

## Introducción

A. Delgado Rubio

Catedrático de Pediatría y Puericultura. Universidad del País Vasco.  
Hospital Basurto. Bilbao. España.  
Presidente de la Asociación Española de Pediatría.

Las meningitis agudas y más en concreto las meningitis agudas bacterianas (MAB) o meningitis purulentas, siguen constituyendo un capítulo de extraordinario interés en procesos infecciosos. No puede obviarse que aunque se dispone de un arsenal terapéutico antibiótico extraordinariamente amplio y eficaz, todavía sigue siendo elevada la morbimortalidad debida a infecciones bacterianas invasivas entre las que se encuentran las meningitis purulentas.

Nuestros conocimientos respecto a las MAB deben ser revisados y actualizados, ya que se están produciendo importantes cambios respecto a:

1. Los agentes etiológicos que las producen.
2. El mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos.
3. Las resistencias a los antibióticos.
4. La posibilidad de asociar antibióticos para mejorar los resultados terapéuticos.
5. El manejo de los líquidos y la terapia de mantenimiento.
6. El control de la respuesta inflamatoria a nivel del sistema nervioso central.
7. La duración del tratamiento.
8. La profilaxis que debe administrarse al entorno familiar y al propio paciente.
9. Los ulteriores controles para detectar secuelas.

Es bien conocido que en la infancia los agentes etiológicos de las MAB varían dependiendo de la edad considerada. Mientras en el período neonatal los patógenos habitualmente implicados son: *Streptococcus* betahemolítico del grupo B, bacilos entéricos gramnegativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., etc.) y *Listeria monocytogenes*, a partir de los 3 meses los microorganismos implicados son *Haemophilus influenzae* tipo b, *N. meningitidis* B y C y *S. pneumoniae*.

La incidencia de los agentes etiológicos de las MAB viene influida fundamentalmente por factores externos de política sanitaria. Este hecho ha sido muy evidente en Estados Unidos, Francia, Italia, España, etc., donde las meningitis por *H. influenzae* tipo b han desaparecido o han disminuido de forma espectacular tras la aplicación

universal de la vacuna conjugada frente a este patógeno, a partir de los 2 meses de vida.

Lo mismo podemos decir respecto a las meningitis por meningococo C, las cuales han disminuido de forma muy significativa tras la administración de la vacuna conjugada frente a este serogrupo incluida en el Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría, desde que el incremento de la incidencia de esta forma de infección meningocócica grave se puso de manifiesto en nuestro medio.

Estas actuaciones preventivas a nivel nacional han hecho que las meningitis bacterianas por *S. pneumoniae* sean en la actualidad la segunda causa de MAB en España. Es bien conocida la importancia de este microorganismo como responsable de infecciones invasoras graves en el niño pequeño y de forma particular de meningitis neumocócica. El que este agente etiológico origine las formas de MAB con mayor morbimortalidad y el que exista un elevado porcentaje de neumococos resistentes a penicilina, macrólidos e incluso a cefalosporinas, plantea importantes problemas clínicos y terapéuticos.

Esta inquietante situación puede y debe ser afrontada poniendo en marcha programas de vacunación contra los serotipos de neumococos que son los principales agentes causales en nuestro medio de las infecciones neumocócicas invasoras. La incorporación de la vacuna conjugada neumocócica heptavalente a partir de los 2 meses de vida se ha mostrado eficaz, altamente inmunogénica y segura. Este hecho constatado en estudios sobre una amplia población infantil y la confirmación de una incidencia en nuestro medio de formas invasoras de infección neumocócica superponibles a las del resto de países desarrollados que han incluido esta vacuna en sus calendarios vacunales, confirman la necesidad de la aplicación universal de la misma en España.

No es arriesgado aventurar que la incorporación de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente en el calendario vacunal y su aplicación universal en los niños españoles, conducirá como ocurrió con *H. influenzae* tipo b, a disminuir de forma espectacular o erradicar las formas invasoras de infección neumocócica y muy en concreto la temida meningitis neumocócica.

La necesidad de analizar todos estos aspectos de forma sistemática y por los más destacados especialistas nos ha llevado a publicar esta reunión científica que tan extraordinaria acogida tuvo entre nuestro colegas.

En este suplemento se recoge el simposio que bajo el título "Meningitis bacterianas: avanzando hacia su erradicación", tuvo lugar en el contexto del 51º Congreso de la Asociación Española de Pediatría (AEP), celebrado el 16 de junio de 2002. En el mismo intervinieron expertos muy destacados en el tema.

La ponencia "Evaluación de la campaña de inmunización frente a meningococo de serogrupo C en España" fue presentada por el Dr. Julio A. Vázquez del Instituto de Salud Carlos III, y en ella se puso de manifiesto cómo son los serogrupos B y C los que tienen interés epidemiológico en nuestro medio y cómo la aplicación de la vacuna conjugada antimeningococo C, ha permitido que se produzca una disminución significativa de las infecciones meningocócicas graves por este serogrupo.

El Dr. Julio Casals, asimismo del Instituto de Salud Carlos III, se ocupó de la "Epidemiología de las infecciones neumocócicas en España en edad pediátrica", y llegó a la conclusión de que los estudios epidemiológicos realizados en distintas zonas de España reflejan una alta incidencia de infecciones invasoras por *S. pneumoniae*, siendo similares a las obtenidas en Estados Unidos y otros países europeos, lo que justifica la inclusión de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente en el calendario vacunal en España.

En este suplemento se recoge el trabajo de la Dra. Marta Rodríguez Créixems, del Hospital Gregorio Marañón, de Madrid, cuyos datos y aportaciones corroboran los estudios epidemiológicos presentados en el Simposio y,

por lo tanto, el interés de la aplicación de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente.

Por otra parte, el Dr. Xavier Sáez Llorens, Jefe de Infectología Pediátrica del Hospital del Niño de Panamá, expuso los conceptos más recientes sobre la "Patogenia de las meningitis bacterianas" lo cual permite comprender no sólo la clínica, sino entender los trastornos que se producen y la puesta en marcha de los mecanismos inflamatorios con el fin de emprender acciones terapéuticas complementarias que mejoren el pronóstico y evolución de estos cuadros.

El Dr. Francesc Asensi Botet, Jefe de la Unidad de Infectología del Hospital Infantil La Fe de Valencia, analizó de forma exhaustiva el "Tratamiento de las meningitis bacterianas" deteniéndose no sólo en la terapia antibiótica sino que expuso magistralmente el tratamiento complementario que tanta importancia tiene en la evolución de las MAB.

Por último, el Dr. Fernando de Juan Martín, responsable de la Unidad de Infecciosos del Servicio de Pediatría del Hospital Miguel Servet de Zaragoza se encargó de estudiar el "Impacto de la inmunización frente a las enfermedades invasoras por neumococo: vacuna neumocócica conjugada", en la que tras analizar la incidencia y gravedad de las infecciones neumocócicas invasoras y hacer un detallado análisis de la eficacia y seguridad de la referida vacuna planteó la necesidad de aplicar la vacuna neumocócica conjugada de forma universal a los niños sanos a partir de los 2 meses de vida.

No nos parece exagerado el título de este simposio, ya que es una realidad que estamos avanzando de forma lenta pero correcta hacia la erradicación de las meningitis bacterianas. El tiempo juzgará la validez de este deseo que esperamos ver convertido en una realidad.

## Evaluación de la campaña de inmunización frente a meningococo de serogrupo C en España

J.A. Vázquez Moreno

Laboratorio de Referencia de Meningococos. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. Madrid. España.

La evaluación del impacto de las nuevas vacunas conjugadas frente a enfermedad meningocócica de serogrupo C en España muestra que ha habido un espectacular descenso en la incidencia de enfermedad meningocócica en los grupos vacunados. El mayor descenso se observa en menores de un año, en los se ha pasado de una incidencia de 12,6 casos por 10<sup>5</sup> en las primeras 20 semanas de la temporada 1999/2000, antes de aplicar las nuevas vacunas conjugadas, a 1,4 durante el mismo período en la temporada 2001/2002. Sin embargo, las tasas de ataque en los grupos no vacunados han incrementado de forma considerable. Se impone pues una estrecha vigilancia de las tendencias para poder realizar las recomendaciones oportunas en lo que respecta a los segmentos de edad que hay que vacunar.

No parece, al menos hasta ahora, que se produzca un fenómeno de sustitución del serogrupo C por otros serogrupos no incluidos en la vacuna, de tal forma que las cifras de incidencia de meningococo de serogrupo B son inferiores a las que se obtenían antes de la aplicación de vacuna conjugada frente a serogrupo C. Mantener un continuo análisis de la evolución de fenómenos tales como el de intercambio genético capsular, que permite a las cepas evadir la respuesta inmune generada por vacunación, permitirán en el futuro inmediato evaluar con mayor certeza el impacto "ecológico" de las nuevas vacunas conjugadas.

### Palabras clave:

*Meningococo. Vacuna conjugada. Eficacia.*

### EVALUATION OF THE IMMUNIZATION CAMPAIGN AGAINST SEROGROUP C MENINGOCOCCUS IN SPAIN

The evolution of the impact of the new conjugate vaccines against meningococcal disease in Spain show that there has been a dramatic decline in the incidence of the disease in vaccinated groups age. The main fall is observed in children under one year, with an incidence rate raging between 12.6 cases per 10<sup>5</sup> during the first 20 weeks of the epidemic year 1999/2000, just before to apply those conjugate vaccines, to 1.4 during the same period of the 2001/2002. However, the incidence rates in those age

groups not vaccinated have increased. Because of that a strong surveillance about the trends of the disease should be maintained in order to be able to advise about changes in the age groups to receive the vaccine.

We are not detecting a phenomenon of replacement of the serogroup C for other serogroups not included in the vaccine. In fact the incidence rate of serogroup B strains is lower than before apply the new conjugate vaccines. It is very important to maintain the analysis of the evolution of phenomena as the capsular switching, that allow the strains to avoid the immune response generated after vaccination. These type of studies will allow us to evaluate the "ecologic" impact of these new conjugate vaccines.

### Key words:

*Meningococci. Conjugate vaccine. Efficacy.*

### INTRODUCCIÓN

En España, a lo largo de los últimos 50 años, hemos asistido a 5 ondas epidémicas de enfermedad meningocócica con períodos interepidémicos de duración variable. La última de estas ondas tuvo lugar entre los años 1996 y 1997 y, a diferencia de las anteriores, que estaban producidas por cepas de serogrupo B, ésta lo estuvo por un tipo de cepa caracterizada como C:2b:P1.2,5<sup>1</sup>, por lo que se realizó una intervención masiva con vacuna de polisacárido A + C en la mayoría de las comunidades autónomas en niños entre los 2 y los 19 años de edad a lo largo de 1997<sup>2</sup>. Esta intervención tuvo una buena eficacia a corto plazo, y se consiguió una importante reducción en las tasas de ataque durante 1998 y 1999. Sin embargo, durante el año 2000 se detectó nuevamente un repunte en la tendencia de las tasas de serogrupo C. Este nuevo aumento estaba motivado por la limitada respuesta conseguida con la vacuna entonces disponible. Así, coincidiendo con la autorización en España de nuevas vacunas frente al meningococo de serogrupo C, desarrolladas con la estrategia de conjugación con una proteína transportadora ya utilizada con éxito para *Haemophilus influenzae*, se tomó la decisión de introducir este tipo de vacuna en calendario a partir del otoño del año 2000<sup>2</sup>. En un pri-

mer momento se tomó la decisión de aplicar igualmente vacunación en niños menores de 6 años, al considerar que los análisis serológicos<sup>3</sup> indicaban que eran justamente éstos los que tendrían niveles más bajos de protección tras la vacunación del año 1997.

Una vez realizadas estas 2 intervenciones, el verdadero impacto de éstas va a poder ser evaluado con bastante exactitud mediante el correcto análisis de las piezas que constituye el control y la prevención de este tipo de situaciones. Estas piezas serían:

1. Evolución de las tasas de la enfermedad.
2. Incidencia de los serogrupos no incluidos en la vacuna.
3. Cambios en el perfil antigénico de las cepas de meningococo.

### EVOLUCIÓN DE LAS TASAS DE LA ENFERMEDAD

En lo referido a este punto, la evolución de las tasas de enfermedad se han reducido drásticamente en los grupos vacunados, y se ha conseguido en los menores de 6 años una reducción en el número de casos por encima del 85% durante la temporada posterior (2000/2001) a empezar a aplicar las nuevas vacunas conjugadas. Así, en niños menores de un año, grupo en el que se detectaban las mayores tasa de ataque de enfermedad meningocócica por serogrupo C, se ha pasado de una incidencia de 12,6 casos por 10<sup>5</sup> en las primeras 20 semanas de la temporada 1999/2000, antes de aplicar las nuevas vacunas conjugadas, a 1,4 durante el mismo período en la temporada 2001/2002, sólo algo más de un año después de empezar a aplicarla. Se aprecia muy bien el espectacular descenso obtenido en este grupo cuando se analizan los números absolutos: en las primeras 20 semanas de la temporada 1999/2000, justo antes de introducir la vacuna conjugada, hubo 49 casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C, mientras que en el mismo período de la temporada 2001/2002 tan sólo ha habido 6 casos. En niños de entre 1 y 4 años de edad se ha pasado de una tasa de ataque de 8,3 en la temporada 1999/2000 a uno en la 2001/2002. Por el contrario, durante esta temporada se observa una tendencia creciente en las tasas de serogrupo C por encima de los 10 años de edad, tendencia que se mantiene ascendente incluso en individuos por encima de los 65 años de edad. Podría pensarse que lo que ocurre es que los casos de serogrupo C se acumulan ahora en aquellos grupos que no han recibido vacuna, y que en realidad no existe un incremento. Sin embargo, una vez más, los números absolutos muestran que, por ejemplo, el grupo de entre 20 a 24 años de edad tuvo 15 casos acumulados en la semana 20 de la temporada 1999/2000 frente a 21 en la 2001/2002; en el grupo de entre 45-64 años hubo 13 y 21, respectivamente, cifras que fueron de 19 y 30 en individuos de más de 64 años de edad. Esta observación ha hecho que

algunas comunidades autónomas hayan ampliado la edad de vacunación, con estas vacunas conjugadas, de momento hasta los 19 años de edad. Debe mantenerse una estrecha vigilancia de la evolución de la situación para poder recomendar nuevos tramos de aplicación en caso de que se considerara necesario, como ya ha sucedido en Reino Unido e Irlanda. En estos 2 países, en los que se aplica este tipo de vacuna en calendario vacunal, se aplicaba hasta la edad de 19 años, aunque recientemente se ha modificado, ampliando la edad de aplicación hasta los 24. Esta ampliación se ha contemplado tras analizar y constatar tendencias crecientes en las tasas de ataque en este grupo de edad.

Se ha señalado mucho sobre el posible efecto protector de la vacuna al incidir en el estado de portador en nasofaringe. Teóricamente, si la vacuna, tal y como sucede en el caso de *Haemophilus* puede interrumpir la transmisión del microorganismo, el efecto protector se ampliará a los grupos que no hayan recibido la vacuna. Ahora bien, para comprobar esta hipótesis debe transcurrir más tiempo. Los grupos ahora vacunados (por debajo de 6 años de edad), presentan unas tasas de portadores asintomáticos en nasofaringe insignificantes<sup>4</sup>, por lo que el impacto en este punto es, de momento, mínimo.

### INCIDENCIA DE LOS SEROGRUPOS NO INCLUIDOS EN LA VACUNA

Uno de los aspectos que ha suscitado cierto nivel de preocupación ha sido el de la sustitución del serogrupo C por otros serogrupos no incluidos en la vacuna.

En el caso de *N. meningitidis*, la especie se ha diferenciado en 13 serogrupos basados en el polisacárido capsular (A, B, C, D, 29E, H, I, K, L, W135, X, Y, Z), aunque clásicamente sólo los tres primeros han sido generalmente los responsables de la gran mayoría de casos. No obstante, es interesante recordar la creciente importancia de los serogrupos Y y W135, por lo que la vigilancia debe centrarse también en ellos.

Si bien es aún pronto para poder sacar conclusiones definitivas, y debe continuarse el análisis de la situación en años sucesivos, no parece que la tasa de incidencia del serogrupo B vaya a incrementarse para ocupar el nicho ecológico abandonado por el serogrupo C. Un análisis de este factor permite comprobar cómo durante la temporada 2000/2001 no sólo no se produjo un incremento de casos por serogrupo B, sino que las tasas de ataque de este serogrupo disminuyeron. Esa temporada 2000/2001 fue especialmente "benigna" en cuanto a enfermedad meningocócica y, por lo tanto, quizá no es la mejor para poder evaluar situaciones "posvacunales". En las primeras 20 semanas de la temporada 2001/2002 se ha observado un incremento del serogrupo B respecto a la temporada anterior, aunque las cifras son aún inferiores a las que se obtenían antes de la aplicación de vacuna conjugada frente a serogrupo C.

La prevalencia de otros serogrupos tampoco parece haber sufrido cambios significativos. Así, una situación parecida se observa con los serogrupos Y y W135, que siguen constituyendo una muy pequeña proporción del total de casos.

### CAMBIOS EN EL PERFIL ANTIGÉNICO DE LAS CEPAS DE MENINGOCOCO

Las intervenciones realizadas hasta el momento han tenido su reflejo en una importante disminución en la frecuencia del serogrupo C en las cepas de meningococo. Así, se ha pasado del 63% en 1997 al 38% tras la aplicación de vacuna polisacárida A + C en 1997, hasta el 28% en los primeros 6 meses del año 2002 tras la aplicación de vacuna conjugada.

Un aspecto de extraordinario interés es el de la posibilidad de que se produzcan cambios antigénicos en las cepas que producen casos. Estos posibles cambios antigénicos pueden asociarse ocasionalmente a la llegada de nuevas cepas de meningococo con formulaciones antigénicas diferentes, y esto podría provocar variaciones en los grupos de edad afectados. En nuestro caso, las cepas C:2b han presentado clásicamente una acumulación de casos en menores de 5 años, mientras que las cepas caracterizadas como C:2a clásicamente presentan 2 grupos con mayores tasas de ataque, los menores de 5 años y los adolescentes comprendidos entre los 14 y los 19 años de edad. En España, hasta el año 2000, la mayoría de las cepas de serogrupo C se caracterizaban como C:2b y más en concreto como C:2b:P1.2,5; sin embargo, a partir del año 2001, las cepas C:2a:P1.5 han pasado a ser las mayoritarias en este serogrupo. Y de hecho, en los primeros 6 meses del año 2002, estas cepas C:2a:P1.5 han representado el 60% de todas las cepas de serogrupo C recibidas en el laboratorio de referencia. Por lo tanto, de nuevo debe reseñarse el hecho de que debe mantenerse una estrecha vigilancia en la evolución de esta situación, que podría explicar el desplazamiento de las tasa de ataque a edades superiores.

Pero en este terreno de cambios antigénicos hay otro aspecto de gran impacto: la aparición de "recombinantes capsulares" que expresen una cápsula de polisacárido diferente a la que expresaban con anterioridad. En este proceso se produce por azar un intercambio del gen que codifica para el polisacárido capsular de forma que la cepa en cuestión expresará una nueva cápsula<sup>5,6</sup>. Si se produce un cambio en las condiciones ambientales que favorezca la expresión de un nuevo serogrupo, por ejemplo, la situación que se produce tras una vacunación específica de grupo, las cepas resultantes de este proceso de recombinación genética podrían ser positivamente seleccionadas. Estas cepas se identifican mediante la determinación del genotipo de las mismas por MLST u otro marcador molecular que permita definir líneas evolutivas. Hasta hace poco la vigilancia de este proceso en España

se centraba en el análisis de cepas B:2b y diferentes combinaciones de serosubtipos tales como P1.2, P1.2,5 o no subtipificables. Todas ellas pueden pues haberse originado en cepas C:2b por procesos de recombinación como el mencionado. En España se detectó un pequeño incremento de este tipo de cepas tras la vacunación con vacuna polisacárida en 1996-1997, pero no se ha detectado ningún aumento tras la aplicación de la vacuna<sup>7</sup>. Ahora deben igualmente incluirse en el análisis aquellas cepas con una expresión del tipo B:2a con origen probable en la nueva cepa C:2a:P1.5. Mantener una estrecha vigilancia de este fenómeno permitirá conocer en el futuro perfectamente su relevancia.

### UNA REFLEXIÓN FINAL

No puede olvidarse que, aunque el impacto de la vacunas conjugadas frente a meningococo de serogrupo C resulta de indudable importancia, aún por un tiempo no bien determinado, se seguirán teniendo casos de enfermedad meningocócica por serogrupo B. No es fácil desarrollar una vacuna eficaz frente a serogrupo B, al ser, por un lado, pobremente inmunógeno y, fundamentalmente, por ser química e inmunológicamente idéntico a un polisacárido expresado en tejido fetal neuronal<sup>8</sup>. Por lo tanto, se está trabajando intensamente en algunas estrategias alternativas<sup>9</sup> con objeto de desarrollar vacunas eficaces (en general de formulación proteica) frente a este tipo de microorganismos. No es fácil aventurar cuándo podrá estar disponible alguna de estas nuevas vacunas, aunque quizá la más avanzada pueda ser una vacuna hexavalente basada en la proteína de membrana externa conocida como porA. Este tipo de vacunas de vesículas de membrana externa son eficaces frente a la cepa homóloga, por lo que se ha optado por una formulación que intenta cubrir el mayor porcentaje posible de casos. En España, con las formulaciones que hasta ahora se han barajado, se cubriría entre el 50 y el 60% de los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo B.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Berron S, De La Fuente L, Martin E, Vazquez JA. Increasing incidence of meningococcal disease in Spain associated with a new variant of serogroup C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:85-99.
2. Salleras L, Domínguez A. Estrategias de vacunación frente al meningococo del serogrupo C en España. *Vacunas* 2001;2 (Supl 2):10-7.
3. Espin I, Garcia A, Navarro JA, Vazquez J, Rodriguez T, Navarro C, et al. Seroconversion and duration of immunity after vaccination against group C meningococcal infection in young children. *Vaccine* 2000;18:2656-60.
4. Fernandez S, Arreaza L, Santiago I, Malvar A, Berron S, Vazquez JA, et al. Carriage of a new epidemic strain of *Neisseria meningitidis* and its relationship with the incidence of meningococcal disease in Galicia (Spain). *Epidemiol Infect* 1999;123:349-58.

5. Swartley JS, Marfin AA, Edupugantu S, et al. Capsule switching of *Neisseria meningitidis*. Proc Natl Acad Sci (USA) 1997;94: 271-6.
6. Kertesz DA, Coulthart MB, Ryan JA, Johnson WM, Ashton FE. Serogroup B, electrophoretic type 15 *Neisseria meningitidis* in Canada. J Infect Dis 1998;177:1754-7.
7. Alcalá B, Arreaza L, Salcedo C, Uria MJ, De La Fuente L, Vazquez JA. Surveillance of the capsule switching among the C:2b:P1.2,5 meningococcal epidemic strains in Spain after a mass immunization campaign. Emerg Infect Dis 2000. En prensa.
8. Finne J, Leinonen M, Makela PH. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis: Implications for vaccine development and pathogenesis. Lancet 1983;2: 355-7.
9. Poolman JT, Feron C, Desquene G, Denoël PA, Dessoy S, Goraj KK, et al. Outer membrane vesicles and other options for a meningococcal B vaccine. En: Ferreiros C, Criado MT, Vazquez J editors. Emerging strategies in the fight against meningitis: molecular and cellular aspects. Norfolk: Horizon Scientific Press, 2002; p. 133-49.

## Incidencia de las infecciones neumocócicas pediátricas en España. Revisión bibliográfica

A. Casado<sup>a</sup>, M. García Calvo<sup>a</sup>, A. Pérez<sup>a</sup> y M. Rodríguez Créixems<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento Científico de Wyeth Farma.

<sup>b</sup>Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* representan un serio problema de salud pública, especialmente en niños pequeños. La reciente aparición de una vacuna conjugada heptavalente altamente eficaz para la protección de las formas invasoras en niños desde los 2 meses de edad ha estimulado a diversos grupos de investigadores a realizar estudios retrospectivos y prospectivos en la población infantil española para profundizar en el conocimiento de la incidencia de las distintas formas de enfermedad neumocócica. El objetivo de este trabajo es hacer una revisión sistemática de todos estos trabajos. La mayoría de los trabajos revisados tuvieron un diseño retrospectivo. Este tipo de diseño puede introducir sesgos en la estimación de los datos debido a pérdida de pacientes que no son recuperables. Se aprecia que los estudios prospectivos presentados aportan una incidencia mayor que los retrospectivos para una misma región y grupo de edad. La incidencia encontrada en los estudios es elevada (59,9-166 casos/100.000 en niños menores de 2 años para enfermedad neumocócica invasora y 7-13,3/100.000 para meningitis); similar y en algunos casos mayor a la encontrada en otros países europeos y en Estados Unidos.

En conclusión, los estudios epidemiológicos realizados en distintas zonas de la geografía española reflejan una alta incidencia de infecciones invasoras por *S. pneumoniae*, lo que podría justificar la inclusión en calendario vacunal de la vacuna conjugada heptavalente.

### Palabras clave:

*Streptococcus pneumoniae*. Incidencia. Pediatría. Vacuna heptavalente conjugada.

### INCIDENCE OF PNEUMOCOCCAL DISEASES IN PAEDIATRIC POPULATIONS IN SPAIN. BIBLIOGRAPHIC REVIEW

Diseases caused by *Streptococcus pneumoniae* represent a serious health care problem especially in young children and old people. The recent appearance of a 7-valent conjugated vaccine with a high efficacy protecting children since the two months of age has led to several prospective and retrospective studies in the Spanish paediatric population in aim to increase the knowledge of the

incidence of the invasive disease. The objective of this study is to do a systematic review of most of these studies. Most of the studies have a retrospective design. This type of design might skew the incidence assessment due to the loss of patients. It is remarkable that prospectives studies show a higher incidence than those with a retrospective design done in the same region and group of age. The incidence rates found in the studies are high (59.9-166 cases/100,000 in children younger than two years old for invasive pneumococcal disease and 7-13.3/100,000 for meningitis), similar and even higher in some cases than those found in other European countries and the United States.

To conclude, the studies carried out in different areas of the Spanish geography show a high incidence of *S. pneumoniae* invasive disease and could justify the inclusion of the 7-valent conjugated vaccine in the vaccine schedule.

### Key words:

*Streptococcus pneumoniae*. Incidence. Paediatrics. 7-valent conjugated vaccine.

### INTRODUCCIÓN

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* representan un serio problema de salud pública, especialmente en niños pequeños y ancianos. Esta bacteria causa 2 tipos de infecciones, las invasoras y las locales. Las primeras son las más graves, ya que pueden poner en peligro la vida de los pacientes (meningitis, bacteriemia oculta, neumonía bacteriémica), las segundas son menos graves pero su frecuencia hace que representen un gran problema, especialmente en los niños más pequeños, siendo la otitis media la de mayor morbilidad.

La incidencia de las enfermedades producidas por *S. pneumoniae* depende de diversos factores: edad, lugar geográfico, clima y razas o etnias. En España, hasta finales de los años 1990, existían datos insuficientes sobre este aspecto que hacían suponer que la incidencia de meningitis y de otras formas de enfermedad neumocócica invasora era baja, menor que la de otros países de nuestro entorno y Estados Unidos<sup>1,2</sup>.

La reciente aparición de una vacuna conjugada heptavalente altamente eficaz para la protección de las formas invasoras en niños desde los 2 meses de edad, ha estimulado a diversos grupos de investigadores a realizar estudios retrospectivos y prospectivos en la población infantil española para profundizar en el conocimiento de la incidencia de las distintas formas de enfermedad neumocócica. Nuestro objetivo es hacer una revisión sistemática de todos esos trabajos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica, utilizando las bases de datos del Índice Médico Español (IME) y Medline (Index Medicus) desde enero de 1985 hasta junio de 2002. Se han buscado todos los estudios realizados en la población infantil española que aportan datos de incidencia de enfermedad invasora u otitis por *S. pneumoniae*. Para ello se han utilizado los descriptores "*S. pneumoniae*", "incidence" y "Spain". Se ha completado la búsqueda con la revisión de los índices de revistas nacionales de pediatría, medicina interna, medicina familiar y comunitaria, enfermedades infecciosas y salud pública. Se han revisado también las comunicaciones a congresos científicos españoles y europeos.

Aquellos artículos duplicados o desfasados por artículos subsiguientes realizados por el mismo equipo se han excluido.

Los datos de incidencia se expresan en casos por 100.000 habitantes y año y se refieren a fases específicas por grupos de edad. Para una mejor comprensión, se han separado los datos de incidencia por enfermedades. Por un lado, aparecen estudios que se refieren a enfermedad neumocócica invasora de forma global y por otros estudios que desglosan esos datos de incidencia en las distintas entidades (meningitis, neumonía bacteriémica y bacteriemia oculta).

## RESULTADOS

### Enfermedad neumocócica invasora

Diversos estudios, la mayoría de ellos retrospectivos, aportan datos de incidencia de enfermedad invasora<sup>3-8</sup>. Globalmente revelan que la enfermedad neumocócica invasora tiene una incidencia que oscila entre los 59,9 y los 166 casos/100.000 en niños menores de 2 años.

Tres fueron realizados en Cataluña<sup>3-5</sup>. De éstos, dos son estudios retrospectivos realizados entre 1997 y 1999<sup>3,4</sup>. En el primero de ellos, la incidencia encontrada en niños menores de 2 años fue de 61,3 casos/100.000 habitantes (intervalo de confianza al 95% [IC 95%], 47,3-78,5) y de 10,3 casos/100.000 habitantes en todos los grupos de edad<sup>4</sup>. El segundo estudio encuentra una tasa ligeramente inferior en menores de 2 años (59,6 casos/100.000 habitantes; IC 95%, 45,8-76,2), siendo la incidencia en la población general similar (10,5 casos/100.000 habitantes;

IC 95%, 9,7-11,4)<sup>4</sup>. El tercer trabajo se realizó en Sabadell, y consta de una fase retrospectiva (entre 1990 y 1996) y de una prospectiva (entre 1997 y 2001)<sup>5</sup>. Se encontró una incidencia mayor que en los estudios anteriores para los menores de 2 años, 79 casos/100.000 habitantes. Este estudio refiere también tasas de incidencia para distintas edades: entre 0 y 4 años (46 casos/100.000 habitantes) y entre 0 y 15 años (17 casos/100.000 habitantes).

En Murcia se realizó entre 1996 y 2000 un estudio retrospectivo en menores de 15 años, la incidencia anual fue de 15,88 casos/100.000 habitantes en menores de un año<sup>6</sup>. La tasa anual encontrada fue disminuyendo con la edad; entre 1 y 4 años fue de 5,83 casos/100.000 habitantes y entre 5 y 14 años de 0,99 casos/100.000 habitantes.

Tasas superiores a éstas encontraron en Gijón (octubre de 1992 y marzo de 2001) en donde la incidencia para niños menores de 2 años fue muy elevada (166 casos/100.000 habitantes)<sup>7</sup>. Para niños entre 2 y 5 años la tasa fue de 31 casos/100.000 habitantes. Entre 5 y 14 años fue de 5,4 casos/100.000 habitantes casi 6 veces superior a la obtenida en Murcia.

El trabajo realizado en el País Vasco y Navarra (junio de 1998-mayo de 2001) encuentra en menores de un año una incidencia anual global de 110,21 casos/100.000 habitantes (IC 95%, 85,91-139,24), más elevado en el País Vasco (118,37 casos/100.000 habitantes) que en Navarra (84,62 casos/100.000 habitantes)<sup>8</sup>. Entre 12 y 23 meses la tasa global fue de 76,26 casos/100.000 habitantes (77,58 en País Vasco y 71,73 en Navarra). Para menores de 2 años se encontraron 93,49 casos/100.000 habitantes (IC 95%, 77,32-112,04) (en País Vasco 98,08 y en Navarra 78,49) (tabla 1).

En Navarra, durante la temporada octubre de 2000-septiembre de 2001 se encontró en menores de 2 años una incidencia de 138,3 casos/100.000 habitantes<sup>9</sup>. Para niños entre 2 y 4 años y entre 5 y 14 años se halló una incidencia de 44 y 1,9 casos/100.000 habitantes.

### Meningitis neumocócica

La revisión de los estudios españoles arroja cifras de meningitis neumocócica en la población infantil que oscilan entre 7 y 13,87 casos/100.000 habitantes en los diversos estudios en niños menores de 2 años.

La Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid al describir las características epidemiológicas de los casos de meningitis neumocócica presentados en esta comunidad en el período 1997-2000, subraya que la incidencia de meningitis está aumentando<sup>10</sup>. Aportan una tasa global anual de 0,58 casos/100.000 habitantes. Los mayores índices se encontraron en los menores de un año (9,88 casos/100.000 habitantes) y entre uno y 4 años (2,59 casos/100.000 habitantes). En el año 2000 se comunicaron en esta comunidad 36 casos, lo que representa una incidencia de 0,71 casos/100.000 habitantes<sup>11</sup>. Esta cifra aumenta hasta 9,3 casos/100.000 habitantes en los menores de un

TABLA 1. Incidencia de enfermedad neumocócica invasora

Lugar	Diseño	Período	Incidencia en menores de un año (casos/100.000 habitantes y año)	Incidencia en menores de 2 años (casos/100.000 habitantes y año)	Referencia
Cataluña	Retrospectivo	1997-1999	–	61,3	3
Cataluña	–	1997-1999	–	59,6	4
Sabadell	Retrospectivo Prospectivo	1990-1996 1997-2001	–	79	5
Murcia	Retrospectivo	1996-2000	15,88	–	6
Gijón	Retrospectivo	1992-2001	–	166	7
País Vasco-Navarra	Retrospectivo	1998-2001	118,37 (País Vasco) 84,62 (Navarra) 110,21 (total)	98,08 (País Vasco) 78,49 (Navarra) 93,49 (total)	8
Navarra	Prospectivo	2000-2001	–	138,3	9

año y hasta 1,64 casos/100.000 habitantes en el grupo de uno a 4 años. Cifras similares a éstas se aportan por el Instituto de Salud Pública de la Comunidad de Madrid con una tasa global de incidencia de 0,70 casos/100.000 habitantes en el año 2001<sup>12</sup>. Para los menores de 2 años la incidencia fue de 13,87 casos/100.000 niños.

Varios estudios ofrecen datos de Cataluña. Dos de ellos, se realizaron de forma retrospectiva en el período de 1997-1999<sup>3,4</sup>. Ambos encontraron una incidencia similar en los menores de 2 años: 7 (IC 95 %, 2,8-13,2) y 7,3 (IC 95 %, 3,3-14,9) casos/100.000 habitantes, respectivamente. En Sabadell, se encontraron en un estudio retrospectivo-prospectivo unas tasas de incidencia de 10,2 casos/100.000 habitantes para los menores de 2 años. En el grupo de 0-4 años y de 0-15 años la incidencia fue de 4,6 y 1,8 casos/100.000 habitantes, respectivamente<sup>5</sup>.

En Málaga, se realizó un estudio retrospectivo entre 1987-2001<sup>13</sup>. Se encontró para menores de 2 años una incidencia de 5,56 casos/100.000 habitantes (IC 95 %, 1,03-9,76). Esta incidencia disminuye para los grupos de edad de 2 a 5 años (1,42 casos/100.000 habitantes, IC 95 %, 0,05-4,95) y aún más para mayores de 5 años (0,75 casos/100.000 habitantes, IC 95 %, 0,00-3,57).

En Valencia, entre 1995 y 1996, mediante un sistema prospectivo de vigilancia epidemiológica, se detectó una incidencia de 12,8 casos, 3,9 casos y 1,4 casos/100.000 habitantes para menores de un año, menores de 5 y menores de 15 años, respectivamente<sup>14</sup>.

Una de las mayores tasas de incidencia para menores de 2 años, 13,4 casos/100.000 habitantes, la aportó un estudio realizado en Gijón entre 1992 y 2001<sup>7</sup>.

Cifras similares, para menores de 2 años, se encontraron en el estudio realizado en el País Vasco y Navarra entre 1998 y 2001<sup>8</sup>. En menores de 24 meses la incidencia fue de 13,58 casos/100.000 habitantes (IC 95 %, 7,91-21,75). Muy superior fue la tasa en niños menores de un año: 22,04 casos/100.000 habitantes. En el grupo de edad entre uno y 2 años la incidencia fue de 4,87 por 100.000 ha-

bitantes. En un trabajo retrospectivo realizado en Guipúzcoa en el período de 1979 a 2000 se encontró que el 75 % de los casos de meningitis se produjeron en menores de 2 años<sup>15</sup>. En este estudio, la incidencia para este grupo de edad fue de 9,11 casos/100.000 habitantes y para menores de 14 años, 1,3 casos/100.000 habitantes.

Durante 1998 y 2000 se realizó un estudio de diseño retrospectivo en cinco comunidades autónomas: Cataluña, Galicia, Madrid, País Vasco y Navarra<sup>16</sup>. En los primeros 2 años de vida la incidencia anual global fue de 8,26 casos/100.000 habitantes (IC 95 %, 3,45-15,76). Para este grupo de edad, la menor incidencia se obtuvo en Navarra (6,73 casos/100.000 niños; IC 95 %, 2,20-13,06), y es muy similar a la de Cataluña (6,75 casos/100.000; IC 95 %, 2,81-14,42). En Galicia y en Madrid fue de 7,19 (IC 95 %, 2,81-14,42) y 8,19 casos/100.000 habitantes (IC 95 %, 3,45-15,76), respectivamente. Mucho mayor fue la tasa encontrada en el País Vasco, 15,52 casos/100.000 habitantes (IC 95 %, 8,39-24,74). En esta comunidad también se encontró la incidencia más elevada en los menores de un año (22,76 casos/100.000 habitantes; IC 95 %, 14,58-34,51) (tabla 2).

Un año más tarde, en la misma población, se realizó un estudio de diseño prospectivo entre febrero de 2001 y enero de 2002<sup>17</sup>. La incidencia encontrada en los primeros 2 años de vida fue de 13,13 casos/100.000 habitantes (IC 95 %, 10,39-20,15). Esta incidencia es mayor que la encontrada 3 años antes en el estudio retrospectivo realizado en la misma población. En menores de 5 años, la incidencia también fue mayor que en el retrospectivo. En los diferentes grupos de edad las incidencias fueron: menores de un año 17,75 (IC 95 %, 13,47-30,2), entre 12-23 meses 8,39 (IC 95 %, 4,67-15,79), entre 24-59 meses 1,46 (IC 95 %, 0,54-3,19) y entre 5-14 años 0,50 casos/100.000 habitantes (IC 95 %, 0,22-0,99) (tabla 3).

### Neumonía bacteriémica

La incidencia de neumonía neumocócica bacteriémica en la población pediátrica menor de 2 años español-

TABLA 2. Incidencia de meningitis neumocócica encontrada en cinco comunidades autónomas<sup>16</sup>

	Cataluña	Galicia	Madrid	Navarra	País Vasco	Global
Menos de 1 año	8,21 (4,12-17,09)	8,99 (2,81-14,42)	10,91 (5,49-19,68)	13,46 (6,92-22,23)	22,76 (14,58-34,51)	11,01 (4,80-18,39)
1-2 años	5,28 (1,62-11,67)	5,39 (1,62-11,67)	5,46 (1,62-11,67)	0,00 (0,00-3,69)	8,27 (3,45-15,76)	5,51 (1,09-10,24)
Más de 2-5 años	1,36 (0,03-5,57)	0,88 (0,02-5,57)	1,21 (0,03-5,57)	1,73 (0,24-7,22)	0,84 (0,02-5,57)	1,19 (0,03-5,57)
6-9 años	0,44 (0,00-3,69)	0,00 (0,00-3,69)	0,33 (0,00-3,69)	0,00 (0,00-3,69)	1,35 (0,03-5,57)	0,34 (0,00-3,69)
10-14 años	0,21 (0,00-3,69)	0,46 (0,00-3,69)	0,24 (0,00-3,69)	0,00 (0,00-3,69)	0,33 (0,00-3,69)	0,27 (0,00-3,69)
Global	1,41 (0,03-5,57)	1,16 (0,03-5,57)	1,51 (0,03-5,57)	1,35 (0,03-5,57)	2,54 (0,61-8,76)	0,50 (0,03-5,57)

Entre paréntesis se expresan los intervalos de confianza del 95%.

TABLA 3. Incidencia de meningitis neumocócica

Lugar	Diseño	Período	Incidencia en menores de un año (casos/100.000 habitantes y año)	Incidencia en menores de 2 años (casos/100.000 habitantes y año)	Referencia
Cataluña	Retrospectivo	1997-1999	–	7	3
Cataluña	–	1997-1999	–	7,3	4
Sabadell	Retrospectivo	1990-1996	–	10,2	5
	Prospectivo	1997-2001			
Madrid	–	1997-2000	9,88	–	10
Madrid	–	2000	9,3	–	11
Madrid	–	2001	–	13,87	12
Málaga	Retrospectivo	1987-2001	–	5,56	13
Valencia	Prospectivo	1995-1996	12,8	–	14
Gijón	Retrospectivo	1992-2001	–	13,4	7
Guipúzcoa	Retrospectivo	1970-2000	–	9,11	15
País Vasco-Navarra	Retrospectivo	1998-2001	22,04	13,58	8
Cataluña	Prospectivo	2001-2002	17,75	13,13	17
Madrid					
País Vasco					
Navarra					
Galicia					

No está incluido el trabajo retrospectivo realizado en 5 comunidades autónomas<sup>16</sup>.

la ha sido estimada en diversos estudios entre 14,38 y 29,5/100.000 habitantes.

Se han encontrado cuatro estudios con datos de incidencia para neumonía bacteriémica. Tres en Cataluña y uno en el País Vasco y Navarra. Dos fueron realizados en Cataluña en el período de 1997-1999 encontrando una incidencia para menores de 2 años de 29,5 (IC 95 %, 19,9-41,6) y 26,2 (IC 95 %, 17,3-38,8) casos/100.000 habitantes<sup>3,4</sup>. En el tercer estudio, realizado en Sabadell, la incidencia hallada para menores de 2 años fue más baja que las anteriores, 17 casos/100.000 habitantes<sup>5</sup>, para menores de 2 años, 10 casos/100.000 habitantes para menores de 4 años y 5 casos/100.000 habitantes en menores de 15 años.

En el trabajo retrospectivo realizado en el País Vasco y Navarra la tasa de incidencia para menores de 2 años fue de 14,38 casos/100.000 habitantes (IC 95 %, 8,52-22,73), menor que en los casos anteriores<sup>8</sup>. En niños menores de un año fue de 12,6 casos/100.000 habitantes y en niños entre uno y 2 años fue de 16,23 casos/100.000 habitantes (tabla 4).

### Bacteriemia oculta

Entendiendo por bacteriemia neumocócica oculta un cuadro caracterizado por hemocultivo positivo para *S. pneumoniae* en pacientes sin focalidad alguna ni signos de enfermedad grave, las cifras encontradas de este cuadro en la población infantil española se han estimado

TABLA 4. Incidencia de neumonía bacteriémica

Lugar	Diseño	Período	Incidencia en menores de un año (casos/100.000 habitantes y año)	Incidencia en menores de 2 años (casos/100.000 habitantes y año)	Referencia
Cataluña	Retrospectivo	1997-1999	–	29,5	3
Cataluña	–	1997-1999	–	26,2	4
Sabadell	Retrospectivo	1990-1996	–	17	5
	Prospectivo	1997-2001			
País Vasco-Navarra	Retrospectivo	1998-2001	12,6	14,38	8

TABLA 5. Incidencia de bacteriemia oculta

Lugar	Diseño	Período	Incidencia en menores de un año (casos/100.000 habitantes y año)	Incidencia en menores de 2 años (casos/100.000 habitantes y año)	Referencia
Cataluña	Retrospectivo	1997-1999	–	21	3
Cataluña	–	1997-1999	–	22,1	4
Sabadell	Retrospectivo	1990-1996	–	51	5
	Prospectivo	1997-2001			
País Vasco-Navarra	Retrospectivo	1998-2001	58,25	51,14	8

entre 21 y 51,4 casos/100.000 habitantes menores de 2 años.

Se han encontrado 4 estudios, tres en Cataluña y uno en el País Vasco y Navarra<sup>3-5,8</sup>.

Los 2 estudios retrospectivos de Cataluña aportan incidencias parecidas para niños menores de 2 años, 21 casos/100.000 habitantes (IC 95%, 13,2-32,2) y 22,1 casos/100.000 habitantes (IC 95%, 13,4-33,3)<sup>3,4</sup>. El tercer estudio se realizó en Sabadell, con una fase retrospectiva y una prospectiva<sup>5</sup>. La tasa de incidencia para menores de 2 años fue mayor que en los otros estudios catalanes con diseño retrospectivo, 51 casos/100.000 habitantes. Incluyen además 2 cohortes de 0 a 4 años y de 0 a 15 años con tasa de 30 y 10 casos/100.000 habitantes.

Las investigaciones realizadas en País Vasco y Navarra fueron de tipo retrospectivo<sup>8</sup>. La incidencia anual en niños menores de 2 años fue de 51,14 casos/100.000 habitantes (IC 95%, 39,38-65,30), muy similar a la aportada en Sabadell. La incidencia fue mayor en menores de un año (58,25 casos/100.000 habitantes) mientras que en el grupo de uno a 2 años fue más pequeña (43,81 casos/100.000 habitantes) (tabla 5).

### Serotipos

En el Laboratorio de Referencia del Neumococos, Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III de Madrid<sup>18</sup> se analizaron todos los serotipos recibidos de las regiones españolas desde 1990 a 1999 con una distribución muy similar entre ellas. Los serogrupos 6, 14 y 19 fueron los más frecuentes, tanto en enfermedad

invasora como en otitis, alcanzando la mayor incidencia en el grupo de edad 0-2 años y disminuyendo en los de más edad. Los serogrupos/tipos 1, 4, 5, 12 y 18 produjeron enfermedad invasora con más frecuencia. El 80% de las infecciones en niños entre 6 meses y 2 años fueron provocadas por 8 serotipos. El número de serotipos implicados aumenta con la edad, encontrándose 11 serotipos entre 2 y 5 años y 16 entre 5 y 14 años. Se observó que la mayoría de los neumococos pertenecientes a los serotipos 6, 9, 14, 19 y 23 presentaban resistencia a penicilina representando el 85% de todos los aislamientos resistentes a penicilina. La resistencia a penicilina se mantuvo estable durante esos 10 años, mientras que en el caso de la eritromicina continuó en ascenso. En España, en esta vacuna están representados el 83% de los serotipos que causan enfermedad invasora en menores de 2 años<sup>18</sup>.

### DISCUSIÓN

El análisis de la literatura muestra que la información disponible en España sobre la epidemiología de las infecciones por *S. pneumoniae* era escasa hasta hace unos años, debido fundamentalmente a la escasez y problemas metodológicos de los estudios realizados. En los últimos años se han realizado estudios que nos permiten obtener un conocimiento mucho más preciso de la incidencia real de esas infecciones, aunque continúan existiendo pocos datos sobre muchas de las regiones de España. La mayoría de los estudios encontrados se han realizado en 2 comunidades autónomas (Cataluña y Madrid) y son de ám-

bito local y hospitalario. Se han encontrado también datos del País Vasco y de forma puntual en algunas ciudades como Murcia o Valencia, pero no existe información de lo que ocurre en el resto de las comunidades.

La mayoría de los trabajos revisados tuvieron un diseño retrospectivo. Este tipo de diseño puede introducir sesgos en la estimación de los datos debido a pérdida de pacientes que no son recuperables. Se aprecia que los estudios prospectivos presentados aportan una incidencia mayor que los retrospectivos para una misma región y grupo de edad. En el estudio prospectivo realizado en 5 comunidades autónomas la incidencia en menores de un año y en niños de uno a 2 años es mayor que en el retrospectivo<sup>16,17</sup>.

Los estudios existentes permiten reseñar que la incidencia de enfermedad neumocócica invasora por *S. pneumoniae* en España<sup>7-9,16,17</sup> es equivalente y en algunos casos incluso mayor (59,9-166/100.000 niños menores de 2 años) a la de estudios europeos, Canadá y Estados Unidos (166,9/100.000 niños menores de 2 años)<sup>1,19,20</sup> tanto para enfermedad neumocócica invasora como para meningitis. Cuando los datos permiten la comparación entre regiones éstos no muestran grandes diferencias.

En el estudio que se realizó en Gijón<sup>7</sup>, se encontró una incidencia en los primeros 2 años de vida de 166 casos/100.000 habitantes, muy similar a la de Estados Unidos con 160 casos/100.000 habitantes<sup>19,21</sup>. Incluso en el estudio prospectivo realizado en cinco comunidades autónomas españolas se encontró una tasa anual de 6,29 casos/100.000 habitantes para menores de 5 años<sup>17</sup>, tasa superior a la encontrada en Europa y Estados Unidos<sup>1,22-25</sup>.

La corta duración de la mayoría de los trabajos encontrados no permite observar si la incidencia se mantiene estable o si varía en el tiempo como sugiere el estudio realizado en Madrid<sup>10</sup>. Para tener una mejor visión de la incidencia de las infecciones por *S. pneumoniae*, sería deseable que se realizasen más estudios y que abarcaran todo el territorio español.

La diferente práctica médica entre países ha provocado que la incidencia en Europa y en España se haya infraestimado<sup>26</sup>. En Estados Unidos se realizan sistemáticamente de forma ambulatoria hemocultivos a los niños que presentan fiebre elevada (> 39 °C) sin foco, práctica infrecuente en España y demás países europeos.

El 78% de los serotipos que causan enfermedad invasora y el 81% de los que causan otitis media aguda en la población infantil española están cubiertos por la vacuna conjugada heptavalente<sup>27</sup>. La vacuna incluye los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Seis de los serotipos incluidos en la vacuna se asocian a una resistencia a penicilina<sup>18</sup>.

El 78% de los serotipos responsables están incluidos en la vacuna conjugada heptavalente por lo que su empleo

sistemático en los niños españoles probablemente evitaría la mayoría de los casos de enfermedad invasora.

En conclusión, los estudios epidemiológicos realizados en distintas zonas de la geografía española reflejan una alta incidencia de infecciones invasoras por *S. pneumoniae*, siendo similar y en algunos casos superior a la encontrada en países europeos, Estados Unidos y Canadá, que podrían justificar la inclusión en el calendario vacunal de la vacuna conjugada heptavalente.

### Agradecimientos

Al Prof. Emilio Bouza Santiago por la revisión crítica de este manuscrito.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Eskola J, Takala AK, Kela E, Pekkanen E, Kallioikoski R, Leinonen M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland [see comments]. JAMA 1992;268:3323-7.
2. Centers for Disease Control. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: Recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. Pediatrics 2000;106:362-6.
3. Dominguez A, Ciruela P, Martinez A, Carmona G, Torner N, Cardenosa N, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in infants in catalonia (Spain). En: Annual meeting of the European Society for paediatric infectious diseases; 2001; Istanbul, Turkey, 2001.
4. Dominguez A, Cardenosa N, Ciruela P, Carmona G, Martinez A, Torner N, et al. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Catalonia (Spain). A hospital-based study. Vaccine 2002. En prensa.
5. Pineda V, Domingo M, Larramona H, Pérez A, Segura F, Fontanals D. Incidencia de la infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en Sabadell y posible impacto de las nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas. Vacunas 2002;3:13-7.
6. Espín MI, García J, Ruiz J, Ródenas J, Egea A, Navarro JA. Incidencia de enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* en la región de Murcia. Gaceta Sanitaria 2001;15(Supl 2).
7. Pérez Méndez C, Solís Sánchez G, Miguel Martínez D, De la Iglesia Martínez P, Viejo de la Guerra G, Martín Mardomingo MA. Factores predictivos de infección neumocócica invasora: estudio de casos y controles. An Esp Pediatr 2002. En prensa.
8. Aristegui J, Bernalda E, Pocheville I, Perez-Yarza E, Arranz L, Duran G, et al. Incidence of Invasive pneumococcal disease (IPD) in children from 0 to 23 months old in the Basque Country and Navarre (Spain). En: Annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases; 2002; Vilnius, Lithuania, 2002.
9. Gil Setas A, Mazón A, Barricarte A, Torroba L, García-Irure JJ, Petit A, et al. Incidencia y serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en Navarra. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002;20(Supl 1): 128-9.
10. García Gutiérrez J, Gutiérrez Rodríguez MA, Ramírez Fernández R, Ruiz Sopena C, Domínguez Berjón MF, De los Ríos Martín R. Meningitis neumocócica en la Comunidad de Madrid, año 1997-2000. Gaceta Sanitaria 2001;15:5-2.
11. Madrid Cd. Boletín epidemiológico de la Comunidad de Madrid. 2001; Marzo.

12. Comunidad de Madrid. Servicio de Epidemiología IdSP. Infecciones que causan meningitis, año 2001. 2002; Abril.
13. Moreno-Perez D, Garcia-Martin FJ, Perea-Milla Lopez E, Oña Campan S. Prognostic factors in pneumococcal meningitis in children. Role of dexamethasone. En: Annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, 2002; Vilnius, Lithuania, 2002.
14. Morant A, Díez J, Gimeno C, De la Muela N, Pereiro I, Brines J. Epidemiología de la meningitis producida por *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae* en niños de la Comunidad Valenciana, España. Grupo de Estudio de Enfermedades Invasoras. Revista de Neurología 1998;26:34-7.
15. Iglesias L, García-Arenzana JM, Valiente A, Gomariz M, Pérez-Trallero E. Meningitis neumocócica en la población pediátrica de Guipúzcoa. En: IX Reunión de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica. Madrid, 2001.
16. Casado Flores J, Arístegui J, Rodrigo de Liria C, Martín J, Fernández Pérez C. Neumocócica y GPeEdLM. Prevalencia de meningitis neumocócica en niños españoles. An Esp Pediatr 2002;56:5-9.
17. Casado Flores J, Fenoll A, Arístegui J, Rodrigo C, Martín J, Fernández Pérez C. Meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico. An Esp Pediatr 2002. En prensa.
18. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Berron S, Yuste JE, Casal J. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990-1999. Acta Paediatr 2000;89(Suppl):44-50.
19. CDC. Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 1997;46(RR-8):1-24.
20. Bjornson G, Scheifele D, Binder F, Talling D. Population-based incidence rate of invasive pneumococcal infection in children: Vancouver, 1994-1998. Can Commun Dis Rep 2000;26:149-51. Discussion 151-2.
21. Pediatrics AAo. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 24<sup>th</sup> ed. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. Pediatrics 1997;410-9.
22. Center for Disease Control. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2000;49(RR-9):1-35.
23. Von Kries R, Siedler A, Schmitt H, Reinert R. Projection of invasive pneumococcal infectious in German Children preventable by pneumococcal conjugate vaccines. Clin Infect Dis 2000;31:482-7.
24. Urwin G, Yuan MF, Hall LM, Brown K, Efstratiou A, Feldman RA. Pneumococcal meningitis in the North East Thames Region UK: Epidemiology and molecular analysis of isolates. Epidemiol Infect 1996;117:95-102.
25. Kornelisse RF, Westerbeek CM, Spoor AB, Van der Heijde B, Spanjaard L, Neijens HJ, et al. Pneumococcal meningitis in children: Prognostic indicators and outcome. Clin Infect Dis 1995; 21:1390-7.
26. Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. Lancet 2001;357:950-2.
27. Garces-Sanchez MD, Díez-Domingo J, Alvarez de Laviada T, Planelles MV, Graullera M, Baldo J, et al. Acute otitis media: Epidemiology and Burden of Disease in Valencia, Spain. En: Annual Meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases; Vilnius, Lithuania, 2002.

## Patogénesis de la meningitis bacteriana. Implicaciones terapéuticas

X. Sáez-Llorens

Profesor de Pediatría. Universidad de Panamá. Jefe de Infectología. Hospital del Niño. Panamá.

A pesar del mejor pronóstico de los niños que sufren meningitis bacteriana después de la introducción de potentes agentes antimicrobianos y de la sofisticación en el cuidado intensivo pediátrico, las cifras de morbilidad y letalidad asociadas a esta enfermedad infecciosa son todavía elevadas. El mejor entendimiento de los procesos fisiopatológicos que se producen durante el curso de una neuroinfección ha permitido precisar el rol de la terapia antiinflamatoria en el tratamiento de niños afectados. Aunque el uso previo o concomitante de la dexametasona con los antibióticos ha disminuido la posibilidad de secuelas auditivas y neurológicas, existe preocupación reciente por el potencial retraso en la erradicación microbiana del espacio subaracnoideo durante el curso de la meningitis causada por neumococos altamente resistentes a los fármacos betalactámicos. Se requiere el desarrollo y estudio de nuevos fármacos antibacterianos, como las fluoroquinolonas, para solventar el problema de la resistencia mientras se logra la sistemática y universal aplicación de vacunas conjugadas frente a los patógenos meníngeos más comunes.

### Palabras clave:

*Meningitis bacteriana. Patogénesis. Dexametasona. Antibióticos.*

### PATHOGENESIS OF BACTERIAL MENINGITIS. THERAPEUTIC IMPLICATIONS

Although the introduction of powerful antimicrobial agents and the sophistication of pediatric intensive care has improved the prognosis of children with bacterial meningitis, the morbidity and mortality associated with this infectious disease remain high. Better understanding of the physiopathological processes that occur during the course of neuroinfection has led to identification of the role of anti-inflammatory therapy in the management of infected children. Although the prior or concomitant use of dexamethasone with antibiotics has reduced the possibility of auditory and neurological sequelae, concern has recently been expressed about the potential delay in eradication of germs in the subarachnoid space during the course of meningitis caused by pneumococci highly resistant to beta-lactams. The development and study of new antibacterial agents, such as fluoroquinolones, is required to solve the problem of resistance while the sys-

tematic and universal application of conjugated vaccines against the most common meningeal pathogens is being achieved.

### Key words:

*Meningitis. Pathogenesis. Dexametasona. Antibiotics.*

### INTRODUCCIÓN

La meningitis bacteriana era una enfermedad infecciosa uniformemente letal antes del advenimiento de los agentes antimicrobianos. Debido a la introducción de potentes antibióticos y a la sofisticación de la atención médica especializada, las tasas asociadas de mortalidad han disminuido de forma apreciable en los últimos 15 años<sup>1</sup>. El reconocimiento del importante papel desempeñado por la síntesis de mediadores inmunológicos, más que del propio microorganismo invasor, en la génesis y perpetuación de la cascada inflamatoria meníngea ha promovido la utilización de fármacos antiinflamatorios para potencialmente aminorar la lesión cerebral y mejorar el pronóstico de los pacientes afectados<sup>2,3</sup>.

La comprensión de la fisiopatología de la meningitis bacteriana, de las características particulares de cada patógeno meníngeo, de la constitución y dinámica del líquido cefalorraquídeo (LCR) en el espacio subaracnoideo y de las propiedades farmacológicas de los agentes antimicrobianos facilita la selección de la terapia antibiótica óptima para el adecuado tratamiento de la enfermedad<sup>4</sup>.

### PATOGÉNESIS

Hoy día se sabe que para que un paciente desarrolle meningitis deben tener lugar, al menos, 5 pasos patogénicos de progresión secuencial (fig. 1):

1. Presencia del patógeno bacteriano en la mucosa nasofaríngea (se estima que entre el 5 y el 25% de niños sanos están colonizados por los principales agentes causales de meningitis: *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*).
2. Infección viral del tracto respiratorio superior que facilita la penetración de la bacteria colonizante a través del epitelio nasofaríngeo.

3. Invasión del torrente circulatorio por el patógeno meníngeo (bacteriemia).

4. Siembra bacteriana de las meninges debido a la entrada del agente causal a través de los plexos coroideos o de la microvasculatura cerebral.

5. Inflamación meníngea inducida por la entrada de componentes plasmáticos (leucocitos, proteínas, etc.) a través de una barrera hematoencefálica permeable.

Una vez que el microorganismo logra su entrada al espacio subaracnoideo, éste se multiplica rápidamente, debido principalmente a la ausencia de anticuerpos opsonizantes en el LCR. Debido a la muerte bacteriana espontánea o aquella provocada por la terapia antimicrobiana, grandes cantidades de componentes de la pared celular (endotoxinas o complejos lipoteicoicos) son liberados al espacio subaracnoideo, marcando el inicio de la cascada inflamatoria meníngea. Esta inflamación de las meninges está mediada por la producción de numerosas citocinas o sustancias proinflamatorias por parte del huésped<sup>5</sup>.

Aunque las citocinas inicialmente sintetizadas son el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina-1 (IL-1), otro gran número de mediadores inflamatorios se produce y, de manera escalonada y sinérgica, amplifican la cascada inflamatoria. La interrelación de todos estos complejos eventos se traduce en aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo cual favorece la gé-

nesis de edema cerebral (vasogénico, intersticial y citotóxico) y de hipertensión intracraneal. Estos procesos patológicos, si no son detenidos o modulados tempranamente, pueden conducir eventualmente a procesos isquémicos, apoptosis neuronal, lesión cerebral difusa o regional o a la muerte del paciente afectado<sup>6</sup>.

### TERAPIA ANTIINFLAMATORIA

Hasta la fecha actual, la dexametasona representa el único agente antiinflamatorio que ha superado con éxito el riguroso análisis clínico llevado a cabo en sujetos, especialmente niños, con meningitis bacteriana. La evidencia que respalda la utilidad de la dexametasona se sustenta en investigaciones realizadas en el modelo animal, en estudios *in vitro* y en ensayos clínicos controlados<sup>7</sup>.

En estudios que han comparado animales o seres humanos tratados con esteroides frente a otros sometidos a terapia con placebo se han documentado modulación de los procesos fisiopatológicos, disminución del edema cerebral y la hipertensión intracraneal, atenuación de los índices inflamatorios en el LCR, reducción de la síntesis y expresión de citocinas inflamatorias, mejoría en manifestaciones clínicas y prevención de secuelas auditivas y neurológicas. Se detectaron óptimos resultados cuando la dexametasona se administraba antes o simultáneamente con el tratamiento antimicrobiano mientras que su inicio tardío estuvo asociado con beneficio marginal o nulo<sup>8</sup>.

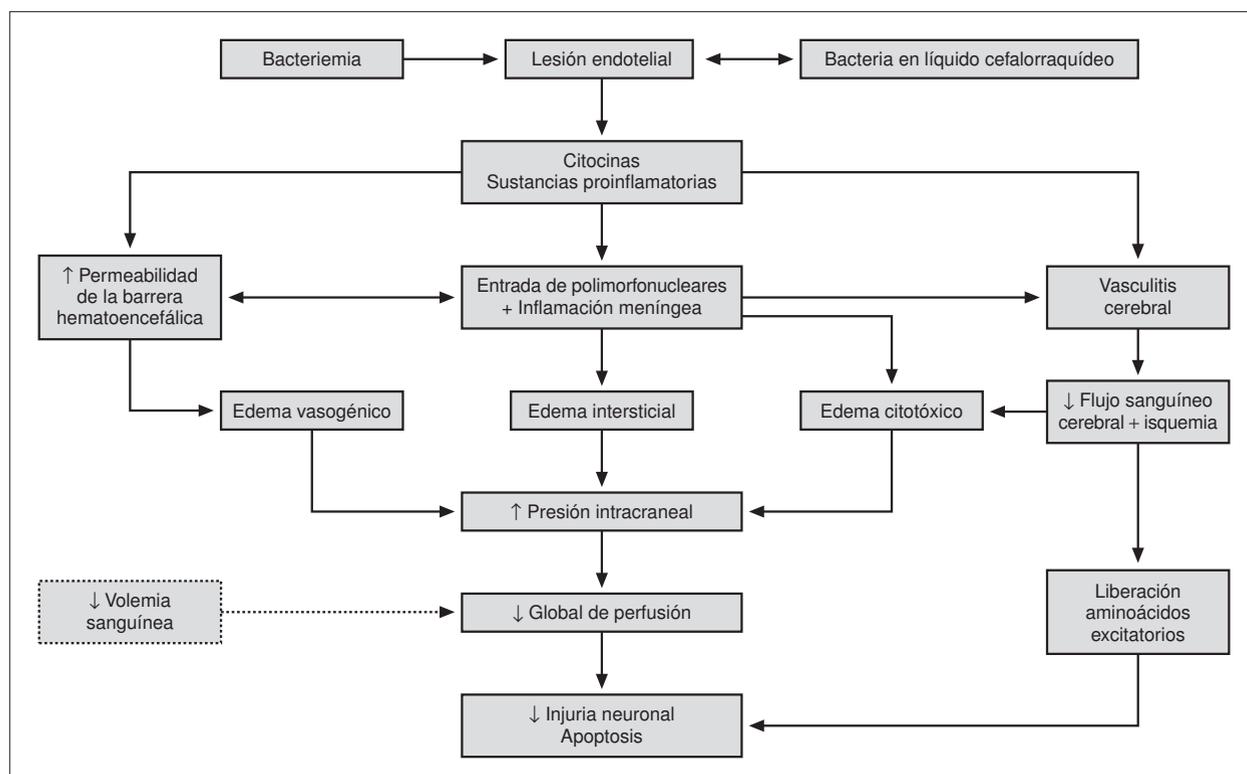


Figura 1. Cascada fisiopatológica de la meningitis bacteriana.

En animales de experimentación, el beneficio de la terapia con esteroides se ha demostrado en la meningitis inducida por diferentes bacterias grampositivas y gramnegativas o por la inoculación intracisternal de los componentes proinflamatorios correspondientes de sus paredes microbianas. En pacientes, la mayor parte de la información disponible se ha obtenido en las meningitis causadas por *H. influenzae*. No obstante, la evaluación colectiva de una serie de estudios clínicos prospectivos, mediante la aplicación del método metaanalítico, sugiere también la efectividad de la dexametasona en la neuroinfección neumocócica, en particular si se administra de forma temprana<sup>9</sup>. La dosis preferida actualmente en muchos países es 0,4 mg/kg por vía intravenosa cada 12 h durante 2 días.

La penetración de los antibióticos a través de la barrera hematoencefálica se compromete con el uso concomitante de cualquier fármaco antiinflamatorio<sup>10</sup>, lo cual ha generado una reciente preocupación por el potencial retraso en la erradicación microbiana del espacio subaracnoideo durante la terapia combinada de dexametasona con agentes antimicrobianos. Aunque no existe evidencia clínica contundente sobre la ocurrencia de este efecto adverso, el creciente aumento de la resistencia de *S. pneumoniae* a los betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas de amplio espectro, meropenem) obliga a ser cauteloso en el manejo y evaluación de los pacientes infectados por estas cepas. La reciente identificación de aislamientos de *S. pneumoniae* que muestran tolerancia a la vancomicina merece que se esté en máxima alerta para asegurar la rápida desaparición del germen del LCR<sup>11</sup>.

Se han evaluado diversos compuestos antiinflamatorios en el modelo experimental de meningitis pero, hasta la fecha, no se ha iniciado investigación clínica sobre ninguno de estos fármacos. Como ejemplos de sustancias estudiadas puede señalarse indometacina, pentoxifilina, anticuerpos anticitocinas, inhibidores de la adhesión leucocitaria al endotelio, IL-10, etc. El entusiasmo por seguir investigando en el campo de la meningitis bacteriana ex-

perimental ha descendido significativamente después de los notables avances conseguidos en el desarrollo de vacunas efectivas para la prevención de infecciones sistémicas causadas por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y algunos serogrupos de meningococos.

### TERAPIA ANTIMICROBIANA

La meningitis bacteriana representa una infección que acontece en un espacio desprovisto de propiedades inmunológicas de defensa (ausencia de complemento y anticuerpos específicos), requeridas para lograr la eficiente fagocitosis del microorganismo invasor. Por lo tanto, tan pronto como una bacteria penetra en el compartimiento subaracnoideo, la multiplicación microbiana se produce muy rápidamente, lo que apoya el empleo de antibióticos con alto poder bactericida para asegurar la pronta erradicación del patógeno. En el modelo experimental de meningitis, la máxima eficacia antibacteriana se logra cuando la concentración del antibiótico en el LCR supera por 10 veces la concentración bactericida mínima (CBM) frente al microorganismo aislado<sup>12</sup>.

La actividad de los fármacos antimicrobianos en el tratamiento de pacientes con meningitis depende de la ecuación: concentración alcanzada en el LCR sobre la concentración bactericida mínima (CBM) para el patógeno causal (tabla 1). El numerador es un reflejo de la concentración plasmática del fármaco administrado y su grado de penetración al LCR. Además, deben tenerse en consideración las propiedades farmacodinámicas del antibiótico para maximizar su efectividad. Por ejemplo, los aminoglucósidos y las quinolonas poseen un mecanismo de acción dependiente de la concentración y del efecto postantibiótico; los índices que determinan su efectividad son: área bajo la curva sobre CBM y concentración máxima en LCR sobre CBM<sup>13</sup>. Por el contrario, los antibióticos betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes) y la vancomicina basan su efectividad en el porcentaje de tiempo que su concentración en el LCR supera la CBM, lo que obliga a utilizar intervalos de administración más frecuentes<sup>14</sup>.

TABLA 1. Penetración y poder bactericida esperado de varios antibióticos usados en el tratamiento de la meningitis bacteriana

Antibiótico	Penetración al LCR (%)	Poder bactericida* contra	
		Patógenos susceptibles	Patógenos resistentes
Penicilina/ampicilina	5-15	1-10	< 1
Cloranfenicol**	> 20	NA	NA
Cefotaxima/ceftriaxona	5-15	> 10	1-10
Cefepima/meropenem	5-15	> 10	1-10
Vancomicina	< 5	1-10	1-10
Fluoroquinolonas	> 20	> 10	> 10

\*Concentración en LCR sobre concentración bactericida mínima del patógeno aislado.

\*\*Es antibiótico bacteriostático.

LCR: líquido cefalorraquídeo; NA: no aplicable.

TABLA 2. Terapia antimicrobiana empírica recomendada para niños con meningitis según la edad y la situación epidemiológica

	Terapia de elección	Terapia alterna
Edad		
Recién nacido	Ampicilina + cefotaxima	Ampicilina + aminoglucósido
1-3 meses	Ampicilina + cefotaxima	Ampicilina + ceftriaxona
> 3 meses	Cefotaxima o ceftriaxona	Cefepima o meropenem
Situación		
Infección nosocomial o derivación ventriculoperitoneal	Oxacilina + ceftazidima	Vancomicina + ceftazidima, cefepima o meropenem
Alta prevalencia de neumococos resistentes	Cefotaxima o ceftriaxona + vancomicina	Cefotaxima en dosis altas

La penetración de un antibiótico al LCR depende de sus características físicas y químicas (tamaño molecular, porcentaje de unión a proteínas, grado de ionización en pH fisiológico y liposolubilidad) y de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. El paso del fármaco al espacio subaracnoideo es mínimo a través de meninges intactas pero apreciable durante cualquier proceso inflamatorio que lesione la integridad del tejido cerebral. El porcentaje de penetración de los antibióticos betalactámicos oscila entre 5 y 20% de su concentración sérica, mientras que para agentes liposolubles (cloranfenicol, rifampicina, quinolonas) los valores pueden alcanzar hasta el 30-50%.

Tradicionalmente, la elección de la terapia antimicrobiana para niños con meningitis ha dependido del espectro etiológico encontrado más frecuentemente en revisiones nacionales e internacionales, ajustadas a la edad del paciente afectado (tabla 2). De esta manera, los antibióticos históricamente utilizados han incluido el uso de ampicilina más un aminoglucósido para la meningitis neonatal, ampicilina más cloranfenicol para la infección en lactantes y penicilina para la enfermedad en niños mayores y adolescentes.

En los últimos 15 años, sin embargo, se han suscitado cambios importantes en la epidemiología y el patrón de resistencia de los patógenos meníngeos comunes, lo que ha favorecido la implementación de modificaciones a los regímenes terapéuticos convencionales<sup>15</sup>. La virtual desaparición de las infecciones causadas por *H. influenzae* gracias a la vacunación sistemática y el aumento vertiginoso de la resistencia en los bacilos gramnegativos (período neonatal) y en serotipos de *S. pneumoniae* han promovido cambios en los esquemas empíricos de terapia antibiótica. Así pues, la combinación de ampicilina con cefalosporinas de espectro ampliado en el lactante menor de 3 meses de edad, la monoterapia con cefotaxima o ceftriaxona en el niño mayor y la adición de vancomicina en áreas prevalentes de neumococos resistentes constituyen las recomendaciones actuales para el tratamiento antimicrobiano de la meningitis bacteriana pediátrica.

Una vez que se ha identificado el microorganismo causal de la meningitis, se procede a mantener o cambiar el antibiótico inicial de acuerdo con el patrón esperado de sensibilidad antimicrobiana. El tratamiento de la infección por *S. agalactiae*, *Listeria monocytogenes* y enterococos apoya el empleo de ampicilina o penicilina más un aminoglucósido; los bacilos gramnegativos se manejan con cefalosporinas de tercera generación o, en el caso de resistencia, con meropenem o cefepima (la ciprofloxacina es utilizada en cepas multiresistentes). La cefotaxima o ceftriaxona se recomiendan en la meningitis por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*. Conviene destacar que la vancomicina usualmente se adiciona en áreas prevalentes de neumococos resistentes y que la penicilina todavía representa un fármaco de primera elección en el tratamiento la meningitis meningocócica. La duración usual de la terapia antimicrobiana es de 14-21 días en el período neonatal, 7-10 días en la meningitis por *H. influenzae* y *S. pneumoniae* y 5-7 días en la infección meningocócica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Shelton MM, Marks WA. Bacterial meningitis. An update. *Neurol Clin* 1990;8:605.
- Saez-Llorens X, McCracken GH. Mediators of meningitis. Therapeutic implications. *Hosp Pract* 1991;26:68.
- Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld WM. Bacterial meningitis: Recent advances in pathophysiology and treatment. *Ann Intern Med* 1990;112:610.
- Sáez-Llorens X, McCracken GH. Initial management of bacterial meningitis: Steroids and antibiotics. *Res Staff Phys* 1993;39:25.
- Saez-Llorens X, Ramilo O, Mustafa M, et al. Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: Current concepts and therapeutic implications. *J Pediatr* 1990;116:671.
- Quagliarello VJ, Scheld WM. Bacterial meningitis: Pathogenesis, pathophysiology and progress. *N Engl J Med* 1992;327:864.
- Saez-Llorens X, McCracken GH. Antimicrobial and anti-inflammatory treatment of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:619.

8. Odio C, Faingezitch I, Paris MM, et al. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1991;324:1525.
9. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis: A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* 1997;278:925.
10. Saez-Llorens X, Jafari HS, Severien C, et al. Enhanced attenuation of meningeal inflammation and brain edema by anti-inflammatory agents. *J Clin Invest* 1991;88:2003.
11. Mitchell L, Tuomanen E. Vancomycin-tolerant *S. pneumoniae* and its clinical significance. *Pediatr Infect Dis J* 2001;12:531.
12. Strausbaugh LJ, Sande MA. Factors influencing the therapy of experimental meningitis in rabbits. *J Infect Dis* 1978;137:251.
13. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1.
14. Craig WA. Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;22:89.
15. Friedland I, McCracken GH. Management of infections caused by antibiotic-resistant *S. pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994;331:77.

# Tratamiento de las meningitis bacterianas

F. Asensi Botet

Sección de Infectocontagiosos. Hospital Infantil La Fe. Profesor Asociado de Pediatría. Universidad de Valencia. España.

El tratamiento correcto de las meningitis bacterianas comporta pasar de una mortalidad del 90 % (antes de la era antibiótica) a otra del 10 % en nuestros días. La distribución de esta mortalidad es muy variable según la edad del niño y las áreas geográficas. Los aspectos que debe cubrir este tratamiento son: *a)* estabilización hemodinámica y cardiorrespiratoria cuando la situación lo requiera; *b)* administración de dexametasona 15 min antes de la primera dosis de antibiótico; *c)* tratamiento antimicrobiano según la edad y situación epidemiológica; *d)* terapia anticonvulsiva, y *e)* medidas contra la hipertensión intracraneal. En este último punto no se recomienda la restricción de líquidos, ya que puede agravar la situación clínica y no se demuestra su efecto antihipertensivo craneal.

En la elección empírica del antibiótico se tendrá en cuenta su eficacia antimicrobiana y su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Dadas las frecuencias etiológicas en las distintas edades una buena orientación terapéutica es: *a)* recién nacidos: ampicilina + aminoglucósido; *b)* de uno a 3 meses: ampicilina + cefotaxima, y *c)* mayores de 3 meses: cefotaxima o ceftriaxona. La duración del tratamiento sería de una a 3 semanas según el patógeno y la evolución clínica.

La demostrada eficacia del efecto preventivo de las vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* grupo C y varios serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, junto a nuevas vacunas de las que se dispondrá en un futuro próximo, han introducido una nueva era en la que puede vislumbrarse una desaparición de este tipo de infecciones que siguen cargadas con elevadas cifras de morbilidad, mortalidad y secuelas con graves repercusiones en el desarrollo psicomotor y en la calidad de vida de los niños.

## Palabras clave:

*Meningitis purulentas. Hipertensión intracraneal. Barrera hematoencefálica. Antibióticos. Vacunas conjugadas.*

## TREATMENT OF BACTERIAL MENINGITIDES

The correct treatment of bacterial meningitides has reduced mortality from 90 % (before the antibiotic era) to 10 % today. The distribution of this disease is highly variable, depending on the age of the child and the geographical area. Treatment should cover the following areas: *a)* hemodynamic and cardiorespiratory stabilization when required; *b)* dexamethasone administration 15 minutes before the first dose of antibiotics; *c)* antimicrobial

treatment according to the patient's age and epidemiological situation; *d)* anticonvulsive therapy, and *e)* measures to prevent endocranial hypertension. Concerning this latter point, fluid restriction is not recommended since it may aggravate the clinical situation and the effectiveness of this measure against cranial hypertension has not been demonstrated.

In the empirical choice of antibiotic, the antimicrobial efficacy of the drug and its ability to cross the blood-brain barrier should be considered. Given the etiologic frequencies in the various age groups, a useful therapeutic guide is: *a)* neonates, ampicillin + aminoglycoside; *b)* from 1-3 months, ampicillin + cefotaxime, and *c)* older than three months, cefotaxime or ceftriaxone. Duration of treatment is from one to three weeks depending on the microorganism and the clinical course. The proven efficacy of the preventive effect of conjugated vaccines against type B *Haemophilus influenzae*, group C *Neisseria meningitidis* and several serotypes of *Streptococcus pneumoniae*, together with new vaccines that will shortly become available, has brought us into a new era in which the disappearance of this type of infection, which still produces high morbidity, mortality and sequelae with severe effects on children's psychomotor development and quality of life, can be envisaged.

## Key words:

*Purulent meningitides. Endocranial hypertension. Blood-brain barrier. Antibiotics. Conjugated vaccines.*

## INTRODUCCIÓN

La actitud terapéutica ante una meningitis bacteriana es uno de los retos más importantes con el que se puede enfrentar el pediatra, ya que de su correcta actuación dependerá decisivamente el pronóstico. La historia natural de esta enfermedad, que realmente es la que vivían los pediatras en la era preantibiótica, lleva a una mortalidad del 90 %. Hoy día en que se dispone de tratamientos eficaces, la cifra global es todavía del 10 %, con grandes variaciones de unas áreas a otras. En la edad neonatal la mortalidad aumenta hasta el 15-20 %. Por otra parte, las secuelas, sobre todo en forma de hipoacusia (8-10 % de los casos), convulsiones (2-5 %), espasticidad y/o paresias (2-4 %), retraso psicomotor (1-3 %) e hidrocefalia (1-2 %), siguen representando hoy un problema sanitario, social y económico de primer orden<sup>1</sup>.

TABLA 1. Principales microorganismos causales de meningitis bacterianas

<b>Recién nacido (&lt; 1 mes)</b>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<b>De 1 a 3 meses</b>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b>Más de 3 meses</b>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>

Modificada de Delgado<sup>4</sup>.

Evidentemente el tratamiento ideal es el preventivo, campo en el que se están alcanzando éxitos históricos, pero que no es el tema de esta intervención. Los objetivos fundamentales del tratamiento curativo de las meningitis bacterianas son por una parte disminuir al máximo la mortalidad y, por otra, evitar la aparición o, en todo caso, disminuir la gravedad de las complicaciones y secuelas permanentes devolviendo al niño su salud y una integridad funcional que le permita la mejor calidad de vida posible.

Puede decirse que la mortalidad depende sobre todo de la presencia y efectos lesivos directos de las bacterias sobre el sistema nervioso central (SNC), mientras que las secuelas serán sobre todo consecuencia de las reacciones inflamatorias desencadenadas por dichas bacterias<sup>2</sup>. En consecuencia, el tratamiento de las meningitis bacterianas debe ir dirigido en ese doble sentido: por un lado, esterilizar lo antes posible el líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante el uso de antibióticos adecuados y, por otro, paliar en lo posible la respuesta inflamatoria y restablecer los desequilibrios biológicos provocados por la infección.

Los aspectos terapéuticos fundamentales que deben considerarse ante una meningitis bacteriana, con prioridades diferentes según la situación clínica concreta y por orden cronológico, son los siguientes<sup>3</sup>:

1. Estabilización hemodinámica y cardiorrespiratoria cuando sea necesario, evitando la restricción de líquidos parenterales si el niño está deshidratado.
2. Administración de dexametasona aproximadamente 15 min antes de la primera dosis de antibiótico, sobre todo si se sospecha la implicación de *Haemophilus influenzae*.
3. Tratamiento antimicrobiano según la edad del paciente y la situación epidemiológica.
4. Terapia anticonvulsiva si se han presentado convulsiones o se sospecha su inminencia.

5. Finalmente, medidas contra la hipertensión intracraneal, especialmente en aquellos pacientes con grave afectación del estado general.

El primer paso es contar con el diagnóstico etiológico del que con frecuencia no se dispone con la suficiente celeridad como para establecer de entrada el tratamiento antimicrobiano específico. Esto significa que en la mayoría de casos será obligado instaurar un tratamiento empírico basándose en la edad del niño y en datos clínicos, analíticos y epidemiológicos. En este sentido, conviene recordar los microorganismos causales más frecuentes de las meningitis bacterianas en los niños inmunocompetentes de diversas edades (tabla 1).

En situaciones especiales pueden considerarse otros gérmenes como *Staphylococcus epidermidis* (sobre todo en niños portadores de catéteres ventriculoperitoneales), *S. aureus* y bacilos gramnegativos en niños sometidos a intervenciones neuroquirúrgicas y *Pseudomonas aeruginosa* y bacilos gramnegativos en niños inmunodeprimidos. El tratamiento antibiótico se adecuará al agente causal incluyendo la vancomicina para *S. aureus* y ceftazidima para *P. aeruginosa*.

La frecuencia de estos patógenos como responsables de meningitis bacterianas en los niños mayores del mes de edad ha experimentado importantes cambios en los últimos años y es de esperar que los siga experimentando en un futuro inmediato debido al importante impacto de las campañas de vacunación masivas con vacunas conjugadas. Así las meningitis por *H. influenzae* del serotipo b (Hib) prácticamente han desaparecido en aquellas áreas donde se ha introducido la vacuna conjugada anti-Hib en el calendario vacunal universal. Algo parecido está ocurriendo con *Neisseria meningitidis* del grupo C y es de esperar que ocurra con las meningitis por *Streptococcus pneumoniae* de los serotipos incluidos en las vacunas antineumocócicas conjugadas. Quedan como importantes asignaturas pendientes las meningitis meningocócicas por *N. meningitidis* del grupo B; la fabricación de estas vacunas está presentando importantes dificultades, y las meningitis neumocócicas por serotipos no incluidos en las vacunas disponibles<sup>5</sup>.

Como confirmación puede presentarse la distribución etiológica de los casos de meningitis purulentas atendidos en la Sección de Infecciosos del Hospital Infantil La Fe de Valencia en la última década (1992-2001) (tabla 2). Es necesario especificar que en esta sección se atienden exclusivamente niños mayores del mes de edad, por lo que, lógicamente, no se relacionan los patógenos mencionados como típicos de la edad neonatal.

Destaca la ausencia total de meningitis por *H. influenzae* desde 1997, año en que se incluyó la vacuna conjugada anti-Hib en el calendario vacunal universal de nuestra comunidad. Con ello, las meningitis por *S. pneumoniae* han pasado a ocupar claramente el segundo lu-

gar por orden de frecuencia superando incluso en el último quinquenio (16 casos) a las meningitis purulentas por germen desconocido (14 casos). Si bien la mayoría deben ser meningitis meningocócicas no puede descartarse que en este último grupo esté incluido también algún caso de meningitis neumocócica con resultados bacteriológicos negativos por haber llegado al servicio con tratamiento antibiótico previo.

### TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

En la elección del tratamiento antibiótico se han de tener en cuenta tanto la eficacia antimicrobiana del fármaco como su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica y alcanzar el LCR en concentraciones bactericidas mantenidas. Hay que tener en cuenta que la inflamación de las meninges aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo cual permite a algunos antibióticos alcanzar concentraciones superiores a las que se conseguirían con las meninges íntegras. Experimentalmente se demuestra que para erradicar los patógenos responsables de las meningitis bacterianas se han de alcanzar unas concentraciones en LCR al menos de 10 veces superiores a la concentración bactericida media.

En la mayoría de los casos será necesario establecer un tratamiento antibiótico empíricamente, por no disponer todavía de confirmación microbiológica. A la vista de la distribución etiológica por edades y de las disponibilidades actuales del mercado farmacéutico, el tratamiento antibiótico empírico recomendado en la mayoría de los protocolos<sup>6</sup> es el que se resume en la tabla 3.

La recomendación de ampicilina + aminoglucósido (gentamicina, amikacina o tobramicina) en la edad neonatal se lleva a cabo por ser el primero eficaz frente a los estreptococos del grupo B y frente a *Listeria* y el segundo frente a gramnegativos entéricos como *Escherichia coli*.

Para los lactantes de 1 a 3 meses se recomiendan combinaciones antibióticas que cubran tanto los gérmenes habituales en las meningitis bacterianas neonatales como los propios de edades posteriores, teniendo en cuenta que a medida que avanza la edad van siendo cada vez más raras las meningitis por enterobacteriáceas. El cloranfenicol es una buena alternativa y en muchos países sigue utilizándose por su bajo coste; sin embargo, en los países industrializados suelen preferirse las cefalosporinas por no requerir la determinación de concentraciones séricas, poderse administrar en casos de insuficiencia renal o hepática, no interactuar con fármacos anticonvulsivos como fenobarbital o fenitoínas, alcanzar mayor actividad bactericida en el LCR y permitir su administración con menos dosis al día. En este último sentido, la mayoría prefiere la ceftriaxona, ya que su administración puede realizarse incluso una sola vez al día.

Cuando se disponga de resultados bacteriológicos que permitan la identificación del patógeno y determinar su sensibilidad frente a los antibióticos se efectuarán las correspondientes modificaciones de esta pauta general, teniendo en cuenta eficacia antibacteriana, tolerancia, facilidad de administración, efectos secundarios y coste económico. Para los meningococos la penicilina continúa siendo el antibiótico de primera elección. En casos de

TABLA 2. Casos de meningitis purulentas atendidos en la Sección de Infectocontagiosos del Hospital Infantil La Fe de Valencia (1992-2001)

Año	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Otros gérmenes o germen desconocido
1992	14	6	2	16
1993	13	1	3	8
1994	6	5	4	4
1995	12	8	2	7
1996	9	4	3	5
1997	8	–	3	4
1998	3	–	1	1
1999	6	–	2	1
2000	16	–	5	4
2001	10	–	5	4
<b>Total</b>	<b>97</b>	<b>24</b>	<b>30</b>	<b>58</b>

TABLA 3. Tratamiento antibiótico empírico de la meningitis bacteriana según la edad

Edad	Primera elección	Alternativa
Recién nacidos	Ampicilina + aminoglucósido	Ampicilina + cefotaxima
De 1 a 3 meses	Ampicilina + cefotaxima	Ampicilina + ceftriaxona
Menores de 5 años	Cefotaxima o ceftriaxona	Ampicilina + cloranfenicol
Mayores de 5 años	Cefotaxima o ceftriaxona	Penicilina o cloranfenicol

TABLA 4. Protocolo antibiótico para la meningitis bacteriana

Antibiótico	Primera semana	De 8 a 30 días	Edades posteriores
Ampicilina	150 (cada 12 h)	200 (cada 8 h)	300 (cada 6 h)
Amikacina	15-20 (cada 12 h)	20-30 (cada 8 h)	20-30 (cada 6 h)
Cefotaxima	100 (cada 12 h)	200 (cada 8 h)	225 (cada 8 h)
Ceftriaxona			100 (cada 12-24 h)
Cloranfenicol	25 (cada 24 h)	50 (cada 12 h)	100 (cada 6 h)
Gentamicina	5 (cada 12 h)	7,5 (cada 8 h)	7,5 (cada 8 h)
Penicilina	150.000 U (cada 12 h)	200.000 U (cada 8 h)	250.000 U (cada 4-6 h)
Vancomicina	30 (cada 12 h)	45 (cada 8 h)	60 (cada 6 h)

neumococos resistentes a las cefalosporinas, que en nuestra casuística son excepcionales, se utilizan los carbapenemes (meropenem) o la vancomicina. Estos antibióticos sólo deben usarse en casos muy puntuales evitando su utilización empírica de entrada.

Las dosis diarias (mg/kg) y el ritmo de administración intravenosa en las distintas edades de los antibióticos mencionados se resumen en la tabla 4.

En las meningitis neumocócicas por cepas resistentes a la penicilina, una buena opción terapéutica son los modernos carbapenemes (meropenem y ertapenem) que tienen buena eficacia antimicrobiana, penetran bien en el LCR y no tienen el peligro convulsivógeno del primer carbapenem (imipenem). También hay buena experiencia con las cefalosporinas de cuarta generación (cefepima, cefpiroma), más activas que la cefotaxima y ceftriaxona frente a neumococos resistentes a penicilina.

Como alternativa a los antibióticos reseñados se están realizando en la actualidad diversos ensayos clínicos con fluoroquinolonas. En uno de ellos, Sáez Llorens et al<sup>7</sup> concluyen que con el trovafloxacin se obtienen resultados tan favorables como con los tratamientos convencionales de las meningitis bacterianas, incluyendo las causadas por neumococos resistentes a penicilina.

Respecto a la duración del tratamiento antibiótico las opiniones son variables. En general se aconseja una semana para las meningitis meningocócicas, un mínimo de 10 días para las neumocócicas, 2 semanas para las causadas por *H. influenzae*, de 2 a 3 semanas para las debidas a estreptococos del grupo B y *Listeria monocytogenes* y 3 semanas para las meningitis por gramnegativos. En cualquier caso, la evolución clínica y analítica serán las que determinen la duración del tratamiento en cada caso concreto.

Además del tratamiento antimicrobiano se han propuesto y aplicado toda una serie de medidas terapéuticas adyuvantes encaminadas a paliar los efectos patógenos de la reacción inflamatoria y de la hipertensión intracraneal, alteraciones que en gran medida condicionan el pronóstico incluso una vez conseguida la esterilización del LCR. Con este objetivo se utilizan desde hace años los corticoides que, por su efecto antiinflamatorio, contribuyen a disminuir el edema cerebral y, con

ello, la hipertensión intracraneal. El manitol al 20% en dosis de 1 g/kg de peso en administración intravenosa en 30-60 min sólo está indicado cuando hay signos de hipertensión intracraneal aguda, pero no se incluye como norma en ningún protocolo terapéutico de las meningitis bacterianas en niños<sup>8</sup>.

El tratamiento con dexametasona ha sido muy debatido, pero en la actualidad hay bastante consenso en su administración comenzando unos 10-15 min antes de la primera dosis de antibiótico en casos de meningitis debidas a *H. influenzae*, meningococos y neumococos sensibles a la penicilina<sup>9</sup>. En casos de neumococos resistentes a la penicilina que se traten con vancomicina no se recomienda debido a que la acción antiinflamatoria del corticoide dificulta el paso del antibiótico al LCR y puede facilitar un fracaso terapéutico. Se administrará por vía intravenosa en dosis de 0,15 mg/kg/dosis cada 6 h durante 2 días, o bien 0,8 mg/kg diarios en 2 dosis durante 2 días. La dexametasona no está indicada en meningitis parcialmente tratadas ni ante la presencia de abscesos cerebrales o parameningeos ni tampoco en las meningitis neonatales.

Como alternativa antiinflamatoria a la dexametasona se ha propuesto el glicerol oral en dosis de 1,5 g/kg cada 8 h durante 3 días. Actuaría disminuyendo la presión intracraneal y el edema cerebral a la vez que supondría un aporte energético para el cerebro. La experiencia es escasa, sin embargo, estos primeros resultados son interesantes sobre todo para el tercer mundo dado el bajo precio del glicerol si se compara con el de la dexametasona<sup>10</sup>.

Inhibidores de las caspasas, proteasas que intervienen en la apoptosis celular, se han utilizado como agentes neuroprotectores; sin embargo, hacen falta más estudios para acreditar su eficacia de cara al pronóstico. También se ha propuesto la administración de anticuerpos monoclonales contra endotoxinas y citocinas y frente a los receptores que facilitan la adhesión de los leucocitos (CD 18). Como inhibidor de la liberación de citocinas se ha utilizado la pentoxifilina, inhibidor de la fosfodiesterasa que favorece la microcirculación cerebral. Como en los fármacos anteriores, también aquí falta experiencia y posteriores estudios que demuestren su eficacia<sup>11</sup>.

Se ha discutido mucho la eficacia de la restricción hídrica con objeto de disminuir el edema cerebral. Esta medida, propugnada hace años por prestigiosas autoridades de la pediatría, se basó más en consideraciones teóricas que en datos experimentales. Sin embargo, los resultados de estudios en animales de experimentación, llevados a cabo por Singhi<sup>12</sup>, demuestran el nulo efecto de la restricción hídrica sobre el edema cerebral y la hipertensión intracraneal y, por el contrario, el desfavorable efecto que un estado de deshidratación tiene sobre el pronóstico final de las meningitis bacterianas, sobre todo debido a la disminución del flujo sanguíneo cerebral que conlleva. En el estado actual de nuestros conocimientos, la correcta hidratación forma parte fundamental del tratamiento de las meningitis bacterianas.

Como medicación anticonvulsiva el fármaco utilizado con más frecuencia es la fenitoína en una dosis inicial de 18 mg/kg con monitorización cardíaca, seguida al cabo de 8 h en dosis de 2 mg/kg cada 8 h.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Feigin RD, McCracken GH, Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:785-814.
2. Ashwal S, Perrin R, Thompson JR, Schneider S, Tomasi LG. Bacterial meningitis in children: Current concepts of neurologic management. *Adv Pediatrics* 1993;40:185-215.
3. Sáez-Llorens X. Nuevas perspectivas en meningitis bacteriana. *An Esp Pediatr* 2001;54(Supl 4):401-2.
4. Delgado A. Grandes síndromes en pediatría. Meningitis agudas. Cátedra de Pediatría, Universidad del País Vasco. Bilbao, 1997; p. 14.
5. Casado Flores J, Arístegui J, Rodrigo de Liria C, Martín JM, Fernández Pérez C. Prevalencia de meningitis neumocócica en niños españoles. *An Esp Pediatr* 2002;56:5-9.
6. Otero Reigada MC, Pérez Tamarit D, Asensi Botet F. Meningitis bacterianas. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría*. Tomo 2. Infectología. Asociación Española de Pediatría, Madrid, 2001; p. 149-55.
7. Sáez-Llorens X, McCoig C, Feris JM, et al. Quinolone treatment for pediatric bacterial meningitis: A comparative study of trovafloxacin and ceftriaxone with or without vancomycin. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:14-22.
8. Fernández-Viladrich P, Gudiol F. Avances en las infecciones del sistema nervioso central producidas por bacterias grampositivas. *Rev Clin Esp* 1997;194:847-52.
9. Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two double-blind, placebo controlled trials. *N Engl J Med* 1988;319:964-71.
10. Kaplan SL. Adjuvant therapy in meningitis. *Adv Pediatr Infect Dis* 1995;10:167-86.
11. Martín-Ancel A, García-Alix, Quero J. Meningitis bacteriana: mecanismos de daño cerebral y nuevas aproximaciones terapéuticas. *An Esp Pediatr* 1997;47:126-34.
12. Singhi S. Fluid restriction and intracranial pressure during bacterial meningitis: To restrict fluid or not. 10<sup>th</sup> International Congress on Infectious Diseases. Singapore, March 11-14, 2002. *Book of Abstracts*, 130.

# Impacto de la inmunización frente a las enfermedades invasoras por neumococo: vacuna neumocócica conjugada

F. de Juan Martín

Sección de Infecciosos. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

Las infecciones neumocócicas son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, especialmente en países en desarrollo. La vacuna polisacárida 23-valente es poco inmunógena en niños menores de 2 años. La vacuna neumocócica conjugada heptavalente incluye 7 serotipos que son los más frecuentes productores de enfermedad en la edad pediátrica y es eficaz en niños menores de 2 años de edad. La vacuna es segura, inmunógena y eficaz. Previene enfermedades neumocócicas invasoras y no invasoras causadas por los serotipos incluidos en la vacuna, después de la vacunación a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. Ha demostrado una eficacia del 97,4% contra la enfermedad invasora y del 73,1% en la neumonía con imagen de consolidación en la radiografía de tórax. Produce también una significativa reducción de portadores nasofaríngeos de neumococo en la infancia. Esto sugiere que induce una inmunidad de grupo al disminuir la transmisión del neumococo y el riesgo de infección. La vacuna se recomienda a todos los niños menores de 23 meses de edad. Los niños entre 24-35 meses pueden beneficiarse también, especialmente los que tienen mayor riesgo de contraer enfermedades neumocócicas.

## Palabras clave:

*Streptococcus pneumoniae. Enfermedad neumocócica invasora. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. Niños.*

## IMPACT OF THE IMMUNIZATION ON INVASIVE PNEUMOCOCCAL DISEASES: PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE

Pneumococcal disease is a major cause of morbidity and mortality in infants and young children worldwide, mainly in less developed countries. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine is poorly immunogenic in children under 2 years. The heptavalent pneumococcal conjugate vaccine include 7 serotypes which are the most common cause of pediatric disease, and is efficacious in children aged less than 2 years. The new pneumococcal conjugate vaccine has been shown safe, immunogenic and efficacious. It is effective in preventing both invasive and

non-invasive pneumococcal disease caused by vaccine serotypes after immunization at 2, 4, 6 and 12-15 months of age. The efficacy was 97.4% against invasive pneumococcal disease. The vaccine shows that has the efficacy of 73.1% against pneumonia with consolidation on X-ray. The pneumococcal conjugate vaccine have shown a significant reduction in nasopharyngeal carriage in children. This suggests that widespread vaccine use may produce herd immunity by reducing transmission of the pneumococcus and thus risk of infection. The vaccine is recommended for use universal in children 23 months and younger; children aged 24-35 months may also benefit from the vaccine if they are at high risk for pneumococcal infection.

## Key words:

*Streptococcus pneumoniae. Invasive pneumococcal disease. Pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. Children.*

## INTRODUCCIÓN

*Streptococcus pneumoniae* es un patógeno bacteriano, capsulado grampositivo, que es responsable de enfermedades graves que afectan fundamentalmente a niños y ancianos en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 1,2 millones de niños menores de 5 años mueren anualmente como consecuencia de una enfermedad neumocócica. En Estados Unidos se calcula que, cada año, este germen ocasiona más de 3.000 casos de meningitis, 50.000 casos de bacteriemias y 500.000 casos de neumonías<sup>1</sup>. En el año 2000, el Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) de Estados Unidos encontró una incidencia de enfermedad invasora de 147,8/100.000 habitantes en niños menores de un año, de 161 casos/100.000 habitantes entre los 12 y 23 meses y de 30/100.000 habitantes entre los 2 y 4 años. En edades superior a 65 años vuelve a incrementarse la incidencia con 58,1 casos/100.000 habitantes<sup>2</sup>.

El organismo coloniza en la nasofaringe atraviesa la barrera mucosa e invade el torrente sanguíneo. Produce enfermedades denominadas invasoras como meningitis,

sepsis, bacteriemia, neumonía bacteriémica, artritis, osteomielitis, celulitis, endocarditis, pericarditis o peritonitis. Si el neumococo desde la nasofaringe no pasa a la sangre y sólo invade las mucosas adyacentes produce enfermedades no invasoras como otitis media, sinusitis, mastoiditis o neumonía no bacteriémica.

La transmisión del germen está facilitada por el elevado porcentaje de portadores nasofaríngeos. La prevalencia de portadores de neumococo en la población infantil varía entre el 25 y el 55%. A los 10 meses de vida se estima que es del 10%, al final del primer año del 39% y del segundo año del 60%. El porcentaje se estabiliza a lo largo del tercer año para decrecer lentamente hasta los 15 años de vida. Los adultos con niños pequeños en el hogar son con mayor frecuencia portadores de neumococo<sup>3</sup>.

La incidencia anual de enfermedad invasora en Estados Unidos en niños menores de 6 años oscila entre 72 y 103 casos/100.000 habitantes. La forma clínica más frecuente es la bacteriemia oculta que representa el 70% de la enfermedad invasora en niños menores de 2 años, seguida de la neumonía con el 12-16% de los casos<sup>4</sup>. En Europa (Reino Unido, España, Finlandia y Dinamarca) la incidencia de enfermedad invasora es menor, oscila entre 10 y 24 casos/100.000 habitantes, probablemente debido al escaso número de hemocultivos que se realizan, sobre todo en casos de bacteriemia<sup>5</sup>. En Estados Unidos se practica sistemáticamente hemocultivo en medio extrahospitalario a todos los niños con síndrome febril y leucocitosis<sup>6</sup>.

En España sólo existen datos de algunas comunidades autónomas que van ayudando a conocer la tasa real de la enfermedad invasora en nuestro medio. En el País Vasco y Navarra la incidencia global anual entre junio de 1998 y mayo de 2001 fue en menores de 2 años de 93,49 casos/100.000 habitantes. Correspondían a 51,14 casos por 100.000 habitantes para la bacteriemia oculta; 14,38 casos/100.000 habitantes para neumonía bacteriémica; 13,58 casos/100.000 habitantes para meningitis y 15,98 casos/100.000 habitantes para otras localizaciones. La mayor incidencia se encontró en los primeros 11 meses de vida con una incidencia anual de 110,21 casos/100.000 habitantes<sup>7</sup>. En Cataluña, entre 1990-2001 la incidencia de enfermedad invasora fue de 79 casos/100.000 habitantes en niños menores de 2 años; 46 casos/100.000 habitantes entre 0-4 años y de 17 casos/100.000 habitantes entre 0-15 años de edad. En los niños menores de 2 años la forma clínica más frecuente fue la bacteriemia oculta con una incidencia de 51 casos/100.000 habitantes; seguida de la neumonía bacteriémica con 17 casos/100.000 habitantes y meningitis con 10,2 casos/100.000 habitantes<sup>8</sup>.

La meningitis neumocócica es probablemente la forma más grave de enfermedad neumocócica e incide especialmente en lactantes y niños pequeños. En el estudio retrospectivo realizado en España en cinco comunidades autónomas (Cataluña, Galicia, Madrid, Navarra y País Vasco)

entre los años 1998-2000 encuentran una prevalencia anual en menores de 2 años de 8,26 casos/100.000 habitantes y de 11,01 casos/100.000 en los primeros 12 meses de vida, excluido el período neonatal. La tasa más alta correspondió al País Vasco con 15,52 casos/100.000 habitantes por debajo de los 2 años y del 22,76 casos/100.000 habitantes en menores de 12 meses<sup>9</sup>.

La meningitis neumocócica presenta una elevada mortalidad y morbilidad. En la serie de Mencía et al<sup>10</sup> encuentran una mortalidad del 14% y las secuelas más frecuentes fueron: sordera (28%), hemiparesia (145%), hidrocefalia (7%) y retraso mental (3,5%).

Problema importante a nivel mundial en la lucha contra la enfermedad neumocócica ha sido la aparición de cepas resistentes a diferentes antibióticos, en particular a penicilina, que dificultan y hacen costoso el tratamiento de estas enfermedades. Tiene especial trascendencia en el caso de las enfermedades invasoras especialmente meningitis por estar limitado el paso del antibiótico al líquido cefalorraquídeo (LCR) por la barrera que suponen las meninges. En España, las cepas resistentes a penicilina llegaron a alcanzar una frecuencia del 44% en 1989 para estabilizarse más tarde. Los serotipos 6A, 9V, 14, 19F y 23F son los que presentan con más frecuencia resistencias en nuestro medio. La aparición de serotipos resistentes a macrólidos es también un serio problema. En 1990, el 14,5% de los neumococos presentaban resistencia a eritromicina y en 1999 habían aumentado hasta el 34,8%, y todavía no se ha estabilizado<sup>11</sup>.

## PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA

La elevada morbilidad y mortalidad de las enfermedades producidas por el neumococo, favorecida por la alta prevalencia de portadores nasofaríngeos y al importante incremento de cepas multirresistentes, creó la necesidad de una vacuna que fuera efectiva contra estas enfermedades. Actualmente, se disponen de 2 tipos de vacuna: la polisacárida (no conjugada) 23-valente (VNP-23v) y la vacuna conjugada 7-valente (VNC-7v).

La VNP-23v contiene los serotipos de *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17E, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F. La cobertura de esta vacuna es bastante amplia. Cubre el 88,2% de los serotipos aislados en España en la década de 1990 y en el adulto el 94,1% de la enfermedad invasora y el 83,2% del resto de las enfermedades neumocócicas. Esta vacuna tiene ciertas desventajas en la infancia por su condición de T-independiente. Induce una pobre respuesta inmunitaria en niños menores de 2 años, sobre todo contra los serotipos 6A, 14, 18C, 19F y 23F, precisamente en la edad de mayor incidencia de enfermedad neumocócica. Además, produce una síntesis escasa de anticuerpos, de duración limitada y no genera memoria inmunológica. Reduce la infección neumocócica invasora entre el 50 y el 70% en los niños mayores de 2 años de edad<sup>12</sup>.

## Vacunas conjugadas

La poca inmunogenicidad en la infancia de la VNP-23v puso en marcha la tecnología adecuada para elaborar vacunas conjugadas, con las que ya se tenía experiencia muy favorable con la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y *Neisseria meningitidis* serogrupo C. La unión del polisacárido capsular a una proteína transportadora o *carrier* modificó la respuesta inmunitaria convirtiéndola en T-dependiente. La nueva vacuna se caracteriza por ser eficaz en niños menores de 2 años, producir una respuesta de anticuerpos de alta especificidad y generar memoria inmunológica, produciendo una respuesta *booster* cuando el niño se expone posteriormente al antígeno.

La única vacuna conjugada neumocócica existente en el mercado es la constituida por 7 serotipos. Esta vacuna por cada dosis de 0,5 ml contiene 2 µg de los polisacáridos de los serotipos 4, 9V, 14, 19F y 23F; 2 µg del oligosacárido del serotipo 18C; y 4 µg del serotipo 6B. Todos los serotipos están conjugados con la proteína transportadora CRM197 (componente no tóxico del toxoide diftérico) y adsorbida a fosfato de aluminio (0,5 mg). Lleva como excipientes cloruro sódico y agua para inyección y no contiene timerosal. Se ha comercializado en Estados Unidos en febrero de 2000 y en España en junio de 2001.

Existen otras vacunas conjugadas neumocócicas todavía no comercializadas que están en fase muy avanzada de estudio. La vacuna de 9 serotipos (adiciona el 1 y 5), de 11 serotipos (adiciona el 3 y 7F) y la de 13 serotipos (adiciona el 6A y 19A). En un futuro se espera que se amplíe el número de serotipos.

## Cobertura de la VNC-7v en España

La VNC-7v está fabricada en Estados Unidos y su composición se basa en los serotipos más frecuentes en ese país. La variabilidad geográfica de los serotipos podría plantear la validez de la vacuna en España. Fenoll et al<sup>13</sup> estudian la prevalencia de serotipos en España en niños menores de 5 años durante el período de 1998-2001. Valoran la cobertura de esta vacuna sobre la enfermedad invasora en las comunidades de Cataluña y Madrid, por ser las que aportan mayor número de aislamientos. En Cataluña, en los niños entre 0-23 meses de edad la cobertura alcanzada sería del 86,8% y entre 24-59 meses del 67,5%. En la Comunidad de Madrid también para la enfermedad invasora, supondría para la edad entre 0-23 meses una cobertura del 87,7% y entre 24-59 meses del 95%. En ambas comunidades puede considerarse como muy buenas coberturas. En la serie de Pineda et al<sup>8</sup> encuentran por encima de los 6 años una cobertura del 42% debido a la presencia frecuente del serotipo 1, como responsable de la enfermedad invasora en este grupo de edad, que no está incluido en la VNC-7v.

## Seguridad de la VNC-7v

En el ensayo clínico realizado por Northern California Kaiser Permanente<sup>14</sup> vacunan 37.868 niños; 18.927 recibieron una o más dosis de VNC-7v y 18.941 una o más dosis de vacuna conjugada antimeningocócica C que sirvieron de grupo control. La pauta de vacunación estuvo integrada por una serie primaria de 3 dosis, administrada a los 2, 4 y 6 meses de edad, y una dosis de recuerdo o *booster* entre los 12-15 meses.

Se recogieron las reacciones locales y generales ocurridas entre las 48-72 h y 14 días después de cada dosis. Se encontraron tumefacción y eritema mayores de 3 cm más frecuentemente después de la tercera dosis en el 0,6% de los vacunados. Dolor a la palpación se apreció especialmente después de la cuarta dosis en el 23,3%. Fiebre superior a 39 °C se observó sobre todo después de la segunda dosis con una frecuencia del 2,5%. Las reacciones locales fueron más fácilmente vistas en los vacunados con VNC-7v conjuntamente con la triple bacteriana acelular (DTPa) que en los del grupo control inmunizados con antimeningocócica C y DTPa. La fiebre igual o superior a 38 °C fue más frecuente durante la serie primaria en los vacunados con VNC-7v que en los vacunados con la antimeningocócica C y fiebre igual o superior a 39 °C fue también más frecuente pero a partir de la segunda dosis.

## Inmunogenicidad de la VNC-7v

La valoración de la capacidad de la vacuna para despertar una respuesta inmunitaria se realiza midiendo el nivel de anticuerpos específicos dirigidos contra cada uno de los serotipos incluidos en la vacuna. No se conoce con exactitud cuáles son los niveles de anticuerpos que confieren protección. Se supone que concentraciones iguales o superiores a 0,15 µg/ml se correlacionan con protección a corto plazo y valores iguales o superiores a 1 µg/ml con protección a largo plazo, pero no se está seguro de estos valores, ya que se han extrapolado de estudios de protección realizados con la vacuna contra el Hib. Una actitud más conservadora calcula el índice de protección entre 0,15 y 0,5 µg/ml, pero establecer un nivel más preciso exigiría valoración de otros aspectos como la avidéz del anticuerpo por el antígeno.

En los diferentes estudios realizados de inmunogenicidad se observa que después de la tercera dosis (serie primaria), administrada a los 2, 4 y 6 meses de edad, existe una buena respuesta serológica a todos y cada uno de los serotipos incluidos en la vacuna. El nivel de anticuerpos decae antes de la dosis de recuerdo para asistir a una respuesta anamnésica después de la cuarta dosis o recuerdo administrada entre los 12 y 15 meses.

En el estudio Kaiser Permanente<sup>14,15</sup> se cuantificó la media geométrica de los títulos de anticuerpos contra cada uno de los serotipos incluidos en la vacuna neumocócica. Más del 95% de los niños que recibieron la serie

primaria (3 dosis) tenían concentraciones iguales o superiores a 0,15 µg/ml para cada uno de los serotipos vacunales. Antes de la dosis de refuerzo, la media geométrica de los títulos de anticuerpos descendió por debajo de 1 µg/ml para todos los serotipos, excepto para el 6B y 14. Después de la dosis de recuerdo todos los serotipos habían inducido valores de anticuerpos específicos por encima de 1 µg/ml.

### **Inmunogenicidad en las mucosas**

La vacuna VNC-7v induce también inmunidad en las mucosas. Los anticuerpos locales desempeñan un papel muy importante en la disminución de portadores nasofaríngeos al erradicar el neumococo de las superficies mucosas del tracto respiratorio superior y evitar que su paso a la sangre pueda ocasionar una enfermedad invasora. Choo et al<sup>16</sup> estudian los anticuerpos IgA e IgG salivales en la respuesta primaria con la VNC-7v a los 2, 4 y 6 meses de edad y la inducción de memoria inmunológica en estos niños utilizando la VNP-23v a los 13 meses como dosis de recuerdo. La respuesta a la inmunización primaria fue más bien pobre. Después de la dosis de recuerdo se observa un importante incremento en las concentraciones de IgA para los serotipos 4, 9V, 14 y 19F y de IgG para los serotipos 4, 18C, 19F y 23F.

### **Eficacia de la VNC-7v**

Diferentes trabajos han valorado la eficacia de la VNC-7v sobre diferentes aspectos de la infección neumocócica y han demostrado su utilidad en prevenir la enfermedad invasora, así como en la disminución de portadores nasofaríngeos, sobre todo de los serotipos resistentes a penicilina.

### **Eficacia sobre la enfermedad invasora**

El primer estudio de eficacia ha sido el realizado por el Northern California Kaiser Permanente<sup>13</sup> que valoran la efectividad de la VNC-7v sobre la enfermedad invasora y la otitis media. En el análisis final de eficacia estos autores encuentran 40 casos de infección invasora causados por los serotipos incluidos en la vacuna, 39 de los cuales correspondían al grupo control. Se estimó una eficacia del 97,4%. En el análisis de intención de tratar (aquellos que recibieron por lo menos una dosis de vacuna) se observaron 52 casos de enfermedad invasora, de los cuales sólo 3 correspondían al grupo vacunado con VNC-7v. La efectividad fue del 93,9%.

Se estudió la posible repercusión de la vacunación sobre la infección neumocócica global, con independencia de que el serotipo estuviera o no incluido en la vacuna, valorando todos los casos que habían recibido por lo menos alguna dosis de vacuna. Se observó una eficacia del 89,1% sobre la enfermedad invasora; varió, según el serotipo, entre el 84,6% (serotipo 19F) y el 100% (9V, 14, 18C y 23F).

Valoran la eficacia de la vacuna en los niños de peso al nacimiento por debajo de 2.500 g y de edad inferior a las 38 semanas y los comparan con niños de peso normal al parto y a término. Encontraron una eficacia del 100% en los de bajo peso e igualmente del 100% en los pretérmino menores de 38 y 37 semanas de gestación. Los autores consideran que estos datos son suficiente para poder utilizar la vacuna en estos niños<sup>17</sup>.

### **Eficacia sobre la neumonía**

En el estudio Kaiser Permanente<sup>18</sup> encuentran una reducción en el número de neumonías en el grupo vacunado con VNC-7v. Observan una eficacia del 11,4% en la neumonía clínica, del 33,0% en la neumonía confirmada por radiografía y del 73,1% cuando la imagen radiológica es de consolidación. En el estudio adicional realizado, cuando el grupo de niños vacunados de más edad tenía ya 3,5 años, valoran la efectividad de la vacuna en el riesgo de padecer un primer episodio de neumonía<sup>19</sup>. La eficacia fue más marcada en niños pequeños y con radiografía de tórax alterada (infiltrados parenquimatosos, consolidación y/o efusión pero no sólo infiltrados perihiliares). En niños por debajo de 24 meses de vida la eficacia fue del 20,5% y en los de edad igual o superior a 24 meses fue del 9,4%. A todas las edades la eficacia fue del 23,4%.

### **Eficacia sobre portadores nasofaríngeos**

Diferentes trabajos han demostrado en niños inmunizados con vacunas conjugadas neumocócicas una reducción significativa del número de portadores nasofaríngeos de los serotipos incluidos en la vacuna<sup>20,21</sup>. Los estudios recientes de Dagan et al<sup>22</sup>, en un amplio grupo de niños asistentes a guardería y vacunados con una VNC-9v, a los que controlan durante un período de 2 años después de la vacunación, son muy ilustrativos. Encuentran un índice más bajo de portadores de serotipos vacunales entre los niños que recibieron la vacuna que en el grupo control y especialmente en menores de 36 meses de edad. La eficacia fue del 68% para el grupo de 15-23 meses de edad, del 60% entre el de 24-35 meses, del 43% en el de 36-47 meses y del 29% en el grupo mayor de 36 meses de edad. Los mayor efectividad se encuentra contra los serotipos 6B y 9V y la menor contra el 19F.

### **Reemplazamiento de serotipos vacunales por no vacunales**

La disminución en los portadores nasofaríngeos de serotipos incluidos en la vacuna ha conllevado en la mayoría de los estudios, aunque no en todos, a su sustitución por neumococos no vacunales. Mbelle et al<sup>23</sup> encuentran una disminución de portadores nasofaríngeos después de la VNC-9v cuando se compara con el grupo control (36% frente a 18%) y un aumento de serotipos no vacunales (25% frente a 36%). La sustitución de serotipos vacunales

por no vacunales ocurre cuando el niño se pone posteriormente en contacto con portadores de serotipos no vacunales o se debe a un fenómeno de “desenmascaramiento”, cuando son múltiples los serotipos se reducen los vacunales por acción de la vacuna. Esto implica que en los niños que acuden a guarderías, que tienen un alto índice de colonización, habría un rápido reemplazamiento por serotipos no vacunales. Dagan et al<sup>22</sup>, después de un mes de la vacunación con VNC-9v, encuentran el 43,7% portadores de serotipos no vacunales frente al 34,1% en el grupo control.

El significado clínico del reemplazamiento de serotipos no está claro, aunque se plantea la duda si esta situación puede incrementar las infecciones invasoras y no invasoras debidas a serotipos no vacunales. En el trabajo de Skola et al<sup>24</sup>, se asiste a un aumento del 33% de otitis media producida por estos serotipos. Sin embargo, en el estudio Kaiser Permanente<sup>25</sup> realizan una valoración al año de haber sido comercializada la vacuna y no encuentran evidencia de incremento en el riesgo de enfermedad invasora por serotipos no vacunales. Consideran que, aunque el reemplazamiento ocurre en la otitis media donde el oído medio es una cavidad cerrada próxima a la nasofaringe colonizada, los mecanismos patogénicos y defensivos son diferentes en la enfermedad invasora y, por el momento, no está demostrado que estos hallazgos puedan conducir a estas formas clínicas. La conclusión es que se trata de un fenómeno no aclarado totalmente y que es necesaria una vigilancia muy cuidadosa para cuando la vacunación sea masiva.

### **Inmunidad de grupo**

La evaluación poscomercialización de la VNC-7v por el grupo Kaiser Permanente<sup>25</sup>, muestra una importante disminución de la incidencia de la enfermedad neumocócica invasora debida a los serotipos vacunales, sobre todo en niños menores de un año de edad. Llama la atención que esta reducción es superior al porcentaje de niños que habían recibido una o más dosis de vacuna o que habían sido totalmente vacunados. La disminución de la enfermedad invasora en niños menores de un año de edad fue del 87,3%, cuando a esa edad el porcentaje de niños vacunados con una o más dosis era del 67,3% y totalmente vacunados del 29,8%. En niños menores de 2 años la eficacia fue del 58,1%, cuando el porcentaje de vacunados con una o más dosis o totalmente vacunados era del 52,6 y del 14,1%, respectivamente. Por lo que se refiere a niños por debajo de los 5 años de edad, la eficacia fue del 62,4% para una vacunación del 34,3% para una o más dosis y del 13,6% para vacunados totalmente.

Estos resultados sugieren que la vacunación puede asociarse a una inmunidad de grupo que confiere protección a los niños no vacunados. La reducción del estado de portador disminuye la trasmisión del neumococo y por

consiguiente el riesgo de infección. Aumenta de esta manera la eficacia de la vacuna.

### **Eficacia sobre neumococos resistentes**

En los trabajos realizados en España sobre enfermedad invasora neumocócica, la mayor parte de los serotipos encontrados son resistentes a penicilina<sup>8,9</sup>. Los serotipos de neumococos asociados con cepas resistentes están incluidos en la VNC-7v. Se ha observado que un año después de la vacunación, el número de portadores de serotipos resistentes a los antibióticos era más bajo en niños que habían sido inmunizados con vacuna conjugada que los que habían recibido la vacuna no conjugada (4% frente a 14%)<sup>20</sup>. Diferentes estudios han constatado la disminución de estos serotipos en individuos inmunizados con vacunas conjugadas. Mbelle et al<sup>23</sup> observaron en Sudáfrica un descenso de la tasa de neumococos resistentes a la penicilina (41% frente a 21%) y al cotrimoxazol (35% frente a 23%) 9 meses después de la vacunación con VNC-9v al compararlos con el grupo control. En España, con la vacunación masiva con VNC-7v se pasaría teóricamente de un porcentaje del 62,4 al 7,5% de cepas resistentes a penicilina y del 35,8 al 4,3% con respecto a eritromicina<sup>26</sup>. La disminución por la vacuna de los serotipos de neumococos resistentes, sobre todo a penicilina, haría descender la incidencia de enfermedades invasoras y a conseguir una mejor respuesta al tratamiento convencional, sobre todo de la meningitis.

### **Eficacia sobre la bacteriemia oculta**

El tratamiento del niño con fiebre alta de edad entre 3 a 36 meses de vida sin foco aparente y con buen estado general es controvertido. La mayoría de estos niños tienen una infección viral o infecciones bacterianas menores, pero pueden tener una bacteriemia oculta. Se han elaborado diferentes guías para el tratamiento de estos niños que no todo el mundo está de acuerdo en seguir. La aparición de la vacuna conjugada anti-Hib obligó a modificar la pauta terapéutica antibacteriana en niños en los que se sospechaba bacteriemia oculta. La reciente comercialización de la VNC-7v puede reducir de manera sustancial la frecuencia de bacteriemias ocultas y aconsejar de nuevo la modificación del tratamiento empírico. Habitualmente, para diagnosticar una bacteriemia oculta en un niño con fiebre elevada se realiza un hemocultivo cuando el hemograma muestra un recuento de leucocitos igual o superior a 15.000/ $\mu$ l. Si con el uso de la VNC-7v se lograra conseguir un índice de bacteriemia oculta por debajo del 0,5%, las estrategias que se utilizan para llegar al diagnóstico y tratamiento de esta entidad deberían eliminarse desde el punto de vista de coste-efectividad<sup>27</sup>.

### **Vacunación de la embarazada**

En los países menos desarrollados la mayor incidencia de las enfermedades neumocócicas invasoras se produce

durante los primeros 6 meses de vida. Los esquemas de vacunación para la VNC-7v son a partir de los 2 meses de edad, por lo que se necesitan otras medidas complementarias para cubrir a los niños más pequeños. Las vacunas conjugadas son caras, y no están disponibles en regiones del mundo de alta prevalencia de neumococo. La inmunización de la embarazada durante el tercer trimestre del embarazo con VNP-23v ha demostrado la presencia de anticuerpos en los sueros de la madre y del niño y en la leche materna. Probablemente protegería al niño durante los primeros 6 meses de vida y permitiría retrasar su inmunización y reducir las dosis de vacuna conjugada<sup>28</sup>. Todavía son necesarios más estudios que valoren el impacto de la inmunización materna en la respuesta del niño a la vacunación.

### Futuro de las vacunas conjugadas

El futuro más inmediato es la elaboración de vacunas que incluyan mayor número de serotipos. En fase de experimentación están las vacunas combinadas que asocian la vacuna neumocócica con las vacunas conjugadas anti-Hib y meningococo C con buenos resultados de inmunogenicidad. Por otra parte, se están buscando otros antígenos protectores que serían proteínas que no exhibirían variación serotípica y podrían dar protección a un mayor espectro de serotipos como neumolisinas (PsPA), adhesinas A (PsaA), neuraminidas y autolisinas.

### Conclusiones

La incidencia en España de enfermedades invasoras debidas a *S. pneumoniae* es muy parecida a la existente en el resto de Europa y muy próxima a la de Estados Unidos, país que tiene la VNC-7v incluida en el calendario vacunal. Esta vacuna es inmunógena y altamente eficaz (97,4%) frente a los serotipos causantes de la enfermedad invasora. La cobertura alcanzada en nuestro medio supera el 85% para la enfermedad invasora. Presenta un alta eficacia sobre los portadores nasofaríngeos, disminuye la posibilidad de contagio y crea una inmunidad de grupo que refuerza el impacto de la vacunación. La VNC-7v es segura y no produce efectos adversos destacables por su frecuencia o intensidad. Los estudios realizados poscomercialización muestran que no hay aumento de las enfermedades invasoras producidas por serotipos no vacunales.

### Indicaciones de la VNC-7v

La Asociación Española de Pediatría<sup>29,30</sup> la recomienda en los siguientes casos:

1. Todos los niños menores de 24 meses.
2. Niños entre 24 a 59 meses en las siguientes situaciones: hemoglobinopatías, asplenia anatómica o funcional, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), inmunodeficiencias congénitas humorales o celulares, déficit del complemento, trastornos de la fagocito-

sis, insuficiencia renal y síndrome nefrótico, tratamiento inmunosupresor en leucemias, linfomas, neoplasias malignas y trasplantes de órgano, enfermedades crónicas (cardiopatías congénitas, en especial cianógenas, enfermedad pulmonar crónica excluyendo el asma y fistulas del LCR).

3. Indicaciones opcionales: niños entre 24 a 36 meses que acuden a guardería, los que están en condiciones sociales desfavorables, los que presentan otitis media recurrente y los que presenten especial riesgo de padecer enfermedad neumocócica.

### Vacunación secuencial<sup>12</sup>

La vacunación secuencial es la administración de las vacunas VNC-7v y VNP-23v de forma complementaria. Está indicada en niños con riesgo elevado de padecer una enfermedad neumocócica invasora.

Si el niño está vacunado con la VNP-23v se le administrara 2 dosis de VNC-7v con un intervalo mínimo de 2 meses. Entre la VNP-23v y la primera dosis de VNC-7v deberán transcurrir más de 2 meses.

Si el niño está vacunado con la VNC-7v de forma correcta antes de los 2 años de edad, debe recibir una dosis de VNP-23v a los 2 años de edad, guardando un intervalo mínimo de 2 meses con la VNC-7v. De esta manera se aumenta la cobertura vacunal.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Fedson DS, Musher DM, Eskola J. Pneumococcal Vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. Vaccines, 3ª ed. Philadelphia: WD Saunders, 1999; p. 553-607.
2. Centers for Disease Control. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs). Report Emerging Infections Program Network *Streptococcus pneumoniae*, 2000. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abc>.
3. Baraibar R. Estado de portador nasofaríngeo de *Streptococcus pneumoniae*. En: Moraga Llop F, editor. La enfermedad neumocócica en el adulto, 1ª ed. Barcelona: Prous Science, 2001; p. 31-53.
4. Zangwill KM, Vadheim CM, Vannier AM, Hemenway LS, Grenberg DP, Ward JI. 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.
5. Schmitt HJ. The epidemiology of pneumococcal disease in Europe. *Acta Paediatr* 2000;Suppl 435:1-50.
6. Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet* 2001;357:950-2.
7. Aristegui J, Bernaola E, Pocheville I, Gonzalez E, Arranz L, Duran G, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease in children from 0 to 23 months in the Basque Country and Navarra (Spain). Abstracts. 20th Annual Meeting ESPID. Vilnius, Lithuania, 2002; p. 31.
8. Pineda V, Domingo M, Larramona H, Pérez A, Segura F, Fontanals D. Incidencia de la infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en Sabadell y posible impacto de las nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas. *Vacunas* 2002;3:13-7.

9. Casado J, Aristegui J, Rodrigo de Liria C, Martín JM, Fernández C y Grupo para el Estudio de la Meningitis Neumocócica. Prevalencia de meningitis neumocócica en niños españoles. *An Esp Pediatr* 2002;56:5-9.
10. Mencía S, Casado J, Marín C, González-Vicent M, Ruiz MJ. Meningitis neumocócica en la infancia. Revisión de 28 casos. *An Esp Pediatr* 2000;94-9.
11. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Berron S, Yuste JE, Casal J. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990-1999. *Acta Pediatr* 2000;89(Suppl 435):43-50.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000;49(No. RR-9):1-35.
13. Fenoll A. Actualidad epidemiológica de la enfermedad neumocócica en la población infantil. Presentado en el Simposio: Encuentro con los Expertos. Avances en la Prevención de Enfermedades Infecciosas; Madrid, 23 abril 2002.
14. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
15. Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang IH, Lewis N, Fireman B, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM<sub>197</sub> conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1999;757-63.
16. Choo Sh, Zhang Q, Seymour L, Akhtar S, Finn A. Primary and booster salivary antibody responses to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants. *J Infect Dis* 2000;182:1260-3.
17. Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalente pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:182-6.
18. Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis EM, Fireman B. Efficacy of Heptavalent Conjugate Pneumococcal Vaccine (Wyeth Lederle) in 37.000 infants and children: Impact on Pneumonia, Otitis Media, and an Update on Invasive Disease-Results of the Northern California Kaiser Permanent Efficacy Trial. Abstracts. 39<sup>th</sup> Annual ICAAC; San Francisco, California, 1999; p. 1398.
19. Black S, Shinefield H, Ling S, Fireman B, Hansen J, Lee J, et al. Efficacy against pneumoniae of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine (Wyeth Lederle) in 37.869 infants and children: Expanded data analysis including duration of protection. Abstracts. 20<sup>th</sup> Annual Meeting ESPID. Vilnius, Lituania, 2002; p. 127.
20. Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Greenberg D, Abramson O, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996;174:1271-8.
21. Obaro SK, Huo Z, Banya WA, Henderson DC, Monteil MA, Leach A, et al. A glycoprotein conjugate vaccine primes for antibody responses to a pneumococcal polysaccharide vaccine in Gambian children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1135-40.
22. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Sikuler-Cohen M, Guy L, Janco J, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers. *J Infect Dis* 2002;185:926-36.
23. Mbelle N, Huebner R, Wasas A, Kimura A, Chang Ih, Klugman KP. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1999;180:1171-6.
24. Skola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
25. Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1105-7.
26. Moraga FA, Campins M, De Juan F. Vacuna conjugada antineumocócica heptavalente. En: Moraga FA, editor. La enfermedad neumocócica en el niño. Barcelona: Prous Science, 2001; p. 105-35.
27. Lee GM, Fleisher GR, Harper M. Management of febrile children in the age of the conjugate pneumococcal vaccine: A cost-effectiveness analysis. *Pediatrics* 2001;108:835-44.
28. Muñoz FM, Englund J, Cheesman C, Maccato M, Pinell PH, Nahm MH, et al. Maternal immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the third trimester of gestation. *Vaccine* 2002;20:826-37.
29. Comité Asesor Vacunas AEP. La enfermedad neumocócica y su prevención. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. *An Esp Pediatr* 2002;56:79-90.
30. Asociación Española de Pediatría. Comunicado de la Asociación Española de Pediatría (AEP) sobre la Infección Neumocócica y la Vacuna Antineumocócica Conjugada Heptavalente. *Pediatría Información. Boletín Informativo de la Asociación Española de Pediatría*; diciembre, 2001; n<sup>o</sup> 15: p. 4-5.