Vacunas neumocócicas conjugadas: presente y futuro

Jesús Ruiz-Contreras

Sección de Lactantes e Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

La introducción de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente en algunos países ha dado lugar a cambios substanciales en la epidemiología de las infecciones producidas por esta bacteria. La mayor repercusión ha sido una disminución global de la enfermedad invasora, sobre todo por un descenso de las infecciones producidas por los serotipos vacunales. La vacuna ha generado una inmunidad de grupo muy efectiva, extendiendo su efecto protector a las personas no vacunadas de todas las edades, entre ellas los mayores de 65 años, una población en la que la infección conlleva una morbimortalidad elevada. La inmunidad de grupo se debe, en parte, a la inducción de respuestas inmunitarias en las mucosas respiratorias. El resultado es una disminución de la colonización nasofaríngea por los serotipos vacunales, que, sin embargo, son reemplazados por otros serotipos no contenidos en la vacuna. Como quiera que la colonización nasofaríngea es un hecho crucial en la epidemiología de las infecciones neumocócicas, no es de extrañar que los cambios en la misma den lugar a algunas consecuencias conocidas y otras que se empiezan a conocer. Más del 80% de las resistencias de neumococo van ligadas a 5 de los serotipos vacunales, cuya desaparición de la nasofaringe se ha acompañado de una disminución marcada de infecciones causadas por cepas resistentes. Un hecho preocupante ha sido la emergencia de serotipos no contenidos en la vacuna, como 19A, 3, 15, 33 y 6A, que podría, en un futuro, dar lugar a una disminución de la efectividad de la vacuna o a cambios en la epidemiología de la enfermedad.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*. Vacunas neumocócicas conjugadas. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. Enfermedad invasiva neumocócica. Neumonía. Colonización nasofaríngea. Serotipos neumocócicos.

Conjugate pneumococcal vaccines: present and future

The introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in some countries has substantially changed the epidemiology of pneumococcal infections.

Correspondencia: Dr. J. Ruiz-Contreras.
Sección de Lactantes e Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía, km 5,4. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: jruize.hdoc@salud.madrid.org

The greatest effect has been an overall reduction of invasive disease, especially due to a decrease in infections produced by vaccine serotypes. This vaccine has generated highly effective group immunity, extending its protective effect to non-vaccinated individuals of all ages, including those older than 65 years, a population in which infection carries high morbidity and mortality. Group immunity is partly due to induction of immune responses in the respiratory mucosa. The result is a decrease in nasopharyngeal colonization by vaccine serotypes which, however, can be replaced by other serotypes not contained in the vaccine. Since nasopharyngeal colonization is a crucial factor in the epidemiology of pneumococcal infections, changes in colonization lead to some known consequences and others that are beginning to be known. More than 80% of pneumococcal-resistant strains are linked to five vaccine serotypes; the disappearance of these vaccine serotypes from the nasopharynx has been accompanied by a marked decrease in infections caused by resistant strains. A worrying recent finding has been the emergence of serotypes not contained in the vaccine such as 19A, 3, 15, 33 and 6A, which could in future decrease the effectiveness of the vaccine or lead to changes in the epidemiology of pneumococcal disease.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*. Pneumococcal conjugate vaccines. Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. Pneumococcal invasive disease. Pneumonia. Nasopharyngeal colonization. Pneumococcal serotypes.

Las infecciones neumocócicas son un problema grave de salud pública en todo el mundo, especialmente en los países subdesarrollados, donde la carga de esta enfermedad es tan elevada que es imposible de cuantificar. En el año 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que, cada año, mueren 1,6 millones de personas por enfermedades neumocócicas¹. Entre 700.000 y un millón de estas muertes corresponden a niños y ocurren, sobre todo, en los países en vías de desarrollo. En los países desarrollados, las infecciones neumocócicas afectan a las edades extremas de la vida aunque con repercusiones muy diferentes. En los 2 primeros años de vida, la tasa de infecciones neumocócicas es mayor que en cualquier otra edad, pero la mortalidad asociada es relativamente baja. En las personas mayores de 65 años, la letalidad de la bacteriemia es del 10-20%, pero puede alcanzar hasta el 30-40%^{2,3}.

La colonización nasofaríngea desempeña un papel central en la epidemiología de las infecciones neumocócicas. A

partir de los primeros meses de vida, la nasofaringe del lactante se coloniza por neumococo, de forma que hasta un 30-80% de los niños menores de 4 años lo alberga en sus vías respiratorias altas⁴⁻¹⁰. La colonización nasofaríngea es el único reservorio conocido de la bacteria, representa el primer paso de la enfermedad —no hay invasión sin colonización previa— y facilita la selección de resistencias bacterianas por la presión selectiva de los antibióticos¹¹⁻¹³; además, el contacto con otra flora comensal facilita la transferencia de genes de resistencia. Ésta es la razón por la que las resistencias bacterianas son más frecuentes en las cepas procedentes de los niños que en las de los adultos. En el caso del neumococo, el 80% de las resistencias se debe a los llamados serotipos pediátricos 6B, 6A, 9V, 14, 19A, 19F y 23F^{8,10,14-17}, que, con frecuencia, son colonizadores de las vías respiratorias altas. La casi uniforme susceptibilidad a antibióticos de los serotipos 1 y 5, que casi nunca se encuentran en la nasofaringe^{10,17} a pesar de que causan una enfermedad invasiva grave, avala la importancia del estado de portador en la selección de las resistencias bacterianas¹⁷.

El estado de portador nasofaríngeo representa, además, la conexión entre la enfermedad neumocócica del niño y de los adultos, y se ha demostrado la transmisión intrafamiliar⁵. Los adultos que conviven con niños están colonizados por neumococo con más frecuencia que los que no tienen niños en su domicilio^{5,18}. Otro hecho interesante es que la colonización por los llamados serotipos pediátricos aumenta progresivamente a partir de los 65 años de edad¹⁹. No se sabe si este fenómeno se debe a una mayor transmisión desde el niño al anciano por una convivencia más estrecha o a un debilitamiento progresivo de la inmunidad con la edad. La importancia de los niños como reservorio del neumococo queda reflejada en el hecho de que la convivencia con un niño que asiste a la guardería es un factor de riesgo de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en adultos²⁰.

La resistencia a la infección por bacterias que contienen una cápsula de polisacáridos (neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b [Hib], meningococo y otras) depende del desarrollo de anticuerpos específicos antipolisacáridos que favorecen la opsonofagocitosis de la bacteria. La mayor incidencia de las infecciones neumocócicas en los lactantes menores de 2 años está en relación con su inmadurez fisiológica para responder a los antígenos polisacáridos. Es probable que en el anciano una pérdida progresiva de la inmunidad desempeñe el mismo papel.

Las nuevas vacunas neumocócicas conjugadas

Las vacunas antineumocócicas de polisacáridos puros inducen respuestas de anticuerpos específicos de tipo y capacidad bactericida en el suero de los niños mayores y adultos jóvenes. Desafortunadamente, son poco inmunógenas y dan lugar a respuestas poco duraderas por debajo de los 2 años de edad^{21,22} —la época de la vida con más incidencia de enfermedad neumocócica— y no generan memoria inmunológica. Además, no afectan a la colonización nasofaríngea⁹. Los polisacáridos son antígenos reconocidos por el sistema inmunitario a través de las inmunoglobulinas de superficie de los linfocitos B, sin que medie

ninguna intervención de la célula T (antígenos T-independientes). El linfocito B estimulado desarrolla una respuesta primaria, que se caracteriza por una producción lenta de anticuerpos de escasa avidéz y afinidad por el antígeno. Tras el encuentro del linfocito B con el antígeno, no queda ningún recuerdo o vestigio en el sistema inmunitario, y ante un nuevo contacto con el mismo antígeno se producirá, en el mejor de los casos, una respuesta similar a la inicial, aunque es frecuente un fenómeno de hiporrespuesta a medida que se repiten las dosis de vacunas de polisacáridos.

La unión del polisacárido a una proteína transportadora convierte a aquel en un antígeno T-dependiente²³, de forma que en su reconocimiento interviene la célula T, que, a su vez, activa a la célula B. El encuentro entre ambas células es un hecho crucial, ya que conduce a la formación de células B de memoria. Ante un ulterior encuentro con el mismo polisacárido, las células de memoria desarrollan una respuesta secundaria, caracterizada por un aumento rápido de los anticuerpos, que alcanzan concentraciones mucho más altas y con mayor afinidad y avidéz por el antígeno que tras la respuesta primaria. Otra propiedad no menos importante de las vacunas conjugadas es que inducen inmunidad en las mucosas y modifican el estado de portador.

Una de las lecciones aprendidas con las vacunas conjugadas frente a Hib es que su gran efectividad depende, en una parte importante, de su capacidad para disminuir la colonización nasofaríngea²⁴⁻²⁹.

La conjugación con proteínas de los polisacáridos capsulares de los neumococos que con más frecuencia producen una enfermedad invasiva dio lugar a las nuevas vacunas neumocócicas conjugadas (VNC)^{30,31}. Estas vacunas disminuyen entre un 25 y un 50% la tasa de colonización nasofaríngea por los serotipos vacunales^{4,8,32-39}. Sin embargo, los serotipos vacunales ocupan el nicho ecológico así creado, de forma que la colonización final no varía^{4,8,24,32-38}. Además, la colonización nasofaríngea por serotipos vacunales no sólo disminuye en los niños vacunados, sino también en los adultos¹⁸ y niños⁴⁰ no vacunados.

Dada la relación de la epidemiología de la enfermedad neumocócica con la colonización nasofaríngea, se pensó que la acción de las VNC en la flora respiratoria podría dar lugar a un efecto protector en las personas no inmunizadas (inmunidad de grupo o de rebaño). En cualquier caso, también estaba claro que, a diferencia de lo que había sucedido con las vacunas conjugadas frente a Hib, las VNC no eliminarían la enfermedad invasiva por neumococo. El tipo b es prácticamente el único de los *H. influenzae* con capacidad para producir enfermedad invasiva en niños sanos, mientras que hay más de 90 serotipos de neumococo que pueden producir enfermedad, aunque 10 serogrupos —entre los que se cuentan como más frecuentes los serogrupos 1, 6, 14, 19 y 23— causen la mayoría de los casos de enfermedad invasiva pediátrica^{17,41,42}. El 14 es el serotipo pediátrico más común y causa el 20-25% de todas las ENI pediátricas en el mundo; le siguen en frecuencia los serogrupos 6 y 19 que causan, cada uno de ellos, el 10-20% de ENI⁴².

Otro efecto sugerido por los estudios de colonización de los niños vacunados es que se produciría una disminución de las tasas de resistencia a antibióticos, toda vez que la vacunación elimina de la nasofaringe las cepas que ostentan las mayores tasas de resistencias.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3402844>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3402844>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)