

Jueves 16 de octubre de 2003

Mesa Redonda:
"Temas imprescindibles
en Salud Infantil"

Moderadora:

Mar Duelo Marcos

Pediatra, CS "El Naranjo", Fuenlabrada, Madrid

- **Nuevas vacunas: vacunas neumocócicas conjugadas y vacunas intranasales de la gripe de virus vivos atenuados adaptados al frío.**

Jesús Ruiz Contreras

Pediatra, Hospital Universitario "12 de Octubre", Universidad Complutense, Madrid.

- **Novedades en alimentación: fórmulas infantiles, pro y prebióticos, suplementos minerales y vitaminas.**

M.^a Luisa Arroba Basanta

Pediatra, CS "El Naranjo", Fuenlabrada, Madrid.

- **Manejo de niños inmigrantes y de adopción internacional en las consultas de pediatría primaria.**

Gloria Orejón de Luna

Pediatra, CS "Gral. Ricardos", Madrid.

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Ruiz Contreras J. Nuevas vacunas: vacunas neumocócicas conjugadas y vacunas intranasales de la gripe de virus vivos atenuados adaptados al frío. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2003. Madrid: Exlibris Ediciones, 2003; p. 11-20.

Nuevas vacunas: vacunas neumocócicas conjugadas y vacunas intranasales de la gripe de virus vivos atenuados adaptados al frío.

Jesús Ruiz Contreras

Pediatra, Profesor Titular. Hospital Universitario "12 de Octubre",
Universidad Complutense, Madrid.
jruizc.hdoc@salud.madrid.org

RESUMEN

La gripe y la neumonía neumocócica son dos enfermedades íntimamente relacionadas en el adulto. Muchas veces la gripe es el factor predisponente que facilita la infección respiratoria neumocócica, y los grupos considerados de riesgo para estas dos enfermedades, son casi idénticos. De hecho, algunos estudios sobre la efectividad de las vacunas antigripal y antineumocócica han demostrado que los mejores resultados se obtienen cuando las dos vacunas se aplican a un mismo individuo.

En los niños, la situación no es igual pero guarda cierto paralelismo. Las infecciones invasoras neumocócicas son más frecuentes por debajo de los dos años de edad que en cualquier otra época de la vida. La tasa anual de ataque en las epidemias de gripe es más alta en la edad preescolar que en cualquier otra edad.

Hasta hace poco, solo se disponía de vacunas neumocócicas de polisacáridos puros, que no eran efectivas en niños menores de 2 años de edad. Desde 2001, está registrada la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7V), que es inmunógena y eficaz ya desde los primeros meses de vida. Por otra parte, a corto o medio plazo, se dispondrá de la vacuna intranasal de la gripe de virus vivos adaptados al frío, con mayor efectividad que las vacunas antigripales de virus muertos o virus fraccionados, con la ventaja adicional de no precisar inyección para su administración.

La utilización de ambas vacunas en el niño puede tener un impacto beneficioso sobre la gripe y las enfermedades neumocócicas del adulto.

VACUNAS NEUMOCÓCICAS CONJUGADAS (VNC)

Algunos autores han considerado que la familia de las vacunas neumocócicas, entendiendo por tales las nuevas vacunas neumocócicas conjugadas y las vacunas de 23 polisacáridos, pueden ser en los próximos años, una de las medidas preventivas que más muertes y complicaciones evite.

El neumococo es, sobre todo, un patógeno de las edades extremas de la vida. La incidencia de infecciones invasoras neumocócicas es máxima en los 2 primeros años de vida y disminuye de forma muy rápida alcanzando la cifra mínima entre los 5 y los 17 años. Después comienza a ascender lentamente. Sin embargo, es a partir de los 65 años cuando el incremento es más notable. Este comportamiento de las infecciones invasoras neumocócicas se resume en una cifra ilustrativa: el 50% de ellas ocurre en niños menores de 2 años y personas mayores de 65.

Otro dato importante se refiere a la variación de la gravedad con la edad. Aunque globalmente la letalidad de la enfermedad invasora neumocócica es alrededor del 10%, oscila desde cifras inferiores al 2% en los niños menores de 2 años hasta más del 20% en las personas de 80 o más años de edad. En los adultos, el 60%-85% de los casos de bacteriemia neumocócica se asocia a neumonía, y casi la totalidad del resto a meningitis. En los niños menores de 2 años, la bacteriemia oculta sin foco, una forma de enfermedad invasora que evoluciona espontáneamente a la curación en el 80-90% de los casos, es la más frecuente.

También es mucho más elevada en las personas con inmunodeficiencias, enfermedades neoplásicas, y otras enfermedades crónicas (renales, hepáticas, cardiopulmonares, diabetes, etc.) (Tabla I).

No existen datos precisos sobre la epidemiología del neumococo en los países en vías de desarrollo, pero se ha estimado que de los casi 12 millones de las muertes anuales que ocurren en niños menores de 5 años, entre

1 y 2 millones están causadas por este agente. A diferencia de los países desarrollados, en los que la mortalidad va ligada a la enfermedad invasora, en los países en vías de desarrollo, la mayoría de los fallecimientos por infección neumocócica se deben a enfermedad respiratoria.

En España, han ido apareciendo, en los últimos años, datos sobre la incidencia de enfermedad invasora en niños (Tabla II). A primera vista, llama la atención que mientras las cifras de meningitis encontradas en España son iguales o más altas que las de EEUU, las cifras globales de enfermedad invasora son mucho mayores en este último país. Cuando se examina la incidencia de enfermedad invasora en otros países de la Unión Europea, se obtienen los mismos datos: incidencia similar de meningitis e incidencia global de enfermedad invasora mucho más alta en EEUU. Esta aparente paradoja, se debe —y así ha sido demostrado en algunos estudios— a que en EEUU existe el hábito de obtener

Tabla I. Factores que predisponen a la enfermedad neumocócica

Personas mayores de 65 años
Niños menores de 2 años
Trisomía 21

Estados de inmunodepresión

- Asplenia orgánica o funcional
- Anemia de células falciformes
- Neoplasias hematológicas
- Neoplasias sólidas
- Mieloma múltiple
- Transplantes de órganos sólidos
- Transplantes de progenitores hemopoéticos
- Infección por el HIV
- Inmunodeficiencias primarias

Enfermedades crónicas

- Insuficiencia renal crónica
- Síndrome nefrótico
- Cirrosis hepática y alcoholismo
- Diabetes mellitus

Otros

- Fístulas del espacio subaracnoideo
- Conectivopatías
- Tabaquismo
- Asistencia a guarderías (niños)

hemocultivos, incluso en la práctica ambulatoria de la medicina, en todos los casos de fiebre sin foco del lactante. Así, se detectan muchos casos de bacteriemia oculta, que en la Unión Europea pasan desapercibidos. Esta hipótesis ha sido confirmada en un estudio reciente, realizado en Chile, donde mediante la práctica de obtener un hemocultivo a todos los lactantes menores de 36 meses con fiebre alta, se detectó un número de bacteriemias neumocócicas igual al de las infecciones invasoras de niños ingresados.

Además de la edad, hay otros factores que incrementan el riesgo de enfermedad invasora, como las enfermedades crónicas y las situaciones de inmunodepresión. El tabaquismo, independientemente de cualquier otro factor, aumenta el riesgo 4 veces; y el bajo nivel socioeconómico entre 3 y 4. Los niños que asisten a guardería tienen un riesgo de padecer enfermedad invasora neumocócica entre 3 y 7 veces mayor que los que no lo hacen, sobre todo en los menores de 2 años. También la prematuridad y el bajo peso al nacer multiplican el riesgo de enfermedad invasora neumocócica 1,5 y 2 veces respectivamente.

La prevalencia de infecciones neumocócicas no invasoras en el niño es mucho más difícil de conocer. En nuestro país, se ha demostrado que el neumococo causa un tercio de los episodios de otitis media aguda (OMA). Dependiendo de los diferentes estudios, el

neumococo causa el 10-35% de las neumonías adquiridas en la comunidad.

Efecto de las nuevas vacunas conjugadas frente a las infecciones neumocócicas

En las vacunas neumocócicas conjugadas, los polisacáridos capsulares de distintos serotipos neumocócicos se unen a proteínas para convertirlos en antígenos T-dependientes. El concurso de la célula T en el reconocimiento antigénico es crucial ya que modifica substancialmente las propiedades inmunogénicas del antígeno, y además se producen células B y T de memoria (Tabla III).

Actualmente, solo existe registrada la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7V) y están en investigación vacunas nonavalentes (9 polisacáridos conjugados) y 11-valentes (11 polisacáridos conjugados) que contienen los serotipos que con más frecuencia producen enfermedad invasora en los niños (Tabla IV).

Las nuevas vacunas neumocócicas conjugadas tienen una excelente inmunogenicidad y un buen perfil de seguridad. La VCN7V es muy eficaz en la prevención de las infecciones neumocócicas invasoras. En el Estudio Kaiser, la eficacia frente a la enfermedad invasora producida por serotipos contenidos en la vacuna es superior al 90% y parece mantenerse a lo largo del tiempo. Posteriormente, en un estudio llevado a cabo en más de 8.000 niños apa-

Tabla II. Incidencia de las diferentes formas de enfermedad invasora neumocócica

		Incidencia de enfermedad invasora (casos/100.000 niños < 2 años)			
		Todas las formas	Bacteriemia	Meningitis	Neumonía
España (CCAA y ciudades)	Cataluña	59,6	22,1	7,3	26,2
	Guipúzcoa	30,7	12,6	7,3/8,7 ⁽¹⁾	9,5
	Sabadell	70,9	51	10,2	17
	País Vasco y Navarra	93,5	51,4	16	14,38
	Gijón	174	67,6	14,8	26
	Comunidad de Murcia	13,6			6
	Comunidad Valenciana	16,8			3,8
	Madrid			13,87	
	EEUU	166,9	120	7,5	24

⁽¹⁾ 7,3 en el período 1981-1988 y 8,7 en el período 1989-2001.

ches y navajos, con las tasas de enfermedad neumocócica invasora más altas del mundo (1.820/100.000 y 537/100.000 en niños menores de 2 años respectivamente), ha demostrado una eficacia del 80%.

Una de las propiedades más importantes que los polisacáridos adquieren con la conjugación a una proteína es la capacidad para inducir inmunidad en las mucosas. Esto se traduce en una reducción de la colonización nasofaríngea por los serotipos de neumococos contenidos en la vacuna, cuya magnitud en los diferentes estudios ha oscilado entre el 40 y el 50%. La colonización nasofaríngea es un fenómeno primordial en la epidemiología del neumococo por varias razones: es el paso previo a la enfermedad, aunque solo una mínima parte de las personas colonizadas llegará finalmente a sufrir la infección; es el reservorio del neumococo y la fuente de transmisión; y, finalmente, contribuye a la

selección de resistencias bacterianas cuando los niños colonizados reciben tratamientos antibióticos, muchas veces sin indicación y dosis no adecuadas.

Hasta un 60% de los niños menores de 2 años alberga, de forma asintomática, el neumococo en su nasofaringe. En los adultos que no conviven con niños, la colonización es muy rara (menos del 5%) pero en los que sí lo hacen, hasta un 30% está colonizado. Esto sugiere que disminuyendo la colonización de los niños podría influirse en la colonización y, por ende, en la enfermedad de los adultos.

Una de las lecciones aprendidas con las vacunas conjugadas frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), es que la inmunidad de grupo, y por tanto la efectividad de la vacuna en la población general, depende de su capacidad para reducir la colonización nasofaríngea.

Tabla III. Diferencias entre las vacunas de polisacáridos y las vacunas conjugadas

Vacunas de polisacáridos puros	Vacunas conjugadas
<ul style="list-style-type: none"> • Antígenos independientes de la célula T • Escasa inmunogenicidad en niños menores de 2 años • No inducen memoria inmunológica • No dan lugar a respuestas secundarias⁽¹⁾ • No disminuyen la colonización nasofaríngea 	<ul style="list-style-type: none"> • Antígenos dependientes de la célula T • Inmunógenas desde los primeros meses de vida • Inducen memoria inmunológica • Producen respuestas secundarias⁽¹⁾ • Disminuyen la colonización nasofaríngea

⁽¹⁾ Las respuestas secundarias se producen cuando una persona que ha recibido un antígeno T-dependiente y que, por tanto, ha generado células de memoria, recibe otra dosis del mismo antígeno. Se caracterizan por ser rápidas, preferentemente de IgG (a diferencia de las primarias que son más lentas y de IgM), intensas y con mayor avidez por el antígeno.

Tabla IV. Vacunas antineumocócicas conjugadas

Vacuna	Polisacáridos	Carrier proteico	Laboratorio
7 v CRM ₁₉₇ (Prevenar®)	4,6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	CRM ₁₉₇	Wyeth
9 v CRM ₁₉₇	1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	CRM ₁₉₇	Wyeth
II v TD	1,4,5, 7F, 9V, 19F, 23 F, 3,14, 18C y 6B	Toxoide tetánico Toxoide diftérico	Aventis Pasteur MSD
II PD ⁽¹⁾	1, 3,4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F Toxoide diftérico	Proteína de membrana de Hib no tipable (PD).	GSK

⁽¹⁾ En algunas de estas vacunas II-valentes, todos los polisacáridos se conjugan con una proteína de la membrana externa de *Haemophilus influenzae* no tipables (PD) mientras que en otras los polisacáridos de los serotipos menos inmunógenos (6B, 19F, 23 F) se conjugan con toxoide diftérico.

Todos los datos disponibles indican de forma inequívoca que las vacunas neumocócicas conjugadas van a tener un impacto importante, no solo en las infecciones de los niños vacunados sino también de los niños no vacunados y de los adultos.

En un seguimiento realizado por los CDC, en varias áreas de distintos estados de EEUU, con una población de 16 millones de personas, se ha visto una disminución de la incidencia de enfermedad invasora neumocócica desde 24 casos/100.000 personas en 1998 y 1999 (período anterior a la vacuna) a 17 en 2001 (la vacuna fue introducida en la segunda mitad de 2000). La mayor disminución se produjo en niños menores de 2 años, con una caída del 69% en la enfermedad invasora neumocócica (78% para los serotipos contenidos en la vacuna). Sin embargo, también se produjo una reducción de la enfermedad invasora en personas no vacunadas (32% en adultos de 20 a 39 años, 8% en los de 40 a 64 años, y 18% para los de 65 o más años de edad). Estos cambios se produjeron a pesar de que muchos niños no fueron totalmente vacunados, y son similares a los encontrados en un seguimiento realizado en el norte de California en el estudio del Grupo Kaiser Permanente. Este grupo demostró que 12 meses después de que se iniciara la vacunación con VN7V, la magnitud en la reducción de la enfermedad invasora por serotipos vacunales (87,3%) fue más alta que la reducción esperada si la vacuna protegiese solo a los niños vacunados (56%). La reducción de enfermedad invasora en personas no vacunadas fue un 18% (58% entre los 20 y 39 años; 14% en los mayores de 60 años). Un dato importante es que la disminución de la incidencia de enfermedad invasora por los serotipos vacunales no se acompañó de un incremento de los casos producidos por serotipos no contenidos en la vacuna.

Las resistencias del neumococo se asocian fundamentalmente (85% en España) a los serotipos 6B, 9V, 14, 19F y 23F, todos ellos contenidos en la vacuna. No es, por tanto, sorprendente que en el estudio llevado a cabo por los CDC se constatará una reducción del 31%, en la enfermedad causada por cepas no susceptibles a penicilina.

En España, la VN7V contiene alrededor del 80% de los serotipos que producen enfermedad invasora en niños menores de 2 años, pero solo el 60% en niños de 2-5 años, como consecuencia de la mayor dispersión de serotipos en esta edad. Teniendo en cuenta la inmunogenicidad cruzada entre algunos serotipos contenidos en la VN7V y otros serotipos (6A, 9A, 9L, 18B y 18F), la cobertura puede incluso ser algo mayor. Las vacunas 9-valentes aumentan esta cobertura hasta el 87%, tanto para niños menores de 2 años como de niños entre 2 y 5 años. Las vacunas 11-valentes llegan hasta el 90%. La inclusión de los serotipos 1 y 5 de las vacunas 9-valentes y 11-valentes puede ser particularmente importante en los países en vías de desarrollo. El serotipo 3, presente en las vacunas 11-valentes, es el que con más frecuencia produce enfermedad invasora en el adulto en nuestro país, por lo que el uso de estas vacunas podría repercutir favorablemente en la incidencia de la infección por este serotipo.

La utilización de esquemas combinados, utilizando las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) y las vacunas neumocócicas de polisacáridos (VNP23) ofrece otra posibilidad de mejorar el control de las infecciones por neumococo. Las VNC inducen memoria inmunológica, y cuando una persona que ha recibido estas vacunas es inmunizada con la VNP23 (que contiene, entre otros, los serotipos de las VNC 7 valentes, 9 valentes y 11 valentes) presenta respuestas secundarias a los serotipos comunes, al tiempo que se amplía su respuesta inmunológica al resto de serotipos de la VNP23.

Los esquemas mixtos, utilizando ambos tipos de vacunas, han sido recomendados, para la inmunización de pacientes inmunodeprimidos, por la Academia Americana de Pediatría y el Advisory Committee on Immunization Practices de este país. Incluso algunos autores proponen una serie de tres dosis de VNC de primoinmunización y un refuerzo de la VNP23 a partir de los 24 meses. Sin embargo, se desconoce la eficacia de este esquema, y la inmunidad de grupo generada por las VNC podría verse comprometida, ya que la inmunidad en mucosas aparece, sobre todo, con la cuarta dosis.

Frente a las formas no invasoras de enfermedad neumocócica, las vacunas conjugadas son menos eficaces. La eficacia de la VCN7V frente a la OMA depende del criterio diagnóstico, pero es mayor en las formas más graves de otitis y en las formas recurrentes. En un estudio realizado en Finlandia, con diagnóstico etiológico por tímpanocentesis, la eficacia fue la siguiente: 34% frente a la OMA por cualquier serotipo de neumococo; 57% frente a la OMA producida por serotipos contenidos en la vacuna; y, finalmente, 6% para cualquier tipo de OMA.

En el estudio Kaiser la eficacia fue: 7,8 % para cualquier episodio de otitis y 24% frente a los tubos de timpanostomía. La eficacia es mayor frente a los episodios repetidos de otitis, reduciendo un 10% el riesgo de tres visitas en un mes.

En el análisis inicial del estudio Kaiser, la VCN7V redujo un 23% las neumonías con diagnóstico radiológico en niños menores de 2 años, pero no mostró eficacia en los niños mayores de esta edad.

Sin embargo, esta menor eficacia frente a la enfermedad no invasora no es despreciable y la vacunación debería considerarse en niños con episodios graves o frecuentes de otitis media.

En resumen, es posible que en los próximos años asistamos a una disminución de la enfermedad invasora neumocócica en todas las edades, si se extiende el uso de las vacunas conjugadas. Sin embargo, por el propio mecanismo de la inmunidad de grupo, ligado a la reducción de la colonización nasofaríngea, puede anticiparse que el beneficio no será homogéneo en toda la población, y que entre los grupos poblacionales socialmente menos favorecidos, la incidencia de enfermedad invasora sufrirá poca modificación, a menos que se establezca la vacunación universal frente a neumococo.

Es más difícil predecir qué ocurrirá con las formas no invasoras, sobre todo teniendo en cuenta que en el caso de la OMA se ha visto que tras la vacunación se produce un aumento de casos por serotipos no contenidos en la vacuna.

VACUNACIÓN ANTIGRI PAL EN LOS NIÑOS

Aunque tradicionalmente se ha considerado que la gripe es una enfermedad de los adultos, y que cursa con una elevada morbimortalidad en las personas mayores de 55 a 60 años, lo cierto es que los niños tienen un papel importante en la epidemiología de esta enfermedad.

Durante las epidemias, la tasa de infección y enfermedad gripal es más alta en niños preescolares y escolares que a cualquier otra edad, de forma que se infectan, cada año, entre el 15 y el 40% de todos los niños. Se ha estimado que durante la estación gripal se originan entre 6 y 30 visitas ambulatorias por cada 100 niños. La diseminación se produce de forma muy rápida en los colegios, guarderías y otros centros preescolares. Los niños infectados juegan un papel central en la propagación de la enfermedad ya que excretan más cantidad del virus y durante más tiempo (hasta 2 semanas) que los adultos.

La importancia de los niños en la diseminación y transmisión de la gripe ha quedado ilustrada en la experiencia de Japón. Durante una década (1977-1987), este país adoptó la vacunación de escolares como estrategia para controlar la gripe. Pese a que las coberturas no fueron óptimas (entre el 50% y el 85%), se consiguió reducir de manera notable la mortalidad atribuida a neumonía y gripe en toda la población. Concretamente, se evitó una muerte por cada 420 niños vacunados. El abandono de esta práctica condujo a un incremento significativo de la mortalidad atribuida a gripe.

Algunos modelos matemáticos demuestran que es factible detener un brote de gripe vacunando entre el 55-80% de los escolares, con una vacuna antigripal cuya eficacia sea al menos del 70%. Se considera que con las nuevas vacunas intranasales de la gripe puede prevenirse la diseminación de la enfermedad en la comunidad si se vacuna al 70% de los niños en edad escolar.

Se ha considerado que las personas mayores de 55-60 años, con enfermedades crónicas o con inmunodepresión tienen un riesgo elevado de complicaciones secundarias a la gripe (Tabla V), y en ellas se recomienda de forma rutinaria la vacunación antigripal. Sin embargo, se ha demostrado que el riesgo de hospitalización por gripe en los lactantes sanos es igual o superior al de estos grupos de riesgo. El exceso de hospitalizaciones secundarias a gripe en niños pequeños se ha estimado en torno a un 20%, pero es incluso mayor en áreas subtropicales. Por otra parte, entre un 10 y un 30% del exceso de tratamientos antibióticos durante la estación gripal, se debe a esta enfermedad, además de un número considerable de consultas ambulatorias.

Hasta un 3-5% de los niños padecen otitis media aguda (OMA), asociada a gripe, cada año. Los mecanismos por los que esta enfermedad favorece la aparición de OMA son variados: alteración de la función de la trompa de Eustaquio y disminución del aclaramiento mucociliar; invasión directa del epitelio del oído medio; aumento de la adherencia de las bacterias al epitelio respiratorio; y alteración de la función leucocitaria. En algunos casos de OMA se aísla el virus de la gripe, solo o acompañando a bacterias, en el líquido del oído medio, lo que demuestra que no solo es un factor predisponente sino un responsable directo de la inflamación.

Tabla V. Personas con riesgo elevado de complicaciones secundarias a la gripe

- Mayores de 55 años
- Niños y adultos con enfermedades crónicas pulmonares, incluyendo asma
- Otras enfermedades crónicas como diabetes mellitus, enfermedades renales, hemoglobinopatías o inmunosupresión (causada por medicaciones o por el HIV)
- Niños que reciben aspirina de forma crónica y que tienen riesgo de síndrome de Reye
- Mujeres que estarán en el segundo o tercer trimestre de embarazo durante la estación gripal
- Personas que pueden transmitir la enfermedad a otras de alto riesgo (trabajadores de instituciones geriátricas y familiares o cuidadores de enfermos crónicos)
- Trabajadores sanitarios

Por todo ello, la Academia Americana de Pediatría y el Advisory Commmittee on Immunization Practices y la Academia de Médicos de Familia Americana han recomendado, recientemente, la vacunación antigripal en niños de 6-23 meses, siempre que sea factible.

La vacunación de los niños preescolares y escolares no solo evitaría las hospitalizaciones secundarias a esta enfermedad, sino que podría controlar la diseminación a los adultos. Otro efecto beneficioso sería una disminución de los episodios de OMA, ya que varios estudios han demostrado que la vacunación de los niños frente a la gripe reduce los episodios de OMA entre un 20-39%, así como el consumo de antibióticos y el número de visitas médicas.

La vacunación antigripal de todos los niños, sin embargo, plantea problemas. Aunque hay algunos estudios que demuestran que puede ser costo-efectiva, todavía no está totalmente demostrado. Otro problema adicional es añadir más inyecciones al ya de por sí sobrecargado calendario vacunal. En este sentido, las nuevas vacunas antigripales trivalentes de virus vivos atenuados, que se administran por vía intranasal, pueden contribuir a la solución de este problema.

Vacunas antigripales intranasales de virus vivos atenuados adaptados al frío (CAIV-T)

Se obtienen mediante técnicas de reordenamiento o reasociación (reassortment). Algunos virus como la gripe y los rotavirus, tienen su ARN fragmentado en varios segmentos, en lugar de una hebra única. Esto obedece a que el ARN de cadena larga es muy inestable, por lo que fragmentación supone una defensa contra la inestabilidad. Cuando se hacen crecer varias cepas de estos virus en un medio de cultivo, los fragmentos de ARN se combinan de maneras diferentes dando lugar a virus reasociados (reassortant), que después se seleccionan de acuerdo con las propiedades que interesen.

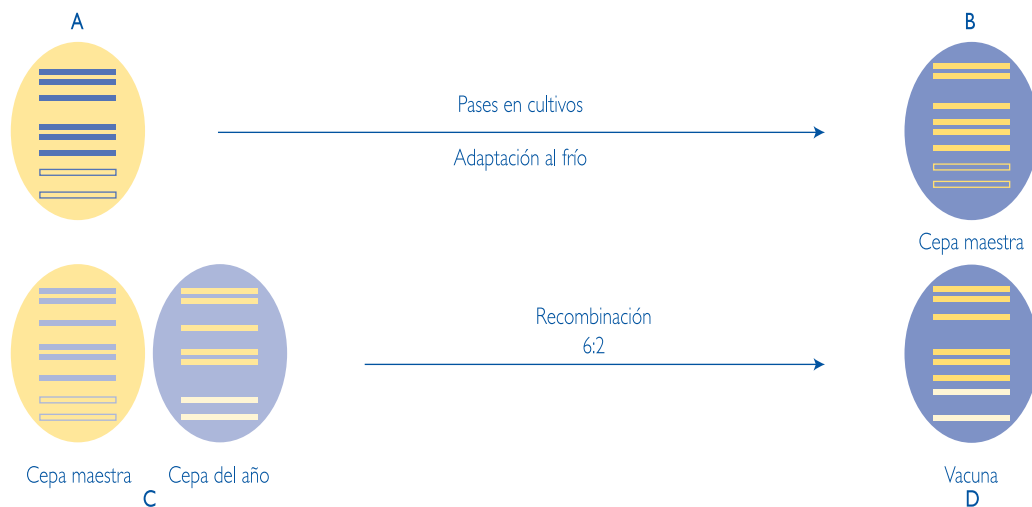
Las vacunas trivalentes frente a la gripe (tipo A/H1N1, tipo A/H3N2 y tipo B), intranasales, de virus vivos adaptados al frío se elaboran con unas cepas, la A/Ann Arbor

/6/60 (CA-A) y B/Ann Arbor/1/66 (CA-B) a las que se ha atenuado y adaptado al frío mediante pases en cultivos celulares a temperaturas progresivamente decrecientes (cepas maestras). Después se generan reasortantes mediante estas cepas y la cepa salvaje que va a circular en la estación gripal. Por último, se seleccionan los reasortantes tipo 6:2 que contienen los 6 genes internos de la cepa maestra adaptada al frío y los 2 genes que codifican la hemaglutinina y neuranimidasa de la cepa salvaje (Figura 1). Así se obtiene una cepa que no se multiplica en las vías respiratorias bajas, donde la temperatura es demasiado elevada, pero pueden multiplicarse en las vías respiratorias altas, donde la temperatura no excede 32-33 °C. Estas vacunas son genotípicamente estables cuando se administran a los seres humanos aunque tienen el potencial de dar lugar a virus reasociados con las cepas salvajes.

La vacuna CAIV-T tiene una eficacia de alrededor del 90% para la gripe demostrada por cultivo, pero, además, proporciona una protección frente a cepas virales no contenidas en la vacuna (inmunidad heterotípica) que puede ser superior al 85%. Desde este punto de vista, se asemeja a la infección natural más que las vacunas intramusculares clásicas.

La vacuna CAIV-T es bien tolerada por niños y adultos, y los efectos secundarios son, generalmente, leves. Los más frecuentes son la rinorrea o la congestión nasal que aparecen en la mitad de los niños vacunados, una proporción discreta aunque significativamente superior a la de aquellos que reciben placebo. Alrededor de un 15 % de los niños vacunados tiene fiebre leve o moderada.

Figura 1. Elaboración de la vacuna antigripal de virus vivos atenuados y adaptados al frío



(A) A una cepa del virus de la gripe, con sus 8 segmentos de ARN (los segmentos en blanco son los que codifican la hemaglutinina y neuranimidasa de la superficie viral y son, por tanto, responsables de la inmunidad específica frente al virus) se le somete a pases en cultivos celulares a temperaturas progresivamente decrecientes hasta que se adaptan a crecer en temperaturas inferiores a la temperatura central del cuerpo humano. Esta adaptación supone cambios en su ARN (representados por los segmentos con franjas transversales) y la cepa así modificada es la cepa maestra (B). Después, al cultivar juntas la cepa maestra y la cepa que va a circular durante la estación gripal (C) se generarán reasortantes. Algunos de ellos serán reasortantes tipo 6:2 que contienen los 6 segmentos que codifican la adaptación al frío de la cepa maestra (segmentos con franjas transversales) y los dos segmentos de la hemaglutinina y neuranimidasa (segmentos rayados verticalmente) de la cepa que va a circular en la próxima estación (D).

Bibliografía

Enfermedad neumocócica y vacunas anti-neumocócicas

- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000; 106: 362-366.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al, and The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-195.
- Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1105-1107.
- Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 810-815.
- Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000; 49 (No. RR-9): 1-35.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 1997; 46 (No. RR-8): 1-24.
- Choo S, Finn A. New pneumococcal vaccines for children. *Arch Dis Child* 2001; 84: 289-294.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Incidencia de la infección neumocócica invasora en niños menores de 2 años. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. Situación en España. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 287-289.
- Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Greenberg D, Abramson, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174: 1271-1278.
- Dagan R, Muallem M, Melamed R, Leroy O, Yagupsky P. Reduction of nasopharyngeal carriage in early infancy after immunization with tetravalent pneumococcal vaccines conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 1060-1064.
- Eskola J, Anttila M. Pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 543-551.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Joniken J, Haapkoski J, Herva E. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344: 403-409.
- Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet* 2001; 357: 950-952.
- Lagos R, Muñoz A, Valenzuela MT, Heitmann I, Levine MM. Population-based surveillance for hospitalized and ambulatory pediatric invasive pneumococcal disease in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 1115-1123.
- Pelton SI, Dagan R, Gaines BM, Klugman KP, Laufer D, O'Brien K, Schmitt HJ. Pneumococcal conjugate vaccines: proceedings from an interactive symposium at 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. *Vaccine* 2003; 21: 1562-1571.
- Pelton SI, Klein JO. The future of pneumococcal conjugate vaccines for prevention of pneumococcal diseases in infants and children. *Pediatrics* 2002; 110: 805-814.
- Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barret NL, Pass M, Lexau C, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998. Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA* 2001; 285: 1729-1735.
- Sheikh A, Alves B, Dhani S. Pneumococcal vaccine for asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2003*. Oxford: Update Software.
- Shinefield HR, Black SB, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 182-186.
- Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang IH, Lewis N, Fireman B, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 757-763.
- Shinefield HR. Impact of the use of Prevnar on invasive pneumococcal incidence in older children and adults at Northern California Kaiser Permanente. 20th Annual Meeting of European Society for Pediatric Infectious Diseases. Vilnius, Lituania. Mayo de 2002;
- Sorensen RU, Leiva LE, Giangrosso PA, Butler B, Javier FC, Sacerdote DM. Response to a heptavalent conjugate *Streptococcus pneumoniae* vaccine in children with recurrent infections who are unresponsive to polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 685-691.
- Straetemans M, Sanders AM, Veenhoven RH, Schilder AGM, Damoiseaux RAM, Zielhuis GA. Review of randomised controlled trials on pneumococcal vaccination for prevention of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 515-524.
- Straetemans M, Sanders EAM, Veenhoven RH, Schilder AGM, Damoiseaux RAM, Zielhuis GA. Pneumococcal vaccines for preventing otitis media (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2003*. Oxford: Update Software.
- Vlasich C. Pneumococcal infection and vaccination in the elderly. *Vaccine* 2001; 19: 2233-2237.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennet NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348: 1737-1746.
- Whitney CG, Schaffner W, Butler J. Rethinking recommendations

for use of pneumococcal vaccines in adults. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 662-75.

- Whitney CG. The potential of pneumococcal conjugate vaccines for children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 961-970.
- Wuorimaa T, Dagan R, Eskola J, Janco J, Ahman H, Leroy O, et al. Tolerability and immunogenicity of an eleven-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 272-277.

Gripe y vacuna anti-gripal intranasal de virus vivos atenuados adaptados al frío

- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy Statement. Reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics* 2002; 110: 1246-1252.
- Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL, et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr* 2000; 136: 168-75.
- Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Mehta HB, Mahmood K, Reisinger K, et al. Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. *J Infect Dis* 2000; 181: 1133-7.
- Belshe RB, Gruber WC. Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: S66-71.
- Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, Berstein DI, et al. The efficacy of live attenuated, cold adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998; 338: 1405-12.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2001; 50 (RR-04): 1-46.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2002; 51 (RR-03): 1-31.
- Cohen GM, Nettleman MD. Economic impact of influenza vaccination in preschool children. *Pediatrics* 2000; 106: 973-976.
- Glezen WP, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston area 1974-76. *N Engl J Med* 1978; 298: 587-92.
- Glezen WP, Keitel WA, Taber LH, Piedra PA, Clover RD, Couch

RB. Age distribution of patients with medically-attended illnesses caused by sequential variants of influenza A/H1N1: comparison to age-specific infection rates, 1978-1989. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 296-304).

- Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Gruber WC, Piedra PA. Influenza virus infection in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 1065-8.
- Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000; 342: 232-9.
- Longini IM jr, Koopman JS, Monto AS, Fox JP. Estimating household and community transmission parameters for influenza. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 736-51.
- Longini IM jr, Halloran E, Nizam A, Wolff M, Mendelman PM, Fast PE, et al. Estimation of the efficacy of live, attenuated influenza vaccine from a two-year, multi-center vaccine trial: implications for influenza epidemic control. *Vaccine* 2000; 18: 1902-1909.
- Mendelman PM, Cordova J, Cho I. Safety, efficacy and effectiveness of the influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live cold-adapted (CAIV-T) in healthy children and healthy adults. *Vaccine* 2001; 19: 2221-6.
- Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 342: 225-31.
- Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000; 137: 856-64.
- Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, Jackson LA, Gorse GJ, Belshe RB, et al. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults. *JAMA* 1999; 282: 137-44.
- Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen P, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001; 344: 889-96.
- Rennels MB, Meissner C, and The Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Technical report. Reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics* 2002; 110: 1-18.
- Treanor JJ, Kotloff K, Betts RF, Belshe R, Newman F, Iacuzio D, et al. Evaluation of trivalent, live, cold-adapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses. *Vaccine* 2000; 18: 899-906.