

Vacunas neumocócicas conjugadas para prevenir la portación y propagación de neumococos resistentes a los antibióticos

Dr. Ron Dagan*

El *Streptococcus pneumoniae* es uno de los patógenos bacterianos más importantes en las infecciones respiratorias. Junto con el *Haemophilus influenzae*, es una de las dos causas más comunes de otitis media aguda (OMA). Además, es la causa más frecuente de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y uno de los microorganismos que causan sinusitis, sepsis y meningitis con mayor frecuencia.

El reservorio principal de *S. pneumoniae* es la nasofaringe. Desde allí, el microorganismo puede ingresar al torrente sanguíneo y causar infecciones invasivas como sepsis, meningitis e infecciones en focos remotos como articulaciones, huesos y tejidos blandos; propagarse a tejidos mucosos adyacentes y causar infecciones mucosas como otitis, sinusitis y neumonía y transmitirse por contacto directo y a través de aerosoles a otros individuos. Es sabido que la adquisición y portación de *S. pneumoniae* se asocia con el desarrollo de OMA, bacteriemia y neumonía, de ahí la importancia de estudiar la portación neumocócica y la influencia del tratamiento con antibióticos sobre los índices de portación y de resistencia a los antimicrobianos.

La mayoría de los niños son colonizados por *S. pneumoniae* durante los primeros años de vida. Esta colonización, que puede detectarse desde el comienzo de la lactancia, alcanza el máximo entre el segundo y el tercer año de vida. En el mundo en vías de desarrollo, el índice de colonización puede ser de hasta 60% o más a los 2 meses de edad y en las poblaciones más desarrolladas, con menores grados de hacinamiento, los índices de portación pueden ser de apenas 15% o menos en los menores de 3 meses.

La resistencia de los neumococos a

los agentes antimicrobianos, informada por primera vez a mediados de la década del 60, está aumentando en todo el mundo y tiene un enorme impacto sobre los médicos clínicos, microbiólogos, fabricantes de medicamentos y autoridades de salud pública.

Es bien sabido que el extenso uso de antibióticos, sumado a las condiciones de hacinamiento, como las que se observan en jardines maternas y en las familias numerosas, son las causas más importantes para la promoción y propagación de neumococos resistentes a los antibióticos.^{1,2} Actualmente también se sabe que una de las acciones más importantes para reducir el problema de la elevada prevalencia de portación y propagación de *S. pneumoniae* resistente a los antibióticos es la reducción drástica del uso de estas drogas. No obstante, el potencial de la nueva vacuna neumocócica conjugada para reducir la portación y propagación de *S. pneumoniae* en general y la de cepas resistentes a los antibióticos en particular, es un hecho promisorio.

Parte del notable éxito de las vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* tipo b introducidas recientemente se basó en su capacidad para reducir la portación y la propagación, produciendo un efecto claro de inmunidad de la población. Se podría esperar que las vacunas neumocócicas conjugadas produzcan el mismo efecto. Este artículo es una breve revisión de los conocimientos adquiridos hasta el momento sobre el tema.

El primer informe en demostrar que las vacunas neumocócicas conjugadas podían reducir la portación de *S. pneumoniae* en general y la de *S. pneumoniae* resistentes en particular fue publicado por nuestro grupo en 1996.³ En ese estu-

* Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Centro Médico de la Universidad Soroka y Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Ben-Gurion de Negev, Beer-Sheva, Israel.

dio, examinamos el efecto de una vacuna neumocócica heptavalente, serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, conjugada con el complejo de proteínas de la membrana externa de *Neisseria meningitidis* B sobre la portación de *S. pneumoniae* y *S. pneumoniae* resistentes pertenecientes a los serotipos incluidos en esta vacuna.

Niños de 12 a 18 meses de edad fueron distribuidos al azar para recibir una dosis de una vacuna neumocócica heptavalente conjugada, dos dosis de la misma vacuna o una dosis de una vacuna de polisacárido nativo 23-valente. Antes de la inmunización, los serotipos de neumococos incluidos en la vacuna conjugada fueron aislados en 24% de los niños; en 22% se aisló un neumococo resistente a los antibióticos. Las vacunas no influyeron sobre la portación de neumococos pertenecientes a serotipos no incluidos en ellas. Por el contrario, se observó una reducción significativa de la portación de neumococos de los mismos serotipos de la vacuna 3 meses después de la administración de una dosis y 1 mes después de la segunda dosis de vacuna conjugada (de 25% a 9% y 7%, respectivamente; $p < 0,001$).

No se observó ningún efecto después de la administración de la vacuna no conjugada. Un año después de la inmunización, la portación de neumococos resistentes a los antibióticos de los tipos incluidos en la vacuna en niños que recibieron la vacuna conjugada aún era menor que la de aquellos que recibieron la vacuna no conjugada (4% vs. 14%, $p = 0,042$).

Nuestro grupo publicó un segundo informe que comparó con placebo los efectos de una vacuna tetravalente (serotipos 6B, 14, 19F y 13F), en la cual los polisacáridos habían sido conjugados con toxoide diftérico (Pnc-D) o tetánico (Pnc-T), administrada a lactantes en un estudio a doble ciego, aleatorizado.⁴ Las vacunas (o el placebo) fueron inyectados a los 2, 4 y 6 meses de edad. A los 12 meses se suministró un refuerzo de vacuna de polisacárido nativo (no conjugada). Se obtuvieron cultivos nasofaríngeos a los 2, 4, 6, 7, 12 y 13 meses de edad. En general, la portación de todos los serotipos neumocócicos (relacionados y no relacionados con la vacuna) fue baja a los 2 meses y aumentó con la edad. Sin

embargo, la portación de los serotipos relacionados con la vacuna (6A, 6B, 14, 19F y 23F) no aumentó con la edad en los niños que recibieron Pnc-D o Pnc-T. De todos los cultivos obtenidos después de la serie primaria completa, 7 de 72 (10%), 3 de 62 (5%) y 19 de 70 (27%) fueron positivos para serotipos de neumococos relacionados con la vacuna entre los niños que recibieron Pnc-D, Pnc-T y placebo, respectivamente ($p = 0,001$ para Pnc-D versus placebo; $p = 0,014$ para Pnc-T versus placebo). La mayor parte de los aislamientos resistentes a los antibióticos provenientes de la nasofaringe pertenecían a los serotipos relacionados con la vacuna. Estos estudios demostraron claramente que las vacunas neumocócicas conjugadas podrían reducir la portación de *S. pneumoniae* y de *S. pneumoniae* resistentes de los serotipos incluidos en las vacunas.

En una carta al editor, Obaro y colaboradores,⁵ plantearon un interrogante importante acerca del efecto de las vacunas neumocócicas conjugadas sobre la portación. El grupo de investigación en Gambia estudió el efecto de una vacuna neumocócica pentavalente que incluía los serotipos 6B, 14, 18C, 19F y 23F conjugados a CRM₁₉₇ (un mutante no tóxico de la toxina diftérica) sobre la portación de *S. pneumoniae* en lactantes. En Gambia era frecuente la portación simultánea de múltiples serotipos. En estas circunstancias, los investigadores observaron dos efectos opuestos de la vacuna sobre la portación: 1) los serotipos incluidos en la vacuna a menudo eran aislados en niños de 21 meses que no habían sido vacunados previamente; el índice de portación fue de 83 a 90%. Por el contrario, los que recibieron la vacuna conjugada pentavalente a los 2, 3 y 4 meses eran portadores de serotipos relacionados con la vacuna con una frecuencia significativamente menor (50%; valor p vs. controles $< 0,005$); 2) contrariamente al efecto observado con los serotipos incluidos en la vacuna, el resto de los serotipos de neumococos fueron aislados con una frecuencia significativamente mayor en los receptores de la vacuna que en los controles (77% vs. 43%; $p < 0,005$). Esta observación preliminar sobre la promoción de la portación de serotipos de *S. pneumoniae* no incluidos

en la vacuna conjugada fue provocativa y planteó diversas preocupaciones.

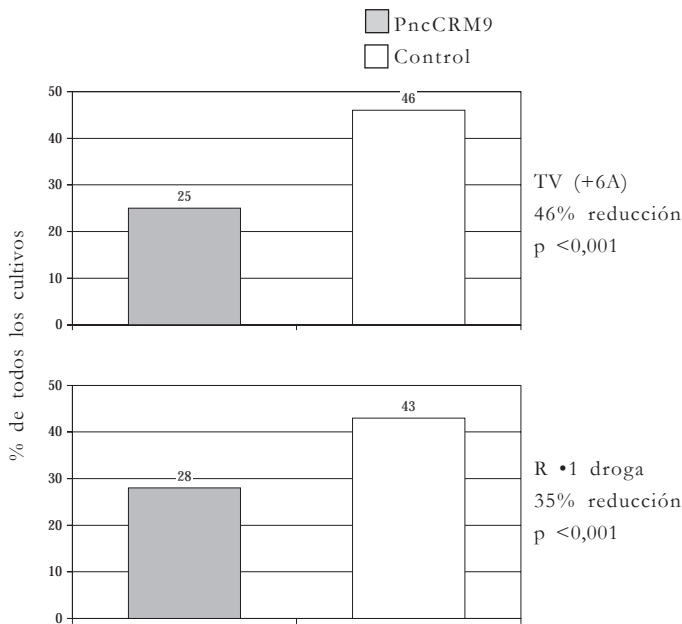
Poco tiempo después de la observación de Gambia, la reducción de los serotipos incluidos en la vacuna conjugada y su sus-

titución por otros después de la inmunización fue confirmada por los investigadores sudafricanos, quienes inmunizaron a lactantes a las 6, 10 y 14 semanas de edad con una vacuna neumocócica 9-valente (serotipos 1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) conjugada con CRM₁₉₇.⁶ En este estudio, el grupo vacunado tuvo menores índices de portación de *S. pneumoniae* resistentes a los antibióticos que el grupo no vacunado pero, como lo informara Obaro, había aumentado la portación de los serotipos de neumococos no incluidos en la vacuna.

Los estudios sobre portación presentados o publicados hasta el momento se presentan en la *Tabla 1*.

Nuestro grupo realizó un extenso estudio para determinar si la portación en niños de primera infancia concurrentes a guarderías, probablemente el principal lugar de amplificación y propagación de *S. pneumoniae* en la comunidad, es afectada por la inmunización. En un estudio aleatorizado, prospectivo, a doble ciego, que incluyó a 264 niños de primera infancia durante su segundo y tercer año de vida, inmunizamos a 132 de ellos con la misma vacuna neumocócica 9-valente conjugada a CRM₁₉₇.^{7,8} Se obtuvo un cultivo nasofaríngeo antes de la inmunización y a intervalos mensuales durante un año después de ella y luego cada 2 meses durante el segundo año. Al finalizar recientemente la investigación, se habían obtenido en total 4.237 cultivos y 2.829 de ellos (67%) eran positi-

GRÁFICO 1



Reducción de la portación nasofaríngea de serotipos de *S. pneumoniae* incluidos en la vacuna CRM 9-valente (1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18E, 19F, 23F) y 6A en niños concurrentes a guarderías después de la vacunación con la vacuna neumocócica conjugada CRM 9-valente o la vacuna de control. Los cultivos fueron obtenidos antes de los 36 meses.

TV= tipo de vacuna.
R= resistentes.

Tabla 1. Estudios sobre el efecto de la vacuna neumocócica conjugada sobre la portación de *S. pneumoniae* y *S. pneumoniae* resistentes a los antibióticos

Autor	Referencia	Conj. (valencia)	Sitio	Edad de la vacunación (m)	Reducción de los tipos incluidos en la vacuna	Reducción de los neumococos resistentes	Aumento de los serotipos no incluidos en la vacuna
Dagan	3	OMP-7	Israel	12-18	+	+	-
Dagan	4	D-4, T-4	Israel	2, 4, 6	+	+	-/+
Obaro	5	CRM-5	Gambia	2, 3, 4	+	ND	+
Mbelle	6	CRM-9	República Sudafricana	1,5; 2,5; 3,5	+	+	+
Kristinsson	7	D-8, T-8	Islandia	3, 4, 6	+	ND	+
Edwards	8	CRM-9	EE.UU.	2, 4, 6, 12	+	ND	+
Dagan	9	D/T-11	Israel	2, 4, 6, 12	+	+	-
Dagan	10, 11	CRM-9	Israel	12-35	+	+	+

ND= No determinado.

vos. Como era de esperar, la mayor parte de la resistencia a los antibióticos se limitó a los serotipos incluidos en la vacuna.

Cuando se examinó la resistencia a los antibióticos de los nueve serotipos incluidos en la vacuna (es decir, 1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) más el serotipo 6A (que exhibe protección cruzada por el serotipo 6B), 72% eran resistentes a un antibiótico, 46% lo eran a dos clases de antibióticos o más, mientras que se confirmó resistencia a tres clases de antibióticos o más (definidas como cepas multirresistentes) en 15%. Las cifras respectivas para los serotipos no incluidos en la vacuna fueron de 38,8 y 4%, respectivamente ($p < 0,001$).

El efecto de la vacuna conjugada con CRM 9-valente sobre la portación de los serotipos incluidos en ella fue notable, en especial en los menores de 36 meses (Gráfico 1). Se produjo una reducción de 46% en la portación de los serotipos incluidos en la vacuna (+ 6A) y de 35% en la portación de cualquier *S. pneumoniae* resistente a más de un antibiótico en este grupo etario.

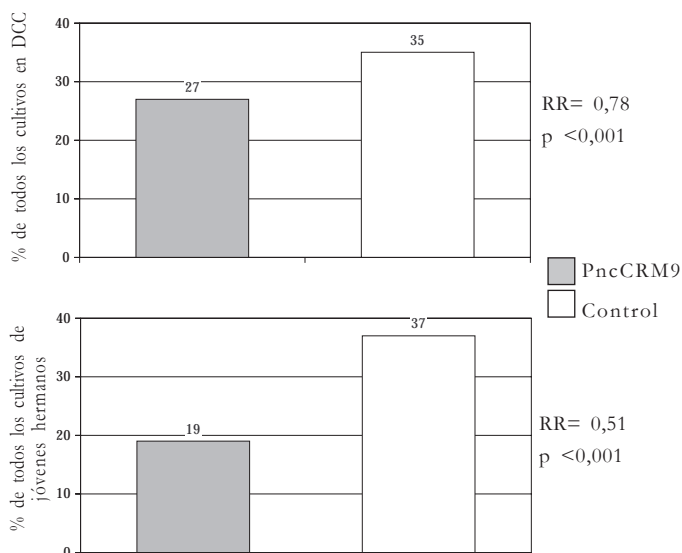
La reducción de la portación de *S. pneumoniae* resistentes a los antibióticos, en especial en niños concurrentes a guarderías es importante, porque este hecho se asocia con un elevado índice de morbilidad y de uso de antibióticos y por la elevada tasa de portación de *S. pneumoniae* resistentes a los antibióticos en esta población. Estos a su vez, produjeron enfermedades respiratorias frecuentes asociadas con resistencia a los antibióticos.

Además, en nuestro estudio demostramos claramente que la portación de *S. pneumoniae* resistentes a los antibióticos no sólo se reducía entre los niños que concurrían a guarderías sino también entre sus hermanos menores convivientes (Gráfico 2). Controlamos mensualmente con cultivos nasofaríngeos a los hermanos pequeños de los concurrentes a las guarderías (46 hermanos -23 de los concurrentes que recibieron la vacuna CRM 9-valente y 23 de los que recibieron la vacuna de control) con cultivos nasofaríngeos hasta los 18 meses de edad y siempre que no concurrieran a una guardería. Como se aprecia claramente en los gráficos, la portación de estos microorganismos entre los hermanos menores de los niños vacunados con la vacuna CRM

fue aproximadamente la mitad de la observada en los hermanos menores de los que recibieron la vacuna de control.

No es sorprendente que los niños vacunados también recibieran menos antibióticos durante el período de seguimiento, en espe-

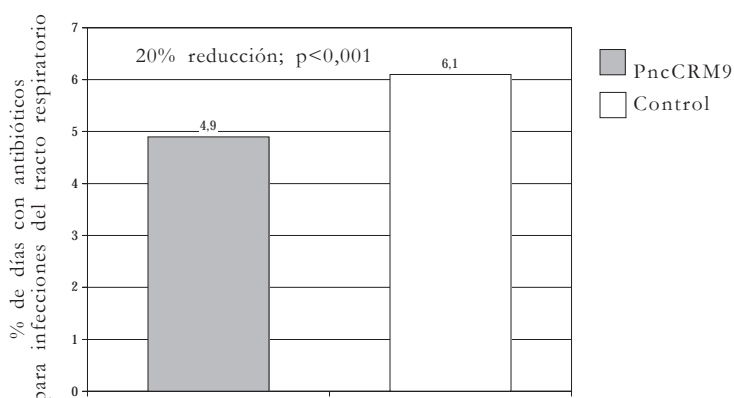
GRÁFICO 2



Portación de *S. pneumoniae* resistentes a • 1 antibiótico en 263 niños concurrentes a guarderías (132 receptores de vacuna conjugada neumocócica 9-valente y 131 receptores de vacuna de control), seguidos por cualquier ventana de edad entre los 15 y los 60 meses y en sus hermanos menores (23 hermanos menores de los receptores de la vacuna 9-valente y 23 de los receptores de la vacuna de control).

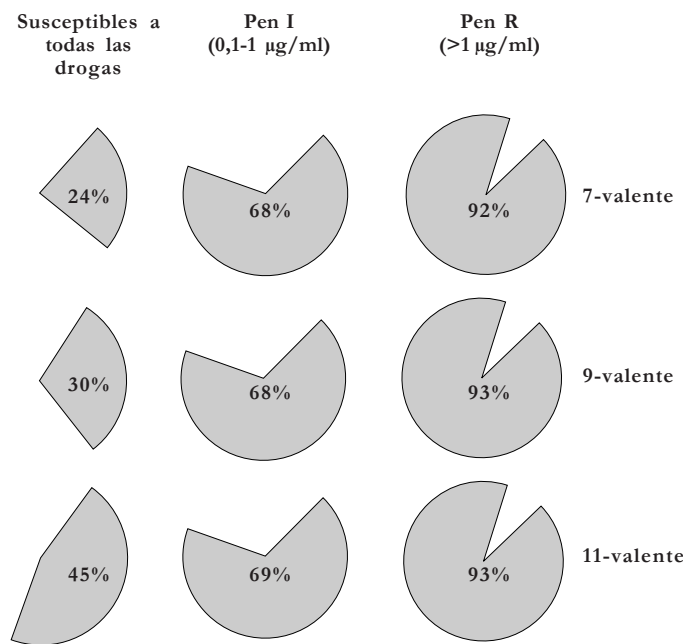
RR= riesgo relativo.

GRÁFICO 3



Reducción del uso de antibióticos por enfermedades respiratorias en concurrentes a guarderías de 15 a 35 meses de edad, expresada por la disminución del porcentaje de días en tratamiento con antibióticos.

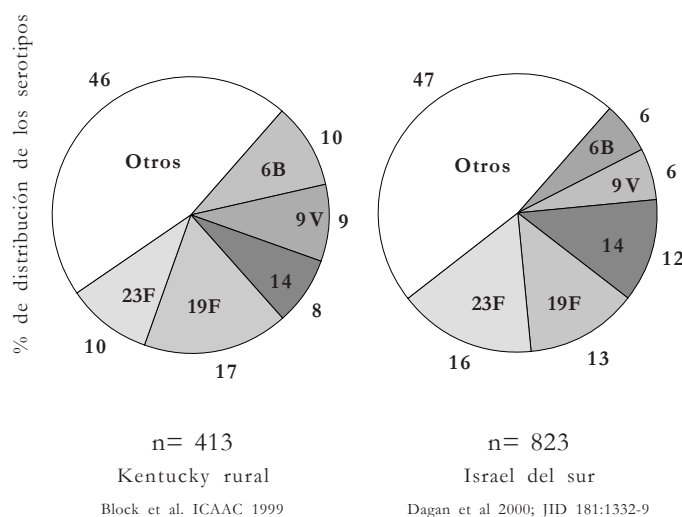
GRÁFICO 4



Cobertura brindada por la vacuna conjugada neumocócica 7, 9 y 11-valente en 821 aislamientos sucesivos del oído medio en el sur de Israel, según su sensibilidad a la penicilina y a otras drogas (basado en la referencia 12).

Pen I= sensibilidad intermedia a la penicilina.
Pen R= completamente resistente a la penicilina.

GRÁFICO 5



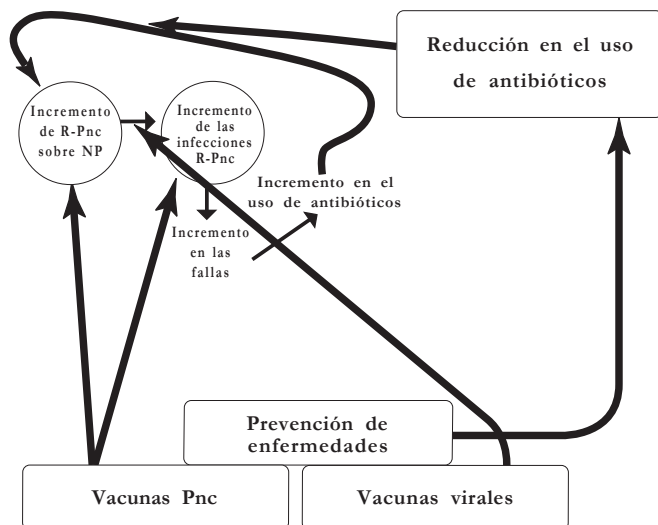
Prevalencia de los serotipos 6B, 9V, 14, 19F y 23 entre los aislamientos de neumococos en otitis medias por timpanocentesis o drenaje espontáneo en el sur de Israel y Kentucky, EE.UU.

cial antes de los 36 meses (Gráfico 3). Los niños no vacunados con la vacuna CRM 9-valente recibieron antibióticos el 6% de los días en esta ventana de edad. Por el contrario, en los receptores de la vacuna, el uso de antibióticos fue un 20% menor. Este hecho no resulta sorprendente si consideramos que la portación nasofaríngea está directamente asociada con el desarrollo de otitis y otras infecciones respiratorias, debido a que la nasofaringe es la puerta de entrada de los patógenos a la vía respiratoria. Por lo tanto, al reducir la portación de neumococos resistentes a los antibióticos, no sólo podemos disminuir la incidencia de enfermedades en general, sino también la de las afecciones causadas por microorganismos resistentes a los antibióticos. Esto no sólo reducirá el uso de estas drogas por la disminución de las enfermedades sino también porque las infecciones que no responden, como la otitis media, que a menudo requiere tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro, también disminuirán.

Este caso se ilustra en el Gráfico 4. En él se demuestra de manera clara en 821 aislamientos neumocócicos sucesivos realizados en líquido del oído medio, que la cobertura conferida por todas las vacunas neumocócicas conjugadas es relativamente pobre para los aislamientos susceptibles a los antibióticos, pero es mejor para las cepas resistentes a la penicilina. Esto se debe a que en todo el mundo la resistencia se limita principalmente a los serotipos 6B, 9V, 14, 19F y 23F, contenidos en todas las vacunas. Estas cinco cepas no sólo son las más resistentes sino también las más importantes en la otitis media aguda (Gráfico 5).

En conclusión, las vacunas neumocócicas conjugadas tienen un impacto importante sobre la portación y propagación de *S. pneumoniae* resistentes a los antibióticos, lo que a su vez podría afectar a las enfermedades causadas por estas cepas responsables del mayor uso de antibióticos. No obstante, para reducir efectivamente el uso de antimicrobianos en estos casos debemos combinar los esfuerzos para prevenir la enfermedad con vacunación, simultáneamente con la disminución del uso innecesario de antibióticos, que es la causa más importante de portación y de enfermedad respiratoria con cepas resistentes (Gráfico 6). ■

GRÁFICO 6



El círculo vicioso del aumento de la resistencia entre los *S. pneumoniae* que colonizan la nasofaringe, causando un incremento de las enfermedades producidas por *S. pneumoniae* resistentes, lo que conduce a mayor uso de antibióticos y, a su vez, promueve mayor resistencia. Este efecto puede reducirse mediante el empleo de vacunas (virales y bacterianas) y evitando el uso innecesario de antibióticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Dagan R, Leibovitz E, Leiberman A, et al. Clinical significance of antibiotic resistance in acute otitis media and implication of antibiotic treatment on carriage and spread of resistant organisms. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:S57-65.
- Dagan R, Fraser D. Conjugate pneumococcal vaccine and antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*: Herd immunity and reduction of otitis morbidity. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:S79-88.
- Dagan R, Melamed R, Muallem M, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174:1271-78.
- Dagan R, Muallem M, Melamed R, et al. Reduction of pneumococcal nasopharyngeal carriage in early infancy after immunization with tetravalent pneumococcal vaccines conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:1060-4.
- Obaro SK, Adegbola RA, Banya WA, et al. Carriage of pneumococci after pneumococcal vaccination. *Lancet* 1996; 348:272.
- Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, et al. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1999; 180:1171-6.
- Kristinsson KG, Sigurdardottir STh, Gudnason Th, et al. Effect of vaccination with octavalent protein conjugated pneumococcal vaccines on pneumococcal carriage in infants [Abstract G-5]. Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto, Ontario, Canada). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997:193.
- Edwards KM, Wandling G, Palmer P, et al. Carriage of pneumococci among infants immunized with a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4 and 6 months of age [Abstract 44]. 37th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (Philadelphia). Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America, 1999:966.
- Dagan R, Zamir O, Tirosh N, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in toddlers vaccinated during infancy with an 11-valent pneumococcal vaccine conjugated to diphtheria and tetanus toxoids [Abstract 47]. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto, Canada). American Society for Microbiology, 2000:236.
- Dagan R, Givon N, Yagupsky P, et al. Effect of a 9-valent pneumococcal vaccine conjugated to CRM₁₉₇ (PncCRM9) on nasopharyngeal carriage of vaccine type and non-vaccine type *S. pneumoniae* (Pnc) strains among day-care center (DCC) attendees [Abst. No. G-52]. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Diego, California). American Society for Microbiology, 1998:299.
- Dagan R, Fraser D, Janco J, et al. Reduction of resistant pneumococcal nasopharyngeal colonization in toddlers attending day care centers after vaccination with 9-valent CRM₁₉₇ conjugate pneumococcal vaccine (pncCRM9). 18th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases, Noordwijk, The Netherlands, May 3-5, 2000.
- Dagan R, Givon-Lavi N, Shkolnik L, et al. Acute otitis media caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in southern Israel: Implication for immunizing with conjugate vaccines. *J Infect Dis* 2000; 181:1322-9.