Infección neumocócica invasora y neumonía consolidante en lactantes: Un año de vigilancia en tres centros hospitalarios chilenos

Katia Abarca V., Rodrigo Vergara F., Enzo Tassara P., Isabel Ibáñez W., Cristian García B. y Marcela Potin S.

Invasive pneumococcal disease and consolidated pneumonia in infants: One year of surveillance in three Chilean health care centers

Objective: To describe frequency and type of invasive pneumococcal diseases (IPD) and consolidated pneumonia (CP) in Chilean infants. **Patients and Methods:** One-year prospective surveillance in three health care centers. **PID surveillance:** blood culture in infants with suspected invasive bacterial disease or with fever higher than 39°C axillary without focus or with acute otitis media. **CP surveillance:** blood culture and independent evaluation of chest X-ray in infants with suspected pneumonia. **Results:** IPD: in 4,369 infants studied, 58 cases of invasive bacterial diseases were identified, 37 (64%) due to *S. pneumoniae*. Rates of IPD: 110/100,000 (Chillán) and 288/100,000 (Valparaíso). Serotypes identified: 18C (n: 8), 14 (n: 8), 19A (n: 5), others (n: 12). CP: in 3,005 infants 762 CP were detected. Rates of CP: 2,918/100,000 (Chillán) and 5,547/100,000 (Valparaíso). **Discussion:** Results support the relevance of *S. pneumoniae* as the main cause of invasive bacterial disease and the high frequency of CP in this age group in Chile.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, invasive pneumococcal disease, epidemiology, pneumonia, bacteremia, bacterial vaccines.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, enfermedad neumocócica invasora, epidemiología, neumonía neumocócica, bacteriemia, vacunas bacterianas.

Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile

Hospital Clínico (KAV, IIW, CGB)

Hospital Carlos van Bühren,

Valparaíso y Escuela de

Medicina Universidad de

Valparaíso, Chile (RVF)

Hospital Herminda Martín,

Chillán, Chile (ETP)

Glaxo SmithKline Biologicals, Chile (MPS)

Este estudio fue financiado por el Laboratorio Glaxo SmithKline, entidad que participó en el diseño del estudio y en la aprobación del manuscrito

Recibido: 24 abril 2007

Aceptado: 2 enero 2008

Correspondencia a:

Katia Abarca Villaseca

katia@med.puc.cl

Introducción

En países con vacunación sistemática contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), *Streptococcus pneumoniae* constituye la principal causa de bacteriemia, meningitis bacteriana aguda, neumonía bacteriana e infecciones respiratorias altas como otitis media aguda en la población infantil¹⁻⁴. La mayoría de los casos de enfermedad neumocócica invasora (ENI) se concentra en niños bajo dos años de edad y se asocia a importantes tasas de mortalidad y secuelas⁵⁻⁹. Aspectos relevantes de estas infecciones son la variedad de serotipos involucrados^{3-7,10}, las cifras de letalidad que varían entre 1,5 y 11,8%^{5,6,10} siendo mayores en las edades extremas de la vida¹¹ y la creciente resistencia a los antimicrobianos de uso habitual^{4,10,12-15}.

La importancia de *S. pneumoniae* en pediatría ha motivado el desarrollo de vacunas anti-neumocócicas conjugadas, el cual se ha visto complicado por la necesidad de incluir múltiples serotipos en una sola vacuna. La primera vacuna anti-neumocócica conjugada que se registró para uso en lactantes demostró

alta eficacia en E.U.A. y Finlandia, y fue introducida al Programa Nacional de Inmunización de E.U.A. a partir del año 2000^{16,17}. El uso programático de esta vacuna ha producido una notable reducción del número de casos de ENI en población vacunada y adicionalmente en población no vacunada¹⁸⁻²¹. Esto último ha sido atribuido principalmente a la disminución en la portación nasofaríngea de *S. pneumoniae* en sujetos inmunizados²². Además, se ha observado una importante reducción en la resistencia antimicrobiana de las cepas aisladas^{11,23} así como una disminución en las hospitalizaciones por neumonías en niños vacunados^{21,24}. Al mismo tiempo, se ha observado la emergencia de infecciones causadas por serotipos no incluidos en la vacuna²⁵, situación que continúa en estrecha observación.

Las variaciones geográficas y temporales en los serotipos de *S. pneumoniae* causantes de ENI indican que la eficacia reportada con la primera vacuna anti-neumocócica registrada no es necesariamente aplicable a otros países^{12,26}. Para poder estimar la real utilidad de esta vacuna y de otras similares en desarrollo, es necesario conocer la epidemiología de las infecciones

invasoras por este agente, su frecuencia y los serotipos circulantes en distintas zonas geográficas. Una buena aproximación a la real carga de enfermedad neumocócica en una población es realizar una vigilancia prospectiva de estas infecciones, tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios, en la población con mayor riesgo de adquisición.

El objetivo de este estudio fue describir la frecuencia y tipo de ENI y de neumonía consolidante (NC) en lactantes, en tres hospitales chilenos, mediante un estudio prospectivo. Considerando los diferentes agentes etiológicos y el manejo recomendado en cuadros febriles en lactantes bajo 2 meses de edad²⁷ se decidió enfocar la vigilancia en el grupo etario entre 2 y 24 meses de edad.

Pacientes y Método

Diseño del estudio y centros participantes: Estudio prospectivo realizado durante un año en tres centros pediátricos en Chile: un hospital privado de la Región Metropolitana (Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile - PUC) y dos hospitales públicos de otras regiones (Hospital Clínico Herminda Martín de Chillán del Servicio de Salud Ñuble y Hospital Carlos van Bühren, del Servicio de Salud Valparaíso), entre mayo de 2001 y abril de 2002. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética de la Dirección de Investigación de la Escuela de Medicina de la PUC, del Hospital Clínico Herminda Martín en Chillán y del Hospital Carlos van Bühren en Valparaíso, y fue realizado de acuerdo con la declaración de Helsinki y con las pautas de Buenas Prácticas Clínicas de la ICH^{28,29}.

El centro privado corresponde a un hospital universitario de alta complejidad³⁰ con 53 camas pediátricas, que atiende en forma abierta a pacientes de distintas áreas de la Región Metropolitana. El Hospital de Chillán es un hospital de alta complejidad³⁰ con 90 camas pediátricas; dispone de un servicio de urgencia y consultorios adosados. Su población asignada, de 2 a 24 meses de edad, es de 6.339 niños, con 6,2% de ruralidad (Servicio de Salud Ñuble, Subdirección Médica, Sección Estadística). La ciudad es pre-cordillerana, está ubicada en la zona centro-sur del país y su clima es templado-cálido. El Hospital de Valparaíso es un hospital de alta complejidad³⁰, con 120 camas pediátricas, un servicio de urgencia y un policlínico de infecciones respiratorias agudas adosados. Su población asignada, de 2 a 24 meses de edad, es de aproximadamente 7.300 niños; más de 99% de su población es de origen urbano³¹. La ciudad es costera, está ubicada en la zona central del país y su clima es templado-cálido. En ambas ciudades, prácticamente la totalidad de los

pacientes que requiere radiografía de tórax o hemocultivo es derivada a estos hospitales.

Procedimientos de la vigilancia: Antes de iniciar el estudio, se evaluó en los tres centros participantes la infraestructura de los laboratorios, los sistemas de registro y las necesidades de equipamiento e insumos. Se capacitó al personal del laboratorio de microbiología para lograr una estandarización en las técnicas de cultivo, identificación y antibiograma. Se habilitaron equipos automatizados de cultivos y se implementó metodología de estudio de sensibilidad antimicrobiana por epsilometría (E-test®) en los centros que no lo tenían.

Se realizó una vigilancia activa de ENI y de NC en los servicios de urgencia y de hospitalización pediátrica de los tres centros participantes durante las 24 horas del día y los siete días de la semana. En la PUC, se implementó además la vigilancia en su principal centro de atención ambulatoria de morbilidad, durante su horario de atención habitual (8 a 17 horas, días hábiles).

Vigilancia de ENI: Se consideró ENI la identificación de *S. pneumoniae* en sangre y/o líquido estéril mediante cultivo o prueba de aglutinación por látex.

Previo firma de consentimiento informado por los padres o tutores del niño, se tomó un hemocultivo a niños de 2 a 24 meses de edad que consultaban por cuadro compatible con infección bacteriana, eventualmente neumocócica (meningitis, sepsis, peritonitis primaria, pericarditis, artritis, celulitis), o con fiebre $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ axilar o $39,5^{\circ}\text{C}$ rectal, sin foco aparente o con probable foco ótico por diagnóstico clínico del médico tratante. Se excluyeron niños con infecciones intrahospitalarias, síndromes febriles de causa viral conocida (ej, varicela, estomatitis herpética, etc) y fiebre durante las 48 horas post vacunación. Además, se registró todo cultivo de líquido estéril solicitado por el médico tratante.

Los hemocultivos fueron procesados en los laboratorios locales utilizando metodología automatizada (BacT Alert® de Organon Teknica, Netherland, y Bactec® 9000, de Becton Dickinson, E.U.A.). Los hemocultivos positivos fueron informados, inmediatamente de efectuada la tinción de Gram del frasco de hemocultivo, al médico de turno del servicio de origen, quien asumió la conducción clínica de los pacientes según la práctica habitual. Se definió *tiempo de positividad* de los hemocultivos al lapso (horas y minutos) transcurrido entre el inicio de la incubación de la botella de hemocultivo y la detección de crecimiento bacteriano por el equipo automático. Una alícuota del sobrenadante del frasco de hemocultivo con crecimiento bacteriano fue sembrada en agar sangre e incubada en aerobiosis con 5% de CO_2 por 48 horas. La

identificación presuntiva de *S. pneumoniae* se basó en la prueba de inhibición de crecimiento con optoquína³². Las cepas de *S. pneumoniae* aisladas fueron procesadas para sensibilidad antimicrobiana por técnica de CIM mediante epsilometría en el laboratorio local; la serotipificación se realizó por método de hinchamiento capsular (Quellung)³³ en el Instituto de Salud Pública de Chile, utilizando 12 sueros de pool (Pneumitest Kit Plus®, Statens Serum Institute, Dinamarca). Se consideró hemocultivo contaminado aquel con aislamiento de agentes contaminantes habituales. Los métodos microbiológicos se desarrollaron de acuerdo a los procedimientos del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).

Vigilancia de NC: Se consideró NC a la presencia de infiltrado alveolar (consolidación) de una porción importante de un lóbulo pulmonar, con o sin broncograma aéreo y/o efusión pleural asociada.

Se ingresó a la vigilancia a niños, entre 2 y 24 meses de edad, con diagnóstico radiológico de neumonía o pleuroneumonía adquirida en la comunidad y consentimiento informado escrito obtenido de los padres/cuidadores del niño. Si bien la sospecha de neumonía se dejó a criterio del médico tratante, se sugirió la realización de radiografía de tórax antero-posterior y lateral ante los siguientes síntomas/signos: taquipnea para la edad, retracción de pared torácica, hipoxemia, quejido respiratorio, crepitaciones o reducción del murmullo pulmonar a la auscultación, o sospecha de infección sistémica con al menos un síntoma respiratorio. El único criterio de exclusión fue la neumonía intrahospitalaria. En estos niños se obtuvo un hemocultivo, cuyo procesamiento fue el mismo que en la vigilancia de ENI y una radiografía de tórax en proyecciones posteroanterior y lateral. Para ello se usó doble placa al momento del examen o se efectuó una copia por scanner en forma diferida (equipo marca AGFA, modelo Arcus 1200™ plano). Las radiografías fueron evaluadas por el pediatra tratante y por un radiólogo local. Un radiólogo pediatra independiente, de amplia expe-

riencia, revisó las radiografías originales de todos los pacientes de Santiago y las copias de las placas de los pacientes de Chillán y Valparaíso, sin conocer el diagnóstico de los otros profesionales. Para considerar el caso como NC se exigió que hubiese concordancia entre la opinión del pediatra y al menos uno de los dos radiólogos. En los casos de discordancia con la interpretación del pediatra, se consideró la opinión del radiólogo experto.

Análisis estadístico: Se ingresó la información en base de datos computacional Access. El análisis estadístico se realizó con programa SPSS. Se realizó análisis descriptivo de la cohorte total y de los centros por separado. Las variables continuas fueron analizadas por promedio, medianas y desviaciones estándar. Se calculó la frecuencia de episodios de bacteriemia, ENI y neumonía por centro. Se calculó la tasa de ENI y NC (Nº de casos/100.000 lactantes de 2 a 24 meses de edad) en los centros con población asignada conocida (Chillán y Valparaíso).

Resultados

Vigilancia de ENI: De un total de 4.726 niños elegibles, se obtuvo hemocultivo en 4.369 (92%). Mediana de edad: 11,6 meses. La distribución por género y edad no mostró diferencias en los diferentes centros.

Se aisló algún patógeno bacteriano en 58 de los 4.369 niños en que se realizó hemocultivo (1,3%). La Tabla 1 muestra los niños estudiados y los agentes bacterianos aislados por cada centro. De los 58 patógenos identificados, 42 se aislaron en sangre, cuatro en LCR, tres en líquido articular, dos en líquido pleural y siete en sangre y LCR. En Santiago y Valparaíso predominó *S. pneumoniae* frente a otras bacterias, mientras que en Chillán se observó similar incidencia de *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*.

El tiempo de positividad de los hemocultivos con

Tabla 1. Agentes bacterianos aislados en niños entre 2 y 24 meses de edad en tres centros chilenos en un año de vigilancia de enfermedad neumocócica invasora

Centro	Niños evaluados / hemocultivos obtenidos	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Salmonella sp</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Otros*
Santiago	748 / 702	9	0	1	1	0	2
Chillán	1.347 / 1.091	7	7	1	1	2	1
Valparaíso	2.631 / 2.576	21	1	2	1	0	1
Total	4.726 / 4.369	37	8	4	3	2	4

*Otros: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pyogenes* y *Kingella kingae*

Tabla 2. Presentación clínica de 37 casos de enfermedad neumocócica invasora en niños entre 2 y 24 meses de edad identificados en un año de vigilancia en tres centros chilenos

Presentación clínica	n	%	n de pacientes hospitalizados
Bacteriemia sin foco	19	51,4	3
Neumonía consolidante	9	24,3	6
Meningitis	3	8,1	3
Bacteriemia con OMA	2	5,4	0
Celulitis	2	5,4	2
Sepsis	1	2,7	1
Artritis séptica	1	2,7	1
Total	37	100	16

aislamiento de *S. pneumoniae* tuvo una media de 12,5 horas (rango 2 a 65,5), siendo en 31/37 (84%) menor a 24 horas. No hubo diferencias por centro en el tiempo de positividad de los hemocultivos. La frecuencia de hemocultivos contaminados fue, en promedio, de 1% (0,7-1,6% según el centro).

Se detectaron 37 casos de ENI, 36 mediante cultivo y uno por prueba de aglutinación de látex en líquido pleural. La mediana de edad de los niños con ENI fue de 12 meses. La tasa de ENI en lactantes entre 2 y 24 meses de edad fue de 288/100.000 en Valparaíso y de 110/100.000 en Chillán. No se observó variación estacional en la presentación de las ENI. La Tabla 2 muestra la presentación clínica de los casos de ENI y el número de pacientes que fueron hospitalizados. El sitio de aislamiento para las neumonías fue: sangre (n: 7) y líquido pleural (n: 2); para meningitis: LCR (n: 1), sangre y LCR (n: 2); para artritis séptica: líquido articular (n: 1); y para el resto de las localizaciones: sangre (n: 24).

La duración de la hospitalización fue significativamente más corta en los niños con bacteriemia sin foco

que en los pacientes con otras ENI. La mayoría de los pacientes (89,2%) tuvo una evolución favorable. Dos niños fallecieron (5,4%): un lactante de 2 meses con neumonía y sepsis y un lactante de 18 meses con meningitis. Dos pacientes (5,4%) presentaron secuelas al alta: uno resultó con daño neurológico grave posterior a una meningitis y otro con atelectasias persistentes post neumonía.

Se dispuso de 33 cepas de *S. pneumoniae* para tipificación. Los serotipos obtenidos fueron: 18C (n: 8), 14 (n: 8), 19A (n: 5), 6B (n: 2) y una cepa de cada uno de los siguientes serotipos: 1, 4, 6A, 8, 11, 19F, 23A, 23F y dos cepas no tipificables.

Se realizó estudio de sensibilidad en las 36 cepas obtenidas por cultivo. Se encontraron siete cepas (19,4%) con resistencia intermedia a penicilina, cuatro provenientes de Valparaíso y tres de Santiago; no se encontraron cepas con alta resistencia. Todas fueron sensibles a cefotaxima.

Vigilancia de NC: De un total de 3.005 niños con radiografía de tórax por sospecha de neumonía, se detectaron 762 pacientes con NC, (mediana de edad: 11,2 meses). Cuarenta y siete por ciento de los pacientes con NC requirió hospitalización. Las tasas de NC fueron de 2.918 y 5.547/100.000 lactantes entre 2 y 24 meses en Chillán y Valparaíso, respectivamente. La Tabla 3 muestra los niños ingresados a esta vigilancia, los niños con NC y la frecuencia de hemocultivos positivos en estos niños, en cada centro.

Discusión

El conocimiento del impacto de las infecciones por *S. pneumoniae* en un país requiere de una vigilancia activa de los casos, con criterios de pesquisa altamente sensibles, que incorporen aspectos clínicos y de laboratorio microbiológico, y que incluya tanto pacientes ambulatorios como hospitalizados, idealmente

Tabla 3. Neumonías consolidantes (NC) y rendimiento de hemocultivos en un año de vigilancia en niños entre 2 y 24 meses de edad en tres centros chilenos

Centro	n de radiografías obtenidas	n de radiografías con NC	n de hemocultivos obtenidos	n (%) de hemocultivos positivos
Santiago	401	172	142 (83%)	1 (0,6%)
Chillán	1.202	185	116 (63%)	1 (0,5%)
Valparaíso	1.402	405	373 (92%)	5 (1,2%)
Total	3.005	762	631 (83%)	7 (0,9%)

NC: neumonía consolidante

de diferentes zonas geográficas. El diseño prospectivo, con criterios de inclusión muy exigentes, con una adecuada uniformación en los aspectos clínicos, radiológicos y microbiológicos, la participación de centros de distintas ciudades chilenas, sumado a un escaso número de sujetos elegibles no ingresados, apoyan que la información obtenida en este estudio se ajusta a la realidad epidemiológica chilena en el período estudiado. Por otro lado, para obtener datos de tasas de ENI y NC confiables, es deseable estudiar una población geográficamente limitada, que se atienda en un solo sistema de salud, con un mínimo de pacientes que acudan a otros sistemas de atención, criterios que cumplían las ciudades de Chillán y Valparaíso en este estudio.

Los resultados confirman que *S. pneumoniae* es el principal agente causal de enfermedad bacteriana invasora (EBI) en niños entre 2 y 24 meses de edad en Chile, tal como se ha observado en otros países con vacunación universal contra Hib^{14,34}. Si bien en uno de los tres centros estudiados se observó un número similar de enfermedades invasoras causadas por *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, situación explicable por el carácter hiper-endémico de este último agente, en los otros dos predominó sustancialmente *S. pneumoniae*. Las tasas de ENI obtenidas en este grupo etario variaron sustancialmente en los dos centros estudiados; un estudio realizado en Córdoba, Argentina, con similar metodología, mostró tasas de valor intermedio entre éstas³⁵. Las tasas reportadas en otros estudios chilenos^{5,6} son menores a las nuestras; sin embargo, el diseño diferente de estos últimos, incluyendo distintas edades de la población en vigilancia, no los hace completamente comparables.

Aproximadamente la mitad de los casos de ENI requirió hospitalización, lo que concuerda con otros datos nacionales⁶. Coincidiendo con lo encontrado por otros autores, la presentación clínica más frecuente de las ENI, en globo, y en pacientes ambulatorios correspondió a bacteriemia sin foco aparente o con foco ótico asociado, mientras que en las ENI de los pacientes hospitalizados predominaron las infecciones más graves, como neumonía y meningitis^{6,8,10}. La letalidad de las ENI en esta serie fue de 5,4%, cifra intermedia comparada con lo publicado por otros investigadores^{8,10,14,35}.

Son escasos los reportes de cuantificación de la frecuencia de NC en lactantes. La tasa de NC en niños entre 2 y 24 meses obtenida en la ciudad de Chillán es semejante a la observada en Córdoba, Argentina, donde se implementó un sistema de vigilancia similar³⁵. Destaca la más elevada tasa de NC en la ciudad de Valparaíso, para la cual no tenemos una explicación. Se requieren mayores estudios para determinar si estas

diferencias geográficas se repiten todos los años y si se relacionan a variables climáticas, ciclo luz/oscuridad u otras³⁶. La estacionalidad observada en la presentación de NC, con un claro incremento en los meses fríos, se observó en los tres centros estudiados y es característica de países con clima templado como el nuestro³⁶. La positividad de los hemocultivos en niños con NC en este estudio es baja, similar a lo comunicado por otros autores^{1,35,37}. Por tanto, este resultado no apoyaría la recomendación de solicitar hemocultivos en forma rutinaria en pacientes pediátricos con NC no complicada.

Si bien el número de cepas estudiadas es reducido, observamos el predominio del serotipo 14, situación similar a la reportada por otros autores chilenos, pero con una menor proporción del serotipo 5 y ningún aislamiento del serotipo 1^{5,6}. La ausencia de cepas de *S. pneumoniae* altamente resistentes a penicilina o resistentes a cefalosporinas en esta serie difiere de reportes previos nacionales, que mostraban 15 a 18% de alta resistencia, alrededor de 14% con resistencia intermedia a penicilina y 6 a 14% con resistencia a cefalosporinas, en cepas provenientes, en su mayoría, de la Región Metropolitana^{6,13}. La ausencia de cepas con alta resistencia a penicilina y a cefalosporinas en esta serie podría explicarse por la existencia de variaciones temporales, regionales y/o ser resultado de un mayor control en el expendio de antimicrobianos, medida implementada en nuestro país a partir de 1999³⁸.

En esta muestra, la cobertura teórica de la vacuna conjugada heptavalente actualmente disponible sería de 66%. Sin embargo, el reducido número de cepas estudiadas y la variabilidad epidemiológica de las infecciones neumocócicas, obligan a interpretar con cautela estos cálculos teóricos^{39,40}.

En conclusión, este estudio confirma la importancia de *S. pneumoniae* como la principal causa de EBI en lactantes entre 2 y 24 meses de edad. Al comparar entre los centros participantes en este estudio y con otros estudios nacionales destaca la existencia de variaciones tanto en las cifras de incidencia de ENI y de NC, así como de resistencia antimicrobiana y distribución de serotipos. Estos hechos apoyan la necesidad de mantener una vigilancia continua de estas infecciones, idealmente a lo largo del país. La información proveniente de dicha vigilancia permitiría evaluar más adecuadamente la real utilidad de las vacunas disponibles o en desarrollo y, eventualmente, decidir su incorporación en el calendario rutinario de inmunizaciones del niño.

Agradecimientos. A Sofía Navarro, Marcela Urzúa, Daniela Fernández y Leila Habash por su participación en la ejecución del estudio. Al personal de salud de los servicios

clínicos, microbiología y radiología de los tres centros en que éste se realizó. A Soledad Prat y Aurora Maldonado, del Laboratorio de Bacteriología del Instituto de Salud Pública de Chile, quienes realizaron la tipificación de las cepas.

Resumen

Objetivo: Describir la frecuencia y tipo de enfermedad neumocócica invasora (ENI) y neumonía consolidante (NC) en lactantes chilenos. **Pacientes y Métodos:** Vigilancia prospectiva durante un año en tres centros. Vigilancia de ENI: hemocultivo en lactantes con sospecha clínica de enfermedad bacteriana inva-

sora (EBI) o fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ axilar, sin foco o con otitis media aguda. Vigilancia de NC: hemocultivo y evaluación independiente de la radiografía en lactantes con sospecha clínica de neumonía. **Resultados:** ENI: en 4.369 lactantes enrolados se detectaron 58 casos de EBI, 37 (64%) por *Streptococcus pneumoniae*. Tasas de ENI: 110/100.000 (Chillán) y 288/100.000 (Valparaíso). Serotipos de *S. pneumoniae* identificados: 18C (n: 8), 14 (n: 8), 19A (n: 5), otros (n: 12). NC: en 3.005 niños enrolados se detectaron 762 NC. Tasas de NC: 2.918/100.000 (Chillán) y 5.547/100.000 (Valparaíso). **Discusión:** Se confirma la relevancia de *S. pneumoniae* como agente de EBI así como la elevada frecuencia de NC en lactantes en Chile.

Referencias

- Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 293-8.
- Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Etiology of childhood pneumonia: results of a prospective, population based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 986-91.
- Hawley L A, Walker F, Whitney CG. Pneumococcal Disease. In: Vaccine-Preventable Diseases Surveillance Manual, 3rd Edition 2002; Chapter 9: 1-14.
- El Vigía. Boletín de Vigilancia Epidemiológica de Chile, 1999 (2); 6: 6. Disponible en: epi.minsal.cl/epi/html/elvigia/vigia6.pdf [accedido 20 de septiembre, 2006].
- Levine M M, Lagos R, Levine O S, Heitmann I, Enríquez N, Pinto M E, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in infants and young children in Metropolitan Santiago, Chile, a newly industrializing country. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 287-93.
- Lagos R, Muñoz A, Valenzuela M, Heitman I, Levine M M. Population-based surveillance for hospitalized and ambulatory pediatric invasive pneumococcal disease in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 1115-23.
- Diez-Domingo J, Pereiro I, Morant A, Gimeno C, Lerma M, Oyagüez I, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children in Spain, 1996-1998. *J Infection* 2002; 45: 139-43.
- Bjorson G L, Sceifele D W, Halperin S A and the Members of the Canadian Paediatric Society/Health Canada Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). Population-based epidemiology of invasive pneumococcal infection in children in nine urban centres in Canada, 1994 through 1998. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 947-50.
- Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H, WHO Child Health Epidemiology Reference Group. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Org* 2004; 82: 895-903.
- Kaplan S L, Mason E O, Wald E R, Tan T Q, Schutze G E, Bradley J S, et al. Six year multicenter surveillance of invasive pneumococcal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 141-7.
- Centers For Disease Control and Prevention 2001 a 2004. Active Bacterial Core Surveillance (ABCS) Report. Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae*, 2004. Disponible en: www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/survreports/spneu04.pdf [accedido: 26 de octubre, 2006]
- Cartwright K. Pneumococcal disease in Western Europe: burden of disease, antibiotic resistance and management. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 188-95.
- Heitmann I. Nota breve: Epidemiología nacional de las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Chil Infect* 1999; 16: 133-6.
- Lagos R, San Martín O, Erazo L, Avendaño A, Levine MM y Grupo de Trabajo Colaborativo para el Diagnóstico de Infecciones Neumocócicas en el Niño. Epidemiología de las enfermedades invasoras causadas por *Streptococcus pneumoniae* en niños chilenos: Proyecciones clínicas y de salud pública. *Rev Chil Infect* 2001; 18: 15-21.
- González P. Vigilancia de la resistencia a antimicrobianos. *Rev Chil Infect* 2002; 19 Supl 2: 135-9.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen J R, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-95.
- Shinefield H R, Black S E. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines in large-scale field trials. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 394-7.
- Black S E, Shinefield H R, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Post licensure evaluation of effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1105-7.
- Whitney C G, Farley M M, Hadler J, Harrison L H, Bennett N M, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348: 1737-46.
- Ray G T, Whitney C G, Fireman B H, Ciuryla V, Black S B. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugated vaccine. Evidence from the 5 years of use in the US incorporating herd effects. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 494-501.
- Hammit L L, Bruden D L, Butler J C, Baggett H C, Hurlburt D A, Reasonover A, et al. Indirect effect of conjugate vaccine on adult carriage of *Streptococcus pneumoniae*: An explanation of trends in invasive pneumococcal disease. *J Infect Dis* 2006; 193: 1487-94.
- Lucero M G, Dulalia V E, Parreno R N, Lim-Quianzon D M, Nohynek H, Makela H, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and pneumonia with consolidation on X-ray in children under two years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.:

- CD004977. DOI: 10.1002/14651858. CD004977.
- 23.- Kyaw M H, Lynfield R, Schaffner W, Craig A S, Hadler J, Reingold A. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 2006; 354: 1455-63.
 - 24.- Grijalva C G, Nuorti J P, Arbogast P G, Martin S W, Edwards K M, Griffin M R. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. Lancet 2007; 369: 1179-86.
 - 25.- Pelton S I, Huot H M A, Finkelstein J A, Bishop C J, Hsu K K, Kellenberg J, et al. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant pneumococcus in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 468-72.
 - 26.- Hausdorff W P, Siber G, Paradiso P R. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. Lancet 2001; 357: 950-2.
 - 27.- Brook I. Unexplained fever in young children: how to manage severe bacterial infection. Br Med J 2003; 327: 1094-7.
 - 28.- Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Disponible en: <http://www.uchile.cl/bioetica/doc/helsinki.htm>. [accedido: 20 de septiembre, 2006].
 - 29.- International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Good Clinical Practice: Consolidated Guideline. World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigators Group. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/959fnl.pdf> [accedido: 20 de septiembre, 2006].
 - 30.- Ministerio de Salud, República de Chile. Reglamento de los Servicios de Salud, Decreto 140 de 2004, Capítulo V, Título IV, Artículo 44.
 - 31.- Memoria Anales Servicio de Salud Valparaíso San Antonio, 1996-2002 <http://www.ssvsa.cl/memoria.htm>; [accedido: 13 de diciembre, 2007].
 - 32.- Murray P R, Rosenthal K S, Kobayashi G S, Pfaller M A. *Streptococcus*. In: Murray P R, Rosenthal K S, Kobayashi G S, Pfaller M A, editors. Medical Microbiology. St Louis: Mosby Inc; 2002. p 234.
 - 33.- Austrian R. The quellung reaction, a neglected microbiologic technique. Mt Sinai J Med 1976; 43: 1053-9.
 - 34.- Lee G M, Harper M B. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-*Haemophilus influenzae* type b era. Arch Pediatr Adolesc Med 1998; 152: 624-8.
 - 35.- Tregnaghi M, Ceballos A, Ruttimann R, Ussher J, Tregnaghi P, Peeters P, et al. Active epidemiologic surveillance of pneumonia and invasive pneumococcal disease in ambulatory and hospitalized infants in Cordoba, Argentina. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 370-2.
 - 36.- Dowell S F, Whitney C G, Wright C, Rose C E Jr, Schuchat A. Seasonal patterns of invasive pneumococcal disease. Emerg Infect Dis 2003; 9: 573-9.
 - 37.- Levine O S, Liu G, Garman R L, Dowell S F, Yu S, Yang Y. *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* as causes of pneumonia among children in Beijing, China. Emerg Infect Dis 2000; 6: 165-70.
 - 38.- Bavestrello F, Cabello A, Casanova D. Impacto de medidas regulatorias en la tendencia de consumo comunitario de antibióticos en Chile. Rev Méd Chile 2002; 130: 1265-72.
 - 39.- Eskola J, Takala A K, Kilpi TM, Lankinen K S, Kayhty H. Clinical evaluation of new pneumococcal vaccines: the Finnish approach. Dev Biol Stand 1998; 95: 85-92.
 - 40.- Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J, et al. Post licensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 485-9.