

Fallo de la vacuna antineumocócica conjugada en un niño VIH positivo. A propósito de un caso

M.^ªT. Rives Ferreiro^a, J.J. Menéndez Suso^a, B. Calderón Llopis^a, M.^ªI. De José Gómez^b, F. Alvarado Ortega^a y F.J. Ruza Tarrío^a

^aServicio de Cuidados Intensivos Pediátricos. ^bServicio de Infecciosas Pediátricas Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

La infección neumocócica sigue asociada con una importante mortalidad, especialmente en grupos de riesgo (esplenectomizados, déficit de la inmunidad humoral, etc.) a pesar de vacunas y antibióticos adecuados.

Presentamos a un niño de 13 años VIH positivo por transmisión vertical tratado con triple terapia (amprenavir, lamivudina y zidovudina). Fue vacunado con vacuna 23-valente a los 6 años y conjugada heptavalente a los 10 años de edad. El recuento de células CD4 y su carga viral a los 6 años eran de 2.063/ μ l y 13.461 copias/ml, respectivamente. A los 10 años el recuento de CD4 y su carga viral eran de 1.315/ μ l y 32.400 copias/ml, respectivamente. El último recuento de CD4 (1.000/ μ l) y la carga viral (3.800 copias/ml) confirmaban un buen control de la enfermedad 15 días antes del ingreso. Acude a urgencias por fiebre, dolor abdominal y vómitos. Hay un progresivo deterioro del nivel de conciencia y signos meníngeos. En el hemocultivo y en el cultivo de LCR crece *Streptococcus pneumoniae* serotipo 18C, y es tratado con cefotaxima y vancomicina, así como medidas antiedema cerebral, pero evoluciona a muerte cerebral en 24 h.

Palabras clave:

Fallo vacuna antineumocócica. VIH en niños. Enfermedad neumocócica invasiva.

PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE FAILURE IN HIV-INFECTED CHILD. CLINICAL CASE

Despite appropriate antimicrobial therapy and vaccination, invasive pneumococcal infections remain associated with significant mortality, especially in selected high-risk groups (asplenic, humoral immunity deficient patients, etc.).

We present a 13-year-old caucasian boy with HIV infection (vertical transmission). He received treatment with

highly-active antiretroviral therapy (amprenavir, lamivudine and zidovudine) and vaccination with 23-valent vaccine (6 years old) and 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (10 years old). His CD4 count and his viral load at these times were 2,063/ μ l and 13461 cop/ml, when he was 6 years old and 1,315/ μ l and 32400 cop/ml when he was 10 years old, respectively. The latest CD4 count (1,000/ μ l) and his viral load (3800 cop/ml) confirmed satisfactory control of the disease. He was referred to our emergency department presenting with fever, head and stomach-ache and vomiting. In the following hours his condition continued to deteriorate and depressed level of consciousness and meningismus were observed. *Streptococcus pneumoniae*, serotype 18 C, was detected in blood and cerebrospinal fluid cultures. Despite appropriate treatment with antibiotics (cefotaxime and vancomycin) and anti-oedema medications, brain-death was confirmed 24 hours after his admittance.

Key words:

Pneumococcal conjugate vaccine failure. HIV-infected children. Invasive pneumococcal infection.

INTRODUCCIÓN

El *Streptococcus pneumoniae* es un microorganismo causante de patología infecciosa invasiva en la edad pediátrica en el mundo. Es un diplococo grampositivo del género humano, con un complejo capsular polisacárido que permite clasificarlo en diferentes serotipos^{1,2}. Existen más de 90 serotipos, algunos de ellos relacionados específicamente con los distintos tipos de enfermedad³. Así, en estudios realizados en niños españoles con meningitis neumocócica, se ha observado que más de la mitad de los serotipos aislados en cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) eran 19F, 18C, 6B o 14³.

Correspondencia: Dra. M.^ªT. Rives Ferreiro.
Valderrey, 17, 6^º C. 28035 Madrid. España.
Correo electrónico: maiterives@hotmail.com

Recibido en noviembre de 2007.
Aceptado para su publicación en abril de 2008.

Dentro de las enfermedades invasivas causadas por el neumococo se consideran la bacteriemia febril y la meningitis (también puede incluirse la neumonía neumocócica en aquellos casos en los que se convierta en bacteriémica). El neumococo es también el principal agente causal de enfermedades mucho más frecuentes y menos graves, como son la otitis media y la sinusitis^{2,4,5}. En España, el neumococo es el primer agente causal de bacteriemia oculta y de otitis media aguda, y el segundo más frecuente (por detrás del meningococo) de meningitis; origina el 24% de las meningitis bacterianas en la infancia^{4,6}. La mortalidad de las meningitis neumocócicas es más alta que la de otros agentes bacterianos, entre el 21 y el 50%, según las series, y hasta el 60% de los supervivientes presentan secuelas importantes (sordera, déficits neurológicos, convulsiones, etc.)⁶⁻⁸.

En los últimos años, el tratamiento con nuevos agentes antimicrobianos y las ventajas que proporcionan las unidades de cuidados intensivos en los casos de evolución desfavorable no han modificado de forma considerable la mortalidad ni las secuelas neurológicas⁸.

Entre los factores de riesgo asociados a una mayor probabilidad de contraer una infección por neumococo se encuentran la infección por VIH y otros estados de deficiencia inmunitaria^{2,4,9,10}.

En lo que se refiere a factores predictivos de enfermedad invasiva se pueden mencionar la temperatura ($\geq 39^\circ\text{C}$), la afectación del estado general, la edad (6-36 meses) y la neutrofilia ($\geq 10.000/\mu\text{l}$), siendo la temperatura y el recuento absoluto de neutrófilos los mejores predictores de bacteriemia neumocócica en niños pequeños⁵. En el caso de la meningitis por neumococo también se han descrito una serie de factores que se relacionan con un mal pronóstico en su evolución: edad inferior a 5 años, antibioterapia durante la semana previa, clínica de *shock*, convulsiones, baja puntuación en la escala de Glasgow, anomalías pupilares, menos de 6.000 leucocitos/ μl en sangre, menos de 8,5 mg/dl de glucosa en el LCR, hiperproteínoorraquia o anomalías en la TC craneal^{6,8}.

La penicilina ha sido el antimicrobiano de elección para el tratamiento de la infección neumocócica, aunque de forma progresiva han ido apareciendo en todo el mundo neumococos con resistencia media y alta^{8,11,12}. Se han descrito algunos casos de resistencia a cefotaxima, pero no así a vancomicina¹¹⁻¹⁴.

Dada la importancia de estas infecciones y el aumento de las resistencias a los antibióticos, es necesario aplicar medidas de prevención para controlar la enfermedad². En el momento actual, las vacunas neumocócicas comercializadas internacionalmente son la polisacárida no conjugada 23-valente (VNP23v) que contiene 23 serotipos (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F) y la conjugada heptavalente (PVC-7) que contiene capsulares de 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) conjugados individualmente con

la proteína transportadora CMR197. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que los países con una alta prevalencia de VIH den prioridad a la introducción de la PVC-7^{4,5,8}.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Presentamos el caso de un niño de 13 años que acude a urgencias con un cuadro de pocas horas de evolución de fiebre alta, de inicio brusco y dolor abdominal epigástrico.

Como antecedentes personales destacables presenta VIH de transmisión vertical con encefalopatía espástica de difícil filiación y está en tratamiento con amprenavir, lamivudina y zidovudina. Tiene el calendario vacunal completo, incluidas vacunas frente a *S. pneumoniae* polisacárida 23-valente (vacunado a los 6 años de edad, el recuento de linfocitos CD4 y su carga viral en ese momento son de 2.063/ μl y 13461 copias/ml, respectivamente) y conjugada heptavalente (vacunado a los 10 años de edad con 2 dosis, con un recuento de CD4 de 1.315/ μl y una carga viral de 32.400 copias/ml). El último recuento de linfocitos CD4 es mayor de 500/ μl (15 días antes del ingreso).

La determinación de anticuerpos frente a *S. pneumoniae* realizada en una muestra sanguínea del día del ingreso objetiva títulos protectores (2,11 $\mu\text{g/ml}$) frente al neumococo (no se especifica serotipo).

En la exploración física sólo se observa un aumento de la espasticidad habitual del paciente. Se realiza control analítico (leucocitos 9.230/ μl , neutrófilos 7.660/ μl y proteína C reactiva [PCR] 1,3 mg/l), y se detecta discreta hipomagnesemia (1,6 mg/dl), motivo por el que ingresa.

A las 36 h del ingreso presenta cefalea frontal intensa, náuseas, agitación y signos meníngeos en la exploración. Se realiza una nueva analítica de sangre (elevación de PCR a 195,9 mg/l), una TC craneal urgente (no se observan alteraciones agudas significativas) y punción lumbar (alteraciones citoquímicas compatibles con meningitis aguda bacteriana: glucosa 22 mg/dl, proteínas 274,3 mg/dl y leucocitos 230/ μl con el 85% de polimorfonucleares y cocos grampositivos). Se inicia tratamiento antibiótico intravenoso empírico con cefotaxima (300 mg/kg/día) y vancomicina, hasta conocer el resultado del hemocultivo y cultivo de LCR, en los que crece *S. pneumoniae* serotipo 18 C (sensible a penicilina, ampicilina, cefotaxima, cefepima, meropenem, vancomicina, teicoplanina, cloranfenicol y rifampicina y con resistencia intermedia a cotrimoxazol). Por alteración del nivel de conciencia se decide su ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). A su llegada se observa empeoramiento del estado general y signos de mala perfusión periférica, junto con una importante disminución del nivel de conciencia (Glasgow 8/15: 2,2,4), por lo que se decide intubación.

En las siguientes horas aparece una poliuria marcada secundaria a diabetes insípida central (osmolaridad plasmática y urinaria de 317 mOsm/l y 54 mOsm/l respectivamente, densidad urinaria de 1.000-1.005, natremia por encima de 150 mEq/l con natriuria inferior a 10 mEq/l) que origina disminución de las cifras tensionales, por lo que recibe cristaloides y dopamina en perfusión continua (máximo 5 µg/kg/min) y desmopresina por vía intravenosa hasta estabilizar la situación hemodinámica. En el control analítico se objetiva una situación de acidosis metabólica con hiperlactatemia (pH 7,29; EB-7,5; bicarbonato 18,4 mmol/l; ácido láctico 5,5 mmol/l) que se corrige progresivamente y una importante elevación de la PCR (213 mg/l) con 4460 leucocitos/µl y 3.460 neutrófilos/µl. Se realizan medidas antiedema: administración de salino al 3% (para mantener natremia en torno a 150 mEq/l), discreta hiperventilación (pCO₂ 35 mmHg) y dexametasona por vía intravenosa (0,15 mg/kg/8 h). Sin embargo, a las pocas horas presenta midriasis media bilateral arreactiva, con ausencia de reflejos del tronco encefálico y signos de hipertensión intracraneal (hipertensión arterial y bradicardia). Se realiza electroencefalograma y se detecta ausencia de actividad eléctrica cerebral; todo ello es compatible con muerte encefálica. De acuerdo con la familia se decide limitar el esfuerzo terapéutico y se comprueba apnea central, lo que conduce a parada cardiorespiratoria y al fallecimiento del paciente.

En la necropsia se observan datos de meningitis aguda con infiltración parenquimatosa focal, ventriculitis inicial e hipofisitis focal, así como microcalcificaciones perivasculares en núcleo lenticular (lesiones crónicas).

DISCUSIÓN

El *S. pneumoniae* es uno de los microorganismos potencialmente patógenos que con mayor frecuencia causa infecciones en la infancia y, aunque nuestro paciente había superado la edad de mayor riesgo para dicha enfermedad, su situación inmunológica lo hacía especialmente vulnerable para una infección por este microorganismo. Los niños VIH positivos constituyen un grupo especial de riesgo para infecciones causadas por bacterias capsuladas. Su sistema inmunitario se destruye por la acción del virus antes de que haya adquirido la capacidad para responder a antígenos polisacáridos, por lo que tienen hasta 12 veces más riesgo de que esta infección se vuelva invasiva, y son menos capaces de eliminar el patógeno una vez que presentan bacteriemia¹⁰. Cabe destacar también que, en el momento del ingreso, el paciente no presentaba una situación de inmunosupresión, dado que su número de linfocitos CD4 era superior a 500/µl.

En el caso de este paciente, salvo la presencia de fiebre alta, no existían inicialmente criterios para sospechar la presencia de una infección tan grave ni datos que hicieran presagiar el fatal desenlace. Sin embargo, una vez

que se inicia la clínica de meningitis, sí presenta algunos datos clínicos y analíticos considerados de mal pronóstico (clínica de *shock*, baja puntuación en la escala de Glasgow e hiperproteíorraquia)^{6,8}.

En España, la prevalencia de cepas resistentes a betalactámicos es de las más altas del mundo y cobra especial importancia en el tratamiento clínico de las enfermedades invasivas^{2,6,7,12}. En estudios realizados en niños españoles se observó una incidencia de neumococos resistentes a penicilina elevada (hasta del 39% en algunas series), aunque en la mayoría de ellos dicha resistencia era intermedia^{8,11}. Aunque en algunos casos se han descrito casos de resistencia a cefotaxima (hasta del 8% según algunos autores), fue el tratamiento usado en este caso, asociando vancomicina (frente a la cual no se han encontrado cepas de *S. pneumoniae* resistentes)^{11,12}. En la valoración del antibiograma de nuestro paciente no existía resistencia a estos antibióticos.

Entre las vacunas disponibles frente a neumococo, la 23-valente no es inmunógena en niños menores de 18-24 meses, por lo que, hasta la aparición de la PVC-7, sólo se administraba a partir de los 2 años de edad y a grupos de riesgo (déficit de inmunidad, ausencia de bazo, etc.)^{3,4}. La PVC-7 conjuga polisacáridos con proteínas, lo cual permite generar una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos *T-helper*, es inmunógena desde los 2 meses de edad e induce memoria inmunológica⁸. Los serotipos incluidos en la PVC-7 cubren el 65-80% de los asociados a enfermedades neumocócicas invasoras en niños de países industrializados (especialmente aquéllos cuyas edades están comprendidas entre los 6 meses y los 2 años)^{3,4}. Ha demostrado ser muy eficaz en la prevención de la meningitis y neumonía neumocócica, así como en la disminución de la incidencia de otitis media. Desde la aprobación por Food and Drug Administration (FDA) norteamericana de la PVC-7, la American Academy of Pediatrics (AAP) recomienda desde el año 2000 la vacunación sistemática frente a *S. pneumoniae* de todos los niños menores de 2 años. En España sólo una comunidad autónoma incluye dicha vacuna en su calendario vacunal⁴. Nuestro paciente había seguido las pautas vacunales recomendadas para un niño infectado por el VIH. La duración de la protección contra la enfermedad invasiva es de al menos 2-3 años, aunque se sospecha que dura mucho más, sin embargo, en el caso de los enfermos de VIH, se han descrito pérdidas de anticuerpos específicos incluso estando correctamente tratados con triple terapia^{2-4,15}. Algunos estudios sugieren que la viremia y la situación inmunológica se relacionan con una mayor respuesta protectora, lo cual indica que el momento óptimo para la vacunación es aquél con carga viral mínima¹⁶. No debemos olvidar que en los niños con infección por VIH la reactividad humoral es anormal, las células B-memoria no recuperan su funcionalidad incluso con tratamiento con triple terapia y un buen control de la enfermedad, por lo

que puede que la respuesta vacunal sea inferior, tanto cuantitativa (concentración de anticuerpos) como cualitativamente (avidez y función de dichos anticuerpos)^{15,17-21}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Luque Moreno A, Bergada Masó A, Sin Opi JM, Liarte Guillén A, Mayol L, Macià Martí J. *Streptococcus pneumoniae* serotipo no vacunal como agente causal de meningitis bacteriana aguda. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:170-2.
2. Molineux E. Human immunodeficiency virus infection and pediatric bacterial meningitis in developing countries. *J Neurovirool*. 2005;11:6-10.
3. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:83-93.
4. Vacuna conjugada neumocócica. Informe detallado de la OMS. Boletín epidemiológico semanal. 2007;82:93-104. Disponible en: <http://www.who.int/wer>
5. Pérez Méndez C, Solís Sánchez G, Miguel Martínez D, La Iglesia Martínez P, Viejo de la Guerra G, Martín Mardomingo MA. Factores predictivos de enfermedad neumocócica invasora: estudio de casos y controles. *An Esp Pediatr*. 2002;57:310-6.
6. Casado Flores J, Aristegui J, Rodrigo de Liria C, Martín JM, Fernández C. Clinical data and factors associated with poor outcome in pneumococcal meningitis. *Eur J Pediatr*. 2006;165:285-9.
7. Koedel U, Scheld WM, Pfister HW. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:721-36. Disponible en: <http://infection.thelancet>
8. Mencía Bartolomé S, Casado Flores J, Martín Barba C, González Vincent M, Ruiz López MJ. Meningitis neumocócica en la infancia. Revisión de 28 casos. *An Esp Pediatr*. 2000;53:94-9.
9. Pereiro I, Díez Domingo J, Segarra L, Ballester A, Albert A, Morant A. Risk factors for invasive disease among children in Spain. *J Infect*. 2004;48:320-9.
10. Cardoso VC, Cervi MC, Cintra OA, Salathiel AS, Gomes ACLF. Nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:51-7.
11. Haddy RI, Perry K, Chacko CE, Helton WB, Bowling MG, Loney SW, et al. Comparison of Incidence of Invasive *Streptococcus pneumoniae* disease among children before and after introduction of conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:320-3.
12. Franco Álvarez de Luna F, Causse del Río M, Ibarra González A, Rodríguez López FC, Casal Román M. *Streptococcus pneumoniae*: resistencia antibiótica y serotipos en un periodo de dos años. *Rev Esp Quimioterap*. 2005;18:217-21.
13. Decousser JW, Pina P, Viguier F, Picot F, Courvalin P, Allouch P, et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* in France: Antimicrobial resistance, serotype and molecular epidemiology findings from a monthly national study in 2000 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:3636-9.
14. Cantón E, Montaner M, Pérez-Ballés C, Román J, Moreno R, Igual R, et al. Serotipos y sensibilidad antibiótica de *Streptococcus pneumoniae* en niños del área de Valencia y Castellón: estudio prospectivo multicéntrico. *Rev Esp Quimioterap*. 2003;16:412-20.
15. Bekker V, Scherpbier H, Pajkrt D, Jurriaans S, Zaaijer H. Persistent humoral immune defect in highly active antiretroviral therapy-treated children with HIV-1 infection: Loss of specific antibodies against attenuated vaccine strains and natural viral infection. *Pediatrics*. 2006;118:e315-22.
16. Abzug MJ, Pelton SI, Song IY, Fenton T, Levin MJ, Nachman SA, et al. Immunogenicity, safety and predictors of response after a pneumococcal conjugate and pneumococcal polysaccharide vaccine series in human immunodeficiency virus infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:920-9.
17. Kamchaisatian W, Wanwatsuntikul W, Slesman JW, Tangsinmankong N. Validation of current joint American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and American College of Allergy, Asthma and Immunology guidelines for antibody response to the 23-valent pneumococcal vaccine using a population of HIV-infected children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118:1338-41.
18. Spoulou VI, Tosoumas DL, Papaevangelou VG, Mostrou GI, Theodoridou MC. Immunogenicity and immunological memory induced by a 7-valent pneumococcal CMR 197 conjugate vaccine in symptomatic HIV-1 infected children. *Vaccine*. 2005;23:5289-93.
19. Tarragó D, Casal J, Ruiz-Contreras J, Ramos JT, Rojo P, Snippe H, et al. Assessment of antibody response elicited by 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric human immunodeficiency virus infection. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12:165-70.
20. Obaro SK, Pugatch D, Luzuriaga K. Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:510-8.
21. Schutze GE, Tucker NC, Mason Jr EO. Failure of the conjugate pneumococcal vaccine to prevent recurrent bacteremia in a child with human immunodeficiency virus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:1009-12.