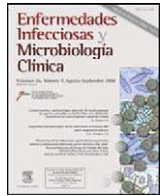


# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Editorial

### Neumonía neumocócica: cambios epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos

### Pneumococcal pneumonia: epidemiological, diagnostic and therapeutic changes

Vicenç Falcó\* y Joaquín Burgos

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

A pesar de que fue descubierto hace más de 100 años y de que hace más de 50 que disponemos de un tratamiento antibiótico eficaz, *Streptococcus pneumoniae* continua siendo el agente causal de un gran número de infecciones, fundamentalmente neumonías, potencialmente graves que continúan provocando en la actualidad una elevada morbilidad y mortalidad incluso en países desarrollados. Prueba de ello se encuentra en los datos que proporciona el estudio realizado por Payeras et al<sup>1</sup> y que se publica en este número de la revista. En este estudio prospectivo realizado entre los años 2006–2009 se presentan datos de 346 episodios de neumonía neumocócica, 335 de los cuales se producen en adultos. Un primer aspecto importante de este estudio es que las cifras de mortalidad se acercan al 10%. Estas elevadas cifras de mortalidad, teniendo en cuenta que sólo el 37% de los pacientes tenían bacteriemia, reflejan la realidad de la gravedad de la neumonía neumocócica. En nuestro medio estas cifras de mortalidad llegan a ser superiores al 20% en determinados pacientes, como los ancianos o pacientes inmunodeprimidos, con neumonía neumocócica bacteriémica<sup>2</sup>. Todo ello a pesar de los indudables progresos que se han producido en el diagnóstico de la neumonía neumocócica, de los diversos antibióticos altamente eficaces de que disponemos y de las grandes mejoras que se han producido en las terapias de soporte intensivo. De hecho, ya en 1964 Austrian et al<sup>3</sup> observaron que la mortalidad precoz en la neumonía neumocócica no dependía de la instauración de un tratamiento antibiótico adecuado. Desgraciadamente, este hecho sigue siendo vigente en la actualidad. Probablemente, muchas de las muertes fulminantes que se producen en las primeras horas están en relación con una respuesta inflamatoria exuberante e inapropiada por parte del huésped desencadenada por el microorganismo más que a la propia acción virulenta del microorganismo. Por tanto, la lucha contra la infección neumocócica debe basarse en distintos frentes. En primer lugar, debemos utilizar de forma racional los distintos antibióticos de que disponemos. En segundo lugar debemos explorar e investigar en la utilización de medidas que permitan controlar y modular la respuesta inflamatoria inicial. Por último, y no por ello menos importante, debemos desarrollar nuevas estrategias adecuadas de prevención mediante programas de vacunación.

Precisamente, uno de los pilares básicos en la lucha contra la infección neumocócica invasiva debe basarse indudablemente en su prevención. Esta concienciación de prevención está muy arraigada en Estados Unidos, donde se calcula que aproximadamente el 67% de los adultos mayores de 65 años han recibido al menos una dosis de la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (VNPS-23 V). Sabemos que la vacuna actualmente recomendada en adultos, la VNPS-23 V, tiene importantes limitaciones. Probablemente, tiene un cierto grado de eficacia en la protección frente a la neumonía bacteriémica en personas inmunocompetentes de edad avanzada<sup>4</sup>. Sin embargo, no se ha demostrado que tenga un impacto significativo sobre el riesgo de neumonía en general, tanto en adultos jóvenes como ancianos con enfermedades de base. Por dicho motivo, las noticias que llegaban de Estados Unidos sobre un efecto protector de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente (VNC-7 V) frente a la infección neumocócica resultaron inicialmente muy esperanzadoras. De hecho, tras la introducción de la VNC-7 V en Estados Unidos se produjo una disminución en la incidencia de infecciones neumocócicas invasivas tanto en niños como en adultos como consecuencia del efecto de inmunidad de grupo. A pesar de que se observó un aumento en la incidencia de infecciones causadas por serotipos no vacunales, la gran disminución en las infecciones causadas por serotipos incluidos en la VNC-7 V provocó una reducción significativa en la incidencia global de infección neumocócica invasiva en adultos en Estados Unidos en todos los grupos de edad incluso 7 años después de la introducción de la VNC-7 V<sup>5</sup>.

Lamentablemente, y como sucede en otros ámbitos de la medicina, los fenómenos que se producen en Estados Unidos no pueden ni deben ser necesariamente extrapolados a otros medios como el nuestro. En Francia, la vacuna conjugada se introdujo en el año 2003 y en el año 2006 se constató un aumento significativo de la incidencia de bacteriemia neumocócica en adultos mayores de 16 años<sup>6</sup>. En Holanda y en España se han observado fenómenos similares. En Barcelona, entre los años 1997 y 2007 se produjo un significativo aumento del 40% en la incidencia de infección neumocócica invasiva en adultos, especialmente en adultos jóvenes. Ello se produjo fundamentalmente a expensas de un aumento del 81% en la incidencia de infección neumocócica invasiva causada por serotipos no vacunales en el período posvacunal tardío<sup>7</sup>. Posiblemente, el hecho de que la cobertura vacunal tanto en niños como en adultos sea sensiblemente inferior en nuestro medio explique en parte estas diferencias entre lo que sucede en Estados Unidos y Europa.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vfalco@vhebron.net (V. Falcó).

Desde el punto de vista del impacto clínico, se han publicado diversos artículos que indican que en los últimos años se está produciendo un aumento en el número de niños con neumonía neumocócica que desarrollan complicaciones supuradas, principalmente empiemas. Sin embargo, se conoce poco sobre las consecuencias clínicas en adultos del cambio que se está produciendo en los serotipos de neumococo causantes de neumonía. En este sentido, el trabajo realizado por Payeras et al<sup>1</sup> nos aporta una serie de datos interesantes. Es importante y necesario antes de comentar estos resultados mencionar que el estudio, tal como comentan ya los autores en la discusión, presenta algunas limitaciones que impiden generalizar sus conclusiones. Una de ellas es el bajo porcentaje de casos de los que se dispone del serotipo. Por otra parte, al ser un estudio realizado en la época en que ya se había implantado la VNC-7V no permite realizar comparaciones que permitan conocer la importancia de los cambios clínicos con respecto a la época prevacunal. En este trabajo, igual que en otros estudios epidemiológicos más amplios ya publicados en nuestro medio, se comprueba una vez más que los serotipos no incluidos en la VCN-7V son los que causan neumonía neumocócica con mayor frecuencia. Este cambio se produce incluso teniendo en cuenta que las tasas de vacunación, a pesar de que fueron aumentando anualmente, eran sólo de 246/1.000 niños menores de 5 años al final del período del estudio. El hecho de que se produzcan cambios microbiológicos y epidemiológicos a pesar de que un porcentaje importante de niños no están vacunados habla de la importancia que tiene la inmunidad de grupo.

Otro aspecto relevante a nuestro entender es que prácticamente el 45% de los episodios se produjeron en pacientes < 65 años. No sólo el número de casos en los adultos más jóvenes es elevado, sino que parece que los adultos jóvenes desarrollan más complicaciones supuradas. Así, la media de edad de los pacientes que desarrollaron empiema fue significativamente menor que la de los que no presentaron esta complicación, manteniéndose incluso estas diferencias al eliminar del análisis los pacientes pediátricos. Además, aunque sin alcanzar significación estadística, había una tendencia a presentar mayor riesgo de bacteriemia entre los pacientes < 65 años y el porcentaje de pacientes < 65 años que desarrollaron shock séptico fue mayor que en el grupo de más edad. De hecho, entre las variables asociadas al desarrollo de shock séptico en el análisis multivariado estaba la edad < 65 años.

¿Por qué parece que está aumentando la incidencia de infección neumocócica en adultos jóvenes? Una explicación podría estar en relación con la emergencia de infecciones causadas por serotipos no vacunales. Algunos de ellos, como los serotipos 1 y 7F, son serotipos más invasivos, con una mayor tendencia a afectar a población más joven previamente sana<sup>8</sup>. Otro aspecto que se debe considerar es que la vacuna polisacárida se ha administrado de manera más o menos generalizada entre los adultos > 65 años, con lo cual les ha ofrecido un cierto grado de protección frente a la infección neumocócica, mientras que los adultos < 65 años no han contado con esta protección.

Desde el punto de vista del tratamiento de la neumonía neumocócica queremos destacar la vigencia actual de los betalactámicos en general, y la penicilina o amoxicilina en particular, como tratamiento antibiótico de elección. A pesar de la numerosa literatura médica existente relativa a la resistencia de neumococo a la penicilina, lo cierto es que en la actualidad, especialmente tras la revisión de los puntos de corte que determinan la sensibilidad a la penicilina en el tratamiento de la neumonía neumocócica, podemos afirmar que la penicilina utilizada a las dosis adecuadas continúa siendo el tratamiento de elección en la neumonía neumocócica<sup>9</sup>. Este aspecto también queda reflejado en el estudio de Payeras et al<sup>1</sup>, en el que, utilizando los puntos de corte actualmente establecidos, prácticamente el 100% de los pacientes tenían una neumonía causada por un neumococo sensible a la penicilina.

Si bien parece que los cambios epidemiológicos y clínicos que se están produciendo en la infección neumocócica están en parte relacionados con el reemplazamiento en los serotipos de neumococo, sería un error no considerar otros fenómenos sociales, demográficos, epidemiológicos y microbiológicos que también se han producido en estos años. Desde el punto de vista sociodemográfico, se ha producido un gran incremento de la población inmigrante. Muchos de estos inmigrantes proceden de áreas, como África subsahariana, donde la incidencia de infección neumocócica es muy elevada, con lo que pueden haber contribuido en parte a estos cambios. Por otra parte, el incremento en el número de pacientes que tienen mayor riesgo de tener una infección neumocócica, como los que padecen enfermedades crónicas o los inmunodeprimidos, y el aumento en la esperanza de vida de la población condicionan tanto un aumento en la población sometida a riesgo de infección neumocócica como que estén en riesgo durante mayor tiempo. Por último, se han descrito oscilaciones epidémicas en los distintos serotipos que podrían contribuir a la existencia de cambios cíclicos en el espectro de los serotipos de neumococo causantes de infección.

A principios del 2010, tanto la Agencia Europea del Medicamento como la US Food and Drug Administration aprobaron la nueva vacuna neumocócica conjugada 13 valente para la prevención en lactantes y niños pequeños de la enfermedad neumocócica invasiva, así como la neumonía y otitis media aguda, causadas por los 13 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluidos en ella. Esta vacuna incluye los 13 serotipos que causan con mayor frecuencia enfermedad neumocócica. Siete de estos serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) estaban ya incluidos en la VNC-7V. Los seis serotipos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A) son causantes de la mayoría de infecciones en la actualidad, en particular el serotipo 19A, que es actualmente muy prevalente en varias regiones del mundo y que está generalmente asociado con resistencia a los antibióticos. La eficacia de esta vacuna para proteger a los niños de las infecciones causadas por serotipos incluidos en la vacuna está fuera de toda duda, pero su utilización generalizada abre la puerta a nuevos interrogantes. ¿Se producirá un nuevo reemplazamiento de los serotipos que colonizan la faringe de los niños apareciendo infecciones por serotipos que en la actualidad no tienen protagonismo?, ¿conllevará ello nuevos cambios en la presentación clínica tanto en niños como en adultos?, o bien ¿se producirá realmente un descenso en la colonización e infección por neumococo pero acompañado de un reemplazo por otros microorganismos?

En definitiva, parece claro que la lucha contra la infección neumocócica es un proceso dinámico. *Streptococcus pneumoniae* ha demostrado tener una gran capacidad de adaptación, tanto a la irrupción de los antibióticos desarrollando resistencias como a la de las vacunas dando lugar a cambios ecológicos en la distribución de los distintos serotipos causales de infección. En los últimos años hemos conseguido algunas victorias parciales como el reciclaje de la penicilina como tratamiento de elección. Sin embargo, en el campo de la prevención quedan todavía muchas batallas por librar. Sin duda, es imprescindible continuar y mejorar los programas de vigilancia activa epidemiológica, microbiológica y clínica para poder valorar el efecto en los adultos de la nueva vacuna conjugada.

## Bibliografía

1. Payeras A, Villoslada A, Garau M, Borrás M, Pareja A, Beingolea D, et al. Neumonía neumocócica en la era de la vacuna conjugada heptavalente. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2011;doi: 10.1016/j.eimc.2010.09.014.
2. Falco V, Almirante B, Jordano Q, Calonge L, Del Valle O, Pigrau C, et al. Influence of penicillin resistance on outcome in adult patients with invasive pneumococcal pneumonia: is penicillin useful against intermediately resistant strains? *J Antimicrob Chemother*. 2004;54:481-8.
3. Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with special reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med*. 1964;60:759-76.

4. Jackson LA, Janoff EN. Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1328–38.
5. Pilišvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2010;201:32–41.
6. Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001–2006. *Eurosurveillance.* 2008;13:367–72.
7. Ardanuy C, Tubau F, Pallares R, Calatayud L, Domínguez MA, Rolo D, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, 1997–2007. *Clin Infect Dis.* 2009;48:57–64.
8. Sjöström K, Spindler C, Ortqvist A, Kalin M, Sandgren A, Köhlmann-Berenzon S, et al. Clonal and capsular types decide whether pneumococci will act as primary or opportunistic pathogen. *Clin Infect Dis.* 2006;42:451–9.
9. Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. Rationale for penicillin susceptibility breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: coping with antimicrobial susceptibility in an era of resistance. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1596–600.