

# Avances en vacunas en pediatría

José Marcó del Pont

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infectocontagiosas han perdurado a través del tiempo, presentando variaciones en su forma de aparición, desarrollo y aun en sus vías de transmisión. Uno de los logros más importantes de la medicina fue, es y será su prevención. El objetivo de la inmunización es la erradicación de las enfermedades inmunoprevenibles (por ejemplo, la viruela), disminuir su morbimortalidad (por ejemplo, la varicela en individuos inmunocomprometidos), o la prevención de enfermedades como el cáncer (por ejemplo, hepatitis B y HPV). Según cifras de la OMS (Organización Mundial de la Salud), en el año 2002 más de cuatro millones de personas fallecieron por enfermedades inmunoprevenibles y entre ellas más de medio millón a causa de sarampión.

Dentro de estos avances, tanto la inmunización activa como la pasiva desempeñan un papel fundamental, por lo que será necesario incrementar nuestro conocimiento acerca de esta área.

La incorporación de los últimos recursos y adelantos según las necesidades de la época actual nos obliga a ofrecer a nuestros pacientes y a la comunidad esta alternativa de prevención para las enfermedades inmunoprevenibles.

Hoy disponemos de más de veinticinco vacunas para uso en seres humanos, que han demostrado ser eficaces y seguras, constituyéndose en una herramienta fundamental de la medicina preventiva.

Debemos recordar que una inmunización puede realizarse mediante la administración de un antígeno (inmunización activa) o mediante la administración de anticuerpos específicos (inmunización pasiva).

Contamos para ello con distintos tipos de vacunas que pueden estar compuestas por: agentes vivos o atenuados, agentes inactivados, productos modificados del agente y por ingeniería genética.

Entre los avances en vacunación, ha sido posible el desarrollo de vacunas conjugadas, a través de proteínas transportadoras que desarrollan una adecuada respuesta de células T facilitadoras, que son reconocidas por los macrófagos, tienen además una excelente respuesta inmunogénica en niños menores de dos años y respuesta inmunológica secundaria con importante actividad de IgG.

La posibilidad de desarrollar vacunas combinadas (DPT + Hib + Salk + hepatitis B; vacuna contra hepatitis A+B, etc.) ha facilitado enormemente la aplicación, los costos, la comodidad y el cumplimiento de los esquemas de vacunación.

## ESQUEMA DE VACUNACIÓN OBLIGATORIA PROPUESTO EN LA ARGENTINA PARA EL AÑO 2007:

Vacuna	RN (recién nacido)	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	18 meses	6 años	16 años
BCG	+							
Sabin		+	+	+		+	+	
DPT+Hib		+	+	+		+		
DPT							+	
Triple viral					+		+	
Hepatitis B	+	+		+				
Hepatitis A					+			
Dt								+

- Actualmente se ha suspendido, de acuerdo con la resolución 195/07 del Ministerio de Salud de la Nación, la 2ª dosis de BCG de los 6 años.
- La dosis de vacuna contra la hepatitis B debe aplicarse dentro de las 12 horas de vida. Si el niño fuera prematuro se deberá indicar una cuarta dosis: RN a los 2, 4 y 6 meses de edad cronológica.
- En pacientes inmunosuprimidos o que están en contacto directo con pacientes inmunosuprimidos se deberá reemplazar la vacuna Sabin por la vacuna Salk.
- Hepatitis A: de acuerdo con el programa de vigilancia se deberá resolver la necesidad de una 2ª dosis a los 6 meses de la primera.
- Dt (doble adulto) deberá aplicarse cada 10 años.
- Los niños prematuros se deben vacunar de acuerdo con su edad cronológica.
- No es necesario en individuos sin condiciones de riesgo monitorear la respuesta inmunogénica a determinadas vacunas, por ejemplo hepatitis B.

## GENERALIDADES SOBRE CONTRAINDICACIÓN Y PRECAUCIONES EN LA INMUNIZACIÓN

Debemos contraindicar una vacuna cuando el riesgo de complicaciones que pueda ocasionar sea mayor que el riesgo que significa padecer la enfermedad contra la que protege. Debemos tener precauciones cuando la persona que será vacunada presente una condición clínica que la pone en riesgo de padecer una reacción adversa o que pueda comprometer su respuesta inmunitaria; en estas circunstancias conviene diferir la vacunación hasta que la situación sea superada. Pueden existir situaciones en las que el riesgo de padecer la enfermedad es mayor que el riesgo de padecer la reacción adversa; en esos casos se podrá indicar su administración.

Entre las contraindicaciones absolutas destacamos la reacción anafiláctica a la vacuna o a alguno de sus componentes (ocurrida en aplicaciones previas) y enfermedades agudas, moderadas o graves.

Algunas contraindicaciones erróneas impiden que los niños tengan su esquema de vacunas al día, como los cuadros febriles sin compromiso del estado general, los resfriados comunes, el uso de antibióticos, la prematuridad, la lactancia, la convalecencia de alguna enfermedad, el contacto con mujeres embarazadas, las reacciones leves a una vacunación anterior, historia familiar de convulsiones y/o muerte súbita, antecedentes de alergia a productos no incluidos en las vacunas.

No obstante, la interrupción en el calendario de vacunación no requiere reiniciar todo el esquema sino simplemente completarlo, lo importante es el número total de dosis administradas. Lo que sí debemos respetar es el intervalo mínimo entre dosis y dosis, porque su acortamiento puede interferir en la respuesta inmune.

Es muy importante contar con estándares para la buena práctica de vacunación en niños, adolescentes y adultos, como disponibilidad y distribución de vacunas; valoración del estado inmunitario de la población; comunicación eficaz de los beneficios y riesgos de las vacunas; almacenamiento, administración y señalamiento adecuado de su colocación y programas estratégicos para mejorar la protección de las vacunas.

### • Vacuna contra neumococo conjugada

El neumococo es uno de los patógenos bacterianos más importantes en pediatría. Se reconocen más de 90 serotipos. El reservorio es la nasofaringe y desde allí puede desencadenar una enfermedad local o sistémica (otitis media aguda, neumonía, meningitis, artritis, peritonitis, sinusitis). La colonización comienza en los lactantes y es máxima entre los 2-3 años de edad (6-60%); esta situación aumenta con el hacinamiento.<sup>1,2</sup>

En América latina, las enfermedades relacionadas con el neumococo provocan 18 000 muertes al año y cau-

san 1.6 millones de casos de enfermedad en niños. En los Estados Unidos y en numerosos países desarrollados se usa una vacuna eficaz contra la enfermedad, pero no todavía en América latina o en países en vías de desarrollo, debido, en parte, a su alto costo.

En los Estados Unidos, donde la vacuna conjugada contra el neumococo se ha implementado desde el 2000, se redujeron las enfermedades causadas por neumococo en un 80% en niños menores de cinco años. Se ha observado también una disminución en un 82% de la enfermedad en adultos mayores (inmunidad de rebaño).<sup>3</sup>

La vacuna, producida por *Wyeth Pharmaceuticals* (Prevenar), es una vacuna "conjugada" a una proteína (proteína diftérica CRM197) que contiene siete serotipos (4, 9V, 14, 18C, 19F, 23F y 6B) del neumococo, y protege a los niños contra esos siete serotipos, los más comunes en los Estados Unidos, pero hay diferencias en los serotipos de acuerdo con las distintas regiones de Latinoamérica.

Como esquema de vacunación se propone: 2, 4 y 6 meses con un refuerzo a los 18 meses de vida. Si se indica al año de edad, dos dosis son suficientes, la última a los 18 meses. El intervalo mínimo entre dosis puede ser de cuatro semanas pero lo recomendado es de 8 semanas. Se aplica en forma intramuscular (IM) y es altamente inmunogénica.

Una de las características de esta vacuna es la reducción en la portación de serotipos específicos en aquellos niños vacunados y como consecuencia se reduce la transmisión a los contactos cercanos. Indirectamente se ha observado también una reducción en la resistencia del neumococo a la penicilina. Es una vacuna segura y con pocos efectos adversos.<sup>4-7</sup>

*En la Argentina:* esta vacuna conjugada contiene el 54% de las cepas invasivas más comunes en circulación en el país, de acuerdo con el trabajo de vigilancia de SIREVA/OPS (Sistema Regional de Vacunas/Organización Panamericana de la Salud), y alrededor del 70% de las que causan enfermedades del oído.<sup>4</sup> Otro dato positivo es que contiene el 94% de las cepas que han generado mayor resistencia a la penicilina (el serotipo 14 es el que con más frecuencia provoca enfermedad invasiva). Un trabajo publicado por el doctor M. Tregnaghi en Córdoba reportó en un grupo de pacientes estudiados que el 72% de los serotipos encontrados estaban incluidos en la vacuna. Esto podría indicar regionalidad para alguno de los serotipos circulantes.<sup>8</sup> Los serotipos 1 y 5 representan el 20% de los aislamientos en nuestro país no cubiertos por la vacuna actual.

*Nuevas vacunas en línea:* luego de la incorporación de la vacuna conjugada se han comenzado a detectar casos de enfermedad por serotipos no incluidos en la va-

cuna; esto ha obligado a crear programas de vigilancia y al desarrollo de nuevas vacunas, ampliando los serotipos incluidos en ellas.<sup>6</sup> Las vacunas conjugadas en desarrollo, que incluyen 9, 11 hasta 13 serotipos de neumococo, cubrirían más del 75% de los serotipos aislados en nuestro país y con el tiempo llegarán a ser menos costosas y más accesibles a programas masivos de vacunación.

#### • **Varicela**

La varicela es una enfermedad infectocontagiosa de etiología viral perteneciente a los Herpesviridae DNA que afecta principalmente a los niños en los primeros años de edad. Su tasa de ataque es elevada (90%), el período de incubación es 14 días (+/- 2 días), y contagia 48 horas antes del brote hasta 7 días después, período durante el cual se deben adoptar medidas de aislamiento de contacto y respiratorio que pueden llegar a 10-21 días en el caso de aislamiento hospitalario. Presenta dos brotes en el año: a comienzos del invierno y en primavera. Su forma de contagio es por contacto directo.

En la mayoría de los pacientes el desarrollo es benigno y no es esperable la aparición de complicaciones mayores. En cambio hay un grupo de pacientes en los que la enfermedad puede tener una presentación más severa, como mujeres embarazadas susceptibles, pacientes inmunocomprometidos y adultos susceptibles.

En los Estados Unidos se producen más de cuatro millones de casos anuales; requieren internación 10 000 personas, 2-3 casos cada 1000 chicos y 8 cada 1000 adultos, y se calcula una muerte cada 60 000 casos. La mortalidad en niños de hasta 12 años es de aproximadamente dos casos cada 100 000.

Con la incorporación de la vacuna en los Estados Unidos se observó una reducción de la hospitalización en un 80% (2.3 a 0.3 cada 100 000); en las consultas ambulatorias la reducción fue del 59% (215 a 89 cada 100 000). Los grupos no inmunizados también se vieron beneficiados, con mayor impacto en niños menores de 1 año, mientras los costos se redujeron: de 84.9 millones de dólares en el período 1994-95 a 22.2 millones de dólares en el año 2002. El costo directo total disminuyó en el 74%.<sup>9</sup> En nuestro país se calculan aproximadamente 400 000 casos anuales.

Durante los últimos años se han producido importantes avances en el conocimiento de la enfermedad tanto en lo concerniente a su prevención como también a su tratamiento, y se han podido categorizar mejor los factores de riesgo relacionados con el huésped; esto repercutió favorablemente en la posibilidad de prevenir la enfermedad, tratarla y modificar su evolución.

La susceptibilidad en adultos oscila aproximadamente

en el 5%. En embarazadas la incidencia de la enfermedad ocurre entre 1 y 5 casos cada 10 000 gestaciones. En este grupo las complicaciones oscilan entre el 10 y el 15%, y pueden presentarse como neumonía en el 10-15% o parto prematuro en un 10%. La mortalidad materna oscila entre el 2 y el 3%.

El riesgo de desarrollar embriopatía en una embarazada que padece la enfermedad es del 0.4% dentro del período de 0 a 12 semanas de gestación, y aumenta al 2% entre las 13 y las 20 semanas. Después de las 20 semanas de gestación, puede expresarse como una enfermedad inaparente en el producto de gestación u ocasionar una enfermedad por el virus de la varicela zoster en etapas tempranas de la vida.

El otro momento de riesgo se le presenta a aquella madre que adquiere la enfermedad desde 5 días antes hasta 48 horas después del parto, lo que puede ocasionar una infección severa en el recién nacido con elevada morbimortalidad.

Actualmente contamos con distintas alternativas para su prevención, así como también para su tratamiento específico. De acuerdo con la situación clínica podremos utilizar distintas alternativas terapéuticas solas o asociadas, como gammaglobulina de *pool*, gammaglobulina hiperinmune antivariçela, antivirales como el aciclovir y vacuna específica a virus vivo atenuado.

*Características de la vacuna:* es una vacuna a virus vivo atenuado, cultivado en células OKA. La composición 2000 ufp. Liofilizada. Dosis 0.5 ml de aplicación subcutánea. Se conserva entre 2 y 8 °C.

*Esquema de aplicación:* en menores de 13 años una dosis. En mayores de 13 años dos dosis con un intervalo de 6 a 8 semanas. La inmunogenicidad reportada supera el 95% con duración prolongada. En los Estados Unidos la aplicación ampliada de la vacuna redujo en un 80% la hospitalización por enfermedad, con una eficacia en la prevención del 71%. Sobre la enfermedad moderada o severa fue del 95-100%.

Diferentes estudios han mostrado un grado de protección del 75% al 82% para la enfermedad y del 95% para las formas moderada y/o grave. Estos resultados están planteando la necesidad de incorporar una segunda dosis en niños menores de 13 años.<sup>10-12</sup>

Las reacciones adversas reportadas son dolor en la zona de aplicación, fiebre (15%) y rash maculopapular. Las reacciones sistémicas son muy infrecuentes. En pacientes leucémicos las reacciones pueden llegar al 20-40%. La transmisión del virus vaccinal a contactos susceptibles ocurre en menos del 1%. No se han observado mayores riesgos de herpes recurrente en los individuos vacunados.

Actualmente se la ha combinado con la vacuna triple viral (sarampión-rubéola-papera) conformándose la

cuádruple viral, con muy buena inmunogenicidad para todos sus componentes y muy buena tolerancia.<sup>13,14</sup>

#### ● **Influenza**

La vacuna ocupa un lugar estratégico si se quiere prevenir la enfermedad, y su uso debería ser planteado de acuerdo con la situación epidemiológica de cada país y la política adoptada en la prevención de enfermedades infectocontagiosas.

Recientemente el ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*), la *American Academy of Pediatrics* y la *American Academy of Family Physicians* recomendaron la vacunación a todos los niños desde los 6 a los 23 meses debido a la alta tasa de morbilidad e internación que presentan.<sup>15,16</sup>

En la Argentina como en muchos otros países se plantea la vacunación especialmente en aquellos grupos de mayor riesgo. Otros países están planeando, luego de estudios de costo-beneficio, la vacunación generalizada.

Actualmente contamos con dos tipos de vacuna: a virus inactivado y a virus vivo.

*Vacuna a virus vivo atenuado:* Su composición se adapta cada año al contexto epidemiológico mundial, según recomendaciones publicadas por la OMS (Organización Mundial de la Salud).

Tanto la vacuna inactivada como a virus vivo tienen la misma composición, para la estación 2006-2007. A/New Caledonia/20/1999 (H1N1)-like, A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)-like, B/Malaysia/2506/2004-like antigens (for the A/Wisconsin/67/2005 [H3N2] - like antigen, manufacturers may use the antigenically equivalent A/Hiroshima/52/2005 virus, and for the B/ Malaysia/2506/2004-like antigen, manufacturers may use the antigenically equivalent B/Ohio/1/2005 virus).

La inmunogenicidad de la vacuna fue probada en distintos estudios con muy buenos resultados clínicos. En un grupo de niños de 15 a 71 meses mostró una eficacia del 92% para prevenir la enfermedad confirmada por cultivo por un período de 2 años. Otros estudios mostraron, como un beneficio secundario, la reducción del 27% de las otitis y el 28% en el uso de antibióticos para tratarlas.

Se administra por vía nasal; están contraindicadas las vías intramuscular, subcutánea o endovenosa. La vía nasal es de fácil aplicación y no traumática, teniendo en cuenta la cantidad de vacunas que deben aplicarse los niños; beneficiaría el cumplimiento si se incorpora al esquema habitual.

Se administra en el otoño antes de los primeros fríos. Se aplica la mitad de la dosis (0,25 mL) en cada orificio nasal. Se mantiene refrigerada a -20 °C. No debe volver a congelarse una vez que se descongeló para su aplicación. El número de dosis para aplicar es el mis-

mo que utilizamos en el caso de la vacuna inactivada. Ha mostrado tener una mejor protección cuando se la compara con la de virus inactivado, particularmente en quienes nunca padecieron la enfermedad.<sup>15</sup>

*Indicaciones:* los niños de 5 a 8 años sin antecedentes de haber recibido vacuna en años anteriores deben recibir dos dosis con un intervalo de 6 a 10 semanas. Los niños de 5 a 8 años que hubieran recibido en años anteriores la vacuna inactivada o a virus atenuado deberán recibir una dosis no requiriéndose un refuerzo. Individuos de 9 a 49 años recibirán una sola dosis.

Cuadros catarrales o diarreicos leves no contraindican su administración. Si hubiera un cuadro con congestión nasal y que impide la aplicación de la vacuna, será preferible esperar hasta la resolución del proceso.

La administración simultánea con otras vacunas inactivadas no altera su respuesta inmunológica.

No hay datos acerca de la administración simultánea de vacunas a virus vivo; en el caso de no ser administrada el mismo día, dejar pasar un lapso de 4 semanas.

*Administración de vacuna y antivirales específicos:* por tratarse de una vacuna a virus atenuado, si el paciente está recibiendo medicación antiviral específica, se recomienda esperar 48 horas luego de suspendida la misma. Si el paciente ya fue vacunado, se deben esperar dos semanas para la indicación de medicación antiviral específica.

Los efectos adversos relacionados con la vacuna son poco frecuentes, generalmente leves y bien tolerados. Entre los individuos que no deben recibir vacuna a virus vivo atenuado mencionaremos a los menores de 5 o los mayores de 50 años, embarazadas (en este caso se deberá indicar vacuna atenuada), pacientes inmunocomprometidos o bajo tratamiento con inmunosupresores, pacientes que estén recibiendo ácido acetilsalicílico (por la posible asociación con el síndrome de Reyé), o el antecedente de haber padecido síndrome de Guillain-Barré.

No hay datos hasta el momento que avalen su uso en individuos en contacto directo con pacientes inmunosuprimidos. En este caso se prefiere el uso de vacuna inactivada.

La probabilidad de transmisión del virus vaccinal a un contacto cercano está estimada en 0.58% a 2.4%.<sup>15</sup>

#### ● **Rotavirus**

El rotavirus es la principal causa de diarrea en el mundo. Este agente produce 111 millones de casos, 25 millones de consultas médicas, 2 millones de hospitalizaciones y aproximadamente 611 000 muertes anuales, principalmente en lactantes y niños pequeños.

La mayoría de las infecciones por rotavirus ocurren

por contacto con personas infectadas. Los virus están presentes en título elevado ( $10^{12}$  partículas/g) en las heces de los pacientes enfermos y la muestra puede permanecer positiva durante varios días después del inicio de los síntomas. La dosis infectante en intestino delgado es de solo 10 partículas virales por mililitro. La principal vía de transmisión es la fecal-oral. Afecta con igual frecuencia a todos los niños independientemente de su situación social, de países desarrollados y en vías de desarrollo. La diseminación intrafamiliar y dentro de hospitales, guarderías y otras instituciones es muy frecuente.

El rotavirus es el principal agente productor de diarrea en lactantes menores de 2 años que requieren atención médica en países desarrollados y en vías de desarrollo. La mortalidad está relacionada con la deshidratación y es más elevada en los países en vías de desarrollo.

En los climas templados es más prevalente durante los meses más fríos del año; en climas tropicales esta prevalencia es menos pronunciada. Puede haber reinfección entre un 30-50%, que es más leve, y se observa en niños mayores o adultos jóvenes. El período de incubación es de 1 a 3 días.

En la Argentina, el 42% de las internaciones por diarrea en menores de 3 años se deben a rotavirus. El pico de detección del virus se observa entre abril y mayo. En estos meses, el 70-80% de las diarreas se deben a rotavirus. El 71% de los casos se observa durante el primer año de vida, en el segundo año el 20% y en el tercer año el 9%.

En estudios realizados en el Instituto Malbrán y el Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires entre 1997 y 1999 se determinó rotavirus en el 36% de las gastroenteritis agudas asistidas en forma ambulatoria y en el 45% de los niños internados por diarrea. En las 170 686 atenciones ambulatorias anuales del hospital se estimó la existencia de 4652 casos de diarrea aguda en niños menores de 3 años, con 1674 casos causados por rotavirus. De estos últimos, solo el 0.8% requirió internación. Se observó una tendencia estacional similar. En pacientes ambulatorios se observó un 52% de diarrea por rotavirus en el primer año de vida, un 38% en el segundo y un 10% en el tercero.<sup>17</sup> Como dato interesante, el 43% de las gastroenteritis intrahospitalarias están relacionados con este virus.

Las cepas prevalentes estudiadas en el Malbrán durante 1997 fueron los serotipos G1 y G2, durante 1998 fueron G1 y G4 y durante 1999, G1, G4 y G9. Las cepas G1, G2, y G4 se encuentran incluidas en las vacunas de rotavirus, pero no así la G9. El serotipo G9 ha comenzado en los últimos años a ser prevalente en países desarrollados. Los serotipos de rotavirus pueden variar de año a año en las mismas y/o distintas regiones.

Estudios de vigilancia realizados en distintas regiones de nuestro país durante el período 1996-1998 señalaron que el rotavirus resultó positivo en 550 de 1312 muestras estudiadas. La tipificación mostró en el primer año G1: 29.2%, G2: 52.8% y en el segundo año G1: 54%, G4: 30%. La distribución por edades fue el 67% entre 0-11 meses, y 26% entre 12-23 meses.

Según datos del SINAVE (Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica) en el país, en el año 1999, se produjeron alrededor de 100 a 120 defunciones por diarrea por rotavirus, 20 000 hospitalizaciones y 140 000 consultas ambulatorias. En las provincias del Norte del país se registraron 26.2 veces más muertes y 14.7 veces más hospitalizaciones debidas a este virus.<sup>17</sup>

El doctor Miguel Tregnaghi presentó la seroprevalencia en Córdoba durante el período marzo 2003/julio 2004 con la siguiente tipificación: G1: 23.2%, G2: 50.7%; G4: 15.9%; G9: 7.2% y no tipificables 5.8%. En Latinoamérica sobre 1.354 muestras procesadas se aisló el G1: 40%; G2: 30%; G3: 6%; G4: 7%; otros: 17%.<sup>17</sup>

*Vacunas:* La primera vacuna que obtuvo licencia fue la Rotashield NR, de virus vivo heterólogo, administrada por vía oral. Contenía rotavirus de mono reasociado con genes humanos (RRV-TV) y un virus base simio con G1, G2 y G4 humano, más virus simio G3.

Fue aprobada en 1998 y retirada del mercado en el año 1999 según directivas de la FDA por su probable asociación con invaginación intestinal (15 en 1.5 millones de dosis aplicadas).

Ahora contamos con dos vacunas que han sido aprobadas recientemente. La vacuna monovalente G1 (P8) humana (Rotarix®) y la vacuna pentavalente humano-bovino G1, G2, G3, G4 y P1 (RotaTeq®), con las siguientes características.

*Vacuna monovalente: vacuna Rotarix® de Glaxo Smith Kline*

- Vacuna a virus vivos atenuados humanos: cepa humana RV, viva, atenuada (cepa de origen 89-12). Monovalente, P1A [8] G1.
- Comparte epítopes neutralizantes con serotipos RV G1, G3, G4, y G9 (la mayoría de los rotavirus humanos aislados).
- Se administra por vía oral, con buffer de  $\text{CaCO}_3$ .
- Se administra en dos dosis empezando a las 6 semanas de edad, con intervalo de 8 semanas entre ambas dosis.
- Se trata de una vacuna liofilizada que se almacena a 2-8 °C.
- Tiene replicación intestinal y hay eliminación viral por materia fecal. El tiempo de eliminación no se conoce.

Demostó una eficacia clínica contra gastroenteritis grave por rotavirus del 85%, con score de Vesikari.<sup>11</sup>

Un 100% contra la forma grave, score de Vesikari,<sup>19</sup> un 91% contra la forma grave por Rotavirus G1 y un 100% contra gastroenteritis grave por rotavirus G9, score de Vesikari,<sup>18</sup> un 71% enteritis viral contra gastroenteritis grave por rotavirus no G1.

La eficacia demostrada para evitar hospitalizaciones por gastroenteritis por rotavirus fue del 86%, con una reducción global de la hospitalización por otras causas de gastroenteritis del 42%.

Para las diarreas graves la eficacia fue del 90% y del 70% para todas las diarreas por rotavirus. Para aquellos serotipos no-G1 fue del 83%. La protección para la forma severa después del segundo año de haberse administrado la vacuna fue del 85% y del 72% para todas las diarreas, respectivamente.<sup>18</sup>

*Vacuna multivalente: vacuna RotaTeq® de laboratorios Merck Sharp Dohme*

- Vacuna a virus atenuado. Pentavalente específica contra cinco serotipos humanos: G1, G2, G3, G4 y P1.
- Administración por vía oral; no requiere buffer para neutralizar la acidez estomacal.
- Se administra en tres dosis a partir del mes con 1 ó 2 meses de intervalo.
- Todos los serotipos son una “mezcla” de genes humanos-bovinos (WC3).
- No tiene replicación intestinal ni eliminación por materia fecal.

La eficacia clínica para las diarreas graves fue del 98% para rotavirus G1-G4 y del 74% para las gastroenteritis por cualquier otro serotipo de rotavirus. Durante el segundo año fue del 88% para las diarreas graves por RV G1-G4 y del 63% para todas las gastroenteritis por rotavirus. La eficacia fue del 68% al 74.6% de todas las diarreas por RV y del 90% para diarrea grave.<sup>19</sup>

No se ha observado que estas vacunas estén relacionadas con un mayor número de casos de invaginación intestinal.

- Consideraciones particulares: no se recomienda la aplicación de la primera dosis de vacuna luego de la semana 14 de vida, porque sería difícil cumplir el esquema completo. Ambas vacunas deben cumplir su esquema con la última dosis aplicada, antes de los 7 meses de vida.

En el esquema de vacunación con tres dosis, si hubiera un retraso en la aplicación de alguna de las dosis, puede acortarse el intervalo entre ellas a 4 semanas (por ejemplo: 2, 5 y 6 meses).

- Precauciones para la vacunación: se deben tomar precauciones en niños con vómitos, diarrea, enfermedad por VIH, enfermedad crónica intestinal, enfermedad aguda o alergia a algún componente de la vacuna, e inmunosuprimidos.

Las infecciones leves, respiratorias o transfusiones de sangre o derivados no contraindican la administración de estas vacunas.

Como toda vacuna viral atenuada se contraindica su administración en pacientes inmunocomprometidos. No hay datos por el momento que avalen el uso en los contactos (hermanos, familiares, etc.) de pacientes con inmunocompromiso, por lo cual no se recomienda su indicación.

Son contraindicaciones relativas los episodios febriles de más de 38 °C.

Por ahora su aplicación no está avalada en unidades de cuidado intensivo neonatal.

Tampoco hay experiencia hasta el momento acerca de a qué edad se debe comenzar la vacunación de niños prematuros.

Se pueden aplicar en forma simultánea con otras vacunas.

La vacuna contra rotavirus podría incorporarse regionalmente para aquellos grupos de mayor riesgo, los de mayor morbimortalidad, y se deberán implementar programas para vigilancia de invaginación intestinal, si esta vacuna se incorpora masivamente.

#### • Meningococo

El meningococo se transmite de persona a persona, a través de las secreciones respiratorias de un portador asintomático y, en menor medida, de un enfermo. El contacto generalmente es cercano y prolongado. La mortalidad por enfermedad meningocócica es aproximadamente del 10% y las secuelas graves que puede ocasionar (neurológicas, amputaciones) del 7 al 10%.<sup>20</sup> Cuatro serogrupos (A, B, C y W135) son reconocidos como agentes causales de epidemias. En la Argentina, predominan los serogrupos B y C y, en forma esporádica, W135 e Y.

En los períodos interepidémicos, se encuentra en nasofaringe en el 1 al 15% de la población. En los convivientes puede superar el 30%. Los factores como la inhalación de humo (tabaco, biomasa, carbón, leña, etc.) y las infecciones virales o por *Mycoplasma* incrementan el estado de portación. Se han descrito brotes de enfermedad asociados al virus de influenza A en períodos de epidemia y se ha observado que el hacinamiento favorece la diseminación de la enfermedad.

La tasa de meningitis meningocócica en nuestro país es de alrededor del 1/100 000, con aproximadamente 400 casos notificados por año. La disminución del número de casos observados en estos últimos años no está relacionado con ninguna intervención de vacunación, salvo en el manejo de los brotes a nivel local. Entendemos como brotes la aparición de más de 10 casos por 100 000 habitantes, en un área determinada,

existiendo relación epidemiológica entre los casos y predominio de un serogrupo.

A partir del año 1995 se observa una disminución de los casos de meningitis meningocócica por serogrupo B mientras que se incrementan los casos notificados por serogrupo C. Desde el año 2001 se modifica el patrón epidemiológico al reemerger el meningococo grupo B. En los últimos cinco años la proporción de casos notificados sin identificación de serogrupo se mantiene alrededor del 50%.

Hay un grupo de personas que tienen un riesgo incrementado de infección recurrente o por serogrupos menos comunes como X, Y, Z y W135: son aquellas con déficit de complemento C3, C5-9 y properdina, asplenia funcional o anatómica, hipo/agammaglobulinemia, VIH/SIDA.

La enfermedad afecta principalmente a niños menores de 5 años. Es potencialmente fatal y siempre debemos considerarla como una emergencia infectológica. Puede presentarse como una forma epidémica, endémica o esporádica.

La inmunidad natural se desarrolla como resultado de la portación asintomática de meningococos tipificables y no tipificables. Algunas cepas de *E. coli* y otras bacterias entéricas poseen polisacárido capsular y antígenos celulares de pared, que son inmunológicamente similares o idénticos a los de la Nm.

Para la prevención contamos actualmente con vacunas polisacáridas y conjugadas. Además de las vacunas es muy importante la quimioprofilaxis en aquellos individuos en contacto estrecho con un caso índice de enfermedad meningocócica.

*Vacunas polisacáridas contra meningococo:*

*Cuadrivalente A. C. Y. W135:* polisacáridos capsulares purificados contra meningococo A 50 mcg, meningococo C 50 mcg, meningococo Y 50 mcg y meningococo W135 50 mcg. Autorizada en los Estados Unidos a partir de los 11 años de edad.

Indicación y edad para la vacunación: las vacunas polisacáridas inducen anticuerpos humorales protectores en niños mayores de 2 años. Los anticuerpos son de corta duración (4 ó 5 años) y la respuesta es moderada en niños menores de 5 años. La vacuna para meningococo A se diferencia de los otros polisacáridos en que induce respuesta inmunitaria desde los 3 meses de edad. Por este motivo está reservada para situaciones especiales.<sup>20</sup>

• **Grupos de riesgo:** viajeros a regiones hiperendémicas o en epidemia, personal de las fuerzas de seguridad, asplenia anatómica o funcional, déficit de complemento o properdina, niños con VIH/SIDA, niños y adolescentes alojados en instituciones, inmunodeficiencias primarias de tipo humoral o combinadas, enfermedad

de Hodgkin y otras neoplasias hematológicas, brotes epidémicos. La vacuna por utilizar deberá estar relacionada con la cepa prevalente en el momento y con el grupo etario más afectado.<sup>21</sup>

*Vacunas conjugadas, útiles en niños menores de 2 años:* las vacunas desarrolladas con conjugados polisacáridos capsulares de Nm serogrupo C y proteínas transportadoras (toxoides tetánicos) demostraron ser inmunogénicas en lactantes a partir del segundo mes de vida, además de ser eficaces para disminuir la colonización nasofaríngea. Actualmente no se cuenta con una vacuna de este tipo contra meningococo B.

Pueden administrarse teniendo en cuenta las indicaciones mencionadas para el uso de las vacunas polisacáridas, y en todo niño para el cual el pediatra considere su indicación con criterio de protección individual. Estas vacunas son inmunogénicas en niños menores de 2 años, a diferencia de las vacunas polisacáridas que son antígenos células T independientes, no estimulantes de la memoria inmunológica, por lo que requieren dosis de refuerzo.

• **Dosis y vías de administración:** en niños de 12 meses o menos se indican dos dosis a partir de los 2 meses de edad y con un intervalo no menor de un mes entre las dosis. Es de aplicación intramuscular (IM).

En niños mayores de 12 meses, adolescentes y adultos, una dosis IM.

En niños vacunados entre los 12 y 17 meses de edad, el 100% desarrolló anticuerpos protectores, al mes de recibir una dosis de vacuna. En el grupo de 2 a 4 meses, el 100% desarrolló títulos séricos bactericidas, un mes después de la segunda dosis. Se desconoce la duración de la inmunidad. Algunos expertos recomiendan dosis de refuerzo a los 10 años.<sup>21</sup>

#### • **Vacunas contra difteria, tétanos y pertusis acelular**

La *Bordetella pertusis* es un bacilo gram negativo de elevada contagiosidad en individuos susceptibles; su cuadro clínico puede expresarse como una enfermedad respiratoria prolongada severa. Solo el 50% de los niños que la padecen presentan el clásico paroxismo de tos y estridor respiratorio. En los lactantes puede presentarse con apneas, bradicardia y rechazo del alimento. En jóvenes y adultos se manifiesta con accesos de tos prolongada. La complicación más frecuente es la neumonía; un 40% de los niños deberán ser internados y el 75% de los niños que fallecen son menores de un año y tienen como antecedente el no haberse inmunizados adecuadamente.

Entre los años 1990-1996 la incidencia de coqueluche aumentó un 106% en niños de 10 años y un 93% en mayores de 20 años. Distintos estudios como los reali-

zados en Francia mostraron que la fuente de infección en lactantes fue el contacto con adultos en el 42% de los casos.

La inmunidad contra el coqueluche disminuye a partir de los tres años de haberse aplicado la vacuna DPT con componente celular y es prácticamente nula después de los 12 años. Esto trae aparejado una población de adultos jóvenes susceptibles. En aquellos países con alta tasa de cobertura, la enfermedad se observa con mayor frecuencia en adolescentes y adultos, mientras que en países con bajas tasas de cobertura la enfermedad afecta más frecuentemente a los niños pequeños. En nuestro país la tasa de notificación ha aumentado en los últimos años; en 2004 fue de 1,6 cada 100 000 habitantes. En la provincia de Buenos Aires, la mayoría de los casos estuvieron relacionados con brotes en niños no inmunizados. Desde entonces se han observado brotes en distintas regiones.

En los Estados Unidos a partir del año 2006 se ha recomendado incorporar la vacuna DPT acelular en su calendario de inmunizaciones para mayores de 18 años, excepto embarazadas (MMWR octubre de 2006-septiembre de 2007).

Esta vacuna con componente acelular para *B. pertusis* ha sido autorizada para su aplicación como dosis de refuerzo a partir de los 10 años de edad, en dosis única. Ha demostrado poseer una excelente inmunogenicidad y baja reactogenicidad. Las contraindicaciones son las mismas que para el componente celular.

#### • Vacunas contra HPV

El papiloma virus humano (HPV) se asocia con diversos cuadros clínicos que van desde lesiones cutáneas y de mucosas benignas, hasta el desarrollo de cáncer. El HPV es uno de los agentes más frecuentes de enfermedad de transmisión sexual en el mundo.<sup>20</sup> Se calcula que hay aproximadamente 630 millones de personas infectadas con el HPV, de los cuales 190 millones padecen la enfermedad.

El 75% de la población entre 15 y 50 años está infectada: 60% por serología, 10% por infección persistente (ADN), 4% con signos citológicos y 1% con lesiones clínicas.

Existen 40 serotipos que pueden infectar el tracto genital. La mayoría son asintomáticos. Hay 15 genotipos clasificados como de alto riesgo: los denominados carcinogénicos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58. y aquellos denominados de bajo riesgo: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54.<sup>22,23</sup>

Se ha podido determinar por PCR en el 99% de los cánceres de cuello uterino la presencia de ADN HPV. Dentro de estos, los genotipos 16 y 18 representan el 70% de los cánceres y los tipos 31 y 45 el 10% restan-

te, mientras que los genotipos 6 y 11 representan el 90% de las verrugas genitales tanto en el hombre como en la mujer, así como también los causantes de la papilomatosis laríngea.<sup>22,23</sup>

Se calcula una prevalencia de cinco casos cada 100 000 en países desarrollados y de 40 casos cada 100 000 en países en desarrollo.

El HPV produce displasia cervical, cáncer en la mujer, displasia anal, cáncer en el hombre, papilomatosis laríngea, etc. El cáncer cervical es la segunda causa de cáncer en la mujer.

Estudios realizados en Misiones sobre una población de mujeres guaraníes la prevalencia de HPV fue del 64%, con genotipos 16/18: 26%, 6/11: 13% y otros 30%.<sup>24</sup> La vigilancia de HPV en tres regiones de nuestro país realizado por la doctora M. Piccone et al. en el Instituto Malbrán sobre una población de 1076 mujeres entre 20 y 64 años determinó HPV en 514 casos de los cuales 314 fueron LSIL, 115 HSIL y cinco cáncer de cuello. Y en 562 controles normales. La prevalencia de HPV fue del 88% en los casos y del 37% en los controles. El HPV 16 y 18 prevaleció de acuerdo con cada región entre el 38 y el 68%.

En el Hospital Italiano de Buenos Aires el doctor Esteban Mocetti, de Biología Molecular, procesó en anatomía patológica 1230 muestras (PCR) de las cuales fueron positivas 742 (60%), en lesiones de bajo grado el 72% y de alto grado el 28%. Dentro de las de alto grado correspondieron: HPV 16: 52%; HPV 31: 20%; HPV 18: 19%; otros HPV: 45 y 66. Respecto de las verrugas y otras lesiones de bajo grado más del 90% correspondieron a HPV 6 y 11.

En nuestro país la incidencia de cáncer cervical es de 32.5 por cada 100 000 mujeres, y cinco de cada 100 000 fallecen anualmente por esta causa.

Con la incorporación de una vacuna se busca modificar el impacto de la enfermedad, la prevención del cáncer, la disminución de los costos directos e indirectos que esta enfermedad ocasiona, poder mejorar la calidad de vida de las personas, evitar los efectos adversos que un tratamiento pueda ocasionar y un aspecto ético.

El 8 de junio de 2006, la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de una nueva vacuna recombinante preventiva contra la infección por cuatro serotipos de papiloma virus humano (HPV).<sup>22</sup>

Dos de los tipos de HPV involucrados en la vacuna (HPV-16 y HPV-18) son los responsables del 70% de los casos de cáncer cervical en el mundo. Los otros dos tipos (HPV-6 y HPV-11) son los causantes del 90% de las verrugas genitales.

#### *Vacuna Gardasil MSD*

Se trata de una vacuna recombinante cuadrivalente HPV (tipos 6, 11, 16, 18) que posee una proteína importante

de la cápside L1, con la capacidad intrínseca de autoensamblarse en partículas altamente purificadas similares al virus VLP, las que son morfológicamente indistinguibles de viriones auténticos. En su composición utiliza el aluminio como adyuvante.

Se aplica en forma IM, en tres dosis dentro de los 6 meses (0, 2 y 6 meses). Puede ser aplicada en mujeres a partir de los 9 a 26 años de edad en adelante.

No está indicada para el tratamiento de HPV. Su indicación en varones se halla en estudio.

Es una vacuna segura con pocos efectos adversos. No tiene capacidad de desarrollar la enfermedad por HPV. Las contraindicaciones son las habituales para cualquier vacuna: hipersensibilidad a alguno de los componentes y/o excipientes.

Luego de su aplicación induce la formación de anticuerpos neutralizantes, que previenen la infección de los tipos de HPV incluidos en la vacuna. Estos anticuerpos inducidos en la vacuna son significativamente superiores a los desarrollados por la infección natural. La permanencia de los títulos protectores se mantiene por más de cinco años. Desarrolla una respuesta tanto celular como humoral (células B y T) con memoria inmune.

La eficacia demostrada por esta vacuna fue del 100% en la prevención de verrugas genitales relacionadas con los tipos 6 y 11, y del 100% en la prevención de carcinoma intraepitelial (CIN), adenocarcinoma in situ (AIS) y neoplasia intraepitelial vaginal (VIN) relacionados con los tipos 16 y 18 de HPV.

Un hecho interesante que se está investigando es la inmunidad cruzada entre el tipo 16 y el 35 así como también entre el 18 y el 45, lo que aumentaría la protección contra estos genotipos y la mayor eficacia de la vacuna. Se encuentra también en desarrollo una vacuna de laboratorios Glaxo Smith Kline bivalente para los tipos 16 y 18 (Cervarix).

Luego de esta actualización vemos que el calendario de inmunizaciones se va ampliando año tras año tanto en la edad pediátrica, como en la adolescencia y en la edad adulta, creándonos un desafío permanente. Será necesario contar con estrategias que nos permitan, de acuerdo con el huésped y los datos epidemiológicos del país, incorporar vacunas seguras y eficaces que sean útiles para la prevención de enfermedades potencialmente graves.

## REFERENCIAS

- Advisory Committee on Immunization Practices. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2000; 49(RR-9):1-35.
- Enfermedades de transmisión respiratoria. Argentina. Ministerio de Salud y Ambiente. *Boletín Epidemiológico Nacional*. 2005; (12):11.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(3):187-95.
- Ruvinsky RO, et al. Infecciones invasivas por streptococcus pneumoniae: estudio epidemiológico e importancia del desarrollo de un sistema de vigilancia. *Arch Argent Pediatr* 2002; 100(1):31-43.
- Pelton SI, Klein JO. The future of pneumococcal conjugate vaccines for prevention of pneumococcal diseases in infants and children. *Pediatrics* 2002; 110(4):805-14.
- Pelton SI, Loughlin AM, Marchant CD. Seven valent pneumococcal conjugate vaccine immunization in two Boston communities: changes in serotypes and antimicrobial susceptibility among Streptococcus pneumoniae isolates. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(11):1015-22.
- Mollerach M, Regueira M, Bonofiglio L, et al. Invasive streptococcus pneumoniae isolates from Argentinian children: serotypes, families of pneumococcal surface protein A (PspA) and genetic diversity. *Epidemiol Infect* 2004; 132(2):177-84.
- Tregnaghi M, Ceballos A, Ruttimann R, et al. Vigilancia epidemiológica activa de la enfermedad neumocócica en lactantes, en el ámbito ambulatorio y en la internación. *Arch Argent Pediatr* 2006; 104(1):3-9.
- Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2005; 352(5):450-8.
- Marcó del Pont J, Eymann A, Rocha E, et al. Efectividad de la vacuna contra la varicela. Estudio descriptivo de niños vacunados en un hospital universitario. *Arch Argent Pediatr* 2005; 103(6):497-502.
- Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, et al. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA* 2005; 294(7):797-802.
- Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA* 2004; 291(7):851-5.
- Reisinger KS, Brown ML, Xu J, et al. A combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine (ProQuad) given to 4- to 6-year-old healthy children vaccinated previously with M-M-RII and Varivax. *Pediatrics* 2006; 117(2):265-72. Errata en: *Pediatrics* 2006; 117(6):2338.
- Shinefield H, Black S, Williams WR, et al. Dose-response study of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(8):670-5. Errata en: *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(11):983.
- Advisory Committee on Immunization Practices, Smith NM, Bresee JS, et al. Prevention and Control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006; 55(RR-10):1-42. Errata en: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55(29):800.
- Cox NJ, Bridges CB. Inactivated and live attenuated influenza vaccines in young children—how do they compare? *N Engl J Med* 2007; 356(7):729-31.
- Comité Nacional de Infectología. Gastroenteritis por rotavirus y su prevención. *Arch Argent Pediatr* 2006; 104(6):554-9.

18. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354(1):11-22.
19. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354(1):23-33.
20. Cohn AC, Broder KR, Pickering LK. Immunizations in the United States: a rite of passage. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52(3):669-93.
21. Bilukha OO, Rosenstein N; National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2005; 54(RR-7):1-21.
22. Wright TC, Bosch FX, Franco EL, et al. Chapter 30: HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3:S251-61.
23. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ Jr, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(2 Suppl):S65-81, quiz S82.
24. Tonon SA, Picconi MA, Zinovich JB, et al. Human papillomavirus cervical infection in Guarani Indians from the rainforest of Misiones, Argentina. *Int J Infect Dis* 2004; 8(1):13-9.