

## Neumococo, Nuevas Actuales y Nuevas Vacunas.

Ulises Reyes-Gómez\*  
Leticia Gabriela Cruz-García\*  
Antonio Arista-Viveros\*\*  
Gerardo López-Cruz\*  
Ernesto Garzón-Sánchez\*  
Francisco Colón-Cuesta\*\*\*

### RESUMEN

El *Streptococcus pneumoniae* o neumococo, origina infecciones graves en niños que van desde neumonía, sepsis y meningitis. Con el paso del tiempo el neumococo ha mostrado resistencia cada vez mayor a los antimicrobianos clásicos.

Una de las estrategias mejores de prevención lo constituyen las vacunas. En nuestro país se cuentan con 2, una heptavalente conjugada de polisacáridos indicada principalmente para menores de 2 años y otra de 23 serotipos para niños mayores.

La presencia emergente de otros serotipos que originan enfermedad y que no están contenidas en la vacuna actual, obligan a la necesidad de nuevas vacunas que contengan estos.

Se analizan algunos aspectos básicos de estos cambios y su posible impacto.

**Palabras Clave:** Neumococo, vacuna heptavalente y de 23 serotipos, nuevas vacunas.

### ABSTRACT

The *Streptococcus pneumoniae* or pneumococcus, causes serious infections in children ranging from pneumonia, sepsis and meningitis. Across the time, pneumococcal has shown increasing resistance to antimicrobials classics. One of the best strategies of prevention are the vaccines. Our country counts with 2, one Valent polysaccharide conjugate indicated primarily for children under 2 years and another 23 serotypes for older children. The emerging presence of other serotypes that cause disease and are not contained in the current vaccine, forcing the need for new vaccines containing these. Basic aspects of these changes and their potential impact will be discussed.

**Key Words:** Pneumococcus, 23 serotypes, new vaccines and Valent vaccine.

\* Departamento de Investigación y de Pediatría. Clínica Diana de Especialidades, Oaxaca.

\*\* Ex-Jefe de la Unidad de Pediatría. Hospital General de México.

\*\*\* Coordinación de los Servicios de Salud, Jurisdicción Sanitaria No. 1, Quintana Roo.

Sobretiros: Dr. Ulises Reyes Gómez, Dirección Médica. Clínica Diana de Especialidades, Símbolos Patrios 747 Colonia Agraria, Oaxaca. Telefax: (01951) 4-36-90, E mail: reyes\_gu@yahoo.com.mx. reyesgu\_10@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* (Spn) son la primera causa de muerte por enfermedades inmunoprevenibles en menores de 5 años en todo el mundo<sup>1</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año mueren 1.2 millones de niños menores de 5 años de edad<sup>2</sup>.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) estima que causa 20,200 muertes anuales, de las cuales 16,960 son causadas por neumonía y 3,220 por meningitis. Cada año 1,600,000 niños menores de 5 años residentes en Latino América tienen por lo menos un episodio de enfermedad neumocócica. En México para el año 2004, la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud reporta una incidencia de 47,849 casos en menores de 1 año, 46,760 en niños de 1 a 4 años y 11,761 entre 5 y 9 años de edad. Desde el inicio del Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SIREVA) en 1993, la sensibilidad disminuida a penicilina (SDP) demostró un incremento constante, las mayores tasas se registraron en las zonas de alta concentración poblacional, como la ciudad de México (60%), mientras que fue significativamente menor en ciudades menos pobladas<sup>3</sup>.

Actualmente se identifican 91 serotipos de neumococo, 15 de ellos son los responsables de la mayoría de las infecciones invasivas, dentro de los que destacan los serotipos 14, 23F, 1, 5, 6B, 19F. Los que originan la mayoría de los casos de enfermedad invasiva pediátrica son diez<sup>4</sup>.

Los serotipos asociados con mayor frecuencia a susceptibilidad disminuida a penicilina (SDP) son el 14, 23F, 6B, 19A, 19F, 6A y 9V<sup>3</sup>. El serotipo 14 se observó en porcentajes importantes en todos los países latinoamericanos; el 23F tuvo mayor incidencia en la región Norte donde se incluye México<sup>3</sup>.

*Streptococcus pneumoniae* (Spn) es una bacteria capaz de producir infecciones con diferentes expresiones clínicas, dependiendo de las características del huésped, del microorganismo y del ambiente. Las infecciones neumocócicas se clasifican en invasoras y no invasoras.

**Invasoras:** Diseminación Hematógena del Spn con o sin localización secundaria en un parénquima o sitio normalmente estéril. Los principales son bacteriemia, sepsis, meningitis, neumonía.

**No invasoras:** diseminación canalicular como otitis media aguda.

La profilaxis activa antineumocócica se inicia con Wright, al disponer de una vacuna de células enteras inactivadas por calor, eficaz para reducir la mortalidad por neumonía en trabajadores de minas de oro en Sudáfrica<sup>5</sup>.

Actualmente se cuenta con dos tipos de vacunas aprobadas para la inmunización activa; una a base de polisacárido que confiere protección contra 23 serotipos (23VALENTE: 1, 2, 3, 4, 5 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y la segunda que conjuga un polisacárido con una proteína (protege contra 7 serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F).

Ambas inducen protección a través de la producción de anticuerpos específicos contra los polisacáridos capsulares, sin embargo por desarrollo de la respuesta inmune (ontogenia), la vacuna que contiene exclusivamente polisacárido no es inmunogénica en niños menores de 2 años de edad en quienes las infecciones neumocócicas invasoras son más frecuentes y graves. No induce inmunidad "comunitaria" o de "rebaño", porque no reduce el estado de portador nasofaríngeo<sup>3</sup>.

La inmunización tiene un hito en el inicio del milenio actual. En febrero de 2000 la Food and Drug Administration autorizó en Estados Unidos la primera vacuna conjugada, una heptavalente (VNC7v) (Prevenar, Wyeth) Advisory Committee on Immunization-Practices la recomendó para todos los niños menores de 2 años y para los de 24 a 59 meses de edad pertenecientes a grupos con riesgo de presentar enfermedad invasiva<sup>6</sup>.

La vacuna neumocócica conjugada heptavalente se encuentra conjugada con una proteína portadora CRM197, que es una variante no dañina de la toxina diftérica aislada de cultivos de *Corynebacterium diphtheriae* purificada mediante ultrafiltración. La conjugación induce a la formación de anticuerpos tipo-específicos que se fijan al polisacárido correspondiente sobre la superficie de la bacteria y propician las reacciones de opsonización, fagocitosis y destrucción de los microorganismos encapsulados<sup>7</sup>.

En México la cobertura de la vacuna 7V para otitis media aguda (OMA) es del 64%. Y otro aspecto importante es que la gran mayoría de los serotipos resistentes a penicilina están incluidos en la vacuna 7-V.

En la publicación Morbidity and Mortality-Weekly Report 2005 se reconoce el efecto rebaño; por cada niño vacunado se protege 2.2 niños<sup>3</sup>.

El grupo de vacunas conjugadas o de segunda generación se ampliará al final del decenio actual con una 10-valente (Synflorix, Glax SmithKline) y otra 13-valente (Prevenar 13, Wyeth), que aumentan el espectro de protección al incluir más serotipos causantes de enfermedad invasiva<sup>5</sup>.

La 10-valente incluirá los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, e incorpora los serotipos 1, 5 y 7F<sup>3</sup>. Por estar conjugado el polisacárido de 8 de los serotipos con la proteína de H. Influenzae, también es eficaz frente a OMA producida por cepas no serotificables de H. Influenzae<sup>8</sup>.

La 13-valente: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F incorpora también los serotipos 3, 6A y 19A<sup>3</sup>. Tendrá indicación también en el adulto, según los ensayos clínicos que se realizan, y se podrá administrar de forma secuencial con la vacuna polisacáridica 23-valente (6° Simposio Internacional sobre Neumococo y Enfermedades Neumocócicas, ISPPD-6, Reykjavik, junio 2008)<sup>8</sup>.

Al autorizarse la VNC7v se planteó la posibilidad de que los serotipos vacunales fuesen sustituidos por otros no vacunales. Después de la comercialización ha sucedido un cambio en la distribución de serotipos ya que al reducirse la incidencia de los vacunales en los no vacunales el porcentaje es mayor.

El desconocimiento de la incidencia de la enfermedad invasiva por serotipos, antes y después de la introducción de la vacuna, y la baja cobertura vacunal (una tasa media estatal del 40% al 50%), hacen que sea difícil por no decir imposible, analizar el efecto real de la vacunación y el posible reemplazo de serotipos. El reemplazo de serotipos en la era vacunal se ha demostrado en situaciones clínicas concretas. (colonización nasofaríngea y OMA)<sup>6,10,11</sup>, en determinadas poblaciones de riesgo (niños nativos de Alaska)<sup>12</sup> y adultos de 18 a 64 años con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana<sup>5</sup>. Las sustitución de unos serotipos por otros es un tema que preocupa, pero que no puede ensombrecer el gran beneficio de la vacunación: La importante disminución de la incidencia de la enfermedad invasiva por los serotipos vacunales obtenida en los países donde se han alcanzado elevadas coberturas (alrededor del 90% en Estados Unidos), como ya se observó en los ensayos clínicos de eficacia en la precomercialización<sup>6</sup>. Aparte de este efecto directo de la vacunación se observa el llamado “efecto indirecto” o disminución de la incidencia de la enfermedad invasiva en los niños y adultos no vacunados debido a la inmunidad o protección de grupo al disminuir la colonización nasofaríngea en los inmunizados y por tanto la transmisión de los serotipos vacunales a las personas no vacunadas de su entorno<sup>10,11,13</sup>.

En resumen, los beneficios directos e indirectos de la vacunación sistemática han superado ampliamente, por el momento, el efecto negativo o las limitaciones que representa el reemplazo de serotipos.

## CONCLUSIÓN

### LA VACUNACIÓN NEUMOCÓCICA ES BENEFICIOSA

La medida más eficaz para la prevención de la enfermedad neumocócica, a pesar del fenómeno del reemplazo, continúa siendo la vacunación, una verdadera inversión en la salud infantil. La OMS, en el año 2007, consideró una prioridad introducir la vnc7 en los programas de vacunación con especial énfasis en los países en desarrollo<sup>1</sup>. La vacunación universal es la única estrategia que permite obtener también el efecto indirecto que extiende el beneficio a los niños no vacunados y a los adultos. A esta medida hay que asociar una política antibiótica adecuada para disminuir las resistencias y los cambios de serotipos, y también se debe considerar la vacunación antigripal, ya que la gripe precede a muchos episodios de enfermedad neumocócica. Una parte de niños que presentaron neumonía por influenza H1N1 se colonizaron con neumococo, aun cuando éstos ya contaban con sus 2 dosis de vacuna neumocócica heptavalente (datos no publicados Clínica Diana de especialidades 2009-2010).

La próxima comercialización (previsible en 2011-2012) de 2 vacunas conjugadas con 10 y 13 serotipos reducirá el problema de la enfermedad por reemplazo que, por el momento, tiene poco impacto sobre el gran beneficio vacunal, es decir, el importante descenso de la enfermedad invasiva<sup>13,14,16</sup> sin olvidar la disminución de otras formas clínicas frecuentes de la infección neumocócicas, como la neumonía y la OMA<sup>6,17</sup>.

La vigilancia epidemiológica es muy necesaria, teniendo en cuenta la reciente comercialización de vacunas con más serotipos neumocócicos.

La aplicación de 3 dosis de vacuna heptavalente conjugada de neumococo, muestra un aumento en los niveles de anticuerpos desde la primera dosis, sin embargo los serotipos 6b y 23f no presentan una respuesta de anticuerpos adecuada (menos de 2 ug/dl) inclusive con la segunda dosis de la vacuna. Antes de la aplicación de la tercera dosis de refuerzo todos los serotipos reportan niveles de anticuerpos menores de 2 ug/dl. Aplicando la tercera dosis de refuerzo todos los serotipos alcanzan concentraciones arriba de 4 ug/dl por lo tanto, el refuerzo con la vacuna conjugada heptavalente de neumococo es necesaria y es una buena estrategia, ya considerada por las autoridades en Salud<sup>18</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. WHO position paper. Weekly Epidemiological Record. 2007; 82: 93-104.
- 2.- Morbidity and Mortality Weekly Report 2009; 58: 1.
- 3.- Arredondo GJ, Castañón GJ, Domínguez SL, García PE, Granados AJ, Guinto BG, Heinze MG, Hernández GM y cols.

Enfermedades neumocócicas en niños. Presentación clínica y tratamiento Boletín de información clínica y terapéutica Academia Nacional de Medicina 2009; 18(2): 1-5.

4.- Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5: 83-93.

5.- Siber GR, Klugman KP, Makaela PH, editors. *Pneumococcal vaccines. The impact of conjugate vaccine.* Washington DC: ASM Press; 2008.

6.- Oosterhuis- Kafeja F, Beutels P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998- 2006). *Vaccine.* 2007; 25: 194-212.

7.- Esposito S, Pugni L, Bosis S, Proto A, Cesati L, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3,5 and 11 months post-natally to pre and full-term infants. *Vaccine* 2005; 23 (14): 1703-8.

8.- Ulloa- Gutiérrez R, Ávila- Aguero ML. 6th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. *Expert Rev Vaccines.* 2008; 7: 725-8.

9.- Salleras L. La emergencia de serotipos no vacunales en la enfermedad neumocócica: un probable origen multifactorial. *Vacunas* 2008;9 (Supl 1): 3- 11.

10.- Kayhty H, Auranen K, Nohynek H, Dagan R, Makela H. The Pneumococcal Carriage Group (PneumoCarr). Nasopharyngeal colonization: a target for pneumococcal vaccination. *Expert Rev Vaccines.* 2006; 5: 651-68.

11.- Pelton SI. Replacement pneumococcal disease in perspective. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 1353-5.

12.- Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA.* 2007; 297: 1784-92.

13.- Centers for Disease Control and Prevention. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction -Eight States, 1998-2005. *MMWR.* 2008; 57: 144-8.

14.- Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7 valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease. United States, 1998-2003 *MMWR* 2005; 54: 893-7.

15.- Ruiz CJ. Vacunas neumocócicas conjugadas: Presente y futuro *Enf Infec Microbiol Clin* 2008; 26 (supl 1): 48-55.

16.- Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, et al. Effectiveness of seven - valent pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet.* 2006; 368: 1495-502.

17.- Grijalva CG, Griffin MR. Population -based impact of routine infant immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA. *Expert Rev. Vaccines.* 2008; 7: 83-95.

18.- Hernández PM. Impacto de la inmunización con la vacuna conjugada de neumococo. (editl) *Rev Enf Infec Ped* 2009; 87: 67.