

Streptococcus pneumoniae serotipo no vacunal como agente causal de meningitis bacteriana aguda

A. Luque Moreno, A. Bergadà Masó, J.M. Sin Opi, A. Liarte Guillén,
L. Mayol y J. Macià Martí

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Girona Doctor Josep Trueta. Girona. España.

La vacuna conjugada heptavalente protege a niños de menos de 2 años de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en el 89-93% en población estadounidense y en el 71-86% en población europea. Confiere una inmunización activa frente a los serotipos mayoritariamente causantes de ENI (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F).

Presentamos 2 casos de meningitis neumocócica por serotipos no vacunales. Es posible que haya un desplazamiento de serotipos causantes de ENI, como consecuencia de la generalización de la vacuna heptavalente.

Palabras clave:

Meningitis neumocócica. Vacuna conjugada heptavalente. Enfermedad neumocócica invasiva. Neumococo.

NONVACCINE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE SEROTYPES CAUSING ACUTE BACTERIAL MENINGITIS

The pneumococcal heptavalent conjugate vaccine protects children aged less than 2 years old from invasive pneumococcal disease (IPD). Efficacy is 89-93% in the US population and 71-86% in European studies. The vaccine confers active immunization against the main serotypes causing IPD (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F).

We describe 2 children who presented with pneumococcal meningitis caused by nonvaccine serotypes. As a result of the widespread use of the heptavalent vaccine, there may be a shift in the serotypes causing IPD.

Key words:

Pneumococcal meningitis. Pneumococcal heptavalent conjugate vaccine. Invasive pneumococcal disease. Pneumococcus.

INTRODUCCIÓN

Streptococcus pneumoniae es una bacteria grampositiva saprófita del género humano. Se organiza en cadenas o parejas y se rodea de un complejo capsular polisacárido que permite clasificarlo en diferentes serotipos. Reconocido como agente causal de neumonía en 1880, es responsable de infecciones en multitud de aparatos y sistemas del organismo humano.

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, tanto en el niño como en el anciano, constituyen en la actualidad, incluso en los países desarrollados, una causa de morbimortalidad importante. En nuestra comunidad autónoma (Cataluña) se estima una incidencia anual de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) de 60-90/100.000 habitantes menores de 2 años^{1,2}.

La incidencia de ENI varía en los distintos países, y es especialmente frecuente entre los aborígenes australianos y los nativos americanos, y menos frecuente en los países escandinavos³. Entre los factores condicionantes de las infecciones por neumococo debemos considerar factores como el sexo, la edad, la raza y la estación del año.

Actualmente la infección neumocócica presenta un interés creciente por múltiples razones, ya que:

1. La morbimortalidad de las infecciones neumocócicas, tanto localizadas como invasoras, permanece elevada a pesar de la antibioterapia. En Cataluña se estima una tasa de mortalidad del 0,4%, y son especialmente responsables los casos de meningitis neumocócica con altos porcentajes de morbilidad asociada¹.

Correspondencia: Dr. A. Luque Moreno.
Servicio de Pediatría.
Hospital Universitario de Girona Doctor Josep Trueta.
Avda. de França, s/n. 17007 Girona. España.
Correo electrónico: DR LUKE69@hotmail.com

Recibido en agosto de 2005.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2005.

2. Las muertes por infección neumocócica grave ocurren en los primeros 5 días de la enfermedad a pesar del tratamiento.

3. La presencia de más de 90 serotipos de *S. pneumoniae*, que presentan distinta distribución geográfica, dificulta el desarrollo de una vacuna de aplicación universal⁴.

4. El elevado y creciente porcentaje de neumococos resistentes a penicilina y otros antibióticos, especialmente en España, está planteando importantes problemas terapéuticos^{2,4}.

5. La disponibilidad de vacunas antineumocócicas abre grandes expectativas. La vacuna neumocócica conjugada heptavalente (utilizada en Europa desde el año 2001) es una vacuna que contiene siete serotipos de neumococo conjugados con una variante no tóxica de la toxina diftérica. Está compuesta de los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, los principales causantes de ENI. Distintos estudios clínicos, probablemente uno de los más importantes fue el realizado por la Fundación Kaiser Permanente, han demostrado la gran eficacia de dicha vacuna con tasas de protección de ENI del 80-90%³.

Un problema inherente a esta vacuna es que mientras más de 20 serotipos neumocócicos son causa de ENI sólo un limitado número de éstos pueden conjugarse con una proteína transportadora⁵⁻⁷.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Caso 1

Lactante varón de 23 meses con un cuadro de fiebre intermitente de 10 días de evolución. Está correctamente vacunado y ha recibido 4 dosis de la vacuna conjugada heptavalente. Presenta un correcto desarrollo psicomotor y ponderoestatural y no tiene antecedentes personales ni patológicos de interés.

Acude a un servicio de urgencias al tercer día de fiebre y se diagnostica de viriasis. Acude de nuevo al mismo servicio por persistencia de la fiebre y se le diagnostica otitis media aguda (OMA) derecha e inicia tratamiento con amoxicilina a 80 mg/kg/día. Posteriormente se produce un progresivo deterioro de su estado general.

Recibimos en nuestro hospital a un paciente con mal estado general, postrado, pálido y con mala perfusión periférica. Presenta frecuencia cardíaca de 126 lat./min, frecuencia respiratoria de 32 resp./min, temperatura de 38,7 °C y presión arterial media de 78 mmHg. La auscultación cardiorrespiratoria, la exploración abdominal y orofaríngea son normales. La otoscopia muestra una OMA derecha. La piel no presenta lesiones petequiales. La exploración neurológica revela signos de irritación meníngea con maniobras de Kernick-Bruzinski positivas.

Se practica una analítica sanguínea en la que destaca una leucocitosis de 28.500/ μ l con el 90 % de neutrófilos y una proteína C reactiva (PCR) de 10 mg/dl; la radiografía de

tórax es normal; punción lumbar con glucosa 53 mg/dl, proteínas 112 mg/dl, leucocitos 4.290 ml (95 N, 5 L); gramdiplococos y grampositivos; cultivo *S. pneumoniae* serotipo 24; hemocultivo *S. pneumoniae* serotipo 24; antígeno en orina de *S. pneumoniae* positivo; concentración inhibitoria mínima a amoxicilina y a cefotaxima inferior a 0,6 μ g/ml (*Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fifteenth informational supplement*⁸).

Es trasladado a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y se inicia cefotaxima con 300 mg/kg/día, vancomicina a 60 mg/kg/día (10 días) y dexametasona a 0,6 mg/kg/día (4 días). La evolución es excelente; se traslada a planta a las 24 h de estancia en UCIP y es dado de alta al décimo día de ingreso. Se practican potenciales evocados auditivos al alta, que son normales.

Caso 2

Lactante mujer de 14 meses con fiebre de 8 días de evolución. Está correctamente vacunada y no ha recibido ninguna dosis de vacuna conjugada heptavalente para el neumococo. No existen antecedentes personales o familiares de interés ni antecedentes patológicos destacables. Su desarrollo psicomotor y ponderoestatural es bueno.

Cuadro de 8 días de evolución de fiebre y síntomas de vías respiratorias altas durante los cuales había recibido tratamiento con amoxicilina a 40 mg/kg/día y salbutamol inhalado. Al noveno día, empeora el estado general. Acude al servicio de urgencias de un hospital comarcal con mal estado general, irritable y con mala perfusión periférica. Presenta frecuencia cardíaca de 140 lat./min, frecuencia respiratoria de 38 resp./min, temperatura de 38,7 °C y una presión arterial media de 40 mmHg. La auscultación cardiorrespiratoria y las exploraciones abdominal y orofaríngea son normales, al igual que la otoscopia. La piel no presenta lesiones petequiales. La exploración neurológica revela rigidez de nuca con maniobras de Kernick-Bruzinski no valorables.

Se practica una analítica sanguínea en la que destaca una leucocitemia de 9.100/ μ l con el 72 % de neutrófilos con formas inmaduras, PCR de 34 mg/dl y coagulación alterada; radiografía de tórax normal; punción lumbar con glucosa 6 mg/dl, proteínas 362 mg/dl, leucocitos 430/ml (90 N, 10 L); gramdiplococos y grampositivos; cultivo *S. pneumoniae* serotipo 19B; hemocultivo *S. pneumoniae* serotipo 19B; concentración mínima inhibitoria a amoxicilina y a cefotaxima < 0,6 μ g/ml.

Es trasladada a la UCIP de nuestro hospital, donde se objetiva un cuadro de grave depresión neurológica y respiratoria como consecuencia de un shock séptico. Se procede a intubación orotraqueal, administración de drogas vasoactivas y tratamiento intensivo de la hipertensión intracraneal (HTIC). Se inicia cefotaxima a 400 mg/kg/día, vancomicina a 60 mg/kg/día y dexametasona a 0,6 mg/kg/día. Durante el segundo día de ingreso desarrolla una hidrocefalia arreasortiva-obstructiva, por lo que se coloca una deriva-

ción ventricular externa. Fallece al tercer día de ingreso dada la imposibilidad de control de la HTIC. La tomografía, el eco-Doppler y el electroencefalograma son compatibles con muerte cerebral.

DISCUSIÓN

Se producen alrededor de un millón de muertes anuales de niños atribuibles a infecciones neumocócicas. En Europa se aprobó en el año 2001 la primera vacuna conjugada con eficacia contrastada frente a ENI¹⁻⁸. Un problema inherente a esta vacuna es que mientras más de 20 serotipos neumocócicos son causa de ENI, sólo un número limitado de éstos puede conjugarse con una proteína transportadora⁵⁻⁷, lo que nos hace plantear varias cuestiones:

– El probable recambio en la colonización nasofaríngea a favor de serotipos no vacunales y las posibles consecuencias, si las hay, en la transmisión de serotipos no vacunales en la comunidad, hecho ya demostrado en estudios recientes^{2,7}. Se ha notificado recientemente un recambio de serotipos a favor del 11, 15 y 33^{2,5}.

– El aumento absoluto o relativo en la incidencia de ENI por serotipos no vacunales. Actualmente está aceptado el hecho de que los serotipos no vacunales son rara causa de ENI⁹. Incluso pese a las facilidades que actualmente disponen para colonizar la nasofaringe, no se ha observado un aumento global, pero sí relativo, de casos de ENI¹⁰. Lo más probable a largo plazo, dada la generalización del uso de la vacuna, es que la incidencia relativa de ENI por serotipos no vacunales aumente pero que la incidencia absoluta continúe sustancialmente menor respecto a la era prevacunal⁷.

– El impacto de la vacunación sobre la enfermedad neumocócica no invasiva (ENNI), en la que parece claro que la vacuna no tiene un efecto sustancial, pero que sí está provocando un desplazamiento de serotipos a favor, lógicamente, de los no vacunales². Un aumento en el número de serotipos vacunales conllevaría un descenso en la incidencia de ENNI y probablemente de ENI⁹.

– Cambios en la sensibilidad a los antibióticos. Se encuentran niveles elevados de resistencia a penicilina casi exclusivamente en serotipos vacunales². De todas formas si se produce el cambio en la distribución de serotipos el aumento en las resistencias a penicilina y otros antibióticos por parte de serotipos no vacunales es probable que se produzca⁸. Incluso se han descrito serotipos vacunales con la habilidad de expresar polisacáridos capsulares de otros no vacunales. Cambios de este tipo ocurren tras intercambios de material genético entre serotipos y pueden conducir, debido a la presión ejercida por la vacuna y el uso de antibióticos, a la creación de serotipos no vacunales con índices elevados de resistencia a penicilina y otros antibióticos^{1,11-13}. La aparición de estas variantes no está del todo clara, aunque ya se notificaron en nuestro país casos de meningitis producidas por estos serotipos¹².

En resumen, creemos que es necesario un seguimiento epidemiológico estricto de los posibles cambios en la distribución de los diferentes serotipos neumocócicos, así como de sus susceptibilidades a antibióticos. De este modo podremos anticiparnos a los problemas planteados. Creemos que son necesarios más estudios a favor de una ampliación de la actual cobertura vacunal^{5,6,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Navas E, Salleras L, Gisbert R, Domínguez A, Timoner E, Ibáñez D, et al. Cost-benefit and cost-effectiveness of the incorporation of the pneumococcal 7-valent conjugated vaccine in the routine vaccination schedule of Catalonia (Spain). *Vaccine*. 2005;18:2342-8.
2. Reinert RR. Pneumococcal conjugate vaccines-a European perspective. *Int J Med Microbiol*. 2004;294:277-94.
3. Gilmour R. EpiReview: Invasive pneumococcal disease. *N S W, 2002. N S W Public Health Bull*. 2005;16:26-30.
4. Pelton SI, Loughlin AM, Marchant CD. Seven valent pneumococcal conjugate vaccine immunization in two Boston communities: Changes in serotypes and antimicrobial susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* isolates. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:1015-22.
5. Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, 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(3 Pt 1):443-9.
6. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N; 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;2;349:1341-8.
7. Spratt B. Prevention of pneumococcal disease by vaccination: Does serotype replacement matter? *Lancet*. 2000;7:356.
8. Dagan R. Antibiotic resistance and the potential impact of pneumococcal conjugate vaccines. *Commun Dis Intell*. 2003;27 Suppl:134-42.
9. Nurkka A, Joensuu J, Henckaerts I, Peeters P, Poolman J, Kilpi T, et al. Immunogenicity and safety of the eleven valent pneumococcal polysaccharide-protein D conjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:1008-14.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease-United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;16;54:893-7.
11. De Arístegui Fernández J, Cos Arregui B, Zurimendi Carril A, Alday Esteban MV, Alzua Ruiz J, De la Fuente Jausoro E, et al. Evaluation of the safety and immunogenicity of pneumococcal seven-valent conjugate vaccine (Prevenar) administered in previously unvaccinated Spanish children aged 24 to 36 months. *Vaccine*. 2005;14;23:1917-22.
12. Enrich MC, Fenoll A. The three major Spanish clones of penicillin-resistant strains *S. pneumoniae* are the most common clones recovered from recent cases of meningitis in Spain. *J Clin Mic*. 1999;37:3210-6.
13. Peltola H, Booy R, Schmitt HJ. What can children gain from pneumococcal conjugate vaccines? *Eur J Pediatr*. 2004;163:509-16.