

Vacunación contra neumococo

(Vaccination against pneumococci)

Arturo Abdelnour

Vacunación

ISSN 1409-0090/2009/20/2/77-79
Acta Pediátrica Costarricense, ©2009
Asociación Costarricense de Pediatría

☑ Resumen

El neumococo es responsable de aproximadamente 1.600.000 muertes al año, la mayoría de los cuales ocurren en países menos desarrollados. Se ha estimado que en Latino América el *Streptococcus pneumoniae* es responsable de la muerte de 2 niños cada minuto en esta región; 11 millones de casos de otitis media aguda; 204,400 casos de neumonía; 102,200 casos de bacteriemia y 15,300 casos de meningitis.

Los neumococos son habitantes normales de las vías respiratorias altas. Se estima que entre 20% a 60% de los niños en edad preescolar albergan neumococos en su nasofaringe, 29-35% de los niños en edad escolar y 9% a 25% de los adolescentes. Mientras que sólo el 6% y entre el 18% a 29% de los adultos sin hijos y con hijos, respectivamente, son colonizados.

Hoy en día contamos con dos vacunas seguras y efectivas, la vacuna polisacárido 23 valente y la 7 valente conjugada. La vacuna polisacárido 23 valente esta compuesta por los 23 polisacáridos (serotipos) de *S. pneumoniae* más prevalentes causantes de infección neumocócica invasora. Estos 23 serotipos constituyen más del 90% de los neumococos aislados de infecciones invasoras graves. La vacuna 7 valente conjugada contiene 7 serotipos de neumococo conjugados con una proteína que es una variante no tóxica de la toxina diftérica llamada CRM. La vacuna 7 valente (PCV-7) demostró en los estudios clínicos ser inmunogénica, además demostró tener un efecto de inmunidad de rebaño, reduciendo la incidencia de la enfermedad neumocócica invasora en poblaciones de personas que no recibieron directamente la vacuna.

Descriptores: vacunas, neumococo, vacuna no conjugada contra neumococo, vacuna conjugada contra neumococo, pneumococo, epidemiología, 19A.

El *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) es considerado uno de los principales agentes infecciosos de la infancia en todo el mundo. Esta bacteria es responsable de aproximadamente 1.600.000 muertes al año, la mayoría de los cuales ocurren en países menos desarrollados. Dentro de las patologías más frecuentemente asociadas al neumococo están la otitis media y enfermedades invasoras como bacteriemia/septicemia, neumonía y meningitis.

A pesar de que en Latinoamérica hay un subregistro de datos, recientemente se ha estimado que el *Streptococcus pneumoniae* es responsable de la muerte de 2 niños cada minuto en esta región; 11 millones de casos de otitis media aguda; 204,400 casos de neumonía; 102,200 casos de bacteriemia y 15,300 casos de meningitis. La alta morbilidad y mortalidad producida por el neumococo representan una alta carga económica para la sociedad.

Dentro de los factores de riesgo descritos para adquirir una infección invasora por neumococo están la edad (niños menores de 5 años y adultos mayores de 65

Instituto de Atención
Pediátrica.

Abreviaturas: PCV-7, vacuna de polisacáridos conjugados 7 valente.

Correspondencia: Dr. Arturo Abdelnour, Correo electrónico: aabdelnour@iped.net

años), el antecedente de prematuridad, asplenias anatómicas o funcionales, inmunodeficiencias primarias y secundarias y ciertas enfermedades crónicas (cardíacas, pulmonares, hepáticas, diabetes mellitus).

Los neumococos son habitantes normales de las vías respiratorias altas. Las tasas de colonización varían con la edad, siendo mucho más frecuentes en la población pediátrica. Se estima que entre 20% a 60% de los niños en edad preescolar albergan neumococos en su nasofaringe, 29-35% de los niños en edad escolar y 9% a 25% de los adolescentes. Mientras que sólo el 6% y entre el 18% a 29% de los adultos sin hijos y con hijos, respectivamente, son colonizados.

Las infecciones virales se han descrito como un cofactor de importancia que permite al *Streptococcus pneumoniae* migrar de la vías respiratoria alta, invadir y producir enfermedad. Sin embargo, el factor de virulencia más importante de esta bacteria es su cápsula, la cual permite al neumococo evadir la respuesta inmune al evitar ser fagocitado. Desde el punto de vista químico la cápsula del neumococo está constituida por carbohidratos. Al día de hoy se han descrito 91 serotipos y 40 serogrupos de neumococo, dependiendo si la estructura química de los carbohidratos es antigénicamente relacionada o no. Sin embargo, un 80-90% de todas las infecciones invasoras en la edad pediátrica están producidas por unos 10 serotipos aproximadamente. La cápsula del neumococo también es el blanco de la respuesta inmune y es la base para desarrollo de vacunas antineumocócicas.

Las investigaciones para el desarrollo de vacunas neumocócicas se inicio a principios del siglo XX, época en que se desarrollaron algunas vacunas candidatas utilizando los polisacáridos del neumococo como antígeno. En los años cuarenta se realizaron ensayos clínicos controlados utilizando vacunas a base de polisacáridos capsulares de 2, 3, 4 y 6 serotipos que demostraron ser eficaces en la prevención de la neumonía neumocócica producida por los serotipos vacunales, lo que llevo a la comercialización de dos vacunas hexavalentes en los Estados Unidos de Norte América. En esa misma época, el uso de penicilina para el tratamiento de las neumonías y los excelentes resultados con la misma disminuyó el interés por estas vacunas, lo que hizo que fueran retiradas del mercado en los años 50. No fue sino hasta la década de los 70's en que se estimularon las investigaciones para obtener nuevas vacunas. Hoy en día contamos con dos vacunas seguras y efectivas, la vacuna polisacárido 23 valente y la 7 valente conjugada.

Vacuna anti-neumocócica no conjugada

En la actualidad existe una vacuna compuesta por los 23 polisacáridos (serotipos) de *Streptococcus pneumoniae* más prevalentes causantes de infección neumocócica invasora. Los 23 serotipos contenidos en esta vacuna constituyen más del 90% de los neumococos aislados de infecciones invasoras graves.

La inmunogenicidad de esta vacuna en adultos sanos se ha estimado en 80% con un incremento de anticuerpos que es 2 o más veces superior al del título basal y la mayoría de los anticuerpos persisten elevados durante 5 años o más. Por el contrario, el uso de esta vacuna en niños sanos suele inducir una respuesta inmune baja, la cual está condicionada por la edad del niño.

Los polisacáridos capsulares son antígenos T-independientes, por lo que no son inmunogénicos en los niños menores de 2 años y no confieren memoria inmunológica, por lo que la respuesta a esta vacuna en esta edad es mala. Entre los 2 y los 5 años de edad la respuesta inmune a los polisacáridos es todavía escasa, aunque si se recomienda la vacunación con la vacuna neumocócica 23 valente de niños mayores de 2 años con algún factor de riesgo. Solo a partir de los 8-10 años de edad, la vacunación con antígenos polisacáridos neumocócicos consigue inducir niveles de anticuerpos específicos comparables a los que se obtienen en la población adulta. Además, en niños la respuesta a los serotipos 19F y 23F es baja y a los serotipos 6A y 6B es prácticamente nula. Un inconveniente de esta vacuna es su incapacidad de inducir inmunidad de rebaño.

La efectividad de la vacuna 23 valente en la prevención de la enfermedad invasora se encuentra entre el 48-81% dependiendo del estudio analizado.

La vacuna 23 valente anti-neumocócica ha demostrado ser segura y ser bien tolerada. El 50% de los pacientes vacunados pueden presentar efectos secundarios leves, como eritema, tumefacción e induración en el sitio de la vacunación y solo un 1% van a presentar reacciones locales graves. Aunque en los adultos la presencia de fiebre pos vacunación es rara, el 40% de los niños pueden presentar fiebre <39 C en los primeras 72 horas pos vacunación; en casos excepcionales la fiebre puede ser >40 C y puede acompañarse de cefalea, artralgias y mialgias.

Vacuna anti-neumocócica conjugada

La buena experiencia con la vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b estimuló el desarrollo de vacunas antineumocócicas conjugadas. Las vacunas que conjugan polisacáridos con proteínas, que actúan como transportadores, estimulan la respuesta de los linfocitos T, los cuales al liberar citoquinas promueven la respuesta de la inmunoglobulina G (respuesta de memoria), aun en niños menores de 2 años de edad, época en que es más prevalente la enfermedad neumocócica invasora.

En la actualidad se dispone de una vacuna antineumocócica conjugada que contiene 7 serotipos de neumococo conjugados con una proteína que es una variante no tóxica de la toxina diftérica llamada CRM. Además, existen dos vacunas conjugadas en desarrollo, una con 10 serotipos y otra con 13 serotipos. La cobertura hipotética de estas vacunas para América Latina se ha estimado en 58%, 76% y 80% para la 7, 10 y 13 valente, respectivamente.

La vacuna 7 valente (PCV-7) demostró en los estudios clínicos ser inmunogénica. Después de tres dosis de la inmunización básica a los 2, 4 y 6 meses de edad, el 92-100% de los niños presentaron concentraciones $\geq 0.15\mu\text{g/ml}$ (nivel establecido como protector) y el 67-100% concentraciones $\geq 1\mu\text{g/ml}$. La buena inmunogenicidad de la vacuna PCV-7 se correlaciona con su excelente eficacia. En los estudios clínicos esta vacuna demostró ser altamente eficaz (97.4%) en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora (ENI) causada por los serotipos vacunales, lo que permitió su comercialización en Estados Unidos de Norte América en el año 2000.

La efectividad de la vacuna PCV-7 también ha sido demostrada pos comercialización. De acuerdo a datos de los Centros de Control de Infecciones de los Estados Unidos de Norte América (CDC), la incidencia de la ENI ha disminuido en un 98% por los serotipos vacunales y en un 77% por serotipos no vacunales. Para otras patologías como otitis media aguda y neumonía, la efectividad se ha estimado en un 57-64% y 20%, respectivamente, aunque estos datos hay que tomarlos con cautela por la dificultad en la metodología de los estudios, pudiendo ser el porcentaje de efectividad mayor.

Además, la vacuna demostró tener un efecto de inmunidad de rebaño muy importante reduciendo la incidencia de la enfermedad neumocócica invasora en poblaciones de personas que no recibieron directamente la vacuna, incluyendo niños >5 años y adultos de todas las edades. Se ha estimado que por cada niño vacunado hay 2.1 personas más que se benefician por este efecto de rebaño atribuible a la disminución en la colonización a nivel de la orofaringe. Otro de los grandes beneficios de la vacuna PCV-7 ha sido la reducción en la resistencia a la penicilina, la cual ha disminuido a un 5% para el año 2003.

La seguridad de la vacuna 7 valente ha sido evaluada en los diferentes estudios clínicos efectuados antes de la comercialización. En todos la vacuna demostró ser bien tolerada.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las locales (dolor, eritema, tumefacción) y la fiebre.

Después de la introducción de la vacuna 7 valente se ha descrito un incremento en la incidencia de la enfermedad neumocócica invasora producida por serotipos no vacunales, principalmente del serotipo 19A que ha sido atribuido a varios factores. Los expertos concuerdan que más estudios se necesitan al respecto para poder entender mejor este fenómeno.

☑ Referencias

1. Black S, Shinefield H, Baxter R, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugated vaccine in Northern California Kaiser Permanent. *Ped Inf Dis J* 2004; 23: 485-489.
2. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugated vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348: 1737-48.
3. Oosterhuis-Kafeja F, Beuters P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugated vaccines (1998-2206). *Vaccine* 2007; 2194-2212.
4. Pelton S, Huot H, Finkelstein J, et al. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant pneumococcus in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugated vaccine. *Ped Inf Dis J* 2007; 26: 468-472.