

Previniendo las Infecciones Respiratorias en Niños: Presente y Futuro

Benjamin Schwartz

Se que como Otorrinolaringologos, muchos de ustedes hacen cirugías de alta complejidad, y yo siempre me siento un poco nervioso cuando voy a hacer una presentación de algo tan simple como las vacunas, pero espero que pueda captar su atención, quizás su interés como trabajadores de la salud que cuidan de los niños, o tal vez su interés como padres.

Así que me gustaria dirigirme hacia lo nuevo en vacunas respiratorias en niños. A este respecto, puedo dar tres respuestas:

- Para algunas vacunas, hay nuevos datos disponibles que pueden ayudarnos a entender mejor el impacto que estas vacunas podrían tener.
- Hay nuevas recomendaciones de vacunación en los Estados Unidos y me gustaria compartir las recomendaciones para vacunación para influenza en niños.
- Qué hay de nuevo en relación al desarrollo de nuevas vacunas, y una que me gustaria resaltar es la de pertusis en adolescentes.

Desde el año 2000, cuando la **vacuna conjugada del neumococo** fue aprobada en los Estados Unidos, han sido recolectados datos sustanciales sobre el impacto de esta. Hay información que muestra que la eficacia en la vacunación rutinaria de esta vacuna está por encima del 90%. Hemos visto un descenso significativo en las infecciones resistentes a antibióticos, así como una protección directa de los niños vacunados, con un descenso en las infecciones neumococcicas en la comunidad, evidenciando una protección sobre quienes no recibieron la vacuna. También hemos visto, en diferentes estudios, un descenso de la neumonia lobar en alrededor del 20%. Estudios previos a la licencia mostraban un descenso del 6 al 8% en la otitis media aguda y el uso de antimicrobianos estaba mostrando un descenso de alrededor del 15% en un estudio randomizado y en un estudio de guardería realizado en Israel. La información reciente importante sobre el impacto de la vacuna conjugada contra el neumococo comienza con un estudio randomizado y controlado, de una vacuna 9 valente en Gambia, publicado en marzo del 2005. Se administró la vacuna o un placebo a más de 800 niños Gambianos a los 2,4 y 6 meses de edad. Se siguió a estos niños por cuadros de neumonia, clínicamente, con radiografía de tórax y con cultivo de esputo. Además se computaron las admisiones hospitalarias y las muertes en los diferentes grupos. Los resultados mostraron una eficacia de la vacunación del 77% por enfermedad

invasiva demostrada con cultivo. Los investigadores encontraron que el 37% de las radiografías de tórax positivas por neumonías se presentaron en el grupo de vacunación. Y que el número de admisiones por todas las cusas disminuyó en alrededor del 15% y la mortalidad disminuyó en 16%. El último número es importante, porque éste es el primer estudio de vacunación en varias décadas que muestra un impacto significativo en la mortalidad, y este número sugiere que si la vacuna conjugada contra neumococo fuera utilizada alrededor del mundo, más de 1 millón de muertes en niños podrían ser prevenidas. La relevancia de esos resultados para Brasil es que en contraste con la vacuna 7-valente que esta licenciada en Estados Unidos, esta vacuna 9 valente, con inclusión de los serotipos 1 y 5, es mucho más apropiada por la distribución de serotipos circulantes aquí. De 2326 neumococos aislados en niños brasileños entre 1977 y 1990 en São Paulo, 73% de estos fueron de serotipos incluidos en la vacuna 9 valente, comparados con solo el 58% en la vacuna 7-valente. Se debe adicionar otro 7% de cobertura por la reacción cruzada de serotipos para los cuales la vacuna parece ser efectiva. Así que puede verse que esta vacuna sería óptima para los niños brasileños.

Estudios de pre-licencia sugieren que la vacuna conjugada contra neumococo podría tener un gran impacto en la otitis media recurrente, así como sobre todos los episodios individuales de otitis media aguda. Pero un estudio en Finlandia mostró solo un descenso del 4% en la colocación de tubos timpánicos durante 24 meses de seguimiento, y esto nos sorprendió. Los investigadores hicieron un seguimiento prolongado de 756 niños con edades comprendidas entre los 6 y 8 años. Durante este seguimiento, los investigadores encontraron que el grupo vacunado tenía 39% menos cirugías de inserción de tubos de ventilación comparados con el grupo control que recibió vacunación contra hepatitis B. Los investigadores plantearon la hipótesis de que este gran efecto protector podría ser debido a que durante el estudio, cuando los niños fueron seguidos de cerca, la colocación de tubos timpánicos fue más frecuente que lo debía haber sido, mientras que en el seguimiento posterior, representaba la práctica clínica regular, mostrando que esta vacuna realmente puede tener un impacto sustancial en la necesidad de colocar tubos timpánicos.

Los estudios también confirman el descenso de la otitis media aguda causada por serotipos incluidos en la vacuna, pero esto ha sido compensado en gran medida por el incremento causado por los tipos de neumococos no incluidos en la vacuna, así como en un incremento de los *Haemophilus influenzae* no tipificables, con un número de fallas terapéuticas causadas por microorganismos productores de beta lactamasas. Por lo tanto, en un editorial, el Dr. Steve Pelton de Boston sugiere el uso de amoxicilina/clavulanato en altas dosis para tratar a los pacientes con falla terapéuticas. Además, un estudio realizado en Holanda en niños con otitis media recurrente que recibieron la vacuna conjugada entre 1 a 7 años de edad, muestra un incremento en la incidencia de otitis media aguda durante el periodo de seguimiento, y esto fue relacionado a un mayor número de infecciones por *Staphylococcus aureus* en el grupo de estudio. Los autores plantearon que esto podría estar relacionado al daño en el oído medio causado por episodios previos y sugirieron que la vacunación temprana podría ser importante.

Se debe destacar que aunque hay controversias sobre la eficacia de la vacuna conjugada Pnc-7 en la reducción de cuadros de OMA, ella tiene una gran importancia en la prevención de enfermedades neumococicas invasivas. Informaciones recientes obtenidas de un estudio realizado en Gambia revelaron una reducción en la incidencia de neumonía, en las hospitalizaciones y en las muertes en individuos vacunados. En ese estudio mas de 8,000 lactantes fueron randomizados para recibir una vacuna conjugada que contenía 9 serotipos de *S. pneumoniae* (Pcn-9) o placebo, a los dos, cuatro y seis meses de edad. Los niños fueron evaluados clinicamente y se sometieron a radiografías de torax y hemocultivo cuando había sospecha de neumonía. La eficacia de la vacuna Pcn-9 fue de 77% en la enfermedad neumocica invasiva comprobada por hemocultivo y la protección contra la neumonía, confirmada con radiografía, fue de 37%. Las hospitalizaciones por todas las causas disminuyeron en 15% y la mortalidad se redujo en 16%. Este último resultado es notable porque demostró un impacto significativo de la vacuna en la reducción de la mortalidad indicando que, si la vacuna neumococica conjugada fuese utilizada en lactantes en todo el mundo, podrían evitarse un millón de óbitos en la infancia. La vacuna Pcn-9 incluyó los serotipos 1 y 5 además de los siete serotipos presentes en la vacuna conjugada hepta valente utilizada en los Estados Unidos. Estos serotipos son los mas frecuentemente identificados en niños que desarrollan enfermedad neumocica invasiva y su inclusion en las nuevas vacunas conjugadas debe aumentar sustancialmente el espectro de protección de esas vacunas

El último apartado que me gustaría mencionar es la nueva recomendación para la **vacunación con la vacuna conjugada contra neumococo en niños con implantes cocleares**. Esta recomendación fue hecha después de documentarse el incremento de riesgo de meningitis pneumococcica en esos niños. Un estudio realizado por el CDC mostró que los niños con implantes cocleares tienen un riesgo de meningitis pneumococcica 30 veces mayor que los niños sin implante, y el incremento de riesgo estaba asociado con la evidencia radiológica de una malformación en el oído medio y a fistula de líquido cefalorraquideo. Por tanto, la recomendaciones en los Estados Unidos es inmunizar con la vacuna de neumococo conjugada a todos los niños que reciben un implante coclear, que debe ser completada al menos 2 semanas previo a la cirugía.

Me gustaría pasar ahora al segundo tópico, las nuevas recomendaciones sobre la **vacuna de influenza**. En el 2003, Las recomendaciones sobre la vacuna de influenza en Estados Unidos estaban enfocadas hacia personas con alto riesgo con enfermedades crónicas y sus contactos. Estas incluían a los mayores de 50 años. Personas con enfermedades crónicas, mujeres embarazadas, proveedores de salud y los familiares de todos los anteriores. Sin embargo, los nuevos datos sugieren que la incidencia de la enfermedad entre los niños es muy similar a la de los ancianos, para quienes la vacuna está recomendada. Los datos sugieren que en los niños más pequeños, la incidencia de hospitalización por influenza es muy alta y quizás al menos el 3% de todos los niños serían hospitalizados por infleznza en algún momento de su desarrollo. En contraste con las personas mayores quienes son los que tienen más enfermedades respiratorias, los niños pequeños frecuentemente

son admitidos con el diagnóstico de fiebre o sepsis. Esto se refleja en los tipos de procedimientos a los cuales son sometidos, por ejemplo, entre los niños que tienen menos de 6 meses de edad, a alrededor de los 2/3 se les realiza una serie de estudios por sepsis que incluye cultivo de sangre, de orina y cefaloraquideo, y muy pocos de ellos requieren suplemento de oxígeno. En contraste, los niños mayores, tienen con mayor frecuencia una típica enfermedad respiratoria asociada a influenza y a menudo necesitan oxígeno suplementario. Por lo tanto, en el 2004, el comité consultor en prácticas de inmunización de los Estados Unidos agregó a los niños de 6 a 23 meses de edad como un grupo de vacunación rutinaria de influenza. Actualmente en Brasil, la producción de vacuna de influenza está bien establecida, por lo que se espera que en un futuro cercano ustedes puedan utilizar vacunas de influenza producidas localmente, y podría sugerir que consideren la vacunación en niños.

El último tópico que me gustaría presentar es la **vacunación de pertusis** en adolescentes. En contraste, en contraste con todas las otras enfermedades prevenibles con vacunas, actualmente hemos visto un incremento de casos y muertes por pertusis en niños, en parte porque la vacunación parcial no tiene efecto protector, y porque los adolescentes y adultos infectados transmiten la enfermedad a los niños. Además, tenemos documentada una alta incidencia de adolescentes enfermos. Por tanto, la vacunación entre los adolescentes podría ser importante para protegerlos y para prevenir la transmisión a otros, como los niños pequeños.

En Massachusetts el incremento de la incidencia de pertusis ha sido documentada desde 1980 entre todos los grupos de edad. Los picos de incidencia ocurren en la infancia y luego en la adolescencia tardía, cuando la inmunidad decae. Estos adolescentes que desarrollan enfermedad por pertusis tienen una variedad de síntomas que pueden causar una morbilidad severa pero usualmente no son hospitalizados y virtualmente nunca mueren. Entre los niños, en contraste, 2/3 son hospitalizados y 0,5% mueren.

Con respecto a las muertes por pertusis en los Estados Unidos, tuvimos un incremento en los últimos 5 años y más o menos 90% de estas muertes ocurrieron en niños. Un estudio del CDC que buscó la fuente de la enfermedad por pertusis en niños mostró que la fuente más común se encontraba en la casa, incluyendo madres, padres y hermanos, no lográndose documentar en el 57% de los casos. Estos nos lleva a la recomendación de vacunación en adolescentes. Dos vacunas, una producida por Glaxo-Smith-Kline y otra por Sanofi-Pasteur, fueron licenciadas por la FDA en el 2005 y ahora se han recomendado para vacunación rutinaria en adolescentes a los 12 años de edad, en lugar del refuerzo de la DT.

En conclusión, con respecto a las vacunas respiratorias y la pediatría, hemos visto nueva información, nuevas recomendaciones y nuevas vacunas. Las vacunas de neumococo conjugadas pueden ser particularmente importantes en la otorrinolaringología para niños quienes reciben implantes cocleares y para la prevención de la otitis media recurrente y la colocación de tubos de ventilación. El uso rutinario de estas tres vacunas, podría tener un significativo impacto en la hospitalización y en la mortalidad.

Lecturas recomendadas

1. Ruben FL. Inactivated influenza virus vaccines in children. *Clin Infect Dis*. 2004 Mar 1;38(5):678-88. Epub 2004 Feb 17. Review.
2. Advisory Committee on Immunization Practices; Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA. Prevention and Control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006 Jul 28;55(RR-10):1-42. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006 Jul 28;55(29):800.
3. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, Harrison LH, Schaffner W, Reingold A, Bennett NM, Hadler J, Cieslak PR, Whitney CG; Active Bacterial Core Surveillance Team. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2005 Oct 26;294(16):2043-51.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 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 Morb Mortal Wkly Rep*. 2005 Sep 16;54(36):893-7.
5. Posfay-Barbe KM, Wald ER. Pneumococcal vaccines: do they prevent infection and how? *Curr Opin Infect Dis*. 2004 Jun;17(3):177-84. Review.
6. Heininger U, Cherry JD. Pertussis immunisation in adolescents and adults--Bordetella pertussis epidemiology should guide vaccination recommendations. *Expert Opin Biol Ther*. 2006 Jul;6(7):685-97. Review.
7. Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, Slade BA, Brown KH, Mijalski CM, Tiwari T, Weston EJ, Cohn AC, Srivastava PU, Moran JS, Schwartz B, Murphy TV; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006 Mar 24;55(RR-3):1-34.