

# *Presente y Futuro de la Vacunas en la Prevención de las Enfermedades Respiratorias en Pediatría*

*Francisco Giménez Sánchez*

Todavía existen en el mundo muchas enfermedades que provocan mortalidad en niños y que podrían evitarse con la vacunación. El sarampión, por ejemplo, es responsable por más de 1.000.000 de muertes al año. El tétano produce casi 400.000 muertes y la tos ferina casi 300.000 muertes en niños menores de cinco años en el mundo. Aunque hay evidencias de un alto índice de cobertura de vacunación, todavía hay casos de niños infectados por los agentes de esas enfermedades y inclusive mueren por esas causas.

En Francia, por ejemplo, la mayoría de los niños que presentan tos ferina tienen menos de seis años de edad como lo esperado, sin embargo también son cada vez más frecuentes los casos en personas mayores de 20 años.

De la misma forma en otros países con alto índice de vacunación observamos en los últimos años una reemergencia de tos ferina con un nítido aumento en la incidencia en adultos jóvenes y adolescentes. Los índices de vacunación en España en los últimos años son altos, sin embargo continuamos teniendo casos de tos ferina en niños pequeños.

Las nuevas estrategias que también representan el futuro, han sido implementadas en España e irán a reforzar el esquema de vacunación actual aumentando también el nivel de cobertura de vacunación al incluir a los adolescentes y adultos con la vacuna contra la difteria, tétano y tos ferina.

La tecnología que se utiliza actualmente todavía utiliza viejas técnicas con patógenos vivos atenuados. Las nuevas técnicas de conjugación han sido usadas con polisacáridos, técnicas de subunidad, técnica de toxoide etc. La vacunación con ácido nucleico donde el genoma del patógeno es transferido en un plasmidio; el plasmidio entonces es alterado e introducido al hombre vía el músculo o la piel.

Como nuevos avances en la disponibilidad de las vacunas tenemos la introducción de la vacuna universal contra la Hepatitis B implementada en más de 130 países. Tenemos la introducción de la vacuna universal contra el *Haemophilus influenzae* tipo b (Hi-b) prácticamente adoptada en todo el continente americano. Y lo que hemos visto en los últimos años; un cambio de la vacuna oral contra la poliomielitis para la forma inactivada intramuscular. También han surgido nuevas vacunas contra el *Streptococcus pneumoniae* y la *Neisseria meningitidis*.

Otro patógeno significativo en las infecciones respiratorias en niños es el virus sincitial respiratorio (Respiratory Syncytial Virus-RSV) diseminado en todo el mundo con un ritmo estacional; en Europa es un patógeno típico en el invierno

(Enero y Febrero). A cada año en España ocurre una epidemia de bronquiolitis por el RSV con altos índices de hospitalización y mortalidad. Ocurren por año entre 15 a 20.000 consultas causadas por infección por este virus con más de 14.000 hospitalizaciones/año y se calcula que puede ser el responsable por 70-250 muertes de niños españoles. Sin embargo, todavía no hay disponible una vacuna contra RSV. Pueden ocurrir reinfecciones y no hay inmunidad conferida por infecciones previas. Es necesario inmunizar a los niños en los primeros años de vida debido a que este es el grupo más afectado por la infección. En la década de 1960 hubo una falla con una vacuna que fue inactivada con formaldehído. Actualmente hay tres vacunas en estudio contra el RSV: a) una es una vacuna atenuada, b) otra esta hecha con subunidades y, c) una tercera se transporta a través de vectores. Estas son las vacunas que tendremos disponibles en los próximos 10 años.

Otro patógeno importante es el virus de la influenza A que ha evolucionado en varias etapas en la patología pediátrica. Primero, hace algunos años, los pediatras creían que la Influenza no era una enfermedad que ocurriera en niños, sino solo en adultos. Después en la segunda etapa comenzaron a pensar que los niños podían ser transmisores de la enfermedad. En la etapa final que es la actual, creemos que la Influenza es un patógeno importante y que es causa de hospitalizaciones y muertes tanto en niños como adultos.

El futuro de la Influenza está en la vacuna intranasal. Esta vacuna será aprobada próximamente en Europa. La vacuna para administración intranasal da posibilidad para respuestas sistémicas y en las mucosas. Esta hecha a partir de virus replicado y produce un espectro completo de respuestas de células T. Ya tuvimos la experiencia de utilizar esta vacuna en más de 18.000 niños. La tecnología que se usa en ella es a través de la obtención del genoma que produce hemaglutinina/neuraminidasa del donador y mezclarlo con la cepa circulante en la estación del año. Es una vacuna adaptada para el clima frío. Esta vacuna se comprobó que tiene una alta eficacia en niños (más de 90%) no solamente para la Influenza confirmada a través de cultivo si no también para la otitis media causada por el virus de la Influenza.

Por otro lado la vacuna contra la Influenza ha demostrado eficacia en enfermedades febriles disminuyendo el número de prescripciones de antibióticos en la consulta y llevando a la disminución del número de otitis medias tratadas con antibióticos.

Si existe una enfermedad también transmitida por vía aérea que causa temor a los pediatras y a los padres esta es la meningitis.

Actualmente en Europa tenemos varias vacunas disponibles contra la meningitis. Tenemos la vacuna meningocócica conjugada del tipo C y las vacunas polisacáridas conjugadas contra el meningococo. En este momento existen varias vacunas en desarrollo. Una es la vacuna conjugada 9-valente que tiene 9 serotipos para *Streptococcus pneumoniae* junto con la combinación para el meningococo que será lanzada pronto. En el futuro tendremos la 11 valente y la meningocócica conjugada ACYW135. Esperamos en el futuro próximo tener una vacuna eficaz contra el meningococo tipo B.

España representa un escenario especial para la *N. meningitidis*. Pasamos por varias epidemias y en 1997 hubo un pánico real con la *N. meningitidis* C. Este

hecho nos llevó a usar la vacuna polisacáride con la cual tuvimos condiciones de reducir los números de meningococos en España. Posteriormente estos índices se redujeron debido a la inclusión de la vacuna del meningococo en nuestro calendario de vacunas. Sin embargo que ocurre con la meningitis tipo B que continua apareciendo en nuestro país?

Es que continúa siendo una vacuna muy difícil. Es difícil de producirse pues su cápsula polisacárida es relativamente poco inmunogénica y además de eso la estructura bioquímica del polisacáride B de la cápsula es muy similar al del antígeno humano. Muchas vacunas han sido probadas en el mundo contra la *N. meningitidis* tipo B. Actualmente la vacuna esta siendo desarrollada en Inglaterra con 6 cepas diferentes (6 sub-tipos) de *N. meningitidis* tipo B y parece mostrar una buena respuesta contra ese patógeno.

Indudablemente el mayor protagonista de los últimos años ha sido el *Streptococcus pneumoniae*. El *S. pneumoniae* con una cápsula polisacáride que define los diferentes serotipos tiene mucha importancia una vez que nos dimos cuenta que existe un mayor numero de infecciones de las que imaginábamos. Cuando se comenzó a publicar en los Estados Unidos la incidencia de enfermedades invasivas causadas por el *S. pneumoniae* el número era grande. Actualmente contamos con una vacuna la Prevenar®. Es una vacuna conjugada con siete diferentes serotipos de *S. pneumoniae*. Es una vacuna muy eficaz contra los serotipos incluidos en la misma.

En España tenemos más de 100 casos por 100.000 en niños menores de dos años por año. Y para meningitis por *S. pneumoniae* en niños menores de un año hay 20 casos por 100.000.

Tenemos en España más *S. pneumoniae* de lo que pensábamos. Descubrimos que la vacuna Prevenar® cubriría el 82% de las 20.000 cepas de *S. pneumoniae* aisladas en nuestro Instituto Carlos III en Madrid.

De la misma forma también el Comité Asesor de Vacunación de la Sociedad Española de Pediatría recomienda esta vacuna en niños menores de dos años de edad. Es una vacuna segura, inmunogénica y muy eficaz en la prevención de enfermedades invasivas provocadas por el *S. pneumoniae*. En España hubo una disminución de hasta 68% de los serotipos incluidos en la vacuna 7- valente en la nasofaringe en niños que habían recibido la vacuna Prevenar®. También es posible que ocurra la inmunidad grupo específica. España tiene el mayor índice de resistencia del *S. pneumoniae* en el mundo. Debido a esto el Comité Asesor de Vacunación de la Sociedad Española de Pediatría decidió incluir la vacuna 7- valente en el cuadro de vacunación.

Finalmente existen todavía muchas vacunas pendientes por producir por ejemplo para la tuberculosis. La tuberculosis continúa siendo una enfermedad de los pobres. Todavía no hay una vacuna eficaz y hay necesidad de una inmunogenicidad duradera con una única dosis. Necesitamos vacunas mas baratas o gratuitas que puedan ser administradas en todos los países sean estos ricos o pobres.

**Addendum: Prueba para Influenza**

El diagnóstico etiológico específico de infecciones respiratorias agudas (IRA) basado en la clínica es muy difícil debido a que los síndromes clínicos son muy similares y no son característicos de agentes específicos. En la primera evaluación de un paciente que presenta una IRA, el proveedor de cuidados en salud hace su decisión basado solo en la clínica y en exámenes inespecíficos de laboratorio como la radiografía de torax, el conteo hemático de células blancas y la determinación de la proteína C reactiva.

Por eso, exámenes rápidos de diagnóstico etiológico\* son deseables y pueden ayudar a evitar el abuso de agentes antimicrobianos y al uso correcto de agentes antivirales. Esto podría ayudar a que la recuperación del paciente sea más rápida, y también a reducir la aparición de agentes bacterianos resistentes debido al uso incorrecto de antibióticos.

Los exámenes rápidos para Influenza son muy útiles y nosotros tenemos hoy muchos fabricantes de estos exámenes. Estos exámenes son basados en ensayos ligados a enzimas de membrana (ELA: enzyme linked assays) y los resultados pueden estar disponibles en 10 a 20 minutos. La sensibilidad y especificidad son mayores al 95% y son más confiables durante los períodos epidémicos. Otro examen rápido como la inmunofluorescencia es demorado y necesita de experiencia y un laboratorio bien equipado con microscopía de fluorescencia. Los ELA de membrana se pueden hacer al lado de la cama del paciente, y son muy fáciles de leer. Muchos reportes han mostrado que el uso de exámenes rápidos para influenza, para otros virus y para bacterias, disminuyen los costos, debido a la disminución en requerimientos de laboratorio y hospital, y a una mejoría en el cuidado del paciente.

**Lecturas recomendadas**

1. Dagan R, Givon-Lavi N, Fraser D, Lipsitch M, Siber GR, Kohberger R. Serum serotype-specific pneumococcal anticapsular immunoglobulin concentrations after immunization with a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine correlate with nasopharyngeal acquisition of pneumococcus. *J Infect Dis.* 2005 Aug 1;192(3):367-76.
2. Barkai G, Greenberg D, Givon-Lavi N, Dreifuss E, Vardy D, Dagan R. Community prescribing and resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis.* 2005 Jun;11(6):829-37.
3. Hoberman A, Dagan R, Leibovitz E, Rosenblut A, Johnson CE, Huff A, Bandekar R, Wynne B. Large dosage amoxicillin/clavulanate, compared with azithromycin, for the treatment of bacterial acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Jun;24(6):525-32.

---

\* Hay un kit comercial - QuickVue+® Influenza Test - detecta los antígenos tipo A y B del virus de la gripe (Corporación Quidel, San Diego, California, EE.UU.)

4. Libson S, Dagan R, Greenberg D, Porat N, Trepler R, Leiberman A, Leibovitz E. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* at the completion of successful antibiotic treatment of acute otitis media predisposes to early clinical recurrence. *J Infect Dis.* 2005 Jun 1;191(11):1869-75.
5. Dagan R. The potential effect of widespread use of pneumococcal conjugate vaccines on the practice of pediatric otolaryngology: the case of acute otitis media. *Curr Opin Otolaryngol Head & Neck Surg.* 2004 Dec;12(6):488-94. Review.
6. Poehling KA, Zhu Y, Tang YW, Edwards K. Accuracy and impact of a point-of-care rapid influenza test in young children with respiratory illnesses. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:713-8.
7. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics.* 2003;112:363-7.
8. Pregliasco F, Puzelli S, Mensi C, Anselmi G, Marinello R, Tanzi ML, Affinito C, Zambon MC, Donatelli I; The Collaborative Group Influchild. Influenza virological surveillance in children: the use of the QuickVue rapid diagnostic test. *J Med Virol.* 2004;73:269-73.
9. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg G et al. The Underrecognized Burden of Influenza in Young Children. *N Engl J Med* 2006;235:31-40.