

Jueves 11 de noviembre de 2004

Mesa Redonda:

“Actualización en vacunas”

Moderador:

Javier Díez Domingo

Pediatra, CS Nazaret, Valencia.

■ **Vacunación anti-varicela; impacto socio-económico en nuestro entorno**

Javier Díez Domingo

Pediatra, CS Nazaret, Valencia.

■ **Vacunación anti-neumococo: ¿es necesario cambiar el manejo de las infecciones como la neumonía, la otitis y el síndrome febril sin foco?**

Jesús Ruiz Contreras

Pediatra, Profesor Titular, Universidad Complutense. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

■ **Calendarios vacunales en España y en Europa; ¿avanzamos hacia un calendario único europeo?**

Manuel Merino Moína y Juan Bravo Acuña

Pediatras, CS El Greco, Getafe, Madrid

Textos disponibles en

www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Ruiz Contreras J. Vacunación anti-neumococo: ¿es necesario cambiar el manejo de las infecciones como la neumonía, la otitis y el síndrome febril sin foco? En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2004. Madrid: Exlibris Ediciones, 2004: p. 15-24.

Vacunación anti-neumococo: ¿es necesario cambiar el manejo de las infecciones como la neumonía, la otitis y el síndrome febril sin foco?

Jesús Ruiz Contreras

Pediatra, Profesor Titular, Universidad Complutense

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

jruizc.hdoc@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

Las infecciones neumocócicas son una causa importante de mortalidad, morbilidad, gasto económico y costos sociales, tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo. Se ha estimado que en estos últimos, el neumococo produce 1 millón de muertes anuales en niños menores de 5 años¹. A diferencia de los países desarrollados, en los que la mortalidad infantil por neumococo se debe a enfermedad invasora, fundamentalmente meningitis, en los países económicamente menos favorecidos la mayoría de los fallecimientos se deben a enfermedad respiratoria.

En los países desarrollados, las infecciones neumocócicas se encuentran entre las 10 primeras causas de muertes. La distribución de la enfermedad invasora neumocócica es bimodal, con una incidencia más elevada por debajo de los 2 y por encima los 65 años². Sin embargo, hay diferencias notables entre ambos grupos de edad: en los niños, dos tercios de las formas invasoras corresponden a bacteriemia oculta –una entidad que en más del 85-95% de los casos evoluciona espontáneamente hacia la curación– y menos de un 10% a meningitis; en las personas mayores de 65 años, alrededor del 75% corresponde a neumonías bacteriémicas, una entidad de mortalidad muy elevada². En EE.UU., por ejemplo, más del 50% de los casos de enfermedad invasora neumocócica ocurre en niños menores de 2 años o adultos mayores de 65 años².

La letalidad de las infecciones invasoras neumocócicas es un reflejo de la naturaleza de las mismas. En los niños menores de 2 años, con predominio de bacteriemia oculta, es alrededor del 1,5%, mientras que en las personas de 80 o más años de edad es superior al 20%. Algunas

enfermedades como las inmunodeficiencias, neoplasias y otras enfermedades crónicas (renales, hepáticas, cardiopulmonares, diabetes) aumentan de forma notable la mortalidad de estas infecciones².

La susceptibilidad de los lactantes menores de 2 años a las infecciones neumocócicas radica en la inmadurez de su sistema inmune, que carece de la capacidad de responder de forma adecuada a los antígenos constituidos por polisacáridos. Esta capacidad se ha adquirido completamente hacia los 5 años, edad a partir de la cual son mucho más raras las infecciones invasoras. La patogenicidad del neumococo viene condicionada, en gran medida, por su cápsula de polisacáridos, que inhibe la opsonofagocitosis, mientras que los anticuerpos específicos anticapsulares proporcionan protección frente a la enfermedad invasora. En la actualidad, existen más de 90 serotipos, cada uno con un polisacárido capsular diferente que induce en el huésped anticuerpos específicos protectores sólo frente al serotipo específico y, a veces, frente a un serogrupo cruzado (por ejemplo 6A y 6B).

Además de la enfermedad invasora, el neumococo causa formas no invasoras, como la neumonía no bacteriémica, la otitis media aguda (OMA), la sinusitis y las exacerbaciones de la bronquitis crónica. Aunque estas enfermedades no suelen ser graves en los niños, suponen un costo muy elevado y contribuyen a la selección de resistencias bacterianas. Por ejemplo, la OMA es la causa más frecuente de uso ambulatorio de antibióticos.

Como ocurre con otras infecciones bacterianas de transmisión respiratoria (por ejemplo infecciones por *H. influenzae* tipo b o meningococo), el estado de portador nasofaríngeo juega un papel crucial en la epidemiología de la enfermedad. Desde los primeros meses después de nacer, comienza a producirse la colonización nasofaríngea por neumococo, de una forma que está muy influida por la edad. Durante los 6 primeros meses de vida, la incidencia de colonización es del 10-15% y va aumentando progresivamente hasta cifras que alcanzan el 50-60% a los tres años de edad^{3,4}. La asistencia a guardería y las infecciones respiratorias aumentan la colonización, apoyando esto último la teoría de una mayor

adherencia del neumococo a las células epiteliales durante las infecciones virales³. Otro hecho interesante es que los niños influyen, de forma notoria, en el estado de portador del adulto. Así, un 18-29% de los adultos que conviven en su domicilio con niños albergan neumococo en su nasofaringe, mientras que sólo lo hace un 5-10% de los adultos sin niños. Además, tener un hermano menor de 2 años es, también, un factor de riesgo de colonización neumocócica⁵.

La colonización nasofaríngea es siempre el paso previo tanto de la enfermedad no invasora, como OMA, sinusitis y neumonía, como de la enfermedad invasora. Generalmente, la infección se produce pronto después de la colonización por un nuevo serotipo. Además el estado de portador es el único reservorio de la enfermedad, y contribuye a la selección de resistencias bacterianas cuando las cepas resistentes albergadas en la nasofaringe son sometidas a tratamientos antibióticos (casi siempre injustificados) durante las infecciones de vías respiratorias altas de los niños, la mayor parte de ellas de origen viral. La selección de resistencias bacterianas se produce con más frecuencia cuando se utilizan tratamientos largos y dosis subóptimas del antibiótico, que con tratamientos cortos y con dosis altas^{6,7}.

Hasta hace poco, había pocas posibilidades de inmunoprevención de la enfermedad neumocócica en los niños. Las únicas vacunas disponibles eran las que contenían los polisacáridos puros de los 23 serotipos neumocócicos que causan el 90% de los casos de enfermedad neumocócica. Como todas las vacunas de polisacáridos, no favorecen la formación de células de la memoria y no son inmunógenas por debajo de los 2 años de edad, precisamente cuando la incidencia de enfermedad invasora es más alta. Por la misma razón, no inducen respuestas secundarias de memoria (más intensas, preferentemente de tipo IgG y anticuerpos de mayor avidéz) (Tabla I).

LAS NUEVAS VACUNAS NEUMOCÓCICAS CONJUGADAS

La aparición de las nuevas vacunas neumocócicas conjugadas cambia el panorama en la prevención de la enfer-

Tabla I. Diferencias entre las vacunas de polisacáridos y las vacunas conjugadas

Vacunas de polisacáridos puros	Vacunas conjugadas
Antígenos independientes de la célula T	Antígenos dependientes de la célula T
Escasa inmunogenicidad en niños menores de 2 años	Inmunógenas desde los primeros meses de vida
No inducen memoria inmunológica	Sí inducen memoria inmunológica
No dan lugar a respuestas secundarias ⁽¹⁾	Producen respuestas secundarias (a)
No inducen inmunidad en mucosas	
No disminuyen la colonización nasofaríngea	Inducen inmunidad en mucosas
Disminuyen la colonización nasofaríngea	

⁽¹⁾ Las respuestas secundarias se caracterizan por ser rápidas, preferentemente de IgG (a diferencia de las primarias que son más lentas y de IgM), intensas y con mayor avidez por el antígeno.

medad neumocócica. En estas vacunas, los polisacáridos capsulares se unen a un transportador proteico como el CRM197, o los toxoides tetánico y diftérico (Tabla II)⁸⁹. Con ello, se logra que el antígeno polisacárido, que es un antígeno T-independiente, se convierta en un antígeno T dependiente. La participación de la célula T en el reconocimiento del complejo transportador-polisacárido es de una importancia crucial, ya que se generan células de memoria y la vacuna adquiere propiedades que la hacen inmunógena desde los primeros meses de vida y, por ende, apta para la vacunación universal (Tabla I).

Otra propiedad importante de las vacunas conjugadas es que reducen la colonización nasofaríngea por serotipos vacunales entre un 25 y un 50%¹⁰. La importancia de este hecho fue una de las lecciones aprendidas con las vacunas conjugadas frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), cuando se apreció que la inmunidad de grupo o de rebaño (protección a las personas no vacunadas) iba ligada, al menos en parte, a su capacidad para reducir la colonización nasofaríngea⁵. Sin embargo, en el caso del neumococo, el nicho ecológico creado en la nasofaringe por la desaparición de cepas vacunales se sigue por una sustitución por cepas no contenidas en la vacuna, de forma que la proporción final de colonización no varía¹⁰.

Ya en el estudio realizado por el Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group, en el que se vacunaron más de 37.000 niños, la mitad de ellos con vacuna conjugada neumocócica heptavalente (VCN7V) y la otra mitad (grupo control) con la vacuna conjugada (con el CRM197) frente al meningococo C, se demostró una eficacia muy elevada, superior al 95%, frente enfermedad invasora neumocócica¹¹. La misma vacuna ha demostrado una eficacia frente a enfermedad invasora del 80% en niños navajos y apaches menores de 2 años, una población con tasas extraordinariamente altas de enfermedad invasora neumocócica (1820 y 537 casos por 100.000 respectivamente)¹². La vacuna neumocócica conjugada 9-valente (VNC9V), que, además de los serotipos de la vacuna neumocócica VCN7V incluye los serotipos 1 y 5, redujo un 83% la incidencia de enfermedad invasora por serotipos vacunales en lactantes de Soweto (Sudáfrica) que habían recibido tres dosis de la misma. En los niños con infección por el VIH, la reducción fue del 65%¹⁵. Además, la incidencia de enfermedad invasora causada por cepas resistentes a la penicilina se redujo un 67%¹³.

El impacto de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente en la comunidad ha sido también muy notable. Desde que esta vacuna fue aprobada, a principios del año

2000 en EE.UU.^{14,15}, se ha constatado una disminución marcada de la enfermedad invasora neumocócica^{16,17}. Un seguimiento activo, realizado por los CDC¹⁷, sobre una población de 16 millones de habitantes ha demostrado una reducción de la incidencia enfermedad invasora desde 24,3 casos/100.000 en 1998 y 1999, a 17,3/100.000 en 2001. El descenso más importante, del 69%, se apreció en los niños menores de 2 años. Las tasas de enfermedad también descendieron en los adultos (32% más bajas en los adultos de 20 a 39 años; 8% en los de 40-64 años; y 18% en los de 65 o más años). La disminución se produjo tanto en los serotipos vacunales (78%) como en otros serotipos relacionados con los mismos (50%). Aunque se apreció una tendencia al incremento de enfermedad invasora por serotipos no vacunales, la diferencia no fue significativa. Otro hallazgo importante en este estudio es que las tasas de enfermedad producida por cepas no susceptibles a la penicilina disminuyó un 35%¹⁷. Es interesante reseñar que estos resultados se produjeron pese a que pocos niños estaban completamente inmunizados, lo que, unido al descenso de la enfermedad en adultos, demuestra que la vacuna genera inmunidad de grupo o de rebaño. Ya se ha comentado más arriba que la reducción de la colonización nasofaríngea es un factor importante en la inmunidad de grupo. Un estudio reciente ha demostrado que la vacunación de niños que van a guardería disminuye la colonización nasofaríngea por neumococo en sus hermanos más pequeños¹⁸.

Otro estudio, realizados por el Kaiser Permanente Vaccine Study Group ha llegado a conclusiones simila-

res¹⁹. La vacuna VCN7V redujo la enfermedad invasora neumocócica producida por cualquier serotipo un 94% en lactantes menores de un año, un 91% en menores de 2 años y un 84% en menores de 5 años. Para los serotipos contenidos en la vacuna, estas cifras fueron 100, 100 y 99. No se observó ningún aumento de casos por serotipos no contenidos en la vacuna. En todas las personas mayores de 5 años se constató una reducción del 18%, para las de 20-39 años del 52% y para las mayores de 60 años del 14%. Esto demuestra de nuevo, inmunidad de rebaño. Las cifras de reducción se consiguieron a pesar de que sólo un 24% de los niños menores de 2 años habían recibido 4 dosis de vacuna. Las cepas altamente resistentes a penicilina disminuyeron desde un pico del 15% en 2000 hasta un 5% en la primera mitad de 2003¹⁹.

En el ámbito hospitalario, en EE.UU., también se ha producido una disminución de las infecciones neumocócicas invasoras causadas por los serotipos vacunales superior al 75%^{20,21}, aunque se ha descrito un pequeño incremento de enfermedad producida por serotipos no contenidos en la vacuna²⁰.

La capacidad de la VNC7V para prevenir la OMA ha sido más modesta. En el estudio del grupo Kaiser la eficacia de la VCN7V fue del 9% para cualquier visita médica por OMA, mientras que fue algo más alta para otras formas más graves de OMA (23% para los niños con 5-6 episodios de OMA, y 20% frente a la colocación de tubos de tímpanostomía)¹¹. En el estudio reali-

Tabla II. Vacunas antineumocócicas conjugadas

Vacuna	Polisacáridos	Carrier proteico	Fabricante
VCN7V (Prevenar®)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F	CRM ₁₉₇	Wyeth
VCN9V	1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F	CRM ₁₉₇	Wyeth
VCNI IV	1, 4, 5, 7F, 9V, 19F, 23 F 3, 14, 18C y 6B	Toxoide tetánico	Aventis Pasteur MSD
	1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F	Proteína de membrana de Hib no tipable (PD). Toxoide diftérico	GSK

zado por Eskola y cols, en el que el agente de la OMA se identificó por tímpanocentesis, la VCN7V tuvo una eficacia del 34% frente a la OMA por neumococo, del 57% frente a la OMA por cepas de neumococo contenidas en la vacuna y del 51% frente a la OMA producida por cepas cruzadas con las de la vacuna²². Sin embargo, no se logró demostrar la eficacia de la vacuna frente a cualquier forma de OMA, y además se constató en los niños vacunados un aumento del 33% de los casos por serotipos no contenidos en la vacuna²². Otro estudio²³, aleatorizado y doble ciego, en niños de 1-7 años con 2 o más episodios de OMA en el año precedente, no demostró ninguna eficacia de un régimen de vacunación con la VNC7V seguida por la vacuna de 23 polisacáridos. Aunque tras la administración de la VNC7V se produjo una disminución de la colonización nasofaríngea por serotipos vacunales, hubo un rápido reemplazo con cepas no contenidas en la vacuna²³. Finalmente, una revisión de la Librería Cochrane que incluye un análisis combinado de los 4 estudios más importantes sobre eficacia de las vacunas conjugadas heptavalentes y 9-valentes (tres de ellos citados anteriormente)²⁴ ha demostrado que las vacunas neumocócicas conjugadas son capaces de prevenir el 8% de las OMA de los lactantes y niños pequeños. Sin embargo, este efecto no se evidencia en todas las edades, probablemente por la falta de efecto cuando no se vacuna al niño hasta después del año. Las vacunas conjugadas fueron efectivas frente a los episodios de OMA debido a los serotipos neumocócicos incluidos en la vacuna (riesgo 0,43; IC del 95%: 0,34 a 0,54), pero hubo un incremento de episodios de OMA debidos a serotipos neumocócicos no incluidos en las vacunas (riesgo 1,26; IC del 95%: 0,98 a 1,63). Otro meta-análisis de los mismos estudios demuestra que las vacunas neumocócicas conjugadas sólo tienen un efecto modesto en la reducción de OMA²⁵.

La VNC7V también proporciona una protección discreta frente a la neumonía de una forma que parece fuertemente influida por la edad. En niños menores de 1 año, la reducción de neumonía comprobada radiológicamente (consolidación, infiltrado o empiema) fue del 32%; en los dos primeros años 23%; y sólo del 9% en los mayores de 2 años de edad²⁶. Sin embargo, es pro-

bable que la protección frente a la neumonía neumocócica sea mayor ya que en los resultados preliminares del Estudio Kaiser se evidenció una eficacia del 70% frente a la neumonía definida como una condensación de más de 2,5 cm de diámetro²⁷. En el estudio de Soweto, la reducción de neumonía confirmada radiológicamente fue del 25%¹³. Posteriormente se ha comunicado otro interesante hallazgo de este estudio, y es que la vacuna neumocócica conjugada 9-valente previene el 31% de las neumonías asociadas con virus respiratorios²⁸ lo que demuestra que el neumococo tiene un papel en el desarrollo de neumonía asociada con estos virus y que los virus contribuyen a la patogénesis de la neumonía.

Con todos los datos acumulados hasta la actualidad, parece fuera de duda que las vacunas neumocócicas conjugadas van a tener un impacto muy favorable en la disminución de todas las formas de enfermedad invasora neumocócica, tanto en los vacunados como en los no vacunados, y, por tanto, de su mortalidad y morbilidad. También se han demostrado otros efectos indirectos⁵ como una disminución de las resistencias bacterianas^{13,16,17}, por disminución de la colonización por algunos de los serotipos contenidos en la vacuna, como el 6B, 9V, 14, 19F, 19A y 23F, que son precisamente los menos susceptibles a penicilina²⁹.

Aunque también es previsible un beneficio en la reducción de la OMA, la neumonía neumocócica y probablemente en otras formas no invasoras, como la sinusitis, será más difícil de precisar por las razones expuestas más arriba. Sin embargo, se ha demostrado que la vacunación con VCN7V da lugar a una disminución del consumo de antibióticos³⁰, que, además de una reducción en el gasto económico, disminuye la selección de cepas resistentes.

No obstante, quedan por determinar, en el futuro, algunos interrogantes. Aunque la vacunación se acompaña de una disminución de la enfermedad invasora en la comunidad, al menos dos estudios han demostrado un discreto aumento de la misma producida por cepas no contenidas en la vacuna^{16,20}. ¿Qué importancia prác-

tica puede tener este hecho?, ¿seguirá produciéndose este incremento?, ¿cuál es la relevancia de la sustitución de las cepas vacunales en la nasofaringe de los niños vacunados por otras cepas no contenidas en la vacuna?

REPERCUSIÓN DE LAS VACUNAS NEUMOCÓCICAS CONJUGADAS EN EL ENFOQUE DE LAS INFECCIONES DE POSIBLE CAUSA NEUMOCÓCICA

Otra cuestión que se plantea es si, además de su beneficio en la comunidad, las vacunas neumocócicas conjugadas van a dar lugar a un cambio en el enfoque y tratamiento de las infecciones neumocócicas del niño.

Uno de los cuadros más importantes en el que las nuevas vacunas neumocócicas podrían cambiar el manejo es la *fiebre sin foco* (FSF) en lactantes de 3 a 36 meses de edad. Las enfermedades febriles constituyen alrededor del 12-20% de las visitas a los Servicios de Urgencias pediátricos³¹. Aproximadamente en un 20% de estos niños no se descubre el foco de infección después de la anamnesis y exploración física³². Aunque la mayor parte de los lactantes con FSF padecen enfermedades virales, fundamentalmente infecciones por enterovirus y el HHV-6, una pequeña proporción de ellos padece infecciones bacterianas como: infecciones del tracto urinario (3% al 4% de los niños y 8% al 9% de las niñas, menores de 1 año) bacteriemia oculta neumocócica (alrededor del 3% de los menores de 3 años con FSF y temperatura ≥ 39 °C) y, más raramente, neumonía bacteriémicas por bacterias distintas a neumococo^{31,32}.

Las guías que contemplan el enfoque diagnóstico y de tratamiento de la FSF han tenido en cuenta los siguientes factores: 1) incidencia de bacteriemia oculta en los lactantes con FSF; 2) tipos de bacterias que se aíslan con más frecuencia; y 3) evolución de la bacteriemia oculta, con o sin tratamiento antibiótico. Para identificar los niños con FSF que tienen más riesgo de padecer bacteriemia oculta se han utilizado las manifestaciones clínicas –fundamentalmente la magnitud de fiebre– y los que, convencionalmente, se han denominado *tests de sepsis*: recuento leucocitario, conteo de cayados, PCR y

VSG³¹. El riesgo de bacteriemia oculta neumocócica aumenta a medida que lo hace la magnitud de la fiebre y el recuento leucocitario, de forma que hasta en un 10% los lactantes con FSF y una temperatura mayor o igual de 39,5 °C y un recuento leucocitario igual o mayor de 15.000 mm³ se aísla neumococo en sangre^{31,32}.

Antes del advenimiento de las vacunas conjugadas frente a Hib, las guías que trataban de la FSF en lactantes se elaboraron teniendo en cuenta que la bacteriemia oculta por esta bacteria no tratada evolucionaba a infecciones focales, incluida la meningitis, hasta en un 50% de los casos^{33,34,35}. Un meta-análisis publicado en 1993³⁶ demostró que la probabilidad de meningitis en niños con bacteriemia oculta no tratados, tratados con antibióticos orales y tratados con antibióticos parenterales fue 9,8%, 8,2% y 0,3% respectivamente. Todos los casos de meningitis en niños tratados con antibióticos orales fueron debidos a Hib. No hubo casos de meningitis bacteriana en 139 niños bacteriémicos tratados con ceftriaxona. Otro estudio llevado a cabo en 6.733 niños de 3-36 meses con FSF mayor o igual de 39 °C, demostró que la ceftriaxona intramuscular era más eficaz que la amoxicilina oral para erradicar la bacteriemia y prevenir las complicaciones de la bacteriemia oculta³⁷. Los 5 niños que tuvieron infecciones focales (2 meningitis por Hib, una meningitis por neumococo, una sepsis por *Salmonella sp* y un neumonía por neumococo) fueron tratados con amoxicilina oral³⁷. Basándose en estos hechos, muchas guías recomendaron tratar con antibióticos parenterales a los niños con FSF y riesgo de bacteriemia oculta, a pesar de que las bacteriemias por Hib representaban menos del 10% de todas las bacteriemias ocultas^{32,37}. Algunos autores, sin embargo discreparon con estas indicaciones arguyendo que se tendría que tratar un número extraordinariamente alto de niños con antibióticos parenterales para prevenir un caso de meningitis³⁸ y que la evolución de los lactantes con FSF es, en la gran mayoría de los casos, hacia la curación espontánea³⁹.

En los países donde se ha instaurado la vacunación universal frente a *H. influenzae* tipo b, la enfermedad invasora por esta bacteria ha desaparecido prácticamente⁴⁰. Ade-

más el tipo b es prácticamente el único tipo que produce enfermedad invasora en el niño no inmunodeprimido⁴⁰, a diferencia del neumococo del que existen más de 90 serotipos, todos ellos con capacidad patógena.

En la actualidad, el neumococo es la causa más frecuente de bacteriemia oculta (más del 85% de las mismas) en los niños de 3 a 36 meses, identificándose como el agente causal del 1 al 3% de los casos de FSF del lactante^{41,42,43,44}. Otras bacterias, mucho menos frecuentes, que representan entre el 1% y el 5% de las bacteriemias ocultas son: *Salmonella enteritidis*, *Neisseria meningitidis*, *Enterococo*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococo* del grupo A, y *E. coli*, no apareciendo ya Hib^{41,42,43,44}. Por tanto, en el momento actual, las guías deberían recoger la ausencia de infecciones invasoras por Hib en los lactantes de nuestro país vacunados frente a esta bacteria, aunque no debería olvidarse que algunos niños inmigrantes podrían no haber recibido la vacuna y ser, por tanto, susceptibles a la enfermedad, en todo caso muy improbable por el efecto de inmunidad de rebaño.

A la hora de diseñar nuevas guías, hay que tener en cuenta las complicaciones y evolución de las bacteriemias ocultas no identificadas y tratadas. La bacteriemia neumocócica es una entidad benigna, que sin tratamiento evoluciona a la curación en más de un 95% de los casos. El riesgo de desarrollar una meningitis a partir de una bacteriemia oculta neumocócica no tratada es muy bajo, del 2-6% de todas ellas^{31,41,45}. Por otra parte, el tratamiento antibiótico de la bacteriemia oculta neumocócica no disminuye claramente la posibilidad de meningitis. En un análisis de 656 niños con bacteriemia oculta neumocócica el tratamiento con antibióticos orales disminuyó la probabilidad de meningitis con respecto a los niños no tratados (0,8% vs 2,7%) aunque la diferencia no fue significativa⁴⁵. En otro estudio similar, de 548 episodios de bacteriemia oculta neumocócica, el tratamiento oral, el parenteral y la ausencia de ningún tratamiento no fueron significativamente diferentes para prevenir la aparición de meningitis⁴⁶. En otro análisis combinado, que comprende más de 8.000 lactantes con FSF, el riesgo de meningitis bacteriana fue 4% en los que no recibieron antibióticos, 0,8% en los que recibieron

antibióticos orales y 0,4% en los que recibieron antibióticos parenterales, aunque los intervalos de confianza del 95% de estos valores se solapan³². En definitiva, considerando la frecuencia de bacteriemia oculta en lactantes con FSF, se ha estimado que sería necesario tratar entre 400 y 1.250 niños para evitar un caso de infección bacteriana grave⁴².

Las vacunas conjugadas neumocócicas heptavalentes (VCN7V), 9-valentes (VCN9V) y 11-valentes (VCN11V) cubren aproximadamente el 80, 85 y 90%, respectivamente, de los serotipos neumocócicos aislados en sangre o LCR⁴⁷. Dada la eficacia y efectividad de estas vacunas, la posibilidad de bacteriemia oculta neumocócica en lactantes con FSF totalmente vacunados con la VCN7V en los niños menores de 2 años de edad será entre menos de 1 y 3 casos por 1.000 niños. Teniendo en cuenta que la mayoría de estos casos evolucionan espontáneamente a la curación, la posibilidad de meningitis u otra infección focal grave es extraordinariamente rara en lactantes vacunados. Aunque hay autores que sugieren no cambiar las guías de fiebre sin foco en los niños vacunados hasta conocer con más precisión la evolución de la enfermedad invasora neumocócica y el significado del reemplazamiento de serotipos vacunales por otros no contenidos en la vacuna⁴⁸, en mi opinión el efecto protector de las vacunas conjugadas debería ser contemplado en las guías actuales. Por ejemplo, podría optarse por no realizar hemograma y hemocultivo cuando la fiebre sea inferior a 39,5 °C ya que en este caso el riesgo de bacteriemia oculta es sólo del 1,2%³¹. Recientemente, Baraff recomienda no realizar hemograma ni hemocultivo si la temperatura no es $\geq 39,5$ °C incluso sin tener en cuenta si el niño ha sido o no vacunado con la VCN7V³².

El meningococo no es una bacteria frecuente en los casos de FSF del lactante y en dos estudios que reunieron más de 7.000 niños sólo se observó bacteriemia meningocócica en 4 (0,06%)³². Otros dos estudios que comprenden juntos 16.000 lactantes con FSF encontraron bacteriemia meningocócica en sólo el 0,025%^{37,49}. Otros estudios más recientes^{41,43,42} han corroborado, también, la rareza con que se aísla *Neisseria meningitidis* en los lactantes con FSF. Sin embargo, algunos niños con

enfermedad meningocócica son vistos en las consultas y son dados de alta inadvertidamente³¹. Un estudio ha demostrado que de 448 niños con enfermedad meningocócica, en 58 (13%) de ellos no se sospechó la enfermedad en la visita inicial⁵⁰. No se conoce cuál es la historia natural de una bacteriemia meningocócica no tratada. Aunque hay algún caso raro de curación espontánea, la aparición de complicaciones como meningitis, púrpura y sepsis, es menor en los niños que reciben antibióticos en la visita inicial (37%) que en los niños que no los reciben (69%)⁵⁰. La identificación de la bacteriemia meningocócica oculta mediante el recuento leucocitario y el número absoluto de neutrófilos no es factible, ya que estos parámetros no difieren, de forma significativa, con los de lactantes de 3 a 36 meses de edad con FSF y hemocultivos negativos. El único dato analítico que diferencia ambos grupos es el número de cayados ($14,3 \pm 11,1\%$ en el grupo de bacteriemia meningocócica vs $7,3 \pm 7,5\%$ en el grupo de FSF). Característicamente, un 82% de los niños con bacteriemia meningocócica no sospechada tienen una edad comprendida entre los 3 y 36 meses ($8,9 \pm 5,4$ meses)⁵¹, lo que confiere a esta edad un significado de riesgo.

En definitiva, de todo lo expuesto se deduce que las guías de FSF no pueden ser elaboradas con el objetivo

de detectar las bacteriemias ocultas meningocócicas. El diagnóstico de esta grave infección debe realizarse teniendo en cuenta la situación epidemiológica y la presencia de signos sugestivos como petequias⁵², exantemas maculopapulares y el antecedente de artralgias y mialgias.

El enfoque terapéutico de las meningitis bacterianas es poco probable que se vea afectado por el uso de las vacunas neumocócicas conjugadas. La meningitis neumocócica es una entidad muy grave, con una mortalidad del 8% y secuelas en más de un 30%⁵³ que puede ser producida por serotipos no contenidos en las vacunas. Por tanto, el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana debe incluir siempre tratamiento antibiótico frente a neumococo, teniendo en cuenta las tasas de resistencia en nuestro país, incluso aunque el niño haya sido vacunado con una vacuna VCN7V.

Por último, a pesar de los beneficios generales (ahorro en el gasto económico, disminución de la resistencias bacterianas, menos pérdidas de escolaridad, etc), dada la eficacia de las vacunas neumocócicas conjugadas en la prevención de la OMA y la neumonía es poco probable que cambie el enfoque de estas enfermedades.

Bibliografía

1. World Health Organization. Pneumococcal vaccines. *Weekly Epidemiological Record* 1999; 74: 177-184.
2. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barret 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: 1729-1735.
3. Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key of pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 144-154.
4. Ghaffar F, Friendland IR, McCracken GH. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 638-646.
5. O'Brien KL, Dagan R. The potential indirect effect of conjugate pneumococcal vaccines. *Vaccine* 2003; 21: 1815-1825.
6. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998; 279: 365-370.
7. Schrag SJ, Peña C, Fernández J, et al. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage. A randomized trial. *JAMA* 2001; 286: 49-56.
8. Eskola J, Anttila M. Pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 543-551.
9. Choo S, Finn A. New pneumococcal vaccines for children. *Arch Dis Child* 2001; 84: 289-294.

10. Klugman KP. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines and their effect on carriage and antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 85-91.
11. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al, and The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-195.
12. O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet* 2003; 362: 355-361.
13. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, et al; Vaccine Trialists Group. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 1341-1348.
14. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000; 106: 362-366.
15. 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.
16. Talbot TR, Poehling KA, Hartnett TV, et al. Reduction in high rates of antibiotic-nonsusceptible invasive pneumococcal disease in Tennessee after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 641-648.
17. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348: 1737-1746.
18. Givon-Lavi N, Fraser D, Dagan R. Vaccination of day-care center attendees reduces carriage of *Streptococcus pneumoniae* among their younger siblings. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 524-531.
19. Black S, Shinefield H, Baxter R, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 485-489.
20. Kaplan SL, Mason EO, Wald ER, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 Children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2004; 113: 443-449.
21. Lin PL, Michaels MG, Janosky J, Ortenzo M, Wald RE. Incidence of invasive pneumococcal disease in children 3-36 months of age at a tertiary care pediatric center 2 years after licensure of the pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2003; 111: 896-899.
22. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344: 403-409.
23. Veehoven R, Bogaert D, Ulterwaal C, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet* 2003; 361: 2189-95.
24. Straetemans S, Sanders EAM, Veenhoven RH, et al. Vacunas neumocócicas para la prevención de la otitis media. En: *La Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update Software.
25. Straetemans M, Sanders EAM, Veenhoven RH, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 515-524.
26. Black SB, Shinefield HR, Lin G S, 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: 810-815.
27. Black S, Shinefield H, Ray P. The Kaiser Permanente Vaccine Study Efficacy Trial et al. 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 Permanente Efficacy Trial. Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, California: 379.
28. Madhi SA, Klugman KP and The Vaccine Trialist Group. A role for *Streptococcus pneumoniae* virus associated pneumonia. *Nature Med* 2004; Published online 11 July 2004; doi: 1038/nm1077
29. Posfay-Barbe KM, Wald ER. Pneumococcal vaccines: do they prevent infection and how?. *Cur Opin Infect Dis* 2004; 17: 177-184.
30. Pelton SI, Dagan R, Gaines BM, et al. Pneumococcal conjugate vaccines: proceedings from an interactive symposium at the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. *Vaccine* 2003; 21: 1562-1571.

31. Kupperman N. Occult bacteremia in young febrile children. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 1073-1109.
32. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med* 2000; 36: 602-614.
33. Marshall R, Teele DW, Klein JO. Unsuspected bacteremia due to *Haemophilus influenzae*: outcome in children not initially admitted to hospital. *J Pediatr* 1979; 95: 690-695.
34. Forman PM, Murphy TV. Reevaluation of the ambulatory pediatric patient whose blood culture is positive for *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 516-520.
35. Korones DN, Marshall GS, Shapiro ED. Outcome of children with occult bacteremia caused by *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 516-520.
36. Baraff LJ, Oslund S, Prather M. Effect of antibiotic therapy and etiologic microorganism on the risk of bacterial meningitis in children with occult bacteremia. *Pediatrics* 1993; 92: 140-143.
37. Fleisher GR, Rosenberg N, Vinci R, et al. Intramuscular versus oral antibiotic therapy for the prevention of meningitis and other bacterial sequelae in young febrile children at risk for occult bacteremia. *J Pediatr* 1994; 124: 504-512.
38. Long SS. Intramuscular versus oral antibiotic therapy for the prevention of meningitis and other bacterial sequelae in young, febrile children at risk for occult bacteremia. *J Pediatr* 1994; 124: 585-588.
39. Kramer MS, Shapiro ED. Management of the young febrile child: a commentary on recent practice guidelines. *Pediatrics* 1997; 100: 128-133.
40. Watt JP, Levine OS, Santosham M. Global reduction of Hib disease: what are the next steps? Proceedings of the meeting, Scottsdale, Arizona, September 22-25, 2002.
41. Alpern ER, Alessandrini EA, Bell LM, Shaw KN, McGowan KL. Occult Bacteremia from a pediatric emergency department: current prevalence, time to detection and outcome. *Pediatrics* 2000; 106: 505-511.
42. Bandyopadhyay S, Bergholte J, Blackwell CD, Friendlander JR, Hennes H. Risk of serious bacterial infection in children with fever without a source in the post *H. influenzae* type b era when antibiotics are reserved for culture-proven bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 512-517.
43. Stoll ML, Rubin LG. Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of pneumococcal conjugate vaccine. A study from a children's hospital emergency department and urgent care center. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 671-675.
44. Shah SS, Alpern ER, Zwerling L, McGowan KL, Bell LM. Risk of bacteremia in young children with pneumonia treated as outpatients. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 389-392.
45. Rothrock SG, Harper MB, Green SM, et al. Do oral antibiotics prevent meningitis and serious bacterial infections in children with *Streptococcus pneumoniae* occult bacteremia. A meta-analysis. *Pediatrics* 1997; 99: 438-444.
46. Bachur R, Harper MB. Reevaluation of outpatients with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *Pediatrics* 2000; 105: 502-509.
47. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, et al. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990-1999. *Acta Paediatrica* 2000; S435: 44-50.
48. Klein JO. Management of the febrile child without a focus of infection in the era of universal pneumococcal immunization. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 584-588.
49. Lee GM, Harper MB. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-*Haemophilus influenzae* type B era. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152: 624-628.
50. Wang VJ, Malley R, Fleisher GR, Inkelis SH, Kupperman N. Antibiotic treatment of children with unsuspected meningococcal disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 556-560.
51. Kupperman N, Malley R, Inkelis SH, Fleisher GR. Clinical and hematologic features do not reliably identify children with unsuspected meningococcal disease. *Pediatrics* 1999; 103: e20.
52. Baker RC, Seguin JH, Leslie N, Gilchrist MRJ, Myers MG. Fever and petechiae in children. *Pediatrics* 1989; 84: 1051-1055.
53. Arditi M, Mason EO, Bradley JS, et al. Three year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics* 1998; 102: 1087-1097.