



CAPÍTULO 7

PROGRESOS EN MATERIA DE VACUNAS BACTERIANAS PEDIÁTRICAS

Carl E. Frasch, Ph.D., Chi-Jen Lee, D.Sc., Drusilla L. Burns, Ph.D.

I. INTRODUCCIÓN

En muchos países, mediante el empleo creciente de vacunas bacterianas, se ha logrado una disminución drástica de las enfermedades infantiles prevenibles con la asistencia de organizaciones como la Agencia para el Desarrollo Internacional, la Organización Panamericana de la Salud, la Organización Mundial de la Salud y el UNICEF. Se ha comprobado que el costo de los programas de vacunación es notablemente menor que los costos relacionados con el tratamiento de las enfermedades prevenibles por vacunación.

Durante el último lustro, se han registrado varios progresos importantes en relación con la disponibilidad de vacunas para la prevención de enfermedades bacterianas pediátricas. En Estados Unidos y en varios países europeos se ha generalizado el uso de las nuevas vacunas de conjugados en contra del *Haemophilus influenzae* del tipo b (*Haemophilus* tipo b) (1,2). Como consecuencia de ello, en los dos últimos años, la incidencia de las enfermedades causadas por *Haemophilus* tipo b en los niños pequeños ha disminuido en Estados Unidos de aproximadamente 60 por 100.000 a 1 por 100.000 (3). Los neumococos son una de las causas principales de afecciones invasoras en los niños de los países en desarrollo y de algunos sectores de la población de Estados Unidos.

Para combatir este problema se realizan estudios clínicos preliminares de vacunas polivalentes de conjugados de polisacáridos neumocócicos (4). La vacuna de conjugados neumocócicos contiene varios de los tipos pediátricos más corrientes, los cuales representan 70 por ciento de las afecciones invasoras neumocócicas. Ya puede obtenerse nuevas vacunas acelulares contra la tos ferina fuera de Japón, país en el que han sido de uso corriente durante

la última década. En Estados Unidos las vacunas acelulares contra la tos ferina se combinan con la antidiftérica y la antitetánica (DTaT) en la vacunación de niños pequeños (5). También se dispone de nuevas vacunas para prevenir las enfermedades meningocócicas y hay otras en proceso de desarrollo. Cabe señalar entre éstas a las vacunas de proteína de la membrana exterior de *Neisseria meningitidis* del grupo B, y a las vacunas de conjugados de polisacáridos y proteínas recién formuladas para combatir las enfermedades causadas por los grupos A y C (6, 7).

Casi todas las bacterias patógenas invasoras responsables de las enfermedades en los niños tienen polisacáridos de superficie capsular. Estas cápsulas de polisacáridos son los factores de virulencia que el microorganismo necesita para desarrollar su capacidad de invasión bacteriana. Los anticuerpos contra la cápsula son protectores, pero su inducción depende de la edad. La incidencia máxima de enfermedades invasoras ocurre en los niños menores de 18 meses, edad en la que los polisacáridos son escasamente inmunógenos y con frecuencia no consiguen inducir concentraciones protectoras de anticuerpos. Los polisacáridos son antígenos independientes de los linfocitos T que estimulan directamente a los linfocitos B y no preparan para una respuesta de refuerzo cuando ocurre la re-exposición al antígeno. Por el contrario, las proteínas, al ser antígenos dependientes de los linfocitos T, evocan la ayuda de los linfocitos T auxiliares y preparan el terreno para una respuesta anamnésica de anticuerpos en los lactantes. Cuando un polisacárido o los oligosacáridos cortos se unen por enlace covalente a una proteína acarreadora, la vacuna de conjugados resultante induce en los lactantes respuestas energéticas con memoria inmunitaria. La proteína acarreadora suministra en el conjugado los epitopos¹ necesarios para la inducción de una respuesta dependiente de los linfocitos T.

II. VACUNAS DE CONJUGADOS DEL *HAEMOPHILUS* TIPO B

En muchos países, el *Haemophilus* tipo b es la principal causa de enfermedades bacterianas invasoras en los niños menores de tres años. La meningitis corresponde aproximadamente a 50% de las enfermedades invasoras causadas por *Haemophilus* tipo b. Incluso con el mejor de los tratamientos, de 5 a 6% de los niños que contraen la meningitis causada por *Haemophilus* tipo b fallecen, y de 25 a 35% de los supervivientes le queda secuelas neurológicas, la más común de las cuales es la pérdida de capacidad auditiva. El costo elevado de la hospitalización y la alta incidencia de secuelas hace que el prevenir las enfermedades provocadas por *Haemophilus* tipo b mediante la vacunación generalizada, administrada junto con otras vacunas pediátricas ordinarias, resulte sumamente eficaz en función de los costos.

La primera vacuna de conjugados de *Haemophilus* tipo b autorizada para la vacunación de niños pequeños fue la PRP-D, elaborada por los laboratorios Connaught y que contiene

1 También llamados "determinantes antigénicos", son los sitios reconocidos del antígeno que se unen al anticuerpo en la reacción antígeno-anticuerpo.

polisacáridos de elevado peso molecular unidos al toxoide diftérico. Esta vacuna aprobó en Estados Unidos para su uso en niños de 18 a 60 meses de edad en 1987. Posteriormente se autorizó su administración a partir de los 15 meses de edad, pero en Estados Unidos su administración a lactantes no está autorizada, debido a las bajas tasas de seroconversión obtenidas con la PRP-D, en comparación con otras vacunas de conjugados de *Haemophilus* tipo b (2).

En 1990, se aprobó una vacuna de conjugados de *Haemophilus* tipo b para la inmunización de lactantes a partir de los dos meses de edad; actualmente en Estados Unidos y otros países se han aprobado tres vacunas de conjugados de *Haemophilus* tipo b. Se trata de la PRP-CRM, la PRP-OMP y la PRP-T (Cuadro 1).

La PRP-CRM fue autorizada para la vacunación de lactantes tras un ensayo de eficacia realizado por la Kaiser Permanente² en el Norte de California, en el que se utilizó un esquema de vacunación primaria de tres dosis, a los 2, a los 4 y los 6 meses de edad (8). Este ensayo no fue aleatorio ni se usó placebo, pero el grupo control estuvo integrado por dos poblaciones: una a la que no se ofreció la vacuna (usando como criterio de exclusión el día de nacimiento del niño); y la otra, compuesta por sujetos a quienes se ofreció la administración de la vacuna, pero cuyos padres se negaron a aceptarla. En el ensayo, que incluyó a más de 60.000 lactantes, la vacuna resultó inocua y eficaz, con un nivel de eficacia estimada de 100 por ciento tras las tres dosis. No se registró caso alguno de enfermedad causada por *Haemophilus* tipo b después de las dos primeras dosis, pero tras la primera dosis administrada a los dos meses de edad, la protección obtenida era escasa o nula.

El estudio de eficacia de la PRP-OMP consistió en un ensayo controlado a doble ciego y con placebo, que se realizó con más de 4.000 niños indígenas estadounidenses, población de alto riesgo que registra una incidencia de enfermedades producidas por *H. influenzae* tipo b de unas 10 veces mayor que la población de Estados Unidos en general (9). Se vacunó a estos niños con la PRP-OMP a los 2 y 4 meses de edad. Se analizó la eficacia de la serie con dos dosis primarias. Se registró un caso de enfermedad entre los niños vacunados, en comparación con 14 casos en el grupo que recibió el placebo, una estimación de eficacia de 93%. El único caso de infección en el grupo vacunado ocurrió a los 15 meses de edad, antes de que se le pudiera administrar la dosis de refuerzo. No se registraron casos de enfermedad por *Haemophilus* tipo b en el intervalo entre la primera y la segunda dosis.

En Estados Unidos se decidió entonces prescribir una inyección de refuerzo a los 15 meses de edad para los niños que hubiesen recibido la PRP-CRM, y entre los 12 y los 15 meses, para los vacunados con la PRP-OMP. Esta decisión se basó en diversas consideraciones. Entre los niños que no habían recibido la dosis de refuerzo se registraron varios fracasos de la vacuna después de un año o más de recibir la serie de vacunaciones primarias. Se constató una disminución de los anticuerpos inducidos por la vacuna con el paso del tiempo, y en el caso de la PRP-OMP, la disminución de los anticuerpos fue mayor que tras la administración de la PRP-CRM o la PRP-T. Entre los 12 y 15 meses de edad, la media geométrica del título, en los casos

2 Una "organización de mantenimiento de la salud", derivado del inglés *health care maintenance organization*.

Cuadro 1: Vacunas de conjugados de *Haemophilus influenzae* tipo b

Marca comercial	Siglas de la vacuna	Fabricante	Tamaño del sacárido	Proteína acarreadora	Edad de la primera vacuna
Prohibit®	PRP-D	<i>Connaught</i>	Polisacárido	Toxoide diftérico	15 meses
HibTITER®	PRP-CRM	<i>Lederle/Praxis</i>	Oligosacárido	CRM ₁₉₇ *	2 meses
PedvaxHIB®	PRP-OMP	<i>Merck, Sharp & Dhome</i>	Polisacárido pequeño	OMPC**	2 meses
ActHIB®	PRP-T	<i>Institute Merieux</i>	Polisacárido	Toxoide tetánico	2 meses

* El CRM₁₉₇ es un mutante no tóxico de la toxina diftérica.
 ** Las OMPC son vesículas de la membrana exterior de la *N. meningitidis* desprovistas de lipopolisacáridos.

de vacunación con la PRP-OMP, era solo de aproximadamente 0,3 µg por mililitro, mientras que en los niños que habían recibido la PRP-CRM o la PRP-T, era de más de 1 µg por mililitro. La dosis de refuerzo con cualquier vacuna de conjugados de *Haemophilus* tipo b administrada entre los 12 y los 15 meses de edad, induce una enérgica respuesta anamnésica (10).

Con el fin de obtener la aprobación de una futura vacuna contra *Haemophilus* tipo b, se puede recurrir a sustitutos inmunitarios para evaluar la eficacia de la vacuna de conjugados de *Haemophilus* tipo b. Los estudios realizados sobre cuatro vacunas distintas de conjugados de *Haemophilus* tipo b, han revelado varias características comunes que distinguen claramente las respuestas inmunitarias después de las vacunas de conjugados, de las respuestas al polisacárido no conjugado de *Haemophilus* tipo b. Entre ellas figuran la inducción de anticuerpos en lactantes, a una edad en que no responden al polisacárido íntegro; la inducción de niveles más elevados de IgG1 que de IgG2, y la preparación de los lactantes para una respuesta de refuerzo al polisacárido íntegro.

La protección contra las afecciones causadas por *Haemophilus* tipo b se asocia con anticuerpos opsonicos y bactericidas dirigidos contra el polisacárido capsular (11). Es probable que la actividad opsonica sea suficiente por sí sola, ya que los sujetos con deficiencias en los componentes tardíos del complemento, no parecen estar expuestos a un riesgo mayor de contraer la enfermedad por *Haemophilus* tipo b, aunque sí lo están en relación con las afecciones meningocócicas. Existe una correlación entre los niveles de anticuerpos bactericidas y los opsonicos contra el *H. influenzae* de tipo b. Estos fueron los sustitutos inmunitarios que se usó en Estados Unidos para lograr la aprobación de la PRP-T.

La vacuna de conjugados de *Haemophilus* tipo b elaborada por Lederle-Praxis, la PRP-CRM, es única en el sentido de que no contiene el polisacárido del *Haemophilus* tipo b, sino oligosacáridos de unas 25 unidades repetitivas ligadas directamente a la proteína diftérica CRM₁₉₇ (*Cross Reacting Mutant del Corynebacterium diphtheriae*) (12). La proteína CRM₁₉₇ es una variante natural no tóxica de la toxina de la difteria. La PRP-CRM es una preparación líquida que contiene 10 µg de oligosacárido de *Haemophilus* tipo b y 25 µg de proteína CRM₁₉₇ en cada dosis. Se recomienda la vacunación en serie a los 2, 4, 6 y 15 meses de edad.

En comparación con otras vacunas de conjugados, la vacuna de Merck Sharp & Dohme reúne varias propiedades excepcionales. La proteína acarreadora no es un componente de la vacuna DPT, sino que se trata de una vesícula de la membrana exterior meningocócica desprovista de lipopolisacáridos (13). A diferencia de las demás vacunas, la PRP-OMP induce una enérgica respuesta inmunitaria en los lactantes tras la primera dosis. Estudios recientes indican que las extraordinarias propiedades inmunitarias de la vacuna se deben probablemente a la naturaleza de la proteína acarreadora (14, 15). La vacuna es un producto liofilizado que debe ser reconstituido con el disolvente de hidróxido de aluminio proporcionado por la casa manufacturera. Cada dosis de la vacuna reconstituida contiene 15 µg de polisacárido de *Haemophilus* tipo b unido por enlace covalente a 250 µg de proteína meningocócica. Se recomienda la vacunación en serie a los 2, 4 y 12 a 15 meses de edad.

El nombre completo de la vacuna contra *Haemophilus* elaborada por Pasteur Merieux en Lyon, Francia, es “vacuna de conjugados de *Haemophilus* tipo b (conjugado de toxoide tetánico)” pero se le denomina PRP-T. Pasteur Merieux utilizó un procedimiento de conjugación desarrollado en el laboratorio de John Robbins (16), por medio del cual la dihidracida del ácido adipico se emplea para añadir una molécula espaciadora de seis carbonos al polisacárido, el cual se conjuga después en presencia de EDAC (Etil De-Amino Carbonamida) con el toxoide tetánico purificado. La vacuna está liofilizada y tras ser reconstituida con solución salina, contiene 10 µg de polisacárido y 24 µg de toxoide tetánico. Se recomienda la vacunación en serie administrada a los 2, 4, 6 y 15 meses de edad.

La inmunogenicidad de estas tres vacunas de conjugados de *Haemophilus* tipo b, se evaluó en ensayos comparativos. Los niveles de anticuerpos después de la serie de vacunaciones primarias son equivalentes (1, 17). Dado que la PRP-OMP es la única vacuna que induce una respuesta enérgica de anticuerpos tras la primera dosis a los 2 meses de edad, podría ser la vacuna preferida para poblaciones de alto riesgo. Aún no se dispone de datos que indiquen si se puede sustituir una vacuna por otra en el curso de la serie de vacunaciones primarias.

En Estados Unidos, durante los 20 meses siguientes a la aprobación de la PRP-CRM y la PRP-OMP para la vacunación ordinaria de lactantes, se administró más de 30 millones de dosis, en su mayor parte junto con la vacuna DPT y la vacuna oral antipoliomielítica. Los intentos por determinar la frecuencia de posibles efectos adversos raros en los niños que reciben la vacuna de *Haemophilus* tipo b, se ven obstaculizados porque se administra junto con la vacuna DPT, la cual es mucho más reactogénica; también porque se da durante el período de edad en que

ocurre la mayor incidencia del síndrome de muerte infantil súbita (SMIS) y la aparición de problemas neurológicos. El SMIS alcanza su incidencia máxima entre los 3 y los 5 meses de edad, y se registra con una frecuencia de cerca de 1 por 500 nacidos vivos (18). Por lo tanto, hay una elevada probabilidad de que el SMIS ocurra a veces poco después de la vacunación y de que el caso se notifique a las autoridades encargadas del control de la vacuna como relacionado con ella. Se requiere más estudio para evaluar estas asociaciones.

III. VACUNAS ANTINEUMOCÓCICAS

El *Streptococcus pneumoniae* sigue siendo en muchos países una causa importante de neumonía, meningitis y otitis media. En Estados Unidos estas enfermedades siguen figurando entre las más prevalentes, especialmente en los niños pequeños, los ancianos y las personas con inmunodeficiencias. En Estados Unidos la neumonía neumocócica causa de 10 a 25% de todas las neumonías y unas 40.000 defunciones al año. La bacteremia neumocócica registra una tasa de 160 por 100.000 niños menores de 2 años de edad, mientras que la incidencia de la meningitis neumocócica es de 1 a 2 por 100.000 (19). Las infecciones neumocócicas ocurren a todas las edades y son muy corrientes en los lactantes. La incidencia de las infecciones neumocócicas disminuye rápidamente hasta un nivel realmente bajo entre los 10 y 15 años de edad, a partir del cual aumenta a ritmo sostenido con la edad. Algunos tipos de neumococos, incluidos los tipos 6, 14, 19 y 23, aparecen asociados más frecuentemente con las infecciones de los niños que con las de las personas mayores.

El interés que suscita la prevención de las enfermedades neumocócicas mediante la vacunación y la importancia que se concede a este tema son cada vez mayores. Los mecanismos de defensa inmunitaria para resistir a las infecciones neumocócicas entrañan interacciones de los leucocitos y los componentes humorales del huésped con la bacteria. Los anticuerpos de IgM e IgG contra los polisacáridos, confieren inmunidad protectora específica contra las infecciones neumocócicas. Sin embargo, uno de los principales problemas es que en los niños pequeños la respuesta de anticuerpos a la mayoría de los tipos capsulares es deficiente.

El sistema inmunitario de los lactantes difiere del de los adultos tanto por su relativa falta de exposición previa a antígenos, así como por su inmadurez funcional. El sistema inmunitario del lactante humano alcanza su maduración plena en relación con la respuesta a los antígenos de polisacáridos, entre los 4 y los 8 años de edad (20). La falta de capacidad de respuesta a estos antígenos hace que el período de edad comprendido entre los 6 y los 24 meses esté caracterizado por tasas de ataque especialmente elevadas de infecciones neumocócicas, y sobre todo de otitis media.

La actual vacuna antineumocócica, contiene polisacáridos de 23 tipos, incluidos los tipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7E, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12E, 14, 15B, 17E, 18C, 19E, 19A, 20, 22E, 23F y 33E. En Estados Unidos se aprobó en 1983 una vacuna contra 23 tipos que sustituyó a la de 14 tipos aprobada en 1977. Los tipos incluidos en esta vacuna constituyen aproximadamente 88% de

los aislados de enfermedades neumocócicas en Estados Unidos y en Europa (21). La inmunogenicidad de algunos tipos pediátricos como el 6 y el 14, disminuye en los niños menores de cinco años de edad (19, 22, 23).

La vacuna de polisacáridos neumocócicos es eficaz para reducir la morbilidad y la mortalidad de los niños por infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores (24). Sin embargo, la inmunización de lactantes con esta vacuna no les dota de niveles suficientemente elevados de anticuerpos como para proporcionar una protección duradera contra las enfermedades neumocócicas (25). Después de tres a cinco años de la vacunación, los títulos de anticuerpos en contra de algunos de estos tipos pueden descender en pacientes pediátricos a veces hasta los niveles previos a la vacunación (26, 27). Por el contrario, en los adultos sanos, los títulos séricos de anticuerpos contra la mayoría de los tipos incluidos en la vacuna permanecen elevados durante más de cinco a 10 años después de la vacunación (28).

Numerosos estudios respaldan el uso de la vacuna neumocócica en ciertos grupos de niños de alto riesgo, incluidos los mayores de dos años con enfermedades crónicas, como anemia de células falciformes, asplenia, síndrome nefrótico, fugas de líquido cefalorraquídeo, afecciones vinculadas a la inmunosupresión e infección por el VIH. La vacuna actual de polisacáridos no se indica para pacientes cuyos únicos factores de riesgo son enfermedades recurrentes de las vías respiratorias superiores, incluidas la otitis media y la sinusitis. En el caso de niños con síndrome nefrótico, asplenia o anemia de células falciformes que no hayan cumplido los 10 años de edad, se debe contemplar la posibilidad de revacunarlos al cabo de tres a cinco años de la primera vacunación (28).

Al igual que con otras vacunas de polisacáridos, la antineumocócica es escasamente inmunógena en los niños menores de dos años. Por consiguiente, se desarrollan otros métodos. Uno de ellos es la elaboración de vacunas de conjugados de proteínas y polisacáridos neumocócicos (16, 29). Ese tipo de vacunas podría inducir niveles protectores de anticuerpos en los lactantes. Otro método para mejorar la vacuna neumocócica es añadirle otros antígenos neumocócicos. El neumococo tiene otros factores de virulencia además del polisacárido capsular, tales como la neumolisina y otros antígenos de superficie celular (30, 31), cuya capacidad de inducir aumento de anticuerpos y memoria a largo plazo se estudia. El candidato ideal sería una molécula de proteína producida por todos los tipos de neumococos y adecuada para su utilización como acarreadora del polisacárido en una vacuna de conjugados. Por ejemplo, la mayor inmunogenicidad de los polisacáridos de los tipos 6A y 19F se ha logrado mediante su unión covalente a proteínas acarreadoras, incluida la neumolisina inactivada (16, 32).

IV. VACUNAS CONTRA LA TOS FERINA

La tos ferina sigue siendo una enfermedad mortífera especialmente en los niños pequeños. No obstante, puede controlarse mediante la vacunación. La eficacia de la vacunación la ilus-

tra la experiencia de Estados Unidos. En la época anterior a las vacunas, la tasa media de ataque de la tos ferina era de 157 por 100.000 habitantes. En 1981, la tasa se había reducido a menos de 1 por de 100.000 habitantes (33). Las defunciones ocasionadas por la enfermedad experimentaron una disminución análoga.

Actualmente se usa dos tipos de vacunas antitosferínicas: las de células íntegras y las acelulares. Ambos tipos se suelen combinar con los toxoides tetánico y diftérico, y se administran como vacunas trivalentes (DTP). La vacuna de células íntegras, como su nombre lo indica, está compuesta de células íntegras muertas de *Bordetella pertussis*. Si bien los métodos de elaboración suelen variar según el fabricante, en general se producen cultivos de *B. pertussis*, se cosechan, se concentran y seguidamente se matan mediante el calor o con productos químicos como el tiomersal, o bien una combinación de ambos. A continuación, se combina este componente con los toxoides tetánico y diftérico.

En general, a la mayoría de las vacunas antitosferínicas de células íntegras se les atribuye una eficacia de 80% ó más. Las pruebas originales de eficacia realizadas por el Consejo Británico de Investigación Médica revelaron que la eficacia de las vacunas en los ensayos se encontraban a ese nivel (34). Estudios más recientes han confirmado que la eficacia de las vacunas de células íntegras es de 80% ó más (35), si bien se han publicado estimaciones más modestas (36).

Cada año se administra millones de dosis de vacunas antitosferínicas de células íntegras, las cuales resultan eficaces para controlar la enfermedad. Sin embargo, no se puede negar que tienen algunos efectos colaterales. Aunque la mayoría de estos son de carácter relativamente poco importante, pueden ocurrir, y de hecho ocurren, reacciones más graves. La vacuna se ha asociado con reacciones tanto sistémicas como locales (37). Entre las reacciones locales cabe citar eritema, inflamación y dolor en la zona de la inyección. Las sistémicas incluyen fiebre (de 38° C o más), somnolencia, nerviosismo, vómitos, anorexia y llanto persistente. Se han registrado asociaciones temporales con la vacunación de ciertas reacciones graves como crisis, convulsivas, hipotonía y apatía, encefalopatía e incluso la muerte, aunque los datos sobre efectos causales no sean concluyentes (33).

Debido a que las vacunas antitosferínicas de células íntegras se asociaban con ciertos efectos colaterales, a finales de los años setenta se iniciaron intentos de desarrollar un nuevo tipo de vacuna contra la tos ferina que contuviera inmunógenos protectores contra la bacteria, pero sin ninguna de las sustancias tóxicas producidas por la bacteria. Esta nueva clase de vacunas se denomina acelulares, ya que no contiene células íntegras de *B. pertussis*, sino solo unas cuantas proteínas bacterianas.

A fin de determinar que proteínas de *B. pertussis* debían incluirse como antígenos en las nuevas vacunas, los investigadores estudiaron la patogénesis de la infección por *B. pertussis*, con el objeto de obtener pistas sobre que antígenos podrían resultar protectores. Las formas virulentas de *B. pertussis* se adhieren en primer lugar a las células epiteliales ciliadas de las vías respiratorias. El microorganismo produce toxinas que probablemente le permiten burlar las defensas del huésped, causando daños en los tejidos locales y menoscabo del sistema

inmunitario del huésped (38, 40). Por consiguiente, las adhesinas y toxinas inactivadas, así como las proteínas expuestas de la membrana exterior, constituían posibles candidatos a antígenos protectores. Se descubrió cuatro tipos de proteínas que reunían estos requisitos y que además podrían purificarse en cantidades suficientes para producir vacunas. Estas eran la toxina, la hemaglutinina filamentosa (HAF), la pertactina y las fimbrias inactivadas de *B. Pertussis*.

La toxina inactivada forma ahora parte de todas las vacunas antitosferínicas acelulares, así como de las experimentales de esta clase cuya eficacia se está evaluando. El microorganismo libera esta toxina cuya función, por lo menos en parte, se cree que es menguar el sistema inmunitario del huésped (40). Como esta proteína es tóxica, hay que desactivarla antes de poder incluirla en las vacunas. Los métodos actuales de inactivación incluyen procedimientos químicos como el tratamiento con formaldehído (41) o agua oxigenada (42), o bien mediante técnicas de recombinación del ADN (43). Se ha comprobado que una vacuna monovalente compuesta de toxina tosferínica inactivada con formaldehído protege a los seres humanos de la enfermedad (44).

La mayoría de las vacunas acelulares contra la tos ferina contiene también HAF, además de la toxina tosferínica. La HAF es una proteína filamentosa que tiene un peso molecular de aproximadamente 200.000 y que actúa de mediadora en la adherencia del microorganismo a las células (45). Los ensayos clínicos realizados con seres humanos han demostrado que la vacuna compuesta de HAF y toxina tosferínica inactivada protege a los seres humanos de la infección mejor que las que contienen únicamente esta última (46).

Algunas vacunas acelulares contra la tos ferina contienen también pertactina, fimbrias o ambas. La pertactina es una proteína de la membrana exterior que al parecer interviene en la adherencia de la bacteria a la célula (47). El papel biológico de las fimbrias de *B. pertussis* sigue siendo un misterio. Se ha observado que ambos tipos de proteínas son protectoras en modelos animales (48, 49). Actualmente se estudia la capacidad de estos antígenos para contribuir a la protección contra la enfermedad en los seres humanos.

Los ensayos clínicos han demostrado que las vacunas acelulares contra la tos ferina en general, se asocian con menos reacciones locales y menos fiebre que las vacunas de células íntegras (50), aunque las tasas de reacción varían según la vacuna de que se trate. Las pruebas de eficacia de las vacunas acelulares proceden de tres fuentes: datos epidemiológicos de Japón, estudios de contactos familiares en Japón y un ensayo aleatorio controlado, o bien con placebo y por el método de doble-ciego realizada en Suecia en 1985-1986. Los datos epidemiológicos de Japón indican que la incidencia de tos ferina desde 1981, año en que se introdujeron las vacunas acelulares contra esta enfermedad, ha seguido siendo baja, lo cual indica que como grupo, las vacunas acelulares japonesas contra la tos ferina son eficaces (51).

Se ha realizado varios estudios de contactos familiares que han arrojado alguna información sobre la eficacia de determinados productos (52, 53). Los datos del ensayo de la fase III en gran escala, realizado en Suecia, dieron como resultado una eficacia estimada de 54% —con un intervalo de confianza de 95% de 26 a 72% —para la vacuna monovalente (toxoides tose-

rínico); y de 69% —con un intervalo de confianza de 95% de 47 a 82%— para la vacuna bivalente (toxoides tosferínico y HAF), de acuerdo a la definición de caso como más de siete días de tos y confirmación mediante cultivo (44). Con respecto a la protección contra una forma más grave de la enfermedad (tos ferina con más de 30 días de evolución confirmada mediante cultivo), las estimaciones de la eficacia de la vacuna aumentaron hasta 80% para la vacuna monovalente y hasta 79% por ciento para la bivalente.

Tanto en Japón como en Estados Unidos, las vacunas acelulares contra la tos ferina en general se recomiendan sólo para la inmunización de niños de 15 o más meses de edad, aunque recientemente en Japón se ha empezado a vacunar a niños más pequeños a partir de los 3 meses de edad. Como no se cuenta con suficientes datos sobre la eficacia de productos concretos para lactantes de menos de 6 meses, se sigue realizando estudios clínicos a fin de reunir los datos necesarios para extender la administración de estas vacunas a niños más pequeños.

Dos estudios clínicos de eficacia comenzados en 1992 en Suecia e Italia finalizaron recientemente. En ellos se comparó cuatro vacunas acelulares: una bivalente compuesta por la toxina de la pertussis (detoxificada) y la hemaglutinina filamentosa; dos trivalentes que contienen además pertactina y una pentavalente a la cual se agregó dos aglutinógenos diferentes. Los resultados indicaron que la vacuna bivalente tiene una eficacia de 58%; las trivalentes, de 84%, y la pentavalente, de 85%. Se concluyó de este estudio que tres de las cuatro vacunas evaluadas son efectivas en proteger niños contra la tos ferina y que tienen además menos efectos secundarios que las vacunas usadas corrientemente.

V. OTRAS VACUNAS UTILIZADAS EN POBLACIONES PEDIÁTRICAS

Se han registrado notables progresos en materia de mayor protección contra otras dos bacterias patógenas: la *Salmonella typhi* y la *Neisseria meningitidis*.

La fiebre tifoidea es una enfermedad sistémica de los seres humanos causada por la *S. typhi* encapsulada. Sigue siendo una enfermedad corriente que causa una morbilidad y mortalidad importantes en países que no cuentan con agua potable y sistemas de alcantarillado adecuados. La vacunación puede conferir protección a las personas que viajan a esos países o que residen en ellos.

La administración de vacunas parenterales de células íntegras de *S. typhi* está asociada con tasas elevadas de reacciones adversas. Actualmente se dispone de otras dos vacunas: la vacuna oral viva atenuada Ty21a y la de polisacárido tifoídico capsular Vi (54, 55). Ambas han resultado eficaces en la prevención de la fiebre tifoidea en los niños y bastante menos reactogénicas que las vacunas de células íntegras muertas. La vacuna oral viva Ty21a, producida por el Instituto Serológico Suizo, requiere la administración de tres o cuatro dosis durante un período de varios días. La vacuna de polisacárido Vi purificado producida por Pasteur Merieux se administra mediante una sola inyección parenteral. Un extenso ensayo aleatorio controlado de la eficacia de la vacuna de polisacárido Vi que se realizó en Nepal, indicó una eficacia

de 74% (49 a 87%) en niños de 5 ó más años de edad (56). La duración de la protección en los niños no se conoce con precisión, pero varios países recomiendan la revacunación con el polisacárido Vi tres años más tarde (57).

Las enfermedades meningocócicas siguen constituyendo un problema importante de salud en muchos países y está demostrado que la prevención resulta una medida de salud pública eficaz en función de los costos (58). Existen 12 serogrupos distintos de *N. meningitidis*, pero más de 90% de las enfermedades meningocócicas es causado por los grupos A, B y C. La protección se obtiene mediante la inducción de anticuerpos opsonicos y bactericidas.

El Comité Asesor sobre Métodos de Vacunación de Estados Unidos ha elaborado recomendaciones para el empleo de las vacunas de polisacáridos disponibles actualmente (61). El uso más eficaz de las vacunas meningocócicas se ha dado para combatir brotes y epidemias y para la vacunación de las personas que van a zonas de alto riesgo. La vacuna de polisacáridos A y C no se recomienda para la vacunación ordinaria, pero ha resultado eficaz para amortiguar las epidemias (62). La vacuna es eficaz a partir de los 2 años de edad, pero la duración de la protección en los niños pequeños podría ser inferior a los dos años (63). Las vacunas de polisacáridos meningocócicos se han administrado en varias ocasiones en estos últimos años para controlar brotes del grupo C en Estados Unidos y en Canadá, sobre todo los brotes relacionados con instituciones educativas. En Cuba se administra sistemáticamente a los niños pequeños una vacuna de proteína de la membrana exterior meningocócica del grupo B, hasta ahora con buenos resultados (59).

Aunque existe una vacuna de polisacáridos eficaz para la prevención de las enfermedades causadas por los serogrupos A y C en niños mayores y adultos, esta vacuna sólo induce protección a corto plazo contra el grupo A y protección escasa o nula contra el grupo C en niños menores de 2 años de edad. Además, el polisacárido del grupo B es escasamente inmunógeno y no parece que los anticuerpos producidos confieran protección alguna.

Dos avances importantes que contribuirían a reducir las consecuencias de las enfermedades meningocócicas para la salud pública son el empleo de conjugados de proteínas y polisacáridos para los serogrupos A y C, y el uso de vacunas de proteínas de la membrana exterior para el serogrupo B (6, 7). Mediante la conjugación de oligosacáridos derivados de polisacáridos del grupo A y del grupo C con la proteína CRM197, se han elaborado vacunas análogas a la de conjugados de *Haemophilus* tipo b. Se han estudiado también las propiedades inmunógenas y la inocuidad de esta vacuna bivalente de conjugados en los adultos y los niños (7).

Se ha investigado otros antígenos de superficie de la célula como posibles candidatos para vacunas contra el grupo B, pero solo se ha evaluado clínicamente las membranas externas en las que se han agotado los lipopolisacáridos. Se ha llevado a cabo varios ensayos de eficacia de vacunas de vesículas de proteínas de la membrana exterior del grupo B, la primera de ellas en Sudáfrica a principios de 1980 (59). En Chile, Cuba y Noruega se ha realizado pruebas más recientes (60-62). Estos estudios revelaron tasas de eficacia de 50 a 80%. Un resultado importante de estos ensayos de eficacia es la demostración de que los anticuerpos inducidos por los antígenos de superficies no capsulares confieren protección contra las enfermedades meningocócicas.

VI. CONCLUSIONES

Se ha logrado progresos notables en el desarrollo de vacunas bacterianas más inocuas y eficaces indicadas específicamente para los niños. Estas vacunas son mucho menos reactogénicas que las vacunas de células íntegras, ya que sólo contienen componentes bacterianos purificados como los polisacáridos capsulares o toxoides, incluida la toxina tosferínica inactivada.

Si bien los lactantes son especialmente susceptibles a contraer diversas enfermedades debido a la falta de madurez de su sistema inmunitario, responden bien a los antígenos de proteínas como la nueva vacuna acelular contra la tos ferina, ya que estos antígenos activan a los linfocitos T auxiliares para estimular una respuesta de anticuerpos y de memoria inmunitaria. Por el contrario, dado que los polisacáridos normalmente no estimulan a los linfocitos T auxiliares, la elaboración de vacunas eficaces contra bacterias encapsuladas, ha requerido la modificación de los polisacáridos mediante su unión covalente a proteínas acarreadoras.

La tecnología de conjugados puede aplicarse a toda una serie de bacterias encapsuladas para así aumentar la inmunogenicidad de las vacunas. Actualmente las vacunas de conjugados de *Haemophilus* tipo b se administran de forma sistemática a los lactantes en numerosos países, en los cuales han dado lugar a una notable disminución de las enfermedades producidas por *H. influenzae* tipo b.

Se prevé además una disminución de la tos ferina como consecuencia de la mayor cobertura de vacunación que permite la introducción de vacunas acelulares de mayor aceptación, inocuidad y eficacia.

VII. REFERENCIAS

1. Granoff DM, Anderson EL, Osterholm MT et al. *Differences in the immunogenicity of three Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines in infants.* J Pediatr. 1992;121:187-194.
2. Anonymous. *Haemophilus b conjugate vaccines for prevention of Haemophilus influenzae type b disease among infants and children two months of age and older.* MMWR 1991; 40: (No. RR-1).
3. Black SB, Shinefield HR, Kaiser Permanente Ped Vaccine Study Group. *Immunization with oligosaccharide conjugate Haemophilus influenzae type b (HbOC) vaccine on a large health maintenance organization population: Extended follow-up and impact on Haemophilus influenzae disease epidemiology.* Pediatr Infect Dis J. 1992;11:610-613.
4. Vella PP, Marburg S, Staub JM et al. *Immunogenicity of conjugate vaccines consisting of pneumococcal capsular polysaccharide types 6B, 14, 19F and 23F and a meningococcal outer membrane protein complex.* Infect Immun 1992; 60:4977-4983.
5. Anonymous. *Pertussis vaccination: acellular pertussis vaccine for reinforcing and booster supplementary ACIP statement: recommendations of the Immunization Practices Committee (ACIP).* MMWR 1992; 41 (Nº. RR-1).

6. De Moraes JC, Perkins BA, Camargo MCC et al. *Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil.* Lancet. 1992;340:1074-1078.
7. Costantino P, Viti S, Podda A, Velmonte MA, Nencioni L, Rappuoli R. *Development and phase 1 clinical testing of a conjugate vaccine against meningococcus A and C.* Vaccine. 1992;10:691-698.
8. Black SB, Shinefield HR, Fireman B et al. *Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate Haemophilus influenzae type b (HbOC) vaccine in a United States population of 61 080 children.* Pediatr Infect Dis J. 1991;10:97-104.
9. Santosham M, Wolff M, Reid R et al. *The efficacy in Navajo infants of a conjugate vaccine consisting of Haemophilus influenzae type b polysaccharide and Neisseria meningitidis outer-membrane protein complex.* N Eng J Med. 1991;324:1767-1772.
10. Decker MD, Edwards KM, Palmer P, Bradley R. *Booster response to four Haemophilus influenzae b (Hib) conjugate vaccines.* Pediatr Res 1992; 31: 90A.
11. Cates KL, Marsh KH, Granoff DM. *Serum opsonic activity after immunization of adults with Haemophilus influenzae type b-Diphtheria toxoid conjugate vaccine.* Infect Immun 1985; 48:183-189.
12. Anderson PW, Pichichero ME, Stein EC et al. *Effect of oligosaccharide chain length, exposed terminal group, and hapten loading on the antibody response of human adults and infants to vaccines consisting of Haemophilus influenzae type b capsular antigen uniterminally coupled to the diphtheria protein CRM197.* J Immunol. 1989;142:2464-2468.
13. S. Marburg S, Jorn D, Tolman RL et al. *Bimolecular chemistry of macromolecules: synthesis of bacterial polysaccharide conjugates with Neisseria meningitidis membrane protein.* J Amer Chem Soc 1987 108:5282-5287.
14. Liu MA, Friedman A, Oliff AI et al. *A vaccine carrier derived from Neisseria meningitidis with mitogenic activity for lymphocytes.* Proc Natl Acad Sci USA. 1992;89:4633-4637.
15. Ambrosino DM, Bolon D, Collard H, van Eiten R, Kanchana MV, Finberg RW. *The effect of Haemophilus influenzae polysaccharide outer membrane protein complex vaccine (PRP-OMP) on macrophages.* J Immunol (in press).
16. Chu C, Schneerson R, Robbins JB, Rastogi SC. *Further studies on the immunogenicity of Haemophilus influenzae type b and pneumococcal type 6A polysaccharide-protein conjugates.* Infect Immun. 1983; 40: 245-256.
17. Decker MD, Edwards KM, Bradley R, Palmer P. *Comparative trial in infants of four conjugate Haemophilus influenzae type b vaccines.* J Pediatr. 1992;120(2 Pt 1):184-189.
18. Black SB, Shinefield HR, Lampert D et al. *Safety and immunogenicity of oligosaccharide conjugate Haemophilus influenzae type b vaccine in infancy.* Pediatr Infect Dis J. 1991, 10:92-96.
19. Immunization Practices Advisory Committee. *Pneumococcal polysaccharide vaccine.* MMWR 1989; 38:64-76.
20. Schur PH, Rosen F, Norman ME. *Immunoglobulin subclasses in normal children.* Pediatr Res 1979; 13:181-183.

21. Robbins JB, Austrian R, Lee CJ et al. *Consideration for formulating the second-generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive types.* J Infect Dis 1983; 148: 1136-1159.
22. Douglas RM, Paton JC, Duncan, Hansman DJ. *Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age.* J Infect Dis 1983; 148:131-137.
23. Leinonen M, Sakkinen A, Kalliokoski R, Luotinen J, Timonen M, Makela PH. *Antibody response to 14-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in pre-school age children.* Pediatr Infect Dis J 1986;5:39-44.
24. Riley ID, Lehmann D, Alper MP, de C, Marshall TE, Gratten H, Smith, D. *Pneumococcal vaccine prevents death from acute lower-respiratory-tract infections in Papua New Guinean children.* Lancet 1986; 2:877-881.
25. Koskela M, Leinonen M, Haiva VM, Timonen M, Makela PH. *First and second dose antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants.* Pediatr Infect Dis J 1986; 5:45-50.
26. Giebink GS, Le CT, Schiffman G. *Decline of serum antibody in splenectomized children after vaccination with pneumococcal capsular polysaccharides.* J Pediatr 1984; 105 :576-582.
27. Spika JS, Halsey NA, Le CT et al. *Decline of vaccine-induced antipneumococcal antibody in children with nephrotic syndrome.* Am J Kidney Dis 1986; 7:-466-470.
28. Mufson MA, Krause HE, Schiffman G, Hughey DE. *Pneumococcal antibody levels one decade after immunization of healthy adults.* Am J Med Sci 1987; 293:279-284.
29. Robbins JR, Schneerson R. *Polysaccharide-protein conjugates: a new generation of vaccines.* J Infect Dis 1990; 161:821-832.
30. Lee CJ, Banks SD, Li JP. *Virulence, immunity and vaccine related to Streptococcus pneumoniae.* Crit Rev Microbiol 1991; 18:89-114.
31. Gillespie SH. *Aspects of pneumococcal infection including bacterial virulence, host response and vaccination.* J Med Microbiol 1989; 28:237-248.
32. Paton JC, Lock RA, Lee CJ et al. *Purification and immunogenicity of genetically toxoided derivatives of pneumolysin and their conjugation to Streptococcus pneumoniae type 19F polysaccharide.* Infect Immun 1991; 59:2297-2304.
33. Cherry JD., Brunell PA, Golden GS, Karzon DT. *Report of the Task Force on Pertussis and Pertussis Immunization-1988.* Pediatrics 1988;81: 939-984.
34. Medical Research Council. *The prevention of whooping cough by vaccination.* Br. Med. J. 1951;1: 1463-71.
35. Blennow M, Olin P, Granstrom M, Bernier R. *Protective efficacy of a whole cell pertussis vaccine.* Br. Med. J. 1988;296: 1570-3.
36. Fine PEM, Clarkson JA. *Reflections on the efficacy of pertussis vaccines.* Rev. Infect. Dis. 1987;9: 866-83.
37. Cody DL, Baraff LJ, Cherry JD et al. *Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children.* Pediatrics 1981;68: 650-60.

38. Goldman WE, Klaper DG, Baseman, JB. *Detection, isolation, and analysis of a released Bordetella pertussis product toxic to cultured tracheal cells.* Infect. Immun. 1982;36: 782-794.
39. Confer DL, Eaton JW. *Phagocyte impotence caused by an invasive bacterial adenylate cyclase.* Science 1982;217: 948-950.
40. Kaslow HR, Burns DL. *Pertussis toxin and target eukaryotic cells: binding, entry and activation.* FASEB J. 1992;6: 2684-90.
41. Sato Y, Fukumi H, Kimura M. *Development of a pertussis component vaccine in Japan.* Lancet. 1984(i): 122-6.
42. Sekura RD, Zhang Y, Robertson R et al. *Clinical, metabolic, and antibody responses of adult volunteers to an investigational vaccine composed of pertussis toxin inactivated by hydrogen peroxide.* J. Pediatr. 1988;113: 806-13.
43. Pizza M, Covacci A, Bartolonii A et al. *Mutants of pertussis toxin suitable for vaccine development.* Science, 1989;246; 497-500.
44. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Placebo-controlled trial of two acellular pertussis vaccines in Sweden-Protective efficacy and adverse events.* Lancet 1988(i):955-60.
45. Urisu A, Cowell JL, Manclark CR. *Filamentous hemagglutinin has a major role in mediating adherence to human WiDr cells.* Infect. Immun. 1986;52: 695-701.
46. Storsaeter J, Hallander H, Farrington CP, Olin P, Mollby R, Miller E. *Secondary analysis of the efficacy of two acellular pertussis vaccines evaluated in a Swedish phase III trial.* Vaccines 1990;8: 457-61.
47. Leininger E, Roberts M, Kenimer JG et al. *Pertactin, an Arg-Gly-Asp containing Bordetella pertussis surface protein that promotes adherence of mammalian cells.* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1991;88: 345-49.
48. Shahin RD, Brennan MJ, Li ZM, Meade BD, Manclark CR. *Characterization of the protective capacity and immunogenicity of the 69-kDa outer membrane protein of Bordetella pertussis.* J. Exp. Med. 1990;171: 63-73.
49. Zhang JM, Cowell JL, Steven AC et al. *Purification and characterization of fimbriae isolated from Bordetella pertussis.* Infect. Immun. 1985;48: 422-7.
50. Anderson EL, Belshe RB, Bartram J. *Differences in reactogenicity and antigenicity of acellular and standard pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus in infants.* J. Infect. Dis. 1988;157: 731-7.
51. Noble GR, Bernier RH, Esber E, Hardegree C, Hinman AR, Klein D, Saah A. *Acellular and whole-cell pertussis vaccines in Japan.* J.A.M.A. 1987;257: 1351-6.
52. Mortimer EA, Kimura M, Cherry JD et al. *Protective efficacy of the Takeda acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids following household exposure of Japanese children.* Am. J. Dis. Child. 1990;144: 899-904.
53. Aoyama T, Murase Y, Kato M, Iwai H, Iwata T. *Efficacy and immunogenicity of acellular pertussis vaccine by manufacturer and patient age.* Am. J. Dis. Child. 143: 1989;655-9.

54. Ferreccio C, Levine MM, Rodriguez H, Contreras R. *Comparative efficacy of two, three, or four doses of TY21a live oral typhoid vaccine in an endemic area.* J Infect Dis. 1989; 159:766-769.
55. Robbins JA, Robbins JR. *Reexamination of the protective role of the capsular polysaccharide (Vi antigen) of Salmonella typhi.* J Infect Dis. 1984; 150:436-449.
56. Acharya IL, Lowe CU, Thapa R et al. *Prevention of typhoid fever in Nepal with the vi capsular polysaccharide of Salmonella typhi.* New Eng J Med. 1987; 317:1101-1104.
57. Levine MM, Hone DM, Stocker BAD, Cadoz M. *New and improved vaccines against Typhoid fever.* In: Woodrow GC, Levine MM, eds. *New generation vaccines.* New York: Marcel Dekker, 1990: 269-287.
58. Sanborn WR. *Development of meningococcal vaccines.* In: Vedros NA, ed. *Evolution of meningococcal disease.* Boca Raton: CRC Press, 1987: 121-134.
59. Frasc CE. *Status of a group B Neisseria meningitidis vaccine.* Eur J Clin Microbiol, 1985; 4:533-536.
60. Zollinger WD, Boslego J, Moran et al. *The Chilean National Committee for Meningococcal Disease: Meningococcal serogroup B vaccine protection trial and follow-up studies in Chile.* NIPH Annals 1991; 14:211-214.
61. Sierra VG, Campa C, Garcia L et al. *Efficacy evaluation of the Cuban vaccine VA-MENGO-BC against disease caused by serogroup B Neisseria meningitidis.* In: Achtman M. ed. *Neisseria-1990,* Berlin, Walter de Gruyter, 1991:129-135.
62. Bjune G, Hoiby EA, Gronnesby JK et al. *Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway.* Lancet 1991; 338:1093-1096.
63. Immunization Practices Advisory Committee. *Meningococcal vaccines.* MMWR 1985; 34:255-259.
64. Peltola H. *Meningococcal disease: still with us.* Rev Infect Dis. 1983; 5:71-91.
65. Reingold AL, Broome CV, Hightower AW et al. *Age-specific differences in duration of clinical protection after vaccination with meningococcal polysaccharide A vaccine.* Lancet. 1985; 2:114-118.