

La actual importancia clínica de *Streptococcus pneumoniae*

Raúl Garza-Velasco¹, Ma. del Consuelo Ovalle-Martínez¹ y Luis Manuel Perea-Mejía²

¹Facultad de Química, UNAM

²Facultad de Medicina, UNAM

Resumen

Streptococcus pneumoniae continúa representando uno de los principales agentes etiológicos de enfermedades infecciosas que afectan al humano, entre las que destacan la neumonía, otitis media, sinusitis, meningitis y bacteremia.

Los numerosos factores de virulencia que sustentan su supervivencia en el organismo del hospedero y desencadenan o magnifican el proceso inflamatorio, incluyen a su cápsula antifagocitaria, varias estructuras de su pared celular, enzimas tales como la autolisina, IgA1 proteasa y neuraminidasa, la proteína A de la superficie y otras moléculas asociadas a patogenicidad.

Debido a la alta frecuencia con que afecta al humano y a la progresiva cantidad de cepas de neumococos que ya resultan resistentes a los antibióticos más utilizados, cada vez es más necesaria la aplicación de vacunas que conduzcan a la disminución de su incidencia, principalmente en los países en vías de desarrollo.

El presente trabajo aborda las temáticas señaladas, subrayando a los principales factores de virulencia del microorganismo, los padecimientos neumocócicos más comunes y las vacunas que podrían neutralizar su peligrosidad.

Terminología clave: *Streptococcus pneumoniae*, factores de virulencia, enfermedades neumocóccicas, vacuna polivalentes.

Abstract

Current perspective on clinical significance of *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae continues representing one of the main etiological agents of infectious diseases in the world, causing pneumonia, otitis media, sinusitis, meningitis, bacteremia and others.

Several virulence molecules support their survival in the host and trigger or increase the inflammatory process. They include the anti-phagocytic capsule, cell wall components, pneumococcal surface protein A, enzymes such as autolysins, IgA1 protease, neuraminidase and other pathogenicity factors.

The high frequency of pneumococcal diseases and the growing quantity of antibiotics resistant strains of pneumococcus, make necessary application of vaccines in order to reduce the incidence of implicated pathologies in developing countries. This work describes the main virulence factors of the microorganism, the pneumococcal diseases and vaccines that can prevent them.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, virulence molecules, pneumococcal diseases, polyvalent vaccines.

Introducción

La enfermedad neumocócica es endémica en todo el mundo y afecta a cualquier edad, aunque es evidente que incide mayoritariamente en los menores de 24 meses y los mayores de 65 años, debido a la menor eficacia del sistema inmunológico en ambos extremos de la vida.

En los infantes, *S. pneumoniae* provoca alrededor de un millón de decesos anuales por neumonía y representa la segunda causa de meningitis bacteriana y de otitis media, siendo sólo superado en estas dos últimas por *Haemophilus influenzae* tipo b, microorganismo cuya frecuencia ha empezado a disminuir en estos y otros padecimientos, dada la reciente incorporación de eficaces vacunas conjugadas dirigidas en su contra (1, 2).

Por su parte, en la población adulta, el neumococo es el principal agente etiológico de neumonía adquirida en la comunidad (NAC)¹, e inclusive, en numerosos países desarrollados también figura entre los más destacados causantes de meningitis bacteriana, alcanzando índices sólo inferiores a los de *Neisseria meningitidis* (3).

Cabe señalar que la distribución de los serotipos difiere sustancialmente entre los adultos y los niños y que, aunque existen diferencias en la literatura, es posible apreciar algunas tendencias. Por ejemplo, en los pacientes pediátricos sólo algunos serotipos son responsables de la amplia proporción de enfermedades neumocócicas, sobresaliendo el 6A, 14, 19F y 23F, ya que entre todos ellos abarcan casi el 60% del total. En contraste, la

¹ El término “adquirida en la comunidad” se emplea para distinguir al padecimiento del que tiene su origen dentro de los hospitales.

población adulta es “blanco” de otros serotipos: el 3, 19F o 6A se detectan en el 31% de las muestras positivas, aunque los tipos de mayor importancia son el 1 al 8, ya que provocan cerca del 70% de las infecciones y casi la mitad de los decesos por neumonía (4).

En México, la NAC afecta a 300,000 pacientes por año, para una mortalidad que fluctúa alrededor de los 30,000 casos anuales, ocho mil de los cuales ocurren en menores de 5 años.

En los Estados Unidos, ocurren 500,000 casos anuales de neumonía neumocócica en la población infantil, pero también se presentan 7 millones de otitis medias y otras 60,000 enfermedades invasivas –incluidas 3,000 meningitis infantiles–. Cabe subrayar que, por lo que respecta a los adultos hospitalizados debido a cuadros de NAC, el agente infeccioso más común es *S. pneumoniae*, especie a la cual se le responsabiliza de hasta un 14% de las defunciones por cuadros pulmonares (5).

Adicionalmente, en relación con la sensibilidad del neumococo a los distintos antibióticos, es oportuno señalar que ésta difiere entre una región geográfica y otra, aunque es obvio que la resistencia se ha extendido primariamente entre las cepas asociadas a los niños, puesto que representan la población de mayor consumo de antimicrobianos. Los neumococos con menor susceptibilidad a la penicilina son relativamente comunes en la mayor parte del mundo, predominando los tipos capsulares originales 23F, 9V y 6B (1, 4, 16, 7).

Por obvio, la frecuencia de la enfermedad neumocócica es mayor durante el invierno, debido probablemente a que durante esta época abundan las infecciones respiratorias virales que predisponen a los individuos; empero, es preciso considerar que el riesgo de

contraer enfermedad invasiva neumocócica resulta hasta 20 veces mayor entre los niños pequeños que asisten a las guarderías y que, inclusive, por lo regular las epidemias se relacionan con la introducción de nuevas cepas a sistemas cerrados, tales como escuelas, asilos, hospitales, cárceles y las propias guarderías (8).

Finalmente, *S. pneumoniae* es el patógeno bacteriano identificado con más frecuencia en los casos de neumonía que afectan a los pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Sin embargo, la tasa de mortalidad no resulta mucho más elevada en este grupo, debido en parte a que los pacientes VIH positivos suelen ser jóvenes que no presentan alguna otra enfermedad y reciben atención médica tempranamente (2).

El presente trabajo pretende describir brevemente lo relativo a la actual importancia clínica de *Streptococcus pneumoniae*, incluyendo algunos aspectos sobre los factores de virulencia del microorganismo y las medidas de prevención que se contemplan en la actualidad para disminuir las altas tasas de morbi-mortalidad de las neumococcias.

Factores neumocócicos de virulencia

El proceso inflamatorio representa el sustento principal de los síntomas graves que caracterizan a las enfermedades neumocócicas y, en ese sentido, el microorganismo sobrevive dentro del hospedero, manteniendo las patologías correspondientes, con base en diversos factores de virulencia, los más importantes de los cuales se describen a continuación (9, 10, 11, 12, 13, 14).

Cápsula. Este componente ha sido tradicionalmente considerado como uno de los más reconocidos factores de patogenicidad de *S. pneumoniae*. La prueba experimental más citada para demostrar su trascendencia indica una diferencia cercana al 50% en las dosis mínimas letales relacionadas con las cepas capsuladas y no capsuladas; además, estudios más recientes basados en la producción de cepas mutantes que sólo difieren en el tipo de su polisacárido capsular, han demostrado que cada composición específica también se asocia a una mayor o menor virulencia de la cepa (11).

Hasta ahora se han reconocido poco más de 90 distintos tipos de polisacáridos capsulares correspondiendo, los más simples, a polímeros lineales con unidades repetitivas de uno o más monosacáridos; en contraste, los más complejos incluyen polisacáridos ramificados con unidades repetitivas conformadas por uno a seis monosacáridos y algunas cadenas laterales adicionales. El mecanismo mediante el cual la cápsula contribuye a la virulencia del microorganismo aún permanece sin determinarse plenamente, si bien se coincide en que presenta propiedades antifagocitarias, ya que constituye un escudo que evita la interacción neumocócica con sus receptores en los fagocitos, aunque cada composición muestra eficacias variables para ello y para inducir la respuesta inmune humoral (1).

La estructura química de los polisacáridos capsulares y, en menor medida, el espesor de la cápsula, determinan la capacidad de cada serotipo para sobrevivir en el torrente sanguíneo y, por ende, para provocar graves enfermedades sistémicas. Evidentemente, ambas características influyen en la intensidad de la activación de la vía alterna del complemento, en la posibilidad de que diversas proteínas asociadas a la defensa del hospedero puedan alcanzar la pared celular y en la interacción de la superficie bacteriana con los receptores presentes en los fagocitos (1, 4, 15).

Pared celular. El peptidoglicano y los polisacáridos de la pared celular inducen procesos inflamatorios de similar intensidad respecto a la observada en las invasiones por neumococos viables. De hecho, buena parte de los síntomas de las otitis medias, meningitis y neumonías se reproducen fielmente en los animales inoculados con pared celular purificada o con sus productos de degradación (12, 14).

Los polisacáridos de la pared celular activan la vía alterna del complemento y, durante el proceso, los péptidos C3a y C5a incrementan la permeabilidad vascular, la degranulación de los mastocitos y la atracción de los granulocitos. Otra consecuencia de la administración de pared celular purificada consiste en la producción de interleucina 1 (IL-1) por parte de la serie monocito-macrófago la cual, junto con el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), juega un papel primordial en el origen y permanencia del proceso inflamatorio (12, 14).

Autolisina. La autolisina neumocócica (LytA) corresponde a una amidasa localizada en la pared celular y se encuentra unida a la colina presente en el ácido lipoteicoico. De esta manera es inactiva, aunque puede activarse mediante la autólisis celular, cuando el neumococo se encuentra en la fase estacionaria de crecimiento o cuando entra en contacto con antibióticos tales como la penicilina. Su papel en la patogénesis de las neumococcias sería el de generar productos de degradación de la pared celular con múltiples propiedades inflamatorias (3).

Las cepas mutantes que carecen de autolisina son menos virulentas y la inmunización con esta proteína confiere cierta protección a los ratones desafiados con neumococos.

Otras proteínas neumocócicas. Aunque existen otras proteínas involucradas en la patogenicidad de *S. pneumoniae*, destacan como comprobados factores de virulencia una IgA1 proteasa, que neutraliza las defensas del hospedero en las superficies mucosas y, la neuraminidasa, enzima que facilita la unión neumocócica a los tejidos epiteliales, vía la escisión del ácido siálico asociado a los glicolípidos y gangliósidos que recubren la superficie de numerosas células eucariontes. Como es sabido, la IgA1 proteasa hidroliza a los anticuerpos de la clase IgA1 predominantes en las mucosas, escindiéndolos al nivel de la bisagra, lo que deja sin efecto su actividad antibacteriana. Por otra parte, la inmunización previa con neuraminidasa pura prolonga el tiempo de sobrevivencia de los ratones desafiados posteriormente con neumococos (10).

La proteína A, conocida como PspA, presenta una gran variabilidad estructural y antigénica entre las diferentes cepas neumocócicas y se encuentra en la mayoría de los cultivos clínicos del microorganismo. Se trata de una proteína transmembranal cuyo análisis sugiere que inhibe la activación del complemento. Adicionalmente, la inmunización pasiva con anticuerpos anti-PspA y la inmunización activa con PspA recombinante, protegen a los ratones que son desafiados con cepas neumocócicas de diversos serotipos capsulares (3, 9, 13).

Finalmente, *S. pneumoniae* presenta algunas proteínas intracelulares que sólo se liberan después de la lisis neumocócica (por efecto de la autolisina), las cuales también podrían participar de manera relevante en el agravamiento de los cuadros clínicos. En tal contexto, destaca la neumolisina, cuyos oligómeros se depositan sobre las membranas celulares hospederas y actúan como perforinas que exacerban la lisis celular. En proporciones menores, a la neumolisina se le han comprobado las siguientes actividades *in vitro*: estimula la producción de citocinas inflamatorias tales como el TNF- α y la IL-1 por parte

de los monocitos humanos; impide el movimiento ciliar de las células del tracto respiratorio; desorganiza las monocapas de células epiteliales del tracto respiratorio superior y de los alvéolos; disminuye la actividad bactericida del complemento y la migración de neutrófilos; e inhibe la proliferación de linfocitos y la síntesis de anticuerpos (5, 16).

Patología

Streptococcus pneumoniae es el agente etiológico más frecuente de patologías respiratorias tales como la otitis media aguda, la sinusitis aguda, la nasofaringoconjuntivitis febril y la NAC, padecimientos a los cuales se suman diversos procesos sistémicos, destacando la bacteremia, meningitis y neumonía grave. Si bien el microorganismo forma parte de la flora habitual del tracto respiratorio superior, la expresión de su patogenicidad está limitada por la competencia que sostiene con el resto de los integrantes del ecosistema nasofaríngeo y los mecanismos de defensa innatos del hospedero; sin embargo, el desequilibrio en cualquiera de ambos factores puede desencadenar cuadros de origen neumocócico. Evidentemente, las enfermedades por neumococos también pueden tener su origen en la inhalación de una cepa nueva más virulenta y durante episodios temporales o prolongados de inmunodepresión. A continuación se describen las principales patologías debidas a *S. pneumoniae* (2, 3, 8, 15, 16).

Neumonía. El neumococo representa el agente causal más común de neumonía bacteriana, ya que ocasiona hasta dos terceras partes de los casos totales adquiridos en la comunidad. El padecimiento tiene un periodo de incubación que fluctúa entre 1 y 3 días, su prevalencia

es mayor durante el invierno y los microorganismos generalmente llegan por inhalación hasta los pulmones, en donde proliferan e inducen una respuesta inflamatoria que inicia en los espacios alveolares. El material muco-purulento se desplaza hacia otros alvéolos hasta provocar una pulmonía lobular cuyo primer estadio se caracteriza por una congestión relacionada con exudaciones serosas, engrosamiento vascular y rápida proliferación bacteriana. La siguiente etapa se denomina hepatización roja, debido a que el pulmón semeja en imagen al hígado: los espacios aéreos son ocupados por numerosos polimorfonucleares y se presentan una congestión vascular y la extravasación de los glóbulos rojos que le confieren al pulmón una coloración rojiza. El siguiente estadio se conoce como hepatización gris, en virtud de que la fibrina acumulada se asocia a la presencia de eritrocitos y leucocitos en proceso de desintegración, y los espacios alveolares se llenan de exudado inflamatorio. El periodo final corresponde a la resolución del cuadro, en la cual el exudado se reabsorbe (5, 8, 10).

La neumonía neumocócica es frecuentemente precedida por alguna infección viral del tracto respiratorio superior e inicialmente aparece como una bronconeumonía o tráqueo-bronquitis. Su cuadro clínico y los cambios radiológicos no siempre se ajustan a lo que se describe habitualmente. Por lo regular, la enfermedad empieza en forma súbita, con escalofrío y fiebre, dolor al respirar –en el lado afectado–, tos, disnea y producción de esputo; la molestia puede ramificarse hacia algún otro sitio y, en el caso de que se implique al lóbulo pulmonar inferior, existe la posibilidad de que ocurra una sepsis intra-abdominal parecida a la que se origina en la apendicitis. La temperatura se eleva rápidamente hasta 38°-40°C, las pulsaciones alcanzan cifras de 100 a 140 por minuto y la frecuencia respiratoria se eleva a 20-45 respiraciones por minuto; así mismo, se presentan náuseas,

vómito, fatiga, mialgias y una tos inicialmente seca que se va tornando en productiva con expectoración purulenta amarilla o sanguinolenta (8, 10).

Es importante subrayar que comúnmente los datos clínicos y hallazgos radiológicos de la neumonía son insuficientes para establecer al agente etiológico y que los síntomas y signos varían según la edad del paciente; en los niños menores de 5 años, destacan la tos y la taquipnea, pero la fiebre no es un signo muy específico, debido a su frecuencia en varias afecciones de la infancia (diarrea, otitis, infecciones del tracto urinario, etc.) (8).

Aunque numerosos enfermos infantiles evidencian fiebre, ésta puede no presentarse, especialmente en pacientes graves y en los desnutridos. En el grupo de 2 meses a 4 años, la taquipnea y la retracción torácica representan signos clínicos importantes para el diagnóstico de neumonía, particularmente cuando ambas ocurren simultáneamente. Por otra parte, la edad avanzada y la coexistencia de otra enfermedad constituyen factores que enmascaran la evidencia clínica; en el anciano, la neumonía es un problema de especial magnitud, con un cuadro clínico a menudo atípico y hasta ausente, aunque comúnmente cursa con arritmias o insuficiencia cardíaca. Hasta el 80% de los pacientes geriátricos con neumonía requieren hospitalización y el 70% de los decesos por este padecimiento inciden en ancianos (8, 10).

Las complicaciones de la enfermedad son potencialmente letales e incluyen neumonía progresiva, la cual se asocia al síndrome de insuficiencia respiratoria adulta y/o al shock séptico. Algunos pacientes desarrollan infecciones en sitios contiguos, provocando empiema o pericarditis purulenta; las efusiones pleuríticas aparecen en aproximadamente el 25% de los enfermos y sólo en 3% se detecta empiema pleural, que es más frecuente en

los lactantes. El exudado pleural puede desaparecer espontáneamente o durante el tratamiento de la enfermedad, pero también es posible que se torne espeso y fibrinopurulento, pudiendo obligar al drenado quirúrgico. La bacteremia suele conducir a infecciones extrapulmonares, tales como la artritis séptica, endocarditis, meningitis y peritonitis. Algunos pacientes pueden desarrollar superinfecciones pulmonares con una mejora temporal durante el tratamiento, aunque el deterioro es grave con recurrencia de fiebre e incremento de infiltrados pulmonares (8).

Otitis Media. La infección del oído medio puede ser aguda o crónica y, en el caso de la ocasionada por neumococos, es del tipo supurativo y aparece como resultado de la obstrucción del flujo en la trompa de Eustaquio. *S. pneumoniae* causa aproximadamente el 50% de los casos de otitis media aguda en infantes menores a 1 año de edad; de hecho, se estima que cerca del 80% de los niños tienen un ataque de otitis media en los primeros 3 años de vida y que la otitis recurrente debida a esta especie es particularmente frecuente (1, 13).

Lógicamente, la otitis media aguda puede presentarse a cualquier edad, pero es más común entre los infantes de 6 meses a 3 años de edad, lo que podría deberse a la falta de anticuerpos. La inflamación de la mucosa y la hipertrofia adenoidal promueven el desplazamiento del invasor, desde la nasofaringe hasta el oído medio.

La incidencia de la otitis media supurativa es mayor durante los meses de invierno, en paralelo con el aumento de las infecciones respiratorias virales. En su aparición influyen diferentes factores, incluyendo a las patologías de las vías respiratorias superiores y las reacciones alérgicas, las cuales propician el reflujo de la flora nasofaríngea a través de la

trompa de Eustaquio y posteriormente, la modificación en el revestimiento de la cavidad del oído medio, duplicando o triplicando su espesor; por obvio, los neutrófilos que migran hacia la cavidad van conformando el fluido sérico inicial (13).

Conforme se inflama el orificio de la trompa de Eustaquio, el lumen se ocluye y el exudado se acumula, lo que incrementa la presión interior y origina la expansión y posible ruptura de la membrana timpánica. Cuando la otitis media es tratada a tiempo, el pronóstico no resulta tan desfavorable, pero la acumulación de fluido puede dar lugar a una otitis media crónica.

Por lo general, el paciente se queja de dolor de oído, pudiendo haber pérdida de la audición, signos de infección en vías respiratorias superiores, mareos, fiebre (de hasta 40.5°C), náuseas, vómito y diarrea, principalmente en niños pequeños. Si ocurre la perforación de la membrana timpánica, puede existir otorrea con sangre, después sero-sanguinolenta y finalmente purulenta. En general, las complicaciones del padecimiento son serias e incluyen mastoiditis aguda, petrositis, laberintitis, parálisis facial, pérdida de la audición (tanto conductiva como sensorineural), absceso epidural, meningitis, absceso cerebral, trombosis lateral sinusítica, empiema subdural e hidrocefalia otítica. Los síntomas que indican complicaciones son dolor de cabeza, súbita o profunda pérdida de la audición, vértigo, escalofríos y fiebre (13).

Sinusitis. Se define como la inflamación de los senos paranasales y se debe a agentes infecciosos (virales o bacterianos) o a factores no infecciosos tales como las alergias; la patología se clasifica como “aguda”, cuando los síntomas se presentan por menos de 4 semanas, “subaguda”, si su duración es de 4 a 12 semanas y, “crónica”, cuando se extiende

a más de 12 semanas. La sinusitis aguda recurrente es aquella de la que se presentan cuatro episodios por año, durando cada uno alrededor de dos semanas (5, 17).

La causa más común de sinusitis son las infecciones virales de las vías respiratorias superiores, las cuales suelen desencadenar cuadros de carácter autolimitante que se resuelven sin tratamiento en menos de dos semanas. No obstante, cuando los síntomas empeoran o persisten por más de diez días, debe sospecharse de una infección bacteriana. Cabe señalar que *S. pneumoniae* es el responsable de cerca del 33% de los casos de sinusitis bacteriana y que los senos paranasales afectados más comúnmente son los maxilares y los etmoides anteriores; por obvio, la mucosa nasal responde produciendo moco y atrayendo a los diversos mediadores de la inflamación, entre los cuales destacan los leucocitos; éstos empeoran la congestión y el edema en los pasajes nasales, provocando el bloqueo en los orificios de drenado de los senos. La consecuente hipoxia en las zonas afectadas y la acumulación del moco provocan que la función ciliar sea ineficiente, todo lo cual crea un medio ideal para el crecimiento bacteriano. Cuando la sinusitis aguda no se resuelve, ocurre la sinusitis crónica, con hiperplasia de la mucosa, lo que continúa atrayendo infiltrados inflamatorios y generando la posibilidad de que se desarrollen pólipos nasales (17).

En los adultos, la sinusitis bacteriana aguda suele aparecer después de siete días de congestión nasal; la región afectada puede estar adolorida e inflamada y, cuando se trata de los senos frontales, aparece el dolor característico en la frente; análogamente, la sinusitis maxilar cursa con molestias en el área maxilar, muelas y frente; la sinusitis etmoidea se asocia a inflamación, cefalalgia y dolor en los párpados, detrás de los ojos y entre ellos; y

finalmente, la sinusitis esfenoidal no manifiesta dolor localizado, sino molestia en el área frontal u occipital, o en el oído, cuello y la parte superior de la cabeza (8, 17).

El material purulento puede evidenciarse durante el examen clínico, en forma de rinorrea anterior o como drenado faríngeo posterior asociado a tos e irritación de garganta. Los niños con sinusitis aguda pueden no reportar drenado postnatal, fiebre o dolores de cabeza. Evidentemente, hay malestar general, náuseas, fatiga, afectación del sentido del olfato (hiposmia o anosmia) y el gusto, epistaxis, dolor al masticar, afonía y halitosis.

La sinusitis crónica se relaciona con síntomas que tardan en aparecer pero son mucho más persistentes; la congestión nasal y el goteo postnasal son los síntomas más comunes de esta entidad y la tos crónica se exagera durante la noche o al despertar. Las complicaciones graves de la sinusitis son realmente infrecuentes desde que se introdujeron los antibióticos, e incluyen meningitis, osteomielitis del seno frontal, empiema extradural subdural y trombosis de seno cavernoso (17).

Bacteremia. Corresponde a la presencia de bacterias en la sangre y, por lo general, es provocada por manipulaciones quirúrgicas en tejidos infectados, incisión y drenado de abscesos, o inserción de catéteres (intracardíacos, uretrales, etc.), lo que establece que su origen es predominantemente intrahospitalario (1, 7, 18).

La invasión microbiana resulta de especial importancia en pacientes inmunocomprometidos o malnutridos, individuos con otras enfermedades concomitantes y enfermos que reciben quimioterapia. El sitio primario de la infección es variable, pero frecuentemente se ubica en los pulmones; de cualquier manera, una vez que la bacteria

ingresa al torrente sanguíneo, la infección puede extenderse a otros órganos, produciendo complicaciones mayores. En los adultos, el 60 a 87% de las bacteremias neumocóccicas están asociadas a neumonías previas, aunque también pueden derivar de las meningitis, endocarditis, sinusitis u otitis, e inclusive, de infecciones virales previas en vías respiratorias superiores (8).

Evidentemente, la bacteremia también puede ocurrir como infección primaria, en cuyo caso se le conoce como “bacteremia oculta”, ya que afecta a pacientes febriles con apariencia saludable sin signos de infección focal o sepsis. *S. pneumoniae* es responsable de 65 a 75% de los casos de esta entidad clínica, la cual es más común en niños de 3 a 36 meses de edad, aunque también se presenta en pacientes debilitados como los que padecen de linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, esplenectomía, deficiencias inmunológicas graves y anemia de células falciformes (18).

La bacteremia puede progresar propiciando una respuesta inflamatoria sistémica y provocar taquipnea (más de 20 respiraciones por minuto), temblores, escalofríos, fiebre mayor de 38°C, taquicardia (con más de 90 latidos por minuto) y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómito y diarrea). Los pacientes manifiestan piel tibia y estado mental alterado, así como una hipotensión que puede presentarse en forma tardía. Hematológicamente, se presentan leucocitosis o leucopenia con más de 10% de neutrófilos inmaduros y cultivos sanguíneos positivos; la cuenta de leucocitos disminuye hasta menos de 4,000/ μ L y posteriormente se incrementa a más de 15,000/ μ L, con un marcado aumento de las células inmaduras en un intervalo de 2 a 6 h (8, 17, 18).

Meningitis. El neumococo es la causa más frecuente de meningitis en pacientes adultos y la segunda en la población infantil, con una prevalencia de hasta 50% y una mortalidad de 19 a 26%, aún cuando se haya administrado tratamiento antibiótico. Por lo regular, la meningitis neumocócica es secundaria a las bacteremias, neumonías, otitis, mastoiditis, sinusitis o lesiones craneales con fuga de líquido cefalorraquídeo (LCR). Se trata de un padecimiento predominantemente infantil y los adultos con mayor predisposición incluyen a alcohólicos, pacientes con anemia falciforme, diabetes, trastornos en válvulas cardíacas y asplenia (8, 14, 18, 19).

El neumococo llega a las meninges a través del torrente sanguíneo, aunque también a partir de trastornos infecciosos cercanos, tales como sinusitis o abscesos epidurales, sin que ello descarte la posibilidad de algún contacto del LCR con el medio exterior a consecuencia de mielomeningocele, lesiones cutáneas y procedimientos neuroquirúrgicos (8).

Comúnmente, existen signos prodrómicos de enfermedad respiratoria o garganta irritada previos a la presentación de los signos de la meningitis aguda, entre los cuales destacan fiebre, dolor de cabeza, rigidez de cuello, vómito y fotosensibilidad. El paciente adulto empeora rápidamente durante las primeras 24 h, observándose cambios en el estado de consciencia que incluyen irritabilidad, confusión, mareo, estupor, pérdida del conocimiento, coma, convulsiones y neuropatías craneales. La deshidratación o el colapso vascular pueden ocasionar shock, hemiparesis (como resultado de infarto cerebral), signos de Brudzinski, Kernig y de Babinski (uni o bilateral), así como anormalidades en los nervios craneales que derivan en parálisis facial, óculo-motora o sordera; el LCR presenta aumento de leucocitos y de la concentración de proteínas, así como valores bajos de glucosa (18).

En los niños de 3 meses a 2 años de edad, los signos y síntomas son menos predecibles, si bien destacan letargia, fiebre, vómito, irritabilidad, pérdida del apetito, convulsiones, llanto agudo y tensión de la fontanela, aunque la rigidez de nuca puede no estar presente. Las efusiones subdurales ocurren después de varios días y se acompañan por convulsiones, fiebre persistente y aumento en el tamaño de la cabeza (8, 18).

Aunque los antibióticos han disminuido las tasas de mortalidad debidas a meningitis aguda, éstas aún siguen siendo elevadas, principalmente cuando la afección no es tratada a tiempo o afecta a neonatos o ancianos. El paciente puede morir debido a complicaciones sistémicas o a infarto cerebral masivo y las secuelas neurológicas entre quienes sobreviven alcanzan cifras de 25-30%, destacando hidrocefalia, acumulación de fluido en el tejido subdural, daño en nervios craneales, sordera, parálisis, infarto cerebral, convulsiones recurrentes y retraso mental (8, 18, 19).

Vacunas anti-neumocóccicas

Entre las problemáticas relacionadas a la prevención de las enfermedades neumocóccicas, destacan los patrones cambiantes de virulencia del agente causal, su progresiva falta de susceptibilidad a los antibióticos, su efectiva propagación entre la población y, desde luego, la diseminación global de las enfermedades transmisibles, lo que ha distribuido a las cepas resistentes en todos los continentes (1, 6, 7, 15).

Tal como ocurre con otros agentes bacterianos, el uso indiscriminado de los antimicrobianos ha provocado la selección de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a

múltiples antibióticos y, por ende, la rápida obsolescencia de los nuevos antibióticos. Ante esta situación, las vacunas representan el mejor producto para combatir las enfermedades neumocócicas, ya que podrían proteger a más del 80% de los niños de hasta un año de edad en los países en vías de desarrollo (2, 12).

El trabajo con vacunas antineumococo empezó a inicios del siglo XX, pero los intentos por inducir inmunidad con la célula neumocócica inactiva no fueron exitosos. En 1930, ya considerando la serotipificación de los neumococos, se efectuaron diversos ensayos con algunos carbohidratos capsulares, los cuales culminaron con la autorización para producir una vacuna hexavalente; sin embargo, debido al entusiasmo generado por la eficacia terapéutica de los antibióticos, el producto terminó siendo retirado del mercado.

Sin embargo, en las últimas décadas se ha reanudado la búsqueda de mejores vacunas anti-*S. pneumoniae*, debido a que la tasa de mortalidad relacionada con la enfermedad neumocócica ha continuado elevándose, como consecuencia del progreso de la multirresistencia. Lógicamente, la existencia de más de 90 distintos serotipos de neumococos ha obligado a enfrentar esta dificultad sintetizando productos polivalentes; así, en 1977 se autorizó el uso de una vacuna que protegía contra los 14 serotipos más frecuentes de neumococos, abarcando al 80% de las cepas aisladas en Estados Unidos. En 1983, se agregaron a ésta otros nueve serotipos (para dar lugar a un total de 23), lo cual aumentó la protección contra más del 90% de las cepas aisladas en los países desarrollados (4).

La mencionada vacuna de polisacáridos 23-valente contra neumococo (23PS) ha estado disponible por más de 20 años para su uso en mayores de dos años de edad. Los estudios

retrospectivos correspondientes han establecido con certeza su efectividad clínica para prevenir la enfermedad neumocócica invasiva en adultos mayores y, además, se ha demostrado ampliamente su adecuada relación costo-efectividad en varios países desarrollados.

Por lo que se refiere a sus limitaciones, destaca el hecho de que su eficacia global varía entre 50 y 81%, no es inmunogénica en menores de dos años de edad -sin duda uno de los grupos más vulnerables al microorganismo- y los niveles de anticuerpos que se alcanzan disminuyen en 3 a 7 años en los ancianos e individuos infectados con VIH (1, 2, 15).

La necesidad de superar las limitaciones de la vacuna 23PS ha conducido al desarrollo de vacunas anti-neumocócicas conjugadas, las cuales generan inmunidad en lactantes y niños pequeños contra los antígenos capsulares, ya que sus características permiten que los antígenos débiles eleven su inmunogenicidad, mediante su acoplamiento a alguna proteína transportadora altamente inmunogénica. De esta manera, la respuesta obtenida suele ser dependiente de linfocitos T y, por lo tanto, más intensa (2).

Es particularmente importante que una vacuna conjugada sólo abarque a los serotipos más relacionados con la enfermedad neumocócica, ya que cada polisacárido capsular debe asociarse individualmente a la proteína transportadora y, al final, ésta no debe encontrarse en dosis altas que pudieran crear tolerancia hacia ella.

Los serotipos incluidos en la vacuna conjugada heptavalente (PNCRM7): 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, causan el 70 a 88% de las neumococcias que afectan a niños pequeños de los Estados Unidos, Canadá, Oceanía, África y Europa, y más de 65% en América Latina y

Asia. Otras formulaciones que aún se encuentran en periodo de prueba son los de la vacuna nonavalente (con los serotipos de la heptavalente más el 1 y 5) y la de la 11-valente (con los de la nonavalente más el 3 y 7). Es claro que cada una de estas vacunas conjugadas evitaría una buena proporción de episodios de enfermedad bacterémica, neumonía, meningitis y otitis media, especialmente en los niños pequeños (2, 4).

Comentarios finales

Además de ocasionar al humano la neumonía, otitis media, sinusitis, bacteremia y meningitis, *S. pneumoniae* llega a ocasionar algunos casos de endocarditis y artritis. La primera involucra a las válvulas cardíacas y a otras estructuras adyacentes, frecuentemente como consecuencia de bacteremias previas, pudiendo afectar válvulas previamente sanas, aunque también puede provocar endocarditis valvular protésica en pacientes sometidos a reemplazo valvular, comúnmente dentro del año posterior a la cirugía. En cuanto a la artritis, ésta se presenta cuando el microorganismo invade una o más articulaciones, desencadenando la inflamación del revestimiento sinovial, en cuyo caso adquiere la denominación de artritis séptica. La presencia del neumococo en la cavidad articular origina efusión, piogénesis y posible destrucción de hueso y/o cartílago.

En los países desarrollados, la vacuna conjugada Hib ha disminuido la incidencia de enfermedades invasivas por *H. influenzae* tipo b, por lo que se estima que las análogas dirigidas contra *S. pneumoniae* también reditarán resultados muy aceptables. Sin embargo, la marcada especificidad hacia determinados serotipos de las vacunas conjugadas anti-neumococo ha generado preocupación sobre la posibilidad de que su aplicación

masiva aumente notablemente la frecuencia de las infecciones y colonizaciones debidas a serotipos no incluidos en los productos vacunales utilizados.

Buscando superar esa y otras limitantes ligadas a la especificidad serotípica de las vacunas neumocócicas, están en proceso diversos estudios cuya meta consiste en identificar inmunógenos proteicos de neumococo comunes a todos o a la mayoría de los tipos serológicos que afectan al humano. Con ello se producirían las ya denominadas vacunas de tercera generación, constituidas por proteínas que funjan como antígenos dependientes de células T, a fin de que puedan generar una vasta respuesta y memoria inmunológica adecuada, aún en menores de dos años.

Entre las moléculas con las que se experimenta para ese fin figuran las proteínas de superficie PspA y PspC, la autolisina y la neumolisina. No obstante, la primera de ellas parece hasta el momento el mejor candidato, ya que es producida por casi todos los serotipos de neumococo y su inmunización intranasal en modelos murinos ha demostrado que confiere protección contra el estado de portador nasofaríngeo.

Referencias bibliográficas

1. Dagan R: Impact of pneumococcal conjugate vaccine on infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *Clin Microbiol Infect*, 2009; 15 Suppl 3: 16-20.
2. Madhi SA, Adrian P, Kuwanda L, Cutland C, Albrich WC and Klugman KP: Long-term effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* and associated interactions with *Staphylococcus aureus* and *Haemophilus influenzae* colonization in HIV- Infected and HIV-uninfected children, *J Infect Dis*, 2007; 196(11): 1662-1666.
3. Ergin A, Eser OK, Sener B and Hasçelik G: Value of demonstration of pneumococcal surface antigen A and autolysin genes for the identification of *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates, *Mikrobiyol Bul*, 2009; 43(1): 11-77.
4. Pai R, Gertz RE, Whitney CG and Beall B: Clonal association between *Streptococcus pneumoniae* serotype 23A, circulating within the United States, and an internationally dispersed clone of serotype 23F, *J Clin Microbiol*, 2005; 43(11): 5440-5444.

5. Jefferies JM, Johnston CH, Kirkham LA, Cowan GJ, Ross KS, Smith A, Clarke SC, Brueggemann AB, George RC, Pichon B, Pluschke G, Pfluger V and Mitchell TJ: Presence of nonhemolytic pneumolysin in serotypes of *Streptococcus pneumoniae* associated with disease outbreaks, *J Infect Dis*, 2007; 196(6): 936-944.
6. Goossend H: Antibiotic consumption and link to resistance, *Clin Microbiol Infect*, 2009; 15 Suppl 3: 12-15.
7. Reinert RR: The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*, *Clin Microbiol Infect*, 2009; 15 Suppl 3: 7-11.
8. Madeddu G, Fois AG, Pirina P, Mura MS: Pneumococcal pneumonia: clinical features, diagnosis and management in HIV-infected and HIV noninfected patients, *Curr Opin Pulm Med*, 2009; 15(3): 236-242.
9. Rohatgi S, Dutta D, Tahir S and Sehgal D: Molecular dissection of antibody responses against pneumococcal surface protein A: evidence for diverse DH-less heavy chain gene usage and avidity maturation, *J. Immunol*, 2009; 182(9): 5570 – 5585.
10. Hsiao YS, Parker D, Ratner AJ, Prince A and Tong L: Crystal structures of respiratory pathogen neuraminidases, *Biochem Biophys Res Commun*, 2009; 13; 380(3): 476-471.
11. Barendt SM, Land AD, Sham LT, Ng WL, Tsui HC, Arnold RJ and Winkler ME: Influences of capsule on cell shape and chain formation of wild-type and pcsB mutants of serotype 2 *Streptococcus pneumoniae*, *J Bacteriol*, 2009; 191(9): 3024-3040.
12. Lu YJ, Forte S, Thompson CM, Anderson PW and Malley R: Protection against pneumococcal colonization and fatal pneumonia by a trivalent conjugate of a fusion protein with the cell wall polysaccharide, *Infect Immun*, 2009; 77(5): 2076-2083.
13. Simell B, Melin M, Lahdenkari M, Briles DE, Hollingshead SK, Kilpi TM and Kayhty H: Antibodies to pneumococcal surface protein A families 1 and 2 in serum and saliva of children and the risk of pneumococcal acute otitis media, *J Infect Dis*, 2007; 196(10): 1528-1536.
14. Angoulvant F, Lachenaud J, Mariani-Kurkdjian P, Aubertin G, Houdouin V, Lorrot M, de los Angeles L, Bingen E, Bourrillon A and Faye A: Report of two cases of aseptic meningitis with persistence of pneumococcal cell wall components in cerebrospinal fluid after pneumococcal meningitis, *J Clin Microbiol*, 2006; 44(11): 4285-4287.
15. Cohen R: The need for prudent use of antibiotics and routine use of vaccines, *Clin Microbiol Infect*, 2009; 15 Suppl 3:21-3.
16. Zhang Q, Bagrade L, Bernatoniene J, Clarke E, Paton JC, Mitchell TJ, Nunez DA and Finn A: Low CD4 T cell immunity to pneumolysin is associated with nasopharyngeal carriage of pneumococci in children, *J Infect Dis*, 2007; 195(8): 1194-1202.
17. Ortqvist A, Hedlund J, Kalin M: *Streptococcus pneumoniae*: Epidemiology, Risk factors and clinical features, *Semin Respir Crit Care Med*, 2006; 26(6): 563-574.
18. Dykewics MS Rhinitis and Sinusitis: *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 111: S520-S529.
19. Mook-Kanamori BB, Rouse MS, Kang CI, van de Breek D, Steckelberg JM and Patel R: Daptomycin in experimental murine pneumococcal meningitis, *BMC Infect Dis*, 2009; 9(1): 50.