

## Sepsis neumocócica en una paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana esplenectomizada vacunada

**Sr. Director:**

La enfermedad neumocócica invasiva tiene una incidencia anual de 15-30 casos/10<sup>5</sup> habitantes, siendo mayor en ancianos, niños menores de 2 años, personas con enfermedades debilitantes (enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], cardiopatías, diabetes, alcoholismo, insuficiencia renal crónica o cirrosis) o situaciones de inmunodepresión (asplenia anatómica o funcional, linfomas, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o trasplantes). El bazo desempeña un papel fundamental en el aclaramiento intravascular de bacterias encapsuladas y junto con otros mecanismos de defensa proporciona una respuesta adecuada frente a la infección (1). La vacunación neumocócica ha demostrado su eficacia en pacientes ancianos o con factores de riesgo para infección. No obstante, en pacientes esplenectomizados el riesgo de infección permanece de por vida, habiéndose descrito casos de sepsis fulminante a pesar de la vacunación. Aunque su incidencia en pacientes vacunados es baja presenta una elevada mortalidad (60%). En las primeras horas los síntomas pueden valorarse de forma incorrecta y provocar un retraso diagnóstico fatal. Debido a que la bacteriemia es 10.000 veces mayor que en la neumonía neumocócica, la tinción de Gram permite su diagnóstico precoz en el 50-90% casos (1). Describimos el caso de una paciente esplenectomizada con infección por el VIH que desarrolló una sepsis fulminante por *Streptococcus pneumoniae* a pesar de estar vacunada.

Se trata de un paciente de 37 años que consulta en diciembre de 1999 por cuadro febril con escalofríos de 12 horas de evolución. Refería dolor en hipocondrio derecho, vómitos y deposiciones blandas sin productos patológicos. Entre sus antecedentes destacaba: infección VIH estadio B-3 desde 1986 en tratamiento con triple terapia (estavudina [d4T], lamivudina [3TC] e indinavir) desde 1996. Ex adicta a drogas por vía parenteral, diagnosticada de enfermedad de Hodgkin estadio III-B con esplenectomía en julio de 1998 y vacunación antineumocócica postcirugía (Pneumo 23<sup>®</sup>). Inició quimioterapia con prednisona, mitoxantrona y vinblastina, presentando neutropenia febril junto con hepatotoxicidad grave en el cuarto ciclo, lo que obligó a su suspensión. En febrero de 1999 se detectó progresión de la enfermedad con adenopatías retroperitoneales y paraaórticas, iniciándose quimioterapia con ABVD con buena tolerancia y respuesta completa. Últimos CD4: 469. Carga vírica VIH < 200 copias. Exploración física: muy mal estado general. Consciente. Tensión arterial: 80/50 mmHg. Temperatura: 39° C. Frecuencia cardíaca: 140 lpm. Frecuencia respiratoria: 32 rpm. Oligoanuria. Cianosis distal e hipoperfusión periférica. Auscultación cardiopulmonar: sin hallazgos. Abdomen: blando y depresible, doloroso de forma difusa. Sin peritonismo, no rigidez nuchal ni signos meníngeos. Analítica: leucocitos 5.040/mm<sup>3</sup>; hemoglobina, 10,3 g/dl; plaquetas, 90.200/mm<sup>3</sup>; quick, 37%; glucosa, 76 mg/dl; urea, 34 mg/dl; creatinina, 1,7mg/dl, Na<sup>+</sup>, 163 mEq/L, K<sup>+</sup>, 2,6 mEq/L. Gasometría arterial basal: pH 7,08, pO<sub>2</sub>, 45; pCO<sub>2</sub>, 13; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, 3,7. Radiografía de tórax: sin hallazgos patológicos. Ecografía abdominal: mínima cantidad de líquido intraabdominal. Ante el cuadro de shock séptico ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), se tomaron hemocultivos y urocultivo y fue tratada de forma empírica con cefotaxima, aztreonam y fluconazol. Preciso soporte hemodinámico intensivo y corrección de la acidosis con escasa respuesta. A las 20 horas de su ingreso, presentó hipoxemia refractaria a oxigenoterapia desarrollando infiltrados alveolares bilaterales compatible con síndrome de

distress respiratorio agudo (SDRA), siendo necesaria su intubación y ventilación mecánica. Empeoró clínicamente y desarrolló leucocitosis importante con neutrofilia (36.000 con 94%), insuficiencia renal prerrenal y coagulación intravascular diseminada (CID) falleciendo a las 36 horas de su ingreso. Posteriormente en los hemocultivos creció *Streptococcus pneumoniae* serogrupo 18C. No se realizó necropsia.

El riesgo de infección neumocócica tras esplenectomía en adultos sanos es bajo (3.3%), siendo el de sepsis fulminante aún menor. La mayoría de casos se han descrito en niños y en los 3 primeros años post-esplenectomía, aunque puede ocurrir en cualquier momento incluso tras 20 años. Clínicamente se presenta como un cuadro brusco con fiebre alta y síntomas digestivos seguido de shock séptico, alteraciones hematológicas, CID y fallo multisistémico, como en nuestro caso. En un estudio epidemiológico de *S.pneumoniae* en España desde 1990 a 1996<sup>2</sup>, se aislaron 9.243 neumococos de 38 serotipos, correspondiendo el 5% a infecciones invasivas. El serogrupo 18 fue el noveno en frecuencia (causando el 10% de enfermedad invasiva en niños frente al 3% en adultos) y aislándose de forma significativa en sangre y líquido cefalorraquídeo, pero sólo en niños. En un estudio multicéntrico con participación española, el serogrupo 18 mostró mayor predilección por la primera década de la vida, disminuyendo su incidencia en las 3 primeras décadas<sup>3</sup>. En 1977 fue autorizada una vacuna neumocócica de 14 polisacáridos capsulares purificados que fue sustituida en 1983 por otra de 23 polisacáridos (responsables del 90% de infecciones neumocócicas) que comprende los serotipos 1,2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Además induce inmunidad cruzada frente a 27 serotipos más. Las recomendaciones actuales de vacunación incluyen a: 1) personas inmunocompetentes mayores de 65 años con enfermedades debilitantes, factores de riesgo o asplenia y 2) personas inmunodeprimidas mayores de 2 años con infección por el VIH, leucemia, linfoma, mieloma, tumor metastásico, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, trasplantes, terapia inmunosupresora o corticoides (4). Ha demostrado su eficacia en jóvenes sanos con concentraciones altas de anticuerpos, años después de la vacunación. En un reciente metaanálisis que incluía 13 estudios randomizados ha demostrado una reducción del riesgo para enfermedad invasiva del 83% y 73% respectivamente para los serotipos incluidos y no incluidos en la vacuna (5). La vacunación previa a la esplenectomía puede aumentar la eficacia debido al importante papel que desempeña el bazo en la respuesta humoral. La duración de la inmunidad con niveles altos de anticuerpos se estima en aproximadamente 5 años. En 1979, Appelbaum et al comunicaron el primer caso de sepsis en un niño esplenectomizado vacunado<sup>6</sup>, habiéndose descrito desde entonces diversos casos de fallo de la vacunación en sujetos de riesgo<sup>2,7</sup>. En pacientes infectados por el VIH se conoce que la enfermedad invasiva neumocócica tiene unas altas tasas de incidencia. Recientemente, un estudio retrospectivo realizado entre 1994 y 1997 en el área de San Francisco<sup>8</sup> ha comunicado que el 55% de casos de enfermedad invasiva neumocócica daban en pacientes infectados por el VIH con una incidencia de 803 casos por cada 100.000 habitantes-año con un riesgo relativo 46 veces mayor y una mayor tasa de recurrencia (hasta cinco veces más). Parece que la progresiva pérdida en la inmunidad celular y en la producción de anticuerpos específicos son los mecanismos responsables. No obstante, diversos estudios han demostrado tasas similares de anticuerpos frente a *S.pneumoniae* en pacientes infectados por el VIH con inmunidad preservada (CD4 > 500) que en sujetos sanos. Sin embargo, parece que cuanto mayor grado de inmunodepresión exista (CD4 < 500), me-

nores serán los títulos de anticuerpos. Así, Kroon et al encontraron menores niveles de anticuerpos IgG frente a los serotipos 18C, 19F y 23F en pacientes con CD4 < 200 que en sujetos sanos siendo las tasas de disminución de anticuerpos similares en ambos grupos a los 5 años<sup>9</sup>. Recientemente, Sleth et al han comunicado el fallo de la vacunación en una paciente infectada por el VIH<sup>7</sup>, siendo el único caso encontrado en una revisión MEDLINE 1979-1999. Por tanto, parece que la asociación de infección avanzada por el VIH y esplenectomía previa constituye un dato negativo en términos de eficacia de la vacuna anti-neumocócica<sup>7</sup>. Aunque, en general, no se recomienda la revacunación masiva en inmunocompetentes, en personas de alto riesgo y en aquellos una previsible peor respuesta humoral (sujetos infectados por el VIH) se recomienda revacunar a los 5 años<sup>4</sup>. Por ello se aconseja una estrecha vigilancia de estos pacientes, incluyendo la medición de los niveles de anticuerpos producidos en respuesta a la vacuna. En nuestro caso, pensamos que el fallo en la vacunación fue debido a la inmunodepresión causada por el VIH y a que la vacuna fue administrada tras la esplenectomía, datos considerados de peor respuesta. Además, queremos destacar que el serotipo 18C (incluido en la vacuna) es propio de infecciones invasivas (bacteriemia y meningitis) en niños, siendo muy baja su incidencia en adultos (<3%). Como conclusión, pensamos que ante todo cuadro febril de inicio brusco en un paciente infectado por el VIH y esplenectomizado hay que descartar la posibilidad de una infección neumocócica fulminante a pesar de estar correctamente vacunado.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Hollis N, Marsh RH, Marshall RD, Robertson PC. Overwhelming pneumococcal sepsis in healthy adults years after splenectomy. *Lancet* 1987; 1 (8.524): 110-111.
2. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Perez A, Casal J. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: update 1990-1996. *J Clin Microbiol* 1998; 36 (12):3.447-3.454.
3. Scott G, Hall AJ, Dagan R, Dixon S, Eykyn SJ, Fenoll A et al. Serogroup-specific epidemiology of *Streptococcus pneumoniae*: associations with age, sex and geography in 7000 episodes of invasive disease. *Clin Infect Dis* 1996; 22 (6):973-981.
4. CDC and prevention: prevention of pneumococcal disease. Recommendation of the Advisory Committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46 (RR-08):1-24.
5. Hutchinson BG, Oxman AD, Shannon HS, Lloyd S, Altmayer CA, Thomas K. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis. *Can Fam Physician* 1999; 45:2.381-2.393.
6. Appelbaum PC, Shaikh BS, Widome MD, Gordon RA, Austrian R. Fatal pneumococcal bacteremia in a vaccinated, splenectomized child. *N Eng J Med* 1979; 300 (4):203-204.
7. Sleth JC, Senegas F, Gaday I. Echech de la vaccination anti-pneumococque chez une patiente splénectomisée porteuse du VIH. *Presse Med* 1998; 27 (2):68.
8. Pekka-Nuorti J, Butler JC, Gelling L, Kool JL, Reingold AL, Vugia DJ. Epidemiologic relation between HIV and invasive pneumococcal disease in San Francisco County, California. *Ann Intern Med* 2000; 132:182-190.
9. Kroon FP, Van Dissel JT, Ravensbergen E, Nibbering PH, Van Furth R. Antibodies against pneumococcal polysaccharides after vaccination in HIV-infected individuals: 5-year follow up of antibody concentrations. *Vaccine* 1999; 18 (5-6):524-530.
10. Rodríguez-Barradas MC, Musher DM, Lahart C, Lacke C, Groover J, Watson D et al. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* after vaccination of human immunodeficiency virus-infected subjects with 23-valent pneumococcal vaccine. *J Infect* 1992; 165 (3):553-556.

F. Jover, J. M. Cuadrado, L. Andreu y J. Merino

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Clínico Universitario de San Juan. Alicante.