

L. Moral Gil^{1,2}, R. González Montero¹,
E.M. Rubio Calduch², M. Moya Benavent¹

An Esp Pediatr 1996;45:645-646.

Meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b tras dos dosis de vacuna conjugada

Introducción

La vacuna conjugada contra el *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) fue autorizada en nuestro país en 1994, y pese a ser considerada como novedad terapéutica excepcional por el Ministerio de Sanidad y Consumo⁽¹⁾, hasta la fecha sólo en el País Vasco se ha incluido en el calendario sistemático de vacunación infantil, aunque existen estudios epidemiológicos que avalan su extraordinaria efectividad en los principales países desarrollados⁽²⁻⁵⁾, y un estudio económico en nuestro país que la considera rentable⁽⁶⁾. Recientemente hemos atendido un caso de meningitis por Hib en un niño parcialmente vacunado, circunstancia excepcional pero a tener en cuenta conforme este tipo de inmunización se generalice.

Observación clínica

Lactante varón de 6 meses de edad, de 8.500 g de peso, previamente sano, correctamente vacunado incluyendo dos dosis de HbOC a los 3 y 5 meses de vida (última dosis 5 semanas antes), sin antecedentes patológicos de interés. Padres sanos, (ambos pediatras y firmantes de este artículo). El padre padecía un proceso catarral afebril desde dos días antes. Hermana sana de 30 meses de edad, correctamente vacunada incluyendo una dosis de HbOC a los 27 meses de edad, que asiste a guardería. Inició fiebre 15 horas antes del ingreso (39,9°C rectal) que cedió escasamente con paracetamol a dosis repetidas de 15 mg/kg v.o. Mantenía un buen estado general con adecuada tolerancia a la alimentación, pese a un vómito espontáneo de pequeña magnitud al inicio del cuadro y otro pocas horas antes del ingreso en el curso de una inspección faríngea. La exploración física no desvelaba el origen de la fiebre ni aportaba otros datos de interés, salvo una lesión petequiral puntiforme (< 1 mm) en la pierna derecha. En la hora previa al ingreso se produjo un deterioro del estado general con desconexión ambiental, hipotonía y ausencia de reflejo deglutorio o extrusorio, sin signos de fracaso cardiocirculatorio. La fontanela era pulsátil y algo llena. Se ingresó en el servicio de pediatría procediéndose a la obtención de muestras de sangre, LCR (de aspecto turbio) y orina para cultivo y analí-

tica urgente, la infusión de 100 ml de suero fisiológico en 45 minutos y el inicio del tratamiento con dexametasona (0,15 mg/kg/6h e.v.) 1 día y cefotaxima (50 mg/kg/6h e.v.) 7 días, seguido de ceftriaxona (100 mg/kg/24h i.m.) 3 días. En los cultivos de sangre y LCR creció un Hib, productor de β -lactamasa y sensible a cefotaxima. La tensión arterial y la diuresis se mantuvieron normales durante todo el proceso. La analítica al ingreso mostraba 9.000 leucocitos/mm³, con 13% de cayados, y hemoglobina de 9,8 g/l; plaquetas, coagulación y bioquímica básica dentro de la normalidad; en el LCR se contaron 1.860 leucocitos/mm³, con glucorraquia de 26 mg/dl y proteinorraquia de 230 mg/dl. A las 12 horas del ingreso el aspecto general había mejorado, reiniciándose la alimentación oral; el recuento leucocitario había ascendido a 27.500/mm³. A las 48 horas estaba afebril y la proteína C reactiva era de 15,6 mg/dl (normal por debajo de 0,8). El tercer día se repitió la punción lumbar que mostró un LCR de características normales con cultivo negativo. El resto del curso se caracterizó por la progresiva normalización clínica y analítica, excepto por la reaparición de la fiebre el 4º y 5º días en el contexto de un cuadro catarral. En el séptimo día se realizaron una ecografía cerebral y unos potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo que fueron normales. Al terminar el tratamiento se extrajo una muestra sanguínea para estudio inmunológico que incluyó subpoblaciones linfocitarias, test de respuesta a mitógenos, inmunoglobulinas, subclases de IgG y complemento, siendo normal. A los cinco días de terminar el tratamiento antibiótico se repitió la punción lumbar por la reaparición de la fiebre, mostrando de nuevo un LCR normal. En el momento actual el paciente tiene 13 meses de edad, no apreciándose alteraciones o secuelas evidentes.

Discusión

La vacunación con polisacárido capsular del Hib durante la pasada década no era efectiva en lactantes menores de un año y además, no evitó muchos de los casos de enfermedad invasiva por ese germen⁽⁷⁾. Ello forzó el desarrollo de las nuevas vacunas conjugadas, dos de las cuales se han autorizado en España: HbOC conjugada oligosacáridos del antígeno capsular del Hib (PRP) con una toxina diftérica mutante atóxica (CRM₁₉₇); PRP-T conjugada el polisacárido PRP con toxoide tetánico. Ambas vacunas han demostrado su eficacia clínica^(8,9) así como su inmunogenicidad y su capacidad para provocar una respuesta de memoria ante el antígeno PRP del Hib, con algunas diferencias entre ellas cuya re-

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario San Juan de Alicante.

²Pediatra de Atención Primaria. Servicio Valenciano de Salud. Alicante.

Correspondencia: Luis Moral Gil. C./ de la Dorada, nº 6 puerta 49. 03540

Playa de San Juan. Alicante.

Recibido: Marzo 1996

Aceptado: Junio 1996

percusión clínica se desconoce⁽¹⁰⁻¹³⁾. En lo que respecta a la inmunización con HbOC, los títulos de anticuerpos protectores alcanzados tras dos dosis de vacuna, como es el caso que presentamos, varían ampliamente según los estudios, y se sitúan en algún trabajo bajo el límite de los 0,15 mg/ml⁽¹⁰⁾, valor que se ha considerado protector⁽¹⁴⁾, pero en la mayoría de los estudios los títulos superan ampliamente este nivel^(12,15). Cuando se cuantifica la proporción de sujetos que desarrollan una respuesta protectora con dos dosis de HbOC, ésta varía entre el 84% y el 100%⁽¹⁶⁻¹⁹⁾, similar a la obtenida con PRP-T⁽²⁰⁾.

Por otro lado, la existencia de infecciones por Hib en sujetos inmunocompetentes parcial o completamente vacunados es un fenómeno anecdótico descrito en varios artículos recientes^(9,21-26), que posiblemente no tenga explicación satisfactoria en los casos aislados. En cualquier caso, el Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría recomienda la revacunación completa según el esquema adecuado para la edad del niño en los menores de 24 meses que padezcan una enfermedad invasiva por Hib, haciendo caso omiso de cualquier dosis de vacuna previa, debiéndose iniciar un mes después de la aparición de la enfermedad o lo antes posible a partir de entonces⁽²⁷⁾. Además recomienda evaluar inmunológicamente al menos a aquellos que hayan completado el esquema de vacunación antiHib.

La presencia de fracasos vacunales en niños sanos debe ser conocida por los pediatras ante la creciente población infantil que está siendo vacunada contra el Hib en espera de la deseable incorporación de esta inmunización al calendario vacunal. La eficacia de estas vacunas no queda empañada por los escasos fracasos descritos. El pediatra ha de saber actuar en estos casos, informando adecuadamente a los padres, recomendando la revacunación del niño e iniciando los estudios que procedan.

Bibliografía

- 1 Anónimo. Nuevos principios activos. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1995;**19**:22-33.
- 2 Peltola H, Kilpi T, Anttila M. Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunisation with conjugate vaccines. *Lancet* 1992;**340**:592-594.
- 3 Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, Plikaytis BD, Zell ER, Broome CV, Wenger JD. Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. *JAMA* 1993;**269**:221-226.
- 4 van Alphen L, Spanjaard L, van der Ende A, Dankert J. Predicted disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis in Netherlands. *Lancet* 1994;**344**:195.
- 5 Hargreaves RM, Slack MPE, Howard AJ, Anderson E, Ramsay ME. Changing patterns of invasive *Haemophilus influenzae* disease in England and Wales after introduction of the Hib vaccination programme. *BMJ* 1996;**312**:160-161.
- 6 Asensi F, Otero MC, Pérez D, Sánchez S, Cabedo JL. ¿Es recomendable la vacunación general anti-*Haemophilus influenzae* tipo b en España? *An Esp Pediatr* 1995;**42**:333-336.
- 7 Granoff DM, Shackelford PG, Suárez BK, Nahm MH, Cates KL, Murphy TV et al. *Haemophilus influenzae* type b disease in children vaccinated with type b polysaccharide vaccine. *N Eng J Med* 1986;**315**:1584-1590.
- 8 Black SB, Shinefield HR, Fireman B, Hiatt R, Polen M, Vittinghoff E. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae* type b (HbOC) vaccine in a United States population of 61 080 children. *Pediatr Infect Dis J* 1991;**10**:97-104.
- 9 Booy R, Hodgson S, Carpenter L, Mayon-White RT, Slack MPE, Macfarlane JA, Haworth EA, Kiddle M, Shribman S, Roberts JSC, Moxon ER. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine PRP-T. *Lancet* 1994;**344**:362-366.
- 10 Decker MD, Edwards KM, Bradley R, Palmer P. Comparative trial in infants of four conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *J Pediatr* 1992;**120**:184-189.
- 11 Schlesinger Y, Granoff DM. Avidity and bactericidal activity of antibody elicited by different *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *JAMA* 1992;**267**:1489-1494.
- 12 Granoff DM, Anderson EL, Osterholm MT, Holmes SJ, McHugh JE, Belshe RB, Medley F, Murphy TV. Differences in the immunogenicity of three *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in infants. *J Pediatr* 1992;**121**:187-194.
- 13 Granoff DM, Holmes SJ, Osterholm MT, McHugh JE, Lucas AH, Anderson EL, Belshe RB, Jacobs JL, Medley F, Murphy TV. Induction of immunologic memory in infants primed with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *J Infect Dis* 1993;**168**:663-671.
- 14 Robbins JB, Parke JC, Schneerson R, Whisnant JK. Quantitative measurement of "natural" and immunization-induced *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide antibodies. *Pediatr Res* 1973;**7**:103-110.
- 15 Rothstein EP, Schiller RP, Girone JAC, Hipp TJ, Souder RL, Bernstein HH, Madore DV, Johnson CL, Smith DH. Response of 7- to 15-month old infants to sequential immunization with *Haemophilus influenzae* type b-CRM197 conjugate and polysaccharide vaccines. *AJDC* 1991;**145**:898-900.
- 16 Wainwright RB, Letson GW, Chiu C-Y, Bulkow LR, Burkart K, Ward JI. Immunogenicity of three *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccines in Alaska native infants. *Pediatr Res* 1990;**27**:185A.
- 17 Käyhty H, Peltola H, Eskola J, Rönnerberg P-R, Kela E, Karanko V, Mäkelä H. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* oligosaccharide-protein and polysaccharide-protein conjugate vaccination of children at 4, 6, and 14 months of age. *Pediatrics* 1989;**84**:995-999.
- 18 Madore DV, Johnson CL, Phipps DC, Popejoy LA, Eby R, Smith DH. Safety and immunologic response to *Haemophilus influenzae* type b oligosaccharide-CRM197 conjugate vaccine in 1- to 6-month-old infants. *Pediatrics* 1990;**85**:331-337.
- 19 Käyhty H, Eskola J, Peltola H, Rönnerberg P-R, Kela E, Karanko V, Saarinen L. Antibody responses to four *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *AJDC* 1991;**145**:223-227.
- 20 Fritzell B, Plotkin S. Efficacy and safety of a *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine. *J Pediatr* 1992;**121**:355-362.
- 21 Eskola J, Peltola H, Käyhty H, Takala AK, Mäkelä PH. Finnish efficacy trials with *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *J Infect Dis* 1992;**165**(suppl 1):S137-S138.
- 22 Mulholland EK, Hoestermann A, Suara RO, Adegbola RA, Siber G, Thompson C, Greenwood BM. *Haemophilus influenzae* type b meningitis after three doses of vaccine. *Lancet* 1994;**343**:794.
- 23 Marsh MJ, Murdoch IA. Acute epiglottitis after Hib vaccination. *Lancet* 1994;**344**:829.
- 24 Scheifele D, Mitchell L, Ochnio J, Hailey J. *Haemophilus B* conjugate vaccination failure. *Can Commun Dis Rep* 1994;**20**:37-39.
- 25 Jurgenson U, Asia A, Arav-Boger R. *Haemophilus influenzae* meningitis despite vaccination. *Harefuah* 1994;**127**:231-234,287.
- 26 Keyser JS, Derkay CS. *Haemophilus influenzae* type b epiglottitis after immunization with HbOC conjugate vaccine. *Am J Otolaryngol* 1994;**15**:436-443.
- 27 Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría. Libro Rojo de 1994: Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas, 23 ed. (esp). Barcelona: Marketing Trends, 1994: págs.265-266.