



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Infecciones por neumococo. Clasificación. Factores predisponentes. Aspectos patogénicos de relevancia clínica o diagnóstica. Manifestaciones clínicas. Formas de comienzo

R. Serrano-Heranz, J.J. Sicilia-Urbán y P. Sanz-Rojas
Servicio de Medicina Interna. Hospital del Henares. Coslada. Madrid. España.

Introducción

Streptococcus pneumoniae (o neumococo) es un coco grampositivo capsulado, inmóvil y anaerobio facultativo, que tiende a agruparse en parejas o en cadenas cortas. Produce una α -hemolisina fácilmente visible en las placas de agar sangre, y crece mejor a temperaturas próximas a 37° C y en atmósferas que contengan un 5-10% de CO₂. La producción de esta hemolisina, junto a su solubilidad en sales biliares, una reacción catalasa negativa y la inhibición por la optoquina, permite su identificación en el laboratorio.

Epidemiología

S. pneumoniae es un comensal habitual de la nasofaringe de los individuos sanos (5-10% de adultos, 20-40% de niños menores de 2 años). Una vez colonizada la nasofaringe, el

PUNTOS CLAVE

Epidemiología. *Streptococcus pneumoniae* puede causar infección de las vías respiratorias superiores e inferiores del sistema nervioso central, el endocardio, las articulaciones y la cavidad peritoneal.

Patogenia. La cápsula es el principal factor de virulencia • Se han identificado unos 90 serotipos • Los componentes de la pared celular inducen la intensa respuesta inflamatoria típica de la infección neumocócica.

Factores favorecedores de infección neumocócica. Es más frecuente en niños y ancianos, en personas con comorbilidad múltiple, incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), déficit del complemento, asplenia, dificultad para el aclaramiento mucociliar de las vías respiratorias o tratamientos inmunosupresores.

Resistencia antimicrobiana. En el último trabajo multicéntrico español, la tasa de resistencia a la penicilina (concentración mínima inhibitoria [CMI] ≥ 2 mg/l) se ha reducido al 20%, pero se mantiene alta para macrólidos (34,5%) y cefalosporinas de segunda generación (cefuroxima, > 25%); el porcentaje para amoxicilina-ácido clavulánico y cefalosporinas de tercera generación sigue bajo.

Formas clínicas. La otitis media aguda, frecuente en niños pequeños, puede complicarse con una mastoiditis, absceso cerebral, meningitis o trombosis de los senos venosos • La rinosinusitis aguda es habitual en el adulto • El neumococo causa el 30-50% de las neumonías comunitarias microbiológicamente documentadas en el adulto • El 2% de los episodios se puede complicar con un empiema • En España, el 40% de las meningitis bacterianas del adulto son de etiología neumocócica • Durante el ingreso, hay una probabilidad mayor de que el paciente esté en coma o tenga un déficit neurológico focal. La mortalidad sigue siendo elevada. La artritis neumocócica es la tercera causa de artritis séptica (6%) • Aparece en adultos y niños mayores de 2 años, con antecedentes de artritis reumatoide, alcoholismo, una prótesis articular o defectos en la inmunidad • Puede localizarse en la rodilla o la cadera. La peritonitis espontánea aparece en personas con ascitis por hepatopatía crónica o síndrome nefrótico • La endocarditis neumocócica es rara (1,4% en adultos), y suele desarrollarse sobre la válvula aórtica.

neumococo puede penetrar en los senos nasales, la trompa de Eustaquio, la tráquea y el árbol bronquial. Sólo en individuos susceptibles o con factores predisponentes, y una vez superados los mecanismos locales de aclaramiento, se extenderá a las estructuras vecinas y podrá ocasionar una otitis media aguda (OMA), una sinusitis o incluso una neumonía, que puede complicarse con derrame pleural o empiema, si se aspiran secreciones orofaríngeas colonizadas con este microorganismo¹.

El neumococo destaca por provocar una elevada morbilidad y mortalidad dependiendo de factores como la edad del paciente, la existencia de una enfermedad debilitante o el tipo de infección (mayor en ancianos con neumonía bacteriémica, sepsis o meningitis aguda). La aparición de una enfermedad invasiva, definida como el aislamiento de *S. pneumoniae* en un lugar normalmente estéril (sangre, líquido pleural, líquido cefalorraquídeo [LCR]) es más frecuente en los recién nacidos y niños menores de 2 años, en los mayores de 65 años y, por ejemplo, puede ocurrir en más de un 15-20% de las personas con neumonía. En un estudio reciente realizado en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, sobre la evolución, incidencia y etiología de la bacteriemia, durante el período 1985-2006, *S. pneumoniae* resultó ser el segundo microorganismo grampositivo aislado, después de *Staphylococcus aureus*. Durante el período de estudio, la incidencia de bacteriemia neumocócica pasó de 7,3 episodios por 100.000 habitantes en 1985 a 19,1 episodios por 100.000 habitantes en 2006, lo que representó un aumento significativo de 0,08 episodios por 1.000 ingresos y año: para el año 2006 fue de 2,1 episodios por cada 1.000 ingresos al año².

Patogenia

El neumococo posee una cápsula, verdadero factor de virulencia, que le protege de la acción de los fagocitos y, por tanto, favorece la invasión y multiplicación en los tejidos, además de estimular la producción de anticuerpos protectores específicos para cada serotipo. Aproximadamente un 15% de la población general tiene niveles detectables de anticuerpos anticapsulares frente a los serotipos más frecuentes, y sólo un 30% de las personas con neumonía neumocócica desarrollan anticuerpos específicos frente al serotipo causal.

La presencia de los polisacáridos capsulares ha permitido identificar alrededor de 90 serotipos diferentes, algunos de los cuales son causa frecuente de enfermedad neumocócica invasiva. Muchos de estos neumococos están incluidos en la actual vacuna antineumocócica de 23 serotipos y en la heptavalente conjugada (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F). La eficacia, por ejemplo, de la vacuna de 23 polisacáridos capsulares es del 60-70% en cuanto a la reducción de la enfermedad neumocócica en personas mayores de 2 años, con factores predisponentes o comorbilidad importante, y en adultos sanos mayores de 65 años³. La vacunación de la población infantil (menores de 2 años) con la vacuna conjugada heptavalente ha modificado la epidemiología de la enfermedad neumocócica invasiva y reducido su morbi-mortalidad en los

últimos años (por ejemplo, eficacia estimada, contra la otitis, del 57% para los serotipos incluidos en la vacuna no sólo entre la población infantil vacunada, sino también entre el resto de niños y adultos no vacunados, debido a un efecto inmunógeno indirecto y cruzado); ahora bien, últimamente se ha notificado un aumento de infecciones por serotipos no incluidos en dicha vacuna conjugada (1, 5, 7F, 12F, 19A, 22F, 24)⁴.

Otros componentes de la pared celular, como el ácido teicoico y el peptidoglicano, protegen al neumococo de la acción osmótica del medio, e inducen una respuesta inflamatoria intensa (migración leucocitaria, aumento de la permeabilidad endotelial, liberación de citocinas), por ejemplo, en el pulmón y en el espacio subaracnoideo, así como la activación de la vía alternativa del complemento; la vía clásica del complemento puede activarse por los anticuerpos anticapsulares de la pared celular, aun en ausencia de anticuerpos contra estos polisacáridos. El neumococo puede elaborar, también, varias sustancias tóxicas entre las que destaca una neumolisina con capacidad hemolítica y dermatotóxica.

Para finalizar, el paso lento de la sangre por el bazo, debido al contacto prolongado del microorganismo con el sistema reticuloendotelial, permite el aclaramiento eficiente de las partículas no opsonizadas. Así, todas las personas que han sido sometidas a una esplenectomía o tienen enfermedades que condicionan una asplenia funcional se hallan en riesgo de una enfermedad neumocócica fulminante.

En resumen, los neumococos causan infección de las vías respiratorias superiores e inferiores por extensión directa desde la nasofaringe, y producen infección del sistema nervioso central, el endocardio, las articulaciones y la cavidad peritoneal por diseminación hematógena; en raras ocasiones la infección meníngea, pleural o peritoneal es por extensión directa desde estructuras vecinas. La bacteriemia puede presentarse sin un foco aparente (bacteriemia primaria), sobre todo en los niños; en los adultos, la bacteriemia neumocócica es de origen pulmonar en más del 70% de los casos, y se considera primaria en menos del 15%.

Factores favorecedores de infección neumocócica invasiva

Las infecciones neumocócicas son más frecuentes en las edades extremas de la vida (menores de 2 años, ancianos), entre individuos con colonización nasofaríngea y viviendo en comunidades cerradas y en contacto estrecho (guarderías, cuarteles, prisiones, albergues, residencias de ancianos), con enfermedades debilitantes crónicas (diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], alcoholismo, desnutrición, etc.) o inmediatamente después de un proceso gripal.

S. pneumoniae es el principal patógeno en sujetos con alteraciones en la inmunidad humoral, bien sea primaria (agammaglobulinemia, hipogammaglobulinemia) o secundaria a procesos hematológicos (mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, linfoma), al propio envejecimiento del sistema inmunitario (ancianos) o a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En esta última entidad la

tasa de bacteriemia neumocócica puede alcanzar los 10 casos por 1.000 individuos y año (200 veces superior a la estimada para personas no infectadas por el VIH); *en la actualidad se sugiere que debería descartarse una infección por el VIH en toda persona menor de 55 años, con neumonía neumocócica bacteriémica o con una infección neumocócica de localización inhabitual.*

La asplenia anatómica o funcional, por disminución del aclaramiento bacteriano de neumococos no opsonizados, favorece las infecciones neumocócicas graves (shock séptico, coagulación intravascular diseminada) y fulminantes (3% de los esplenectomizados); esto también puede ocurrir, aunque en menor proporción, entre personas con déficit de las primeras fracciones del complemento o con neutropenia. Entidades como el alcoholismo, el tratamiento prolongado con corticoides, la cirrosis hepática, la diabetes mellitus o la insuficiencia renal crónica por sí mismas producen alteraciones en la migración y la función fagocítica de los leucocitos.

La infección neumocócica, sobre todo pulmonar, es frecuente en aquellas situaciones que favorecen la adherencia de *S. pneumoniae* al epitelio respiratorio, o que dificultan su aclaramiento mucociliar, como ocurre después de una infección viral de las vías respiratorias, en el asma bronquial, la EPOC o el tabaquismo; más relevante aún, cuando se favorece la broncoaspiración de secreciones orofaríngeas como ocurre en ancianos, enfermedades neurológicas, alteración del nivel de conciencia, alcoholismo, etc.

Finalmente, y por mecanismos aún desconocidos, se ha señalado una mayor incidencia de infección por neumococo (neumonía) tras situaciones de estrés o exposición prolongada al frío. Los principales factores que favorecen la aparición de una infección por neumococo aparecen reflejados en la tabla 1.

Formas de comienzo y manifestaciones clínicas

S. pneumoniae causa infección de las vías respiratorias superiores (otitis media, sinusitis) e inferiores (tráquea, pulmón) por extensión directa de secreciones orofaríngeas coloniza-

das hacia estas estructuras. También puede producir infecciones a distancia (meningitis, endocarditis, artritis, peritonitis) por diseminación hematogena.

Infecciones de las vías respiratorias

Otitis media

La OMA es una causa frecuente de consulta entre los niños menores de 3 años. Su incidencia disminuye progresivamente hasta la edad escolar (5-6 años) y apenas aparece en adolescentes y adultos.

Es una entidad eminentemente infecciosa, que suele favorecerse por la disfunción de la trompa de Eustaquio, como consecuencia de la congestión de la mucosa orofaríngea durante procesos agudos de las vías respiratorias superiores, como el catarro común o la faringoamigdalitis aguda⁵. Signos y síntomas como otalgia intensa, otorrea purulenta y pérdida de audición, asociados a datos inespecíficos como fiebre, vértigo o nistagmus, irritabilidad e incluso síntomas pseudogripales son suficientes para establecer la sospecha diagnóstica.

S. pneumoniae, asociado o no a virus respiratorios (virus respiratorio sincitial [VRS], rinovirus, coronavirus, virus de la gripe, adenovirus, enterovirus), es la bacteria cultivada con más frecuencia (25-50%) en las muestras obtenidas por timpanocentesis, tanto en niños como en adultos⁶. Ahora bien, sólo los menores de 18 años con colonización nasofaríngea de ciertos serotipos de neumococo (3, 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F y 23F) tienen una mayor probabilidad de desarrollar otitis media; algunos de estos serotipos tienen, además, la característica de la multirresistencia frente a los antibióticos empleados en el tratamiento de la OMA. Es importante señalar que hasta el 40% de los episodios se producen por serotipos incluidos en la actual vacuna conjugada heptavalente. El serotipo 3, aislado mayoritariamente en adultos, sigue siendo sensible a la penicilina.

En su evolución natural, la OMA no tratada puede extenderse localmente y ocasionar complicaciones graves como una mastoiditis aguda (0,2%-2%) o procesos intracraneales

TABLA 1

Factores favorecedores de infección por *S. pneumoniae*

Déficit en la producción de anticuerpos	Primaria: agammaglobulinemia, déficit de subclases de Ig G Secundaria: mieloma, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, linfoma, infección por el VIH
Déficit del complemento	Déficit de C1, C2, C3b, C4
Neutropenia	Primaria: neutropenia cíclica Secundaria: quimioterapia, aplasia medular
Alteración en la quimiotaxis leucocitaria	Alcoholismo, cirrosis hepática, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, corticoides
Disminución del aclaramiento bacteriano	Primaria: asplenia congénita Secundaria: esplenectomía
Multifactorial	Edad extrema, corticoides, desnutrición, diabetes, enfermedades crónicas, hospitalización, alcoholismo
Factores locales	Infección viral previa, asma bronquial, EPOC, insuficiencia cardíaca, tabaquismo, disminución del nivel de conciencia, intubación, broncoaspiración
Mayor riesgo de exposición	Guardería, campamentos militares, prisiones, albergues
Otros	Exposición al frío, estrés, cansancio

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

como abscesos cerebrales, meningitis o trombosis de los senos venosos. Durante la infancia, la pérdida de audición secundaria a los episodios recurrentes de OMA es causa habitual de trastornos de la conducta, del aprendizaje y la comunicación⁷.

Rinosinusitis aguda

La rinosinusitis aguda (RSA), definida como la inflamación o la infección de la mucosa de uno o más senos paranasales (maxilar y etmoidal; más raro, frontal y esfenoidal) es más frecuente durante la edad adulta. La infección por bacterias, o rinosinusitis bacteriana aguda (RSBA) adquirida en la comunidad, es una complicación usual después de la infección vírica del tracto respiratorio superior (rinovirus, virus de la gripe, adenovirus). Entre un 0,5 y un 2% de los adultos con rinosinusitis viral desarrollarán una RSBA; en los niños, este porcentaje aún puede ser mayor (5-13%)^{8,9}.

En su aparición tienen un papel importante las alteraciones de la permeabilidad del ostium o conducto de drenaje sinusal y/o del transporte mucociliar. Entre los factores favorecedores está la rinitis alérgica, las anomalías anatómicas o funcionales (desviación del tabique nasal, síndromes de discinesia ciliar), los pólipos nasales, los tumores, los cuerpos extraños, algunas enfermedades sistémicas, el déficit de inmunoglobulinas y la infección por el VIH, los traumatismos y algunos agentes químicos, como los descongestionantes y la cocaína¹⁰. En raras ocasiones puede ser por extensión de un absceso periapical de los molares del maxilar superior (sinusitis maxilar de origen dental). En el ámbito hospitalario, las situaciones favorecedoras de una RSBA son la presencia de una sonda nasogástrica, la intubación nasotraqueal, el taponamiento nasal, la sedación o una puntuación en la escala de Glasgow < 7. En aproximadamente el 60% de las RSA se recuperan bacterias, principalmente *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*; el neumococo puede aislarse en el 20-43% de los adultos y en el 35-42% de los niños¹¹.

Aproximadamente dos terceras partes de los episodios de RSBA mejoran o se curan sin necesidad de aplicar antibióticos. En la actualidad, y sólo en raras ocasiones (1 episodio por 10.000 casos de sinusitis), pueden aparecer complicaciones por extensión, tanto a las estructuras vecinas (osteomielitis, celulitis orbitaria) como al sistema nervioso central (meningitis, empiema subdural, absceso cerebral o epidural, tromboflebitis de los senos venosos intracraneales)¹¹.

Neumonía

La neumonía es una enfermedad frecuente en la población general. En España, la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se estima en 1,6 casos por cada 1.000 personas adultas al año¹², pero el número de episodios dependerá de la época del año (frecuente en invierno), de la edad, de la existencia de enfermedades debilitantes (EPOC, diabetes, alcoholismo, infección por el VIH) y del lugar donde se haga el diagnóstico o se aplique el tratamiento antibiótico.

Aunque la etiología de la NAC es variable, según la edad del paciente, el lugar de residencia, donde hagamos el diagnóstico, la existencia de comorbilidad, que estemos ante una epidemia y los métodos diagnósticos empleados, *S. pneumo-*

TABLA 2

Etiología de la neumonía adquirida en la comunidad, basada en 41 estudios prospectivos

Microorganismos (%)	Ambulatorio	Hospital	UCI
<i>S. pneumoniae</i>	19,3	25,9	21,7
<i>H. influenzae</i>	3,3	4,0	5,1
<i>Legionella</i> spp.	1,9	4,9	7,9
<i>S. aureus</i>	0,2	1,4	7,6
<i>M. catarrhalis</i>	0,5	2,5	
Bacilos gramnegativos	0,4	2,7	7,5
<i>M. pneumoniae</i>	11,1	7,5	2
<i>C. pneumoniae</i>	8	7	
<i>C. psittaci</i>	1,5	1,9	1,3
<i>C. burnetti</i>	0,9	0,8	0,2
Virus	11,7	10,9	5,1
Otros microorganismos	1,6	2,2	7,4
Patógeno no identificado	49,8	43,8	41,5

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.
Tomada de Woodhead M¹⁴.

niae sigue siendo el microorganismo responsable del 30-50% de los episodios de NAC, microbiológicamente documentados, en el adulto^{13,14}, y del 20% en la población pediátrica (tabla 2); el neumococo puede relacionarse ocasionalmente con neumonías de adquisición intrahospitalaria, sobre todo entre los pacientes inmunodeprimidos (neoplasia hematológica o sólida, tratamiento crónico con corticoides, colagenosis, infección por el VIH). La incidencia global de una neumonía neumocócica en nuestro medio es de 150 casos por millón de habitantes y año. En un 5,7%-13% de las NAC, se han encontrado infecciones mixtas donde el neumococo puede asociarse con otros microorganismos (*S. pneumoniae* y *H. influenzae*, 21%; *S. pneumoniae* y virus de la gripe, 18%)^{15,16}.

Ahora bien, para que *S. pneumoniae* llegue al alveolo, se multiplique y finalmente origine la consolidación típica de la neumonía neumocócica, es preciso que se sobrepasen los mecanismos de defensa (barrera mucociliar de las vías respiratorias superior e inferior, reflejo tusígeno, etc.), en general, como consecuencia de la microaspiración de secreciones orofaríngeas, previamente colonizadas con concentraciones elevadas de dicha bacteria. Entre los factores predisponentes de esta infección en el adulto se incluyen el tabaquismo, la EPOC, el alcoholismo, las enfermedades neurológicas que favorecen la alteración del nivel de conciencia (ictus, epilepsia, demencia, traumatismo craneoencefálico [TCE]), las neoplasias hematológicas, la hepatopatía crónica, el consumo activo de drogas, la insuficiencia cardíaca congestiva, la diabetes mellitus y la infección por el VIH.

Clásicamente se ha señalado que la neumonía neumocócica se manifiesta de forma brusca y con gran afectación del estado general, fiebre elevada, tiritona, escalofríos, tos con expectoración purulenta o herrumbrosa, dolor torácico de características pleuríticas, herpes labial (10-15%), signos de consolidación pulmonar en la auscultación y una radiografía de tórax con una condensación pulmonar, asociada o no a derrame pleural; estos datos son sensibles para el diagnóstico de neumonía neumocócica, pero son poco específicos^{17,18}. Estas manifestaciones clínicas pueden ser diferentes en los

pacientes inmunodeprimidos o incluso poco relevantes en los ancianos, donde la primera expresión de dicho proceso muchas veces es la aparición de un síndrome confusional agudo o la descompensación, sin causa aparente, de una enfermedad crónica.

En la *radiografía de tórax* suele visualizarse un infiltrado alveolar, lobular o segmentario, con broncograma aéreo; también puede haber una afectación multisegmentaria e incluso infiltrados bilaterales. Aunque puede verse derrame pleural en el 10% de los pacientes, sólo en menos del 2% de los casos la neumonía neumocócica se complica con un empiema; la aparición de cavitación es excepcional. Las *pruebas analíticas* generales arrojan resultados inespecíficos. Suele haber leucocitosis con neutrofilia, anemia leve, elevación moderada de las aminotransferasas e hipoxemia. En general, su uso rutinario debería reservarse para los pacientes graves con comorbilidad y criterios de hospitalización^{17,19,20}.

Dado que los datos anteriores son sensibles para el diagnóstico de neumonía, pero poco específicos, en la actualidad se considera que ni las manifestaciones clínicas, ni tampoco las pruebas de laboratorio o los hallazgos radiológicos permiten establecer el diagnóstico etiológico de la NAC.

Sólo en los pacientes que ingresan en una planta convencional o en la unidad de medicina intensiva, se analizarán *muestras biológicas* (esputo, sangre, líquido pleural, LCR, etc.) para esclarecer la etiología. Siempre deberían sacarse dos *hemocultivos* en una neumonía grave, presencia de infiltrados bilaterales o cavitación, leucopenia con desviación izquierda, alcoholismo crónico, comorbilidad (EPOC, diabetes), asplenia anatómica o funcional y derrame pleural. Los hemocultivos son positivos en un 25-30% de las neumonías neumocócicas (alrededor del 50% en pacientes con infección por el VIH), y este hallazgo posee valor pronóstico. La *tinción de Gram* de una muestra válida de esputo (≥ 25 neutrófilos por campo y < 10 células de descamación epitelial por campo), tiene una sensibilidad del 85-90% para *S. pneumoniae*. Cuando no es imposible obtener muestras respiratorias de calidad, o se han administrado antibióticos antes del ingreso, se puede solicitar la detección de *antígeno neumocócico en orina* mediante inmunocromatografía (Binax NOW®: sensibilidad $> 80\%$; especificidad $> 90\%$; valor predictivo positivo 90%)^{21,22}; se han descrito falsos positivos en infecciones por *Streptococcus* spp., así como la persistencia de valores significativos varias semanas después de resuelta la neumonía. Si hay derrame pleural se practicará una *toraocentesis* y el líquido obtenido se procesará para análisis citológico, bioquímico (glucosa, proteínas, lactico-deshidrogenasa [LDH], lactato, pH) y microbiológico (cultivo, antígeno neumocócico) pues es importante descartar, con la mayor rapidez posible, la existencia de un empiema pleural. Sólo de forma excepcional, fundamentalmente en pacientes graves que ingresan en una Unidad de Cuidados Intensivos o cuando hay mala respuesta al tratamiento antibiótico empírico, podríamos recurrir a una *punción pulmonar transtorácica* con aguja fina (22G-25G) o al cultivo cuantitativo de muestras respiratorias obtenidas con un *broncoscopio* con catéter de doble luz (cepillado, lavado broncoalveolar)²³.

Infecciones extrarrespiratorias

Meningitis aguda

La incidencia de meningitis bacteriana oscila entre 2,6 y 6 casos por 100.000 habitantes y año, pero puede ser 10 veces mayor en países en vías de desarrollo. Sin embargo, en las últimas dos décadas, la aplicación cada vez más frecuente de vacunas durante la infancia, para prevenir algunas enfermedades infecciosas (por ejemplo, infección por *H. influenzae* tipo b) ha cambiado la epidemiología de la meningitis aguda.

En la actualidad, y una vez excluidos los niños muy pequeños, *S. pneumoniae* es el principal microorganismo responsable de la meningitis bacteriana aguda, sobre todo entre la población adulta. En España, el 40% de las meningitis bacterianas del adulto son de etiología neumocócica. El neumococo puede llegar al sistema nervioso bien por extensión directa desde un foco otorrinolaringológico (ORL) (OMA 30%; sinusitis 8%), o como complicación de una bacteriemia, sobre todo de foco primario pulmonar (18%); también es habitual, en forma de recurrencias, en personas con fistulas pericraneales de LCR (30%) postraumatismo craneoencefálico o cirugía craneal²⁴.

Los signos y síntomas son idénticos a los de otras meningitis bacterianas (fiebre, cefalea, rigidez de nuca, alteración del nivel de conciencia), aunque de instauración más rápida, notable gravedad y con mayor probabilidad de que el paciente, en el momento del ingreso, esté en coma (11-19%) o presente un déficit neurológico focal (afasia 34%; hemiparesia 11-20%; parálisis de nervios craneales 17-21%) o convulsiones (7-21%).

La tinción de Gram (sensibilidad 84%, especificidad 98%) y el cultivo del LCR permiten identificar al neumococo en la mayoría de los casos (tinción: 81-93%; cultivo: 76-88%). En aquellas personas que previamente han recibido antibióticos puede ser útil la detección de antígeno neumocócico en LCR, mediante inmunocromatografía (sensibilidad: 95-100%; especificidad 100%)²⁵. Los hemocultivos pueden ser positivos en más del 50% de las ocasiones.

Las complicaciones sistémicas (shock, coagulación intravascular diseminada, SDR) que aparecen en el 38-45% de los enfermos, son predictoras de una evolución desfavorable, así como también las complicaciones neurológicas intracraneales (64-75%), como convulsiones, infarto cerebral (17-30%), edema cerebral (20-29%), hidrocefalia (5-16%) y parálisis de los nervios craneales. La mortalidad durante la hospitalización, aun a pesar de la disponibilidad de antibióticos eficaces y de medidas de soporte adecuadas, sigue siendo elevada (16-37%); es de destacar el elevado porcentaje de secuelas neurológicas (30-52%) entre los adultos que sobreviven al proceso agudo (sordera, hidrocefalia, retraso mental, convulsiones, etc.)²⁶.

Artritis aguda

S. pneumoniae representa la tercera causa de artritis séptica (6%), después de *S. aureus* (44%) y *S. pyogenes* (8%)²⁷. Aparece, en general, en adultos y en niños mayores de 2 años (la incidencia ha disminuido con la aplicación de la vacuna conjugada heptavalente), portadores de enfermedades predispo-

entes como una artritis reumatoide (22%), alcoholismo (20%), osteoartrosis (14%), la presencia de una prótesis articular (14%) o defectos en la inmunidad (mieloma, agammaglobulinemia, infección por el VIH). En un elevado número de adultos, la artritis neumocócica es secundaria a la diseminación hematogena desde un foco pulmonar (36%) y, más raro, meníngeo (15%) o endocárdico (6%); en la mayoría de los niños no se identifica un foco extraarticular. En los adultos suele localizarse en la rodilla (56%), seguida de la cadera (7%), hombro (6%), tobillo (5%) y codo (3%); en los niños destacan la cadera (24%) y la rodilla (21%). Clínicamente aparece como una monoartritis aguda, pero no es infrecuente la presentación poliarticular, sobre todo en los adultos (36%, frente a un 7% en los niños).

Con el tratamiento antibiótico adecuado y la evacuación temprana del líquido articular (incisión y drenaje, artrocentesis) se alcanza la recuperación funcional de la articulación en dos tercios de los casos; en aproximadamente la mitad de los que superan una artritis neumocócica sobre una articulación protésica queda limitación funcional y dolor crónico²⁷.

Infecciones intraabdominales

La peritonitis neumocócica espontánea aparece en personas con ascitis por enfermedad hepática aguda o crónica, síndrome nefrótico y, más raro, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y anasarca. En ocasiones excepcionales se ha descrito en enfermos en diálisis peritoneal, con carcinomatosis peritoneal o con serositis durante un brote de lupus eritematoso. *S. pneumoniae* puede llegar a la cavidad peritoneal durante una bacteriemia de origen respiratorio o por translocación bacteriana desde el intestino; los hemocultivos resultan positivos en más de la mitad de los casos.

El neumococo también puede infectar el peritoneo de mujeres sin enfermedad peritoneal preexistente, por vía ascendente a través de las trompas de Falopio. La presencia de un dispositivo intrauterino o el haber tenido un parto vaginal reciente se señalan como factores favorecedores. El diagnóstico diferencial incluye la apendicitis, la enfermedad pélvica inflamatoria y la diverticulitis.

En contadas ocasiones, se han descrito infecciones neumocócicas de la pared del estómago en personas con patología gástrica previa (perforación, gastritis hemorrágica, úlcera, cirugía), apendicitis aguda o colangitis²⁸.

Endocarditis infecciosa

La endocarditis infecciosa por neumococo es rara en la actualidad. En España, durante el período 1978-1998, sólo 63 pacientes de 4.399 adultos con endocarditis infecciosa tuvieron una etiología neumocócica (1,4%)²⁹; todos los casos fueron adquiridos en la comunidad, y en su mayoría (> 90%) se desarrollaron sobre una válvula nativa, preferentemente la válvula aórtica. La mortalidad es elevada (35%) si no se procede a la sustitución valvular precoz, por tratarse de una infección rápidamente destructiva; el principal factor de mal pronóstico es la aparición de insuficiencia cardíaca izquierda. La tríada clásica de endocarditis, neumonía y meningitis, conocida como síndrome de Austrian, es excepcional en estos momentos.

Finalmente, en personas con asplenia anatómica o funcional se han descrito casos de sepsis grave, con shock y coa-

gulación intravascular diseminada. En la actualidad, rara vez se notifican casos de pericarditis purulenta, osteomielitis, conjuntivitis e infecciones de piel y tejidos blandos de etiología neumocócica.

Tratamiento de las infecciones neumocócicas

Sensibilidad del neumococo a los antimicrobianos

El tratamiento antimicrobiano de la infección neumocócica va a estar condicionado, además de por la localización de la misma, por su resistencia frente a los antimicrobianos habitualmente empleados. La resistencia del neumococo a la penicilina es consecuencia de la alteración en una o más de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), lo que reduce su afinidad por dicho antibiótico.

En el estudio internacional de vigilancia SENTRY (1999-2003), la resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina osciló entre el 14,7% para Europa y el 15,9% para Norteamérica; el 5,8% de las cepas fueron multirresistentes (resistencia a penicilina, eritromicina, clindamicina, tetraciclina y cotrimoxazol)³⁰. La prevalencia de cepas de neumococo con sensibilidad disminuida a la penicilina varía dependiendo del país investigado: 25-50% en España, Francia, Grecia e Israel; 10-25% en Portugal, Irlanda, Finlandia y Turquía; 5-10% en Italia y 1-5% en Reino Unido, Alemania, Austria, Noruega y Suecia.

En España se produjo un importante aumento de la resistencia de neumococo a la penicilina en los años 80, se estabilizó en los 90, y en la última década se ha experimentado un claro descenso. En el último trabajo multicéntrico la tasa de resistencia a la penicilina (CMI \geq 2 mg/l) se ha reducido al 20%, pero sigue siendo elevada para los macrólidos (34,5%), sobre todo a expensas de cepas con el fenotipo MLS_B codificadas por el gen *erm*, y para las cefalosporinas de segunda generación (cefuroxima, > 25%); los porcentajes de resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico y cefotaxima/ceftriaxona fueron bajos (4,4 y 0,4%, respectivamente)³¹. La tasa de resistencia a los macrólidos, entre los neumococos resistentes a penicilina, oscila entre el 56 y el 30%³². De momento, la resistencia a las fluoroquinolonas respiratorias (levofloxacino, moxifloxacino) y a telitromicina sigue siendo baja. En la tabla 3 se señalan las situaciones que favorecen la aparición de cepas de neumococo con resistencia a la penicilina.

Tratamiento antibiótico de las principales entidades clínicas

Otitis media aguda

La medida más importante es administrar analgésicos y antiinflamatorios (paracetamol, ibuprofeno). El tratamiento antibiótico se reservará para todos los niños menores de 6 meses, con independencia de su situación general, y para los niños entre 6 meses y 2 años, adolescentes y adultos con

TABLA 3

Factores relacionados con la resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina

Edades extremas (< 2 años; > 65 años)
Alcoholismo
Inmunodepresión
Comorbilidad múltiple (diabetes mellitus, cirrosis hepática, enfermedad cardiovascular, neoplasia, diálisis, infección por el VIH)
Hospitalización prolongada o en los últimos 3-6 meses
Tratamiento con betalactámicos (3-6 meses previos)
Contacto con niños que acuden a guarderías

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

diagnóstico de certeza de otitis media o con criterios de gravedad (otalgia intensa y/o temperatura $\geq 39^\circ$ C). La amoxicilina, en dosis de 80 mg/kg/día, es el fármaco de elección; cuando ha habido exposición a otros antimicrobianos en los meses previos o no hay respuesta al tratamiento inicial, puede administrarse amoxicilina-ácido clavulánico (90 mg/kg/día, repartido en dos dosis). Las cefalosporinas orales de segunda y tercera generación, y las fluoroquinolonas respiratorias deben considerarse una alternativa. Si no se tolera la vía oral, o hay falta de respuesta, puede considerarse la ceftriaxona por vía intramuscular o intravenosa^{5,33}. La timpanocentesis está indicada cuando hay otalgia intensa y persistente, en infecciones graves y ante complicaciones locales, en inmunodeprimidos o en recién nacidos.

Rinosinusitis bacteriana aguda

Como hasta el 65% de las RSA mejoran o curan sin antibióticos, una actitud razonable es esperar 7-10 días antes de administrar antimicrobianos. Además de analgésicos y antiinflamatorios, se recomiendan prácticas que mejoren el drenaje mucociliar (hidratación, mucolíticos, descongestionantes, etc.). Los antibióticos se reservan para los pacientes graves con secreción nasal purulenta persistente y dolor facial u odontalgia maxilar. La amoxicilina-ácido clavulánico (875-125 mg/8 horas o 2.000-125 mg/12 horas), vía oral, es el antibiótico de elección; también pueden emplearse cefalosporinas de tercera generación (cefditoren 400 mg/12 horas, oral; ceftriaxona 1-2 g/24 horas, intramuscular o intravenosa) o fluoroquinolonas respiratorias, cuando el paciente está grave o no hay respuesta inicial¹⁸.

Neumonía adquirida en la comunidad

El tratamiento antimicrobiano de la NAC ha variado en los últimos años por los cambios en el espectro etiológico y la sensibilidad a los antimicrobianos, donde destaca la resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina, a los macrólidos y a otros antibióticos. Su tratamiento empírico, que incluye al neumococo, *H. influenzae* y la mayoría de los gérmenes atípicos, se realiza por vía oral con un betalactámico (amoxicilina, 1 g/8 horas; amoxicilina-ácido clavulánico, 875-125 mg/8 horas o 2.000-125 mg/12 horas) asociado o no a un macrólido (azitromicina, 500 mg/24 horas, 3-5 días) o una quinolona respiratoria (levofloxacino, moxifloxacino). Si el paciente ingresa en el hospital, el betalactámico (cefotaxima o ceftriaxona, amoxicilina-ácido clavulánico) o levofloxacino se aplicará

preferiblemente por vía parenteral los 2-3 primeros días, y luego se hará terapia secuencial por vía oral, con antibióticos equivalentes^{18,20,23,34,35}.

Meningitis aguda

Dada la importante reacción inflamatoria generada en el espacio subaracnoideo, antes de poner la primera dosis de antibiótico se recomienda administrar dexametasona (8 mg/6 horas, por vía intravenosa, 2-4 días) como profilaxis del edema cerebral, así como difenilhidantoina para prevenir las convulsiones. Para tratar la meningitis aguda se requieren dosis elevadas de cefalosporinas (ceftriaxona, 4 g/día; cefotaxima, 300 mg/kg/día, en 4-6 dosis) por vía intravenosa asociadas a vancomicina (1 g/8-12 horas, por vía intravenosa), hasta disponer del antibiograma; en caso de alergia a la penicilina puede emplearse vancomicina más rifampicina (15 mg/kg/día).

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Guía de práctica clínica
- ✓ Epidemiología

1. Bogaert D, de Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:144-54.
2. Rodríguez-Crèixems M, Alcalá L, Muñoz P, Cercenado E, Vicente T, Bouza E. Bloodstream infections: evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985-2006. *Medicine (Baltimore).* 2008;87:234-49.
3. Jackson LA, Janoff EN. Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1328-38.
4. Ardanuy C, Tubau F, Pallarés 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.
5. Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otitis media. *Lancet.* 2004;363:465-73.
6. Guven M, Bulut Y, Sezer T, Aladag I, Eyibilen A, Etikan I. Bacterial etiology of acute otitis media and clinical efficacy of amoxicillin-clavulanate versus azithromycin. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70:915-23.
7. Agrawal S, Husein M, MacRae D. Complications of otitis media: an evolving state. *J Otolaryngol.* 2005;34Suppl1:S33-9.
8. ● Tomás M, Ortega P, Mensa J, García JA, Barberán J. Diagnóstico y tratamiento antimicrobiano de las rinosinusitis agudas. *Rev Esp Quimioterap.* 2008;21:45-59.
9. Wald ER, Guerra N, Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications. *Pediatrics.* 1991;87:129-33.
10. Sande MA, Gwaltney JM. Acute community-acquired bacterial sinusitis: continuing challenges and current management. *Clin Infect Dis.* 2004;39Suppl 3:S151-8.
11. Piccirillo JF. Acute bacterial sinusitis. *N Engl J Med.* 2004; 351:902-10.
12. Almirall J, Bolibar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumoniae in adults: a population-based study. *Eur Resp J.* 2000;15:757-63.
13. File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet.* 2003;362:1991-2001.
14. Woodhead M. Community-acquired pneumoniae in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J.* 2002;20Suppl36:S20-7.
15. Gutiérrez F, Masiá M, Rodríguez JC, Mirete C, Soldán B, Padilla S, et al. Epidemiology of community-acquired pneumoniae in adult patients at the dawn of the 21st century: a prospective study on the Mediterranean coast of Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:788-800.
16. de Roux A, Ewig S, García E, Marcos MA, Mensa J, Lode H, et al. Mixed community-acquired pneumonia in hospitalised patients. *Eur Respir J.* 2006;27:795-800.
17. O'Brien WT, Rohweder DA, Lattin GE, Thornton JA, Dutton JP, Ebert-Long DL, et al. Clinical indicators of radiographic findings in patients

- with suspected community-acquired pneumoniae: who needs chest x-ray? *J Am Coll Radiol.* 2006;3:703-6.
18. ● Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumoniae in adults. *Clin Infect Dis.* 2007; 44Suppl2:S27-72.
 19. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243-50.
 20. ● Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: Update 2009. *Thorax.* 2009; 64 Suppl III:S1-S5.
 21. Rosón B, Fernández-Sabé N, Carratalá J, Verdaguier R, Dorca J, Manresa F, et al. Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2004;38:222-6.
 22. Andreo F, Domínguez J, Ruiz J, Blanco S, Arellano E, Prats C, et al. Impact of rapid urine antigen test to determine the etiology of community-acquired pneumoniae in adults. *Respir Med.* 2006;100:884-91.
 23. ● Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2005;41:272-89.
 24. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AK, Wijdicks E. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med.* 2006;354:44-53.
 25. Werno AM, Murdoch DR. Laboratory diagnosis of invasive pneumococcal disease. *Clin Infect Dis.* 2008;46:926-32.
 26. ● Cabellos C, Verdaguier R, Olmo M, Fernández-Sabé N, Císal M, Ariza J, et al. Community-acquired bacterial meningitis in elderly patients: experience over 30 years. *Medicine (Baltimore).* 2009;88:115-9.
 27. Ross JJ, Saltzman CL, Carling P, Shapiro DS. Pneumococcal septic arthritis: review of 190 cases. *Clin Infect Dis.* 2003;36:319-27.
 28. ● Dugi DD, Musher DM, Clarridge JE, Kimbrough R. Intraabdominal infection due to *Streptococcus pneumoniae*. *Medicine (Baltimore).* 2001;80:236-44.
 29. Martínez E, Miró JM, Almirante B, Aguado JM, Fernández-Viladrich P, Fernández-Guerrero ML, et al. Effect of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* on the presentation, prognosis, and treatment of pneumococcal endocarditis in adults. *Clin Infect Dis.* 2002;35:130-9.
 30. Johnson DM, Stilwell MG, Fritsche TR, Jones RN. Emergence of multi-drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1999-2003). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006;56:69-74.
 31. ● Pérez-Trallero E, García-de-la-Fuente C, García-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal-Ré R, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemoter.* 2005;49:1965-72.
 32. Vila-Corcoles A, Bejarano-Romero F, Salsench E, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Gomez-Bertomeu, et al. Drug-resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates among Spanish middle aged and older adults with community-acquired pneumoniae. *BMC Infectious Diseases.* 2009;9:36.
 33. Dagan R. Treatment of acute otitis media – challenges in the era of antibiotic resistance. *Vaccine.* 2000;19Suppl1:S9-16.
 34. ● Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J.* 2005;26:1138-80.
 35. Pachón J, Alcántara JD, Cordero E, Camacho A, Lama C, Rivero A. Estudio y tratamiento de las neumonías de adquisición comunitaria en adultos. *Med Clin (Barc).* 2009;133:63-73.

Páginas web

www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/strepneum_thtm
 www.journals.uchicago.edu/toc/cid/current
 www.seimc.org/inicio/index.asp
 www.seq.es