

¿Regreso de la infección por *Haemophilus influenzae* b?

J. Campos Marqués y B. Aracil García

Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

En un artículo publicado en *JAMA*, en noviembre de 2000 por el Grupo de estudio de vacunas de Oxford, Reino Unido, se concluía que, aunque los niveles de anticuerpos anti-PRP de la vacuna conjugada de *Haemophilus influenzae* serogrupo b (Hib) y la protección clínica contra la enfermedad invasiva tienden a disminuir con el tiempo, este efecto es mínimo por lo que la administración de una dosis de recuerdo no es esencial¹.

En enero de 2003 la revista *The Lancet* publica una primera carta en la que se alerta sobre la continuada amenaza de la enfermedad por Hib en el Reino Unido². Los autores comunican dos casos de epiglotitis y shock séptico causados por Hib ingresados en un período de 2 semanas, ambos bien vacunados según el esquema vigente en el Reino Unido de 3 dosis de vacuna a los 2, 3 y 4 meses de edad. En febrero y mayo de 2003, nuevas cartas y artículos editoriales de la misma revista comunican nuevos casos de fallo vacunal y enfermedad invasiva en niños y orientan hacia sus posibles causas³⁻⁷. Se puede hablar pues de una auténtica situación epidémica de fallos vacunales. Una nueva carta publicada en mayo de 2003 por investigadores holandeses⁸ refiere el retorno de las infecciones por Hib en Holanda.

¿Qué puede haber ocurrido para que los dos países que primero introdujeron la vacunación generalizada frente al Hib en Europa hace 10 años hablen ahora del retorno de la enfermedad invasiva por esta bacteria?

H. influenzae causa dos grandes clases de patologías: la llamada enfermedad invasiva (meningitis, septicemia, epiglotitis, celulitis, neumonía, artritis y otras), casi siempre aguda y grave, debida a cepas productoras de cápsula polisacárida del tipo b u otros tipos capsulares como a, e y f; y la no invasiva, que afecta sobre todo al aparato respiratorio (otitis, sinusitis, conjuntivitis e infecciones bronquiales) y otras mucosas, en general producida por cepas carentes de cápsula polisacárida. Sin embargo,

existen numerosas excepciones, ya que a menudo las cepas no capsuladas causan infecciones invasivas en pacientes con una deficiente respuesta inmunitaria como es el caso de la sepsis neonatal y la neumonía del anciano⁹.

La primera generación de vacunas contra Hib se basaba en la fracción de alto peso molecular del polisacárido capsular; sin embargo, los ensayos clínicos demostraron que esta vacuna era ineficaz en niños de menos de 18 meses de edad, uno de los grupos de mayor riesgo⁹. En la segunda generación, se desarrollaron vacunas conjugadas de antígeno polisacárido capsular con proteínas transportadoras que activaban la memoria inmunológica dependiente de los linfocitos T y provocaban una respuesta activa temprana⁹. Entre las proteínas que se han usado como transportadoras se incluyen los toxoides tetánico y diftérico y una proteína de membrana externa de meningococo. Se evaluaron clínicamente cuatro vacunas conjugadas (PRP-D, PRP-T, PRP-OMC y HbOC), cada una se distingue por su proteína transportadora, el tamaño del polisacárido, el tipo de unión entre el hapteno y la proteína y en la proporción del polisacárido/proteína⁹. Todas fueron bien toleradas y produjeron un alto grado de protección, aunque hay diferencias de la respuesta inmunitaria entre ellas. Inicialmente la vacuna conjugada Hib se administraba en inyección separada pero a partir de 1996 se introdujo la vacuna combinada triple bacteriana (DTP)-Hib en una sola inyección.

Antes de que se administraran las vacunas conjugadas de *H. influenzae* serogrupo b, en Estados Unidos ocurrían alrededor de 8.000 casos de meningitis por Hib y el riesgo de enfermedad invasiva en la población infantil era de uno de cada 200 niños¹⁰. En Europa, la incidencia de la enfermedad invasiva era de 20 a 60 casos por 100.000 niños de menos de 5 años, con amplias variaciones geográficas y con un marcado patrón norte-sur; alrededor del 60% eran meningitis. En España, la incidencia se situaba

Correspondencia: Dr. J. Campos.

Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.
28220 Majadahonda. Madrid. España.
Correo electrónico: jcampos@isciii.es

Recibido en junio de 2003.

Aceptado para su publicación en julio de 2003.

en torno a 15-20 casos/100.000 y circulaban las cepas con mayor grado de resistencia a los antibióticos del mundo¹¹⁻¹³. Los países con altas tasas de vacunación consiguieron reducciones drásticas (90-100%) en la incidencia de la enfermedad invasiva por Hib. En contraste con la incidencia prevacunada señalada, en 1998 en Europa la incidencia bruta por 100.000 niños menores de 5 años era de 1,28 y de 2,88 en los menores de 1 año. En Estados Unidos, después de la vacunación masiva con las vacunas conjugadas, el número de casos de enfermedad invasiva por Hib disminuyó el 99% en 10 años (1987-1997)¹⁰. El impacto mundial de la vacunación es mucho menos optimista ya que en los países más ricos que pueden permitirse los programas de vacunación se estima que se han prevenido unos 40.000 casos de enfermedad invasiva en niños de menos de 5 años al año; sin embargo, a escala mundial ello representa menos del 10% del total de casos¹⁴.

Sin embargo, a pesar de su gran eficacia, se han documentado numerosos casos de fallos vacunales verdaderos, es decir, aparición de enfermedad invasiva por Hib en niños bien vacunados después de transcurrido el tiempo necesario para la respuesta inmunitaria. Hasta el 2002, estos fallos eran en general aislados y sin aparente conexión¹⁵.

En la época posvacunal de las vacunas conjugadas de Hib, la vigilancia cuidadosa de los serotipos de *H. influenzae* causantes de enfermedad invasiva resulta esencial para: a) evaluar la eficacia de la vacuna en la población general y detectar posibles casos de fallo vacunal; b) detectar posibles cambios de la epidemiología de las infecciones invasivas causadas por otros tipos capsulares distintos de b o bien cepas no capsuladas. En niños bien vacunados pueden aparecer casos de enfermedad invasiva, incluyendo meningitis, de *H. influenzae*; esta situación puede o no sugerir un caso de fallo vacunal, ya que puede estar causado por una cepa capsulada distinta de b (sobre todo de a, e y f) o por cepas no capsuladas, lo cual requiere un cuidadoso estudio del laboratorio de microbiología hospitalario y/o la remisión de la cepa a un laboratorio de referencia.

En torno al 40% de los casos previos a esta alarma documentados de fallo vacunal por Hib existen causas aparentes predisponentes como la prematuridad, deficiencia de inmunoglobulinas y otros problemas inmunitarios (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], cáncer)¹⁵. Ello implica que en un número importante de casos no se encuentra ningún factor predisponente. Parte de la experiencia española en fallos vacunales ha sido revisada recientemente¹⁶; de 7 casos de enfermedad invasiva por *H. influenzae* en niños bien vacunados, cuatro se identificaron como Hib por métodos de identificación moleculares. En comparación con cepas Hib prevacunales, las cepas españolas de Hib causantes de fallo vacunal conservaban una estructura genética similar y no podía concluirse

se la aparición de nuevos clones "resistentes" a la vacuna¹⁶. Sólo uno de los niños con fallo vacunal tenía un factor inmunitario predisponente; en todos los fallos vacunales excepto uno, la respuesta inmunitaria en la fase aguda de la enfermedad era insuficiente a pesar de su correcta vacunación¹⁶. Los casos de fallos vacunales no se asociaron a ningún tipo de vacuna concreto, ya que los niños fueron vacunados con distintos tipos de vacunas conjugadas.

Reino Unido y Holanda fueron los primeros países europeos que incorporaron la vacuna conjugada contra Hib en su calendario vacunal en 1992 y 1993, respectivamente. En el Reino Unido, en 1991 se produjeron 907 casos de enfermedad invasiva por Hib; de ellos, 802 (88,4%) en niños de 4 años o menores³. En 1998 se produjeron 38 casos, 22 (57,8%) en niños de 4 años o menores; en 2001 tuvieron 144 casos (62,5% en niños) y 266 en 2002³. La incidencia poblacional más baja fue de 0,65 casos/100.000 niños de menos de 5 años en 1998, pero a finales de 2002 había aumentado a 4,6⁷ que, aunque todavía alejado del 22,9 de 1990, alertó a pediatras, epidemiólogos y microbiólogos. El mayor incremento de los casos se produjo en niños entre 1 y 2 años de vida correctamente vacunados según el esquema vigente en el Reino Unido (3 dosis a la edad de 2, 3 y 4 meses)^{2,4}.

Entre las posibles causas que se han mencionado para explicar el aumento de fallos vacunales en el Reino Unido^{3,5,6} se encuentran:

1. La disminución de la inmunidad de grupo por el descenso de las tasas de cobertura vacunales (lo que no parece ser el caso) o de la eficacia vacunal en presencia de la circulación mantenida de Hib en portadores procedentes de emigrantes no vacunados o adultos.
2. La aplicación de un esquema reducido de vacunaciones sin dosis de recuerdo, útil en los primeros años en que los niños de 1 a 4 años fueron vacunados mediante un programa de *catch up* (en los que se ha demostrado una tasa de anticuerpos superior a los niños vacunados desde la infancia)¹⁷.
3. El uso de vacunas conjugadas de Hib en combinación con otras, sobre todo con vacuna de *Bordetella pertussis* acelular^{2,7}. La vacuna tradicionalmente usada en el Reino Unido es la DTP (celular completa) combinada con Hib (PRP-T) (Aventis-Pasteur®); a partir de 2000 se cambió a DtaP-Hib (PRP-T) (Infanrix®) por problemas de suministro de la primera (Ramsay, comunicación personal).

Numerosos estudios han demostrado que la vacuna contra Hib combinada con con difteria-tétanos-*B. pertussis* acelular es menos inmunógena que la vacuna celular completa; este efecto parece ser dependiente de la dosis y más marcado en esquemas acelerados de vacunación¹⁷⁻¹⁹. La reducción del título de anticuerpos hasta ahora carecía de trascendencia clínica, ya que la respuesta in-

munitaria, aunque menor, parecía suficientemente protectora y capaz de estimular la memoria inmunológica tras la dosis de recuerdo¹⁷⁻¹⁹. Sin embargo, en el Reino Unido, cuya práctica de vacunación no incluye la administración de una dosis de recuerdo en el segundo año de vida, existía desde hace tiempo preocupación por las posibles consecuencias a largo plazo de este hecho¹⁹. Las causas de este problema no están del todo claras; las interferencias inmunológicas podrían atribuirse a la presencia de la proteína transportadora de la vacuna conjugada (como los toxoides tetánico y diftérico), los antígenos purificados del componente acelular de *B. pertussis* o bien otros componentes de la vacuna (estabilizadores, preservativos, coadyuvantes)^{19,20}.

Si bien las vacunas que combinan distintos antígenos se han administrado con éxito en pediatría desde hace más de 50 años, la acelerada incorporación de nuevas vacunas obliga a la administración combinando de un número inusualmente elevado de antígenos. Este hecho eleva de manera considerable la posibilidad de numerosas interacciones²¹⁻²³. Hasta ahora se han desarrollado pocas proteínas transportadoras por lo que la incorporación de nuevas vacunas conjugadas frente a *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae* requiere la administración simultánea de varios antígenos polisacáridos conjugados con la misma proteína transportadora, lo cual podría ocasionar un problema de interferencia en la respuesta inmunitaria. Dagan et al²¹ observaron una considerable disminución de la respuesta inmunitaria frente a Hib tras la vacunación con una vacuna conjugada contra Hib y neumococo, ambas con el toxoide tetánico como proteína transportadora²¹.

Según la hipótesis más aceptada²⁻⁷, el descenso de la respuesta inmunitaria inducida por las vacunas combinadas que contienen *B. pertussis* acelular junto a la no administración de dosis de recuerdo podría explicar el rápido aumento de casos de fallo vacunal. En consecuencia, en el Reino Unido se ha adoptado la decisión de administrar una dosis de recuerdo a lo largo de 2003 a todos los niños entre 6 meses y 4 años⁶; seguramente esta medida se acompañará de cambios en el calendario vacunal. Sin embargo, el estado de protección del huésped es sólo uno de los factores de transmisión epidemiológica; es imprescindible que este factor se asocie a la circulación activa de Hib en portadores sanos (niños y adultos) para que se produzca la enfermedad. En este sentido, será muy interesante conocer los resultados de los estudios de portadores de Hib en la comunidad en marcha en el Reino Unido.

En Holanda, el problema del aumento de los fallos vacunales parece tener un origen distinto al del Reino Unido. Desde 1993 utilizan la vacuna combinada con *B. pertussis* celular completa, con dosis de recuerdo incluida, a los 3, 4, 5 y 11 meses y la vacuna conjugada de Hib (RPT-T) administrada en inyección separada. Aunque se ha mencionado el posible efecto de la administración si-

multánea de la vacuna conjugada contra meningococo C, las razones del aumento del número de casos de fallo vacunal en niños holandeses son todavía casi desconocidas⁸. Los datos iniciales apuntan a que los fallos vacunales tienen un origen más frecuente en zonas con tasas de cobertura vacunal más bajas (Rijkers, comunicación personal).

Hasta ahora no hay evidencia de que la situación descrita, es decir, el aumento epidémico de los fallos vacunales por la vacuna Hib en contraste con los fallos vacunales esporádicos, sea generalizable a otros países. En España no se ha detectado hasta ahora una situación epidémica de fallos vacunales, pero sí que se producen casos de fallos vacunales esporádicos, muchos de los cuales podrían pasar inadvertidos, ya que requieren un cuidadoso estudio microbiológico.

En España se administra ampliamente la vacuna combinada DTP-Hib con *B. pertussis* acelular, recomendada por el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría²⁴ que incluye la administración de una dosis de recuerdo de vacuna Hib a los 18 meses. La situación clínica y epidemiológica descrita es lo bastante seria como para alertar a los pediatras y aconseja realizar un estudio exhaustivo de todas las cepas de *H. influenzae* aisladas de líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o sangre en niños vacunados. Nuevas vacunas y nuevas combinaciones de éstas pueden ser introducidas en el futuro en el calendario vacunal pediátrico. Una de ellas podría ser la llamada vacuna contra la meningitis que incluiría la combinación de vacunas conjugadas contra Hib, meningococo C y neumococo con la misma proteína transportadora. Ello puede aumentar el riesgo de interacciones químicas e inmunológicas^{21-23,25} y una pérdida de eficacia vacunal bien con repercusión clínica (aparición de infecciones graves en niños bien vacunados) o sin ella²⁶. Esto justifica el mantenimiento activo de los sistemas epidemiológicos de vigilancia de las enfermedades infecciosas vacunables^{18,26}. Reino Unido y Holanda, con excelentes sistemas públicos de vigilancia activa, son un buen ejemplo de ello.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heath PT, Booy R, Azzopardi H, Slack MPE, Bowen-Morris J, Griffiths H, et al. Antibody concentration and clinical protection after Hib conjugate vaccination in the United Kingdom. *JAMA* 2000;284:2334-40.
2. Pushparajah K, Ramnarayan P, Maniyar A, Paget R, Britto J. Continued threat of *Haemophilus influenzae* type B disease in the UK. *Lancet* 2003;361:90.
3. Trotter CL, Ramsay ME, Slack MPE. Rising incidence of *Haemophilus influenzae* type b disease in England and Wales indicates a need for a second catch-up vaccination campaign. *Comm Dis Public Health* 2003;6:55-8.
4. Garner D, Weston V. Effectiveness of vaccination for *Haemophilus influenzae* type b. *Lancet* 2003;361:395-6.
5. Steinhoff M, Goldblatt D. Conjugate Hib vaccines. *Lancet* 2003;361:360-1.

6. McVernon J, Heath P. Re-inforcement of Hib immunisation required. *Comm Dis Public Health* 2003;6:2.
7. McVernon J, Andrews N, Slack MPE, Ramsay ME. Risk of vaccine failure after *Haemophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet* 2003;361:1521-3.
8. Rijkers GT, Vermeer-de Bondt P, Spanjaard L, Breukels MA, Sanders EAM. Return of *Haemophilus influenzae* type b infections. *Lancet* 2003;361:1563-4.
9. Campos J, Sáez-Nieto JA. Gram negative infections: *Haemophilus* and other clinically relevant gram negative coccobacilli. En: Cimolai N, editor. *Laboratory Diagnosis of bacterial Infections*. New York: Marcel Dekker, 2001; p. 557-80.
10. CDC. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b invasive disease among infants and children—United States, 1998-2000. *MMWR* 2002;51:234-7.
11. Beni C, Cayla JA, Jansa JM, Maldonado R, Panella H, Rajmil I, et al. Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b y enfermedad meningocócica: incidencia y características en Barcelona, 1994-1995. *Med Clin (Barc)* 1999;112:1-4.
12. Díez-Domingo J, Pereiro I, Morant A, Gimeno C, San-Martín M, González A. Group for the Study of Invasive Diseases. Impact of non-routine vaccination on the incidence of invasive *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease: Experience in the autonomous region of Valencia, Spain. *J Infect* 2001;42:257-60.
13. Campos J, García-Tornel S, Gairi JM. Multiply resistant *Haemophilus influenzae* type b causing meningitis: Comparative clinical and laboratory study. *J Pediatr* 1986;108:897-902.
14. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: Global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:302-17.
15. Heath PT, Booy R, Griffiths H, Clutterbuck E, Azzopardi H, Slack, MPE, et al. Clinical and immunological risk factors associated with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine failure in childhood. *Clin Infect Dis* 2000;31:972-80.
16. Campos J, Aracil B, Román F, Pérez-Vázquez M, and the Spanish collaborative group for Hib vaccine failures. Molecular epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b isolated from clinical cases of conjugate-vaccine failures in children. *J Clin Microbiol* 2003;41:3915-8.
17. Trotter CL, McVernon J, Andrews NJ, Burrage M, Ramsay, ME. Antibody to *Haemophilus influenzae* type b after routine and catch-up vaccination. *Lancet* 2003;361:1523-4.
18. Eskola J, Ölander R, Hovi T, Litmanen L, Peltola S, Käyhty. Randomized trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Lancet* 1996;348:1688-92.
19. Bell F, Heath P, Shackley F, MacLennan J, Shearstone N, Diggle L, et al. Effect of combination with an acellular pertussis, diphtheria, tetanus vaccine on antibody response to Hib vaccine (PRP-T). *Vaccine* 1998;16:637-42.
20. Heath PT, Ramsay ME. *Haemophilus influenzae* type b vaccine-booster campaign. *BMJ* 2003;326:1158-9.
21. Dagan R, Eskola J, Leclerc C, Leroy O. Reduced response to multiple vaccines sharing common protein epitopes that are administered simultaneously to infants. *Infect Immun* 1998;66:2093-8.
22. Decker MD. Principles of pediatric combination vaccines and practical issues related to use in clinical practice. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:S10-8.
23. Andre FE. Development and clinical application of new polyvalent combined paediatric vaccines. *Vaccine* 1999;17:1620-7.
24. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2003. *An Pediatr (Barc)* 2003;58:257-62.
25. Greeberg DP, Feldman S. Vaccine interchangeability. *Clin Pediatr* 2003;42:93-99.
26. Ramsay ME, McVernon J, Andrews NJ, Slack MP. Estimating *Haemophilus influenzae* type b vaccine effectiveness in England and Wales by use of the screening method. *J Infect Dis* 2003;188:481-5.