En adultos, una dosis de vacuna induce una buena respuesta de anticuerpos en el 60-70% de los vacunados. En niños menores de 2 años y en los sujetos inmunodeprimidos, la respuesta inmunitaria no es buena.

Recientemente se ha comercializado en nuestro país una nueva vacuna neumocócica. Se trata de un conjugado de polisacáridos y oligosacáridos con un mu-

tante no tóxico de la proteína diftérica que contiene polisacáridos de los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, y 23F. Éstos son los 7 serotipos responsables de aproximadamente el 80% de los casos de enfermedad neumocócica pediátrica en los EE.UU. Esta vacuna ha demostrado ser segura y eficaz en niños menores de 2 años y puede administrarse a partir de los 2 meses de edad³.

Ante esta situación, surge la necesidad de valorar las posibles indicaciones de la vacuna neumocócica conjugada. Habida cuenta de que la información disponible en España sobre la epidemiología de la enfermedad neumocócica invasiva y la prevalencia de serogrupos es escasa y parcial, nos planteamos conocer la incidencia, características epidemiológicas y aspectos clínicos de la enfermedad neumocócica invasiva en niños de la Región de Murcia, con la finalidad de obtener información que pueda ser de utilidad para establecer adecuadamente las indicaciones de vacunación.

Material y método

Se ha realizado una búsqueda retrospectiva de casos de enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 15 años de edad, atendidos en hospitales públicos y privados de la Región de Murcia durante el período 1991-2000.

Como fuentes de información se han utilizado las bases de datos de los Servicios de Microbiología, el Registro del Conjunto Mínimo de Datos Básicos (CMBD), el Registro de Altas de los Servicios de Pediatría y el Registro Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO).

Se ha considerado «enfermedad neumocócica invasiva» a todo aislamiento de *S. pneumoniae* en sangre, líquido cefalorraquídeo y otros lugares normalmente estériles.

Los casos en los que el neumococo fue aislado en líquido cefalorraquídeo fueron categorizados como «meningitis», con independencia de que también hubiese sido aislado en otros lugares (p.ej., sangre). Se consideró el diagnóstico de «neumonía» cuando había aislamiento en sangre y/o líquido pleural, sintomatología clínica y confirmación radiológica de neumonía; «sinusitis» cuando existía aislamiento en sangre, sintomatología clínica y confirmación radiológica; «bacteriemia» si se aislaba neumococo en sangre y no se evidenciaba enfermedad focal ni signos clínicos de sepsis; y «sepsis» cuando existía aislamiento en sangre y síndrome clínico de septicemia.

Se define «enfermedad neumocócica recurrente» cuando se obtiene un aislamiento de *S. pneumoniae* en sangre, líquido cefalorraquídeo u otros lugares normalmente estériles, procedente del mismo individuo, una vez transcurridos 8 días desde la recogida del cultivo inicial, después de recibir tratamiento antibiótico adecuado. Los episodios recurrentes fueron considerados como casos incidentes.

Las variables estudiadas se han obtenido de las historias clínicas hospitalarias, recogiendo información sobre: factores de riesgo⁴, diagnóstico, características y evolución de la enfermedad, lugar de aislamiento y serogrupos de *S. pneumoniae*, y resultados de los antibiogramas realizados.

La tasa de incidencia se ha determinado para el período 1996-2000, período para el que existe una mayor garantía sobre la exhaustividad de las fuentes de información. Se han utilizado los datos poblacionales publicados por el Centro Regional de Estadística de Murcia y el Instituto Nacional de Estadística.

Para el estudio de las variables se han considerado los datos referidos al período 1991-2000.

La asociación entre variables cualitativas y la comparación de porcentajes se realizó con la prueba de la χ^2 y con el test exacto de Fisher; la evolución de los porcentajes respecto a los grupos de edad se evaluó con la prueba de tendencia lineal de las proporciones⁵.

Resultados

La tasa de incidencia de enfermedad neumocócica invasiva para el período 1996-2000 encontrada en la Región de Murcia se presenta en la figura 1, donde se observa que la incidencia de enfermedad invasiva es de 18,2 por 10⁵ personas-año en niños menores de 1 año y de 13,6 por 10⁵ personas-año en los menores de 2 años.

Durante el período 1991-2000 se han encontrado 68 casos de enfermedad neumocócica invasiva. El número de casos por año fue de 6-7, excepto para 1999, en el que se encontraron 12 casos. En los años 1994 y 1995 se obtuvieron 10 casos, y en 1992 y 1993 sólo dos.

El mayor porcentaje de casos correspondió a los menores de 1 año con el 29,4% y una edad media de presentación de 6,3 meses (desviación estándar [DE]: 3,48;

Figura 1. Enfermedad neumocócica invasiva. Tasa de incidencia por 10⁵ personas-año, período 1996-2000. Región de Murcia.

*La tasa de incidencia de enfermedad invasiva incluye los casos de meningitis.

Tabla 1. Diagnóstico de los casos de enfermedad neumocócica invasiva según grupos de edad. Período 1991-2000. Región de Murcia

Diagnóstico	< 12 meses	12 a 23 meses	2 a 4 años	5 a 14 años	Total casos (%)
Meningitis	11	2	7	5	25 (36,7)
Neumonía	2	8	5	9	24 (35,2)
Sepsis	5	3	5		13 (19,1)
Bacteriemia	2	1		2	5 (7,3)
Elmoiditis			1		1 (1,5)
Total (%)	20 (29,4)	14 (20,5)	18 (26,5)	16 (23,5)	68 (100)

mediana: 6,4). Al considerar a los menores de 2 años, este porcentaje ascendió al 50% y en los menores de 5 años alcanzó el 76,4% (tabla 1). Los diagnósticos más frecuentes fueron meningitis, con el 36,7% de los casos, y neumonía, con el 35,2% (tabla 1). Las neumonías son más frecuentes en los niños conforme aumenta la edad, y la sepsis se dio con más frecuencia en los de menor edad, siendo esta diferencia significativa ($p < 0,05$). Todos los casos encontrados de sepsis fueron en niños menores de 5 años de edad.

Del total de casos estudiados, el 8,8% fue recurrente: (tabla 2).

El 57% de los casos se dio en niños. Se observa un predominio de casos en los meses de febrero y marzo (57% de los casos) y otro pico en octubre y noviembre (22% de los casos). En 49 historias clínicas (72%) se ha podido valorar la existencia o no de factores de riesgo de enfermedad neumocócica invasiva; de estos casos, el 28% presentaba factores de riesgo (tabla 2). En el grupo de edad de 5-14 años, el 70% de los casos presentaba factores de riesgo, siendo esta diferencia significativa ($p < 0,05$) respecto a los otros grupos de edad.

Los síntomas más frecuentes de presentación de la enfermedad pudieron comprobarse en el 80% de las historias clínicas. La fiebre se presentó en 45 casos (84,9%), seguida de los vómitos en 26 (49%), rechazo del alimento en 14 (26,4%) e insuficiencia respira-

Tabla 2. Factores de riesgo enfermedad neumocócica invasiva. Período 1991-2000. Región de Murcia

1. Fístula de LCR por implante coclear
2. VIH
3. Encefalopatía previa
4. Síndrome de Down
5. Hipogammaglobulinemia/insuficiencia renal
6. GN postestreptocócica/descenso del complemento
7. Hipoesplenía
8. Miocardiopatía congénita
9. Accidente craneoencefálico
10. Déficit de complemento

toria en 13 (24%). Se constata la fiebre alta como el síntoma más frecuente, siendo la temperatura media presentada por los casos de 39,7 °C (DE: 0,8).

En el 80% de los casos estudiados se tiene constancia de los días de estancia hospitalaria, siendo la estancia media de 11 días (DE: 6). La estancia media en UCI (excluida de la estancia hospitalaria) fue de 4,8 días (DE: 2,6). La existencia de complicaciones se pudo valorar en el 79% de las historias clínicas revisadas; de éstas, el 35,2% de los casos presentó complicaciones (convulsiones, derrame pleural, edema agudo de pulmón, insuficiencia renal, deshidratación, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH), paresia transitoria, infección nosocomial y shock séptico). Se encontraron secuelas en el 5% de los casos, que correspondieron a un caso de epilepsia, un caso de retraso mental y otro de bronquiectasias.

La letalidad global durante el período estudiado fue del 11,8%; para el grupo de edad menor de 1 año fue del 15%; entre los de 12 a 23 meses no se produjo ningún fallecimiento; en los de 2 a 4 años la letalidad fue del 16,6%, y en los de 5 a 14 años, del 12,5%. La tasa de letalidad para meningitis fue del 24%. Los diagnósticos de los casos fallecidos fueron 6 meningitis y dos sepsis. Únicamente se determinó el serogrupo en dos de los aislamientos de los fallecidos, correspondiendo ambos al serogrupo 19.

Los aislamientos en sangre alcanzaron el 60,3% de los casos, en el líquido cefalorraquídeo el 25%, en sangre y líquido cefalorraquídeo el 13,2% y en líquido pleural sólo en un caso (1,5%).

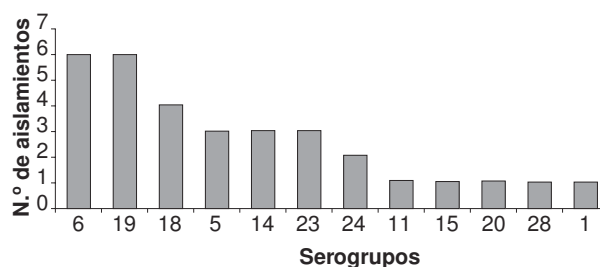
En el 47% de los aislamientos se determinó el serogrupo de los neumococos. Los serogrupos más frecuentes fueron: el 19 (18,8%), el 6 (18,8%), el 18 (12,5%), el 5 (9,4%), el 14 (9,4%) y el 23 (9,4%), que suponen el 78,1% del total de serogrupos determinados (fig. 2).

Sólo el 10% de los casos había recibido antibióticos antes de la recogida del cultivo.

En el 80% de los casos se ha obtenido información sobre los resultados de los antibiogramas. En todos los casos de niños menores de 2 años se realizó antibiograma, mientras que para los grupos de edad de 2 a 4 años y de 5 a 14 años se llevó a cabo en el 7% y en el 75%, respectivamente.

Los antimicrobianos que más frecuentemente se utilizaron para la realización de antibiogramas fueron: penicilina, eritromicina, cefotaxima, vancomicina, cloranfenicol, cotrimoxazol, ciprofloxacino y clindamicina. En la tabla 3 se presenta la resistencia/sensibilidad de los antibióticos estudiados. Únicamente el 53,3% de los aislamientos era sensible a la penicilina; se observa que hay un aumento de sensibilidad, estadísticamente significativo ($p < 0,05$), para el grupo de 5 a 14 años, apoyado por una disminución de resistencia a la penicilina de manera significativa en este grupo de edad

Figura 2. Serogrupos de los aislamientos de *S. pneumoniae*. Período 1991-2000. Región de Murcia



($p < 0,05$). El 65% de los aislamientos fue sensible a la eritromicina; esta sensibilidad es algo mayor a partir de los 2 años de edad (75%), mientras que en los menores de esta edad el 37,5% de los neumococos se mostró resistente a la eritromicina. El 100% de los antibiogramas realizados frente a la vancomicina fue sensible a dicho antibiótico. El serogrupo 6 es el que presenta menos sensibilidad a la penicilina (40% no resistentes, 40% intermedios) y a la eritromicina (100% resistentes).

Discusión

La incidencia de enfermedad neumocócica invasiva obtenida en este estudio para la Región de Murcia difiere de los datos aportados en otras zonas geográficas con las que se ha comparado (EE.UU.⁶ e Inglaterra y Gales⁷). Sin embargo, nuestros datos son semejantes a los estudios de Alemania⁸ y Suiza⁹, tanto en la tasa de incidencia de enfermedad invasiva como en la de meningitis (tabla 4). Otros trabajos referidos a nuestro entorno geográfico, como es el realizado en una zona de Valencia¹⁰ y otro en Cataluña¹¹, ofrecen una tasa de incidencia distinta de la nuestra.

Tabla 3. Resultados de los antibiogramas realizados en los aislamientos de *S. pneumoniae*. Período 1991-2000. Región de Murcia

Antibiótico	N.º de antibiogramas	Sensible (%)	Resistente (%)	Intermedio (%)
Penicilina	45	53,5	26,7	20
Eritromicina	40	65	30,4	5
Cefotaxima	37	92		8
Vancomicina	38	100		
Cloranfenicol	28	71,4	25	3,6
Cotrimoxazol	28	57,1	21,4	21,4
Ciprofloxacino	24	79,2	8,3	12,5
Clindamicina	18	55,6	44,4	

Tabla 4. Enfermedad neumocócica invasiva. Tasa de incidencia por 10⁵ habitantes según edad. Comparación de distintos estudios

	< 1 año	< 2 años	< 5 años	< 15 años	< 16 años	< 17 años
EE.UU., 1998 ⁶	165	203				
Inglaterra y Gales, 1998-1992 ⁷	37,1-48,1 (Meningitis 3,3-14,8)		14,5-21,5 (Meningitis 5,5-6,2)			
Alemania 2000 ⁸	18,9 (Meningitis 9,7)	16 (Meningitis 7,2)	8,9 (Meningitis 3,9)		3,2 (Meningitis 1,4)	
Suiza, 1985-1994 ⁹		10,98	7,61			2,69
Murcia 1996-2000	18,2 (Meningitis 10,6)	13,6 (Meningitis 6)	8,9 (Meningitis 3,6)	3,7 (Meningitis 1,3)		
Cataluña 1997-1999 ¹¹		61,3 (Meningitis 7)				
Valencia 1996-1997 ¹⁰	26,5		13,7	4,4		

Aunque la tasa de incidencia de enfermedad invasiva difiere entre los distintos trabajos con los que se ha comparado, la de meningitis es muy similar en todos ellos; este hecho —si tenemos en cuenta que la realización de cultivos para el diagnóstico etiológico de una meningitis es una práctica más homogénea en todas las áreas geográficas que la realización de cultivos para el diagnóstico de otros cuadros de menor gravedad (p. ej., neumonías, bacteriemias sin foco, etc.)—, nos induce a pensar que las diferencias en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva entre los distintos estudios pueden estar fuertemente influidas por la distinta frecuencia en la realización de cultivos entre las diferentes áreas geográficas. Por ello, la tasa de incidencia de meningitis probablemente proporcione una información más fiable y adquiera mayor relevancia a la hora de hacer comparaciones entre los distintos trabajos publicados.

El porcentaje de casos recurrentes (8,8%) encontrado por nosotros es superior al ofrecido por otros autores^{9,12,13}. El 28% de los casos presentaba factores de riesgo de enfermedad neumocócica invasiva, porcentaje superior al hallado en unos estudios^{8,9} y similar al de otros^{12,14,15}. Por otra parte, observamos que, en el grupo de edad de 5 a 14 años, los niños con factores de riesgo ascendían al 70%. Estas consideraciones justificarían el establecimiento y cumplimiento de programas de vacunación dirigidos a niños con factores de riesgo.

El porcentaje de complicaciones encontradas en nuestro estudio fue del 35,2%. Sin embargo, el de secuelas únicamente alcanzó el 5%, cifra algo inferior a la aportada por otros autores^{16,17}. Estos resultados podrían ser parcialmente explicados por la utilización de diferentes definiciones de secuelas en los distintos trabajos publicados. En algunos estudios se hace referencia a secuelas en el momento del alta hospitalaria, mientras que en este trabajo las secuelas han sido valoradas revisando las historias clínicas hospitalarias y de consultas especializadas meses y años, según el

caso, después del padecimiento de la enfermedad neumocócica invasiva.

La tasa de letalidad global fue del 11,8% (24% para meningitis), similar a la ofrecida por Von Kries et al⁸ y superior a la aportada en el metaanálisis realizado por Baraff et al¹⁸ y a la presentada en los estudios de Canadá¹⁴ y Suiza⁹. En nuestro trabajo, los fallecimientos se distribuyeron de manera homogénea entre los distintos grupos de edad considerados; sin embargo, el 75% de los fallecimientos fueron causados por meningitis y el 25% por sepsis.

Respecto a los serogrupos prevalentes, nuestros datos (fig. 2) coinciden, en gran medida, con los publicados por el Centro Nacional de Microbiología referidos al conjunto de España¹⁹ y con los del trabajo de Marco et al²⁰, así como con los encontrados en los EE.UU., Inglaterra, Canadá e Italia^{6,7,14,21}, y difieren discretamente de los encontrados en un estudio realizado en niños de Cataluña²².

En la valoración de los antibiogramas se observa una baja sensibilidad a la penicilina (53,3%) y a la eritromicina (65%) (tabla 3); estos resultados concuerdan bastante con los datos referidos a España²³, mientras que en países como Canadá, Reino Unido, Suecia y los EE.UU. el porcentaje de resistencias para estos antibióticos es más bajo²⁴.

Nuestra observación en cuanto a una disminución de la sensibilidad a la penicilina y eritromicina en los niños menores de 5 años respecto a los mayores de esta edad se ve apoyada también en otros estudios que atribuyen este hecho a la gran utilización de antibióticos en los niños pequeños¹² y, en otros casos, por la asistencia a guarderías^{3,25}.

Resulta asimismo interesante comparar la tasa de incidencia de enfermedad neumocócica invasiva con la de la enfermedad por *Haemophilus influenzae* tipo B, debido a que ambas comparten ciertas características: son enfermedades graves pero de baja incidencia, son más frecuentes en niños pequeños y en personas que

padecen determinados factores de riesgo, y disponemos de vacunas conjugadas que han demostrado ser seguras, eficaces, pueden administrarse a partir de los 2 meses de edad y poseen capacidad para conferir memoria inmunológica. Sin embargo, la tasa de incidencia de enfermedad invasiva por *H. influenzae* tipo B para el período 1993-1994 en la Región de Murcia, antes de la introducción de la vacuna en calendario vacunal, fue de 14,1 por 10⁵ habitantes (6,7 para meningitis) en menores de 5 años de edad²⁶, más elevada que la obtenida en este estudio para la enfermedad neumocócica.

Por otra parte, consideramos que es conveniente realizar sistemáticamente el serogrupo y el serotipo de

los aislamientos de *S. pneumoniae* para poder estimar, de manera más aproximada, los casos evitables mediante vacunación.

Los resultados de este trabajo ponen de manifiesto que la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva encontrada en la Región de Murcia difiere de la de otras zonas geográficas, pero la incidencia de meningitis neumocócica es similar a la de los estudios con los que se ha comparado. La gravedad de la enfermedad justifica la realización de estudios coste-efectividad para valorar la posible incorporación de la vacuna en el calendario vacunal.

Bibliografía

1. WHO. Pneumococcal vaccines. Wkly Epidemiol Rec 1999; 74:177-84.
2. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal Infections. En: Pickering L, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infections Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2000;453.
3. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Elvin P, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatric Infect Dis J* 2000;19:187-95.
4. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; p. 2134.
5. Altman DG. Practical statistics for medical research. London: Chapman & Hall, 1991.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Morb Mortal Wky Rep 2000; 49 (RR-9): 1-35.
7. Sleeman K, Knox K, George R, Miller E, Waight P, Griffiths D, et al. Invasive pneumococcal disease in England and Wales: vaccination implications. *Epidemiol Infect* 2000;183:239-46.
8. Von Kries R, Siedler A, Schmitt HJ. Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 2000;31: 482-7.
9. Venetz I, Schopfer K, Mühlemann K, and the Swiss Pneumococcal Study Group. Paediatric invasive pneumococcal disease in Switzerland, 1985-1994. *Int J Epidemiol* 1998;27: 1101-4.
10. Díez Domingo J, Morant A, Pereiro I, Gimeno C, Brines J, González A. Childhood invasive pneumococcal disease in Valencia, Spain. Population-Based Surveillance System. Actas del 17th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; 1999; mayo 19-21. Heraklion, Greece, 1999.
11. Domínguez A, Ciruela P, Martínez G, Carmona G, Torner N, Cardeñosa N, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in infants in Catalonia (Spain). [poster abstract session II]. Actas del 19th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); 2001, marzo 26-28. Istanbul, 2001.
12. Kaplan SL, Mason ED, Barson WJ, Wald ER, Arditi M, Wald ER, et al. Three-year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infections in children. *Pediatrics* 1998;102: 538-45.
13. Eskola J, Takala AK, Kela E, Pekkanen E, Kaillioikoski R, Leinonen M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA* 1992;268:3323-7.
14. Scheifele D, Halperin S, Pelletier L, Talbot J and members of the Canadian Paediatric Society/Laboratory Centre for Disease Control Immunization Monitoring Program. Invasive pneumococcal infections in Canadian children, 1991-1998: implications for new vaccination strategies. *Clin Infect Dis* 2000;31:58-64.
15. Levine MM, Lagos R, Levine OS, Heitmann I, Enríquez N, Pinto ME, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in infants and young children in Metropolitan Santiago, Chile, a newly industrialising country. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:287-93.
16. Soult JA, Rangel C, Muñoz M, Parrilla JS, Díaz F, López JD, et al. Meningitis neumocócica: características epidemiológicas, clínicas y bacteriológicas. *An Esp Pediat* 2001;4: 315-20.
17. Asensi F, Otero MC, Pérez D, Gregori P, Ortí A. Meningitis neumocócicas. *An Esp Pediatr* 2001;54:120.
18. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:389-94.
19. Fenoll A, Jado I, Vicioso D. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: update (1990 to 1996). *J Clin Microbiol* 1988;36:3447-54.
20. Marco F, Bouza E, García de Lomas J, Aguilar L, and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired respiratory tract infections in Spain: the impact of serotype and geographical, seasonal and clinical factors on its susceptibility to the most commonly prescribed antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:557-64.
21. Pantosti A, D'Ambrosio F, Tarasi A, Recchia S, Orefici G, Mas-trantonio P. Antibiotic susceptibility and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* Causing Meningitis in Italy, 1997-1999. *Clin Inf Dis* 2000;31:1373-9.
22. Latorre C, Sierra M, Lite J. Estudio prospectivo de las cepas invasivas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas en 16 hospitales de Cataluña durante 1996. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17:286-91.
23. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Berrón S, Yuste JE, Casal J. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990-1999. *Acta Paediatr* 2000;435(Suppl):44-50.
24. Henriques B, Kalin M, Örtqvist A, Liljequist BO, Almela M, Marrie TJ, et al. Molecular epidemiology of *Streptococcus*

- pneumoniae* causing invasive disease in 5 countries. J Infect Dis 2000;182:833-9.
25. Zangwill KM, Vadheim CM, Vannier AM. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in Southern California: implications for the design and conduct of a pneumococcal conjugate vaccine efficacy trial. J Infect Dis 1996;174:752-9.
26. Espín MI. Incidencia de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b en la Región de Murcia. Boletín Epidemiológico de Murcia 1997;18:17-23.
-