

## Microbiología de las infecciones neumocócicas. Resistencia a los antibióticos

J.J. Picazo, C. Betriu y F. González Romo

Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

### INFECCIONES POR *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* EN LA POBLACIÓN INFANTIL

El importante papel que este microorganismo desempeña como patógeno en la población infantil se ha puesto de manifiesto en numerosas publicaciones. En un estudio llevado a cabo por nuestro grupo de trabajo<sup>1</sup>, en el que se realizaron cuatro cortes de un día en el intervalo de un año en las consultas pediátricas de centros de atención primaria en distintas zo-

nas geográficas de España, se pudo comprobar que del total de consultas atendidas, el 42 % se debía a etiología infecciosa. Dentro de los cuadros infecciosos estudiados en pediatría, la infección predominante fue la del tracto respiratorio, representando el 68,7 % del total. La infección de las vías aéreas superiores y sus anexos constituye una parte importante de la enfermedad del niño, por lo que es motivo frecuente de consulta médica. En la figura 1 se exponen los di-

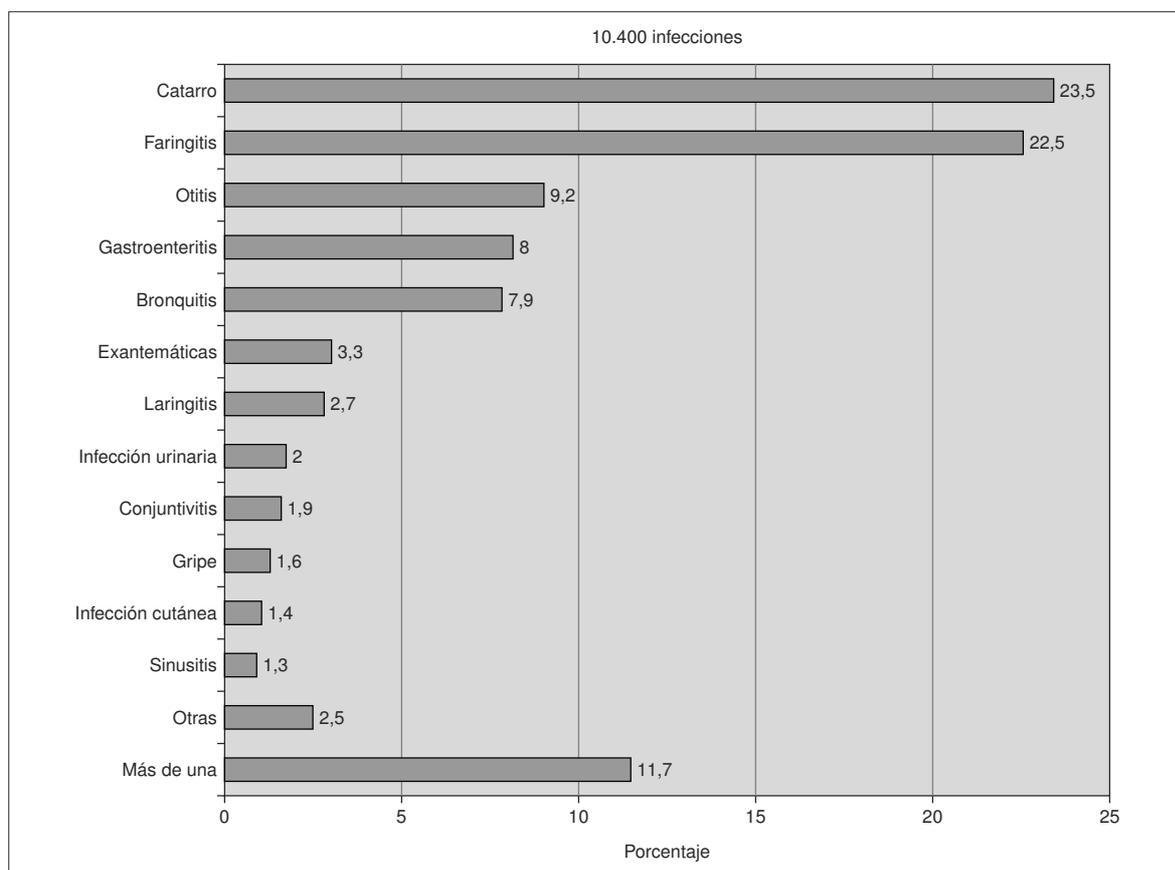


Figura 1. Infección en atención primaria pediátrica. (Fuente: Picazo y Romero, 1994.)

TABLA 1. **Etiología de la neumonía comunitaria (niños hospitalizados)**

	Número de pacientes (%)
<b>Bacterias</b>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	93 (60,5)
<i>Haemophilus influenzae</i>	22 (14,5)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	17 (11)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	10 (6,5)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	7 (4,5)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 (2)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	2 (1)
<b>Virus</b>	
Virus respiratorio sincitial	73 (36)
Rhinovirus	58 (29)
Parainfluenza	25 (12,5)
Adenovirus	19 (12,5)
Influenza	10 (5)
Coronavirus	7 (3,5)
Virus herpes	7 (3,5)
Virus de Epstein-Barr	1 (0,5)
Virus de la varicela-zoster	1 (0,5)

Fuente: Juven et al, 2000.

ferentes cuadros infecciosos estudiados, donde se observa la elevada incidencia de los cuadros respiratorios. La otitis ocupa el tercer lugar en orden de frecuencia después del catarro común y de la faringitis.

La mayoría de los estudios microbiológicos llevados a cabo en el curso de la otitis media aguda (OMA) demuestra el claro predominio de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*<sup>2,3</sup>. Los resultados de un estudio llevado a cabo durante un período de 10 años, en el que se analizaron más de 7.000 muestras de fluidos obtenidos por aspiración en niños con OMA, evidenciaron que el neumococo era el agente etiológico más frecuente<sup>3</sup>. Los agentes causales de la sinusitis aguda son básicamente los mismos que los que producen OMA en la infancia. En los niños predominan *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. Ocasionalmente pueden estar implicadas otras bacterias, aunque en menor proporción, como *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* o bacterias anaerobias<sup>4</sup>.

*S. pneumoniae* permanece como la principal causa de enfermedad infantil y muerte. En los países en vías de desarrollo se calcula que alrededor de un millón de niños menores de 5 años mueren al año como consecuencia de las infecciones neumocócicas (neumonía, meningitis y bacteriemia)<sup>5</sup>.

Por otro lado, *S. pneumoniae* es uno de los agentes etiológicos más comunes en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC). En un metaanálisis realizado sobre 122 estudios de NAC publicados en la

bibliografía científica entre 1966 y 1999<sup>6</sup>, *S. pneumoniae* aparece como el responsable de las dos terceras partes de más de 7.000 casos en los que se llevó a cabo el diagnóstico etiológico.

Los resultados de un trabajo<sup>7</sup> llevado a cabo en nuestro país, en el que se estableció el diagnóstico microbiológico en 100 pacientes de un total de 342 con NAC, pusieron de manifiesto que el neumococo era el agente responsable de más del 40 % de estos cuadros.

También en la infancia la causa más común de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad es el neumococo. En un estudio sobre la etiología de la NAC en niños hospitalizados previamente sanos, realizado por Juven et al<sup>8</sup>, se encontró que en un 53 % de los casos se trataba de una infección bacteriana, siendo el neumococo la bacteria aislada con más frecuencia (tabla 1). Recientemente, en España, Pineda et al<sup>9</sup> han comunicado una incidencia de la neumonía neumocócica bacteriémica de 17, 46 y 79 casos por 100.000 niños menores de 15, 4 y 2 años, respectivamente. Estos datos son similares a los descritos en Estados Unidos<sup>10</sup>.

A pesar de la terapia antimicrobiana adecuada, la tasa de mortalidad no ha disminuido en la última década, siendo de alrededor del 10 % en los pacientes con neumonía no bacteriana, mientras que en los pacientes con neumonía grave y en los de edad avanzada esta cifra es superior<sup>11</sup>.

En Estados Unidos el neumococo es el agente implicado con más frecuencia en las meningitis bacterianas<sup>12</sup>. En la población infantil española, *S. pneumoniae*, después de *Neisseria meningitidis*, es la segunda causa de meningitis bacteriana. La vacunación frente a *N. meningitidis* serogrupo C y frente a *H. influenzae* serotipo b ha hecho que la incidencia de meningitis por estos dos microorganismos haya disminuido<sup>13</sup>. En un estudio prospectivo multicéntrico<sup>14</sup> llevado a cabo en cinco comunidades autónomas españolas durante un año, se encontró que la incidencia anual de meningitis neumocócica en niños era muy elevada. En niños menores de 2 años de edad fue de 17,75 y 8,39 casos por 100.000 niños en el primer y segundo años de vida, respectivamente. Estos valores son iguales o superiores a los descritos en otros países de Europa y en Estados Unidos<sup>15-17</sup>.

## RESISTENCIAS DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* A LOS ANTIMICROBIANOS

El problema de la resistencia a antimicrobianos en *S. pneumoniae* ha hecho que cada vez sea más difícil el tratamiento de las infecciones por estos microorganismos. Los antibióticos betalactámicos actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana, uniéndose a

unos receptores enzimáticos o dianas moleculares que están en la cara externa de la membrana bacteriana, y que reciben el nombre de proteínas fijadoras de penicilina (*penicillin binding proteins* –PBP–). La resistencia del neumococo a los antibióticos betalactámicos está originada por la modificación de las PBP. Estas alteraciones condicionan una disminución de la afinidad de las PBP por la penicilina y los demás betalactámicos, y por tanto una menor actividad de estos antibióticos. Las principales PBP involucradas en la resistencia del neumococo a la penicilina son 1a, 2a, 2b y 2x. Los neumococos se han hecho resistentes a la penicilina al adquirir material genético de otras bacterias con las que coexisten íntimamente, como son los estreptococos del grupo *viridans* de la nasofaringe. Esta adquisición de resistencias en el neumococo puede ser por transferencia de material genético de otras bacterias o por mutaciones genéticas o alteraciones en varias PBP. Según el valor de la concentración inhibitoria mínima (CIM), es decir, la mínima cantidad de antibiótico que es capaz de inhibir el crecimiento de una bacteria, se consideran sensibles a la penicilina los aislados que tienen un valor de  $CIM \leq 0,06 \mu\text{g/ml}$ ; con resistencia intermedia los que tienen valores de CIM comprendidos entre  $0,12$  y  $1 \mu\text{g/ml}$ , y resistentes los que presentan valores  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ <sup>18</sup>.

La penicilina ha sido durante muchos años el tratamiento de elección de las infecciones neumocócicas. La resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina se co-

municó por primera vez en 1965 en Boston<sup>19</sup>; posteriormente, en 1967, se describió también en Australia<sup>20</sup>. Más tarde, en 1977, en Sudáfrica se notificó el aislamiento de neumococos con elevado grado de resistencia a penicilina y resistentes al cloramfenicol<sup>21</sup>. Desde estas primeras comunicaciones el aislamiento de neumococos con resistencia intermedia y alto grado de resistencia a la penicilina se ha ido incrementando en numerosos países. España es uno de los países donde esta resistencia ha aumentado más rápidamente y donde alcanza cifras más elevadas<sup>22-25</sup>. La resistencia del neumococo a la penicilina en España se detectó por primera vez en 1979 y en las últimas 3 décadas se ha registrado un notable incremento, tal como queda reflejado en la figura 2, según datos proporcionados por el Laboratorio de Referencia de Neumococos del Centro Nacional de Microbiología, con 6.817 neumococos causantes de infecciones invasoras, procedentes de diferentes hospitales españoles<sup>22</sup>. El porcentaje global de resistencia a penicilina se incrementó de un 6,1 % en 1979 a un 44 % en 1989, manteniéndose alrededor del 50 % en los últimos años estudiados. Posteriormente se han comunicado cifras superiores al 60 %<sup>26,27</sup>.

La resistencia del neumococo a la penicilina y a otros betalactámicos ha dado lugar a un incremento en la utilización de los nuevos macrólidos, como la claritromicina o la azitromicina para el tratamiento de diversas infecciones de vías respiratorias altas y neumonías. Como consecuencia, la resistencia del neumoco-

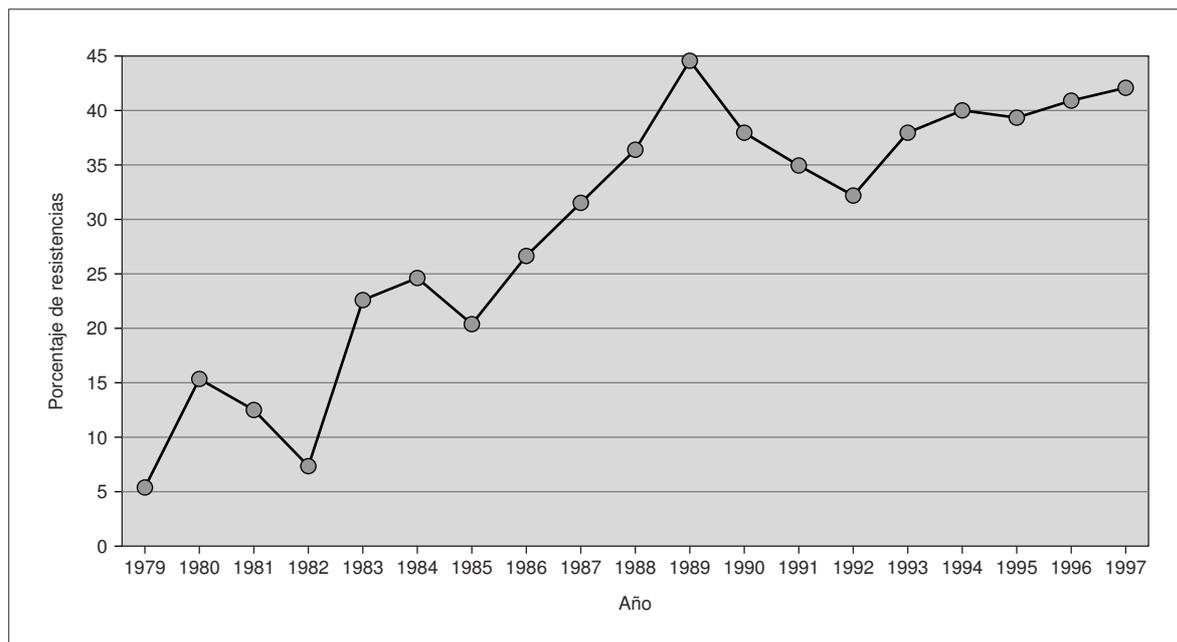


Figura 2. Resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina. (Fuente: Fenoll et al, 1991, 1997.)

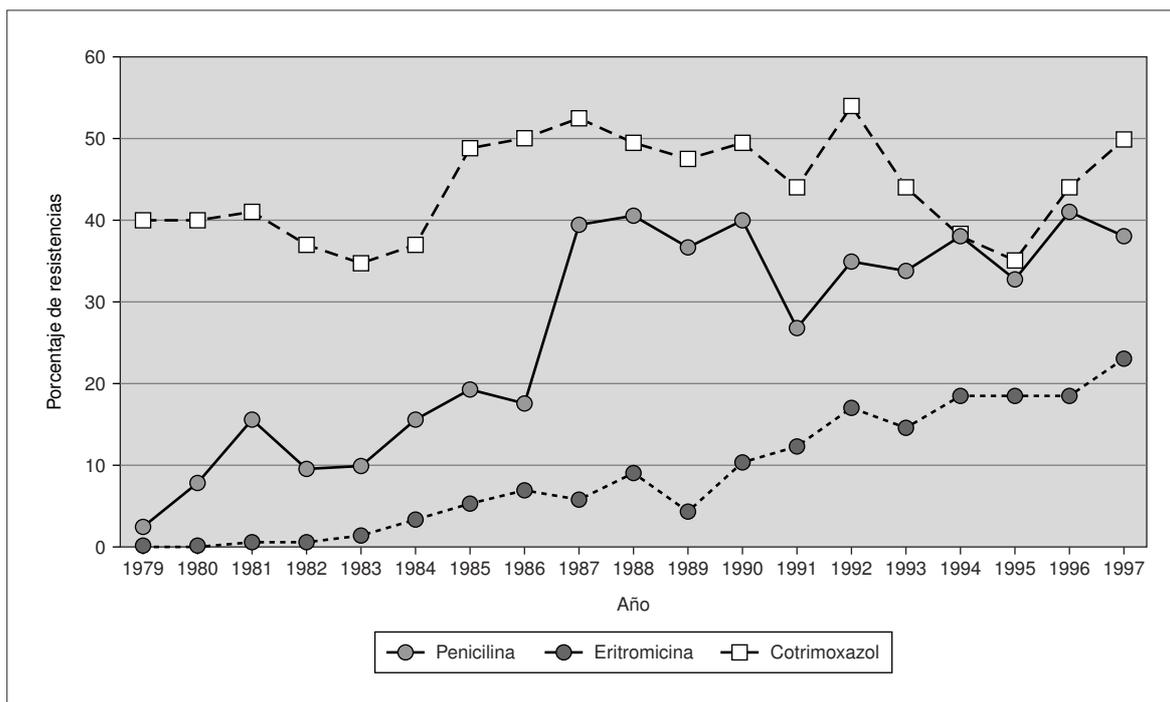


Figura 3. Resistencias de neumococo invasor, Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. (Fuente: Liñares et al, 2000.)

co a los macrólidos ha experimentado también un aumento, lo que puede observarse en la figura 3, donde se representa la evolución de las resistencias del neumococo a la penicilina, la eritromicina y el cotrimoxazol en el período 1979-1997 en el Hospital de Bellvitge, en L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona<sup>23</sup>. Hasta 1985 la resistencia del neumococo a los macrólidos se había mantenido en valores en torno al 5%; posteriormente experimentó un incremento progresivo, y en la actualidad es del orden del 30% o superior, aunque hay que tener en cuenta que estas cifras varían según la localización geográfica. En otro estudio realizado en el Hospital Puerta del Mar de Cádiz<sup>27</sup>, se pudo comprobar un incremento muy acusado de la resistencia a la penicilina y a la eritromicina en el período 1991-1995. La resistencia total (intermedia + alta) a la penicilina aumentó de menos de un 50% en 1991 a un 90% en 1995. La resistencia a la eritromicina en 1991 estaba en torno al 20%, y pasó al 35% en 1993 y al 48% en 1995. Es importante señalar que en este estudio se observó, al igual que en otras publicaciones de los últimos años, que se ha incrementado de una forma más acusada el porcentaje de cepas resistentes a la penicilina, mientras que las tasas de cepas con sensibilidad intermedia no han variado o incluso han experimentado una disminución en el último período estudiado.

Diversos estudios llevados a cabo en Estados Unidos revelan también el progresivo incremento de las resistencias del neumococo a los antimicrobianos. Sin embargo, en la década de los ochenta la incidencia de neumococos resistentes a penicilina era considerablemente inferior a la descrita en otros países europeos, como España<sup>22,23</sup> o Hungría<sup>28</sup>. Así, en la década de los ochenta la incidencia de neumococos resistentes a la penicilina era nula o muy pequeña, y a partir de comienzos de la década siguiente se empezaron a registrar porcentajes más elevados de resistencias: el 23,6% en 1994-1995 y el 34,2% en 1999-2000. La resistencia a macrólidos también ha aumentado, y en los dos períodos anteriormente citados se ha cifrado en el 10,3 y el 26,2%, respectivamente<sup>29</sup>.

La colonización nasofaríngea por neumococos en los niños ha sido muy estudiada, y se han comunicado cifras muy variables de prevalencia de colonización por neumococos resistentes a la penicilina, que oscilan entre el 6 y el 65%. En un estudio<sup>30</sup> llevado a cabo entre 125 niños sanos menores de 2 años se observó que el 19% de los niños estuvieron colonizados por neumococos resistentes a la penicilina y que presentaron esta colonización a partir de los 2 meses de edad. Por otra parte, se comprobó que en 5 niños, en los que se aisló secuencialmente el mismo

serotipo de neumococo, la CIM de la penicilina aumentaba con el tiempo.

### USO DE ANTIMICROBIANOS Y RESISTENCIAS. NEUMOCOCOS MULTIRRESISTENTES

Los antibióticos ejercen una presión selectiva que promueve la difusión de las bacterias resistentes, ya que las sensibles son inhibidas o destruidas y las resistentes sobreviven y se multiplican. Además, las cepas multiresistentes surgen de forma progresiva al utilizarse otros antibióticos. Diferentes publicaciones demuestran la correlación entre el consumo de cefalosporinas orales y el aumento de neumococos resistentes a la penicilina, como el estudio llevado a cabo por Baquero et al<sup>31</sup>, en el que se analizaba el problema del desarrollo de resistencias a los antibióticos entre los patógenos de la comunidad y su relación con el consumo de antibióticos. En este estudio se puso de manifiesto la relación entre el incremento del consumo de aminopenicilinas y las tasas de resistencia a penicilina en el neumococo.

El tratamiento antibiótico previo actúa suprimiendo la flora sensible y favoreciendo el crecimiento de neumococos resistentes y de otros microorganismos, como los estreptococos del grupo *viridans*, que pueden transferir la resistencia al neumococo. Así se constató en el estudio realizado por Del Castillo et al<sup>32</sup> en niños con OMA en los que se aisló el neumococo como agente causal. Se comprobó que en los niños

que habían recibido tratamiento antibiótico reciente las tasas de neumococos resistentes a penicilina, eritromicina, clindamicina y cotrimoxazol eran superiores a las registradas en los neumococos procedentes de los niños que no habían recibido tratamiento antibiótico (fig. 4).

Los neumococos resistentes a la penicilina son generalmente resistentes a otros antibióticos. En un principio los neumococos resistentes a la penicilina eran todos sensibles a las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona). Sin embargo, también han aparecido resistencias a estos antibióticos (por alteraciones de las PBP). Se han descrito neumococos con resistencia intermedia o resistentes a cefotaxima y que han ocasionado fracaso terapéutico en el tratamiento de la meningitis<sup>33</sup>. En la actualidad, aproximadamente la mitad de los neumococos resistentes a la penicilina lo son a estas cefalosporinas.

En los últimos años se han publicado numerosos estudios acerca del incremento de aislamientos de neumococos multiresistentes. Se ha comprobado que la resistencia de *S. pneumoniae* a macrólidos, tetraciclina, cotrimoxazol, cloramfenicol y rifampicina es más común entre las cepas con resistencia intermedia o alta a la penicilina que entre los neumococos sensibles. En España la incidencia de aislamientos de neumococos resistentes a tres o más grupos de antibióticos se sitúa entre el 30 y el 40 %<sup>23</sup>.

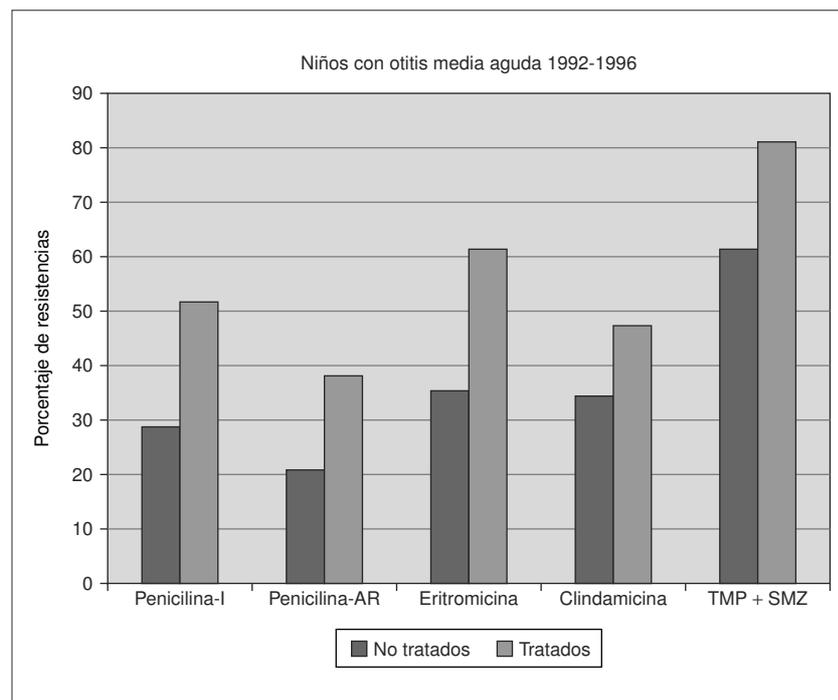


Figura 4. *S. pneumoniae*: tratamiento antibiótico reciente y resistencia. (Fuente: Del Castillo et al, 1998.)

En la figura 5 se resumen los resultados de un estudio publicado en España<sup>26</sup> en el que la tasa de neumococos resistentes a la penicilina fue del 62 %. En este estudio se analizaba la posible asociación de la resistencia a penicilina y a otros antibióticos. Tal como se observa en la figura 5, se comprobó que la resistencia a la penicilina se asociaba significativamente con la resistencia a la eritromicina, el cloramfenicol, la tetraciclina y el cotrimoxazol. En cambio, con el ciprofloxacino no se observó dicha asociación. En este mismo estudio se determinó, además, la resistencia del neumococo a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, como la cefotaxima y la cefepima. Así, se observó un porcentaje superior de neumococos con sensibilidad disminuida a la cefotaxima y la cefepima entre los neumococos con alto grado de resistencia a la penicilina (el 37,1 y el 38,7 %, respectivamente). También en Estados Unidos la tasa de neumococos multiresistentes ha experimentado un incremento desde el 9,1 % en 1994-1995 al 16 % en 1997-1998 y al 22,4 % en 1999-2000<sup>29</sup>.

El constante aumento de las resistencias del neumococo a los antimicrobianos ha dado lugar a una mayor utilización de las nuevas fluoroquinolonas en la terapia de las infecciones neumocócicas, lo que a su vez ha ocasionado la aparición en los últimos años de neumococos resistentes a este grupo de antibióticos<sup>34-36</sup>. Recientemente se ha publicado un estudio en Japón<sup>37</sup> en el que no se aislaron neumococos resistentes a fluoroquinolonas en niños menores de

10 años, probablemente debido a que en Japón, exceptuando el norfloxacino, estos antibióticos no se utilizan en pediatría.

La aparición y el incremento de neumococos multiresistentes comunicado en numerosos países en estos últimos años ha dado lugar a que la selección del antibiótico adecuado para el tratamiento de las infecciones neumocócicas sea cada vez más difícil. Por el momento, *S. pneumoniae* sigue manteniendo una elevada sensibilidad a los glucopéptidos. Sin embargo, recientemente se ha comunicado un caso de fracaso clínico con vancomicina en un paciente con meningitis en el que se aisló una cepa de neumococo tolerante a dicho antibiótico<sup>38</sup>. Posteriormente, en un estudio llevado a cabo en Suecia<sup>39</sup> se detectaron tres cepas tolerantes a vancomicina de un total de 116 neumococos. En España no se ha encontrado, por ahora, ninguna cepa con estas características<sup>40,41</sup>.

Por último, es interesante señalar un dato importante y que aparece reflejado en la bibliografía. Los aislados que causan otitis media y sinusitis en niños son más resistentes a la penicilina, las cefalosporinas, los macrólidos, las tetraciclinas y el cotrimoxazol que los que ocasionan estos mismos cuadros en el adulto<sup>25,29,42,43</sup>. En un estudio multicéntrico<sup>42</sup> realizado en 14 hospitales españoles con neumococos causantes de infecciones respiratorias de origen comunitario en el intervalo de un año, se evaluó el impacto de la edad de los pacientes estudiados, los serotipos de neumococos, la localización geográfica y la variación

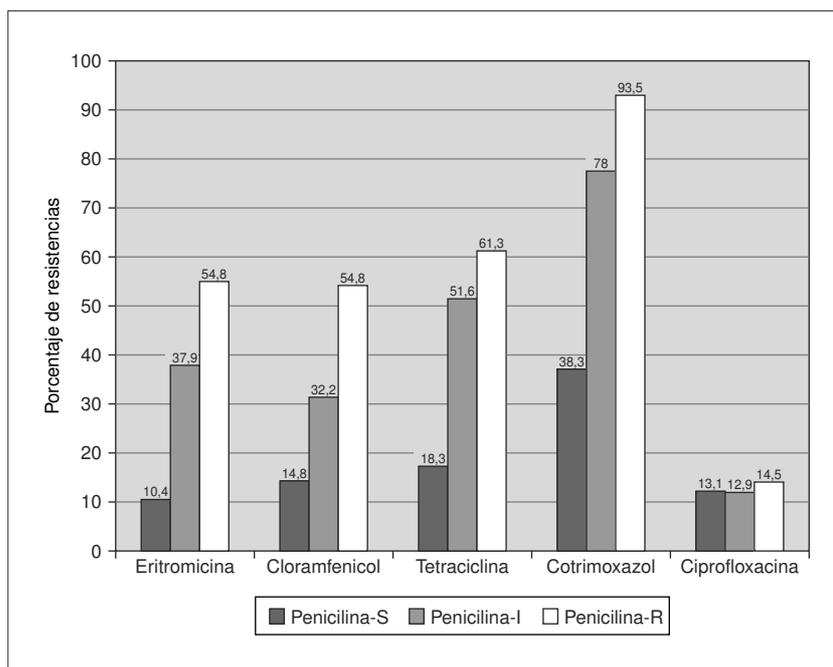


Figura 5. Resistencia de *S. pneumoniae* según su sensibilidad a la penicilina. (Fuente: Navarro et al, 2000.)

estacional en la sensibilidad del neumococo a la penicilina. La resistencia a la penicilina y a la cefuroxima fue significativamente superior entre los pacientes pediátricos que entre los adultos. También se observó una mayor resistencia a la amoxicilina-ácido clavulánico y a la eritromicina, aunque esta diferencia no fue significativa. En este mismo estudio se comprobaron diferencias en cuanto a la sensibilidad a la penicilina según la procedencia de los neumococos; así, los neumococos procedentes del oído medio fueron más resistentes a los antibióticos que los procedentes de la sangre o el tracto respiratorio. Los autores encontraron que la prevalencia de resistencias a los betalactámicos presentaba un patrón estacional, con tasas más elevadas en los meses de verano e invierno. Este hecho podría estar relacionado con la variabilidad de los diferentes serotipos aislados durante el estudio. Los serotipos 6, 19 y 23 fueron los más frecuentes.

### RESISTENCIA A PENICILINA Y FALLO TERAPÉUTICO

Diversos estudios han puesto de manifiesto una correlación entre la sensibilidad del neumococo a la penicilina y el fracaso del tratamiento. Gehanno et al<sup>44</sup> evaluaron un grupo de 84 niños que padecían OMA por neumococo y que fueron tratados con cefuroxima, y encontraron una elevada incidencia de aislados con sensibilidad disminuida a la penicilina (42 de 84), lo que permitió establecer una relación entre el éxito clínico del tratamiento y los valores de las CIM a la penicilina de los neumococos. Estos autores comprobaron que la cefuroxima fue clínicamente efectiva en el tratamiento de la OMA causada por neumococos sensibles a penicilina o con sensibilidad intermedia (sólo hubo dos fracasos), mientras que el número de fracasos terapéuticos con cefuroxima fue mayor cuando la otitis estaba causada por neumococos resistentes a la penicilina. Es decir, que el número de fallos terapéuticos se incrementaba al aumentar los valores de la CIM de la penicilina.

Por otra parte, se ha evaluado el impacto de la resistencia a la penicilina en la mortalidad por bacteriemia neumocócica. Turett et al<sup>45</sup>, al analizar retrospectivamente 462 casos de bacteriemias neumocócicas, comprobaron que la tasa de supervivencia era significativamente superior entre los enfermos con infección por neumococos sensibles a la penicilina.

Metlay et al<sup>46</sup> realizaron un estudio en el que se comparó la evolución clínica de un grupo de pacientes con neumonía por neumococo sensible a penicilina con la de otro grupo de pacientes con neumonía causada por neumococo no sensible a la penicilina.

Se puso de manifiesto que los pacientes de este segundo grupo presentaron un mayor riesgo de muerte relacionada con la neumonía que los del primer grupo. Tal como se puede observar en la figura 6, también el riesgo de complicaciones supurativas fue significativamente mayor en el segundo grupo (riesgo relativo ajustado de 4,8, con un intervalo de confianza del 95%). Las tasas de fallo respiratorio, shock y admisión en UCI fueron similares en ambos grupos.

### VACUNACIÓN Y RESISTENCIA

El protagonismo actual de *S. pneumoniae* responde principalmente al incremento de su resistencia a los antimicrobianos, que ha arrastrado la modificación de protocolos de tratamiento y profilaxis y, más importante aún, un cambio en la visión de numerosos problemas infecciosos. Este hecho se hace evidente en la focalización sobre la prevención más que sobre el tratamiento como primera arma para luchar contra el aumento de las resistencias mediante el control de la infección, la disminución del uso de antibióticos y, finalmente, la vacunación<sup>47</sup>. Precisamente la vacuna conjugada heptavalente frente al neumococo se encuentra de actualidad, ya que los

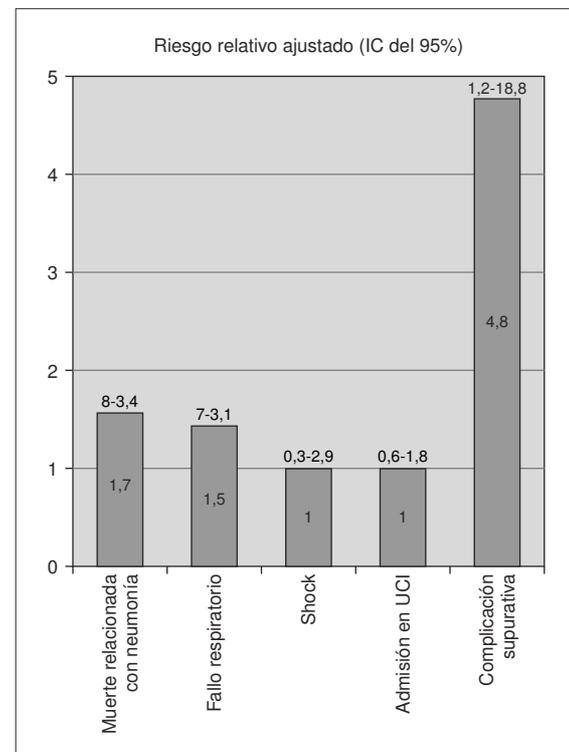


Figura 6. Evolución de pacientes con neumonía neumocócica no sensible a la penicilina. IC: intervalo de confianza. (Fuente: Metlay et al, 2000.)

resultados de las campañas de vacunación sistemática comienzan a ver la luz con datos que confirman su alta efectividad<sup>48</sup>.

La vacuna heptavalente contiene 7 serotipos de neumococo (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) de los más de 90 conocidos, que se consideran responsables del 86 % de las enfermedades invasoras, el 83 % de las meningitis y el 65 % de las OMA en Estados Unidos durante el período de 1978-1994<sup>49</sup>. Estas cifras varían según el área geográfica, aunque las diferencias pueden no ser tan abultadas y responder a otros factores de confusión<sup>50</sup>; así, en España estos 7 serotipos se encuentran entre los nueve más frecuentes y representan aproximadamente un 78 % de los casos de enfermedad invasora por neumococo y un 81 % de OMA<sup>22</sup>. Además de la protección frente a estos serotipos, la proporción de casos prevenibles podría ser mayor debido a la protección cruzada frente a serotipos no incluidos en la vacuna, como 6A, 18A/B, 19A/B/C y 23A/B<sup>51,52</sup>. Su eficacia frente a la enfermedad invasora se ha puesto de manifiesto, y en estudios por protocolo se estima que es del 97 % en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora y por intención de tratar en un 93,9 % tras cuatro dosis y un 89,1 % tras al menos una dosis. La eficacia varía según el serotipo, siendo del 100 % para los 14, 18C y 23F, pero del 84,6 % para el 19F<sup>53</sup>, lo que ha permitido un descenso del 69 % de enfermedad invasora en niños menores de 2 años de edad de 1999 a 2001<sup>48</sup>. Al mismo tiempo se ha demostrado su eficacia en reducir la frecuencia de OAM<sup>54,55</sup>, neumonía<sup>54,55</sup> y portador nasofaríngeo<sup>56</sup>. Además del efecto individual que pueda generar la vacuna en los niños, se espera que tenga un gran impacto sobre la prevalencia de la enfermedad por neumococo en la población general, al disminuir la transmisión del neumococo entre los niños<sup>48</sup>; de hecho, el contacto con un niño portador constituye un factor de riesgo para la enfermedad invasora en adultos<sup>57</sup>. Los resultados en la disminución de enfermedad invasora en los distintos grupos de edad, con independencia de la vacunación, en el estudio de Black et al<sup>53</sup>, sugieren que la vacuna podría generar inmunidad de grupo y proteger también a los sujetos no vacunados.

La resistencia de neumococo está claramente relacionada con el uso de antibióticos. Los niños, al recibir más cursos repetidos de antibióticos, suelen portar serotipos que desarrollan habitualmente resistencias, siendo éstos principalmente 6B, 9, 14, 19 y 23F<sup>47,58</sup>, todos ellos incluidos en la vacuna. Pronto se sugirió que el empleo de la vacuna podría disminuir la extensión de cepas multirresistentes<sup>59</sup>. Whitney et al<sup>60</sup>

encontraron que en 1998 aproximadamente el 75 % de las cepas no sensibles a la penicilina estaban incluidas en la vacuna, aunque también se incluyen serotipos que son habitualmente sensibles, como el serotipo 18. En otros países de nuestro entorno también se incluye la mayoría de las cepas multirresistentes circulantes<sup>61</sup>. En España, concretamente, la vacuna incluye el 86 % de las cepas resistentes a la penicilina entre 1990 y 1996<sup>22</sup>. Recientemente se ha publicado que el empleo de la vacuna ha disminuido en un 35 % las infecciones producidas por cepas no sensibles a penicilina entre 1999 y 2001, aunque si se tiene en cuenta sólo a los niños menores de 2 años el descenso ha sido del 70 %<sup>48</sup>. Podemos pensar, por tanto, que los serotipos contenidos en la vacuna heptavalente son los más resistentes al tratamiento antibiótico<sup>62-64</sup>, aunque algunos no contenidos en ella están aumentando su resistencia<sup>60</sup>, y que su empleo disminuye la infección por estas cepas.

Aparte del beneficio directo que supone la disminución de los casos de enfermedad por neumococo con el uso de la vacuna, especialmente los serotipos más resistentes, se encuentra el hecho de que ayuda al control de la infección y a disminuir el uso de los antibióticos y, en consecuencia, de nuevo, la aparición de resistencias, dado que en el diagnóstico diferencial del niño vacunado se tendrán en cuenta, de forma más palpable, otras etiologías como las virales; por otro lado, en caso de ser necesario un tratamiento antibiótico empírico no tendrá que ser de amplio espectro por la adquirida inmunidad con la vacuna frente a los serotipos más resistentes.

Entre los temores que suscita el uso de la vacuna se encuentra la posibilidad de que serotipos contenidos en ésta sean capaces de sufrir una transformación o recambio capsular en otros serotipos que puedan producir enfermedad<sup>65</sup>, y que el uso extendido de la vacunación permita que algunos de los serotipos no incluidos en la vacuna se conviertan en patógenos predominantes. En un estudio sobre otitis media, estos serotipos aumentaron como responsables del cuadro en un 33 %<sup>55</sup>; en cambio, el uso de la vacuna 23-valente no se ha asociado con un incremento, aunque es cierto que se ha usado principalmente en adultos, que muestran menores tasas de estado de portador de neumococo<sup>65</sup>. No hay evidencia de un aumento del riesgo de enfermedad invasora por neumococo por serotipos distintos de los contenidos en la vacuna<sup>53</sup>. La amenaza de un cambio en la epidemiología tras la introducción sistemática de la vacunación hace necesaria una estrecha, continua y activa monitorización de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

En la actualidad existen varias actuaciones para hacer frente al problema de las infecciones neumocócicas:

1. Utilización prudente y adecuada de los antibióticos. La excesiva utilización de los antibióticos durante las últimas 3 décadas es una de las causas de la alta prevalencia de microorganismos resistentes en España. Es necesario llevar a cabo un esfuerzo continuo por parte de las autoridades y del personal sanitario para lograr un uso más prudente de los antibióticos que conduzca a la reducción de las resistencias.

2. Establecimiento de sistemas de vigilancia epidemiológica de resistencias. Los estudios multicéntricos nacionales de seguimiento periódicos sirven para conocer la evolución de las resistencias y son útiles a la hora de la decisión sobre las medidas más adecuadas para evitar la aparición y la diseminación de estas resistencias.

3. Utilización de vacunas para prevenir la enfermedad neumocócica, especialmente frente a las cepas más resistentes, con lo que se consigue disminuir la incidencia de la infección neumocócica y, como consecuencia, se logra un descenso de la presión selectiva que ejercen los antibióticos sobre las bacterias patógenas y las comensales.

## BIBLIOGRAFÍA

- Romero J, Sánchez A, Corral O, Rubio M, Picazo JJ. Estudio de las infecciones pediátricas en el medio extrahospitalario. *An Esp Pediatr* 1994;(Supl 63):112-6.
- Del Castillo F, García Perea A, Baquero Artigao F. Bacteriology of acute otitis media in Spain: a prospective study based on tympanocentesis. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:541-3.
- Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM. Ten-year review of otitis media pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11 (8 Suppl):S7-11.
- Nash D, Wald E. Sinusitis. *Pediatr Rev* 2001;22:111-7.
- World Health Organization. Pneumococcal vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 1999;74:177-84.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;275:134-41.
- Gómez J, Baños V, Ruiz Gómez J, Soto MC, Muñoz L, Núñez ML, et al. Prospective study of epidemiology and prognostic factors in community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:556-60.
- Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:293-8.
- Pineda V, Pérez A, Domingo M, Larramona H, Segura F, Fontanals D. Neumonía neumocócica bacteriémica. *An Esp Pediatr* 2002;57:408-13.
- Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barrett NL, Pass M, Lexau C, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998: opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA* 2001;285:1729-35.
- Ewig S, Ruiz M, Torres A, Marco F, Martínez JA, Sánchez M, et al. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1835-42.
- Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med* 1997;337:970-6.
- Moraga FA. Espectro clínico de la infección neumocócica. *An Esp Pediatr* 2002;56:34-43.
- Casado J, Fenoll A, Aristegui J, Rodrigo de Liria C, Martín JM, Berrón S, et al. Neumocócica GpeEdIM. Meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico. *An Esp Pediatr* 2002;57:295-300.
- 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.
- 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.
- 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;49:1-38.
- NCCLS. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Documento M100-S13 (M7). Wayne: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2003.
- Kislak JW, Razavi LM, Daly AK, Finland M. Susceptibility of pneumococci to nine antibiotics. *Am J Med Sci* 1965;250:261-8.
- Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus. *Lancet* 1967;2:264-5.
- Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. *Clin Infect Dis* 1992;15:77-83.
- Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Pérez A, Casal J. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: update (1990 to 1996). *J Clin Microbiol* 1998;36:3447-54.
- Liñares J, Pallares R, Alonso T, Pérez JL, Ayats J, Gudiol F, et al. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979-1990). *Clin Infect Dis* 1992;15:99-105.
- Baquero F, García Rodríguez JA, García de Lomas J, Aguilar L. Antimicrobial resistance of 1,113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:357-9.

25. Oteo J, Cruchaga S, Campos J, Sáez Nieto JA, Baquero F. Resistencia a antibióticos en 622 *Streptococcus pneumoniae* aislados de líquidos cefalorraquídeo y sangre en 33 hospitales españoles en la Red Europea de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos (2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:12-9.
26. Navarro C, Egido P, Aspiroz C, Duran E, García C, Rubio C, et al. Resistencia a penicilina y otros antimicrobianos en 301 aislamientos clínicos de *Streptococcus pneumoniae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:314-8.
27. García-Martos P, Galán F, Marín P, Mira J. Increase in high resistance to penicillin of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Cádiz, Spain. *Chemotherapy* 1997;43:179-81.
28. Marton A, Gulyas M, Muñoz R, Tomasz A. Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Hungary. *J Infect Dis* 1991; 163:542-8.
29. Doern GV, Heilmann KP, Huynh HK, Rhombert PR, Coffman SL, Brueggemann AB. Antimicrobial Resistance among Clinical Isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999-2000, Including a Comparison of Resistance Rates since 1994-1995. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1721-9.
30. Sisson BA, Buck G, Franco SM, Goldsmith LJ, Rabalais GP. Penicillin minimum inhibitory concentration drift in identical sequential *Streptococcus pneumoniae* isolates from colonized healthy infants. *Clin Infect Dis* 2000;30:191-4.
31. Baquero F, Martínez Beltrán J, Loza E. A review of antibiotic resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in Europe. *J Antimicrob Chemother* 1991;28(Suppl C):31-8.
32. Del Castillo F, Baquero Artigao F, García Perea A. Influence of recent antibiotic therapy on antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children with acute otitis media in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:94-7.
33. Catalán MJ, Fernández JM, Vázquez A, Varela de Seijas E, Suárez A, Bernaldo de Quirós JC. Failure of cefotaxime in the treatment of meningitis due to relatively resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1994;18:766-9.
34. Chen DK, McGeer A, De Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *Canadian Bacterial Surveillance Network*. *N Engl J Med* 1999;341:233-9.
35. Ho PL, Que TL, Tsang DN, Ng TK, Chow KH, Seto WH. Emergence of fluoroquinolone resistance among multiply resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1310-3.
36. Liñares J, De la Campa AG, Pallares R. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1999;341:1546-7; discussion 1547-8.
37. Yokota S, Sato K, Kuwahara O, Habadera S, Tsukamoto N, Ohuchi H, et al. Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains occur frequently in elderly patients in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3311-5.
38. McCullers JA, English BK, Novak R. Isolation and characterization of vancomycin-tolerant *Streptococcus pneumoniae* from the cerebrospinal fluid of a patient who developed recrudescence meningitis. *J Infect Dis* 2000;181:369-73.
39. Henriques Normark B, Novak R, Ortqvist A, Kallenius G, Tuomanen E, Normark S. Clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* that exhibit tolerance of vancomycin. *Clin Infect Dis* 2001;32:552-8.
40. Antón N, Blázquez R, Gómez Garcés JL, Alós JI. Study of vancomycin tolerance in 120 strains of *Streptococcus pneumoniae* isolated in 1999 in Madrid, Spain. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:902-3.
41. Ortega M, Marco F, Soriano A, García E, Martínez JA, Mensa J. Lack of Vancomycin Tolerance in *Streptococcus pneumoniae* Strains Isolated in Barcelona, Spain, from 1999 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1976-8.
42. Marco F, Bouza E, García de Lomas J, Aguilar L. *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired respiratory tract infections in Spain: the impact of serotype and geographical, seasonal and clinical factors on its susceptibility to the most commonly prescribed antibiotics. The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:557-64.
43. Karlowsky JA, Thornsberry C, Critchley IA, Jones ME, Evangelista AT, Noel GJ, et al. Susceptibilities to levofloxacin in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* clinical isolates from children: results from 2000-2001 and 2001-2002 TRUST studies in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1790-7.
44. Gehanno P, Lenoir G, Berche P. In vivo correlates for *Streptococcus pneumoniae* penicillin resistance in acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:271-2.
45. Turett GS, Blum S, Fazal BA, Justman JE, Telzak EE. Penicillin resistance and other predictors of mortality in pneumococcal bacteremia in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence. *Clin Infect Dis* 1999;29:321-7.
46. Metlay JP, Hofmann J, Cetron MS, Fine MJ, Farley MM, Whitney C, et al. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000;30:520-8.
47. Harwell JI, Brown RB. The drug-resistant pneumococcus: clinical relevance, therapy, and prevention. *Chest* 2000; 117:530-41.
48. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737-46.
49. Butler JC, Breiman RF, Lipman HB, Hofmann J, Facklam RR. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* infections among preschool children in the United States, 1978-1994: implications for development of a conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1995;171:885-9.
50. Hausdorff WP. Invasive pneumococcal disease in children: geographic and temporal variations in incidence and serotype distribution. *Eur J Pediatr* 2002;161(Suppl 2): S135-9.
51. Von Kries R, Hermann M, Al Lahham A, Siedler A, Reinert RR. Will the 7-valent pneumococcal vaccine have a similar impact on all invasive pneumococcal infections in children in Germany as in the Kaiser Permanente Trial? *Eur J Pediatr* 2002;161(Suppl 2):S140-3.
52. Joloba ML, Windau A, Bajaksouzian S, Appelbaum PC, Hausdorff WP, Jacobs MR. Pneumococcal conjugate vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates and the antimicrobial susceptibility of such isolates in children with otitis media. *Clin Infect Dis* 2001;33:1489-94.
53. Black S, Shinefield H. Safety and efficacy of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine: evidence from Northern California. *Eur J Pediatr* 2002;161(Suppl 2):S127-31.
54. Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of

- age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:810-5.
55. Eskola 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.
  56. 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.
  57. Breiman RF, Keller DW, Phelan MA, Sniadack DH, Stephens DS, Rimland D, et al. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 2000;160:2633-8.
  58. Obaro S, Adegbola R. The pneumococcus: carriage, disease and conjugate vaccines. *J Med Microbiol* 2002;51:98-104.
  59. Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Yagupsky P. Nasopharyngeal colonization in southern Israel with antibiotic-resistant pneumococci during the first 2 years of life: relation to serotypes likely to be included in pneumococcal conjugate vaccines. *J Infect Dis* 1996;174:1352-5.
  60. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000;343:1917-24.
  61. Geslin P, Fremaux A, Sissia G, Spicq C. *Streptococcus pneumoniae*: sérotypes, souches invasives et résistantes aux antibiotiques. Situation actuelle en France. *Presse Med* 1998;27(Suppl 1):21-7.
  62. Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C, Paradiso PR, Siber GR. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use, part II. *Clin Infect Dis* 2000;30:122-40.
  63. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000;30:100-21.
  64. Lieu TA, Ray GT, Black SB, Butler JC, Klein JO, Breiman RF, et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA* 2000;283:1460-8.
  65. Giebink GS. The prevention of pneumococcal disease in children. *N Engl J Med* 2001;345:1177-83.