



Metodología científica II.

Revisión bibliográfica: Fallos vacunales a vacunas conjugadas de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b.

Participantes: Angulo Gonzalo
Severo Verónica
Soriano Verónica
Sosa Rodrigo
Vargas Laura

Orientadores: Schelotto Magdalena
Pirez María Catalina

INDICE

Resumen.....	pag 3
Introducción.....	pag 4
Resultados.....	pag 12
Conclusiones.....	pag 23
Bibliografía.....	pag 25
Tablas.....	pag 31

RESUMEN

Haemophilus influenzae tipo b y *Streptococcus pneumoniae* son agentes frecuentes de infecciones en niños, se encuentran entre los principales agentes causales de otitis, neumonía, sepsis y meningitis, afectando principalmente a menores de 5 años. Las vacunas conjugadas para gérmenes encapsulados son una estrategia para aumentar la inmunogenicidad de las vacunas en los menores de 2 años. La introducción de las vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae* ha disminuido notoriamente en todos los países donde se utilizó, las distintas enfermedades causadas por estos gérmenes. Esto ha tenido un gran impacto en la salud sobre todo en edades pediátricas, disminuyendo drásticamente la morbi-mortalidad generada por las enfermedades invasivas por estos gérmenes. Sin embargo, se han observado fallas de estas vacunas en diversas poblaciones. Se realizó una revisión bibliográfica, en busca de las posibles causas que pudieran explicar estas fallas. De los artículos revisados surge que los niños que presentan fallos vacunales a *Haemophilus influenzae* tipo b tienen más frecuentemente comorbilidades que la población general, se describen entre las mismas la prematuridad, inmunodeficiencias primarias, infección por VIH, Síndrome de Down o neoplasias. Sin embargo, se describe que la mayoría de los niños no presentaba antecedentes patológicos, y que los estudios inmunológicos fueron normales. De las diversas preparaciones vacunales disponibles para *Haemophilus influenzae* tipo b la asociación con el antígeno de *Bordetella pertussis* acelular ha demostrado ser menos inmunógena y es actualmente desaconsejada. La vacunación con vacunas conjugadas para *Streptococcus pneumoniae* es más reciente y hay menos publicaciones sobre fallos de la misma. Se han identificado dos serotipos, el 6B y el 19F, que explican hasta el 60% de los fallos vacunales para esta bacteria. Por último se describe como causa de fallo vacunal la incorrecta administración de la vacuna o falla en vacunar.

PALABRAS CLAVE. Vacuna conjugada, fallo vacunal, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b.

INTRODUCCIÓN

Las vacunas son preparaciones destinadas a generar inmunidad contra gérmenes previniendo así la enfermedad o formas graves de la misma. Las vacunas conjugadas para *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b adicionan una proteína (carrier) a los polisacáridos capsulares de algunas bacterias con el objetivo de aumentar su capacidad inmunogénica. La proteína conjugada estimula la producción de inmunidad T dependiente y generan memoria inmunológica. Son especialmente útiles en la población de niños menores de dos años, grupo etario más vulnerable a las infecciones por estos gérmenes dada la inmadurez fisiológica del sistema inmune para generar respuesta a los antígenos polisacáridos.^{1,2}

Haemophilus influenzae tipo b (Hib) es un cocobacilo Gram negativo capsulado perteneciente a la familia *Pasteurellaceae*, exigentes desde el punto de vista nutricional, anaerobio facultativo, que provoca enfermedad invasora en los niños, sobre todo menores de 5 años de edad.

Su epidemiología varía ampliamente según la zona geográfica estudiada, habiendo sufrido un gran cambio desde el empleo de las vacunas de Hib. Las primeras vacunas contra Hib estaban constituidas por el polisacárido capsular purificado (PRP), y por tratarse de un antígeno T-independiente sólo eran efectivas en niños mayores de 2 años, dejando, por lo tanto, a la población de más alto riesgo desprotegida. Posteriormente, para resolver este problema, se procedió a conjugar el PRP con una fracción proteica que actúa como transportador, consiguiendo así una elevada respuesta inmunógena en lactantes al provocar una respuesta timo dependiente.^{3,4}

Uruguay fue el primer país de América Latina que en 1994 inició la vacunación masiva contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) con vacuna conjugada. Este germen causa enfermedades invasivas graves como meningoencefalitis aguda supurada, neumonía, infecciones osteoarticulares, celulitis, epiglotitis y puede colonizar el aparato respiratorio superior, siendo el índice de portación de 2% a 4%. Se destaca su importancia en la edad pediátrica, el 90% de las enfermedades ocurren en niños menores de 5 años, con una máxima incidencia entre los 6 y 12 meses.⁵

En Uruguay ocurrió una gran reducción de las enfermedades invasivas producidas por *Haemophilus influenzae* tipo b luego de la vacunación. Esto ha permitido disminuir la morbilidad y mortalidad de enfermedades que dejan secuelas severas.

La meningitis es la forma más común de presentación de enfermedad invasiva, correspondiendo a un 60% de casos, por lo general ocurre a edades más tempranas de la vida determinando una mortalidad de 4% en los países desarrollados. Los que sobreviven presentan secuelas neurológicas severas en un 10% a 20%, siendo las más frecuentes la hipoacusia y la sordera.

La frecuencia de las enfermedades invasivas graves por Hib ha disminuido notoriamente en los países donde se han aplicado planes de inmunización con vacunas conjugadas en niños menores de 4 años. En nuestro país en el año 1993 la meningitis por Hib alcanzaba una incidencia anual de 1,5 por 100.000 habitantes en niños menores de 5 años, alcanzando una letalidad de 9,1%.

Hasta fines de 1994 en Uruguay, la mitad de las meningitis en niños menores de 1 año eran causadas por Hib y en ese mismo período, Hib representaba el 33% de las neumonías de etiología bacteriana confirmada en los niños hospitalizados.

Desde enero de 1996 hasta diciembre de 1999, se observaron solamente cuatro casos de enfermedad invasiva por Hib en los niños asistidos en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) de nuestro país.⁵ Figura 1 (Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b. Número de casos por año. N=74. Centro Hospitalario Pereira Rossell 1993-1999).

En Europa la incidencia anual de enfermedades invasivas por Hib, en épocas previas a la vacunación se encontraba entre 20 a 60 casos/100.000 habitantes dependiendo de la región geográfica, donde la meningitis también tiene especial relevancia (60% de los casos de enfermedad invasiva por Hib). La introducción de la vacuna contra Hib en el esquema de vacunación del Reino Unido en el año 1992 resultó en una dramática y sostenida reducción en la incidencia de enfermedades invasivas por Hib en niños y adultos gracias a la combinación de una protección directa e indirecta (inmunidad rebaño).⁶

La incidencia se redujo a 0,92 \ 100.000 habitantes en 1996, pero a finales de 2000 había aumentado a 1,88 y a finales de 2002 a 2,81 que, aunque todavía alejado del 23,8 prevacunal, ha alertado a microbiólogos, pediatras y epidemiólogos.

El mayor incremento de los casos se produjo en niños correctamente vacunados según el esquema vigente en el Reino Unido por lo que nos podríamos estar enfrentando a posibles fallos en la vacunación.^{7, 8, 9}

En Chile hasta hace un par de décadas las infecciones por Hib causaba el 70% de las meningitis bacterianas en niños menores de 5 años y eran la segunda causa de neumonía bacteriana del lactante. La incidencia anual de infección en Santiago era de 43 casos por 100.000 habitantes en niños menores de 5 años y 80% de estas infecciones ocurrían en niños menores a 18 meses de edad. Hib era agente causal frecuente de otras patologías como artritis, epiglotitis, celulitis y pericarditis. La introducción de la vacuna conjugada anti-Hib en 1996 se considera una de las intervenciones más trascendentes en la salud pública de los últimos años en ese país.¹⁰

Después de la gran efectividad de la vacuna conjugada a *Haemophilus influenzae* tipo b en la reducción de las enfermedades invasivas, es que surgen las vacunas conjugadas para prevenir las infecciones por *Streptococcus pneumoniae*.

Streptococcus pneumoniae (Sp) es un coco Gram positivo, catalasa negativo, exigente desde el punto de vista nutricional. Se disponen en pares o diplos. Son anaerobias facultativas. Por fuera de la pared se encuentra una cápsula polisacáridica presente en prácticamente todos los aislamientos clínicos. Se reconocen aproximadamente 90 serotipos de *S. pneumoniae* en base a las diferencias antigénicas en los polisacáridos capsulares. Alrededor de 20 de ellos son los que causan enfermedades invasivas y no invasivas en el ser humano.¹¹

Es un integrante habitual de la flora nasofaríngea humana, su único reservorio. Se encuentra frecuentemente en niños menores de cinco años, colonizándolos en ocasiones desde su nacimiento. A lo largo de la vida, el ser humano desarrolla una respuesta inmune, haciéndose menos propenso a la colonización y con menor susceptibilidad a las infecciones neumocócicas. Sin embargo existe una pérdida paulatina de la resistencia específica en los adultos mayores que, junto con los niños menores de cinco años, son los grupos más vulnerables a la infección neumococcica.¹²

En el año 2008 se decidió incorporar al certificado de esquema de vacunación la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC-7), Prevenar®, que contiene antígenos capsulares de neumococo de 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F)^{13,14}. En Uruguay Pérez¹³ y col. describieron el impacto de la misma sobre la Neumonía adquirida en la Comunidad (NAC).

Como en el resto de América Latina, en Uruguay los serotipos de *S. pneumoniae* más asociados con NAC eran el 14, 1, 5, 6B, 19A, 3 y 7F.

El 24 de febrero de 2010 Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. licenció una vacuna 13 valente y en marzo del mismo año las autoridades sanitarias de Uruguay decidieron sustituir la anterior por esta presentación. Esta nueva vacuna, Prevenar® 13, contiene, además de los antígenos capsulares mencionados en la anterior, seis adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A). Estos antígenos están conjugados a una proteína transportadora denominada CRM197, variante no tóxica de la toxina diftérica. Se indica a los 2, 4 y 12 meses de edad por vía intramuscular.¹⁴ En Uruguay, cuatro años después de la implementación de VNC-7 hubo un descenso rápido y significativo de la tasa de hospitalización por NAC en niños. Las hospitalizaciones por NAC causadas por serotipos incluidos en la vacuna VNC-7 prácticamente desaparecieron. La primera disminución fue en el período 2008-2009 y otra disminución importante en el período 2011-2012 con la introducción de la VNC-13.¹³

Entre las vacunas disponibles frente a neumococo, la 23-valente no es inmunógena en niños menores de 18-24 meses, por lo que, hasta la aparición de la VNC-7, sólo se administraba a partir de los 2 años de edad y a grupos de riesgo (déficit de inmunidad primario o secundario, ausencia de bazo, etc.). Las vacunas conjugadas VNC 7, 10 o 13 valente conjugan polisacáridos con proteínas, lo cual permite generar una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T-helper; son inmunógenas desde los 2 meses de edad e inducen memoria inmunológica.¹⁵

En Inglaterra y Gales en el año 2006, la introducción de la vacuna antineumocócica VNC-7 en niños menores de 2 años logró que la enfermedad neumocócica invasiva disminuyera en un 98 % en el periodo 2009-2010. Debido a que las vacunas conjugadas inducen altos niveles de anticuerpos en los niños vacunados, la transmisión del *S. pneumoniae*, también disminuyó en un 75 % en los grupos de mayor edad mediante protección indirecta (inmunidad de grupo). La enfermedad neumocócica invasiva disminuyó un 34% en general en todos los grupos de edad durante 2009-2010 (56% en los niños menores de dos años). Se observó un aumento relativo de la enfermedad neumocócica invasiva causada por serotipos no incluidos en la vacuna VNC-7¹⁶

En las últimas décadas de la era prevacunal, las enfermedades neumocócicas eran las infecciones bacterianas de mayor relevancia a nivel mundial, ya sea tanto como enfermedades invasivas (meningitis, bacteriemias, sepsis y neumonías bacteriémicas) como infecciones de las mucosas (neumonías, sinusitis, otitis media aguda). La OMS

estimaba que estas infecciones causaban a nivel mundial entre 700.000 y 1.000.000 de muertes infantiles al año. Figura 2 (Incidencia de enfermedad neumocócica invasiva según grupos de edad en la era prevacunal).¹²

El National Research Council de EE.UU. organizó en 12 países de los 5 continentes estudios en niños con infecciones respiratorias altas (IRA) los cuales revelaron que en Uruguay la incidencia de IRAs en los niños seguidos desde el nacimiento fue de 4.82 niño/año. En la tabla 1 se muestran los Serotipos de *S.pneumoniae* en los diferentes grupos de edad, el diagnóstico clínico y la cobertura que ofrecerían las distintas vacunas conjugadas. Datos del Ministerio de Salud Pública mostraban una incidencia de meningitis neumocócicas en menores de un año de edad de 22,4/10.000 y su mortalidad superaba el 38%. Las neumonías consolidantes confirmadas radiográficamente según pautas de la OMS, en menores de 2 años de edad, tuvieron, según los años observados (2001/04), una incidencia promedio anual de 1.175/100.000.¹²

Luego de la implementación de la VNC-7 en Uruguay, las hospitalizaciones de los niños menores de 2 años disminuyeron 43.1%, siendo notoria la disminución de las neumonías alveolares. En EE.UU, esa tendencia generada por la VNC-7 se mantuvo durante casi una década, posterior a la cual la VNC-7 fue sustituida por la 13-valente (VNC-13).¹²

La tabla 2 compara los resultados de dos estudios, demostrando que en el grupo de pacientes de 12 a 23 meses de edad, hubo una reducción de 44.9% de los casos de neumonía post-vacunación. Tabla 2 (Población expuesta e incidencia de neumonías consolidantes). Los serotipos incluidos en la VNC-7 disminuyeron 95.6% y los seis que se habían agregado a la fórmula en la VNC-13 cayeron 83.9% en los pacientes menores de 5 años de edad. Fue evidente el control de las enfermedades neumocócicas invasoras ocasionadas por los serotipos vacunales, que también habrían disminuido su circulación en la comunidad por reducción de la colonización nasofaríngea.¹²

En América Latina el 95% de los niños menores de 3 años son portadores de *S. pneumoniae*. La neumonía por *S. pneumoniae* genera una mortalidad de 1,2 millones personas/año, de los cuales el 40% son menores de 5 años y de 700.000 por año en niños menores de 2 años por sepsis y meningitis aguda bacteriana a nivel mundial.

Según reportes de la OPS, 550.000 niños menores de 5 años fallecieron en 1999. De ellos 72.000 fueron por infección respiratoria aguda, de las cuales 80% eran neumonías y aproximadamente la mitad causadas por *S. pneumoniae*.

En cuanto a la enfermedad local se sabe que por cada niño menor de 1 año suceden 0,5 a 0,7 episodios de otitis media aguda y 0,5 a 1,2 en el segundo año de vida de los cuales el 59% es por *S. pneumoniae*.

En EE.UU. el promedio de edad de adquisición de *S. pneumoniae* es de 6 meses. A los 24 meses, 95% de los niños están colonizados y 72% por lo menos con 2 serotipos diferentes. Esto no implica que este porcentaje de niños sufran enfermedad neumocócica, ya que se ha visto que los serotipos pobremente inmunogénicos son portados por períodos más largos de tiempo que los más inmunogénicos.¹⁷

En Argentina la incorporación de la VNC-13 en niños menores de 2 años también resultó ser una estrategia eficaz para la disminución de la enfermedad invasiva y la portación nasofaríngea de *S. pneumoniae*. El 82,8% de los serotipos de la serie presentada están incluidos en la vacuna. Si se analizan solo los niños menores de 2 años, el 85,6% de los serotipos identificados en el presente estudio están cubiertos en la VNC-13.¹⁸

A pesar que la introducción de las vacunas conjugadas ha tenido un gran impacto en la disminución de la morbimortalidad de las enfermedades más prevalentes causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae*, se han reportado casos de enfermedades invasivas a estos gérmenes en niños con un esquema de vacunación completo, lo que podría indicar estar frente a un posible fallo vacunal. En la bibliografía revisada se encuentran diversas y disímiles definiciones de fallo vacunal, teniendo en cuenta variaciones sobre lo que se considera una inmunización completa.

Se define como fallo vacunal la aparición de la enfermedad específica prevenible por vacunación en una persona que está completa y adecuadamente vacunada, teniendo en cuenta el período de incubación y la demora normal para que la protección sea adquirida como resultado de la inmunización.¹⁹

U. Heiningera¹⁹ y col. consideran un verdadero fallo vacunal si existe confirmación clínica y de laboratorio de que la enfermedad era prevenible por la vacunación, es decir, que el agente

patógeno (incluyendo tipo, subtipo y variantes) debería estar cubierto específicamente por la vacuna y las manifestaciones clínicas ser acordes a las presentaciones de las enfermedades por estos gérmenes. Mientras que se refiere a una sospecha de fallo vacunal, ante la aparición de la enfermedad en una persona correcta y completamente vacunada, pero la misma no se ha podido confirmar de que sea prevenible por la vacuna específica. Aplicando esta definición, también se requiere que el período de incubación y la demora normal para la protección sea adquiridos como resultado de la inmunización.

Oxford Vaccine Group define como verdadero fallo vacunal a la ocurrencia de enfermedad invasiva por Hib tanto la que ocurre 2 semanas después de haber recibido una dosis en niños mayores de 1 año, como 1 semana después de haber recibido al menos dos dosis en niños menores de 1 año.²⁰

Según Heath²⁰ y col. un caso es tomado como verdadero fallo vacunal (VFV) si ocurre enfermedad invasiva por Hib tanto luego de 2 semanas de una dosis de vacuna a Hib administrada después del primer año de vida, o luego de 1 semana de haber recibido 2 dosis dentro del primer año de vida.

Según Ladhani²¹ y col. en cuanto a Hib, se define fallo vacunal, a la ocurrencia de enfermedad invasiva presentada luego de haber recibido 3 dosis de la vacuna conjugada de Hib en el primer año de vida, luego de una semana de haber recibido 2 dosis, o luego de 2 semanas de haber recibido una dosis dada en el primer año de vida.^{21, 22}

En cuanto a la falla vacunal a *S. pneumoniae*, en una investigación realizada en Uruguay del 2008 al 2012, se definió fallo vacunal según el número de dosis de VNC que recibió, ya sea VNC-7 o VNC-13, año de nacimiento, año de hospitalización y meses de vida. Las tres categorías fueron definidas como no vacunado, inmunización incompleta e inmunización completa. La inmunización completa se definió como 2 dosis para los niños menores de 12 meses de edad, 3 dosis para niños mayores de 12 meses, 2 dosis de VNC-7 en el segundo año de vida para los niños nacidos en 2007 y 1 dosis de VNC-13 para los niños nacidos entre el 1 de enero de 2005, y el 23 de abril de 2009.¹³

En un estudio realizado en Inglaterra y Gales se definió fallo vacunal a VNC-7 como la enfermedad neumocócica invasiva que ocurre por lo menos 14 días después de dos dosis en niños menores de 12 meses o luego de una dosis en niños mayores de 12 meses (con independencia del número de dosis de VNC-7 anteriores).²³

Las causas del fallo vacunal son múltiples e incluyen: la imposibilidad del huésped para generar una respuesta inmunogénica efectiva, la ineficacia de la vacuna en generar esta respuesta en individuos sanos, o las alteraciones en la patogenicidad del germen que determinan que la respuesta inmunológica generada sea inefectiva.

Asimismo, el fallo vacunal puede ser debido al fracaso para vacunar, es decir, que no se administró adecuadamente una vacuna indicada por cualquier motivo.²⁰

Nuestra revisión tiene como objetivo realizar una búsqueda bibliográfica sobre las posibles causas de fallas vacunales identificadas, descritas y analizadas por diferentes grupos de investigación. Nos interesa en particular conocer la frecuencia con que se presentan estos fallos, las características del huésped que se asocian a la misma, las características de la vacuna que podrían llevar a una mayor frecuencia de falla vacunal y/o si se describen mecanismos de virulencia del germen asociados a mayor fallo.

Finalmente revisar las conductas que se adoptan o deberían adoptar con los niños que presentan estas fallas, como se estudian, como es su tratamiento y cómo puede planificarse una revacunación más efectiva.

Se realizó la búsqueda bibliográfica en portales TIMBO y PUBMED. Las palabras clave utilizadas fueron: fallo vacunal, vacuna conjugada, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b.

Para la referencia bibliográfica se utilizó el programa Mendeley.

RESULTADOS

Se analizaron diversos artículos que identificaron diversas causas de fallo vacunal ya sea por características del huésped, del germen o de la vacuna.

Fallos vacunales debido a las características del huésped: Comorbilidades e inmunodeficiencias

Varios estudios analizan pacientes que presentaron fallos vacunales e identifican en los mismos diversas comorbilidades.

En un estudio realizado en el Reino Unido y la República de Irlanda entre 1992 y 1998, de los niños que fueron vacunados antes del año de vida un 20% presentaron factores de riesgo clínico, en un 30% se detectaron deficiencias inmunológicas y en por lo menos un 44% se detectaron una o ambas. Ellos concluyen que los niños que desarrollaron enfermedad invasiva a Hib a pesar de haber sido completamente vacunados merecen una evaluación clínica e inmunológica. Un total de 115 niños con verdadero fallo vacunal fueron reportados al estudio durante 6 años. De estos, 106 fueron vacunados durante el primer año de vida (95 niños recibieron tres dosis de la vacuna y 11 solamente dos dosis).

En los fallos vacunales que se presentaron en niños menores de un año se encontraron presentaciones clínicas como meningitis, epiglotitis, neumonía, artritis séptica u osteomielitis, entre otras. La tabla 3 muestra la presentación clínica de 106 niños con verdadero fallo vacunal, los cuales fueron vacunados contra *Haemophilus influenzae* tipo b en niños menores de 1 año, siendo la meningitis la principal forma de presentación clínica de la enfermedad invasiva por Hib seguida por la epiglotitis²⁰

En la figura 3 se muestra la presentación clínica en 423 niños con fallo vacunal a Hib en diferentes grupos de edad. presente en el estudio Landhani²⁴ y col .

Los factores de riesgo clínicos asociados a los verdaderos fallos vacunales (prematuridad, enfermedades malignas, retraso en el desarrollo, Síndrome de Down y neutropenia) e inmunológicos se muestran en las tablas 4 y 5 respectivamente.

Como dato importante a destacar, de este estudio surgió que de los niños que presentaron fallos vacunales a Hib, 44% de los que recibieron la vacuna antes del año de edad y un 67 % luego del año de edad, asociaron factores de riesgo clínico (incluido prematuridad) y deficiencias inmunológicas. La mayoría de los fallos vacunales surgió en niños que presentaban un esquema

de vacunación completo. Dentro de estos, el factor de riesgo clínico más asociado a las fallas fue la prematuridad.

Niños con cáncer tienen un riesgo incrementado de padecer enfermedad invasiva por Hib y una menor respuesta a la vacuna conjugada contra Hib.²⁰

En cuanto a las inmunodeficiencias, el déficit de IgG fue la que más contribuyó a estos fallos vacunales, y en segundo lugar el déficit de IgA. Estos fallos se vieron también luego de la vacunación en niños sanos. Por ejemplo, en un estudio en el Reino Unido²⁵, 6 % de 95 niños presentó concentraciones de anticuerpos anti-PRP no detectables a los 12 meses de edad a pesar de haber tenido una respuesta adecuada a los 5 meses. Estos niños no presentaban defectos inmunes obvios. El fallo secundario quizás pueda ocurrir luego de un tratamiento inmunosupresor y explicaría los casos de fallos vacunales que se presentaron en pacientes con neoplasias malignas y por lo tanto la falla de la respuesta no se debería a la patología de base sino que a su tratamiento inmunosupresor. Este estudio concluyó que, un gran número de pacientes asoció factores de riesgo y deficiencias inmunológicas. Aunque la atribución de estos factores de riesgo como causantes de los fallos vacunales es difícil, ciertas asociaciones como prematuridad, Síndrome de Down, enfermedades malignas y neutropenias parecen ser biológicamente probables.²⁵

Estos factores explican menos de la mitad de los casos, siendo otras condiciones predisponentes, como pueden ser defectos de la vacuna, de su almacenamiento, o de su administración; retraso en la maduración de la respuesta inmune y otras deficiencias en el sistema inmune que no han sido estudiadas en este estudio.²⁰

Teniendo en cuenta las inmunodeficiencias, se encontraron varios artículos que apoyan la asociación de estas patologías con los fallos vacunales. Por ejemplo en un estudio en Cataluña se determinó que hay mayor probabilidad de fallos vacunales a Hib en pacientes con déficit de IgG o sus subclases y estos pacientes deberían de tener un seguimiento exhaustivo.²⁷

Carneiro²⁷ y col. también identifican a los pacientes portadores de inmunodeficiencias humorales, defectos en los componentes tempranos del complemento, asplenia e inmunodeficiencia de la vía innata (deficiencia de receptor asociado a kinasa 4 (IRAK4), defectos modulador esencial del nf kappa b (NEMO), con mayor susceptibilidad a infecciones por gérmenes encapsulados.

Los pacientes con inmunodeficiencias primarias podrían ser clasificados en tres grupos en cuanto al riesgo de contraer enfermedades por *S. pneumoniae*. Los pacientes que generalmente

tienen alto riesgo de contraer enfermedad invasiva son aquellos que presentan defectos en los linfocitos B y T, deficiencias en los componentes tempranos de la vía clásica del complemento y C3, asplenia congénita, NEMO e IRAK4. Los de mediano riesgo son los pacientes con otras deficiencias del complemento y los pacientes con Hiper IgE, pudiendo éstos sufrir infecciones ocasionales y con menor frecuencia enfermedad invasiva. Los de bajo riesgo incluyen aquellos pacientes que presentan deficiencias en el complemento pero en fases finales del mismo, los que tienen defectos en el sistema mononuclear y aquellos con deficiencias de IgA.²⁸

En cuanto a las inmunodeficiencias humorales mayormente asociadas a infecciones neumocócicas son la Inmunodeficiencia común variable (IDCV), las agammaglobulinemias, las deficiencias selectivas de anticuerpo polisacárido (SPAD) y deficiencias de subclases de IgG 2 y 4. Otros síndromes bien definidos de inmunodeficiencias que asocian esta mayor propensión a infecciones por *S. pneumoniae* son la Ataxia Telangiectasia (AT), el síndrome de Wiskott Aldrich (WAS), el Síndrome de hiper IgE (HIES) y los defectos en linfocitos T como el Síndrome Di George (DGS) y las Inmunodeficiencias combinadas severas (IDCS).²⁸

Los pacientes portadores de defectos en el complemento también son muy vulnerables a infección por neumococo, sobre todo aquellos con deficiencia de C3 y de la vía clásica. Se describe que las deficiencias en los componentes tempranos de la vía clásica y la vía de lectina están acompañados por infecciones respiratorias altas recurrentes y otitis media, mientras que las deficiencias en la vía alternativa hacen a los individuos susceptibles a infecciones invasivas por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*.²⁸

Siguiendo con las comorbilidades asociadas a fallos vacunales, teniendo en cuenta los niños con síndrome de Down (SD), estos presentan una alta incidencia de infecciones respiratorias, francamente mayor que la población general y esto podría en parte ser explicado por las alteraciones inmunológicas propias del síndrome, cardiopatías congénitas así como también a la anatomía anormal de la vía aérea. En lo que respecta al sistema inmune, el número de células natural killer (NK) se encuentra reducido en los niños con síndrome de Down. Además, la migración quimiotáctica de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) y los fagocitos mononucleares también se encuentra reducida. En cuanto a la inmunidad adaptativa, varios grupos han propuesto que las anomalías de las células T encontradas en niños con síndrome de Down podrían explicarse por una función anormal del timo y sugirieron que esta disfunción era la consecuencia de la senescencia temprana del sistema inmunológico. Las

proporciones de timocitos CD1+, CD3+, CD4 + y CD8+ están disminuidos en los niños con SD. Estudios combinados conducen a la hipótesis de que la involución acelerada del timo en estos pacientes, resulta tanto en la disminución del número como en la disfunción de las células T. El envejecimiento de las células del sistema inmune no sólo resulta en la involución del timo, sino también de cambios en la longitud de los telómeros (acortamiento) y una tasa incrementada de apoptosis de las células inmunes. Se demostró que estos niños tienen una reducción significativa del número de células madre hematopoyéticas, sobre todo aquellas de la línea mieloide. La inmunidad innata, por lo tanto, parece claramente perturbada, tanto cuantitativa como cualitativamente.²⁹

En cuanto al estudio de la prematurez asociada a mayor probabilidad de que ocurran fallos vacunales un estudio de Kristensen y col. publicó sobre el uso de PRP-T en un esquema de 2 , 4 y 12 meses demostró que los prematuros (27-36 semanas de gestación) tenían una respuesta más baja después de dos dosis pero no después de tres.³⁰ En un esquema de 2 , 3 y 4 meses , Robinson³¹ y col. encontraron que los niños menores a 32 semanas de gestación que no habían recibido dexametasona alcanzaron una concentración geométrica media (GMC) similar al de recién nacidos a término. P.T Heath³² y col. han demostrado también que los lactantes prematuros nacidos con menos de 32 semanas de gestación logran menores concentraciones de anticuerpo anti-PRP después de la vacunación contra Hib y las proporciones son más bajas que las concentraciones de protección de los lactantes que nacen a término. Los datos de vigilancia indican una tendencia a un mayor riesgo relativo (RR: 1.5) de la ineficacia de la vacuna clínica en niños prematuros (menor a 37 semanas), en comparación con los recién nacidos a término.

Los niños portadores de VIH constituyen un grupo especial de riesgo para infecciones causadas por bacterias encapsuladas. Su sistema inmunitario se ve afectado por la acción del virus antes de que haya adquirido la capacidad para responder a antígenos polisacáridos, por lo que tienen un riesgo mayor de que esta infección se vuelva invasiva, y son menos capaces de eliminar el patógeno una vez que presentan bacteriemia¹⁵. Estudios de inmunogenicidad de la vacuna conjugada a *H. influenzae* han demostrado tener menor respuesta inmunológica en niños infectados por VIH y por lo tanto tendrían un riesgo significativamente mayor para enfermedad invasiva por Hib que los niños no infectados. Niños con una enfermedad más grave o sintomática por VIH son también menos propensos a responder adecuadamente a la vacuna.³³ Madhi SA y col. demostraron que los niños infectados por VIH no solo presentaban un riesgo

20 veces mayor de contraer neumonía bacteriana por Hib sino que también el riesgo de contraer neumonía por *S.pneumoniae* era 40 veces mayor.³⁴ En otro estudio realizado por Madhi³⁵ y col encontraron como dato llamativo que las enfermedades por Hib en niños infectados por VIH no predominaban en los menores de 2 años, sino que se observa un mayor riesgo en mayores de esta edad.

Vacunas Conjugadas. Fallos vacunales relacionados al germen.

En cuanto a los casos en los que se identifica que el germen es el determinante del fallo vacunal, respecto a *S. pneumoniae* se identifica que: los serotipos 6B y 19F fueron responsables de casi dos tercios de los fallos de la vacuna VNC-7. Los neumococos de los serotipos 1, 5 y 7 (que se incluyen en la VNC-10 y la VNC-13) son conocidos por ser muy invasivos y afectan principalmente a las personas sanas, pero parecen causar enfermedades menos graves, según lo determinado por los scores de gravedad clínica y el requerimiento de cuidados intensivos, y tienen una menor tasa de letalidad. La causa del fallo vacunal a serotipos 6B y 19F sería una menor inducción de la inmunidad en el huésped luego de la vacunación y no una mayor virulencia del germen.¹⁶

En el Reino Unido, se estudió si las cepas aisladas de Hib que causaban fallos vacunales podrían haber sufrido un cambio en su estructura genotípica tradicional para eludir el efecto protector de la vacuna. Para esto, se llevaron a cabo estudios de epidemiología molecular. Los mismos concluyeron que el aumento del número de casos de enfermedad invasiva por Hib en niños completamente vacunados en el Reino Unido fue causada por cepas pertenecientes no a un genotipo particular o nuevo, sino a los genotipos que ya circulaban en la era prevacunal, antes de la introducción de las vacunas conjugadas contra Hib. De acuerdo con los datos presentados en este estudio, creemos que se deben buscar otras explicaciones para el reciente aumento de la enfermedad invasiva por Hib en el Reino Unido. Trotter y col. llegó a la conclusión de que el uso de las vacunas conjugadas contra Hib han mostrado inmunogenicidad reducida cuando se utiliza la combinación de tétanos-difteria-pertussis acelular en comparación con tétanos- difteria-pertussis de células enteras, esto fue un importante factor que contribuye al aumento de la enfermedad Hib observada en el Reino Unido entre 1998 y 2003. El Departamento de Salud del Reino Unido respondió con rapidez al aumento de la enfermedad por Hib en el año 2003 mediante la retirada de los preparativos de la combinación Hib-difteria-

tétanos-pertussis acelular, llevando a cabo una segunda campaña de puesta al día, ofreciendo una nueva dosis de la vacuna Hib a todos los niños de 6 meses a 4 años. Esta campaña ha demostrado ser un gran éxito, y el número de casos en el grupo de edad específica para la vacuna ha disminuido dramáticamente.⁷

Fallos vacunales. Vacunas conjugadas.

Un Carrier se define como una proteína, en la cual fracciones de polisacáridos están químicamente conjugadas para generar vacunas glico- conjugadas. Es considerado actualmente que las proteínas carrier proveen epítomos antigénicos para su reconocimiento por células T Helper CD4+, en particular las células T helper foliculares. Un adyuvante en vacunas refiere a agentes que mediante el aumento de la presentación antigénica incrementa la estimulación del sistema inmune (formulación de depósitos, sistemas de señalización) y/o proporcionando señales coestimuladoras (inmunomoduladores). Las sales de aluminio son los adyuvantes más frecuentemente utilizados en las vacunas de la actualidad.³⁶

En Cuba se formuló en 1999 una vacuna contra Hib llamada Heberpenta, basada en un PRP sintético unido a la anatoxina tetánica. La misma se obtiene mezclando la vacuna tetravalente Trivac-HB con la vacuna Quimi-Hib (polisacárido sintético de Hib). Trivac HB es una vacuna combinada que contiene las anatoxinas diftérica y tetánica, además de una suspensión de células enteras de *Bordetella pertussis*, las cuales han sido previamente inactivadas para minimizar su toxicidad y retener su potencia, y el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B recombinante purificado, obtenido por ingeniería genética. El polisacárido está compuesto por oligosacáridos sintéticos que remedan al natural. El menor costo de producción, así como otras ventajas que ofrece esta otra modalidad de formulación sintética permite la mayor cobertura en países de escasos recursos. En cuanto a su efectividad, estudios realizados en Cuba probaron que la vacuna sintética es comparablemente inmunogénica y segura como las vacunas de origen tradicional. Pasando a formar parte del esquema de vacunación en nuestro país en 2009.^{37, 38}

Fallos vacunales. Análisis de diferentes carrier y la inmunogenicidad vacunal

Las vacunas son el único instrumento de salud pública capaz de prevenir la mayor parte de los casos de enfermedad grave por Hib. Las vacunas a Hib autorizadas en la actualidad para su uso en lactantes están formadas PRP (polisacárido capsular de Hib) conjugado con una proteína portadora. Las vacunas presentan formulaciones como antígenos aislados o como parte de una combinación de vacunas.

Se han desarrollado y autorizado varias vacunas conjugadas a *Haemophilus influenzae* tipo b. Se utiliza el fosfato de polirribosilribitol (PRP) aislado de la cápsula del Hib. La inmunogenicidad del PRP es limitada en niños menores de 2 años por lo que requiere ser conjugado con un portador proteico. Se han utilizado cuatro tipos diferentes de portador o carrier proteico, el toxoide diftérico (PRP-DT), el toxoide tetánico (PRP-TT), el CRM197 (una variante no tóxica de la toxina diftérica HbOC), y el complejo proteico de la membrana externa de *Neisseria meningitidis* del serogrupo B (PRP-OMP). El tiomersal y los adyuvantes han sido utilizados en algunas preparaciones.

Las vacunas contra Hib son inocuas y eficaces incluso administradas en la primera infancia; están incluidas en los programas de vacunación infantil sistemática en más de 90 países de todas las regiones del mundo. En consecuencia, las enfermedades invasivas por Hib prácticamente se han eliminado en numerosos países industrializados y su incidencia se ha reducido espectacularmente en algunas partes del mundo en desarrollo. Sin embargo, hasta el momento la inmunización contra esta enfermedad solamente ha llegado a una fracción de los niños que viven en los países de bajos ingresos.³⁹

El PRP-CRM197, el PRP-T y el PRP OMP son muy eficaces si se administra la serie completa de las inmunizaciones. Una vacuna contra Hib basada en el PRP conjugado con la anatoxina diftérica (PRP-D) fue menos inmunogénica que otras vacunas conjugadas en los niños de menores de 18 meses y se ha retirado del mercado. Las formulaciones disponibles comprenden la vacuna contra Hib líquida o liofilizada, monovalente o en combinación con una o varias otras vacunas, por ejemplo la DTP, la vacuna contra la hepatitis B y la vacuna contra la poliomielitis inactivada. La composición y el contenido de los excipientes pueden variar entre las vacunas liofilizadas y líquidas, así como entre las preparaciones monodosis y multidosis.⁴⁰

En nuestro país al igual que en Argentina se utiliza la proteína carrier (carrier PRP-T). En cambio en Chile se utiliza Quinvaxem® de Novartis, Vacuna que incluye Difteria-Pertussis (células enteras)-Tétanos Hib Hepatitis B (DTPw-Hib- HB) (carrier CRM197). Datos proporcionados por Unidad de Inmunizaciones de la División Epidemiología de Uruguay.

Markus Knuf ⁴⁰ y col. mencionan en referencia a un estudio que la inmunogenicidad tras la primera y segunda dosis de las vacunas conjugadas que utilizan proteína de membrana externa (OMP) comparadas con las que utilizaban toxoide tetánico (TT) y una variante no tóxica de la toxina diftérica (CRM), medidos por media geométrica de la titulación de anticuerpos. Sin embargo, luego de la tercera dosis, las tres vacunas conjugadas resultaron igual de inmunogénicas. En otro estudio multicéntrico de 252 infantes citado por Markus Knuf y col. en cambio, luego de la tercera dosis, TT y CRM resultaron más inmunogénicos que OMP y DT. Por la similitud de los protocolos de ambos estudios contrastados se concluye que no hay evidencia suficiente para establecer cual carrier es óptimo para la vacuna polisacáridica Hib, sin embargo, se observaron respuestas de niveles de anticuerpos elevadas sostenidamente en vacunas conjugadas con TT y CRM luego de la tercera dosis en ambos estudios. Por último se hizo referencia a que por lo general la respuesta inmunogénica frente a DT es pobre en infantes. En suma, es complejo establecer cuál proteína carrier produce la mejor respuesta clínica a una vacuna conjugada basándose únicamente en los niveles de inmunogenicidad. La información arrojada por este parámetro es conflictiva, específicamente cuando se comparan los carriers utilizados en la vacuna Hib.

El tipo de vacuna contra Hib utilizado varía considerablemente entre los distintos países, y a menudo varios tipos distintos de vacunas fueron usados y cambiados durante el período de estudio. Sin embargo, el toxoide tetánico conjugado, PRP-TT, predomina en la mayoría de los países. ⁴¹

La administración de vacunas conjugadas que incluyan más de un carrier o la administración simultánea de distintas vacunas que presenten ya sea el mismo carrier o uno diferente, está asociado con un aumento o disminución de la respuesta inmune por varios mecanismos como ser actividad celular T helper aumentada por carrier, supresión epitópica inducida por carrier (CIES por su sigla en inglés) e interferencia Bystander. ⁴⁰

El control de las meningitis y neumonías después de la introducción de la vacuna conjugada contra Hib, incentivó la producción de vacunas conjugadas neumocócicas con similar tecnología para el control de las infecciones por *S. pneumoniae*. Se requería una vacuna

multivalente, con una selección de los polisacáridos capsulares de los serotipos invasores más frecuentes, cada uno conjugado a una proteína transportadora.¹²

Tanto en Chile, Argentina y Uruguay la vacuna contra neumococo utiliza la proteína carrier CRM-197 (variante de toxoide diftérico). No se dispone de datos con respecto a si la VNC-7 o VNC-13 son intercambiables con otras vacunas conjugadas a *S. pneumoniae* que contengan una proteína transportadora diferente a la CRM-197. En nuestro país se utiliza Prevenar® 13 laboratorio Pfizer, que contiene, además de los antígenos capsulares mencionados en la anterior 7- valente, seis adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A).⁴¹

Vacunas conjugadas a *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae*. Recomendaciones para la vacunación de niños con comorbilidades e inmunodeficiencias

En los pacientes con inmunodeficiencias, las vacunas de polisacáridos conjugados son seguras y altamente recomendadas. La respuesta inmune debería de ser monitorizada y en el caso de que no generen suficiente inmunidad deberían de ser re-vacunados cada 3 a 5 años.

No hay publicaciones en cuanto a la respuesta de las vacunas antineumocócicas pero la frecuencia de las infecciones con este germen sugieren que deberían de ser sistemáticamente re-vacunados.

En USA el Advisory Committee on Immunization Practice recomienda que los pacientes inmunocomprometidos deberían de ser vacunados con la VNC-13 seguido de la VPP-23 ocho semanas después. Los niños con ATS y deficiencias selectivas de anticuerpo polisacárido (SPAD) son pobres respondedores a polisacáridos. La VPP-23 genera una concentración más baja de anticuerpos de la esperada que en niños sanos, los resultados mejoran si se dan vacunas conjugadas.

Lakshman⁴² y col. encontraron que la administración de VNC-7 generó niveles de anticuerpos suficientes para generar inmunidad en algunos de los niños con SPAD.

Shrimpton⁴³ y col. estudiaron la inmunogenicidad de la vacuna conjugada contra Hib en sujetos con SPAD encontrando que se genera una respuesta inmune adecuada y que el nivel de anticuerpos depende exclusivamente de la proteína carrier que se utiliza.

Finalmente ha sido reportado que la administración de VNC-7 induce una respuesta inmune protectora en un 80% de los niños con Ataxia Telangiectasia (ATS) lo que es significativamente menor que en sujetos sanos. Esto demuestra que las vacunas conjugadas no proveen protección en niños con deficiencias menores de anticuerpos a no ser que se den dosis repetidas.⁴⁴

En las deficiencias menores de anticuerpos se recomienda igual esquema de vacunación. Las infecciones por bacterias encapsuladas son muy frecuentes y las vacunas polisacáridas son recomendadas aunque la respuesta inmune sea pobre.⁴⁴

Los niños que nacen prematuros corren un riesgo significativamente mayor de enfermedad invasiva por Hib y se les debe ofrecer una dosis de refuerzo.²⁹ Los recién nacidos prematuros deben recibir un esquema similar al recién nacido a término, comenzando su programa de vacunación a los 2 meses de edad cronológica (posnatal) independientemente de su edad gestacional o peso al nacimiento, incluso si están ingresados.⁴⁵

En cuanto a la inmunogenicidad a las vacunas en niños con síndrome de Down, puede ser subóptima y menos duradera. Las respuestas inmunógenas a diferentes antígenos vacunales son dispares, probablemente debido a la heterogeneidad de las deficiencias inmunitarias propias del síndrome. El comité asesor de vacunas de la asociación española de pediatría (CAV-AEP) recomienda con respecto a la vacunación antineumocócica, la aplicación sistemática de la serie infantil estándar (2, 4, 6 y 12 meses de edad) con la VNC-13. Además recomienda una dosis única de VPP-23 a partir de los dos años de vida, como mínimo 8 semanas después de la última dosis de 13. En caso de inmunodeficiencia grave, recomienda administrar una segunda y última dosis de VPP-23 a los 5 años de la primera.⁴⁶

En niños con VIH la efectividad de la vacuna puede estar disminuida por la supresión inmunológica que los caracteriza, por lo que sería conveniente dar una dosis de refuerzo. Poco se conoce entre la infección por VIH y la efectividad de la vacuna conjugada Hib.

La evidencia muestra que un booster (dosis de refuerzo) aumentaría los niveles de anticuerpos en niños infectados por VIH, pero sigue siendo la terapia antirretroviral y el cotrimoxazol lo que reduciría parcialmente el riesgo de infecciones bacterianas y en teoría la terapia antirretroviral podría aumentar la inmunogenicidad de la vacuna conjugada a Hib, por lo que una efectiva estrategia de prevención contra las infecciones bacterianas en niños infectados por

VIH sería el acceso universal a las terapias antirretrovirales y las dosis correspondientes de la vacuna conjugada Hib, incluyendo el booster a los 9-12 meses.³³

Ladhani y col. en un estudio publicado en el año 2009 concluyeron que los niños que presentaron fallo vacunal a la vacuna conjugada para Hib, deben ser evaluados en búsqueda de deficiencias en inmunoglobulinas y presencia de concentraciones de anticuerpos ineficaces de proveer inmunidad contra Hib medidos luego de la infección, principalmente si la enfermedad se desarrolla a una edad temprana (por ejemplo, antes de los 18 meses). Los niños que presentaran concentraciones bajas de anticuerpos (menos de 1 mg/L) luego de la medición, o cuando no fuera posible realizar la medición de respuesta a la formación de anticuerpos post infección, deberán recibir una dosis adicional de la vacuna conjugada Hib lo antes posible, con el objetivo de lograr concentraciones adecuadas de anticuerpos que provean de memoria protectora y duradera contra la enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b.²²

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La introducción de vacunas conjugadas a *Streptococcus pneumoniae* (Sp) y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), ha tenido un gran impacto en la disminución de las enfermedades invasivas y morbimortalidad causadas por estos gérmenes sobre todo en la edad pediátrica. De todos modos, se han registrado casos de fallos de las vacunas en niños correctamente vacunados.

Luego del análisis de los distintos estudios, hemos notado una gran disparidad en las definiciones de fallos vacunales, lo que ha determinado dificultades para analizar los diferentes estudios. Creemos necesario la unificación de criterios a nivel universal en lo que respecta a éstas definiciones, para ser más precisos al momento de considerar un verdadero fallo vacunal.

Los fallos vacunales se presentan más frecuentemente en niños con diversas comorbilidades como lo son prematuridad, Síndrome de Down (SD), inmunodeficiencias, asplenia congénita, VIH, neoplasias, etc. La prematuridad parece ser el principal factor de riesgo clínico que pudiera estar asociado a la ocurrencia de los fallos. Tanto la deficiencia en la inmunidad innata como adquirida presente en los niños con SD, predisponen a los mismos a una pobre respuesta a las vacunas conjugadas. Lo mismo sucede con niños que presentan VIH y diversas alteraciones en la inmunidad. Tomando en cuenta las inmunodeficiencias primarias, se vio una clara asociación entre inmunodeficiencia y fallo vacunal. Sin embargo, solo un 20 a 40 % de las fallas es explicada por la presencia de estas comorbilidades. El resto se observa en niños sin antecedentes patológicos, por lo cual el motivo de fallo merece un estudio más exhaustivo.

A pesar de que los fallos vacunales ocurren mayoritariamente en niños aparentemente sanos, no se encontraron recomendaciones dirigidas a que conducta tomar con estos niños respecto a la revacunación, sino que aparecen dirigidas a pacientes con inmunodeficiencias u otras comorbilidades.

Con respecto a los fallos relacionados al germen, en el caso de Sp más de dos tercios de los fallos eran debidos a los serotipos 6B y 19F incluidos en la VNC-13, reconocidos como menos inmunógenos. Interesaría un procesamiento diferente de estos polisacáridos en próximas vacunas. En nuestro país desde la introducción de vacuna conjugada antineumocócica se han publicado 3 fallas vacunales en niños con NAC para serotipos 1 y 3, en 2 de ellos se descartó inmunodeficiencia.¹³

En cuanto a Hib se vio que los fallos vacunales por causa del germen estaban dados por los genotipos que ya circulaban en la era prevacunal. No se encontraron estudios que permitan afirmar la causalidad del fallo debido al germen.

En cuanto a las características de las vacunas, las que asocian combinaciones de Hib con *Bordetella pertussis* acelular, muestran menor efectividad y más frecuencia de fallos. Los estudios de diferentes carrier llegaron a resultados controvertidos con respecto a cuál de ellos es más inmunogénico.

Consideramos de utilidad el estudio de nuestra población pediátrica para conocer mejor la situación de los niños que han presentado fallos vacunales con el actual esquema nacional de vacunación vigente en nuestro país.

Consideramos importante realizar la investigación de los casos en los que se presenta fallo vacunal ante Hib, de posibles comorbilidades existentes, el estudio de la inmunidad y la respuesta vacunal mediante los anticuerpos específicos anti-Hib y en caso de ser necesario valorar la pertinencia de administrar un refuerzo de la vacuna (booster). La información presentada evidencia la necesidad de mejorar el registro de los niños en que se detecte falla vacunal, sistematizar los estudios paraclínicos necesarios en cada situación, su seguimiento y eventualmente la necesidad de inmunizaciones posteriores al diagnóstico de falla vacunal para vacunas conjugadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Definición de vacunas de la OMS Extraído de: <http://www.who.int/topics/vaccines/es/>
2. Abul K. Abbas, Andrew H. H. Lichtman, Shiv Pillai. Inmunología celular y molecular. Capitulo 1. Editorial: Elsevier España, 18 may. 2012.
3. Hitateguy P, Torres M.E. Cap 18. Temas de bacteriología y virología médica, 3ra edición, departamento de bacteriología y virología. Instituto de higiene. Universidad de la República. Facultad de Medicina, Uruguay. Abril 2008
4. A. Morant Gimeno, J. Díez Domingo. Vacunación frente a *Haemophilus influenzae* tipo b en la Comunidad Valenciana: Efectividad vacunal y fallos vacunales en nombre del Grupo de Estudio de Enfermedades Invasoras. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/4844.pdf>
5. Montano A, Algorta G, Pérez C, Pascale A, Farcilli R, Ferrari AM. Enfermedades invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b. Impacto de la vacunación en los niños que ingresan al Centro Hospitalario Pereira Rossell. Disponible en: <http://www.smu.org.uy/publicaciones/rmu/2001v3/art4.pdf>
6. Heath PT, Booy R, Azzopardi HJ, Slack MP, Bowen Morris J, Griffiths H, Ramsay ME, Deeks JJ, Moxon ER. Antibody concentration and clinical protection after Hib conjugate vaccination in the United Kingdom. *JAMA*. 2000 Nov 8;284(18):233440. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11066183>
7. Pushparajah K, Ramnarayan P, Maniyar A, Paget R, Britto J Continued threat of *Haemophilus influenzae* type B disease in the U.K.. *Lancet* 2003;361:90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12517517>
8. Garner D1, Weston V. Effectiveness of vaccination for *Haemophilus influenzae* type b. *Lancet*. 2003 Feb 1;361(9355):3956. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12573380>
9. Aracil B, Slack M, Pérez Vasquez M, Román F. Epidemiología molecular de *Haemophilus influenzae* tipo b Causa de fracasos de la vacuna en el Reino Unido Mayo

- de 2006, en la Revista Microbiología Clínica, volumen 44 Número 5. Páginas 1645-1649.
10. Cruces P, Donoso A, Camacho J, Llorente M. Infecciones invasoras por Haemophilus influenzae tipo b después de la incorporación de la vacuna conjugada al Programa Ampliado de Inmunizaciones en Chile. Hospital Padre Hurtado Área de Cuidados Críticos (ADF, JCA) Inmunología Infantil (MLIH) Universidad del Desarrollo Clínica Alemana Programa de Medicina Intensiva Infantil (PCR) Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071610182006000100006&script=sci_arttext
 11. Rodríguez G Cap 17. Temas de bacteriología y virología médica, 3ra edición, departamento de bacteriología y virología. Instituto de higiene. Universidad de la República. Facultad de Medicina, Uruguay. Abril 2008.
 12. Hortal, M. (2015). Impacto del neumococo y de los virus influenza en niños y adultos : su prevención con vacunas, 2(1), 21–42. Vásquez, F. (2003). Anales de la Facultad de Medicina, 64, 125–140. Disponible en: anfamed.edu.uy/index.php/rev/article/download/123/53
 13. Pirez MC, Algorta G, Chamorro F, Romero C, Varela A , Cedrez A. Changes in hospitalization for pneumonia after universal vaccination with Pneumococcal Conjugate Vaccines 7/13 valent and Haemophilus Influenzae tipo B conjugate Vaccine in a pediatric hospital in Uruguay. Vaccine Reports. Julio 2014; volume 33 : 7
 14. Quian J. Actualizaciones del Certificado Esquema de Vacunación. Perspectivas a futuro en vacunación en la niñez. Arch Pediatr Urug 2010; 81(1): 3445. Disponible en: www.sup.org.uy/revistas/adp811/pdf/adp811_6.pdf
 15. Rives Ferreiro M, Menéndez Suso J, Calderón Llopis. B. Fallo de la vacuna antineumocócica conjugada en un niño VIH positivo. An Pediatr.2008;69:5962 Vol. 69 Núm.1 Disponible en: <http://www.analesdepediatría.org/es/fallovacuna-antineumococicaconjugadaun/articulo/S1695403308702418/>
 16. Shamez N. Ladhani, Slack M, Andrews NJ, Waight P, Ray Borrow. R, Miller E. Invasive Pneumococcal Disease after Routine Pneumococcal Conjugate Vaccination in

- Children, England and Wales. *Emerg Infect Dis.* 2013 Jan; 19(1): 61–68. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3557991/>
17. Vesga J.F, Cortés. J.A. Desarrollo, impacto y eficacia de la vacuna conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* en América Latina *Rev. chil. pediatr.* v.77 n.4 Santiago ago. 2006 Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062006000400002
 18. Péreza G, Parraa A, Casimirb L. Infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae* en un hospital pediátrico de tercer nivel antes de la introducción de la vacuna conjugada. Características clínicas y serotipos involucrados. *Arch. argent. pediatr.* vol.111 no.3 Buenos Aires jun.2013 Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S032500752013000300005&script=sci_arttext
 19. Heiningera U, Bachtiarb N.S, Bahric P, Danad A, Dodooe A, Giduduf J. The concept of vaccination failure. *Vaccine.* 2012 Feb 8;30(7):12658. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22197579>
 20. Heath P.T, Booy R, Griffiths H, Clutterbuck E, Azzopardi H.J, Slack M.P.E, Fogarty.J. Clinical and Immunological Risk Factors Associated with *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine Failure in Childhood. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/31/4/973.full.pdf>
 21. Ladhani S, Heath PT, Aibara RJ, Ramsay ME, Slack MP, Hibberd ML, et al. Longterm complications and risk of other serious infections following invasive *Haemophilus influenzae* serotype b disease in vaccinated children *Vaccine.* 2010;28:2195–200. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X09019744>
 22. Ladhani S, Heath PT, Ramsay ME, Slack MP, Kibwana E, Pollard AJ, et al. Longterm immunological follow up of children with *haemophilus influenzae* serotype b vaccine failure in the United Kingdom. *Clin Infect Dis* 2009;49:372–80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19580418>
 23. Shamez N. Ladhani, Slack M.P.E, Andrews N.J, Waight P, Borrow R, Miller E. Invasive Pneumococcal Disease after Routine Pneumococcal Conjugate Vaccination in Children, England and Wales 2006.

24. Ladhani S1, Heath PT, Slack MP, McIntyre PB, Haemophilus influenzae serotype b conjugate vaccine failure in twelve countries with established national childhood immunization Programmes. *Clin Microbiol Infect.* 2010 Jul;16(7):948-54 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19889054>
25. Booy R, Hodgson S, Griffiths H, Chapel HM, Moxon ER. Antibody persistence after accelerated immunisation against HIB *BMJ* 1993.
26. Pineda Solas V, Domínguez García A, Corretger JM, Salleras Sanmartí L. Fallos vacunales después de la inmunización con la vacuna contra H. influenzae tipo b. *An Esp Pediatr* 1999;50 Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/50-5-24.pdf>
27. Carneiro M, Coutinho A. MINI REVIEW Immunity to Microbes: Lessons from Primary Immunodeficiencies. April 2007 vol. 75 no. 4 1545-1555 Disponible en: <http://iai.asm.org/content/75/4/1545.full>
28. Picard C, Puel A, Bustamante J, Ku CL, Casanova JL. Primary immunodeficiencies associated with pneumococcal disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003 Dec;3(6):451-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14612669>
29. Beatrijs L.P. Bloemers a, Chantal J.M. Broers b, Louis Bont a, Michel E. Weijerman b, Reinoud J.B.J. Gemke b, A. Marceline van Furth. Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system.
30. Kristensen K, Gyhrs A, Lausen B, et al. Antibody response to Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:525-9.
31. Robinson MJ, Campbell F, Powell P, et al. Antibody response to accelerated Hib immunisation in preterm infants receiving dexamethasone for chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F69-71.

32. Heath P, Booy R, McVernon J, Bowen-Morris J, Griffiths H. Hib vaccination in infants born prematurely. *Arch Dis Child*. 2003 Mar; 88(3): 206–210. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1719486/>
33. Mangtani P, Mulholland K, Madhi SA, Edmond K, O'Loughlin R, Hajjeh R. Haemophilus influenzae type b disease in HIV-infected children: A review of the disease epidemiology and effectiveness of Hib conjugate vaccines. *Vaccine*. 2010 Feb 17;28(7):1677-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034606>
34. Madhi SA, Petersen K, Madhi A, Khoosal M, Klugman KP. Increased disease burden and antibiotic resistance of bacteria causing severe community-acquired lower respiratory tract infections in human immunodeficiency virus type 1- infected children. *Clin Infect Dis*. 2000 Jul;31(1):170-6 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10913417>
35. Madhi SA, Kuwanda L, Saarinen L, Cutland C, Mothupi R, Käyhty H, Klugman KP. Immunogenicity and effectiveness of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in HIV infected and uninfected African children. *Vaccine* 2005;23(48–49):5517–25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16107294>
36. Borrowed R, Dagan R, Zepp F, Hallander H, Poolman J. Glycoconjugate vaccines and immune interactions, and implications for vaccinations schedules, *Revista Expert Rev Vaccines*. Noviembre; 2011. Disponible en : www.ncbi.nlm.nih.gov
37. Verez-Bencomo V, Fernandez-Santana V., et al. A synthetic conjugate polysaccharide vaccine against Haemophilus influenzae type b. *Science*. United States; 2004 Jul;305(5683):522–5.
38. Del G, Brasil SUR. PROGRAMA DE VACUNACIÓN DE URUGUAY Y RÍO. 2010;40. Del G, Brasil SUR. PROGRAMAS DE VACUNACIÓN DE URUGUAY Y RÍO. 2010; Disponible en : <http://www.bvsenf.org.uy/local/tesis/2010/FE-0343TG.pdf>
39. Documento de posición de la OMS sobre las vacunas conjugadas contra Haemophilus influenzae tipo b. Disponible en: http://www.who.int/immunization/Hib_position_paper_Spanish.pdf

40. Knuf M, Kowalzik F, Kieninger D. Comparative effects of carrier proteins on vaccine-induced immune response. *Vaccine* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;29(31):4881–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.04.053>
41. Cané A (Hospital UA, Científicos DA, Vaccines) P. Actualización en Vacuna Neumocócica Conjugada.2011;(Pcv13). Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=3114%3A2010-vaccine-research-development-cuba&catid=6601%3Akbr-case-studies&Itemid=40275&lang=es
42. R Lakshman1,A R Gennery, P D Arkwright1,T Flood1, Assessing immune responses to pneumococcal vaccines. *Arch Dis Child* 2003;88:648-649 doi:10.1136/ad.88.7.648
43. Anna Shrimpton A Michael Duddridge. Ziegler-Heitbrock L. Vaccination with polysaccharide-conjugate-vaccines in adult patients with specific antibody . *Vaccine* Volume 24, Issue 17, 24 April 2006, Pages 3574–3580
44. Nicola Principi.Susanna Esposito. Vaccine use in primary immunodeficiency disorders. Volume 32, Issue 30, 24 June 2014, Pages 3725–3731 Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X14006781>
45. Esposito S, Fumagalli M, Principi N.Asociacion española de pediatria; . Immunogenicity, safety and tolerability of vaccinations in premature infants. *Expert Rev Vaccines*. 2012; 11(10):1199-209.
46. Corretger Rauet J.M.Colaboración especial. Vacunaciones en el niño con Síndrome de Down.Centro Médico Down Fundación catalana Síndrome de Down. 30 de junio 2014. Disponible en: http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/pap62_10.pdf

ANEXO 1. TABLAS Y GRÁFICOS

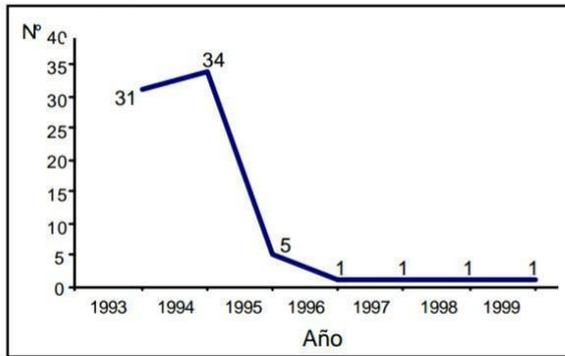


Figura 1. Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b. Número de casos por año. N=74. Centro Hospitalario Pereira Rossell 1993-1999.⁵

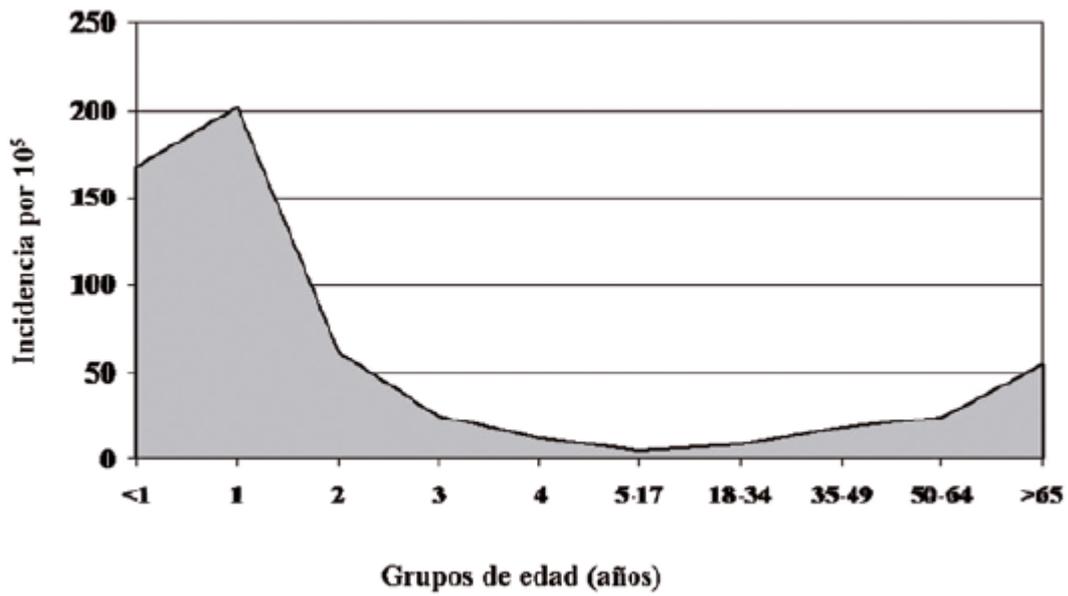


Figura 2. Incidencia de enfermedades neumocócicas invasivas según grupos de edad en la era prevacunal. Según reporte del CDC (center of disease control and prevention) en su reporte del año 2010.¹²

Tabla 1. Serotipos de *S.pneumoniae* en los diferentes grupos de edad, diagnóstico clínico y cobertura que ofrecerían las distintas vacunas conjugada.1994-2001, Uruguay.¹²

Serotipo	<2 años			2-5 años			Total (n=506)
	Neumonía (n=188)	Meningitis (n=90)	Otros* (n=54)	Neumonía (n=142)	Meningitis (n=15)	Otros* (n=17)	
14	99	12	15	45	2	2	175
6B	7	10	4	2	0	1	24
23F	2	3	4	4	2	1	16
18C	1	3	2	0	4	1	11
9V	7	0	2	3	0	0	12
19F	0	2	1	3	1	1	8
4	0	1	1	0	0	0	2
Total 7-v	116	31	29	57	9	6	248
% cobertura	62	34	54	40	60	35	49
5	23	22	6	29	0	3	83
1	8	3	5	33	2	4	55
Total 9-v	147	56	40	119	11	13	386
% cobertura	78	62	74	84	73	76	76
3	14	3	3	5	0	1	26
7F	7	8	1	6	1	0	23
Total 11-v	168	67	44	130	12	14	435
% cobertura	89	74	81	91	80	82	86
Otros	20	23	1	12	3	3	71

*57 sin datos de edad; + bacteriemia/sepsis, peritonitis, celulitis, sinusitis

Tabla 2. Población expuesta e incidencia de neumonías consolidantes pre y post vacunación en Uruguay.¹²

Edad (en años)	Población en riesgo	Pre vacunación		Post vacunación*		p	%
		n	Incidencia	n	Incidencia		
0	3.534	196	2.215	132	1.142	<0.001	33.6
1	3.690	187	2.087	103	1.117	<0.001	44.9
2	4.328	108	999	90	832	NS	16.7
3	4.445	69	612	59	531	NS	13.2
4	4.651	59	507	46	396	NS	22.0
Total	20.651	619	1.197	430	833	>0.001	30.4

Clinical presentation	Patients, no. (%) ^a
Meningitis	65 (61)
Epiglottitis	20 (19)
Pneumonia	6 (6)
Septic arthritis or osteomyelitis	6 (6)
Bacteremia	5 (5)
Cellulitis	3 (3)
Pericarditis	1 (1)

^a The sum of the percentages exceeds 100% because of rounding.

Tabla 3. Presentación clínica de 106 niños con verdadero fallo vacunal, los cuales fueron vacunados contra *Haemophilus influenzae* tipo b en niños menores de 1 año. Reino unido y República de Irlanda entre 1992 y 1998 ²⁰

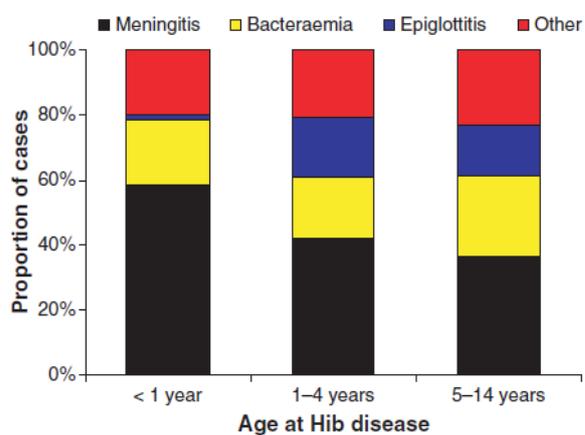


Figura 3. Presentación clínica en niños con fallo vacunal a Hib. (N=423) En diferentes grupos de edad en Reino Unido.²⁴

Risk factor	Patients, no. (%)
Prematurity	13 ^a (12.3)
Malignancy	3 (3)
Dysmorphic or developmental delay	3 (3)
Down's syndrome	2 (2)
Neutropenia	1 (1)

^a One premature child was also dysmorphic.

Tabla 4. Factores de riesgo clínico en 106 niños menores de 1 año con verdadero fallo vacunal, los cuales fueron vacunados contra *Haemophilus influenzae* tipo b. Reino unido y República de Irlanda entre 1992 y 1998 ²⁰

Deficiency	Patients, no. (%)
Total immunoglobulins	
IgA	9 (9)
IgM	3
IgG	2
≥2 of IgG/IgA/IgM	3
IgG subclasses	
IgG-2	8 (8)
IgG-1	1
Both total immunoglobulins and IgG subclasses	
IgG-2 and ≥1 of IgG/IgA/IgM	5 (5)

Tabla 5. Deficiencias inmunológicas detectadas en 106 niños menores de 1 año, con verdadero fallo vacunal los cuales fueron vacunados contra *Haemophilus influenzae* tipo b. Reino unido y República de Irlanda entre 1992 y 1998 ²⁰