

# Meningitis neumocócica en Cantabria (España) en la era de las vacunas conjugadas antineumocócicas (2001-2015)

## *Pneumococcal meningitis in Cantabria (Spain) in the pneumococcal conjugate vaccine era (2001-2015)*

Lic. Esther González-Escartín<sup>a</sup>, Lic. Itziar Angulo López<sup>b</sup>, Lic. Elsa Ots Ruiz<sup>c</sup>, Dr. Luis Martínez-Martínez<sup>b,d</sup> y Dra. María J. Cabero Pérez<sup>a,e</sup>

### RESUMEN

**Objetivo.** Analizar las características de la meningitis neumocócica en  $\leq 14$  años tras la comercialización de vacunas antineumocócicas conjugadas en nuestra comunidad.

**Métodos.** Estudio retrospectivo de los casos de meningitis neumocócica en el que se analizaron dos períodos: pre vacuna antineumocócica trecevalente (VNC13v) (2001-2010) y post-VNC13v (2010-2015). Se recogieron datos demográficos y clínicos de los pacientes y datos microbiológicos.

**Resultados.** Se diagnosticaron 18 casos. La incidencia media pre-VNC13v fue de 2,3/100 000, y disminuyó a 0,5/100 000 tras la VNC13v. Los serotipos más frecuentemente identificados fueron 6A y 10A (pre-VNC13v); 6B y 15B (post-VNC13v, solo dos casos). Trece de dieciocho pacientes ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos. Todos los casos fueron tratados con cefotaxima y recibieron dexametasona 14/18. Seis pacientes sobrevivieron con secuelas y uno falleció.

**Conclusión.** Se observa un importante descenso en la incidencia de meningitis neumocócica desde la comercialización de la VNC13v, por lo que cabe esperar que tras su introducción sistemática se produzca un descenso aún mayor.

**Palabras clave:** meningitis, *Streptococcus pneumoniae*, vacunación, pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.160>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.160>

**Cómo citar:** González-Escartín E, Angulo López I, Ots Ruiz E, et al. Meningitis neumocócica en Cantabria (España) en la era de las vacunas conjugadas antineumocócicas (2001-2015). *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):160-164.

- a. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Cantabria), España.
- b. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Cantabria), España.
- c. Servicio de Medicina Intensiva. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Cantabria), España.
- d. Departamento de Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander (Cantabria), España.
- e. Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander (Cantabria), España.

### Correspondencia:

Lic. Itziar Angulo López, [itzupitzu@gmail.com](mailto:itzupitzu@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 15-6-2016

Aceptado: 7-9-2016

### INTRODUCCIÓN

*Streptococcus pneumoniae* es uno de los principales microorganismos causantes de meningitis bacteriana en niños en España, debido al menor número de infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis* serogrupo C tras la vacunación sistemática frente a dichos microorganismos.<sup>1</sup> El neumococo puede causar dos formas de enfermedad: no invasiva y enfermedad neumocócica invasiva (ENI) (meningitis, bacteriemia, sepsis, neumonía bacteriémica, etc.).<sup>2</sup>

Desde la aparición de las vacunas antineumocócicas conjugadas (VNC), la epidemiología de la meningitis neumocócica (MN) se ha visto modificada. A partir de la autorización de la VNC heptavalente (VNC7v) en España en enero de 2001, se produjo un desplazamiento de serotipos, y se incrementó la prevalencia de serotipos no incluidos en la vacuna, como el 1, 19A y el 6.<sup>3</sup> Sin embargo, desde la comercialización de la VNC13v en junio de 2010, la incidencia global de MN y de los serotipos mencionados se encuentra en descenso.<sup>4</sup>

El Hospital Universitario Marqués de Valdecilla es el hospital de tercer nivel y centro de referencia en la asistencia sanitaria infantil de Cantabria, comunidad uniprovincial del norte de España, que cuenta con una población de 582 571 habitantes.<sup>5</sup> La vacunación antineumocócica en nuestra comunidad fue opcional hasta junio de 2015, cuando se incluyó la VNC13v en el calendario vacunal infantil de forma sistemática. La cobertura vacunal en el período postinclusión fue del 91% del total de niños potencialmente vacunables. En el período previo, no existen registros fiables de la cobertura, ya que, para calcularla, se utilizan las dosis de vacunas administradas en los servicios oficiales de vacunación, y no se incluyen las adquiridas en oficinas de farmacia y administradas a través del sector privado.

En Cantabria, que, actualmente, cuenta con una población pediátrica ( $\leq 14$  años) aproximada de 80 000 habitantes,<sup>5</sup> la incidencia media de MN en niños  $< 5$  años era de 2,3/100 000 en el período de 1977-1990 y de 5,2/100 000 en 1995-2001.<sup>6</sup> Sin embargo, a partir de la comercialización de las VNC, no existe un estudio de la evolución de la incidencia de esta enfermedad en la población pediátrica de nuestra comunidad. Por ello, el objetivo de este estudio fue describir las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de los pacientes pediátricos diagnosticados de MN en el período poscomercialización de las VNC.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo y descriptivo de los casos de meningitis bacteriana por *S. pneumoniae* en Cantabria entre enero de 2001 y diciembre de 2015. Se incluyeron aquellos pacientes  $\leq 14$  años que cumplían criterios clínicos de meningitis en los que se aisló *S. pneumoniae* en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o en la sangre.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital antes de su realización. Para la búsqueda de casos, se seleccionó el código de MN recogido en el diagnóstico principal del Registro de Actividad de Atención Especializada - Conjunto Mínimo Básico de Datos de Altas Hospitalarias. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en el registro del Servicio de Microbiología de las cepas de neumococos aisladas y enviadas al Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda).

Los datos demográficos, clínicos y analíticos se recogieron de la historia clínica. Las cepas de *S. pneumoniae* fueron serotipificadas en el Centro Nacional de Microbiología mediante la reacción de Quellung y/o *dot-blot*. Así mismo, se utilizó el método de dilución en agar para determinar la sensibilidad antibiótica frente a penicilina, cefotaxima y vancomicina. La categoría clínica se interpretó mediante los puntos de corte para meningitis del documento EUCAST 2016.<sup>7</sup>

Se compararon los datos entre dos períodos: era pre-VNC13v (2001-2010) y pos-VNC13v (2011-2015), y se calculó la incidencia de MN sobre la base de los datos demográficos de Cantabria del Instituto Nacional de Estadística.<sup>5</sup> Además, se evaluó el impacto de la vacunación en los serotipos causales de meningitis en los períodos considerados.

El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS 18.0.

## RESULTADOS

Entre 2001 y 2015, se diagnosticaron 18 casos de MN. Los datos demográficos y clínicos de los pacientes estudiados se reflejan en la *Tabla 1* y las variables analíticas al momento del diagnóstico, en la *Tabla 2*.

La incidencia anual y la incidencia media en los períodos analizados se reflejan en la *Figura 1*. La distribución de serotipos causales se muestra en la *Figura 2*. Se identificaron 8 serotipos diferentes en el período de VNC7v, de los cuales solo dos estaban incluidos en dicha vacuna (4 y 19F). En el período post-VNC13v, se aislaron dos serotipos, uno de los cuales, 6B, estaba incluido en la VNC13v. Del total de serotipos identificados, cuatro no estaban incluidos en ninguna de las VNC.

Solo 3/18 pacientes habían recibido VNC. En la era pre-VNC13v, un paciente recibió una dosis de VNC7v, sin poder serotipificarse la cepa causal, y otro paciente fue vacunado con 4 dosis de VNC7v, y se identificó el serotipo 7F (no incluido en la vacuna). En la era pos-VNC13v, se identificaron dos casos de MN. Uno de ellos, en un paciente vacunado con VNC13v; el 15B fue el serotipo causal, no incluido en dicha vacuna. El segundo caso no estaba vacunado y el serotipo aislado fue uno de los incluidos en ambas vacunas (6B).

*S. pneumoniae* fue aislado en el LCR en 16/18 casos; en la sangre, en 13 pacientes; y, en ambos tipos de muestra, en 11/18. La sensibilidad antibiótica mostró que 7 cepas eran resistentes a penicilina, 3 presentaban sensibilidad intermedia a cefotaxima y todas eran sensibles a vancomicina. No se encontraron diferencias en la sensibilidad antibiótica entre ambos períodos ni en función del serotipo.

## DISCUSIÓN

En Cantabria, tras la introducción de las VNC, se ha registrado un descenso global en la incidencia de MN en niños, principalmente acusado a partir de la comercialización de la VNC13v.

La comercialización de la VNC7v, además de reducir de forma drástica la ENI causada por los serotipos vacunales, se ha acompañado de un incremento de formas invasivas producidas por serotipos no-VNC7v, como el 1, 19A, 7F, 3 y 6A.<sup>8</sup>

En nuestro caso, se produjo un repunte en la incidencia de meningitis en 2008-2009, debido a los serotipos no vacunales 1, 7F y 10A. En la mayoría de las series, el cambio más llamativo fue el aumento del serotipo 19A, que lleva asociada

la casi totalidad de las resistencias de alto nivel a cefotaxima en las cepas causantes de meningitis.<sup>2</sup> En Madrid, llegó a causar un 20%-25% de las MN.<sup>9</sup> Sin embargo, en nuestra serie, no hemos observado ningún caso producido por este serotipo. Las MN están producidas por un amplio abanico de serotipos, muchos de ellos no contenidos en ninguna de las nuevas VNC.<sup>2</sup>

En el caso de la VNC13v, los datos del reemplazo de serotipos no son concluyentes hasta

el momento. Estudios recientes de poblaciones donde se ha introducido la VNC13v en el calendario infantil han demostrado una reducción de la incidencia de ENI para todos los serotipos y en todos los grupos de edad.<sup>10</sup>

En nuestra serie, solo detectamos dos casos en el período post-VNC13v, que pueden estar en relación con el "efecto rebaño" de la vacuna, a pesar de no haber estado instaurada la vacunación sistemática. Este efecto indirecto también se ha

TABLA 1. Datos demográficos y clínicos de los pacientes con meningitis por *S. pneumoniae* (n= 18)

		N
Sexo	Femenino:	9
Edad	Menores de 6 meses	7
	6-12 meses	4
	1-2 años	3
	Mayores de 2 años	4
Patología de base n: 6	Recién nacidos prematuros	3
	Neoplasia	1
	Patología del área otorrinolaringológica/respiratoria	2
Causa subyacente n: 11	Infección respiratoria de vías altas	8
	Bronquiolitis	2
	Válvula de derivación ventrículo-peritoneal	1
Estancia hospitalaria (Media y rango)		16,4 días (10-33 días)
Ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos		13
Intubación orotraqueal y ventilación mecánica		6
Soporte inotrópico		1
Antibioterapia endovenosa	Cefotaxima	18
	Duración media	14 días
	Dosis	200 mg/kg/día cada 8 h.
	Vancomicina	15
	Duración media	4 días
	Dosis	60 mg/kg/día cada 6 h
Ampicilina (niños menores de 1 año)	Dosis	5
	Dosis	200 mg/kg/día cada 6 h
Corticoterapia	Dexametasona	14
	Duración media	2,8 días
Secuelas a largo plazo n: 6 <sup>a</sup>	Motoras	3
	Auditivas	2
	Ambas	1
Mortalidad		1 (edad 9 meses, sepsis grave. Serotipo 15C)

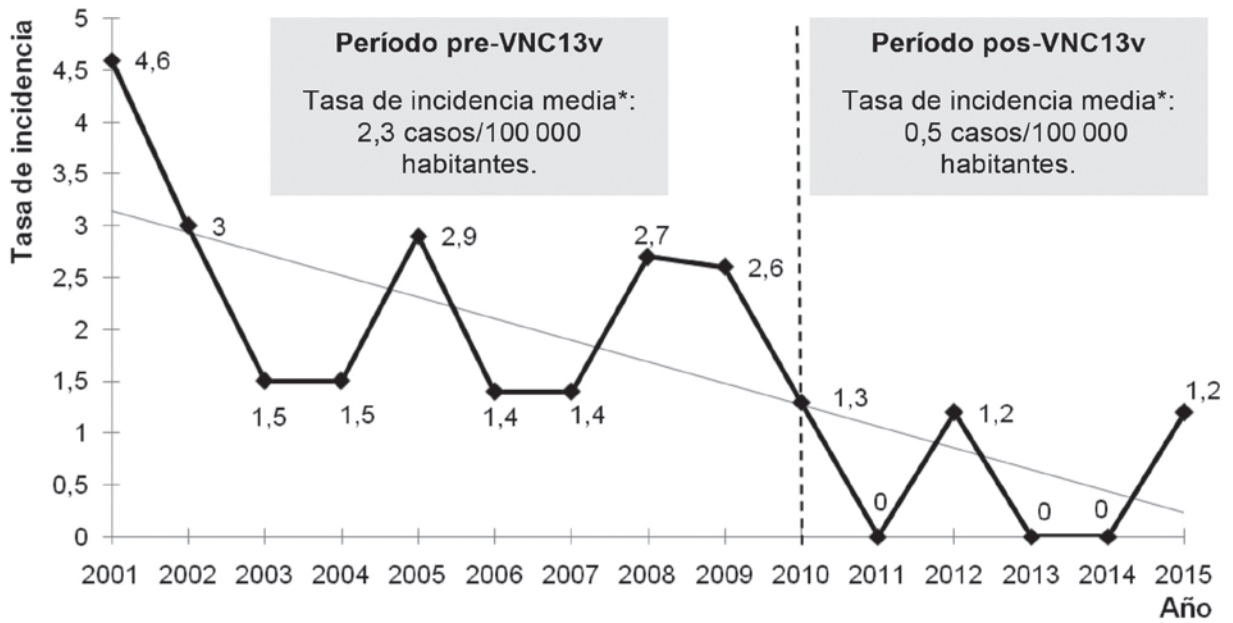
<sup>a</sup> Serotipos 6A (3 casos), 4 (1), 6B (1) y 19F (1), incluidos en la VNC13v. Los serotipos cubiertos por la VNC13v causaron mayor número de secuelas neurológicas (p= 0,01).

TABLA 2. Valores analíticos de los pacientes (n= 18) con meningitis por *S. pneumoniae*

	Rango		Valor promedio ± DE*
	Valor mínimo	Valor máximo	
Leucocitos en sangre/μL	2500	45 100	17 439 ± 12 497
Neutrófilos (%)	9	84	63,5 ± 20,1
Formas inmaduras (%)	0	40	11,5 ± 10,7
Proteína C reactiva (mg/dL)	4,5	51,6	23,6 ± 11,4
Procalcitonina (ng/dL) (Solo en 8 pacientes)	< 0,5	96,7	41,4 ± 29,8
Proteinorraquia <sup>a</sup> (mg/dL)	63	407	177,6 ± 88,1
Relación glucorraquia (mg/dL)-glucemia (mg/dL) <sup>a</sup>	0	0,47	0,14 ± 0,16
Leucocitos en LCR <sup>a</sup> /mm <sup>3</sup>	0	3180	1000 ± 1108
Neutrófilos en LCR <sup>a</sup> (%)	0	99	81,8 ± 23,3

<sup>a</sup> LCR: líquido cefalorraquídeo; obtenido en 16 pacientes. En 2 pacientes, no se pudo realizar punción lumbar debido a la inestabilidad clínica en el momento del diagnóstico.

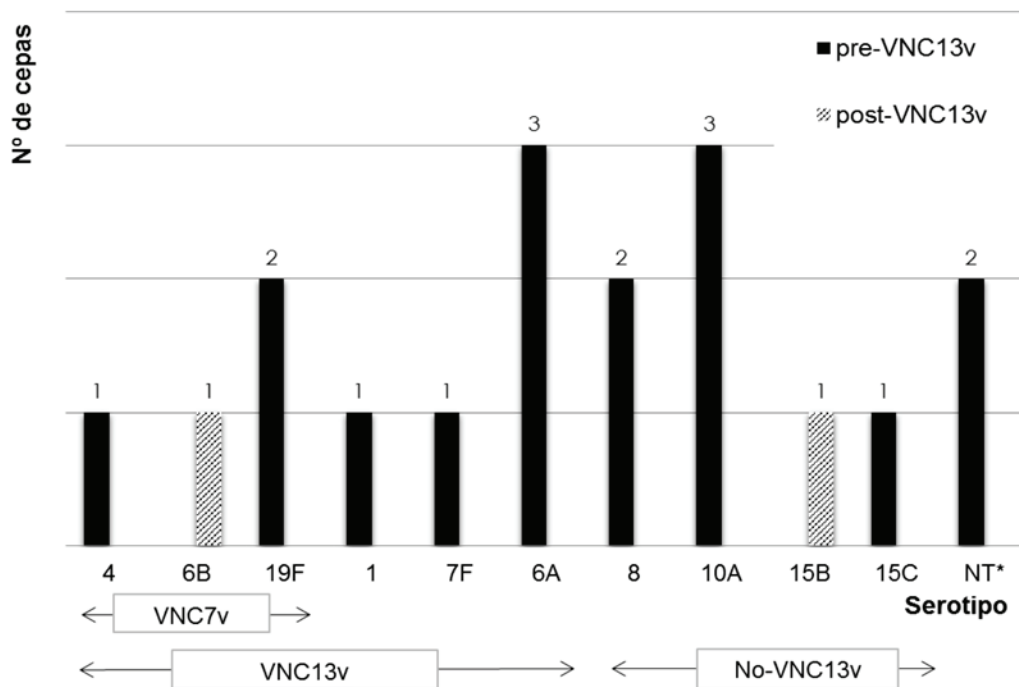
FIGURA 1. Tasas de incidencia anual (Nº de casos/100000 habitantes/año) de meningitis neumocócica en Cantabria entre enero de 2001 y diciembre de 2015



\* p= 0,004.

VNC13v: vacuna antineumocócica trecevalente.

FIGURA 2. Distribución de serotipos en los períodos pre y pos vacuna antineumocócica trecevalente



\* NT: cepas no serotificables.

VNC7v: vacuna antineumocócica heptavalente; VNC13v: vacuna antineumocócica trecevalente.

constatado en Navarra, donde se observó que la incidencia de ENI había sufrido un descenso significativo en personas de 5-64 años y en  $\geq 65$  años entre 2010 y 2013.<sup>11</sup>

La mortalidad fue menor en comparación con otros estudios, en los que se observó una tasa del 8% tanto en EE.UU., como en Europa.<sup>12</sup> En el único caso letal de nuestra serie, observamos leucopenia, lo que se ha relacionado con una mayor mortalidad.<sup>13</sup> La tasa y el tipo de secuelas a largo plazo coinciden con otras series, en las que un 20%-40% de los pacientes con MN presentan secuelas neurológicas.<sup>12</sup>

La principal secuela observada fue la hipoacusia, como describen Mencía Bartolomé et al.<sup>14</sup> No consideramos que el hecho de observar mayor número de secuelas en los casos producidos por serotipos incluidos en la VNC13v sea significativo, dado el escaso tamaño muestral. No se han encontrado referencias bibliográficas que asocien la mayor incidencia de secuelas a un determinado serotipo causal.

Los resultados de nuestro trabajo deben ser interpretados en el contexto de sus limitaciones. Aunque el estudio englobó todos los casos de MN en el hospital terciario de referencia de Cantabria, el tamaño muestral fue pequeño.

Por lo tanto, los datos obtenidos sobre la distribución de serotipos pueden considerarse preliminares, y es necesario un mayor período de estudio. Con la reciente inclusión en el calendario vacunal de la VNC13v, se inicia una nueva era en la prevención de ENI. Será necesario evaluar el impacto a largo plazo de la VNC13v, tanto en población infantil como en adultos, ya que cabe esperar una reducción en la incidencia global de MN.<sup>10</sup>

Como conclusión final, pese a los importantes avances en la prevención de MN mediante la vacunación, la misma continúa siendo un grave problema de salud infantil. El reconocimiento precoz de los síntomas, la optimización del tratamiento inicial en los servicios de urgencias y el traslado urgente de los pacientes a centros que dispongan de UCI pediátrica son estrategias fundamentales para disminuir la morbimortalidad. ■

### Agradecimientos

Al Servicio de Salud Pública, de la Consejería de Sanidad de Cantabria, por facilitarnos datos sobre la cobertura vacunal y la situación de la vacunación antineumocócica en nuestra comunidad.

### REFERENCIAS

- Casado Flores J, Fenoll A, Aristegui Fernández J, Rodrigo De Liria C, et al. Meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico. *An Esp Pediatr* 2002;57(4):295-300.
- Asociación Española de Pediatría. Neumococo. En Manual de vacunas en línea de la Asociación Española de Pediatría. Capítulo 31: Actualización Febrero 2016. [Acceso: 23 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31>.
- Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol* 2009;47(4):1012-20.
- Ciancotti Oliver LR, Huertas Zarco I, Pérez Pérez E, Carmona Martí E, et al. Enfermedad neumocócica invasiva en la Comunitat Valenciana. Seis años de vigilancia (2007-2012). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33(3):149-55.
- Instituto Nacional de Estadística. Datos del censo de Cantabria. Población residente por fecha, sexo y edad. [Acceso: 23 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=9681&L=0>.
- González A, Vilorio LJ, Sanz JA, Ansorena L. Incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en Cantabria (1995-2001) e implicaciones para el calendario vacunal. *Gac Sanit* 2003;17(6):453-7.
- EUCAST. Breakpoint tables for interpretation MICs and zone diameters, Versión 6.0. [Acceso: 23 de mayo de 2016]. Disponible en: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_6.0\\_Breakpoint\\_table.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_6.0_Breakpoint_table.pdf).
- Grupo de trabajo de la Ponencia de Registro y Programa de Vacunas. Enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*. Implicaciones de la vacunación con la vacuna conjugada heptavalente. España: Ministerio de Sanidad y Consumo, Abril 2006. [Acceso: 23 de mayo de 2016]. Disponible en: [https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/84893-neumococo\\_mayo2006.pdf](https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/84893-neumococo_mayo2006.pdf).
- Grupo de Trabajo de Neumococo 2009. Nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas. Ministerio de Sanidad y Política Social. España: Ministerio de Sanidad y Política Social, 2010. [Acceso: 23 de mayo de 2016]. Disponible en: [http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunas\\_Antineumococicas\\_conjugadas2010.pdf](http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunas_Antineumococicas_conjugadas2010.pdf).
- Grupo de Trabajo Vacunación frente a neumococo en GR 2015, de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, mayo 2015. [Acceso: 23 de mayo de 2016]. Disponible en: [http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo\\_Gruposriesgo.pdf](http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf).
- Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, Tarroba L, et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine* 2014;32(22):2553-62.
- Stockmann C, Ampofo K, Byington CL, Filloux F, et al. Pneumococcal Meningitis in Children: Epidemiology, Serotypes, and Outcomes From 1997-2010 in Utah. *Pediatrics* 2013;132(3):421-8.
- Östergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect Dis* 2005;5:93.
- Mencía Bartolomé S, Casado Flores J, Marín Barba C, González-Vicent M, et al. Meningitis neumocócica en la infancia. Revisión de 28 casos. *An Pediatr* 2000;53(2):9.