



EDITORIAL

## Infecciones invasivas por estreptococo del grupo A y por meningococo: incertidumbres y certezas

### Invasive infections due to group A streptococci and meningococci

Jesús Ruiz Contreras



Servicio de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre; Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

Disponible en Internet el 5 de octubre de 2019

Dos estudios publicados en este número de *ANALES DE PEDIATRÍA* analizan, en un hospital de Madrid, la experiencia sobre dos enfermedades poco frecuentes: las infecciones invasivas por estreptococo A (EGA)<sup>1</sup> y la enfermedad meningocócica invasora (EMI)<sup>2</sup>. Ambas (aunque la EMI con mayor frecuencia) pueden acabar en shock, disfunción multiorgánica e incluso la muerte del paciente. El shock tóxico estreptocócico (SSTE), la forma más grave de las infecciones invasivas por EGA, está mediado por exotoxinas bacterianas que actúan como superantígenos y desencadenan una avalancha de citoquinas responsable del cuadro. Por el contrario, la meningococemia fulminante es un shock endotóxico. En ambas entidades es crucial el diagnóstico precoz, pero más allá de esto y de la gravedad, pocas cosas más comparten. De hecho, el enfoque de una y otra es diferente. Así, mientras en las enfermedades invasivas por EGA la única prevención posible es la vigilancia, y quizá la quimioprofilaxis de los contactos domiciliarios de un paciente, en el caso de la EMI la disponibilidad de vacunas frente al meningococo hace posible una prevención eficaz.

Aunque la incidencia de las infecciones invasivas por EGA (artritis, neumonía, fascitis necrosante, sepsis y SSTE) en los países desarrollados es baja, entre 2 y 4 casos/100.000 personas, en los últimos años parece estar detectándose un aumento, como el propio estudio de *ANALES DE PEDIATRÍA* señala.

Otro hospital de Barcelona<sup>3</sup> también ha analizado recientemente su experiencia sobre las infecciones invasivas por

EGA. Como en otros países industrializados, la mortalidad en los dos estudios de nuestro país fue baja, ya que solo un paciente de los 107 incluidos entre ambos falleció. La letalidad, más baja en los niños que los adultos (10-20% en estos últimos), depende de una menor proporción de las formas graves, como fascitis necrosante (FN) y SSTE, y de la ausencia de comorbilidades. En ambos estudios el uso de clindamicina y de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) policlonal fue escaso, pese a que ambas medidas son recomendadas por muchos autores en el tratamiento de la FN y el SST, además del desbridamiento quirúrgico y los antibióticos  $\beta$  lactámicos.

El fundamento del uso de la clindamicina radica en un efecto postantibiótico más prolongado que los  $\beta$  lactámicos y en su capacidad para inhibir la síntesis de factores de virulencia del EGA. Tanto en modelos murinos como en humanos mejora la evolución de las lesiones de la FN, incluso aunque la cepa del EGA sea resistente al antibiótico. La acción beneficiosa de la IGIV puede estar mediada por su capacidad para neutralizar las toxinas que actúan como superantígenos, además de incrementar el aclaramiento bacteriano. Varios estudios han demostrado que ambas medidas tienden a disminuir la letalidad en la FN y el SSTE, pero la imposibilidad de incluir el número adecuado de pacientes ha impedido obtener conclusiones definitivas<sup>4</sup>. Esta falta de evidencia ha contribuido quizás a la infrutilización de estas intervenciones.

Sin embargo, un metaanálisis reciente ha demostrado que la adición de IGIV al tratamiento de pacientes (adultos y niños) con SSTE, que también reciben clindamicina, disminuye la letalidad en un 54%, desde el 33,7% hasta el 15,7%; es decir, se evitaría una muerte por cada 6 pacientes

Correos electrónicos: [jesus.ruiz@salud.madrid.org](mailto:jesus.ruiz@salud.madrid.org), [jesuruiz@ucm.es](mailto:jesuruiz@ucm.es)

tratados<sup>5</sup>. Estos resultados justifican, en mi opinión, que ambas medidas sean incluidas en el tratamiento del SSTE, donde la letalidad en niños es también alta<sup>4</sup>, y quizá de la FN. Queda, sin embargo, determinar la dosis óptima de la IGIV. Es probable que las dosis de los diferentes estudios no sean las óptimas para lograr la inmunomodulación buscada, y quizás una dosis de 2 g/kg, como la utilizada en la enfermedad de Kawasaki, sea más apropiada<sup>4</sup>.

Otro tema no resuelto en las infecciones invasivas por EGA es el enfoque de los contactos domiciliarios, cuyo riesgo de adquirir la enfermedad es entre 200 y 2.000 veces más alto que en la población general, aunque el riesgo absoluto sea bajo. Teniendo en cuenta las tasas de transmisión más altas<sup>6</sup>, se ha estimado que habría que hacer profilaxis antibiótica a 271 (194-454) contactos domiciliarios (número necesario a tratar [NNT]) para evitar un caso de contagio<sup>6</sup>, una cifra similar a la estimada en los contactos domiciliarios de pacientes con EMI. El beneficio es mayor en los subgrupos de mayor riesgo, como son la pareja madre/recién nacido cuando uno de ellos padece la infección y las personas mayores de 75 años de edad, en los que el NNT sería 50 y 82, respectivamente<sup>6</sup>. El momento de mayor riesgo de transmisión se concentra en los primeros 10 días, y particularmente en los primeros 2 días, lo que significa que la profilaxis debe administrarse precozmente.

Si a todo lo anterior se une que la efectividad de la quimioprofilaxis en estas circunstancias no está demostrada, no es de extrañar la ausencia de recomendaciones claras. En general, la quimioprofilaxis solo se recomienda en los convivientes de pacientes con las formas más graves de infección (FN, SSTE, miositis y neumonía), situaciones que suponen un riesgo más alto de transmisión, y quizás en los mayores de 65 años<sup>7</sup>. Tampoco hay una recomendación precisa sobre qué antibiótico utilizar, pero se han propuesto la penicilina V oral o la azitromicina, cuando hay alergia a la penicilina. Si una madre presenta una enfermedad invasiva por EGA en el periparto, el recién nacido debería ser tratado con penicilina intravenosa durante 10 días. En cualquier caso, siempre se debe instruir a todos los contactos domiciliarios para que acudan al médico si aparece cualquier síntoma compatible.

Al igual que las infecciones invasivas por EGA, la EMI es una enfermedad poco frecuente cuya incidencia actual se sitúa en 0,74/100.000 personas. Sin embargo, su letalidad es elevada (12,7% en la última temporada en España) y puede dejar graves secuelas. Con frecuencia lleva un curso fulminante que coloca al paciente al borde de la muerte a las pocas horas del comienzo. Desafortunadamente, dada la falta de especificidad de los signos y síntomas iniciales, hasta el 50% de los casos pasan desapercibidos en la primera consulta médica<sup>8</sup>, lo que ilustra la dificultad del diagnóstico precoz. Por si fuera poco, el serogrupo W, que se encuentra en franco aumento, cursa con manifestaciones atípicas (neumonía, artritis séptica, epiglotitis, síntomas gastrointestinales) hasta en el 25% de los pacientes<sup>9</sup> y tiene una letalidad muy elevada, que en España se ha situado entre el 20 y el 30%. La infección de adolescentes cuando cursa con manifestaciones agudas gastrointestinales (náuseas, vómitos y dolor abdominal, seguidos por diarrea) tiene una mortalidad extraordinariamente elevada, de hasta el 50%<sup>10</sup>.

Todo lo anterior significa que la forma más eficaz —y quizá la única— de evitar las muertes y secuelas de la EMI es la inmunización con las vacunas antimeningocócicas, bien como decisión individual o, idealmente, mediante su inclusión en los calendarios públicos financiados.

Como ha sucedido en otros países europeos y de otros continentes, el cambio epidemiológico más relevante en España en los últimos años ha sido el aumento de la incidencia de EMI por el serogrupo W, debido a la expansión del complejo clonal 11 hipervirulento (CC11)<sup>9,11</sup>. La cepa europea es la misma que se detectó ya en 2004 en Latinoamérica, donde llegó a representar más del 50% de los aislados de meningococo en algunos países como Argentina y Chile.

En España la incidencia del serogrupo W se ha incrementado 10 veces desde la temporada 2014/2015. Como en el resto de Europa, el mayor número y el mayor porcentaje de las EMI por serogrupo W ocurren en adultos mayores de 45 años, y sobre todo en los mayores de 65 años<sup>9,11</sup>. Sin embargo, en otros países, como Argentina y Chile, hasta el 50% de los casos afectan a lactantes<sup>9</sup>.

En España el serogrupo más frecuente (52% de los casos) es el B, seguido de los serogrupos W (18%), C (15%) e Y (14%). Por edad, las tasas más elevadas de EMI recaen en los niños menores de 1 año (8,65 casos/100.000) a expensas del meningococo B (5,85 casos/100.000).

No hay duda de que, por la carga de enfermedad, la vacunación del lactante frente a meningococo B debería ser un objetivo que considerar, máxime teniendo en cuenta que hay datos que sugieren que esta vacuna induce actividad bactericida frente a otros serogrupos en los sujetos vacunados, lo que podría aumentar su eficiencia.

La respuesta al incremento del serogrupo W con su elevada letalidad ha sido, en España y en otros países europeos, la vacunación de los adolescentes con las vacunas conjugadas ACWY, buscando también la protección indirecta en otros grupos. Sin embargo, habida cuenta de que la vacunación del adolescente parece, hasta ahora, tener poco impacto en la EMI por serogrupo W en otras edades, podrían ser necesarias nuevas estrategias vacunales si el incremento llegara a afectar de forma significativa a los lactantes, como está comenzando a suceder en el Reino Unido y en Holanda. En este caso, la pregunta pertinente que debería ser respondida de antemano es hasta qué incidencia o número de casos habría que esperar para hacer los cambios oportunos.

## Bibliografía

1. Suárez-Arrabal MC, Sánchez Cámara LA, Navarro ML, Santos Sebastián MM, Hernández-Sampelayo T, Cercenado Mansilla E. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pyogenes*: cambios en la incidencia y factores pronósticos. *An Pediatr (Barc)*. 2019;91:286–95.
2. Maturana Martínez D, Aguilera-Alonso D, García Mancebo J, Navarro ML, Hernández Sampelayo T, Rincón López EM. Enfermedad meningocócica invasiva en niños y adultos en un hospital terciario: epidemiología reciente y factores pronósticos. *An Pediatr (Barc)*. 2019;91:296–306.
3. Arias-Constanti V, Trenchs-Sainz de la Maza V, Sanz Marcos NE, Guitart-Pardellans C, Gené-Giral A, Luaces-Cubells C. Enfer-

- medad invasiva por *Streptococcus pyogenes*: ingresos durante 6 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;36:352–6.
4. Curtis N. Toxic shock syndrome: Under-recognised and under-treated? *Arch Dis Child*. 2014;99:1062–4.
  5. Parks T, Wilson C, Curtis N, Norrby-Teglund A. Polyspecific intravenous immunoglobulin in clindamycin-treated patients with streptococcal toxic shock syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2018;67:1434–6.
  6. Mearkle R, Lamagni T, Usdin M, Coelho J, Chalker V, Srisakandan S, et al. Household transmission of invasive group A *Streptococcus* infections in England: A population-based study, 2009, 2011 to 2013. *Euro Surveill*. 2017;22, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.19.30532>, pii: 30532.
  7. Prevention of Invasive Group A Streptococcal Infections Workshop Participants. Prevention of invasive group A streptococcal disease among household contacts of case patients and among postpartum and postsurgical patients: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *Clin Infect Dis*. 2002;35:950–9.
  8. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-white R, Phillips C, Bailey L, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet*. 2006;367:397–403.
  9. Booy R, Gentile A, Nissen M, Whelan J, Abitbol V. Recent changes in the epidemiology of *Neisseria meningitidis* serogroup W across the world, current vaccination policy choices and possible future strategies. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15:470–80.
  10. Campbell H, Parikh SR, Borrow R, Kaczmarski E, Ramsay ME, Ladhani SN. Presentation with gastrointestinal symptoms and high case fatality associated with group W meningococcal disease (MenW) in teenagers, England, July 2015 to January 2016. *Euro Surveill*. 2016;21, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.12.30175>, pii: 30175.
  11. Krone M, Gray S, Abad R, Skoczyńska A, Stefanelli P, van der Ende A, et al. Increase of invasive meningococcal serogroup W disease in Europe, 2013 to 2017. *Euro Surveill*. 2019;24, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.14.1800245>, pii: 1800245.